

Reduktion von Unsicherheiten und Optimierung in der Strahlenbehandlung von Lungentumoren mit Photonen und Protonen



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Physik
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Dagmar Schönenberg

2011

Promotionsgesuch eingereicht am: 10. Oktober 2011

Diese Arbeit wurde von Prof. Dr. Ludwig Bogner angeleitet.

Promotionskolloquium am: 08. Februar 2012

Prüfungsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. Dieter Weiss

1. Gutachter: Prof. Dr. Ludwig Bogner

2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Morgenstern

Weiterer Prüfer: Prof. Dr. Gunnar Bali

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	v
1 Motivation	1
2 Grundlagen	11
2.1 Hochpräzisionsbestrahlung von Lungentumoren	11
2.1.1 Grundlagen der Stereotaxie	11
2.1.2 Die bildgestützte Strahlentherapie - IGRT	13
2.1.3 Strategien für die Bestrahlung beweglicher Ziele	15
2.1.4 Die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren mit 3DCRT	16
2.2 Dosimetrische Herausforderungen an die physikalische Bestrahlungsplanung der Lunge	20
2.3 Dosisberechnungsmethoden und Quellenmodelle	24
2.3.1 Der Pencil Beam Algorithmus	26
2.3.2 Der Collapsed Cone Algorithmus	27
2.3.3 Der Monte Carlo Transportcode XVMC für Photonen	28
2.3.4 Der Monte Carlo Transportcode vmcPro für Protonen	29
2.3.5 Die Quellenmodelle VEFM und VSM	30
2.4 Planverifikationsmethoden	32
2.5 Direkte Monte Carlo Optimierung	34
2.6 Intensitätsmodulierte Protonentherapie	35

2.6.1	Beam Angle Optimization	36
2.6.2	Planungsoptionen für die Spotplatzierung	37
2.7	Das Sekundärmalignomrisiko in der Strahlentherapie	37
2.7.1	Das OED Konzept	40
3	Material und Methoden	41
3.1	Strahlerkopfmodelle und Dosisalgorithmen	41
3.1.1	Validierung der Strahlerkopfmodelle VSM und VEFM	41
3.1.2	Validierung des Strahlerkopfmodells VSM am Beispiel von HNO Tumoren	45
3.1.3	Validierung des VEFM Quellenmodells für die DMCO am Beispiel von Lungentumoren	48
3.1.4	Algorithmenvergleich Monte Carlo (VEFM / XVMC) versus Collapsed Cone bei Lungentumoren	49
3.2	DMCO mit BeamModulator®	50
3.2.1	Kantenüberhöhung im Phantom	50
3.2.2	Kantenüberhöhung im Patienten	51
3.2.3	DMCO in der Lungenplanung	52
3.3	Intensitätsmodulierte Protonentherapie in der ESRT	53
3.3.1	Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens	53
3.3.2	Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens	54
3.4	Verringerung von Unsicherheiten in der IMPT - Dosisapplikation bei bewegten Objekten in der ESRT	56
3.5	Sekundärmalignomrisiken in der ESRT	58
4	Ergebnisse	63
4.1	Strahlerkopfmodelle und Dosisalgorithmen	63
4.1.1	Validierung des Kopfmodells VSM für den SynergyS® Beschleuniger mit BeamModulator® mini MLC . .	63

4.1.2	Validierung des Strahlerkopfmodells VSM am Beispiel von HNO-Tumoren	70
4.1.3	Validierung des Strahlerkopfmodells VEFM für DMCO für den BeamModulator®	80
4.1.4	Validierung des VEFM Quellenmodells für die DMCO am Beispiel von Lungentumoren	83
4.1.5	Algorithmenvergleich Monte Carlo (VEFM / XVMC) versus Collapsed Cone bei Lungentumoren	89
4.2	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit BeamModulator® mini MLC	95
4.2.1	Kantenüberhöhung im Phantom	95
4.2.2	Kantenüberhöhung in der Lungenplanung	96
4.2.3	DMCO in der Lungenplanung	98
4.3	Intensitätsmodulierte Protonentherapie in der Präzisionsbestrahlung von Lungentumoren	100
4.3.1	Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens	100
4.3.2	Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens	104
4.4	Verringerung von Unsicherheiten in der IMPT - Dosisapplikation bei bewegten Objekten in der ESRT	108
4.4.1	Spotplatzierungsmodus	108
4.4.2	Spotgittergröße	112
4.4.3	Spotgitterform	115
4.5	Sekundärärmalignomrisiken in der ESRT	118
4.5.1	Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens	118
4.5.2	Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens	125
4.5.3	Gegenüberstellung der Fallbeispiele	133
5	Diskussion	137
	Abkürzungsverzeichnis	153

Abbildungsverzeichnis	153
Tabellenverzeichnis	158
Literaturverzeichnis	160
Danksagung	171

Zusammenfassung

Die Hochpräzisionsbestrahlung von Lungentumoren stellt die Strahlentherapie aufgrund der Tumorbeweglichkeit, der kleinen Größe des Zielvolumens und der ausgeprägten Inhomogenitäten im Thorax vor besondere Herausforderungen. Nachdem die stereotaktische Strahlenbehandlung lange Zeit aufgrund der hohen Anforderungen an die geometrische Präzision den intrakraniellen Anwendungen vorbehalten war, konnte dieses Behandlungskonzept Mitte der 1990er Jahre auch auf extrakranielle Bereiche ausgedehnt werden, indem stereotaktische Körperrahmen zur Isozentrumslokalisation entwickelt wurden. Durch fortschreitende Entwicklungen im Bereich der bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) können die hohen geometrischen Präzisionsansprüche zunehmend auch rahmenlos realisiert werden. Parallel wurden Strategien zur Bestrahlung beweglicher Zielvolumina entwickelt, die geometrische Unsicherheiten durch intrafraktionelle Thoraxbewegungen minimieren. Raum für Verbesserungen besteht noch auf der dosimetrischen Seite. Die heutige Hochpräzisionsbestrahlung der Lunge basiert auf der dreidimensional konformalen Bestrahlungstechnik (3DCRT), bei der die Läsion aus mehreren Einstrahlrichtungen mit offenen, eng an das Zielvolumen angeformten Feldern bestrahlt wird. Diese Technik resultiert in einer heterogenen Dosisverteilung, bei der die Dosis vom Zentralbereich des Zielvolumens zu den Randbereichen hin stark abnimmt. Die Schonung des Normalgewebes wird auch hier, wie in allen stereotaktischen Strahlentherapiekonzepten, erreicht durch eine enge Begrenzung des bestrahlten Volumens und einem steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens. Dosimetrische Effekte an den Gewebegrenzen zwischen Tumor, Lunge und Knochen, wie beispielsweise fehlendes Sekundärelektronengleichgewicht, stellen hohe Ansprüche an die Dosisberechnungsalgorithmen und induzieren Dosisungenauigkeiten, die die heterogene Dosisverteilung überlagern und von der Tumorbeweglichkeit

innerhalb des Zielvolumens potentiell verstärkt werden. Die Minimierung dieser Effekte zur Wirkungsverbesserung der stereotaktischen Strahlenbehandlung der Lunge kann durch eine Dosishomogenisierung im Zielvolumen zusammen mit einer Erhöhung der Dosisprzision erreicht werden. Ziel der Optimierung der Przisionsstrahlentherapie von Lungentumoren ist die Anhebung der Dosis in den Randbereichen und eine daraus resultierende Dosishomogenisierung auf dem hohen Niveau der Zentraldosis zusammen mit einer Erhöhung der Rechenprzision bei gleicher oder verringelter Lungendosis.

In dieser Arbeit werden Optimierungsmöglichkeiten in der Hochprzisionsstrahlentherapie der Lunge vorgestellt. Durch die Einführung Monte Carlo basierter intensitätsmodulierter Strahlentherapie mit Photonen (IMRT) gelingt es, bei gleichbleibender Lungenbelastung die Dosis in den Randbereichen des Zielvolumens anzuheben und so die Dosis im Zielvolumen gegenüber dem bisherigen Konzept insgesamt zu homogenisieren. Mit der Einführung Monte Carlo basierter intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) kann bei homogenisierter Zielvolumendosis die Lungenbelastung substantiell reduziert werden. Eine in die Evaluation einbezogene Vergleichsstudie des strahleninduzierten Sekundärmalignomrisikos bestigt die Uberlegenheit der Protonentherapie in der Präzisionsbestrahlung der Lunge auch in dieser Hinsicht. Aufgrund der Besonderheiten der Strahlentherapie in der Thoraxregion, wie Gewebebeweglichkeit und ausgeprägte Inhomogenitäten, ist es essentiell, die Unsicherheiten in der IMPT zu minimieren. Dazu wird ein Optimierungsalgorithmus für die Ermittlung der idealen Einstrahlwinkel an die besondere Situation im Thoraxbereich angepasst und adaptiert. Parameter für die Steuerung der Spotplatzierung werden untersucht und für die planimmanente Reduktion von Unsicherheiten geeignet festgelegt.

Alle Dosisberechnungen dieser Arbeit werden mit Monte Carlo Algorithmen simuliert. Für die Berechnung und Optimierung der Protonendosisverteilung steht der Monte Carlo Code VMCpro [27] zusammen mit der Monte Carlo basierten inversen Kernel Optimierung (IKO-p) [61] zur Verfügung. Die Photonendosis wird mit dem Transportcode XVMC [24] simuliert, wobei der Phasenraum der transportierten Photonen mit den Strahlerkopfmodellen VEFM [26] und VSM [90] definiert wird. Die Strahlerkopfmodelle werden anhand der Kriterien der Europäischen Gesellschaft Therapeutischer Radioonkologen (ESTRO), der Amerikanischen Medizinphysikervereinigung (AAPM) und der Internationalen Atomenergie Behörde (IAEA) für den in der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums der Universität Regensburg vorhandenen Beschleuniger mit mini Multilamellenkollimator (mini MLC) kommissioniert. Die Validierung des VSM Strahlerkopfmodells für komplexe IMRT Feldanordnungen mit irregulär geformten Feldsegmenten erfolgt am Beispiel von HNO Tumoren durch messtechnischen Vergleich im Phantom. Mit dem so kommissionierten und validierten VSM/XVMC steht für diesen Beschleuniger ein hochpräzises Monte Carlo Tool als eigenständiges Bestrahlungsplanungssystem mit bestmöglicher Dosisgenauigkeit zur Verfügung. Damit wird auch die dosimetrische Verifikation klinischer IMRT Pläne mit einem mini MLC durch unabhängige Rechnung in der inhomogenen Patientengeometrie möglich. Dies wird am Beispiel von HNO Patienten vorgestellt und Unterschiede zur messtechnischen IMRT Verifikation aufgezeigt.

Die Validierung des VEFM Quellenmodells für irreguläre Feldsegmente mit einem mini MLC erfolgt am Beispiel von Lungentumoren durch Dosisvergleich in der inhomogenen Patientengeometrie mit dem für diesen Beschleuniger dedizierten und präziseren VSM/XVMC. Da das VSM Strahlerkopfmodell für die Berechnung des inversen Kernels für die direkte Monte Carlo Optimierung (DMCO) [15] bislang noch nicht in den Quellcode eingebunden werden konnte, ist der Umweg über die Verwendung des VEFM für die DMCO mit dem mini MLC erforderlich. Durch diese Vorgehensweise wird eine finale Dosiskalkulation mit dem hochpräzisen VSM/XVMC obligat. Es wird durch Vergleich der DMCO Dosisverteilung mit der präziseren finalen Dosisberechnung gezeigt, dass diese Methode für die Anwendung in der intensitätsmodulierten Bestrahlung kleinvolumiger Lungenläsionen geeignet ist und exemplarisch an einem Patientenfall zur Optimierung der Dosisverteilung eingesetzt.

Zur Reduktion von Unsicherheiten in der Protonentherapie wird zunächst die Einstrahlwinkeloptimierung an die spezifischen Erfordernisse für die stereotaktischen Lungenplanung angepasst und adaptiert. Die verzerrende Bewertung von Risikoorganen, Normalgewebe und Tumor durch stark unterschiedliche Gewebedichten und Volumina wird ausgeglichen und die maximalen Schonung der kontralateralen Lunge durch nutzerdefinierten Ausschluss bestimmter Einstrahlrichtungen ermöglicht. Damit steht ein Tool für die Einstrahlwinkeloptimierung in der Hochpräzisionsradiotherapie kleinvolumiger Lungentumoren zur Verfügung, mit dem die Planrobustheit gegenüber inter- und intrafraktioneller Beweglichkeit erhöht werden kann. Zur weiteren Reduktion von Unsicherheiten werden verschiedene Parameter zur Steuerung

der Spotpositionierungen sowie verschiedene Auswahlmodi für die in die Optimierung einbezogenen Spots untersucht und geeignet festgelegt. Als Kriterien werden die zugehörigen Dosisverteilungen und die Variabilität der Spotgewichte herangezogen.

Die Monte Carlo basierte Dosisoptimierung in der stereotaktischen Lungenbestrahlung mit intensitätsmodulierter Protonenbestrahlung bei gleichzeitiger Reduktion von Unsicherheiten wird erfolgreich an zwei Fallbeispielen mit einem medial und einem lateral gelegenen Zielvolumen demonstriert.

In die Evaluierung der IMPT Planqualität wird zusätzlich das strahleninduzierte Sekundärmalignomrisiko einbezogen und mit der Photonen - Bestrahlung verglichen. Hierzu wird die 3DCRT als die Photonen - Bestrahlungstechnik mit dem geringsten Riskio [32] herangezogen. Diese Vergleichsuntersuchung wird für zwei Dosis - Wirkungsbeziehungen durchgeführt, die als obere und untere Grenze für den mit großen Unsicherheiten behafteten, wahren Zusammenhang angesehen werden können. Betrachtet werden sowohl alle soliden Zweittumoren unabhängig von ihrem Entstehungsort als auch ausschließlich Zweittumore der Lunge, dem strahlensensiblen Hauptsrisikoorgan in der Thoraxregion. Eine weitere Differenzierung erfolgt nach Risikobeiträgen der ipsilateralen und der kontralateralen Lungenflügel sowie der Beiträge innerhalb und außerhalb des CT Scanbereiches. Anhand der Dosisverteilungen wird eine räumliche Verteilung der potentiellen Krebsentstehungskeime innerhalb der Lunge ermittelt und visualisiert.

Kapitel 1

Motivation

In Deutschland starben allein im Jahr 2009 über 200.000 Personen an einer Krebserkrankung, jeder vierte Todesfall ist auf diese Krankheit zurückzuführen. Dabei ist das Lungen- und Bronchialkarzinom die am häufigsten aufgetretene Krebsart mit Todesfolge [93] und die dritthäufigste Krebserkrankung in Deutschland [99]. Neben primären Karzinomen werden in der Lunge auch sekundäre Tochtergeschwulste (Metastasen) von anderen Primärtumoren häufig diagnostiziert. Die Behandlung von Lungentumoren oder Lungenmetastasen erfolgt je nach Art und Verteilung des befallenen Gewebes durch Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie. Das Wirkungsprinzip der Strahlentherapie beruht darauf, die Tumorzellen durch eine hohe Strahlungsdosis zu inaktivieren bzw. abzutöten. Gleichzeitig wird das Augenmerk darauf gelegt, gesundes Normalgewebe möglichst effektiv zu schonen. Dabei wird ausgenutzt, dass das umliegende Normalgewebe in der Regel weniger strahlensensibel ist und über bessere Reparaturfähigkeiten verfügt als das Tumorgewebe. Zusammen mit der engen Begrenzung des Strahlenfeldes auf das Zielvolumen, einem steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens und angepassten Fraktionierungskonzepten gelingt es so, das Therapieziel mit geringen und akzeptablen Nebenwirkungen zu erreichen. In Abbildung 1.1 ist der Zusammenhang zwischen biologischer Wirkung und Dosis veranschaulicht. Die für die Inaktivierung bzw. Abtötung von Tumorzellen verantwortlichen Mechanismen weisen die für deterministische Strahlenschäden charakteristischen Merkmale auf. Unterhalb einer Dosisschwelle ist keine Tumorkontrolle möglich. Erst bei Dosen oberhalb dieser Schwelle wird eine zunehmende Zahl Zellen inaktiviert. Die Dosis - Wirkungs-

kurve erreicht einen Sättigungswert, wenn alle Tumorzellen abgetötet sind. Der Dosis - Wirkungsverlauf deterministischer Schäden des Normalgewebes folgt qualitativ dem gleichen sigmoiden Verlauf, jedoch mit je nach Gewebeart höherer Schwelldosis und teilweise flacherem Anstieg der biologischen Wirkung mit zunehmender Dosis. Aus Abbildung 1.1 ist gut ersichtlich, dass hohe Dosen im Sättigungsbereich, die im Tumorgewebe Tumorkontrolle bedeuten, häufig damit einhergehen, dass auch gesunde Gewebezellen im bestrahlten Volumen in nennenswertem Umfang abgetötet werden. Inwieweit sich durch die Schädigung des Normalgewebes klinisch relevante Nebenwirkungen manifestieren, hängt von der betroffenen Lokalisation, dem Organ, der räumlichen Ausdehnung und der verabreichten Dosis ab. Aus der Abbildung 1.1 geht sehr anschaulich hervor, dass eine zu geringe Dosis im Tumorgewebe den Therapieerfolg gefährden kann und Unterdosierungen im Zielvolumen zu vermeiden sind. Die Optimierung der Strahlentherapie verfolgt demnach die beiden großen, gegenläufigen Ziele, einerseits die Dosis im Zielvolumen so zu erhöhen, dass die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit gesteigert werden kann und andererseits die Dosisbelastung des gesunden Gewebes weiter zu verringern, dass Rate und Schwere unerwünschter Nebenwirkungen reduziert und verbessert werden können.

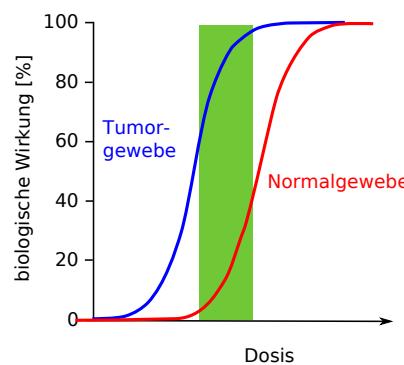


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen applizierter Dosis und daraus resultierender Schäden für Tumor- und Normalgewebe. Typische strahlentherapeutische Dosen liegen in dem grün eingezeichneten Bereich. Geringe Schädigungen des Normalgewebes gehen mit einer mittleren Tumorkontrolle einher, hohe Tumorkontrollraten gehen mit größeren Schädigungen des Normalgewebes einher.

Hohe dosimetrische und geometrische Präzision sind zentrale Anforderungen an die Strahlentherapie. Letztere konnte in den vergangenen Jahren durch die Einführung und rapide Weiterentwicklung der bildgestützten Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) wesentlich verbessert werden. In der IGRT werden bildgebende Verfahren angewendet, wie beispielsweise zwei orthogonale Röntgenaufnahmen des Patienten in Bestrahlungsposition, um die Patientenlagerung zu kontrollieren. Werden Durchleuchtungstechniken oder zeitaufgelöste CT - Studien verwendet, besteht zusätzlich die Möglichkeit, die Beweglichkeit des Tumorvolumens in Behandlungsposition unmittelbar vor der Bestrahlung festzustellen und zu evaluieren. Im Bereich der stereotaktischen Präzisionsbestrahlungen ermöglichen diese Fortschritte die Ablösung der rahmenbasierten Stereotaxie, bei der spezielle stereotaktische Lagerungshilfen verwendet werden, durch die rahmenlose Präzisionsbestrahlung, bei der die Einstellung und Kontrolle der korrekten Position des Zielvolumens durch CT - Bildgebung, in Ausnahmen durch orthogonale planare Aufnahmen, unmittelbar vor der Bestrahlung erfolgt. In der rahmenlosen Präzisionsbestrahlung können mittlerweile vergleichbare Genauigkeiten erzielt werden [13].

Für die hochpräzise Bestrahlung kleinvolumiger Läsionen in der Lunge wird derzeit eine dreidimensional konformale Kreuzfeuertechnik (3DCRT) angewendet, deren Grundlage 1994 erstmals von Lax und Blomgren beschrieben wurde [47]. Die Dosis im Zentrum des Zielvolumens ist stark überhöht und fällt zu den Randbereichen des Zielvolumens hin stetig ab. Abbildung 1.2 zeigt ein Dosisquerprofil dieser Technik. Diese heterogene Dosisverteilung wird in Situationen als vorteilhaft angesehen, in denen der Zentralbereich des Tumors aufgrund hypoxischer oder anoxischer Areale strahlenunempfindlicher ist, als die besser oxigenierten Randbereiche [48].

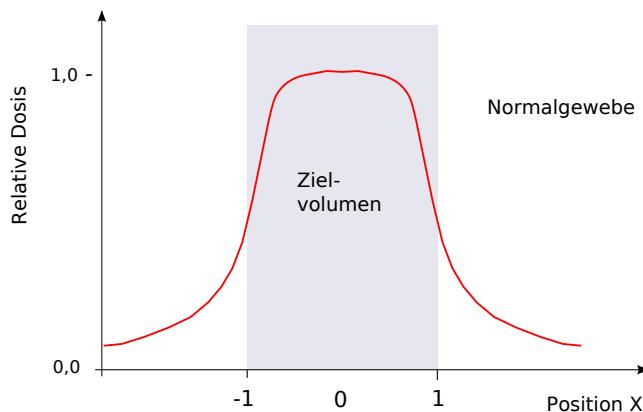


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung des Dosisquerprofils der 3DCRT Bestrahlungstechnik für kleinvolumige Lungenläsionen.

Der dichteheterogene Thoraxbereich stellt für die Dosisberechnungsalgorithmen eine große Herausforderung dar. Typischerweise ist das Tumorgewebe eingebettet in Lungengewebe, so dass sich Risikoorgane wie Lunge und Herz in direkter Nachbarschaft zum Zielvolumen befinden und die Strahleintrittspfade durch Thoraxwand, Rippen und Lungengewebe sehr inhomogen sind. Insbesondere Gewebegrenzen zwischen Lungengewebe geringer Dichte, Weichteilgewebe mit mittlerer Dichte und Knochen mit hoher Dichte sind dosimetrisch problematisch. In der Lungenplanung kommt erschwerend hinzu, dass die Gewebegrenze zwischen Tumorgewebe und Lungengewebe im Planungszielvolumen verläuft und dort die Situation verkompliziert. Die Dosis an den Gewebegrenzen wird in der Regel durch das Planungssystem nicht korrekt wiedergegeben. Dies ist umso problematischer, da diese Grenzbereiche im Zielvolumen einen sehr hohen Anteil am geringen Gesamtvolume der Läsion einnehmen. Höchste dosimetrische Genauigkeitsansprüche können in dieser Situation nur mit Hilfe von Monte Carlo Simulationen erfüllt werden.

Eine Verbesserung der physikalischen Dosisverteilung ist denkbar durch die Verwendung neuer Bestrahlungsstrategien für die Präzisionsbestrahlung der Lunge, wie beispielsweise den Übergang von offenen Feldern hin zur Verwendung intensitätsmodulierter Strahlenfelder mit Photonen oder Protonen (IMRT, IMPT). Die intensi-

tätsmodulierte Strahlentherapie verspricht die Option, durch Kantenüberhöhung die Dosis in den Randbereichen des Zielvolumens anzuheben, ohne die Lungenbelastung zu vergrößern, und auf diese Weise die Planqualität zu verbessern [14]. Abbildung 1.3 zeigt ein derart optimiertes ideales Dosisquerprofil.

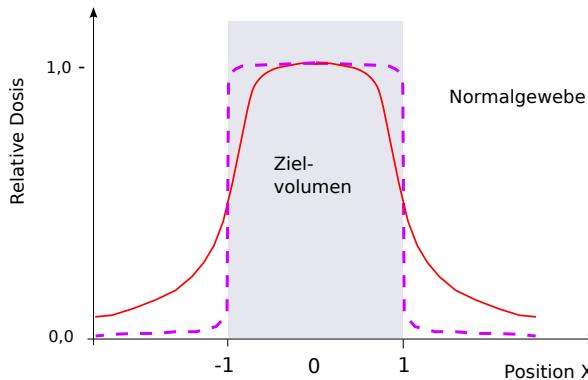


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung verschiedener Dosisquerprofile für kleinvolumige Lungenläsionen. Im Vergleich die bisherige 3DCRT Bestrahlungstechnik (rot) sowie eine Dosisverteilung mit homogenisierter PTV Dosis bei gleicher oder geringerer Lungendosis (gestrichelt).

Die Dosishomogenisierung auf dem hohen Niveau der Zentralbereichsdosis bietet die Möglichkeit, die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit steigern, insbesondere in Fällen, in denen sich strahlenunempfindlichere Tumorzellen nicht nur im Zentralbereich, sondern auch in den Randbereichen des Zielvolumens befinden können.

Für die Intensitätsmodulation sind wegen der geringen Größe der Lungenläsionen kleine Feldsegmente (IMRT) bzw. kleine Spotgrößen (IMPT) erforderlich, um die Intensitätsmodulation mit der nötigen Feinheit erzeugen zu können. Die hierfür notwendige Hardware steht seit einiger Zeit in Form von Multilamellenkollimatoren (MLCs) mit wenigen Millimeter breiten Lamellen bzw. Protonenadelstrahlen mit einigen Millimeter breiten Strahlquerschnitten zur Verfügung. Für die inverse Planung mit kleinvolumiger Intensitätsmodulation im Lungenbereich ist eine hohe Dosisgenauigkeit von großer Bedeutung um systematische Fehler und Konvergenzfehler, die ein Dosisoptimum für eine unkorrekte Dosis darstellen, zu vermeiden [40]. Daher ist in diesen Fällen die korrekte Strahlerkopfmodellierung für Planungssysteme bzw. die korrekte Phasenraumdefinition für Monte Carlo Simulationen, die die Energie- und

Richtungsverteilung der einfallenden Strahlungsteilchen definiert, von hoher Relevanz. Sie kann je nach Strahlerkopfdesign eine große Herausforderung darstellen.

Bei der Verwendung von Protonen eröffnet sich aufgrund ihres charakteristischen Tiefendosisverlaufs weiteres Optimierungspotential in der Strahlentherapie. Protonen verfügen als einfach geladene Teilchen über eine endliche Reichweite in Materie, die direkt mit der Protonenenergie korreliert und darüber gesteuert werden kann. Der Tiefendosisverlauf ist charakterisiert durch den Bragg Peak am Ende der Reichweite. Abbildung 1.4 zeigt den typischen Tiefendosisverlauf von Protonen im Vergleich zu ultraharten Photonen.

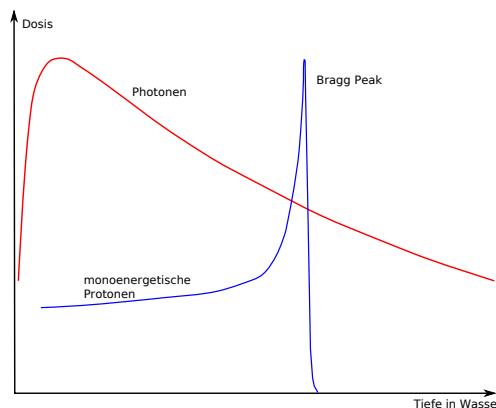


Abbildung 1.4: Relative Tiefendosiskurve von monoenergetischen Protonen mit ihrem typischen Bragg Peak am Ende ihrer Reichweite im Vergleich zu ultraharter Photonenstrahlung.

Dieses physikalische Verhalten wird für die Strahlentherapie ausgenutzt, indem die Lage des Bragg Peaks an die Tumorlage angepasst wird. Die präziseste Applikationstechnik in der Protonenbestrahlung ist das punkt- oder spotweise Abtasten des Zielvolumens mit dünnen Protonennadelstrahlen (Pencil Beam Scanning, Spot Scanning). Durch unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Spots kann die Intensität des Strahlenfeldes moduliert werden (IMPT).

In dem dichteheterogenen Thoraxbereich stellen Bestrahlungen mit Protonen eine Herausforderung dar. Es besteht besondere Sensitivität der Protonen gegenüber

Dichteänderungen entlang ihres Pfades im Gewebe. Die Weglänge der Protonen skaliert direkt mit der Dichte des wechselwirkenden Materials. Ändert sich die Dichte entlang des Protonenpfades, ändert sich entsprechend die Eindringtiefe der betroffenen Protonen. Dadurch wird die Position des Bragg Peaks verschoben bzw. Spots werden degradiert, das heißt, der Bragg Peak wird longitudinal „auseinandergezogen“ wobei sich im Extremfall auch zwei getrennte Spots ausbilden können. Schiebt sich beispielsweise eine Rippe durch die Atembeweglichkeit in den Strahlengang eines Protonennadelstrahls, verkürzt sich dessen Eindringtiefe in den Körper und die Spotposition wird entsprechend verschoben. Abbildung 1.5 zeigt die Isodose eines degradierten Bragg Peaks.

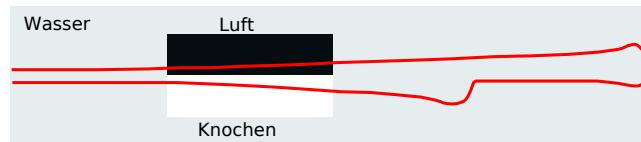


Abbildung 1.5: Isodose eines 150 MeV Protonennadelstrahls, der in einem Wasserphantom auf Knochen und Lungengewebe trifft, deren Gewebegrenze parallel zum Nadelstrahl verläuft. Grafik nach [27].

Hierdurch entstehen Unsicherheiten über die genaue Dosisdeposition. Das „Repainting“, das mehrfache Bestrahlen der einzelnen Spotpositionen mit jeweils nur einem Bruchteil der Spotdosis, stellt eine zuverlässige Möglichkeit dar, den Einfluss intrafraktioneller Tumorbeweglichkeit zu minimieren [111]. Parallel dazu ist es sinnvoll, diese Unsicherheiten bereits auf Planungsebene zu adressieren und zu minimieren, indem Spotpositionen und Einstrahlwinkel so optimiert werden, dass sie unempfindlich gegen Bewegungsunsicherheiten sind. Durch die Beweglichkeit des Lungentumors während der Bestrahlung können bei der sequentiellen Abstrahlung mehrerer Feldsegmente bzw. diskreter Protonenspots aus derselben Einstrahlrichtung unerwünschte Überlagerungseffekte zu Unter- oder Überdosierungen führen. Diese Problematik muss adressiert werden, wenn bewegliche Targets intensitätsmoduliert bestrahlt werden sollen.

Kontinuierliche Verbesserungen im historischen Verlauf der Strahlentherapie führ-

ten zu verbesserten Therapieerfolgen mit höheren Tumorkontrollraten und verlängerter mittlerer Überlebensdauer der Tumorpatienten, so dass neben dem zu erwarteten Therapieerfolg und den akuten Nebenwirkungen zunehmend auch verzögert auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie zur Beurteilung der Planqualität herangezogen werden. Strahleninduzierte Sekundärtumorenhören in diese Kategorie. Sie manifestieren sich klinisch erst nach mehrjähriger Latenzzeit und gewinnen mit längerer Überlebensdauer der Tumorpatienten zunehmend an Bedeutung. Die Evaluierung verschiedener Bestrahlungsstrategien sollte daher in Zukunft immer auch den Vergleich des strahleninduzierten Sekundärmalignomrisikos beinhalten. Der Risikovergleich kann mit dem Konzept der Organ Equivalent Dose (OED) elegant durchgeführt werden, indem die OEDs aus den verschiedenen Dosisverteilungen berechnet und miteinander verglichen werden [84]. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass der *absolute Wert* des Sekundärkarzinomrisikos in diesem Vergleich außen vor bleibt und die damit verbundenen großen Unsicherheiten in den Risikovergleich nicht eingehen.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung von Optimierungsmöglichkeiten in der Hochpräzisionsstrahlenbehandlung der Lunge. Ausgehend von aktuellen Bestrahlungsstrategien, die auf der dreidimensional konformalen Bestrahlungstechnik (3DCRT) beruhen, werden diese durch Einführung intensitätsmodulierter Strahlenfelder weiterentwickelt. Neben der intensitätsmodulierten Bestrahlung mit Photonen mit einem mini MLC (IMRT) wurde auch die Intensitätsmodulation mit Protonen (IMPT) untersucht. Um eine hohe dosimetrische Präzision sicherzustellen, werden alle Dosisberechnungen mit Monte Carlo Algorithmen simuliert, deren Quellenmodelle zuvor validiert wurden. Zur Reduktion von Unsicherheiten in der Protonentherapie wird ein Optimierungsalgorithmus für die Ermittlung der idealen Einstrahlwinkel an die besondere Situation im Thoraxbereich angepasst und adaptiert. Parameter zur Steuerung der Spotpositionierungen sowie verschiedene Auswahlmodi für die in die Optimierung einbezogenen Spots werden untersucht und für die planimmanente Reduktion von Unsicherheiten geeignet festgelegt. In die Evaluierung der IMPT Planqualität wird zusätzlich das strahleninduzierte Sekundärmalignomrisiko einbezogen und mit der Photonen - Bestrahlung verglichen. Ziel ist eine verbesserte physikalische Dosisverteilung, die bei gleichbleibender Lungenbelastung die Dosis in den Randbereichen des Zielvolumens anhebt und die Dosis im Zielvolumen gegenüber dem bisherigen

Konzept insgesamt homogenisiert und so potentiell die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit steigert bzw. die Nebenwirkungen verringert.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Hochpräzisionsbestrahlung von Lungentumoren

2.1.1 Grundlagen der Stereotaxie

Im Gegensatz zur konventionellen fraktionierten Strahlentherapie wird die Schonung des Normalgewebes bei der stereotaktischen Strahlenbehandlung nicht in erster Linie durch Fraktionierung erreicht, sondern durch maximale Präzision und steile Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens. Die Fraktionierung in der konventionellen Strahlentherapie trägt aufgrund der unterschiedlichen Strahlensensibilität von Tumor- und Normalgewebszellen zur Schonung des gesunden Gewebes und so zur Verringerung der Nebenwirkungen bei. Die gesunden Zellen können sich von der Strahlenwirkung zwischen zwei Fraktionen besser erholen und entstandene Schäden besser reparieren als Tumorzellen. Die Normalgewebszellen haben bis zur nächsten Fraktion die Strahlenschäden ganz überwiegend repariert, die Tumorzellen nicht. Auf diese Weise gelingt es, das Normalgewebe zu schonen und gleichzeitig Tumorkontrolle zu erzielen. Bei stereotaktischen Präzisionsbestrahlungen mit steilem Dosisabfall vom Zielvolumen zum gesunden Gewebe entfällt die Notwendigkeit von geringen Fraktionsdosen zur Schonung des Normalgewebes. Hier kann die Strahlenbehandlung zu Gunsten einer verringerten Gesamtbehandlungsdauer hypofraktioniert mit hohen Einzeldosen durchgeführt werden. Hohe Fraktionsdosen erhöhen den Anteil letal geschädigter Tumorzellen und eine

kurze Behandlungsdauer verringert Repopulationseffekte und Reoxygenierungseffekte. Somit wird die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erhöht, also der Behandlungserfolg verbessert.

Stereotaktische Bestrahlung war lange Zeit intrakraniellen Anwendungen vorbehalten, da Zielvolumina in dieser Region aufgrund des starren Zusammenhangs zwischen den Hirnstrukturen einerseits und dem knöchernen Schädel andererseits präzise fixiert werden können. Die Fixierung des Schädels erfolgt beispielsweise mit Hilfe eines an der Kalotte festgeschraubten Fixierungsringes, an den ein Rahmen mit stereotaktischem Koordinatensystem befestigt ist, welches der Tumorlokalisierung und der Definition der Isozentrumposition dient. Auch präzise Maskensysteme und Beißblöcke kommen zum Einsatz. Die stereotaktische Fixierung dient der reproduzierbaren hochpräzisen Lagerung, so dass zielgenau bestrahlt werden kann. Eine weitere Voraussetzung für stereotaktische Strahlanwendungen ist eine für die hohe Präzision von kleinen Strahlenfeldern geeignete Strahlenquelle. Bei den Linearbeschleunigern ist hier besonders die Isozentrumsgenauigkeit und die Genauigkeit der feldformenden Elemente von Bedeutung.

Fortlaufende Entwicklungen in der Strahlentherapie hin zu mehr Präzision ermöglichen mittlerweile auch die Übertragung dieser Vorteile auf extrakranielle Anwendungsbereiche. Zubehör für die Präzisionslagerung bei der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie (ESRT) wurde entwickelt (z.B. der Body Frame [47, 110]). Der Rahmen verfügt über ein integriertes Referenzsystem, das zur Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten verwendet wird. Der Patient liegt auf einer an seine Körperkontur angeformte Vakuummatrize, der u-förmige Rahmen wird über den Patienten an der Vakuummatrize befestigt. Das Planungs - CT und die Lagerung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch erfolgt mit diesem Rahmen, der für die eigentliche Bestrahlung wieder abgenommen wird, um Streuung der eintretenden Strahlung am Rahmen zu vermeiden. Ein wesentlicher Unterschied zur intrakraniellen Stereotaxie mit seiner starren Geometrie ist im extrakraniellen Bereich die interne Tumorbeweglichkeit relativ zu knöchernen und äußereren Strukturen. So sind die Ungenauigkeiten, die durch Patientenlagerung im Body Frame und die Ausrichtung desselben auftreten können klein im Vergleich zur Tumorbewegung [49]. Strategien, diese Herausforderung zu adressieren werden in Kapitel 2.1.3 vorgestellt. Sie basieren im wesentlichen auf Fortschritten im Hard- und Softwarebereich der Bestrahlungsgeräte und der Bildge-

bung, insbesondere der Atemtriggerung, der MLC- oder Bestrahlungstischverfolgung (Tracking), 4D Bildgebung und der bildgestützten Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT), sowie neuerdings auch Tomotherapie und Cyberknife.

Die Fortschritte in der IGRT ermöglichen auch eine zunehmende Ablösung der rahmenbasierten Stereotaxie durch die rahmenlose Präzisionsbestrahlung, mit der mittlerweile vergleichbare Genauigkeiten erzielt werden können [13].

2.1.2 Die bildgestützte Strahlentherapie - IGRT

Die bildgestützte Strahlentherapie umfasst verschiedene bildgebende Methoden, mit denen die Lage und Beweglichkeit des Tumorvolumens in Behandlungsposition unmittelbar vor der Bestrahlung festgestellt und evaluiert werden kann. Sie dient sowohl der Lagerungskontrolle als auch der Bestrahlungsdokumentation und ermöglicht eine hohe Genauigkeit in der interfraktionellen Lagerungsreproduzierbarkeit und Präzisionsbestrahlungen. Am weitesten verbreitet ist *planare* Bildgebung entweder mit dem Therapiestrahl oder einer in die Gantry^a integrierten Röntgenröhre mit gegenüberliegendem Bilddetektor. Die Photonenergien des Therapiestrahls liegen im MeV - Bereich und liefern eine deutlich schlechtere Bildqualität, als dies mit Röntgenstrahlung möglich ist, deren Photonenergien im Bereich bis 120 keV liegen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von MeV - Bildgebung oder keV - Bildgebung. Mit zwei orthogonalen Aufnahmen wird die Isozentrumslage kontrolliert und ggf. korrigiert. Die Korrekturparameter werden in der Regel softwareunterstützt aus der Abweichung der Ist-Lage von Referenzstrukturen von der Soll-Lage aus dem Planungs - CT bestimmt. Referenzstrukturen sind meistens die knöchernen Strukturen in der Region des Zielvolumens, aber auch in das Zielvolumen implantierte röntgendichte Marker kommen zunehmend zum Einsatz. Durch Umstellen der Röntgeneinrichtung auf Durchleuchtungsmodus kann die Tumorbeweglichkeit aus verschiedenen Gantrywinkeln heraus dargestellt werden, typische Gantrywinkel sind 0° und 90°. Es besteht die Möglichkeit, diese in der Software mit den eingezeichneten Zielvolumenkonturen zu überlagern und zu evaluieren.

Neben der planaren Bildgebung stehen die Modalitäten der dreidimensionalen Bildgebung zur Verfügung. Die modernen Linearbeschleuniger verfügen i.d.R. über Fächerstrahl CT Modalität (Cone Beam CT) bei der mit der integrierten Röntgen-

^aTragarm des Beschleunigers

röhre eine Rotation der Gantry um den Patienten gefahren und ein 3D Bilddatensatz erstellt wird. Auch steht in manchen Kliniken ein CT im Bestrahlungsraum direkt zur Verfügung (CT on rails), mit dem der Patient auf dem Bestrahlungstisch in seiner Behandlungsposition gescannt wird. Softwaregestützte 3D Fusionierung des tagesaktuellen CT mit dem Planungs CT bestimmt die Korrekturparameter, mit denen die Patientenlagerung angepasst werden muss. Je nach Patiententisch wird unterschieden zwischen 3D und 6D Korrektur, wobei die 6D Variante zusätzlich zu den 3 Raumrichtungen der 3D Variante die Rotationsparameter „Pitch^b“, „Roll^c“ und „Rotate^d“ beinhaltet.

2.1.2.1 4D Bildgebung

Für die Bestrahlungsplanung ist gerade im Thoraxbereich die 4D Bildgebung zur Evaluation der internen Tumorbeweglichkeit von großem Wert, die das gescannte Körpervolumen in verschiedenen Atemphasen darstellt. Dazu wird parallel zur Datenakquisition der Atemzyklus des Patienten registriert und für jede einzelne Atemphase wird ein 3D Datensatz erstellt, für dessen Rekonstruktion jeweils nur die Daten dieser Atemphase herangezogen werden. Die Darstellung einer transversalen, coronalen oder saggitalen Schicht in allen Atemphasen hintereinander im Film - Modus einschließlich der Überlagerung mit eingezeichneten Konturen ist technisch möglich. So kann auch die Tumorbewegung innerhalb der eingezeichneten Zielvolumenkontur visuell beurteilt werden. Auch die Bewegung von Risikoorganen relativ zum überlagert dargestellten Hochdosisbereich kann visualisiert werden. Die Bestrahlungsplanung erfolgt auch bei der 4D Bildgebung auf einem einzigen 3D Datensatz. Hier kann ein 3D Datensatz einer Atemphase ausgewählt werden, es kann aus allen CT Datensätzen ein „maximum intensity projection“ Datensatz erzeugt werden, der jedem einzelnen Voxel jeweils den höchsten HU Wert aller Atemphasen zuordnet oder aber auch ein „average CT“, der jedem einzelnen Voxel jeweils den aus allen Atemphasen gebildeten Durchschnittswert dem Voxel zuordnet, kann erstellt werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, prospektiv die Datenakquisition mit dem Atemzyklus zu triggern. Dieser Modus ist bei der Röntgencomputertomografie dosissparender und insbesondere dann interessant, wenn auch eine atemgetriggerte Bestrahlung

^bPitch: kopf-fußwärts Neigung

^cRoll: rechts-links Neigung

^dRotate: Rotation um die Tischrotationsachse

durchgeführt werden soll.

Wie im Einzelnen die Möglichkeiten, die die 4D Bildgebung bieten eingesetzt werden, hängt stark von der Strategie ab, mit der bewegliche Ziele bestrahlt werden sollen.

2.1.3 Strategien für die Bestrahlung beweglicher Ziele

Grundsätzlich gibt es für Bestrahlungen im Thoraxbereich verschiedene Strategien, der Atembeweglichkeit des Zielvolumens und der Risikoorgane zu begegnen. Die einfachste Variante ist die freie Atmung des Patienten während der Bestrahlung. Sie kommt vornehmlich zum Einsatz bei Läsionen mit geringer Beweglichkeit im Atemzyklus und Bestrahlung mit offenen Feldern. Um Unterdosierungen zu vermeiden wenn sich der Tumor aus dem Strahlenfeld heraus bewegt, werden die Strahlenfelder von vornherein so groß geöffnet, dass sich der Tumor zu jeder Zeit vollständig im Strahlenfeld befindet. Dazu wird zur Definition des Planungszielvolumens PTV ein Sicherheitssaum zum klinischen Zielvolumen CTV hinzugegeben, der die Tumorbeweglichkeit und die Lagerungsunsicherheit vollständig beinhaltet. Die Bestrahlungsplanung orientiert sich an diesem Planungszielvolumen. Um die Atembewegung einzuschränken kann zusätzlich der Thorax des Patienten mit einem Bügel fixiert werden, so dass nur noch eine flache Atmung möglich ist. Planung und Bestrahlung erfolgt analog zur freien Atmung.

Eine andere Strategie, mit beweglichen Zielen umzugehen bieten die verschiedenen Variationen der aktiven und passiven „Breath hold“ Techniken [109, 54] , durch die die Tumorbewegung im Vergleich zur freien Atmung deutlich reduziert wird. Neben der freien, vorher eingebüßten Technik des Atem Anhaltens in tiefer Inspiration [109] kommen bei den Breath hold Techniken auch Spyrometer zum Einsatz, die in der passiven Variante die Luftpengenzu- und -abfuhr aufzeichnen und in einer Atemkurve visualisieren. Der Patient atmet ein und hält nach Aufforderung für die Dauer der Bestrahlung, gegebenenfalls mit einigen Unterbrechungen, die Luft an und so die Atemkurve innerhalb eines vorher definierten Korridors. Verlässt die Atemkurve den Korridor, wird die Bestrahlung unterbrochen. Die Atemkurve ist für den Patienten während der ganzen Zeit sichtbar und unterstützt ihn so, die richtige Atemtiefe zu finden und zu halten. Bei der aktiven Technik ist der Aufbau vergleichbar, jedoch ist

in diesem Fall die Ausatmung durch ein Stoppventil limitiert, so dass eine definiertes Luftvolumen für die Bestrahlung in der Lunge verbleibt. Beide Techniken erfordern eine aktive Mitwirkung durch den Patienten und werden bereits vor und für die Erstellung des Planungs - CT eingesetzt, so dass das Planungs - CT den Tumor in der Bestrahlungsposition darstellt.

Als weitere Strategie steht die atemgetriggerte Bestrahlung zur Verfügung, bei der die Strahlung nur während eines bestimmten Zeitraums im Atemzyklus Strahlung appliziert wird. Der Atemzyklus wird über externe Markierungen auf dem Thorax erfasst, die die Bewegung des Brustkorbes registrieren. Es verbleibt eine „Restunsicherheit“ über die Korrelation zwischen der internen Tumorbewegung mit der externen Markerbewegung, die in der PTV Definition berücksichtigt werden muss. Die Atemtriggerung kann kombiniert werden, mit den „Breath hold“ Techniken um so die Bestrahlungsdauer zu verkürzen.

Allen Verfahren ist gemein, dass die verbleibende Tumorbewegung in der 4D Bildgebung evaluiert wird und die PTV Definition diese vollständig erfasst.

In der Protonentherapie wird in der Pencil Beam Scanning Technik die Strategie des sogenannten „Repaintings“ erfolgreich eingesetzt, um Interplayeffekte durch eine verbleibende Tumor(rest)bewegung effektiv zu minimieren [111]. Dabei wird jede Spotposition mehrfach (typisch fünf- bis zwanzigmal) angesteuert wobei jedesmal nur ein entsprechender Teil der Gesamtdosis des Spots appliziert wird. Da sich die Zeitskalen der Tumorbewegung (wenige Sekunden) und der Spotpositionierung (eine Millisekunden) um 2 bis 3 Größenordnungen unterscheiden, ist diese Strategie sehr effektiv [111]. Das Repainting führt zur Verlängerung der Bestrahlungsdauer.

2.1.4 Die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren mit 3DCRT

Ermutigt durch die guten Erfolge der intrakraniellen Stereotaxie mit seinen hohen Tumorkontrollraten bei gleichzeitig sehr geringen Nebenwirkungen [22] wurden Fraktionierungskonzepte mit sehr hohen Fraktionsdosen für die kleinvolumige lokale Bestrahlung von Leber- und Lungenläsionen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle entwickelt. Das in der Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg angewandte Konzept zur stereotaktischen Bestrahlung von Lungenläsionen beruht auf den methodo-

logischen Überlegungen zur ESRT von Lax und Blomgren [47], die von verschiedenen Gruppen weltweit übernommen wurden (z.B. Würzburg, Heidelberg, Kyoto und Indiana [35, 62, 96, 110]) und die hier kurz vorgestellt werden:

Es liegt die theoretische Überlegung zugrunde, dass bei einer isotropen Bestrahlung des Targets mit vielen nonkoplanaren kreisförmigen Feldern, ein kugelförmiger Tumor homogen bestrahlt wird, wenn der Feldradius gleich dem Radius des Zielvolumens ist. Ausgehend von dieser Überlegung konnte gezeigt werden, dass bei gleicher Mindestdosis im Zielvolumen die periphere Dosis außerhalb des Zielvolumens gleich bleibt, wenn der Feldradius um 10% beziehungsweise auch um 20% verringert wird und die Felder um 30% respektive 80% stärker gewichtet werden. Auf diese Weise kann bei gleicher Mindestdosis im Tumorrandsbereich und gleicher peripherer Dosis außerhalb des Tumors die Dosis im Zentralbereich des Zielvolumens eskaliert werden.

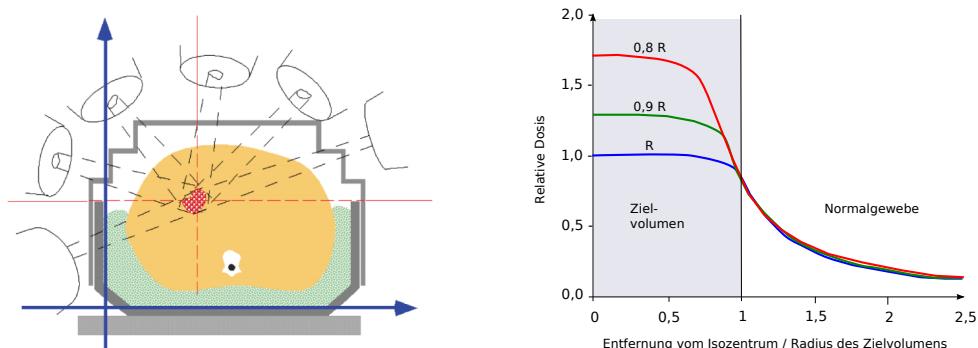


Abbildung 2.1: Links: 3DCRT Bestrahlungstechnik (Grafik aus [46]); Rechts: Relative Dosisverläufe bei isotropischer Feldanordnung (Dosisverläufe nach [47]).

Dieses Konzept ist von Vorteil in Situationen, in denen der zentrale Teil des Zielvolumens anoxisch oder hypoxisch ist und deswegen eine geringere Radiosensitivität aufweist. In der Praxis ist es in der Regel nicht möglich, eine isotrope Winkelverteilung der Einstrahlrichtungen zu erzielen. Eintrittspforten entlang der Körperlängsachse führen aufgrund des Tiefendosisverlaufs im Patienten zu unerwünschten Dosisspitzen im Normalgewebe, insbesondere wenn der Weg im Körper bis zum Zielpunkt zu lang wird. Der in Betracht kommende Winkelbereich in cranio-caudaler Richtung ist aus diesem Grund stark eingeschränkt. Je stärker der Winkelbereich in einer Richtung eingeschränkt ist, desto stärker wirkt sich die Feldverkleinerung auf die Targetabdeckung

in dieser Richtung aus. In diesem Fall nimmt sowohl die periphere Dosis außerhalb des Zielvolumens ab als auch die Targetabdeckung im Randbereich des Zielvolumens. Um in der Praxis Unterdosierungen des Tumors zu vermeiden, erfolgt die Dosisbeschreibung auf eine eng das Zielvolumen umschließende Isodose, die die Minimaldosis im PTV repräsentiert. Basierend auf dieser Methode wird die Gesamtdosis in 3 Fraktionen typischerweise mit 12 Gy (70% Isodose) oder 12,5 Gy (65% Isodose) appliziert. Dies entspricht einer Dosis von 17,14 Gy bzw. 19,23 Gy im Dosismaximum.

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Therapieerfolg und applizierter Dosis im Zielvolumen kann eine weitere Wirkungsverbesserung der ESRT erwartet werden, wenn die Dosis in den Randbereichen des Zielvolumens weiter angehoben werden kann bei gleicher oder idealerweise sogar reduzierter Lungenbelastung. Insbesondere in Fällen, in denen auch in den Randbereichen weniger strahlensensible Tumorzellen auftreten können ist eine auf dem hohen Niveau des Zentralbereiches homogenesierte Dosis von Vorteil. Diese verbesserte Dosisverteilung kann dazu genutzt werden, die Zielvolumendosis weiter zu eskalieren (bei gleicher Lungendosis) und die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit zu erhöhen, sie kann ebenfalls dazu genutzt werden, die Lungendosis zu verringern (bei gleicher Zielvolumendosis) und die Nebenwirkungen reduzieren. Ansätze zur Realisierung der Dosisoptimierung durch IMXT und IMPT werden in dieser Arbeit untersucht und bilden die Grundlage für weitergehende Studien zur klinischen Evaluation.

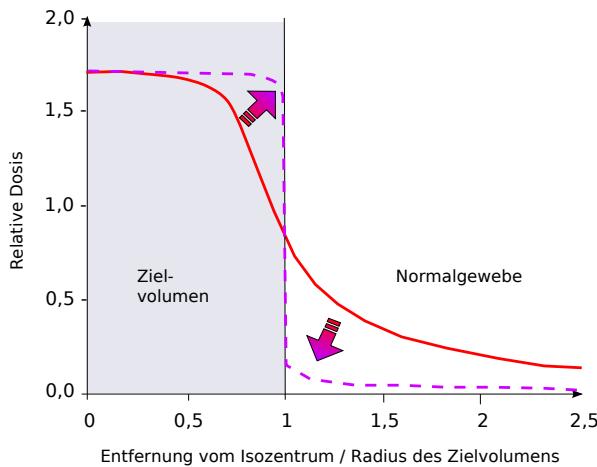


Abbildung 2.2: Eine Verbesserung des Therapieerfolges wird erwartet durch eine verbesserte Dosisverteilung im Tumor- und Normalgewebe. Im Idealfall folgt die Dosisverteilung der gestrichelten Linie.

Indikationen für die ESRT der Lunge sind das nicht-kleinzelige Bronchialkarzinom (NSCLC) und Lungenmetastasen. Als Behandlungsziel wird die lokale Tumorkontrolle durch lokale Dosisescalation formuliert [22]. Beim nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinom gilt die Operation als Standardbehandlung. Bei manchen Patienten scheidet ein chirurgischer Eingriff wegen des hohen Alters des Patienten oder funktioneller Inoperabilität jedoch aus. Diese Patienten können von der ESRT profitieren. Sie erreicht mit der Operation vergleichbare Tumorkontrollraten gleichzeitig geringerer Rate schwerer Nebenwirkungen. Bei der lokalen Behandlung solitärer Metastasen beziehungsweise bei weniger als 3 Herden ist die ESRT ebenfalls geeignet. Multiple Herde werden in der Regel mit Chemotherapie behandelt. Für sie scheidet die ESRT aufgrund des Bestrahlungsvolumens aus. Als obere Grenze für die Größe des Zielvolumens ist bei allen Indikationen zur stereotaktischen Bestrahlung 150 ccm anzusehen.

2.2 Dosimetrische Herausforderungen an die physikalische Bestrahlungsplanung der Lunge

Die ESRT der Lunge stellt mit ihren kleinen Feldern in diesem stark inhomogenen Patientenvolumen für die physikalische Bestrahlungsplanung eine große Herausforderung dar. Typischerweise ist das Tumorgewebe eingebettet in Lungengewebe. Mediastinum und Knochen (Wirbelsäule, Rippen, Sternum) werden oftmals durchstrahlt, Risikoor- garne wie beispielsweise die Lunge, Herz und Mediastinum befinden sich in direkter Nachbarschaft. Auch ist die Tumorbeweglichkeit im Planungsprozess zu adressieren. Für die Planung muss zunächst entschieden werden, auf welchem CT Datensatz geplant wird, eine Atemphase, einem average CT, bei dem die Hounsfield Einheiten aller Atemphasen gemittelt werden oder einem „Maximum Intensity Projection“ - CT, bei dem jedem Voxel die maximale Hounsfield Einheit aller Atemphasen zugeordnet wird. Das nicht zeitaufgelöste 3D CT ist in die ersten beiden Kategorien nicht exakt einzuordnen, kommt jedoch einem average CT nahe. In Regensburg wird ein CT Datensatz der Atemmittelphase für die Planung herangezogen. Der wesentliche Unterschied zwischen den Strategien liegt in den Hounfield Einheiten im Randbereich des PTV. Wird nur eine Atemphase zur Planung herangezogen, besteht das PTV aus der eigentlichen Tumrläsion und aus Lungengewebe mit geringer Dichte. Wird das average CT für die Planung hergenommen, hat der gesamte Bereich, den die Tumorbewegung überstreift, eine mittlere Gewebedichte und nur der äußerste Saum besteht aus Lungengewebe. Beim „Maximum Intensity Projection“ - CT hat der gesamte Bereich, den die Tumorbewegung überstreift, die maximale Gewebedichte und nur der äußerste Saum besteht aus Lungengewebe. Für die Photonenplanung bedeutet dies, dass im ersten Fall die Gewebegrenze mit ihren physikalischen Effekten innerhalb des Zielvolumens liegt und ein relativ großer Teil des PTV aus Lungengewebe besteht. Hier treten planerische Herausforderungen auf, die Effekte der Gewebegrenze hinreichend genau zu berücksichtigen und den Teil des PTV, der aus Lungengewebe besteht, ausreichend mit Dosis abzudecken. Für die Protonenplanung besteht insbesondere die Gefahr, dass die Nadelstrahlen, die auf Areale im PTV - Lungengewebe zielen, keine ausreichend hohe Energie haben, um das distale Tumorgewebe zu bestrahlen, wenn sich die Läsion in diesen Bereich des PTV bewegt. Bei der Protonenplanung wird die Gewebegrenze an die PTV Grenze verlagert (z.B. durch „Überschreiben“ der Hounsfield-Einheiten)

und Grenzeffekte werden nahezu vollständig in den Risikoorganbereich außerhalb des Zielvolumens verlegt, obwohl sie faktisch im PTV auftreten. Bei der Protonenplanung ist auf diese Weise sichergestellt, dass auch die randständigen Nadelstrahlen ausreichend Energie haben, das distale Ende der Läsion zu bestrahlen. Bewegt sich bei der Bestrahlung der Tumor zur Mitte, kommt es durch die Nadelstrahlen im Randbereich zum „overshooting“, d.h. die Reichweite der Protonen ist deutlich größer, wenn kein dichtes Tumorgewebe im Strahlengang liegt.

An den Gewebegrenzen zwischen Weichteilgewebe (Tumor) und Lungengewebe, Knochen (Rippe) und Lungengewebe oder Knochen und Weichteilgewebe fehlt das Sekundärelektronengleichgewicht. Das bedeutet, dass die dosimetrischen Verhältnisse bei fehlendem Sekundärelektronengleichgewicht in der Regel durch das Planungssystem nicht korrekt wiedergegeben werden. Eine Ausnahme bilden Monte Carlo Simulationen.

Die Schwächung von Photonen in der Lunge ist aufgrund der geringen Dichte deutlich reduziert und Sekundärelektronen haben in der Lunge eine größere Reichweite. Dies führt zu einer Verbreiterung des Halbschattens und zum Verlust der Feldhomogenität an der Gewebegrenze Weichteil / Lunge. Daher wird empfohlen, Mindestfeldgrößen abhängig von der verwendeten Energie nicht zu unterschreiten. Als Mindestfeldgrößen werden von der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) folgende Werte empfohlen: 2,5 cm bei 6 MeV Photonen, 3,5 cm bei 10 MeV Photonen und 4 cm bei 15 MeV Photonen [22]. Andere Gruppen empfehlen energieabhängige Feldränder zwischen Feldkante und Target [68]. Für die stereotaktische Bestrahlung kleinvolumiger Lungenläsionen kann daher die Verwendung von 6 MV Photonenstrahlung gegenüber höherenergetischer 15 MV Photonenstrahlung empfohlen werden um das bestrahlte Hochdosisvolumen so gering wie möglich zu halten und die Lunge optimal zu schonen. Neben der Dichteabhängigkeit muss die Ordnungszahlabhängigkeit der Wechselwirkungen berücksichtigt werden. An der Gewebegrenze Weichteil zu Lunge tritt bei Photonen ein erneuter Aufbaueffekt auf. Tabelle 2.1 listet dosimetrisch relevante Gewebeeigenschaften auf, die sich bis auf zwei Ausnahmen kaum voneinander unterscheiden: Die effektive Ordnungszahl unterscheidet sich bei Knochen aufgrund des Kalziumanteils und die Lunge unterscheidet sich hauptsächlich durch ihre Dichte von den anderen Körperteilen.

Material	effektive Ordnungszahl	Dichte in [g/cm ³]	Elektronendichte [Elektronen/kg]
Luft	7,6	0,00129	$3,01 \cdot 10^{26}$
Lungengewebe	7,5	0,1 - 0,3	$(3,26 - 3,30) \cdot 10^{26}$
Wasser	7,4	1,0	$3,34 \cdot 10^{26}$
Weichteilgewebe	7,4	1,05	$3,36 \cdot 10^{26}$
Fett	5,9 - 6,3	0,91	$3,34 \cdot 10^{26}$
Knochen	11,6 - 13,8	1,65 - 1,85	$3,00 \cdot 10^{26}$

Tabelle 2.1: Physikalische Eigenschaften ausgewählter Gewebe und Materialien

Bei Verwendung des Pencil Beam Algorithmus in der Lunge wird aufgrund seiner Limitationen (Kapitel 2.3.1) der Hochdosisbereich im Zielvolumen größer dargestellt, als dieser tatsächlich ist. Erfolgt die Dosisverschreibung auf eine umschließende Isodose kann es zur unbeabsichtigten Unterdosierung des Tumors kommen. Daher empfiehlt es sich, Dosisberechnungsalgorithmen mit höherer Präzision zu verwenden. Im Entwurf der in Kürze erscheinenden Neuauflage der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ wird der Pencil Beam Algorithmus für kleinvolumige Bestrahlungen im Thoraxbereich nicht mehr zugelassen.

In den meisten klinischen Fällen scheint eine Lamellenbreite von 1 cm für die stereotaktische Lungenbestrahlung ausreichend. Je nach Strahlerkopfdesign dienen neben dem MLC zusätzlich Kollimatorblenden der Feldformung. Kollimatorblenden, die das Feld *senkrecht* zur Lamellenbewegungsrichtung begrenzen, ermöglichen in dieser Richtung die Justierbarkeit der Feldöffnung im mm Bereich. Kollimatorblenden, die das Feld *in* der Lamellenbewegungsrichtung begrenzen, haben keinen Einfluss auf die Feldöffnung, da ihre Öffnung mindestens so groß sein muss, wie die am weitesten geöffnete Lamelle auf jeder Seite und die Feinjustage der Feldöffnung in dieser Richtung mit dem MLC erfolgt. Eine kleinere Lamellenbreite bietet somit nur in dieser Richtung Vorteile, die Feldöffnung enger an das Zielvolumen anzuformen. In der nicht intensitätsmodulierten dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie

(3DCRT) wird dieses Potential in der Regel durch Superpositionseffekte von anderen Einstrahlrichtungen und Streueffekten kompensiert. In der IMRT sind kleine Lamellenbreiten besonders bei kleinen bzw. irregulär geformten Zielvolumina vorteilhaft um die notwendige Feinheit in der Intensitätsmodulation zu erzeugen.

Der Strahlerkopf des Elektronen - Linearbeschleunigers Primus® (Siemens, Erlangen, Deutschland) verfügt neben 1 cm breiten MLC Lamellen zur Feldbegrenzung in X - Richtung zusätzlich über Kollimatorblenden zur Feldbegrenzung in Y - Richtung. Beim Strahlerkopf des Linearbeschleunigers SynergyS® mit BeamModulator® (Elekta, Crawley, England) erfolgt die Feldformung ausschließlich durch den MLC, so dass aufgrund des Strahlerkopfdesigns für die 3DCRT bei keinem der beiden Beschleuniger klinische Vorteile durch die MLC Lamellenbreite erwartet werden.

In der Regel ist es wünschenswert, dass der laterale Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens möglichst steil verläuft. Dass dieser Dosisabfall sich über einige mm erstreckt hat strahlenspezifische, gerätespezifische und patientenspezifische Ursachen und unterscheidet sich bei ultraharten Photonen und Protonen: Die geräteabhängige endliche Ausdehnung der Strahlenquelle weicht in der Realität von einer idealistischen Punktquelle ab. Sie verursacht einen Halbschatten an den Feldgrenzen, dessen Größe von der Ausdehnung der Quelle und von den Abständen der feldbegrenzenden Elemente und der interessierenden Ebene (z.B. Isozentrumsebene) abhängt:

$$P \propto SS \cdot \frac{SPD}{SCD} \quad (2.1)$$

mit:

P = Halbschatten,

SS = Quellengröße,

SPD = Quelle - Ebenen - Abstand,

SCD = Quelle - Kollimator - Abstand.

Diese Komponente entfällt bei der Protonen Spot Scanning Technik, da die Feldbegrenzung nicht durch Kollimatoren erfolgt, sondern das Zielvolumen Spot für Spot abgescannt wird. Typische gaußförmige Strahlquerschnitte liegen energieabhängig zwischen 3 mm und 8 mm (Sigma). Zum weiteren tragen die Intensitäts- und Winkelverteilung innerhalb des primären Strahlungsfeldes ebenfalls zur Ausdehnung des lateralen Dosisabfalls an den Feldrändern bei. Auch dies ist geräteabhängig, wird jedoch zusätzlich durch Streuprozesse im Patienten bestimmt. Bei den Photonen ist die

Intensitätsverteilung durch einen Ausgleichsfilter im Strahlerkopf homogenisiert, so dass der hierdurch verursachte Intensitätsabfall in den Feldrandbereichen der Photonenstrahlung zu vernachlässigen ist. Bei den Protonen hat der Nadelstrahl in erster Näherung eine gaußförmige Intensitäts- und Winkelverteilung, die sowohl durch den einfallenden Protonenstrahl als auch durch Vielfachstreuung im Patienten verursacht ist [31]. Die laterale Penumbra ist durch diese Intensitätsverteilung prinzipiell begrenzt auf 1,4 Sigma [10], bezogen auf die Dosiswerte 80% und 20% relativ zum Intensitätsmaximum des lateralen Spots. Durch Kantenüberhöhung und Bezug dieser beiden Dosiswerte auf den Zentralstrahlwert des Feldes statt auf die randständigen Spots kann die Penumbra noch geringfügig optimiert werden (penumbra sharpening [10]). Der Strahlquerschnitt ist energieabhängig, Erfahrungen der Praxis haben gezeigt, dass sich im Patienten am Ort des Bragg Peaks energieabhängig verschiedene eintreffende Strahlquerschnitte angleichen. Hochenergetische Spots haben ursprünglich einen geringeren Strahlquerschnitt, der durch die große Reichweite und den im Patienten auftretenden Streuprozessen „stark“ vergrößert wird. Umgekehrt liegt die Situation bei niedrigerenergetischen Spots, die ursprünglich einen größeren Strahlquerschnitt haben, der jedoch wegen der geringen Eindringtiefe nur in geringem Umfang durch Streuprozesse aufgeweitet wird. Bei beiden Strahlenarten erfolgen Streuprozesse im Patienten dominant in Vorwärtsrichtung, wobei die Richtungsdominanz nach vorne bei den Protonen ausgeprägter ist als bei den Photonen.

Als weiterer Faktor trägt die Reichweite und die Winkelverteilung von Sekundärelektronen zur Penumbra bei. Die auf Sekundärelektronen übertragene Energie pro Wechselwirkungsprozess liegt bei Protonen bei etwa 20 eV, bei Photonen im MeV Bereich. Da sich die Reichweite der Sekundärelektronen mit deren Energie skaliert, trägt dieser Effekt bei Photonen und Protonen zu unterschiedlicher Penumbragröße bei. Dieser Unterschied wird durch das Lungengewebe mit geringer Dichte vergrößert, da die Sekundärelektronenreichweite umgekehrt proportional zur Gewebedichte ist.

2.3 Dosisberechnungsmethoden und Quellenmodelle

Die schnelle und präzise Berechnung von dreidimensionalen Dosisverteilungen im Patienten gehört zu den Standardaufgaben in der Strahlenbehandlung. Mit ihrer Kenntnis

ist es möglich, Bestrahlungsparameter zu optimieren und den Bestrahlungsplan klinisch zu evaluieren, da mit der Verteilung der Dosis im Körper die klinisch beobachtbaren Ergebnisse direkt im Zusammenhang stehen. Die Entwicklung der Dosisberechnungsmethoden ist historisch eng verknüpft mit der Entwicklung der Computertechnologie. Als die Strahlenbehandlung mit hochenergetischen Photonen Mitte des letzten Jahrhunderts in den Klinikbetrieb eingeführt wurde, standen moderne Hochleistungsrechner noch nicht zur Verfügung. Es wurden empirische Modelle mit stark vereinfachten Patientengeometrien entwickelt, die ausgehend von einem Datensatz von gemessenen Dosisverteilungen von Referenzfeldern im Wasserphantom durch Anwendung diverser Korrekturfaktoren die Dosisverteilung in einem vollständig homogenen Patienten bestimmten [85]. Als Anfang der 1980er Jahre mit dem Einzug der Computer in die Strahlentherapie die CT gestützte Planung möglich wurde, konnten erstmals die Heterogenitäten des Gewebes individuell im Patienten voxelweise berücksichtigt werden und signifikante Verbesserungen in der Dosisberechnung erzielt werden [74]. Mit zunehmender Leistungsfähigkeit der Computer wurde die Bestrahlungsplanung zunehmend komplexer, mit dem Ziel, das Zielvolumen möglichst konformal mit der verschriebenen Dosis abzudecken bei gleichzeitig optimaler Schonung des gesunden Normalgewebes. Neben dieser dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3DCRT) hat sich mittlerweile die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) als Standard etabliert. Die Fluenzmodulation wird mit Hilfe inverser Bestrahlungsplanung berechnet, bei der die ideale Dosisverteilung für den individuellen Patienten mit Hilfe mathematischer Optimierungsverfahren gesucht wird. Diese hochmodernen Bestrahlungsplanungsverfahren stellen an die Dosisberechnung in der Regel zwei konträre Ansprüche: Die Dosisberechnung soll einerseits so präzise wie möglich erfolgen und dabei gleichzeitig einen klinisch vertretbaren Zeitrahmen nicht überschreiten. Insbesondere bei inverser Bestrahlungsplanung sind kurze Rechenzeiten für eine interaktive Planung erforderlich. Dies führt trotz moderner Hochleistungsrechner immer noch in die Situation, dass ein Kompromiss zwischen Präzision und Rechendauer gefunden werden muss. Es müssen folglich Dosisberechnungsalgorithmen verwendet werden, die diesen Anforderungen gerecht werden. In der Praxis haben sich Konvolutions- und Superpositionsverfahren durchgesetzt, die mit vertretbarer Genauigkeit in klinisch vertretbaren Zeiten die Dosisverteilung berechnen können. Bei dem Einsatz dieser Verfahren ist es unabdingbar, die Limitationen der verwendeten Algorithmen zu kennen. Für höchste Genauigkeitsansprüche besteht die Möglichkeit, die Dosisverteilung

mit Monte Carlo Simulationen zu bestimmen. Hierbei wird der Strahlungstransport durch das absorbierende Patientengewebe mikroskopisch simuliert. Die Wirkungsquerschnitte aller vorkommenden Wechselwirkungen sind mit hinreichender Präzision bekannt. Die hohe Präzision wird in diesem Fall mit längerer Rechenzeit „erkauf“, wobei auch bei dem Einsatz modernster Hochleistungsrechner nicht alle Photonen simuliert werden können (etwa $10^{16} - 10^{17}$ Teilchen), sondern eine repräsentative Untermenge von Photonen ausgewählt werden muss (etwa $10^8 - 10^9$ Teilchen), mit der die Dosisverteilung mit vertretbar kleinen Fehlern erhalten werden kann [39]. Die Genauigkeitsanforderungen der Dosisberechnung in der Strahlentherapie hängen von der geplanten Applikation ab. Die IAEA empfiehlt für die Dosisapplikation eine Genauigkeit für die absorbierte Dosis im Zielvolumen von 5% - 7% bei Standardbestrahlungen [73]. Das kann übersetzt werden in die Genauigkeitsanforderungen an die Dosisberechnung von 2% - 3% im Hochdosisbereich [19], die in sehr heterogenen Patientenbereichen in der Regel nur durch Monte Carlo Simulationen zu erreichen sind. Bei speziellen Anwendungen wie beispielsweise stereotaktischen Bestrahlungen oder Dosisescalationen steigen die Anforderungen an die Genauigkeit.

2.3.1 Der Pencil Beam Algorithmus

Der im Bestrahlungsplanungssystem Oncentra Masterplan (Nucletron B.V) implementierte Pencil Beam Algorithmus wurde von Ahnesjö entwickelt [3] und wird hier exemplarisch beschrieben. Zur Berechnung des Strahlungstransports im Patienten mit dem Pencil Beam Algorithmus wird dieser in zwei Prozesse separiert, den Primäranteil durch Wechselwirkungen der Primärphotonen und den Streuanteil der Sekundärteilchen. Die Dosisverteilung $k(\vec{r}, \vec{r}', E)$ der Sekundärteilchen, die um einen einzelnen primären punktförmigen Wechselwirkungsort \vec{r}' in einem unendlich ausgedehnten Wasserphantom entsteht, wird aufgrund der Komplexität der Vielfachstreuprozesse mit Hilfe der EGS4 Monte Carlo Simulationen erzeugt [64]. Der so erzeugte Punktkernel wird auch als point spread function oder Antwortfunktion bezeichnet. Die Integration der Antwortfunktionen entlang eines unendlichen, infinitesimal schmalen Strahls monoenergetischer Photonen in Wasser erzeugt den Pencil Beam Kernel. Dieser Pencil Beam Kernel ist im unendlichen und im semiunendlichen Wasserphantom um die Strahlachse translationsinvariant und rotationssymmetrisch, so dass sich die Ortsabhängigkeit des Dosiskernels $k(|\vec{r} - \vec{r}'|, E)$ auf eine Abstandsabhängigkeit von

der Strahlachse reduziert. Zur Erzeugung eines polyenergetischen Kernels werden die monoenergetischen Pencil Beam Kernel mit ihrem relativen Beitrag zum effektiven Spektrum gewichtet und linear überlagert. Das Energiespektrum der Strahlung wird auf diese Weise in den Pencil Beam Kernel $k(|\vec{r} - \vec{r}'|)$ integriert. Die so vorberechneten Dosiskernel werden mit der TERMA gefaltet, der Gesamtenergie, die pro Masseneinheit abgegeben wird, wenn ein Strahlungsfeld mit einem Medium der Dichte ρ an einem bestimmten Ort \vec{r}' wechselwirkt (Total Energy Released per unit Mass)[3]. Die TERMA $T(\vec{r}')$ gibt die Energie an, die zum weiteren Energietransport durch die Sekundärteilchen zur Verfügung steht. Sie ergibt sich durch Multiplikation der Energiefluenz $\Psi_E(\vec{r}')$ mit dem Massenschwächungskoeffizienten $\frac{\mu}{\rho}(E, \vec{r}')$. Damit kann die Dosis an jedem Ort \vec{r} berechnet werden:

$$D(\vec{r}) = \int d^3\vec{r}' T(\vec{r}') k(|\vec{r} - \vec{r}'|) \quad (2.2)$$

Die Berücksichtigung von Gewebeinhomogenitäten im Patienten erfolgt, indem die Weglänge eines jeden einzelnen Photonenstrahls mit dem Verhältnis der Elektronendichten von Gewebe zu Wasser skaliert wird. Die mit dieser radiologischen Weglänge der Zentralachse korrespondierenden Wasserphantomdaten für TERMA und Pencil Beam Kernel werden zur Berechnung der zugehörigen Energiedosisverteilung verwendet. Schräge Einfallwinkel der Nadelstrahlen und Inhomogenitäten senkrecht zu den Zentralachsen der Pencil Beam Kernels werden nicht berücksichtigt. Hier sind die Limitationen des Pencil Beam Algorithmus begründet. Lateral fehlendes Gewebe, Schrägeinfall der Felder auf den Patienten, Aufbaueffekt, laterale Gewebeinhomogenitäten und alle Bereiche mit fehlendem Sekundärelektronengleichgewicht werden nur unzureichend berücksichtigt. Die Vorteile des Pencil Beam Algorithmus liegen in seiner Rechengeschwindigkeit und in seiner für viele klinische Anwendungen ausreichenden Genauigkeit.

2.3.2 Der Collapsed Cone Algorithmus

Superpositionsalgorithmen, die die Dosisverteilung im Patienten dadurch ermitteln, indem sie die Dosisbeiträge eines jeden Punktkernel unter Berücksichtigung der Gewebeinhomogenitäten integrieren, benötigen auch mit moderner Rechnerhardware sehr lange Rechenzeiten und im Fall der Dichteskaliierung zwischen primärem Wechselwirkungsort und betrachtetem Dospunkt treten ernsthafte numerische Probleme auf,

bedingt durch den steilen Gradienten in der Nähe des Kernelursprungs und der Interpolation zwischen diskreten Voxeln. Eine von Ahnesjö eingeführte Näherung wird als Collapsed Cone Algorithmus [2] bezeichnet und basiert auf der Diskretisierung der Punktkernel in Raumwinkelemente (Cones). Dabei wird die in ein Raumwinkelement abgegebene Energie entlang seiner Symmetriearchse transportiert. Die Diskretisierung erfolgt anisotrop mit Cones in Vorwärtsrichtung, wobei ausgenutzt wird, dass bei hochenergetischer Strahlung die Vorwärtsstreuung dominiert. Die Berechnung der Dosisverteilung erfolgt wieder mit der Gewichtung der Kernelurspünge mit ihrer TERMA, der Berücksichtigung der Gewebeinhomogenitäten entlang eines Photonenstrahls durch Verwendung der radiologischen Weglänge und Berücksichtigung von lateralen Gewebeinhomogenitäten durch Dichteskalierung der Symmetriearchsen der Cones. Die Schrägstellung des Kernels gemäß der Einfallrichtung jedes einzelnen Photonenstrahls wird auch hier nicht berücksichtigt. Dies spart beachtlich Rechenzeit, kann jedoch zu Ungenauigkeiten führen [87, 50]

2.3.3 Der Monte Carlo Transportcode XVMC für Photonen

Der bisher am häufigsten verwendete und genaueste Monte Carlo Code für Photonen und Elektronen ist der EGS4 - Code [64]. Darüber hinaus gibt es speziell für die Strahlentherapieplanung dedizierte Monte Carlo Codes, deren Fokus auf einer geringeren Rechendauer ohne signifikanten Genauigkeitsverlust im interessierenden Anwendungsbereich liegt, mit Photonen- und Elektronenenergien bis etwa 25 MeV und Transport der Strahlung im menschlichen Gewebe, dessen dosimetrischen Eigenschaften näherungsweise wasseräquivalent sind. Basierend auf dem voxelbasierten Monte Carlo Algorithmus VMC [41, 25], der ursprünglich für den Transport von Elektronen für die Bestrahlungsplanung entwickelt wurde, konnten die dort eingeführten Näherungen und Vereinfachungen auch auf den Transport von Photonen und deren Sekundärelektronen (XVMC) [26] übertragen werden.

Im XVMC wird die Weglänge eines Photons zwischen zwei Wechselwirkungen stochastisch ermittelt, wobei sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Weglänge kleiner ist als x , durch das exponentielle Schwächungsgesetz ergibt, in dem die Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten für Compton - Streuung, Paarbildung und Photoeffekt berücksichtigt werden. Aufgrund des in der Strahlentherapie verwendeten Energiebereichs

werden andere Wechselwirkungsmechanismen vernachlässigt. Eine weitere Vereinfachung in der Strahlentherapie liegt darin begründet, dass menschliche Gewebetypen überwiegend kleine effektive Ordnungszahlen haben und ihr Wechselwirkungsverhalten ähnlich ist wie in Wasser. Daher werden im XVMC alle Wechselwirkungen im Wasser simuliert und anschließend auf die inhomogene Patientensituation übertragen, indem die zurückgelegte Weglänge mit der Massendichte skaliert wird. Nachdem die Weglänge ermittelt wurde, wird die Wechselwirkungsart sowie zugehöriger Energieverlust, Sekundärteilchen und deren Bewegungsrichtung per Zufall gewichtet mit den Wirkungsquerschnitten, ermittelt. Sekundäre Photonen werden wie primäre Photonen simuliert. Sekundäre Elektronen werden mit VMC [41, 25] simuliert. Dabei werden Elektronenwechselwirkungen mit hohem Energieübertrag explizit simuliert und elastische und semi-elastische Prozesse mit geringem Energieübertrag werden in Condensed History Schritten zusammengefasst. Die Condensed History Methode ist eine Zusammenfassung vieler einzelner Elektronenwechselwirkungen zu einem einzigen Schritt mit Vielfachstreuung und konstantem Energieverlust [11]. Zur Beschleunigung des Rechenprozesses wird im VMC die History - Repetition Technik angewendet, wobei einmal eine Elektronentrajektorie in Wasser simuliert wird, die anschließend mehrmals auf die inhomogene Patientensituation übertragen wird. Zur weiteren Verkürzung der Rechenzeit können vom Anwender verschiedene Abschneide - Parameter gesetzt werden, unterhalb derer die verbleibende Teilchenenergie lokal deponiert wird. Dies verkürzt die Rechendauer, erhöht jedoch im Gegenzug die statistischen Fluktuationen.

2.3.4 Der Monte Carlo Transportcode `vmcPro` für Protonen

Als Allzweck - Code für den Transport von Protonen in Materie stehen derzeit FLUKA und GEANT4 zur Verfügung. Analog wie bei XVMC für Photonen konnten die in dem voxelbasierten Monte Carlo Algorithmus VMC [41, 25] eingeführten Näherungen und Vereinfachungen auch auf den Transport von Protonen (`vmcPro`) [27] übertragen werden, um die Rechendauer signifikant und ohne nennenswerte Genauigkeitsverluste zu verkürzen. Da die Protonenpläne dieser Arbeit alle mit `vmcPro` simuliert wurden, sollen die Näherungen und Vereinfachungen dieser Codes hier exemplarisch dargestellt werden.

Beim Durchgang hochenergetischer Protonen durch Materie unterliegen die Protonen einer Vielzahl elastischer Coulomb Wechselwirkungen. Würden diese Stöße jeweils einzeln simuliert, würde zu viel Rechenzeit benötigt. Stattdessen wurde ein „condensed history“ Algorithmus [11] implementiert, der oberhalb einer Schwellenenergie δ - Elektronen produziert und unterhalb dieser Schwellenenergie einen kontinuierlichen Energieverlust annimmt. Erreicht das Proton eine Mindestenergie, wird es lokal absorbiert. Oberhalb dieser Energie wird das Proton durch die Voxelmatrix Schritt für Schritt transportiert, wobei ein Schritt als Entfernung zwischen zwei Voxelgrenzen definiert wird, wenn nicht innerhalb des Voxels eine Ionisation oder Kernwechselwirkung erfolgt und der Schritt in diesem Fall bis zum Wechselwirkungsort geht. Die geometrische Schrittweite wird skaliert auf die Länge in Wasser und unter der Annahme, dass der Energieverlust eines Protons mit Energie E und geometrischer Schrittänge Δz in einem Medium der Dichte ρ gleich dem Energieverlust des Protons mit derselben Energie und der skalierten Länge in Wasser ist. Mit dieser Annahme wird die durchschnittliche Energie des Protons am Ende dieses Schritts berechnet. Das Energiestraggling der echten Protonen wird mit einer Gaußfunktion berücksichtigt. Nachdem das Proton einen Schritt weiter transportiert wurde, wird ein Mehrfachstreuwinkel abgefragt und das Proton in die neue Richtung rotiert. Der zugehörige Energieverlust wird dem aktuellen Voxel zugeschrieben. Wurde der Schritt durch eine Ionisation oder Kernwechselwirkung beendet, wird die Wechselwirkung simuliert und gegebenenfalls entstandene Sekundärteilchen werden ebenfalls simuliert. Die Sekundärteilchen inelastischer Kernwechselwirkungen werden eingeteilt zur Hälfte in Sekundärprotonen, die im weiteren Verlauf unter ihrem gesampelten Emissionswinkel wie Primärprotonen behandelt werden, zu 1,5 % kurzreichweiter Sekundärteilchen, deren Energie lokal absorbiert wird und zu 48,5 % Neutronen, die ihre Energie entlang einer großen Distanz abgeben und die aus diesem Grund vernachlässigt wird. Das implementierte Strahlerkopfmodell repräsentiert die Spotscanning Beamdaten des Paul-Scherrer - Instituts (PSI, Villingen, Schweiz) [58, 59, 71].

2.3.5 Die Quellenmodelle VEFM und VSM

Allen modernen Dosisberechnungsverfahren ist gemein, dass die in den Patienten eintretende Strahlung bekannt sein muss, um die Energiedeposition im Körper vorhersagen zu können. Der Phasenraum der Strahlung, der das Teilchen- und Energie-

spektrum, die Winkelverteilung und die räumliche Fluenzverteilung der einfallenden Strahlung beschreibt, ist für jede individuelle Strahlenquelle unterschiedlich. Es gibt einen Ansatz, den gesamten Phasenraum der Primärstrahlung mit Monte Carlo Simulationen der Strahlungserzeugung und ihres Transports durch den Strahlerkopf zu ermitteln [57, 76]. Ein anderer pragmatischer Ansatz zur Modellierung der Strahlungsquelle des Linearbeschleunigers basiert auf einem direkten Vergleich gemessener Dosiskurven in Wasser und frei in Luft mit einem geeigneten Quellenmodell bei dem die Modellparameter an die Messergebnisse angepasst werden. In diesem Fall kann das effektive Energiespektrum dadurch ermittelt werden, dass die gemessene Tiefendosiskurve durch eine gewichtete lineare Superposition von vorberechneten monoenergetischen Tiefendosisverläufen nachgezeichnet wird [4, 86]. Die Flächenausdehnung und -intensitätsverteilung der Primärfluenz wird an die Dosisquerprofile angefittet, wobei je nach Komplexitätsgrad des Quellenmodells dieses aus mehreren separaten Quellen besteht, um die Auswirkung der komplexen Vorgänge im Strahlerkopf auf die austretende Strahlung hinreichend genau abzubilden. Beispielsweise bestehen die virtuellen Quellenmodelle für Linearbeschleuniger, die allen Dosisberechnungen dieser Arbeit zu Grunde liegen, aus 3 separaten Strahlungsquellen [3, 26, 92]: Eine Flächenquelle mit gaußförmiger Intensitätsverteilung für die Primärphotonen, eine zweite Flächenquelle mit gaußförmiger Intensitätsverteilung für die im Strahlerkopf gestreuten Sekundärphotonen, sowie eine dritte Flächenquelle für die aus dem Strahlerkopf austretenden Sekundärelektronen. In diesen Quellenmodellen, zu denen auch das VEFM zählt, sind üblicherweise feldbegrenzende und strahlmodifizierende Komponenten wie Kollimatorblenden, Mehrlamellenkollimatoren (MLC), Keile und Kompensatoren nicht enthalten und werden gesondert für die Fluenzbestimmung der Strahlungsquelle berücksichtigt. Eine Ausnahme bildet das dedizierte virtuelle Quellenmodell für den Elekta SynergyS Beschleuniger (Elekta Ltd., Crawley UK) mit dem BeamModulatorTM mini MLC [92], bei dem die Modellierung der strahlbegrenzenden Elemente (MLC) durch einen Transmission Probability Filter (PTF) erfolgt und in das virtuelle Quellenmodell dieses Beschleunigers integriert ist.

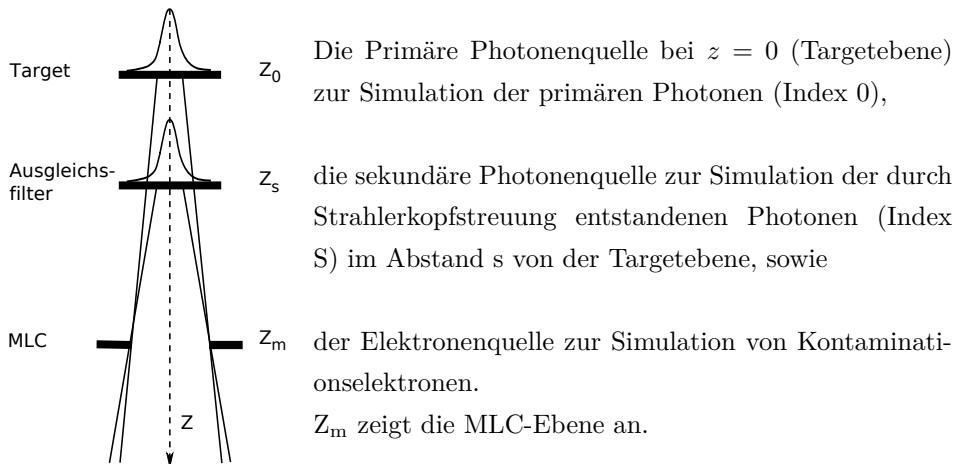


Abbildung 2.3: Modellierung des Phasenraums durch ein Quellenmodell mit 3 virtuellen Quellen. Grafik nach [26]

2.4 Planverifikationsmethoden

Die dosimetrische Verifikation des Bestrahlungsplans ist für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie aufgrund der Komplexität des Verfahrens obligatorisch. Limitationen des Dosisalgorithmus und Ungenauigkeiten in der Strahlerkopfmodellierung, die in der 3DCRT keinerlei klinische Auswirkungen haben, können sich in der IMRT leicht zu intolerablen Fehlern aufsummieren [17]. Es gibt im Wesentlichen drei unterschiedliche Varianten der dosimetrischen Planverifikation:

- Dosimetrie der Einzelfelder
- Dosimetrie des Gesamtplans
- Unabhängige Rechnung

Für die Prüfung der relativen Dosisverteilung der Einzelfelder werden diese einzeln im Planungssystem auf ein Phantom übertragen und die Dosisverteilung in einer Referenzebene orthogonal zum Zentralstrahl berechnet. Das Phantom wird mit den einzelnen Felder wie geplant bestrahlt und die Dosisverteilung in der Referenzebene wird mit einem geeigneten 2D Detektor wie beispielsweise radiochrome Filme oder 2D

Detektorarrays, gemessen. Rechnung und Messung werden anschließend miteinander verglichen. Filme haben eine besonders hohe Ortsauflösung, sind jedoch aufwändiger in der Handhabung. Derzeit kommerziell erhältliche 2D Detektorarrays haben eine Vielzahl von Messkammern mit typischen Dimensionen im Bereich von 5 - 7 mm und Abständen der Kammerzentren von 7 - 10 mm. Auch ungleichförmige Kammeranordnungen sind erhältlich. Der im Vergleich zum Film schlechteren Ortsauflösung steht die einfachere und schnellere Handhabung entgegen. Neben der Relativdosimetrie wird für jedes Feld an einem Ort mit geringem Dosisgradienten die Absolutdosis gemessen und mit dem rechnerisch vorhergesagten Wert verglichen.

Für die Prüfung der relativen Dosisverteilung des Gesamtplans werden alle Felder auf ein geeignetes homogenes Phantom übertragen. Die im Phantom berechnete Dosisverteilung wird mit der gemessenen Dosisverteilung verglichen. Die Messung der Dosisverteilung im Phantom kann 2D, semi - 3D oder auch 3D erfolgen. Die 2D Verifikation erfolgt analog, wie die oben beschriebene Einzelfeldverifikation. Bei der Semi - 3D Verifikation werden die relativen Dosisverteilungen im Phantom in mehreren Ebenen, typischerweise 3 bis 5 transversale Ebenen, zweidimensional gemessen und mit der Dosisberechnung des Phantomplans verglichen. In der 3D Verifikation kommen dreidimensionale Detektoren wie beispielsweise die Geldosimetrie zum Einsatz [8, 55]. Auch hier wird das oben genannte Prinzip angewendet. Bei allen Verfahren wird zusätzlich die Absolutdosis in einem relativ homogenen Dosisbereich mit einer Ionisationskammer gemessen und verifiziert. Alle Messmethoden haben den Vorteil, dass sie keine Annahmen über die Strahlungsparameter vorher in die Messung einbringen müssen und direkt die gemessene Dosis mit der berechneten vergleichen können. Als Nachteil dieser Messmethoden ist anzuführen, dass Fehler in der Dosisberechnung im inhomogenen Patienten mit diesen Methoden nicht detektiert werden können, da die IMRT Phantome nicht die Patienteninhomogenitäten repräsentieren und häufig aus homogenem wasseräquivalenten Material gefertigt sind. Die Patienteninhomogenitäten können sehr gut durch unabhängige Monte Carlo Rechnungen berücksichtigt werden. Bei dieser Methode ist sehr viel Aufmerksamkeit auf den verwendeten Phasenraum der Strahlung, das Quellenmodell, zu richten. Geringfügige Ungenauigkeiten können sich ebenso wie im originären Planungssystem zu intolerablen Fehlern aufsummieren. Wenn die Strahlerkopfmodellierung einmal erfolgreich durchgeführt ist, stellt die Monte Carlo Verifikation ein sehr schlankes, effizientes und genaues Verfahren dar, das in der Lage ist, Pläne unter Berücksichtigung der Patienteninhomogenitäten zu verifizieren.

2.5 Direkte Monte Carlo Optimierung

Anders als bei der klassischen Fluenzoptimierung mit anschließender Übersetzung der Fluenzverteilung in Feldsegmente, der Segmentierung, werden in der direkten Monte Carlo Optimierung (DMCO) die Feldsegmente direkt optimiert. Diese ursprünglich von Shepard [88] vorgeschlagene und von Bogner und Alt [6, 15] umgesetzte Vorgehensweise umgeht die Planverschlechterung, die sich durch die Segmentierung ergibt. Es zeigte sich, dass sich dieses Konzept gut mit der inversen Kernel Optimierung IKO [16] kombinieren lässt. Dabei wird der Optimierungsprozess in zwei Schritte aufgeteilt. Im ersten Schritt wird die inverse Kernelmatrix mit dem Monte Carlo Code XVMC berechnet, wobei die Bixelgröße an die Lamellenbreite und -schrittweite angepasst ist. Im zweiten Schritt wird die Zielfunktion mit der Simulated Annealing Methode optimiert. Dazu wird ausgehend von einer beliebigen Feldöffnung die Lamellenposition und die Gewichtung des Segments stochastisch variiert, wobei die Lamellenposition in Schrittweiten variiert werden, die der Bixelgröße entsprechen, so dass ein Bixel der Fluenzmatrix entweder vollständig geöffnet oder vollständig verdeckt ist. Die Dosisberechnung erfolgt dann einfach durch Addition oder Subtraktion des gewichteten Beitrags des Bixels. Durch diese Vorgehensweise wird die Dosisberechnung in den Zwischenschritten der Optimierung deutlich schneller. Die so ermittelte Dosisverteilung einer Segmentverteilung wird anhand der Zielfunktion bewertet. Bei einer Verbesserung des Zielfunktionswertes im Vergleich zur vorhergehenden Segmentkonfiguration wird das Ergebnis übernommen, bei einer Verschlechterung des Zielfunktionswertes wird diese Konfiguration nur mit einer abnehmenden Wahrscheinlichkeit übernommen (simulated Annealing) [6, 15].

Zur Berechnung des inversen Dosiskernels für die DMCO am SynergyS® mit Beam-Modulator® kann das speziell auf diesen Beschleuniger zugeschnittene Beam Modell VSM nicht verwendet werden, da es in seiner derzeitigen Fassung die Berechnung des inversen Dosiskernels nicht erlaubt. Daher wird für die DMCO in diesem Fall das universellere, bewährte Virtuelle Quellenmodell VEFM mit 4 mm Lamellenbreite verwendet. Um systematische Dosisberechnungsfehler zu vermeiden, wird im Anschluss an die Optimierung eine finale Dosiskalkulation mit dem hochpräzisen VSM - Quellenmodell durchgeführt.

2.6 Intensitätsmodulierte Protonentherapie

Protonen haben als einfach geladene Teilchen eine endliche Reichweite in Materie. Die Reichweite korreliert direkt mit der Protonenenergie und kann darüber gesteuert werden. Abbildung 1.4 zeigt einen typischen Tiefendosisverlauf, der charakterisiert ist durch den Bragg Peak am Ende der Reichweite. Dieses physikalische Verhalten wird für die Strahlentherapie ausgenutzt, indem die Lage des Bragg Peaks an die Tumorlage angepasst wird und so die Dosis hauptsächlich im Zielvolumen abgegeben wird und nur ein geringerer Teil der Dosis im Eintrittskanal deponiert wird. Da jedes Proton ein individuelles Schicksal in der Materie erfährt und einen individuellen (Um-)Weg durch die Materie nimmt, ist eine statistische Verteilung der Protonenergien in der Tiefe z um einen Mittelwert herum zu beobachten, das Energiestraggling, welches für die Verbreiterung des Bragg Peaks in der Tiefe verantwortlich ist. Die präziseste Applikationstechnik in der Protonenbestrahlung stellt das punktweise Abtasten des Zielvolumens mit dünnen Protonennadelstrahlen dar (Pencil Beam Scanning, Spot Scanning). Der Bragg - Peak eines Protonennadelstrahls wird als Spot bezeichnet. Das

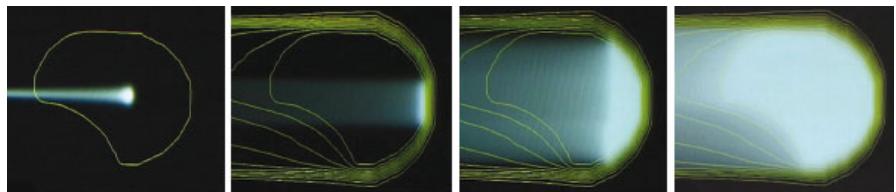


Abbildung 2.4: Pencil Beam Scanning Technik. das Zielvolumen wird mit einzelnen Nadelstrahlen diskret Spot für Spot bestrahlt. Grafik aus dem Cern Courier vom 6.12.2006.

zu bestrahlende Volumen wird so Spot für Spot bestrahlt, wobei jeder Spot durch die laterale Auslenkung des Nadelstrahls in x- und y - Richtung aus der Mittellage sowie die erforderliche Protonenenergie und den Dosisbeitrag in diesem Spot charakterisiert ist. Der Zusammenhang zwischen Reichweite und Eintrittsenergie kann mit Hilfe des Bremsvermögens $\frac{dE}{dx}$ oder auch analytisch mit der nachstehenden Formel ermittelt werden [18]:

$$R(E_0) = 0,0022 \cdot E_0^{1,77} \quad (2.3)$$

Die Formel 2.3 gibt die Reichweite in Wasser an. Sie kann für andere Gewebedichten linear mit deren Massendichte skaliert werden und wird häufig dichtebereinigt als wasseräquivalente Eindringtiefe in der Einheit g/cm² angegeben. Hieraus resultiert auch die starke Empfindlichkeit der Protonenstrahlung auf Gewebeheterogenitäten. Durchstrahlt ein Protonennadelstrahl Knochengewebe statt Weichteilgewebe, ist seine Reichweite deutlich verkürzt. Streift der Nadelstrahl eine Gewebegrenze lateral, durchqueren die einzelnen Protonen des Nadelstrahls unterschiedliche Dichten und haben somit unterschiedliche Reichweiten, was zu einer Verbreiterung des Bragg - Peaks in longitudinaler Richtung führt (Bragg Peak Degradation) [101]. In Extremfällen sind sogar zwei Teilpeaks entlang eines einzelnen Nadelstrahls zu beobachten [27, 101]. Abbildung 1.5 zeigt Isodosen eines zu zwei Teilpeaks degradierten Spots.

2.6.1 Beam Angle Optimization

Geänderte Dichteverhältnisse während der Bestrahlung wirken sich somit direkt auf die applizierte Dosis aus. Dies ist gerade in Körperregionen mit großen Gewebeinhomogenitäten wie der Lunge zu beachten. Um die planimmanente Robustheit gegenüber Dichteänderungen während der Strahlapplikation zu verbessern, die zum Beispiel durch Restbeweglichkeit des Thorax auftreten können, sind die Einstrahlrichtungen geeignet zu wählen.

Ziel ist es, Einstrahlrichtungen zu finden, die

1. möglichst wenig transversale und longitudinale Heterogenitäten entlang und in der Nachbarschaft der Strahlpfade aufweisen,
2. möglichst lange Wege im Zielvolumen bei gleichzeitig möglichst kurzen Wegen im gesunden Gewebe zurücklegen.

Morávek et al. haben dazu eine Optimierungsprozedur entwickelt (Beam Angle Optimization, BAO) [60], die Strahlpfade mit Heterogenitäten in Strahlrichtung und quer dazu bestraft und lange Wege im Zielvolumen sowie kurze Wege im Normalgewebe begünstigt. Die longitudinale Heterogenität wird durch die Varianz der durchquererten Voxeldichten charakterisiert, die transversale Heterogenität durch die Varianz der wasseräquivalenten dichteskalierten Weglängen benachbarter Pfade. Die Optimierung der Weglänge durch Tumor und Normalgewebe erfolgt mit Hilfe der wasseräquivalenten

Weglänge. Desweiteren wird die Überlappung der einzelnen Beams in der Zielfunktion bestraft.

2.6.2 Planungsoptionen für die Spotplatzierung

Wenn die optimalen Einstrahlwinkel feststehen, werden die geometrischen Spotpositionen festgelegt. Dazu werden die Reichweiten, respektive die Protonenenergien, und die lateralen Auslenkungen so berechnet, dass die Protonenspots gleichmäßig über das Zielvolumen verteilt sind. Die Energien werden mit Hilfe der Dichteskalierung ermittelt. Die lateralen Positionen werden gitterförmig festgelegt, wobei Gitterstruktur und Kantenlänge vorzugeben sind. Bei der Auswahl der Gittergröße sind die Auswirkungen von Diskretisierungseffekten auf die laterale Penumbra zu bedenken [10]. Es gibt verschiedenen Strategien, die so ermittelten Spotpositionen zu verwenden. Es kann jede Spotposition aus jeder Einstrahlrichtung bestrahlt werden, wie im Spotplanungsmodus „ALL“ realisiert, es kann jeder Spot nur aus der jeweils günstigsten Einstrahlrichtung bestrahlt werden, wie im Spotplanungsmodus „CALC“ und es kann jeder Spot aus einer zufällig ausgewählten Einstrahlrichtung bestrahlt werden, wie im Spotplanungsmodus „RND“. Der Spotplanungsmodus „CALC“ ermittelt für jeden Spot, aus welcher der zur Verfügung stehenden Einstrahlrichtungen der Nadelstrahl weniger laterale und longitudinale Gewebeheterogenitäten vorfindet sowie den längsten Weg durch das Zielvolumen und den kürzesten Weg durch gesundes Gewebe durchstrahlt.

2.7 Das Sekundärmalignomrisiko in der Strahlentherapie

Durch epidemiologische Studien und experimentelle Untersuchungen ist ein Strahlenrisiko für Krebs belegt [36]. Allen Erkenntnissen zufolge entsteht strahleninduzierter Krebs stochastisch, wobei die Eintrittswahrscheinlichkeit eine Funktion der Dosis ist, der Schweregrad des Krankheitsverlaufs jedoch dosisunabhängig ist. Der stochastische Charakter der Krebsinduktion durch Strahlung erschließt sich bei der Betrachtung der Strahlenwirkung auf Zellebene.

Menschliche Zellen bestehen zu etwa 80% aus Wasser sowie aus den Zellorganellen und den Erbträgern DNS bzw. RNS. Die im Zellplasma schwimmenden Zellorganellen und die RNS-Moleküle sind an den intrazellulären Vorgängen beteiligt und sind mehrfach in jeder Zelle vorhanden. Eine besondere Rolle spielt die DNS, die als zentrale Steuereinheit nur einfach im Zellkern vorhanden ist. Schädigungen an der DNS durch Strahlung oder andere Noxen sind daher besonders schwerwiegend und die Zellen verfügen über eine Reihe von Reparaturmechanismen, um molekulare Veränderungen der DNS zu erkennen und rückgängig zu machen. Gelingt eine Reparatur nicht oder nur fehlerhaft, führt dies zu Veränderungen der DNS. Ist die Veränderung der DNS so schwerwiegend, dass es den Zellen nicht mehr gelingt, den regulären Zellzyklus zu durchlaufen, kommt es zum reproduktiven Zelltod. (Vergl. [44])

Diese Zellen tragen nicht zur Tumorentstehung bei. Zellen, die nicht dem reproduktiven Tod unterliegen sondern ihre Teilungsfähigkeit behalten oder sogar erhöhen, können zu unkontrolliertem Tumorwachstum führen, indem sie aufgrund gestörter Steuerungs- und Regelmechanismen ungebremst wachsen [36]. Jede einzelne mutierte Zelle kann demzufolge zur Keimzelle eines Tumors werden. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass unkontrolliertes Tumorwachstum auftritt, proportional zur Anzahl der mutierten Zellen, sie ist jedoch unabhängig von der zeitlichen und räumlichen Erscheinungsdichte mutierter Zellen.

Die Wahrscheinlichkeit, bösartiges Tumorwachstum durch eine bestimmte Strahlungsdosis zu induzieren wird mit der Dosis-Wirkungskurve beschrieben, deren Verlauf für den Dosisbereich zwischen etwa 0,1 Gy und 2,5 Gy durch die Erkenntnisse, die von den Atombombenüberlebenden gewonnen wurden, als gesichert gelten kann [32]. Der Kurvenverlauf unterhalb und oberhalb dieses Bereiches wird kontrovers diskutiert, wobei im Strahlenschutz im Niedrigdosisbereich eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellendosis angenommen wird [36]. Im Hochdosisbereich kommt es vermehrt zum Zelltod und zum Verlust der Teilungsfähigkeit, so dass die Wahrscheinlichkeit, einen Sekundärtumor zu entwickeln im Hochdosisbereich nicht mehr proportional zur Dosis zunimmt, sondern in eine Plateauform übergeht oder sogar abnehmen kann, dann nämlich, wenn die Zellen durch die Bestrahlung zunehmend ihre Teilungsfähigkeit verlieren. Der Kurvenverlauf der organ- und gewebespezifischen Dosis-Wirkungsbeziehung ist mit Unsicherheiten behaftet. Auswertungen von Daten von Atombombenüberlebenden und Hodgkin Patienten der Strahlentherapie [83] ge-

ben Hinweis darauf, dass die Kurve im Hochdosisbereich sich zwischen den begrenzenden Kurvenverläufen eines linear exponentiellen Modells für die Krebsinduktionsrate [84] und einem plateauauförmigen Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung [79] verläuft.

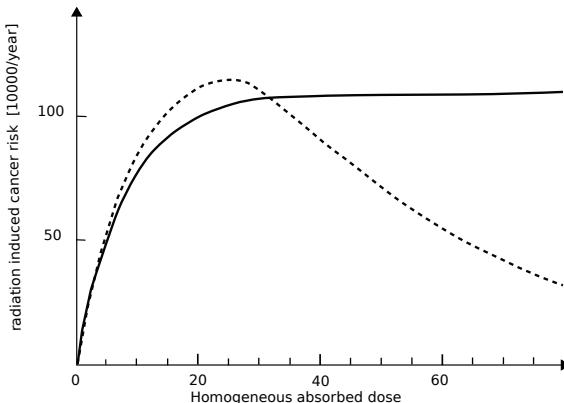


Abbildung 2.5: Geschätztes Risiko für strahleninduzierten Krebs als Funktion einer homogenen Organdosis für alle soliden Tumoren. Die gestrichelte Linie entspricht einem linear exponentiellen, die durchgezogene Linie einer Plateau-Dosis-Wirkungsbeziehung. Grafik nach [79]

Mathematisch können die Beziehungen folgendermaßen beschrieben werden [84, 79]: Die linear exponentielle Dosis-Wirkungskurve:

$$EAR = EAR_0 \cdot D \cdot e^{-\alpha \cdot D}$$

und die plateauauförmige-Dosis-Wirkungsbeziehung:

$$EAR = \frac{EAR_0}{\delta} \cdot (1 - e^{-\delta \cdot D})$$

wobei EAR_0 die zusätzliche absolute organspezifische Krebsinzidenzrate im Niedrigdosisbereich (EAR, „absolute excess risk“) pro 10000 Patienten/Jahr/Gy repräsentiert und α und δ organspezifische Modellparameter sind. Die zusätzliche absolute organspezifische Krebsinduktionsrate EAR wird pro 10000 Patienten/Jahr angegeben.

Diese Modelle wurden zusammengeführt und weiterentwickelt zu dem mechanistischen Modell für strahleninduzierten Krebs nach fraktionierter Strahlentherapie [78],

in dem Fraktionierungseffekte auf Zellüberlebensraten und Repopulation berücksichtigt werden. Das mechanistische Modell erlaubt die mathematische Darstellung verschiedener Kurvenformen zwischen den oben genannten Extremen, ist jedoch auf Fraktionsdosen bis etwa 2 oder 3 Gy limitiert und findet auf stereotaktische Bestrahlungen mit ihren deutlich höheren Einzeldosen keine Anwendung.

2.7.1 Das OED Konzept

Wird ein Organ inhomogen mit Dosis bestrahlt, ist die räumliche Verteilung der zu Krebskeimen mutierter Zellen bzw. das Risiko der strahleninduzierten Karzinogenese, ebenfalls lokal inhomogen verteilt. Das OED Konzept erlaubt es, aus der inhomogenen Dosisverteilung eine Äquivalenzdosis zu ermitteln („organ equivalent dose“, OED), die proportional zum zusätzlichen absoluten Risiko (EAR, excess absolute risk) ist.

$$EAR = EAR_0 \cdot OED$$

Der Proportionalitätsfaktor EAR_0 ist dabei das zusätzliche absolute Risiko für strahleninduzierten Krebs bei niedrigen Dosen, der von den Atombombenüberlebenden abgeleitet wurde und alle bevölkerungsbasierten Einflussfaktoren auf das Krebsrisiko enhält. Dieser Wert beträgt beispielsweise für Lungentumore 4,55 pro 10000 Patienten/Jahr/Gy [67]. Durch den alleinigen Vergleich der OED Werte ist es möglich, unterschiedliche Dosisverteilungen hinsichtlich ihres Sekundärmaalignomrisikos miteinander zu vergleichen. Die rechnerische Bestimmung der OED erfolgt zunächst durch voxelweise Bestimmung des Risikos und anschließender Mittelwertbildung.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Strahlerkopfmodelle und Dosisalgorithmen

3.1.1 Validierung der Strahlerkopfmodelle VSM und VEFM

Vor ihrem Einsatz in Dosisberechnungsalgorithmen und Monte Carlo Simulationen ist die Validierung der verwendeten Strahlerkopfmodelle obligat. Sie dient der Evaluation und dem Nachweis ihrer Genauigkeit für die in Regensburg vorhandenen Linearbeschleuniger. Die Güte der Monte Carlo Simulationen in der Strahlentherapie beruht generell auf zwei Säulen: Der Güte des verwendeten Quellenmodells, welches den Phasenraum der einfallenden Strahlung bestimmt, und dem Transportcode, mit dem die Dosisverteilung dieser einfallenden Strahlung im Patienten simuliert wird. Der verwendete Transportcode XVMC ist ausreichend untersucht [24, 75] und geeignet, die Dosisverteilung im Patienten korrekt zu simulieren. Als Quellenmodell wird für den SynergyS® Beschleuniger mit dem BeamModulator® (Elekta Ltd., Crawley, UK) das speziell für diesen Strahlerkopf dedizierte virtuelle Quellenmodell mit integriertem mini MLC (VSM) [90] in der Version V 2.2.6a eingesetzt. Es modelliert den Phasenraum der Strahlung dieses Beschleunigers präziser, als das universellere virtuelle Quellenmodell VEFM, es erlaubt jedoch in seiner gegenwärtigen Form nicht die Berechnung des inversen Dosiskernels, der für die Monte Carlo basierte Optimierung DMCO erforderlich ist. Für die DMCO wird daher auf das universellere, bewährte virtuelle

Quellenmodell VEFM zurückgegriffen und im Anschluss an die Optimierung wird eine finale Dosiskalkulation mit dem hochpräzisen VSM - Quellenmodell durchgeführt. Aufgrund der konzeptionellen Unterschiede beider Modelle bei der Berücksichtigung des MLCs werden unterschiedliche Beamdatenparameter für die Strahlerkopfmodellierung herangezogen.

Die Validierung des Strahlerkopfmodells erfolgt im homogenen Wasserphantom, um Effekte des Transportcodes bei Inhomogenitäten auf die Dosisverteilung auszuschalten. Für die Genauigkeit von Bestrahlungsplanungssystemen wurden international Kriterien formuliert, deren Einhaltung ein Mindeststandard an Präzision in der Bestrahlungsplanung gewährleistet [30, 56, 103]. Die Validierung des verwendeten Quellenmodells orientiert sich an den Empfehlungen der Europäischen Vereinigung der Strahlentherapeuten (ESTRO) für Akzeptanzkriterien [56]. Für die Querprofile und die Tiefendosisverläufe gibt es unterschiedliche Akzeptanzkriterien für die verschiedenen Bereiche des Strahls. Es werden vier verschiedene Regionen unterteilt: Den Aufbau- und Halbschattenbereich, der durch hohe Dosen und hohe Dosisgradienten ausgezeichnet ist, den Zentralstrahlbereich hinter dem Dosismaximum, der sich durch eine hohe Dosis und gleichzeitig niedrigem Dosisgradienten auszeichnet, den Hochdosisbereich innerhalb des Feldes, der ebenfalls durch eine hohe Dosis und gleichzeitig niedrigem Dosisgradienten gekennzeichnet ist, sowie den Niedrigdosisbereich außerhalb des Feldes, der eine niedrige Dosis bei gleichzeitig niedrigem Dosisgradienten aufweist. Die Toleranzwerte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Region	Toleranz nach ESTRO [56]
δ_1 Zentralstrahlbereich hinter D_{\max}	2%
δ_2 Aufbau- und Halbschattenbereich	2 mm oder 10%
δ_3 Hochdosisbereich innerhalb des Feldes	3%
δ_4 Niedrigdosisbereich außerhalb des Feldes	30%
Absolutdosis in 10 cm Tiefe	$\pm 2\%$ Dosis ± 2 mm Tiefenengenauigkeit

Abbildung 3.1 aus [56] veranschaulicht die verwendeten Akzeptanzkriterien.

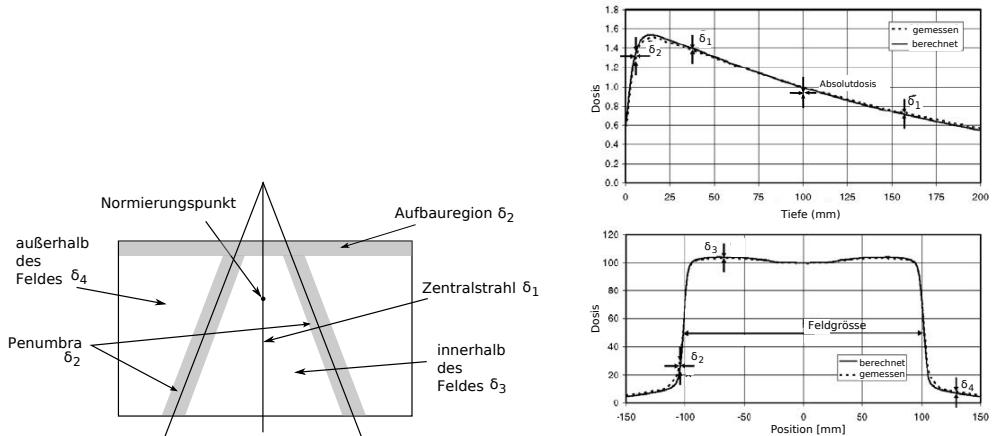


Abbildung 3.1: Verschiedene Bereiche für Akzeptanzkriterien. Grafik nach [56]

Als Grundlage für die Validierung wurden dieselben Beamdata verwendet, die in der klinisch routinemäßig im Universitätsklinikum Regensburg eingesetzten Bestrahlungsplanungssoftware Masterplan® (Nucletron BV, Veenendaal, The Netherlands) verwendet wurden. Die Erhebung dieser Beamdata war für alle relativen Messungen einschließlich der relativen Outputfaktoren in einem Fokus-Phantom-Abstand von 90 cm erfolgt. Die absolute Kalibrierung des Beschleunigers war so festgelegt worden, dass die Absolutdosis im Dosismaximum D_{\max} 1,0 Gy pro 100 MU für das $10,4 \times 9,6 \text{ cm}^2$ Feld im Wasserphantom mit Fokus-Phantom-Abstand (SSD) = 100 cm beträgt. Die absoluten Outputfaktoren wurden zusätzlich durch eigene Messung mit der Diamantsonde PTW 6003.9.001/1 im großen Wasserphantom bestätigt. Dabei wurde die Kammer so positioniert, dass ihr effektiver Messort in 10 cm Tiefe lag. Der Fokus - Phantom - Abstand betrug bei den Messungen 100 cm und die Kammer wurde vor den Messungen mit 1000 Monitoreinheiten vorbestrahlt. Zur Validierung wurden Querprofile in 1,5 cm, 5 cm, 10 cm und 20 cm Tiefe in Inplane (X) und Crossplane (Y) herangezogen, sowie die Tiefendosiskurve entlang des Zentralstrahls. Die Bezeichnungen Inplane und Crossplane beziehen sich auf Richtungsangaben relativ zur Bewegungsrichtung der MLC Lamellen. Inplane bezeichnet die zur Bewegungsrichtung parallele Bewegungsrichtung, Crossplane die Richtung senkrecht dazu. Relativ gemessene Daten wurden skaliert: Die gemessenen Tiefendosiskurven (TDK) wurden so skaliert, dass sie in 10

cm Tiefe mit dem gerechneten TDK-Wert übereinstimmen und die Querprofile wurden auf den Zentralstrahlldosiswert entsprechend ihrer Tiefe (TDK-Wert) skaliert. Zur Berechnung der Dosisdifferenz zwischen gemessenen und gerechneten Daten wurden die gemessenen Daten zwischen zwei Messpunkten mit einer spline-Funktion interpoliert. Die für die VSM Validierung untersuchten Feldgrößen reichen von $2,4 \times 2,4 \text{ cm}^2$ bis zur maximalen Feldgröße von $16 \times 21 \text{ cm}^2$. Für die VEPM Validierung wurden Feldgrößen von $4,8 \times 5,2 \text{ cm}^2$ bis zur maximalen Feldgröße untersucht. Die Monte Carlo Rechnungen wurden im homogenen Wasserphantom mit einer statistischen Genauigkeit von 0,5% simuliert. Die Rechenparameter des Phantoms sind in Tabelle 3.1 zusammengestellt.

Dimension	$\text{nx} = \text{nz} = \text{ny} = 200$ Voxel
Voxelgröße	$0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ cm}^3$
Dichte	1 g/cm^3
Isozentrum	$x = 20\text{cm}, z = 20\text{cm}, y = 10\text{cm}$ Tiefe
Fokus-Phantom-Abstand	90cm

Tabelle 3.1: Phantomparameter

Die Verifikation der (relativen) Outputfaktoren im VSM erfolgte anhand gemessener und berechneter relativer Outputfaktoren in Wasser in 10 cm Tiefe mit Fokus-Phantom-Abstand von 90cm für Feldgrößen ab $1,6 \times 1,6 \text{ cm}^2$. Die Validierung der Absolutdosis erfolgte in 10 cm Tiefe anhand der Beschleunigerkalibrierung, die so festgelegt wurde, dass die Absolutdosis im Dosismaximum D_{\max} 1,0 Gy pro 100 MU für das $10,4 \times 9,6 \text{ cm}^2$ Feld im Wasserphantom mit Fokus-Phantom-Abstand (SSD) = 100 cm beträgt. Aus dem gemessenen Tiefendosisverlauf dieses Feldes ist zu entnehmen, dass der relative Dosiswert in 10 cm Tiefe 68,2%, und somit die absolute Dosis 0,682 Gy pro 100 MU beträgt. Dieser Wert wurde als gemessene Referenz herangezogen. Die unterschiedlichen Fokus-Phantom-Abstände wurden aus Gründen der Harmonie mit den klinisch verwendeten Beamdaten übernommen.

Zur weitergehenden Validierung des VSM - Quellenmodells wurde ein $9,6 \times 9,6 \text{ cm}^2$ Feld in insgesamt 9 Einzelsegmente zu je $3,2 \times 3,2 \text{ cm}^2$ aufgeteilt und verifiziert. Die

VSM Simulation wurde in einem virtuellen Wasserphantom mit einer Voxelgröße von $0,5 \times 2 \times 0,5 \text{ mm}^3$ berechnet. Die größere Dimension verläuft entlang der Einstrahlrichtung in der Tiefe. Um die Rechenzeit und Speicherplatz im Rahmen zu halten wurde das virtuelle Wasserphantom auf 150 Voxel in jeder Raumrichtung begrenzt. Zur Verifikation wurde dieses Feld auf einen Kodak EBT2 Film im einem RW3 Phantom in 4,5 cm Tiefe bestrahlt. Der Fokus-Phantom-Abstand betrug dabei 95,5 cm, so dass der Film im Isozentrum positioniert werden konnte. Die Auswertung erfolgte anhand von Querprofilen in x und y Richtung. Der Eingescannte Film wurde in die PTW VeriSoft Software eingelesen. Die Verifikation erfolgte anhand relativer Werte.

3.1.2 Validierung des Strahlerkopfmodells VSM am Beispiel von HNO Tumoren

Die Validierung des VSM Strahlerkopfmodells für komplexe IMRT Feldanordnungen mit irregulär geformten Feldsegmenten erfolgte am Beispiel von HNO Tumoren. Dazu wurden zusätzlich zu den klinisch durchgeführten messtechnischen Verifikationen von IMRT Plänen Monte Carlo Simulationen dieser Pläne durchgeführt. Die Monte Carlo Rechnungen erfolgten sowohl im homogenen Zylinderphantom als auch im heterogenen Patienten. Zur Validierung des Strahlerkopfmodells wurden diese Dosisverteilungen mit den Messergebnissen im Zylinderphantom verglichen und so ein direkter Vergleich zwischen Dosismessung und Monte Carlo Simulation hergestellt für komplexe IMRT Feldanordnungen mit irregulär geformten Feldsegmenten. Darüber hinaus wurde mit einem Dosisvergleich im Patienten Ungenauigkeiten des Pencil Beam Algorithmus im HNO Bereich evaluiert.

Es wurde für alle IMRT-Pläne die Dosisverteilung in einem Phantom sowohl mit dem Pencil Beam Algorithmus (PB) als auch mit Monte Carlo Simulation (MC) berechnet. Die Dosisverteilung des Pencil Beam wurde in 3 ausgewählten Transversalschichten mit Monte Carlo und mit Filmdosimetrie verifiziert. Zusätzlich wurde die Absolutdosis in einem relativ homogenen Dosisbereich mit einer Ionisationskammer gemessen und verifiziert.

In einem zweiten Schritt wurden die mit Pencil Beam erstellten Pläne mit Monte Carlo auf dem Patienten CT unter Berücksichtigung der individuellen Dichteinhomogenitäten simuliert. Die DVHs und Dosislinienprofile wurden quantitativ ausgewertet.

Für die Filmverifikation wurden Kodak EBT 2 Filme im kranialen, isozentrumsnahen und kaudalen Bereich des Zielvolumens parallel zur Strahlachse in das Zylinderphantom gespannt und mit dem Phantomplan bestrahlt. Zur Filmkalibration wurde danach ein weiterer Film mit unterschiedlichen Dosisstufen bestrahlt, mit dem die eigentlichen Verifikationsfilme kalibriert wurden. Nach der Filmentwicklung wurden die Filme mit einem Vidar-Scanner eingescannt und mit Hilfe der Software VeriSoft (PTW, Freiburg) in eine 2D-Dosismatrix konvertiert, die zur Auswertung verwendet wurde [17].

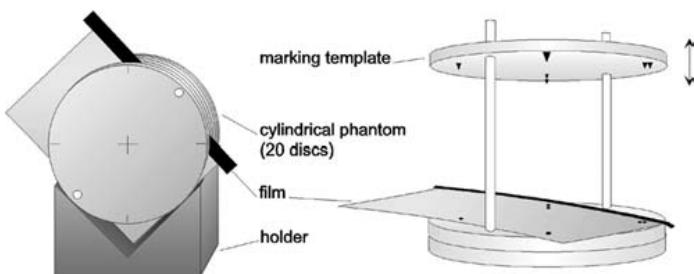


Abbildung 3.2: IMRT Verifikation im Zylinderphantom (Grafik aus [17])

Für die IMRT-Verifikation mit Monte Carlo Simulationen wurden diese Pläne zusätzlich mit dem neuen Strahlerkopfmodell VSM sowohl im IMRT - Zylinderphantom als auch auf dem Patientendatensatz neu berechnet. Zum Vergleich mit der Filmverifikation wurde in den 3 Schichten ein Histogramm für die Differenz zwischen gemessener Dosis auf dem Film und mittels Pencil Beam Algorithmus berechneter Dosis im Phantom ermittelt. Abbildung 3.4 zeigt ein Beispiel. Das gleiche Histogramm wurde für die Differenz zwischen Monte Carlo simulierter und mittels Pencil Beam berechneter Dosis im Phantom ermittelt. Beide Dosisdifferenzen wurden statistisch ausgewertet. Der Mittelwert der Dosisdifferenz stellt ein Maß für die systematische Abweichung der gerechneten Dosisverteilungen dar, die Standardabweichung um den Mittelwert ist ein Maß für die Streubreite der Dosisdifferenzen. Damit Bereiche des Films außerhalb des Phantoms sowie Markierungen des Films nicht mit in die Auswertung einfließen, wurde schicht- und planspezifisch eine rechteckige Region of interest festgelegt, die ausgewertet wurde. Abbildung 3.3 zeigt ein Beispiel. Ausgewertet wurde der Hoch-

dosisbereich oberhalb von 1 Gy. Zur Ermittlung der berechneten und simulierten Dosis im Ionisationskammervolumen wurde die Ionisationskammer im Phantom konturiert und die Dosis in dieser Region statistisch ausgewertet. Der Mittelwert wurde zum Vergleich mit dem Messwert herangezogen. Auf diese Weise wird der endlichen Größe des Kammervolumens und der unausweichlich vorhandenen Dosisinhomogenität im Bereich der Kammer Rechnung getragen. Nicht mit berücksichtigt ist das unterschiedliche Ansprechvermögen der Ionisationskammer innerhalb des Kammervolumens, welches im Detail nicht bekannt ist.

Zusätzlich zu dem Dosisvergleich im homogenen IMRT-Phantom wird die Dosis im Patienten unter Berücksichtigung der Inhomogenitäten verglichen. Es werden für beide Dosisverteilungen DVHs erstellt und verglichen. Die mittlere Dosis im PTV wird statistisch berechnet. Hier treten neben der unterschiedlichen Genauigkeit des den Algorithmen zugrundeliegenden Beam-Modells auch Differenzen in der Berücksichtigung der Dichteinhomogenitäten des Patienten zu Tage.

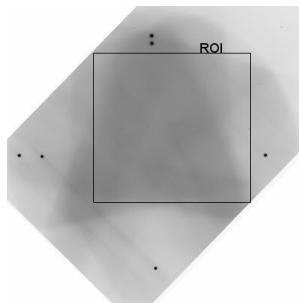


Abbildung 3.3: Beispiel für eine ausgewertete Region, die so groß wie möglich gewählt wird, wobei sich die schwarzen Markierungen außerhalb befinden sollen und die Region vollständig innerhalb des Films liegen soll.

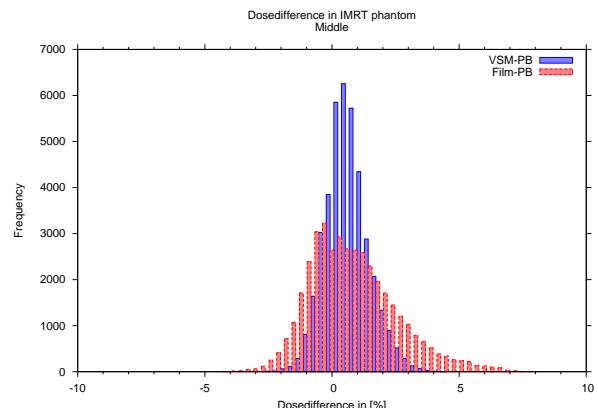


Abbildung 3.4: In der Region wurden für alle Dosiswerte $> 1\text{Gy}$ die Differenz zwischen der PB Dosis und der Filmdosis sowie zwischen MC und PB ermittelt. Die Dosisdifferenzen wurden in Histogrammform dargestellt und statistisch ausgewertet.

3.1.3 Validierung des VEFM Quellenmodells für die DMCO am Beispiel von Lungentumoren

Das VEPM Strahlerkopfmodells mit 4 mm Lamellenbreite wird für die direkte Monte Carlo Optimierung (DMCO) validiert, indem der optimierte Plan mit dem genaueren VSM Strahlerkopfmodell nachgerechnet wird. Dazu wurde untersucht, welche Unterschiede sich gegenüber der direkten Monte Carlo Optimierung (DMCO) durch die finale Dosiskalkulation (fDC) mit dem dedizierten Strahlerkopfmodell VSM ergeben. Es wurden insgesamt 33 Planoptimierungen mit DMCO für 5 verschiedene Patienten durchgeführt. Die Planungs CTs wurden für 3 Patienten mit einer Schichtdicke von 3 mm erstellt, für einen Patienten mit 5 mm Schichtdicke und für einen anderen Patienten mit 2,4 mm Schichtdicke. In der Transversalebene wurde jede CT Schicht in 256 Pixel unterteilt, was in einer quadratischen Pixelgröße zwischen 2,5 und 3 mm resultierte. Die Anzahl der Segmente wurde vorgegeben und variiert zwischen 5 und 15 Segmenten pro Einstrahlrichtung. Bei allen Patienten befindet sich das Zielvolumen im Bereich der Lunge. Diese Patientengruppe wurde gewählt, da hier aufgrund der starken Dichteheterogenitäten der Einfluss von Ungenauigkeiten im Strahlerkopfmodell besonders gut erkennbar ist, denn aufgrund fehlenden Sekundärelektronengleichgewichts an der Gewebegrenze Tumor/Lunge verbreitert sich der Dosishalbschatten, so dass hier Schwächen in der Penumbra-Repräsentation verstärkt zum Vorschein treten. Die Kernelberechnung für die DMCO erfolgte mit VEPM_4mm / XVMC. Nach der Planoptimierung wurde die Dosisverteilung mit dem präziseren VSM / XVMC nachgerechnet. Die Dosisverteilungen vor und nach der finalen Dosisberechnung wurden anschließend auf ihr jeweiliges Dosismaximum normiert und voxelweise voneinander subtrahiert (vor – nach fDC). Das Ergebnis wurde anschließend in einem Histogramm aufgetragen und statistisch ausgewertet. Der Mittelwert selbst ist nur wenig aussagekräftig, da dieser durch einfache Umnormierung einer der beiden Dosisverteilungen auf Null gesetzt werden kann. In die Differenzbildung werden alle Dosiswerte einbezogen, die oberhalb einer festgelegten Untergrenze liegen. Ausgewertet wurde die Differenzdosis für Untergrenzen von 10%, 30%, 50%, 70% und 85% bezogen auf D_{max} . Die verschiedenen Untergrenzen wurden gewählt, um einseitig den Einfluss auf die Optimierung der PTV Dosis, also primär des Hochdosisbereiches, andererseits jedoch auch auf die verschiedenen Bereiche der Risikoorgane, mittlerer bis niedriger Dosisbereich, zu evaluieren.

3.1.4 Algorithmenvergleich Monte Carlo (VEFM / XVMC) versus Collapsed Cone bei Lungentumoren

Es wurden 11 stereotaktisch bestrahlte Lungenpläne von insgesamt 10 Patienten ausgewertet. Alle Pläne wurden mit dem Planungssystem Oncentra Masterplan® für den Siemens Primus® Beschleuniger mit 6 MV Photonen erstellt. Die einzelnen Felder der Pläne sind nicht intensitätsmoduliert. Als Rechenalgorithmus wurde Collapsed Cone verwendet. Der Beschleuniger verfügt über einen MLC mit 1 cm breiten Lamellen, bezogen auf das Isozentrum. Die medizinischen Volumen- und Dosierungsvorgaben basieren auf dem von Lax und Blomgren [47, 12] vorgeschlagenen Verfahren und zielen auf eine Dosisüberhöhung im Zentrum des Zielvolumens. Die Dosisverschreibung bezieht sich auf eine umschließende Isodose (z.B. auf die 70% Isodose) und legt so die Mindestdosis im Zielvolumen fest. Die Dosisnormierung erfolgt dabei auf das Dosismaximum im Zentrum. Die Pläne wurde für diese Studie mit dem Monte Carlo Code VEFM / XVMC [24] verifiziert. Zur Auswertung wurde ein DVH Vergleich herangezogen und für den interessierenden Hochdosisbereich oberhalb 50 % wurde voxelweise die Differenz beider Dosisverteilungen gebildet. Die absoluten Differenzwerte wurden für jeden Plan zunächst auf die verschriebene 100% Dosis normiert, als Häufigkeitsverteilung aufgetragen, die dann statistisch auf Mittelwert und Standardabweichung hin ausgewertet wurde (siehe Abbildung 3.5). Da im Hochdosisareal sich auch Bereiche außerhalb des Zielvolumens befinden, wurde die Auswirkung auf das Dosisvolumenhistogramm des Planungszielvolumens (PTV) untersucht und die Differenz der PTV Dosismedianen (D_{50}) zwischen der Collapsed Cone und der XVMC Dosis bestimmt (siehe Abbildung 3.6). Auch diese Differenz wurde wegen der Vergleichbarkeit anschließend wieder normiert auf die verschriebene 100% Gesamtdosis.

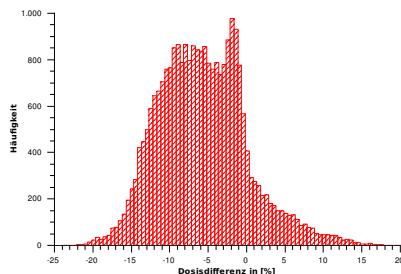


Abbildung 3.5:
Beispiel eines Dosisdifferenzhistogramms. Mittelwert und Standardabweichung werden ausgewertet.

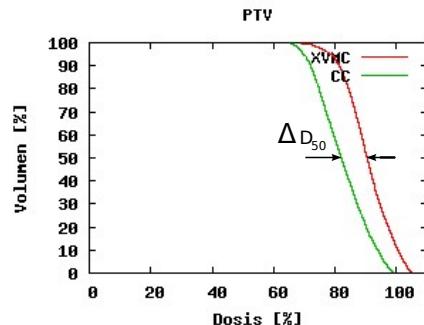


Abbildung 3.6:
Beispiel eines Dosisvolumenhistogramms. Die Differenz im PTV wird als Differenz der D_{50} ermittelt.

3.2 DMCO mit BeamModulator[®]

3.2.1 Kantenüberhöhung im Phantom

Zunächst wurde anhand eines Lungenphantoms mit einfacher Geometrie die Hypothese bestätigt, dass durch eine Kantenüberhöhung die Dosis an der Gewebegrenze zwischen Weichteilgewebe und Lunge lateral steiler abfällt als ohne. Dazu wurde ein virtuelles quaderförmiges Phantom der Matrixgröße 512 x 512 x 55 mit Lungen-dichte 0,3g/cm³ erstellt, in dessen Mitte sich ein Quader mit Weichteilgewebedichte 1,0g/cm³ befindet (Abbildung 3.7).

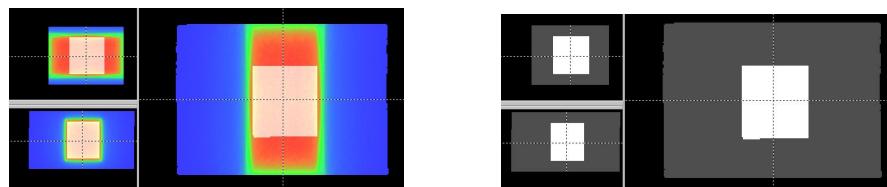


Abbildung 3.7: Lungenphantom mit Gegenfeldern
links oben: saggital; links unten: coronal; rechts: transversal

Es wurde die Dosisverteilung für 2 Gegenfelder mit 6 MeV Photonen des SynergyS® Beschleunigers mit VSM / XVMC für ein Dosisgrid von $x = y = 1,5\text{mm}$ und $z = 3\text{mm}$ berechnet. Einerseits für nicht-intensitätsmodulierte Gegenfelder und andererseits für intensitätsmodulierte Gegenfelder mit 3 Segmenten wie in Abbildung 3.8 zur Kantenüberhöhung. Die Auswertung erfolgte anhand von Linienquerprofilen bei $Y = 256$ und $Z = 27$;

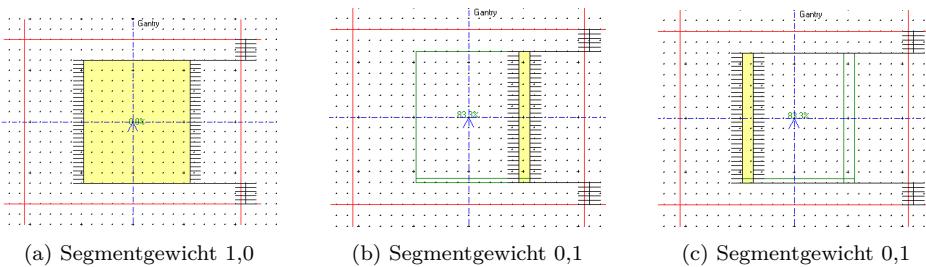


Abbildung 3.8: Feldsegmente zur Kantenüberhöhung

3.2.2 Kantenüberhöhung im Patienten

Im Anschluss an die Phantomrechnung wurde exemplarisch an einem klinischen Fall untersucht, ob sich das Ergebnis der Gegenfelder auch auf die klinische Bestrahlung in der Lungenstereotaxie übertragen lässt. Hierzu wurde allen offenen Feldern des klinischen Bestrahlungsplans manuell Randsegmente hinzugefügt, nachdem zuvor die MLC Positionen an den BeamModulator® angepasst wurden. Die Randsegmente wurden mit 10 % des originalen Feldbeitrags gewichtet und waren im ersten Fall 5 mm breit, im zweiten Fall 10 mm. Die Felder wurden aus 350° , 35° , 85° , 130° , 190° koplanar eingestrahlt. In den Abbildungen 3.9 und 3.10 sind die Feldsegmente exemplarisch für das 350° Feld dargestellt. Die Auswertung erfolgte anhand der Dosisvolumenhistogramme.

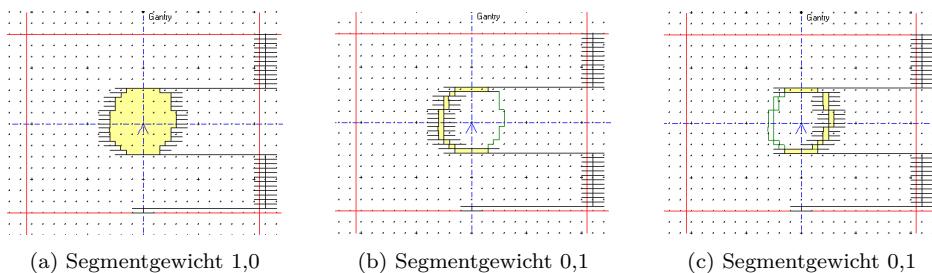


Abbildung 3.9: Segmente eines Feldes zur 5 mm Kantenüberhöhung im Fallbeispiel

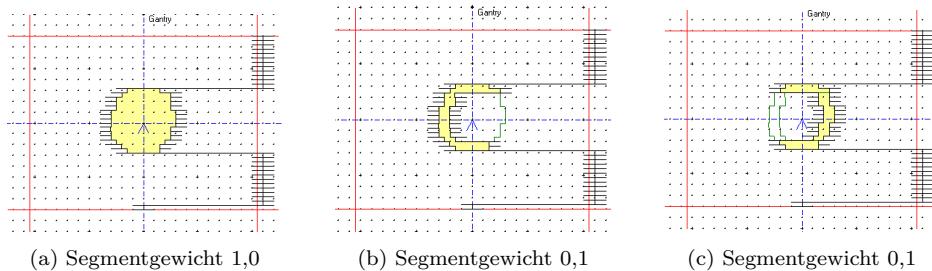


Abbildung 3.10: Segmente eines Feldes zur 10 mm Kantenüberhöhung im Fallbeispiel

3.2.3 DMCO in der Lungenplanung

In einem weiteren Schritt wurde für einen Patienten die Intensitätsmodulation aus den gegebenen Einstrahlrichtungen mit der direkten Monte Carlo Optimierung (DMCO) optimiert um einen möglichen Benefit der DMCO im Vergleich zum klinisch bestrahlten Plan zu evaluieren. Im Anschluss an die Optimierung wurde die Dosis mit VSM / XVMC final präzise nachberechnet. Die Auswertung erfolgte anhand der Dosisvolumenhistogramme. Als Vergleich wurde der klinisch applizierte Plan mit offenen Feldern herangezogen, dessen Dosisverteilung mit dem Monte Carlo Code VSM / XVMC simuliert worden ist um Ungenauigkeiten des Dosisalgorithmus aus dem Vergleich auszuschließen. Durch Verwendung des gleichen Dosisalgorithmus in beiden Fällen wird sichergestellt, dass Dosisunterschiede ausschließlich durch unterschiedliche Bestrahlungstechniken herrühren.

3.3 Intensitätsmodulierte Protonentherapie in der ESRT

3.3.1 Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens

Das 15,3 ccm große Zielvolumen des Patienten A befindet sich medial im Oberlappen der linken Lunge. Die Lage des Zielvolumens ist in Abbildung 3.11 dargestellt.

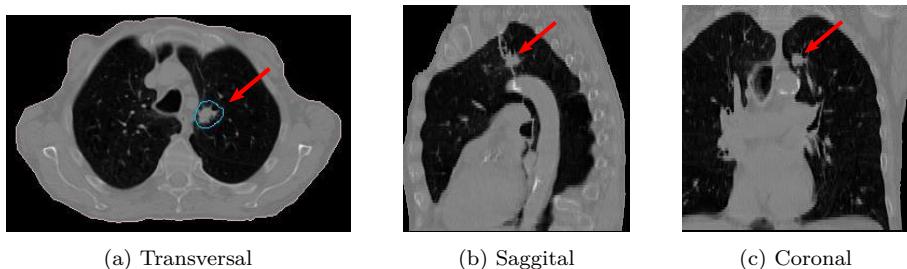


Abbildung 3.11: Lage des Zielvolumens im Fallbeispiel A

Der Patient wurde mit Photonen an einem Primus® Beschleuniger (Siemens, Erlangen) mit 6 MeV Photonenstrahlung bestrahlt. Der Beschleuniger verfügt über 1 cm breite MLC Lamellen, mit denen aus den Einstrahlrichtungen 330°, 10°, 55°, 120° und 180° jeweils die Feldöffnung an das Zielvolumen angeformt wurde. Die Felder selbst sind nicht intensitätsmoduliert und in 8 Fraktionen zu je 6 Gy Einzeldosis bezogen auf die 80% Isodose wurden insgesamt 8205 Monitoreinheiten für diesen Plan abgestrahlt. Das in 3 mm Schichten erstellte Planungs - CT erfasst die gesamte Lunge. Die Kantenlänge der Dosisvoxel beträgt für alle Monte Carlo Simulationen dieses Patienten $0,23 \times 0,23 \times 0,30 \text{ cm}^3$. Die ersten beiden Zahlenwerte ergeben sich aus der Einteilung der Transversalschichten in 256×256 Pixel, die dritte Dimension ist durch die Schichtdicke determiniert.

3.3.2 Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens

Das 43,1 ccm große Zielvolumen des Patienten B liegt lateral an der Thoraxwand anliegend im Mittellappen der linken Lunge. Abbildung 3.12 zeigt die Tumorlage in drei Schnittebenen.

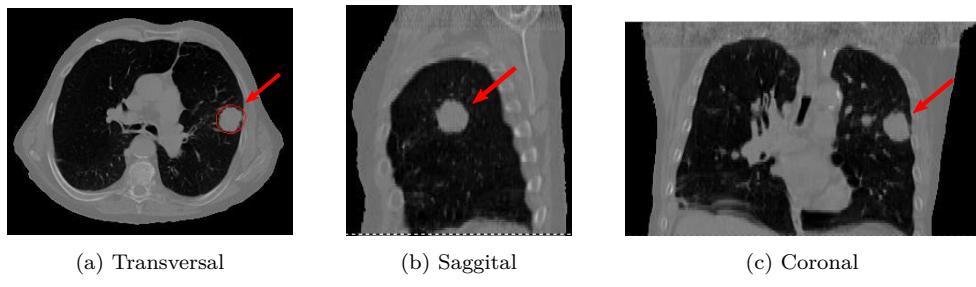


Abbildung 3.12: Lage des Zielvolumens im Patienten B

Der Patient wurde mit Photonen an einem Primus® Beschleuniger (Siemens, Erlangen) mit 6 MeV Photonenstrahlung bestrahlt. Mittels der 1 cm breiten MLC Lamellen wurden die Felder aus den Einstrahlrichtungen 350°, 35°, 85°, 130° und 190° an das Zielvolumen angeformt. Die Felder selbst sind nicht intensitätsmoduliert und in 3 Fraktionen zu je 12 Gy Einzeldosis bezogen auf die 70% Isodose wurden insgesamt 6423 Monitoreinheiten für diesen Plan abgestrahlt. Das in 3 mm Schichten erstellte Planungs - CT erfasst die gesamte Lunge. Die Kantenlänge der Dosisvoxel beträgt für alle Monte Carlo Simulationen dieses Patienten $0,25 \times 0,25 \times 0,30 \text{ cm}^3$, wobei sich wiederum die ersten beiden Zahlenwerte aus der Einteilung der Transversalschichten in 256×256 Pixel ergeben und die dritte Dimension durch die Schichtdicke determiniert ist.

Damit Ungenauigkeiten des Rechenalgorithmus das Ergebnis des Methodenvergleichs in den oben genannten Fallbeispielen nicht beeinträchtigen, wurden die Photonentäne mit VEFM/XVMC Monte Carlo simuliert und die so ermittelte Photonens - Dosisverteilung für die Evaluation herangezogen. Das gleiche gilt für die Protonentäne, die allesamt mit dem Monte Carlo Code vmcPro berechnet wurden. Der verwendete Phasenraum der simulierten Protonen ist definiert durch einen kreisförmigen Nadelstrahlquerschnitt mit gaußförmiger Intensitätsverteilung, die durch 5 mm Sigma

charakterisiert ist, sowie durch normalverteilte Fluktuationen der tatsächlichen Bewegungsrichtung einzelner Protonen um die nominelle Einstrahlrichtung des jeweiligen Nadelstrahls, die durch $0,5^\circ$ Sigma charakterisiert ist, und durch ein gaußverteiltes Energiespektrum mit $0,26$ Sigma.

Um die Charakteristika der Protonentherapie, insbesondere die Begrenzung der Dosis auf den Eintrittskanal bis hin zur Protonenreichweite im Patienten, zu betonen und um das bestrahlte Volumen möglichst gering zu halten, werden für die Protonenpläne möglichst wenig Einstrahlrichtungen gewählt. Obwohl bereits durch ein Einzelfeld das Zielvolumen gut abgedeckt werden kann, wird die Hautbelastung wegen des fehlenden Aufbaueffektes zu groß, so dass mindestens zwei Protonenfelder erforderlich sind. Die beiden Gantrywinkel wurden mit Hilfe der Einstrahlrichtungsoptimierung (BAO) ermittelt um Unsicherheiten in der Dosisapplikation bei Zielvolumina in der Lunge zu minimieren und so einen robusten Plan zu erhalten (vergl. Kapitel 2.6.1). Die inverse Optimierung der Intensitätsmodulation erfolgte Monte Carlo basiert mit IKO-P.

Zur Auswertung wurden die Dosisvolumenhistogramme der Zielvolumina PTV und CTV sowie der Risikostruktur Lunge herangezogen. Als Parameter für die Dosisabdeckung im Zielvolumen wird der DVH - Abfall von D_{95} auf D_5 ausgewertet. Die D_{95} bezeichnet die Dosis, die 95% des Zielvolumens erhält, analog bezeichnete die D_5 die Dosis, die 5% des Volumens erhält. Als weiterer Parameter wird der laterale Dosisabfall am Rand des bestrahlten Volumens, die $\text{Penumbra}_{80/20}$, evaluiert. Die $\text{Penumbra}_{80/20}$ bezeichnet die Distanz, die für den lateralen Dosisabfall von 80% Dosis auf 20% Dosis gebraucht wird. Je geringer die $\text{Penumbra}_{80/20}$, desto steiler der Dosisabfall, desto weniger Dosis im Normalgewebe. Die Evaluation der lateralen Penumbra erfolgt orthogonal zur Einstrahlrichtung in cranio - kaudaler Richtung, um eine Verwischung des Dosisabfalls durch Überlagerungseffekte weiterer Felder zu vermeiden.

3.4 Verringerung von Unsicherheiten in der IMPT - Dosisapplikation bei bewegten Objekten in der ESRT

Durch die Auswahl der Einstrahlrichtungen mit Hilfe der Beam Angle Optimization (BAO) (siehe Kapitel 2.6.1) werden Strahlpfade mit geringer longitudinaler und transversaler Varianz der Gewebedichten favorisiert und so planimmanent die Robustheit des Plans erhöht. Für die stereotaktischen Lungenplanung wurde zunächst die BAO an die spezifischen Erfordernisse angepasst. Insbesondere wurde für die Berücksichtigung der Weglänge in gesundem Lungengewebe auf eine Dichteskalierung verzichtet und statt dessen die geometrische Weglänge verwendet. Diese Modifikation ist im Thoraxbereich mit ausgeprägten Inhomogenitäten erforderlich, um Verzerrungen in der Bewertung unterschiedlich dichter Gewebe im Optimierungsprozess zu vermeiden. Aus den in Tabelle 2.1 aufgeführten Gewebedichten ist ersichtlich, dass die dichteskalierte Weglänge in Lungengewebe um etwa Faktor 4 bis 5 kleiner ist, als die geometrische Distanz. In Knochengewebe liegt die dichteskalierte Weglänge um 60% bis 80% über ihrem geometrischen Pendant. Mit Verwendung der geometrischen Distanz im Optimierungsprozess kann ein möglichst kurzer Weg durch gesundes Lungengewebe erzielt werden und Verzerrungen in der Bewertung des Weges im Risikoorgan werden vermieden. Der Nutzer kann den Optimierungsprozess steuern, indem er für die Berücksichtigung der Weglängen im PTV und in Risikoorganen Wichtungsfaktoren definiert. Für die Anpassung der BAO an die stereotaktische Lungenplanung wird auf die Skalierung der Wichtungsfaktoren mit der inversen Voxelzahl des jeweiligen Risikoorgans in dieser Teilfunktion verzichtet, da die Gewichtung durch eine solche Skalierung umso mehr verringert wird, je größer das konturierte Volumen ist und so Verzerrungen des Optimierungsergebnisses induziert werden können. Beispielsweise würde eine klein eingezeichnete Rippe in der Nähe des Zielvolumens trotz geringer nutzerdefinierter Wichtung stärker in der Zielfunktion berücksichtigt als die großvolumige Lunge, die einen hohen nutzderdefinierten Wichtungsfaktor erhalten hat. Die manuelle Kompensation der inversen Volumenskalierung durch entsprechend angepasste nutzerdefinierte Wichtungsfaktoren ist nicht zielführend, da mit dieser wenig eleganten Vorgehensweise die Wichtungsfaktoren in der Thoraxregion leicht über eini-

ge Größenordnungen variieren. Durch den Verzicht auf die inverse Volumenskalierung ist die nutzerdefinierte Wichtung der Risikoorgane in der Optimierungsfunktion ein Maß für die Bedeutung des Risikoorgans ungeachtet dessen konturierten Volumens. Um auf einfache Weise Einstrahlrichtungen durch die kontralaterale Lunge auszuschließen, wird eine Option implementiert, den erlaubten Winkelbereich für die Einstrahlrichtungen einzuschränken. So können die Vorteile ausgenutzt werden, die die Protonenstrahlung bietet (namentlich ihre endliche Reichweite im Gewebe und somit die Möglichkeit, die kontralaterale Lunge optimal zu schonen).

Basierend auf so vorgegebenen Gantrywinkeln wird nun untersucht, inwieweit verschiedene Planungsvorgaben für die Spotplatzierungen Einfluss auf die Unsicherheitsreduktion und die Planqualität haben. Diese Untersuchung wird exemplarisch am klinischen Fallbeispiel B (siehe Kapitel 3.3.2) durchgeführt. Es wurden für die Gantrywinkel 34° und 92° mittels IKO-P Monte Carlo basierte intensitätsmodulierte Protonenpläne für verschiedene Spotplatzierungen erstellt. Die Optimierungsvorgaben (Constraints) waren in allen Fällen identisch und erfüllte die klinischen Vorgaben. Es wurden die Spotplatzierungsoptionen ALL, CALC und RANDOM (siehe Kapitel 2.6.2) mit kubischem Gitter der Kantenlänge 3 mm geplant. Aus rechentechnischen Gründen beträgt die exakte Größe $0,253906 \times 0,253906 \times 0,3 \text{ cm}^3$, was einem Volumen von $0,01934 \text{ cm}^3$ pro Elementarzelle entspricht. Pro kubischer Elementarzelle wird ein Spot platziert. Zur Untersuchung des Einflusses des Spotabstandes wurde ein weiteres kubisches Gitter mit halbiertem Kantenlänge mit Spotplatzierungsoption ALL geplant. Das hexagonale Gitter wurde mit der Kantenlänge 3 mm im ALL Modus geplant. Im hexagonalen Gitter gibt es 2 Spots pro Elementarzelle, die im Abstand von 3 mm an den Gitterecken platziert sind. Das Volumen einer hexagonal prismatischen Elementarzelle beträgt $0,07014 \text{ cm}^3$. Bei gleichem Spotabstand werden daher im kubischen Gitter deutlich mehr Spots verwendet, als bei der hexagonalen Gitterform. Zur Auswertung wurden die Dosisverteilungen mit ihren DVHs verglichen und die Verteilung der Spotgewichte statistisch ausgewertet, da davon ausgegangen wird, dass eine homogenere Verteilung der Spotgewichte zu einem robusteren Plan bezüglich intrafraktioneller Bewegungen führt.

3.5 Sekundärmalignomrisiken in der ESRT

Es wurde für die in den Kapiteln 3.3.1 und 3.3.2 vorgestellten 2 Patienten exemplarisch im Rahmen des Methodenvergleichs zwischen Photonen und Protonen das Risiko für die Entstehung eines Sekundärmalignoms mit Hilfe des OED Konzepts (vergl. Kapitel 2.7.1) abgeschätzt. Für die Photonen wird die 3DCRT als die Bestrahlungstechnik mit dem geringsten Riskio [32] herangezogen.

Die Planungs - CTs der beiden Patienten erstrecken sich nur über den Körperbereich, in dem sich das Zielvolumen befindet. Das ist in den hier vorliegenden Fällen der gesamte Thoraxbereich. In diesem Volumen wurde die individuelle Dosisverteilung mit Monte Carlo Methoden berechnet und die OED für diesen Körperbereich ermittelt. In diesem Scanvolumen ist die Dosisverteilung naturgemäß stark inhomogen. Es finden sich Hochdosisareale in den Feldbereichen und Niedrigdosisbereiche außerhalb der Felder. Außerhalb des Scanbereiches finden sich keine Hochdosisareale und Dosisbeiträge resultieren vornehmlich aus Leck- und Streustrahlung, bzw. sekundärer Neutronenstrahlung, die mit zunehmender Entfernung vom Feldrand nur schwach abnehmen und das Volumen außerhalb des CT Scanbereichs in erster Näherung homogen exponentiell abnehmen. Die OED kann so für den gesamten Körper als Summe der OEDs im CT und außerhalb des CT angegeben werden:

- a) Für die linear-exponentielle Dosis-Wirkungsbeziehung

$$OED_{CT} = \frac{1}{V_{CT} + V_{noCT}} \sum DVH(D_{CT}^i) \cdot D_{CT}^i \cdot e^{(-\alpha D_{CT}^i)} \quad (3.1)$$

$$OED_{noCT} = \frac{V_{noCT}}{V_{CT} + V_{noCT}} \cdot D_{noCT} \cdot e^{(-\alpha D_{CT})} \quad (3.2)$$

b) Für die Plateau- Dosis-Wirkungsbeziehung

$$OED_{CT} = \frac{1}{V_{CT} + V_{noCT}} \sum DVH(D_{CT}^i)(1 - e^{(-\delta D_{CT}^i)})/\delta \quad (3.3)$$

$$OED_{noCT} = \frac{V_{noCT}}{V_{CT} + V_{noCT}} \cdot (1 - e^{(-\delta D_{CT})})/\delta \quad (3.4)$$

Die Bestimmung des Körpervolumens außerhalb des CT Scans kann unter der Annahme eines Standardkörpergewichts von 70 kg und einer relativen Dichte von 1,07 (bezogenen auf Wasser) erfolgen [37]:

$$V_{gesamt} = V_{CT} + V_{noCT} = \frac{70000}{1.07}$$

Volumenangabe in [cm³].

Ein anderer Ansatz besteht darin, verschiedene Dosisbereiche außerhalb des Zielvolumens danach zu unterscheiden, ob sie innerhalb der Bestrahlungsfelder (plus eines sinnvollen Margins) liegen oder außerhalb der Bestrahlungsfelder liegen. Tubiana hat nachgewiesen, dass Sekundärmalignome hauptsächlich in Bereichen auftreten, die mit 2 Gy oder höherer Dosis bestrahlt worden sind [98]. Dosisbereiche, die außerhalb der Bestrahlungsfelder liegen bleiben generell unter 2 Gy und können bei der Betrachtung des Sekundärmalignomrisikos vernachlässigt werden. Dosisbereiche, die innerhalb der Bestrahlungsfelder liegen, befinden sich in der Regel vollständig im Scanbereich des Planungs-CTs. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass der Körperbereich außerhalb des CT - Scanbereiches vernachlässigt werden kann. Da die von Tubiana veröffentlichte These derzeit Gegenstand aktueller kontroverser strahlenbiologischer Diskussion ist, wird die Dosis außerhalb des CT - Scanbereichs für das Sekundärmalignomrisiko berücksichtigt. Sie ist energie- und geräteabhängig und beträgt für 6 MeV Photonen bei einem Siemens Linearbeschleuniger $6 \cdot 10^{-6}$ Sv/MU in 50 cm Abstand vom Feldrand [45].

Für den Vergleich des Sekundärmalignomrisikos muss die Neutronendosis berücksichtigt werden [32]. Da diese von den Dosisberechnungsalgorithmen bei der Bestrahlungsplanung außer Acht gelassen wird, wird eine manuelle Korrektur vorgenommen. Ihr Dosisbeitrag ist im Verhältnis zur therapeutischen Dosis sehr gering (einstelliger

Prozentbereich) [38, 45] und messtechnisch nur mit hohem Aufwand zu ermitteln. Die erforderliche Messtechnik ist im klinischen Alltag in den Strahlentherapien i.d.R. nicht vorhanden. Ein weiterer Aspekt für die Vernachlässigung der Neutronendosis in Bestrahlungsplänen ist ihre energieabhängige relative biologische Wirksamkeit, die die Angabe der Neutronendosis ohne Berücksichtigung des Neutronenspektrums mit hohen Unsicherheiten behaftet. Würde das Neutronenspektrum berücksichtigt wären inakzeptabel lange Rechenzeiten die Folge. Bei der Bestrahlung mit 6 MeV Photonen liegt die Photonenergie unterhalb der Schwelle für die Entstehung von Neutronen und es gibt keinen Neutronendosisbeitrag. Bei den Protonenplänen beträgt sie $2,5 \cdot 10^{-14}$ Sv/p im Abstand von 50 cm von der Zentralachse und $6 \cdot 10^{-14}$ Sv/p auf der Zentralachse [80]. Sie röhrt bei der hier geplanten Rasterscantechnik von Sekundärneutronen her, die im Patienten selbst entstanden sind und ist demzufolge geräteunabhängig. Die Sekundärneutronen entstehen hauptsächlich über die Reaktionskanäle ($p,p'n$), ($p,2p'n$) und ($p,3p'n$) bei den Wechselwirkungen der Protonen mit Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O) und Stickstoff (N). Die Dosis wird sowohl im Scanbereich mit dem Zentralachsenwert korrigiert, als auch außerhalb des Scanbereiches mit dem Wert in 50 cm Abstand. Außerhalb des Scanbereiches leisten die Neutronen aufgrund der begrenzten Reichweite anderer Sekundärteilchen den einzigen Dosisbeitrag [59]. Bei der Ermittlung der Neutronendosis mit Hilfe der geplanten Protonenzahl wird berücksichtigt, dass die Dosisverschreibung von Protonendosen in der Einheit CGE (Cobalt Gray Equivalent) erfolgt [38], die gegenüber der physikalischen Dosis um den Faktor 1,1 höher liegt und die höhere biologische Wirksamkeit der Protonenstrahlung berücksichtigt. Zur OED Berechnung werden folgende Zahlenwerte aus [81] für die Modellparameter α und δ verwendet:

	α	δ
Solide Tumoren	0,08	0,12
Lunge	0,129	0,15

Tabelle 3.2: organspezifische Modellparameter aus [81]

Neben der OED für den gesamten Körper für alle solide Tumoren ohne Unterscheidung in welchem Organ ein Sekundärtumor entsteht, wird speziell das Riskio

betrachtet, einen sekundären Lungenkrebs zu entwickeln. Es wurde untersucht, ob die für die soliden Tumoren allgemein festgestellten Ergebnisse auch gültig bleiben für den Fall, dass die Lunge als einziges Organ zum Sekundärtumormorrisiko beiträgt und die Risikobeurteile aller anderen Organe zu vernachlässigen sind. Dazu wurde die lungenspezifische OED separat für die ipsilaterale und die kontralaterale Lunge, sowie für beide Lungen zusammen ermittelt, jeweils für den Photonenplan, den Protonenplan und für beide Dosis - Wirkungsbeziehungen.

Zusätzlich zur OED als volumengemitteltes Maß für das Sekundärmalignomrisiko wird ausgehend von den Überlegungen, die dem OED Konzept zugrunde liegen (vergl. Kapitel 2.7 und [84]), aus der räumlichen Dosisverteilung die räumliche Verteilung des Sekundärkarzinomrisikos berechnet und darstellt. Sie korreliert mit der Anzahl mutierter Zellen im Volumenelement und unter der Annahme, dass diese Zellen ortsfest bleiben und nicht migrieren, repräsentiert sie die Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein Zweittumor an einer bestimmten Stelle manifestiert.

Es gilt für die linear-exponentielle Dosis-Wirkungsbeziehung

$$R_i(D_i) \propto D_i \cdot e^{(-\alpha D_i)}$$

und für die Plateau- Dosis-Wirkungsbeziehung

$$R_i(D_i) \propto (1 - e^{(-\delta D_i)})/\delta$$

R_i stellt das Risiko im Voxel i dar, alle anderen Symbole wie in Kapitel 2.7.

Da die in der OED Berechnung zugrunde gelegte Dosis - Wirkungsbeziehung mit großen Unsicherheiten behaftet ist und die beiden verwendeten Dosis - Wirkungsbeziehungen als obere und untere Begrenzung des „wahren“ Kurvenverlaufes angesehen werden kann (vergl. Kapitel 2.7), wird für den Methodenvergleich ein Mittelwert aus den OED - Verhältnissen zwischen Photonen und Protonen gebildet, der in erster Näherung dem OED - Verhältnis einer unbekannten Dosis - Wirkungsbeziehung entspricht. Der mit diesem Mittelwert assoziierte Fehler entspricht damit der Unsicherheit, die aus der Dosis - Wirkungsbeziehung resultiert.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Strahlerkopfmodelle und Dosisalgorithmen

4.1.1 Validierung des Kopfmodells VSM für den SynergyS® Beschleuniger mit BeamModulator® mini MLC

Die Qualität von Monte Carlo Simulationen in der Strahlentherapie hängt maßgeblich von der Güte des verwendeten Quellenmodells ab. Während der Kommissionierung fiel auf, dass zunächst alle Kriterien für die nicht intensitätsmodulierte Strahlentherapie gut eingehalten werden konnten. Lediglich die Validierung des aus neun Segmenten zusammengesetzten homogenen Feldes zeigte Abweichungen zwischen Messung und Rechnung an den Segmentgrenzen. Da sich diese Abweichungen in der IMRT zu nennenswerten und systematischen Fehlern aufsummieren, war es erforderlich, das Quellenmodell anpassen zu lassen. Die Kommissionierung des modifizierten Quellenmodells VSM (VSM Version V 2.2.6a) erfüllte erneut die Akzeptanzkriterien für die nicht intensitätsmodulierte Strahlentherapie und zeigte ebenfalls gute Übereinstimmungen in der Validierung des homogenen Feldes aus neun Segmenten.

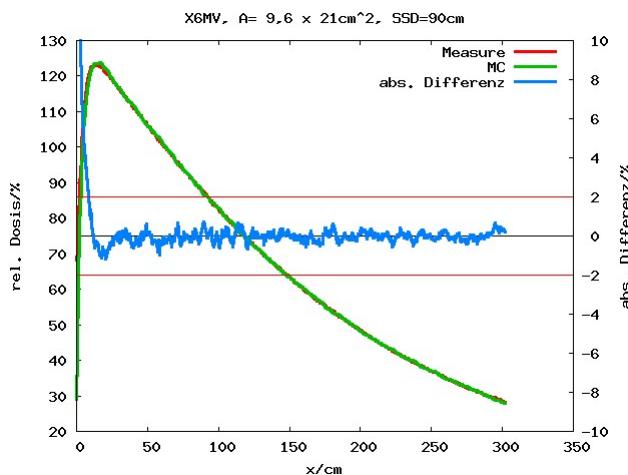


Abbildung 4.1: Gegenüberstellung der gerechneten und gemessenen Tiefendosiskurven (TDK) sowie ihrer Differenz. Diese Tiefendosiskurve ist repräsentativ für die TDKs aller Feldgrößen. Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.

Abbildung 4.1 zeigt exemplarisch und repräsentativ für alle validierten Tiefendosiskurven die Gegenüberstellung der gerechneten und gemessenen Dosisverläufe, einschließlich ihrer Differenz. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung in Tiefen hinter dem Dosismaximum. Im Aufbaubereich sind die absoluten Differenzen aufgrund des steilen Dosisgradienten größer als $\pm 2\%$, sie liegen jedoch innerhalb der ± 2 mm Toleranzgrenze für diesen Bereich.

In den Abbildungen 4.2 und 4.3 sind exemplarisch für alle Felder die gemessenen und gerechneten Querprofile gegenübergestellt. Sie zeigen wie alle untersuchten Feldgrößen gute Übereinstimmung mit Abweichungen im lateralen Dosisabfall, die jedoch alle innerhalb des Toleranzbereichs lagen. Anhand der Querprofile kleiner Felder kann die korrekte Modellierung des Penumbra-Bereiches beurteilt werden, wohingegen die korrekten Wiedergabe des Plateau-Bereiches nur anhand großer Feldgrößen beurteilt werden kann. Anhand der kleinen Felder kann auch sehr gut die Durchlassstrahlung des MLC beurteilt werden. Die gute Übereinstimmung in allen Tiefen bei den großen Feldern lässt erkennen, dass die „Aufweichung“ des Spektrums mit zunehmender Entfernung vom Zentralstrahl gut im Quellenmodell berücksichtigt ist.

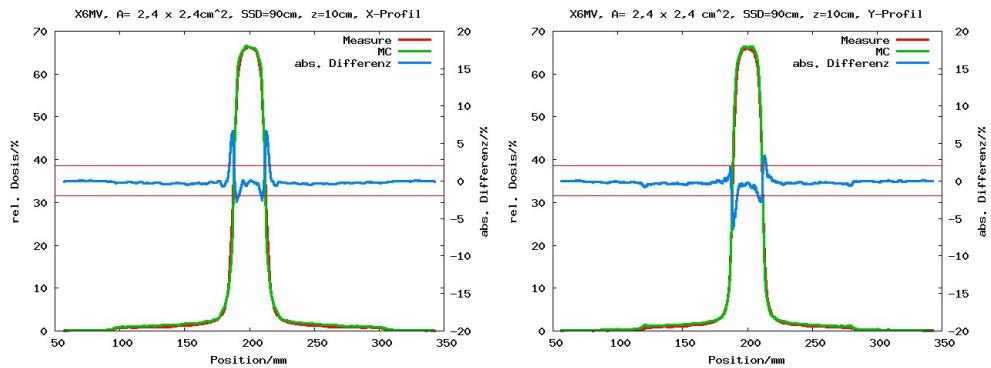
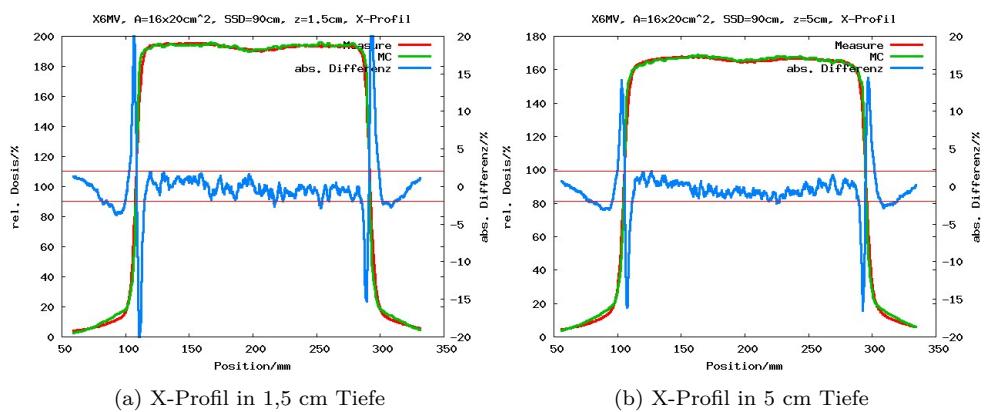


Abbildung 4.2: Gegenüberstellung der gerechneten und gemessenen Querprofile (QP) in X- und Y-Richtung sowie ihrer Differenz. Dieses Querprofil eines kleinen Feldes veranschaulicht die gute Übereinstimmung im Penumbrabereich sowie die gute Modellierung der MLC-Transmissionsstrahlung außerhalb des Strahlenfeldes (zu sehen an dem stufenartigen Dosisabfall rechts bei Position 100 und 300, links bei Position 120 und 280). Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.



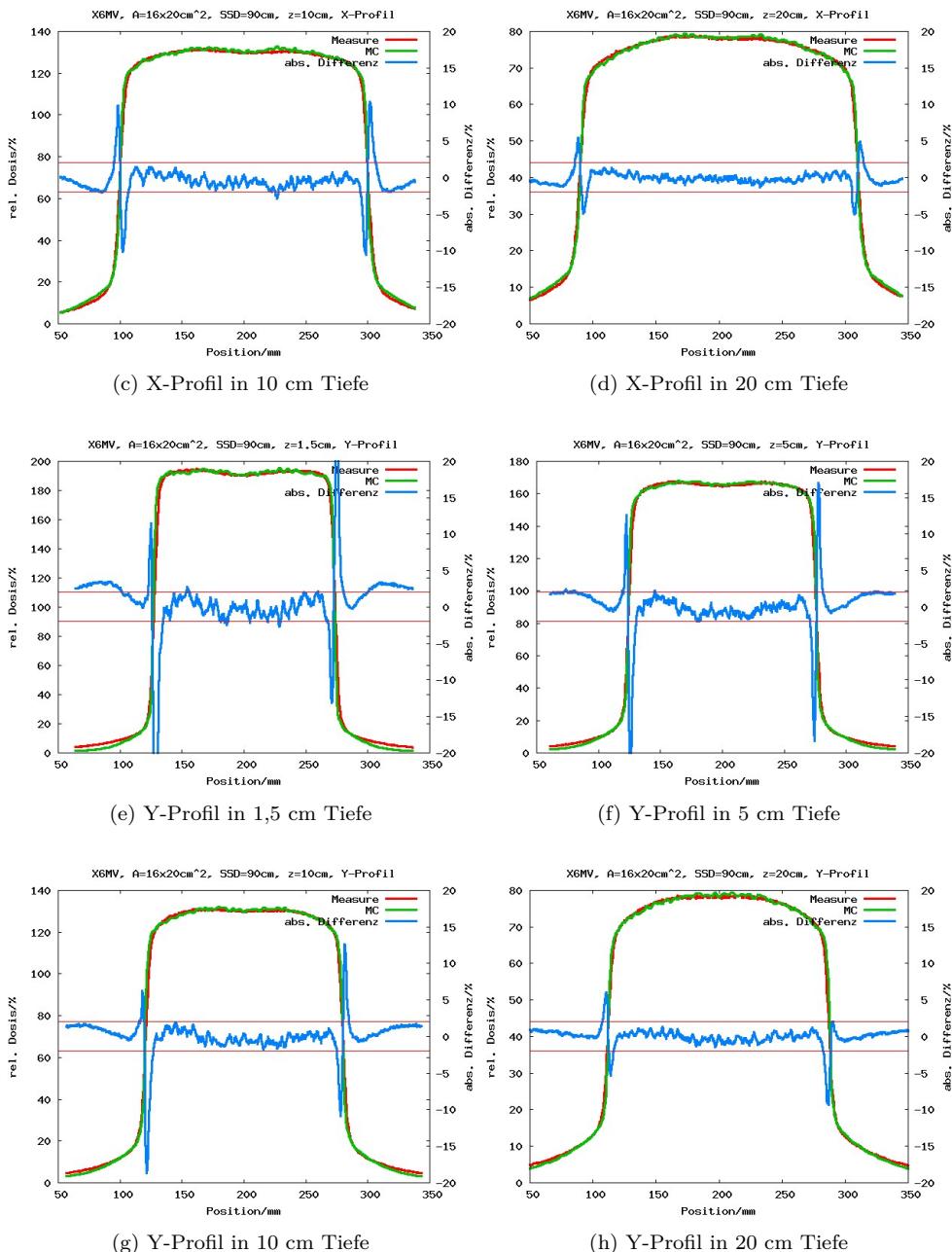


Abbildung 4.3: Gegenüberstellung der gerechneten und gemessenen Querprofile (QP) in X- und Y-Richtung sowie ihrer Differenz in allen Tiefen. Diese Querprofile eines großen Feldes veranschaulicht die gute Übereinstimmung im Plateaubereich. Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.

Die Übereinstimmung der simulierten Absolutdosis mit der gemessenen Dosis ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

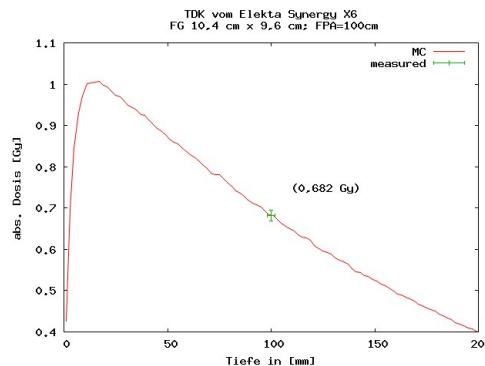


Abbildung 4.4: Validierung der Absolutdosis unter Referenzbedingungen. Die Fehlerbalken am Messwert indizieren den Toleranzbereich.

Für alle anderen Feldgrößen werden die relativen Outputfaktoren bezogen auf das Referenzfeld zur Kommissionierung verwendet. Mess- und Rechenergebnisse sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Feldgröße	relativer Outputfaktor		Verhältnis
	in Wasser gemessen	mit VSM berechnet	
1,6 x 1,6 cm ²	0,771	0,775	0,9948
2,4 x 2,4 cm ²	0,825	0,822	1,0036
4 x 4 cm ²	0,883	0,875	1,009
5,2 x 4,8 cm ²	0,908	0,904	1,004
10,4 x 9,6 cm ²	1,0	1,0	1,0
14,8 x 15,2 cm ²	1,058	1,045	1,012
16 x 21 cm ²	1,082	1,063	1,018

Tabelle 4.1: Relative Outputfaktoren im Wasserphantom mit SSD = 90cm.

Die Abbildung 4.5 veranschaulicht die Validierung des Quellenmodells für ein simuliert intensitätsmoduliertes „homogenes“ Feld aus 9 Segmenten. Die Segmentgrenzen sind kritisch und stellen eine Herausforderung für die Strahlerkopfmodellierung dar. Ihre korrekte Wiedergabe ist Voraussetzung für genaue IMRT Planungen. Um die Segmentgrenzen hinreichend genau untersuchen zu können, wurde mit einem 0,5 mm Rechengrid in X- und Y-Richtung gerechnet. In den Abbildungen ist erkennbar, dass die Segmentgrenzen gut wiedergegeben werden.

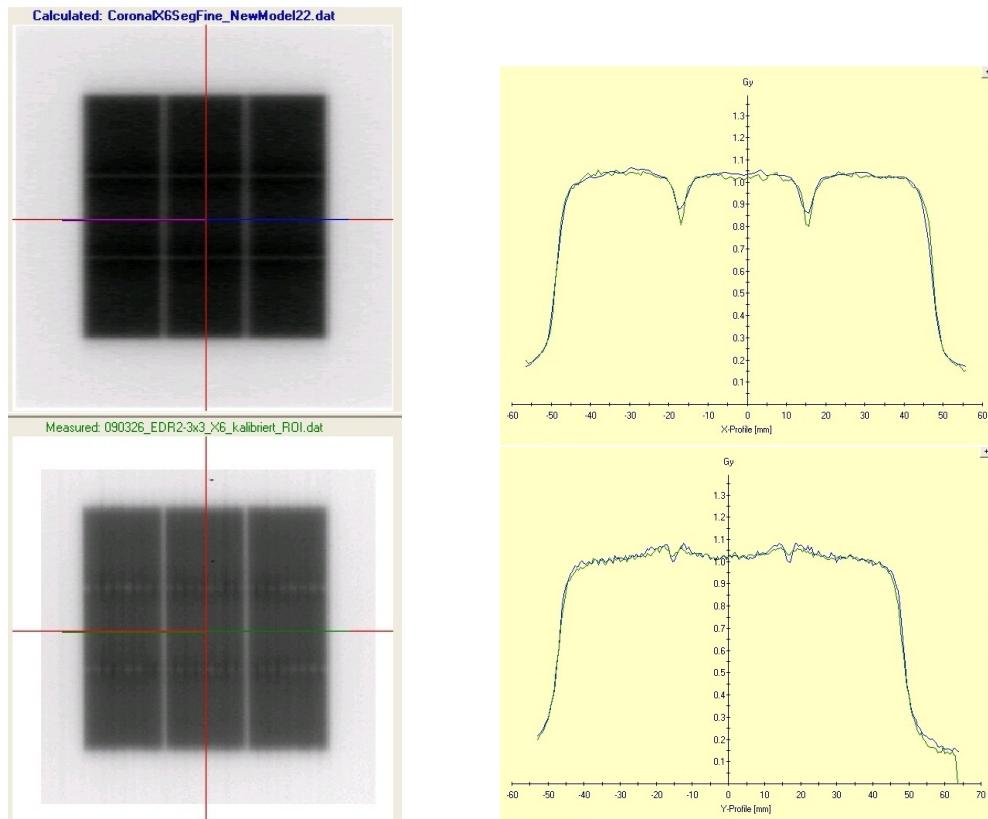


Abbildung 4.5: Validierung des Quellenmodells VSM anhand eines aus 9 Segmenten bestehenden "homogenen" Feldes. Oben links ist die gerechnete Dosisverteilung, unten links die gemessene Dosisverteilung. Rechts sind die Linienprofile beider Dosisverteilung zusammen dargestellt, oben in Y-Richtung, unten in X-Richtung.

Die unterschiedlichen „Dip“ - Tiefen in X- und in Y - Richtung ergeben sich

durch die unterschiedlichen Formen der Lamellen an ihrer vorderen und seitlichen Kanten, die von der Strahlung „gesehen“ werden. Daraus resultieren unterschiedliche Penumbren in diesen Richtungen. Die kleinere Penumbra in Y - Richtung verursacht einen größeren Dosiseinbruch an den Segmentgrenzen.

In der folgenden Tabelle 4.2 sind die Ergebnisse der Validierung des VSM Strahlerkopfmodells für 6 MeV Photonenstrahlung zusammengestellt:

Ergebnisse der VSM-Validierung

Feldgröße	Bereich	TDK	X-Profil in				Y-Profil in			
			1.5cm	5cm	10cm	20cm	1.5cm	5cm	10cm	20cm
$2,4 \times 2,4 \text{ cm}^2$	δ_1	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	δ_2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_3	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_4	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$5,6 \times 5,6 \text{ cm}^2$	δ_1	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	δ_2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_3	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_4	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$8 \times 21 \text{ cm}^2$	δ_1	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	δ_2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_3	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_4	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
$16 \times 20 \text{ cm}^2$	δ_1	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	δ_2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_3	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	δ_4	N/A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 4.2: Ergebnisse der Validierung des VSM Strahlerkopfmodells für 6 MeV Photonenstrahlung. Der Fokus-Phantom-Abstand betrug 90cm.

✓: Kriterium in diesem Bereich erfüllt;

—: Kriterium in diesem Bereich nicht erfüllt;

N/A: Kriterium bei dieser Kurve nicht relevant.

4.1.2 Validierung des Strahlerkopfmodells VSM am Beispiel von HNO-Tumoren

Die Validierung des VSM Strahlerkopfmodells für komplexe IMRT Feldanordnungen mit irregulär geformten Feldsegmenten erfolgte am Beispiel von HNO Tumoren. Die Datensätze hierfür waren vorhanden und sind für die Validierung des Strahlerkopfmodells VSM aufgrund der Komplexität der Segment- und Feldanordnungen gut geeignet. Für die Validierung wurden zusätzlich zu den klinisch durchgeführten mess-technischen Verifikationen von IMRT Plänen Monte Carlo Simulationen dieser Pläne durchgeführt. Die Monte Carlo Rechnungen erfolgten sowohl im homogenen Zylinderphantom als auch im heterogenen Patienten. Zur Validierung des Strahlerkopfmodells wurden diese Dosisverteilungen mit den Messergebnissen im Zylinderphantom verglichen und so ein direkter Vergleich zwischen Dosismessung und Monte Carlo Simulation hergestellt. Darüber hinaus wurde mit einem Dosisvergleich im Patienten Ungenauigkeiten des Pencil Beam Algorithmus im HNO Bereich evaluiert. In Kapitel 4.1.2.1 wird die Validierung der Monte Carlo Absolutdosis im Phantom dargestellt. In Kapitel 4.1.2.2 wird die Validierung relativen Dosisverteilung der Monte Carlo Simulationen im Phantom dargestellt. Kapitel 4.1.2.3 enthält die Ergebnisse des Dosisvergleichs zwischen Pencil Beam und Monte Carlo im Patienten.

4.1.2.1 IMRT - Verifikation: Absolutdosis im IMRT-Phantom

Die gemessenen und berechneten Dosiswerte sind in der folgenden Tabelle 4.3 und in Abbildung 4.6 grafisch dargestellt. Alle berechneten Dosiswerte liegen innerhalb der $\pm 2\%$ Messunsicherheit des gemessenen Dosiswertes.

Patient	Messwert in [Gy]	Dosiswert in [Gy]		rel. Abweichung [%]	
		Pencil Beam	Monte Carlo	Pencil Beam	Monte Carlo
ClaFe	2,335	2,337	2,29	0,1	-2,0
GruMa	1,959	1,955	1,98	-0,2	1,1
RiJo	1,931	1,945	1,96	0,7	1,5
SchiHo	1,889	1,896	1,91	0,4	1,1
AnNa	1,833	1,84	1,84	0,4	0,4
HoRe	1,8	1,815	1,83	0,8	1,7
SaGe	1,669	1,673	1,68	0,2	0,7
ErJo	1,605	1,581	1,62	-1,5	0,9

Tabelle 4.3: Absolutdosiswerte im homogenen IMRT Zylinderphantom am Ort der Messkammer. Gegenüberstellung des gemessenen Wertes mit den berechneten Dosiswerten.

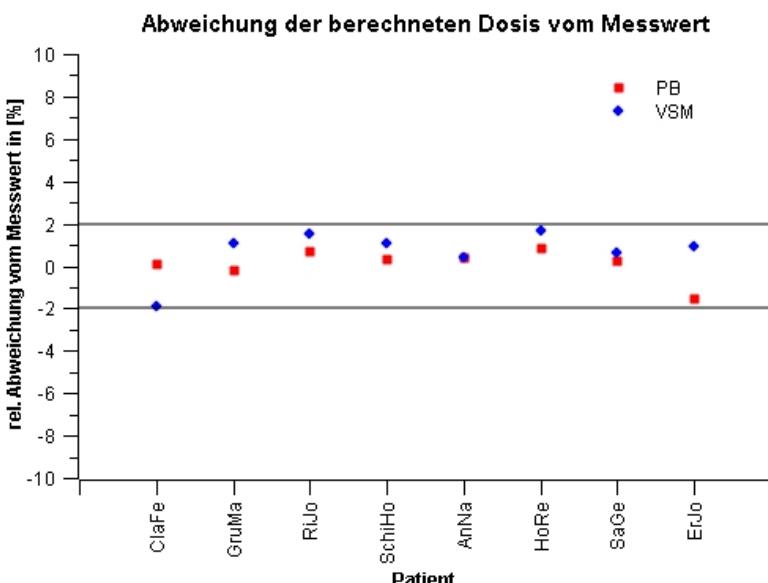


Abbildung 4.6: Absolutdosis im IMRT-Phantom. Relative Abweichung der berechneten Dosiswerte vom Messwert. Die Messunsicherheit beträgt $\pm 2\%$.

4.1.2.2 IMRT - Verifikation der Dosisverteilung in 3 transversalen Ebenen im IMRT-Phantom

Die folgende Abbildung zeigt die mittleren Abweichungen der Dosisverteilungen in jeweils 3 transversalen Schichten pro Patient. Gezeigt sind einerseits die mittleren Dosisdifferenzen zwischen Film und Pencil Beam Dosis sowie zwischen VSM Monte Carlo und Pencil Beam. Die Lage der Punkte spiegelt die mittlere Dosisdifferenz aller 3 Schichten in den Auswerteregionen im Hochdosisbereich oberhalb 1 Gy wieder, die Fehlerbalken repräsentieren die Streubreite (Standardabweichung) der Dosisdifferenzen um den Mittelwert. Es ist gut erkennbar, dass alle Dosen im Mittel nicht mehr als $\pm 2\%$ voneinander abweichen. Weiterhin ist deutlich erkennbar, dass die Standardabweichung für die Differenz zwischen VSM Monte Carlo und Pencil Beam in allen Fällen geringer ist, als die Streubreite der Dosisdifferenzen zwischen Film un Pencil Beam. Dies kann mit der Messunsicherheit der Filmdosimetrie erklärt werden und unterstreicht die genauere Dosisverifikation mittels Monte Carlo Simulation.

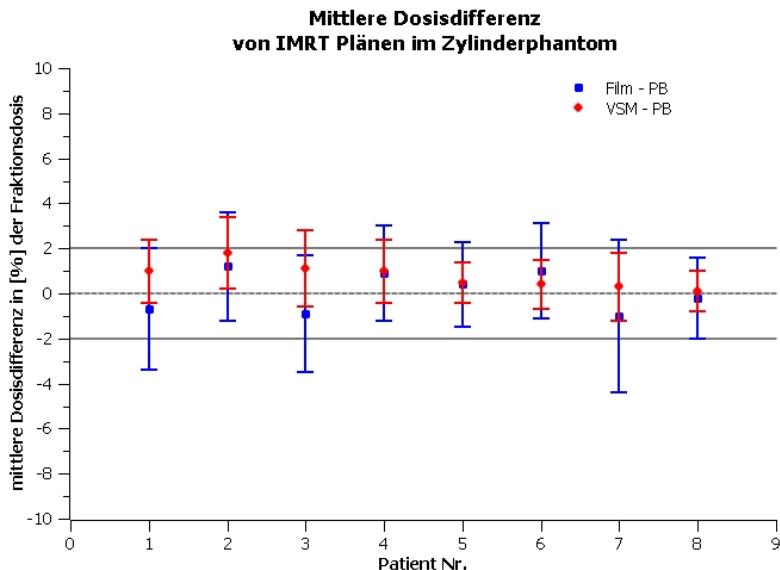


Abbildung 4.7: Mittlere Dosisdifferenzen in den 3 Filmebenen im IMRT-Halsphantom. Dargestellt sind einerseits die Dosisdifferenzen zwischen Film und Pencil-Beam Rechnung sowie zwischen Monte Carlo Simulation und Pencil-Beam. Die Lage der Punkte repräsentiert den Mittelwert der Dosisdifferenz, die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Dosisdifferenzhistogramms vom Mittelwert.

4.1.2.3 IMRT - Verifikation: Dosisvergleich im Patienten

Patient	mittlere Dosis im PTV in [Gy]		Abweichung PB von VSM in [%]
	Pencil Beam	VSM	
AnNa	43,87	43,21	1,5
ClaFe	26,98	26,82	0,6
ErJo	16,35	15,84	3,2
GruMa	9,96	9,90	0,6
HoRe	12,51	12,51	0
RiJo	59,55	59,15	0,7
SaGeIMRT	68,24	65,85	3,6
SaGeBoost	10,91	10,68	2,2
SchiHo	59,83	58,71	2,0

Tabelle 4.4: Mittlere Dosis im PTV unter Berücksichtigung der inhomogenen Patientensituation. Relative Abweichungen sind bezogen auf die VSM Dosis.

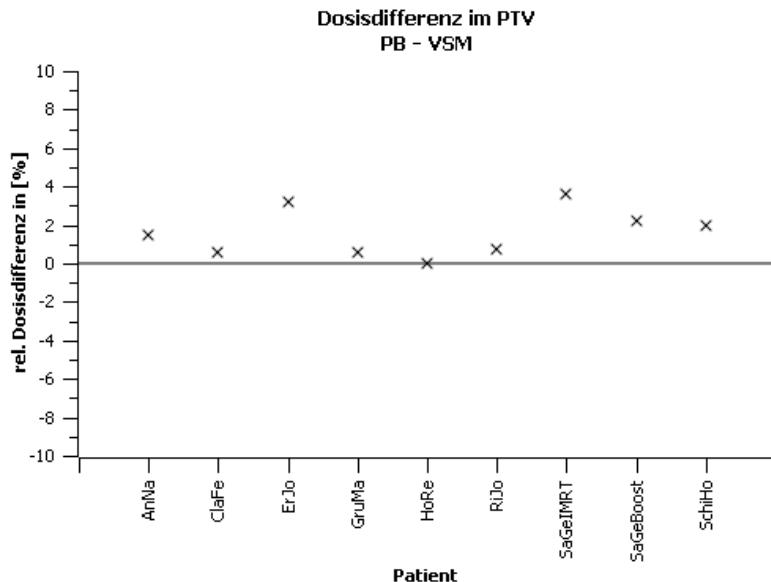


Abbildung 4.8: Mittlere Dosisdifferenz zwischen PB und VSM Monte Carlo im Zielvolumen relativ zur VSM Monte Carlo Dosis.

Abbildung 4.8 zeigt, dass in allen Fällen die Dosis im Zielvolumen durch den Pencil Beam Algorithmus überschätzt wird. Eine genauere Auswertung der DVHs zeigte, dass gleichzeitig bei allen Patienten der Niedrigdosisbereich in den Risikostrukturen unterschätzt wird. Dies ist in den nachfolgenden Beispielen erkennbar. Abbildungen 4.9, 4.10 und 4.11 zeigen einen HNO - Patienten mit guter Übereinstimmung, die Abbildungen 4.12, 4.13 und 4.14 zeigen einen HNO - Patienten mit großen Abweichungen. Eine Analyse der Dosisdifferenzen ergibt, dass im Bereich starker Inhomogenitäten, insbesondere bei Grenzen zu Luft die Abweichungen am größten sind. Ebenso zeigt es sich, dass im cranialen und caudalen Bereich außerhalb des Zielvolumens die Pencil Beam Dosis unterschätzt wird (vergl. Abbildung 4.15).

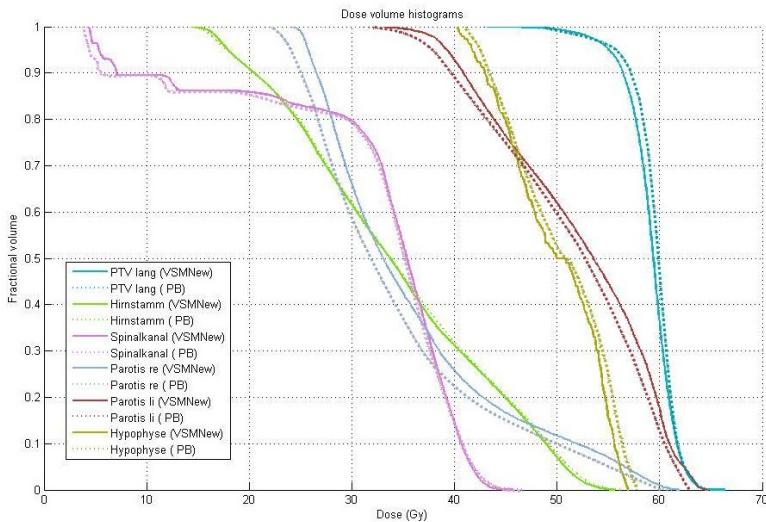


Abbildung 4.9: DVH Beispiel eines HNO - Patienten mit guter Übereinstimmung der PTV Dosis.

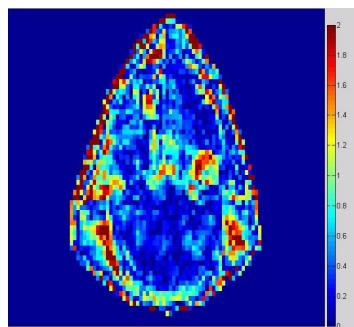


Abbildung 4.10: Gammaplot
DTA = 2mm;
Dosisdifferenz = 2%;
Gammawerte über 2 werden gleich
2 gesetzt.

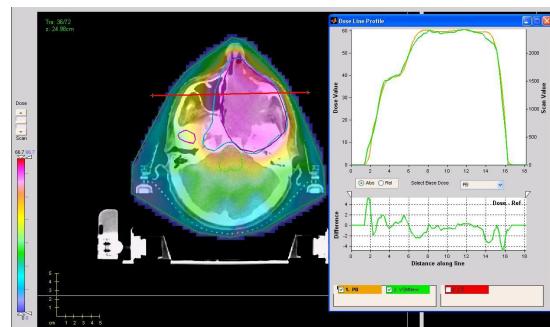


Abbildung 4.11: VSM Dosisverteilung in der selben Transversalschicht mit Dosislinienprofil entlang der roten Linie.

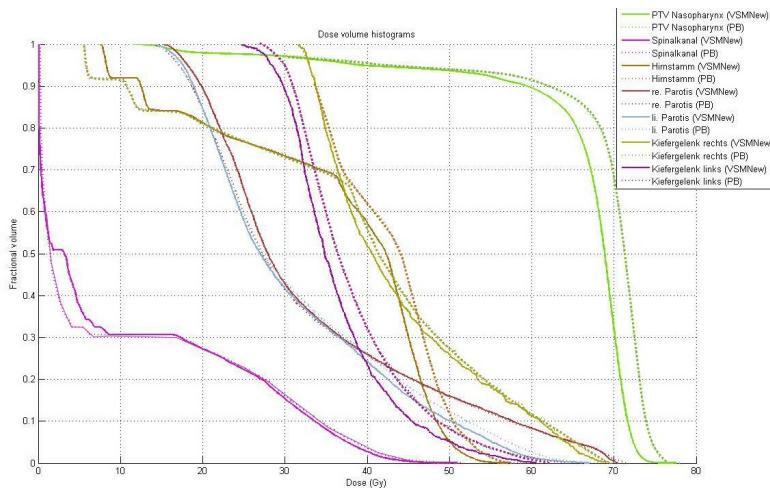


Abbildung 4.12: DVH Beispiel eines HNO - Patienten mit großer Abweichung im PTV.

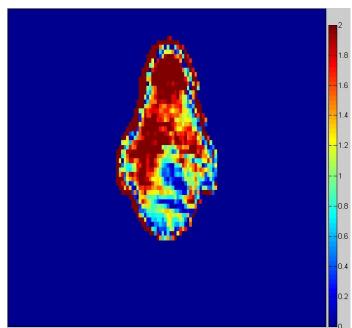


Abbildung 4.13: Gammabild
DTA = 2mm;
Dosisdifferenz = 2%;
Gammawerte über 2 werden gleich
2 gesetzt.

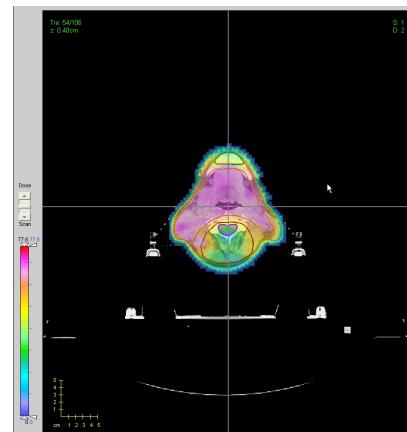
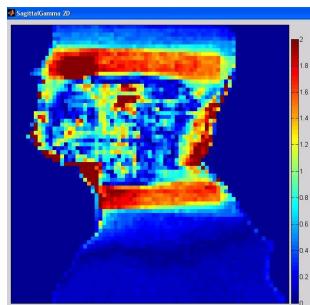
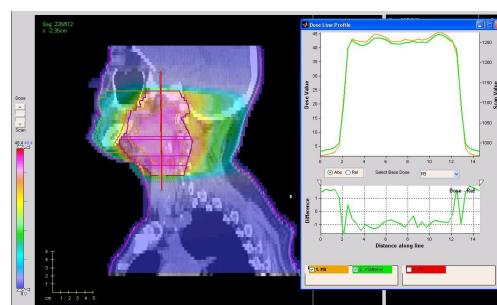


Abbildung 4.14: VSM Dosisverteilung in derselben Transversalschicht.



(a) Gammaplot in einer saggitalen Schicht. Der Gammaplot wurde mit folgenden Parametern erstellt: DTA = 2mm; Dosisdifferenz = 2%; Gammawerte über 2 werden gleich 2 gesetzt.



(b) Dosisverteilung derselben Saggitalschicht mit Linienprofil in cranio-caudaler Richtung.

Abbildung 4.15: Exemplarische Darstellung eines Gammaplots und der zugehörigen Dosisverteilung mit Dosislinienprofil. Anhand dieser Dosisdarstellungen, die für alle Patienten in mehreren Ebenen angefertigt wurden, wurde versucht, qualitativ die Dosisdifferenzen im Patienten auf Systematiken zu untersuchen. Eine Systematik konnte bislang nicht festgestellt werden. Die hohen Abweichungen cranio-caudal werden durch Limitationen des Strahlerkopfmodells im Masterplan verursacht. Siehe Diskussion.

Im Weiteren wurde untersucht, ob die im inhomogenen Patienten gefundenen Dosisunterschiede im PTV mit der ermittelten Dosisdifferenz im homogenen Phantom korrelieren und ob Parameter, Planparameter oder / und Inhomogenität des PTV, identifiziert werden können, die mit diesen Differenzen zusammenhängen. Die folgende Tabelle 4.5 zeigt eine Übersicht über die Planparameter sowie die relativen Dosisdifferenzen zwischen PB und MC im Phantom und im Patienten. Es ist erkennbar, dass die Dosisdifferenz im Patienten, die zusätzlich die Dichteinhomogenitäten des Patienten in der Dosisberechnung berücksichtigt nicht mit dem Dosisunterschied im Phantom korreliert. Auch können keine Planparameter identifiziert werden, die mit den beobachteten Dosisdifferenzen zusammenhängen.

Patient	Indikation	PTV-Länge [cm]	Felder	Anzahl der Segmente	ED [Gy]	rel. Dosisdiff. im Phantom [%]	im PTV [%]
AnNa	rez. Oropharynx Ca.	10,4	9	63	2	0,9	1,5
ClaFe	WK-Metastase C7-Th2	6,8	9	58	1,8	1,9	0,6
ErJo	Hypopharynx Ca.	12	7	49	1,8	0,9	3,2
GruMa	re. NNH Ca.	8,4	7	52	2,0	0,8	0,6
HoRe	Spinaliom Nase	10,4	7	46	1,8	0,5	0
RiJo	NNH Ca.	12,4	7	58	2,0	0,4	0,7
SaGe-IMRT	Nasopharynx Ca.	10,4	7	47	1,8	0,2	3,6
SaGe-Boost	Nasopharynx Ca. Boost	13,2	7	62	1,8	kA	2,2
SchiHo	Mundboden Ca.	10,4	7	48	2,0	0,2	2,0

Tabelle 4.5: Planparameter vs Dosisabweichungen. Die Dosisabweichungen im heterogenen Patienten korrelieren nicht mit denen im homogenen Phantom.

Zur Ermittlung, inwieweit Inhomogenitäten im Bereich des PTV mit den Abweichungen zwischen Pencil Beam und VSM korrelieren wurden die Voxel des PTV in drei Gruppen aufgeteilt und ihr relativer Volumenanteil am Gesamtvolumen des PTV berechnet:

- Gruppe „Luft und Lunge“ enthält Voxel mit $(\text{HU}^a + 1000) < 850$
- Gruppe „Weichteilgewebe“ enthält Voxel mit $850 < (\text{HU} + 1000) < 1150$
- Gruppe „Knochen und Artefakte“ enthält Voxel mit $(\text{HU} + 1000) > 1150$

Tabelle 4.6 enthält die Gegenüberstellung der PTV Inhomogenitäten und der aufgetretenen Dosisdifferenz im PTV. Eine Korrelation kann aus diesen Werten nicht abgeleitet werden.

^aHounsfieldeinheiten

Patient	„Luft / Lunge“ Anteil des PTV [%]	„Knochen / Artefakte“ Anteil des PTV [%]	rel. Dosisdifferenz im PTV [%]
AnNa	5,9	11,5	1,5
ClaFe	4,4	57,1	0,6
ErJo	12,7	5,2	3,2
GruMa	12,4	11,7	0,6
HoRe	7,8	11,7	0
RiJo	8,2	16,4	0,7
SaGeIMRT	5,5	8,8	3,6
SaGeBoost	5,5	8,8	2,2
SchiHo	6,3	9,9	2,0

Tabelle 4.6: Inhomogenität des PTV

4.1.3 Validierung des Strahlerkopfmodells VEFM für DMCO für den BeamModulator®

4.1.3.1 Validierung für offene Felder im Wasserphantom

Das speziell auf den BeamModulator des Elekta Synergy Beschleunigers zugeschnittene Beam Modell VSM kann derzeit nicht für den Einsatz der DMCO (Direct Monte Carlo Optimization) verwendet werden, da es die Berechnung des inversen Dosiskernels nicht erlaubt. Für die DMCO wird daher das universellere, bewährte Virtuelle Quellenmodell VEFM mit 4 mm Lamellenbreite verwendet. Es zeigen sich gute Übereinstimmungen zwischen den gemessenen und simulierten Daten im Wasserphantom für die X-Profile und die Tiefendosiskurven mit kleinen Abweichungen in der Penumbramodellierung der Y-Profile, die sich noch innerhalb der Toleranzgrenzen befinden. Die Abbildungen 4.16, 4.17 und 4.18 veranschaulichen die Ergebnisse exemplarisch.

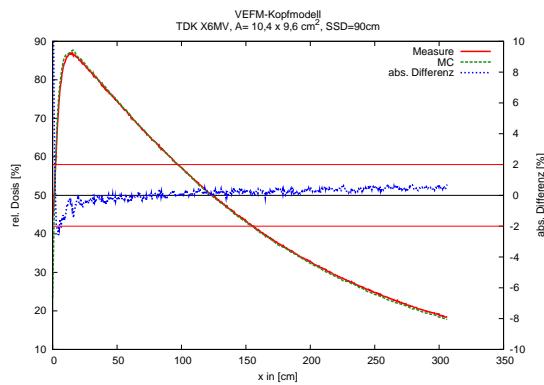


Abbildung 4.16: Gegenüberstellung der mit VEFM_{4mm} gerechneten und gemessenen Tiefendosiskurven (TDK) sowie ihrer Differenz. Diese Tiefendosiskurve ist repräsentativ für die TDKs aller Feldgrößen. Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.

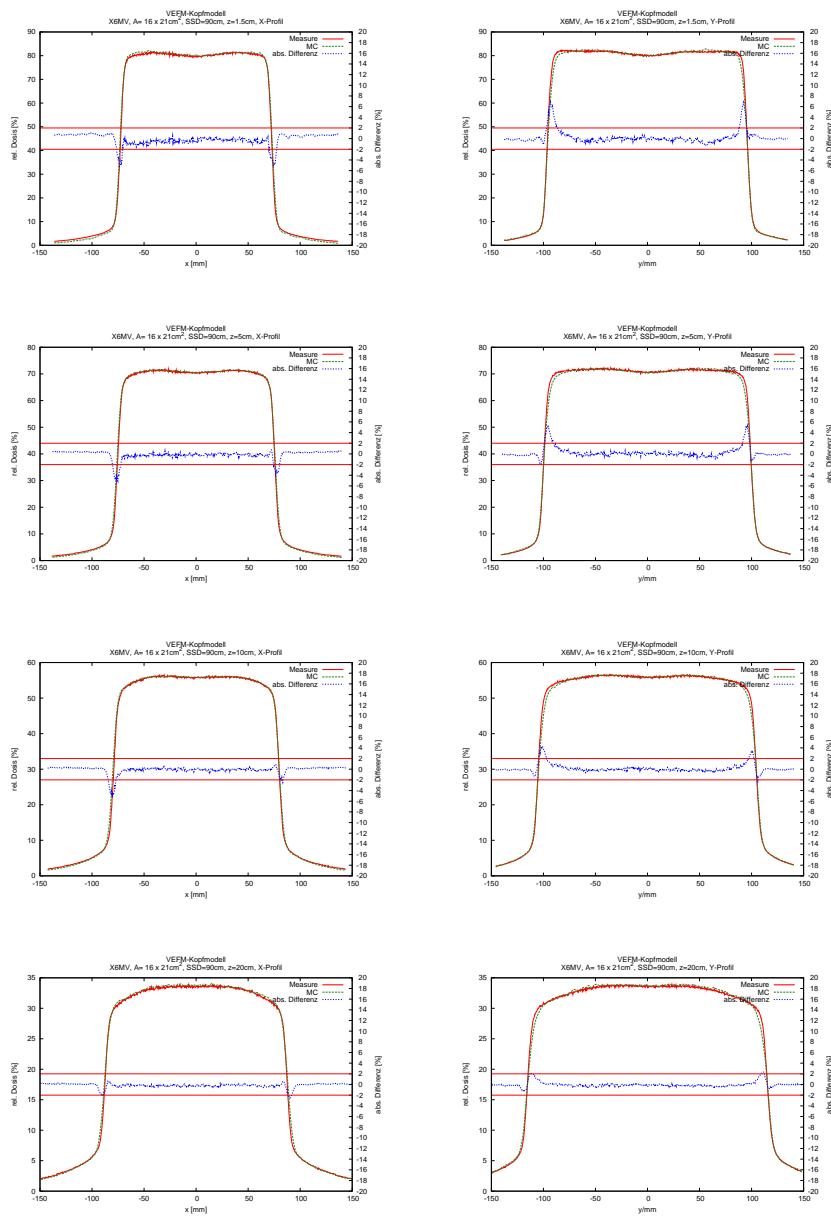


Abbildung 4.17: Gegenüberstellung der mit VEFM_{4mm} gerechneten und gemessenen Querprofile (QP) des größten Feldes in X- und Y-Richtung sowie ihrer Differenz in allen Tiefen. Diese Querprofile veranschaulichen die gute Übereinstimmung im Platteaubereich. Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.

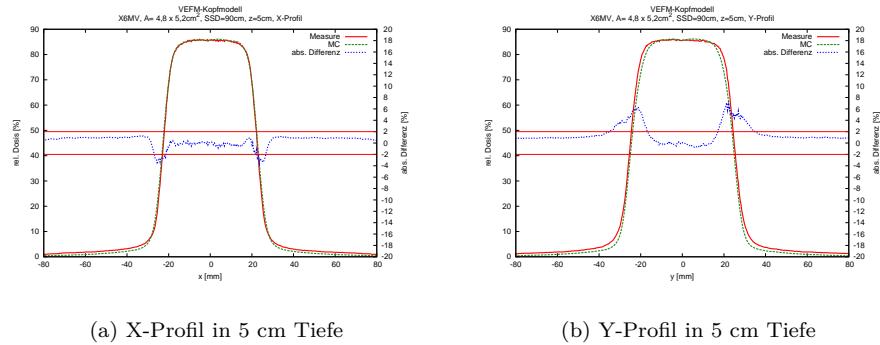


Abbildung 4.18: Gegenüberstellung der mit VEFM_{4mm} gerechneten und gemessenen Querprofile (QP) in X- und Y-Richtung sowie ihrer Differenz. Dieses Querprofil eines kleinen Feldes veranschaulicht die gute Übereinstimmung des X-Profil und Abweichungen des Y - Profils im Penumbrabereich. Die roten horizontalen Linien indizieren den Toleranzbereich $\pm 2\%$ Dosisdifferenz. Im Penumbrabereich liegt die geforderte Übereinstimmung im Bereich ± 2 mm lateraler Abweichung oder $\pm 2\%$ Dosisdifferenz.

4.1.4 Validierung des VEFM Quellenmodells für die DMCO am Beispiel von Lungentumoren

In Kapitel 4.1.3.1 zeigte sich eine gute Übereinstimmung im Rahmen der Akzeptanzkriterien zwischen gemessenen Beamtdaten und den mit VEFM / XVMC simulierten Dosisverteilungen im Wasser. Es wurden geringfügige Abweichungen des crossline^b Querprofils festgestellt, die noch innerhalb des Toleranzbereiches lagen. Im Weiteren wurde untersucht, inwieweit sich diese geringfügigen Abweichungen des in der DMCO verwendeten VEFM Quellenmodells im Vergleich zu dem hochpräzisen dedizierten Quellenmodell VSM in der Patientenplanung manifestieren. Exemplarisch werden 2 Fälle und anschließend die Zusammenstellung aller Ergebnisse vorgestellt.

^bY-Richtung quer zur MLC Lamellenbewegungsrichtung,

DMCO Planbeispiel mit geringen Unterschieden vor und nach der finalen Dosisberechnung

Die Dosisvolumenhistogramme (DVHs, Abbildung 4.19) vor und nach der finalen Dosisberechnung mit VSM / XVMC weichen geringfügig voneinander ab. So beispielsweise im Hochdosisbereich der Zielvolumina CTV und PTV oberhalb 95% Dosis sowie im Niedrigdosisbereich der Lunge. In Abbildung 4.20 sind die Dosisdifferenzen als Histogramm aufgetragen. Die mittlere Dosisdifferenz beträgt 1,9 % und die Dosisdifferenzen sind mit einer Standardabweichung von $\pm 3,4\%$ um den Mittelwert verteilt.

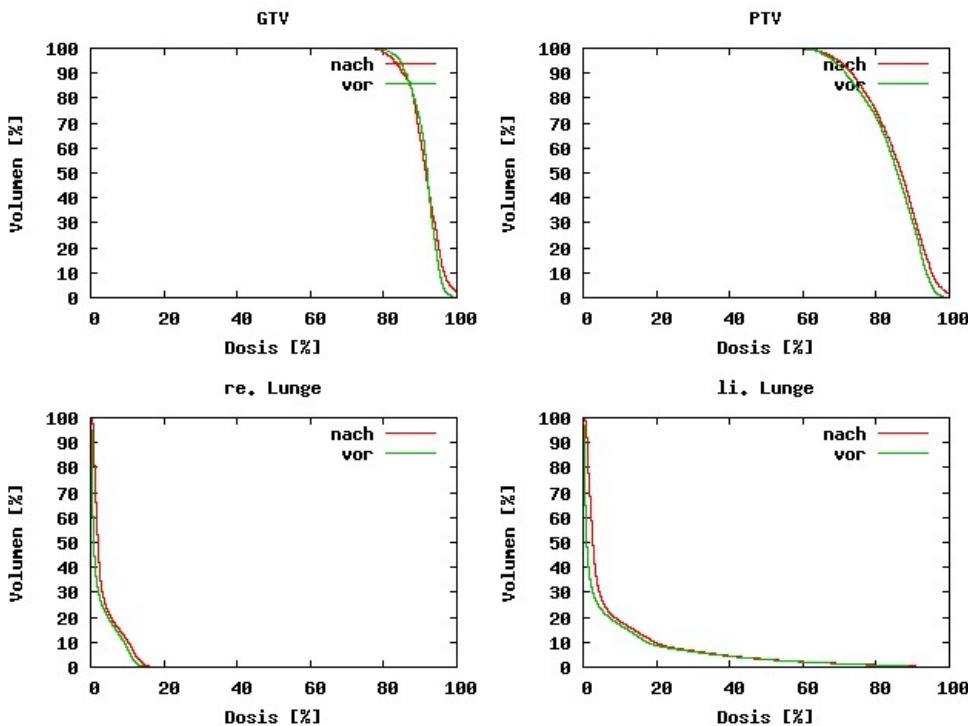


Abbildung 4.19: DVHs vor und nach der finalen Dosiskalkulation (fDC). Dosisberechnung vorher erfolgte mit VEFM_{4mm} / XVMC im Rahmen der Optimierung, die fDC erfolgte mit VSM / XVMC.

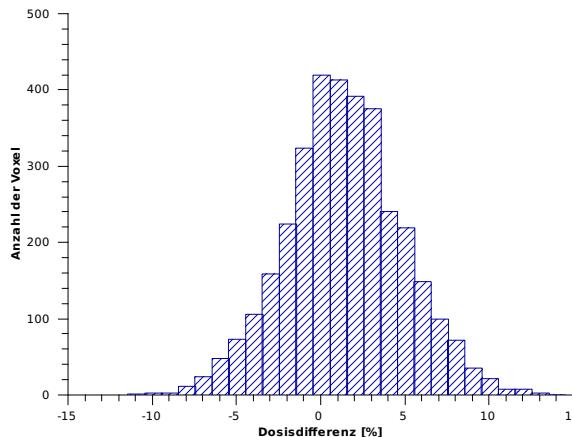


Abbildung 4.20: Histogramm der voxelweisen gebildeten Differenzwerte zwischen den Dosisverteilungen vor und nach der final Dose Calculation für einen IMRT-Plan im Hochdosisbereich oberhalb 50%. Die Dosisdifferenz beträgt $(1,9 \pm 3,4)\%$

Untere Dosisgrenze	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	rel. Dosisdifferenz in [%]
10 %	49793	-0,6	1,9	
30 %	9850	0,3	3,0	
50 %	3425	1,9	3,4	
70 %	1559	2,7	3,5	
85 %	611	3,3	3,0	

Tabelle 4.7: Statistische Kennwerte der Dosisdifferenzen bei verschiedenen Dosisuntergrenzen

Die mittleren Differenzwerte verschieben sich mit zunehmender Restriktion auf hohe Dosen nach oben. Ein gleichlaufender Trend in der Standardabweichung zeichnet sich nicht ab.

DMCO Beispiel mit „großen“ Unterschieden vor und nach der finalen Dosisberechnung

Die Dosisvolumenhistogramme (DVHs, Abbildung 4.21) vor und nach der finalen Dosisberechnung mit VSM / XVMC weichen sichtbar voneinander ab. Die DVH Liniens der Zielvolumina kreuzen sich, was bedeutet, dass die Mindestdosis im Zielvolumen geringer ausfällt als vorher im Optimierungsergebnis ausgewiesen bei gleichzeitiger Erhöhung der Maximaldosis. Auch ist in beiden Lungen die Dosisbelastung nach der genaueren finalen Dosisberechnung höher als im Optimierungsergebnis. Insgesamt ist die Planqualität merkbar degradiert. In Abbildung 4.20 sind die Dosisdifferenzen des Hochdosisbereichs oberhalb 50% als Histogramm aufgetragen. Die mittlere Dosisdifferenz beträgt $-0,7\%$ und die Dosisdifferenzen sind mit einer Standardabweichung von $\pm 9,3\%$ um den Mittelwert verteilt. Die Anzahl der Voxel, die Differenzen aufweisen ist für jede untersuchte Dosisuntergrenze mindestens doppelt so hoch, wie im Fallbeispiel mit geringeren Abweichungen.

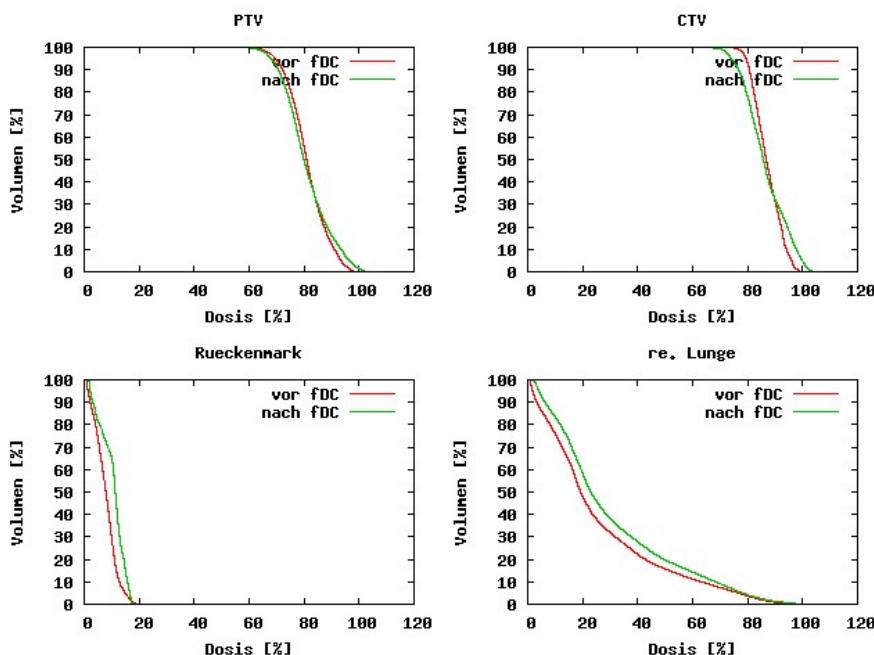


Abbildung 4.21: DVHs vor und nach der finalen Dosiskalkulation (fDC). Dosisberechnung vorher erfolgte mit VEFM_{4mm} / XVMC im Rahmen der Optimierung, fDC erfolgte mit VSM / XVMC.

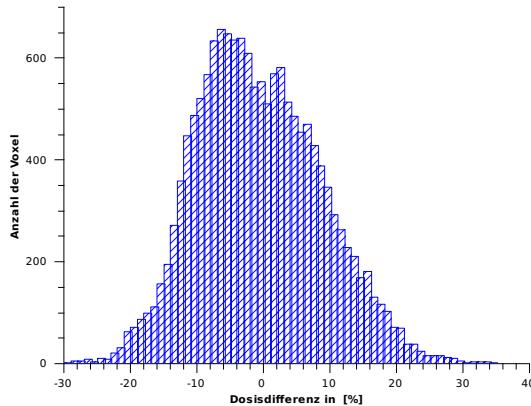


Abbildung 4.22: Häufigkeitsverteilung der voxelweisen gebildeten Differenzwerte im Hochdosisbereich oberhalb 50% Dosis zwischen den Dosisverteilungen vor und nach der finalen Dosiskalkulation für einen IMRT-Plan. Die Dosisdifferenz beträgt ($-0,7 \pm 9,3\%$)

Untere Dosisgrenze	Anzahl	rel. Dosisdifferenz in [%]	
		Mittelwert	Standardabweichung
10 %	122602	-1,9	6,0
30 %	45012	-1,9	7,9
50 %	15220	-0,7	9,3
70 %	6068	2,8	10,0
85 %	1485	6,4	11,24

Tabelle 4.8: Statistische Kennwerte der Dosisdifferenzen unter Berücksichtigung von Dosiswerten oberhalb verschiedener Dosisgrenzen

Die mittleren Differenzwerte und Standardabweichungen verschieben sich mit zunehmender Restriktion auf hohe Dosen nach oben.

Gesamtergebnis

In Abbildung 4.23 sind für alle DMCO Lungenpläne die mittleren Dosisdifferenzen im Hochdosisbereich oberhalb 50% zwischen VEFM_{4mm} und VSM Quellenmodell

dargestellt. Die Ergebnisse für die weiteren untersuchten Untergrenzen sind in den Fallbeispielen exemplarisch dargestellt und werden an dieser Stelle aus Platzgründen nicht noch einmal für alle Pläne zusammengestellt. Die Darstellung für die Untergrenze von 50% sowie die in den Fallbeispielen dargestellten qualitativen Merkmale können als repräsentativ angesehen werden.

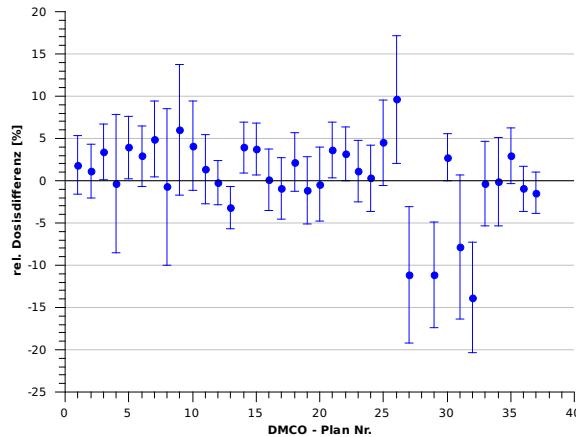
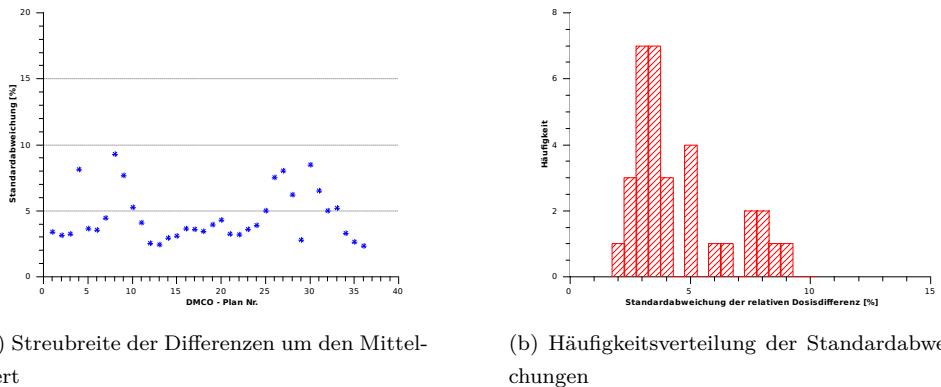


Abbildung 4.23: Dosisdifferenzen im Hochdosisbereich zwischen VEFM- und VSM - Quellenmodell in DMCO Plänen für Lungentumore.

Die Dosisberechnung mit VEFM_{4mm} / XVMC erfolgte im Rahmen der Optimierung, anschließend wurde die finale Dosiskalkulation mit VSM / XVMC durchgeführt und die Differenzen gebildet.

Die mittleren Unterschiede in der Dosisverteilung sind in 6 Fällen größer als $\pm 5\%$. In den übrigen 27 Fällen liegt die mittlere Differenz darunter. Da die mittleren Differenzen der relativen Dosisverteilungen durch einfache Renomierung zu Null gesetzt werden können, sind vor allem auch die Streubreiten der Dosisdifferenzen von Interesse, die in Abbildung 4.24a für jeden Plan dargestellt sind. Abbildung 4.24b zeigt wie häufig die Standardabweichungen in dieser Studie vorgekommen sind. In allen Fällen liegt die Standardabweichung vom Mittelwert unter $\pm 10\%$, in der größten Gruppe auch unter $\pm 5\%$.



(a) Streubreite der Differenzen um den Mittelwert

(b) Häufigkeitsverteilung der Standardabweichungen

Abbildung 4.24: Streubreite der Dosisdifferenzen im Hochdosisbereich zwischen VEFM- und VSM - Quellenmodell in DMCO Plänen, repräsentiert durch die Standardabweichung der Differenzwerte.

4.1.5 Algorithmenvergleich Monte Carlo (VEFM / XVMC) versus Collapsed Cone bei Lungentumoren

Für den Algorithmenvergleich in der Lungenplanung wurden die Dosisdifferenzen des Hochdosisbereichs zwischen dem Collapsed Cone Algorithmus (CC) und der Monte Carlo Simulation (VEFM_{4mm} / XVMC) statistisch ausgewertet. Abbildung 4.25 zeigt exemplarisch ein Dosisdifferenzhistogramm des Hochdosisbereiches. Die mittlere Dosisdifferenz beträgt in diesem Histogrammbeispiel ($-0,8 \pm 4,4\%$) der verschriebenen Gesamtdosis.

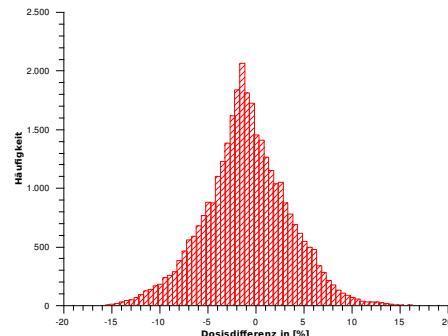


Abbildung 4.25: Beispiel Häufigkeitsverteilung der Dosisdifferenzen zwischen CC und XVMC im Hochdosisbereich oberhalb 50% Dosis.

Patient Nr.	nur PTV	gesamter Hochdosisbereich
	mittlere Dosisdifferenz [%]	mittlere Dosisdifferenz [%]
1	-1,4	-2,6 ± 8,5
2	-3,2	-3,1 ± 2,9
3	-7,9	-4,5 ± 5,1
4	-3,5	-0,5 ± 6,2
5	-1,0	-0,6 ± 4,5
6	-2,3	-2,1 ± 4,9
7	-1,1	-0,9 ± 7,5
8	-2,2	-0,8 ± 4,4
9	-7,4	-5,5 ± 5,8
10	-2,7	-1,1 ± 5,4
11	-5,4	-3,5 ± 6,3

Tabelle 4.9: Mittlere Dosisdifferenzen im Hochdosisbereich zwischen CC und XVMC

Die statistischen Auswertungen der Histogramme *aller* Pläne sind in Tabelle 4.9 zusammengestellt und in Abbildung 4.26 grafisch veranschaulicht (blaue Punkte mit Fehlerbalken). Auch sind die Differenzen im Planungszielvolumen (PTV) in dieser Tabelle und in Abbildung 4.26 grafisch veranschaulicht (rote Kreuze).

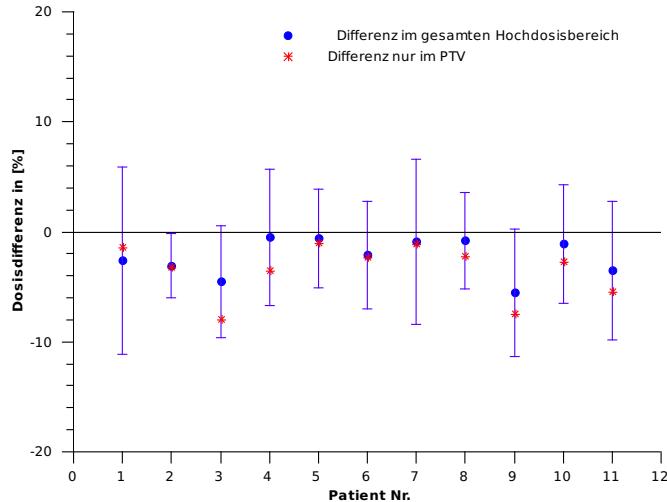


Abbildung 4.26: Mittlere Dosisdifferenz zwischen Collapsed Cone und Monte Carlo in der ESRT der Lunge. Die Lage der blauen Punkte repräsentiert den Mittelwert der Dosisdifferenz, die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Dosisdifferenzhistogramms vom Mittelwert. Berücksichtigt wurde der Hochdosisbereich oberhalb von 50%. Die roten Kreuze repräsentieren die mittlere Dosisdifferenz im PTV.

Es zeigt sich in der Auswertung, dass die mit Monte Carlo simulierte Dosisverteilung in allen untersuchten Fällen im Mittel im Hochdosisbereich um $(2,3\% \pm 1,7\%)$ höher liegt als die Collapsed Cone Dosis. Im PTV beträgt die Dosisunterschätzung durch den Collapsed Cone Algorithmus im Mittel $(2,5\% \pm 2,6\%)$. Exemplarisch werden im Folgenden zwei Fälle dargestellt, ein Fall mit großen Abweichungen, ein Fall mit großer Übereinstimmung der Dosisberechnungen:

Beispiel mit großer Übereinstimmung

Die Abbildung 4.27 zeigt die Dosisvolumenhistogramme (DVHs) eines Falles mit großer Übereinstimmung. Die Dosis im Zielvolumen wird durch den Collapsed Cone Algorithmus um 1,1 % unterschätzt. Das Histogramm der Dosisdifferenzen zwischen Collapsed Cone und Monte Carlo ist in Abbildung 4.28 aufgetragen. Der Mittelwert liegt hier bei $(-0,9 \pm 7,5)\%$. Abbildung 4.29 zeigt, wo sich die Differenzen finden und es ist erkennbar, dass die Abweichungen in Bereichen mit hohem Dosisgradienten auftreten, wo sich die unterschiedliche Genauigkeit in der Penumbraberechnung an Gewebegrenzen bemerkbar macht.

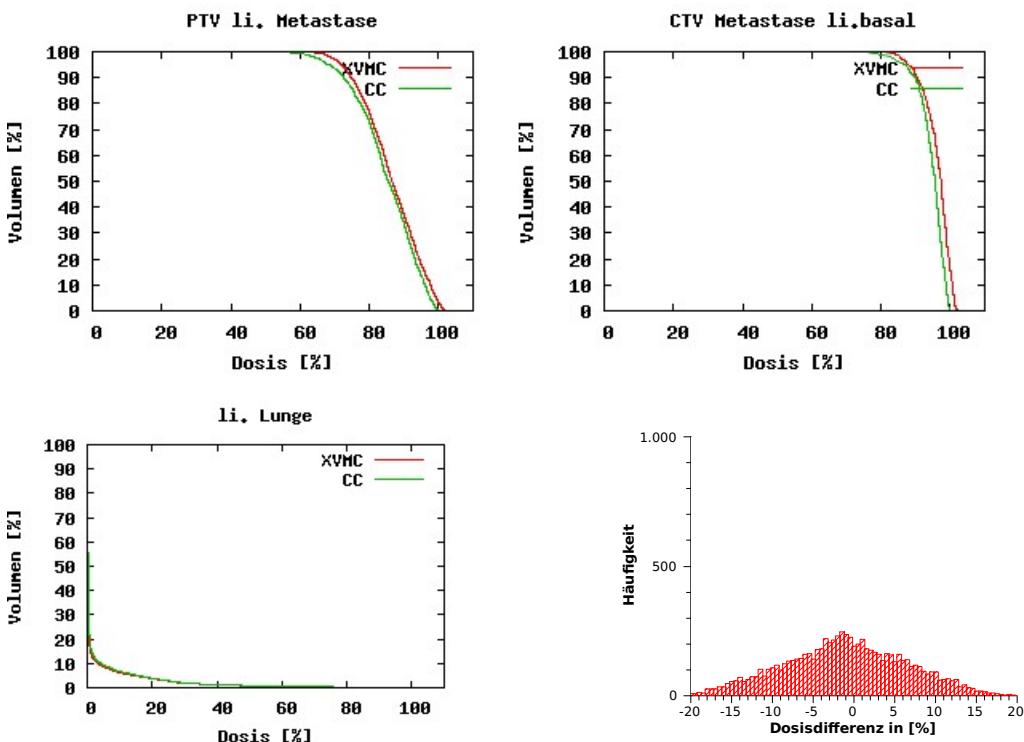


Abbildung 4.27:
DVH Vergleich Collapsed Cone vs Monte
Carlo.

Abbildung 4.28:
Dosisdifferenz CC minus XVMC im
Hochdosisbereich oberhalb
50% Dosis.

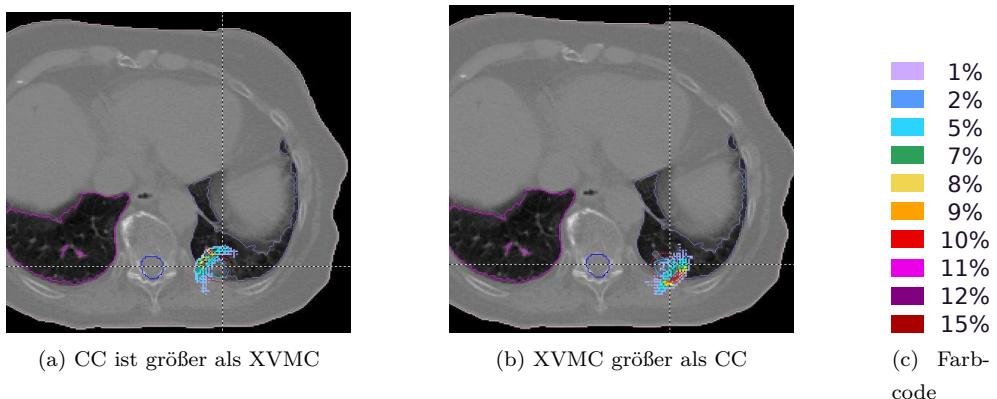


Abbildung 4.29: Relative Dosisdifferenz zwischen Collapsed Cone und Monte Carlo, Darstellung mit Isodosenlinien. Da eine Darstellung negativer Werte derzeit nicht möglich ist, erfolgt die räumliche Darstellung der Dosisdifferenzen in zwei Teildiagrammen.

Beispiel mit großer Abweichung

Die Abbildung 4.30 zeigt die Dosisvolumenhistogramme (DVHs) eines Falles, dessen Abweichungen besonders ausgeprägt sind. Die Dosis im Zielvolumen wird durch den Collapsed Cone Algorithmus um 7,4 % unterschätzt. Das Histogramm der Dosisdifferenzen zwischen Collapsed Cone und Monte Carlo ist in Abbildung 4.31 aufgetragen. Der Mittelwert liegt hier bei $(-5,5 \pm 5,8)\%$. Im DVH Vergleich wird deutlich, dass die Dosis im PTV durch den Collapsed Cone Algorithmus systematisch unterschätzt wird. Die DVH Kurven kreuzen sich nicht und verlaufen in erster Näherung parallel im Bereich der abfallenden Flanke. Abbildung 4.32 zeigt, wo sich die Differenzen finden und es ist erkennbar, dass sich hohe Abweichungen im Grenzbereich zwischen Lunge und PTV befinden.

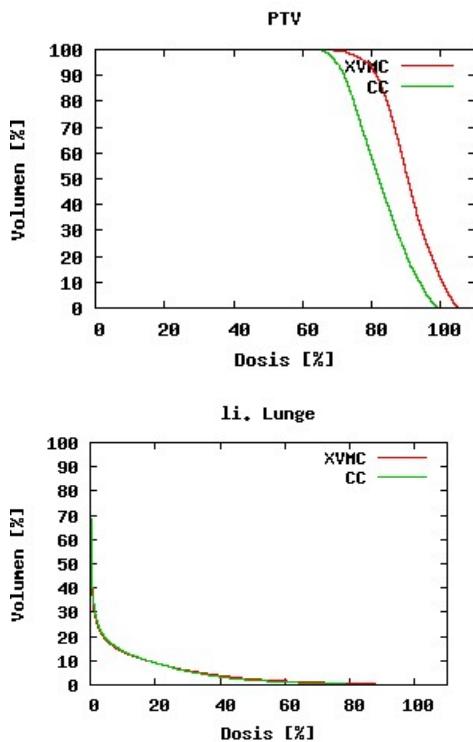


Abbildung 4.30:
DVH Vergleich Collapsed Cone vs Monte
Carlo.

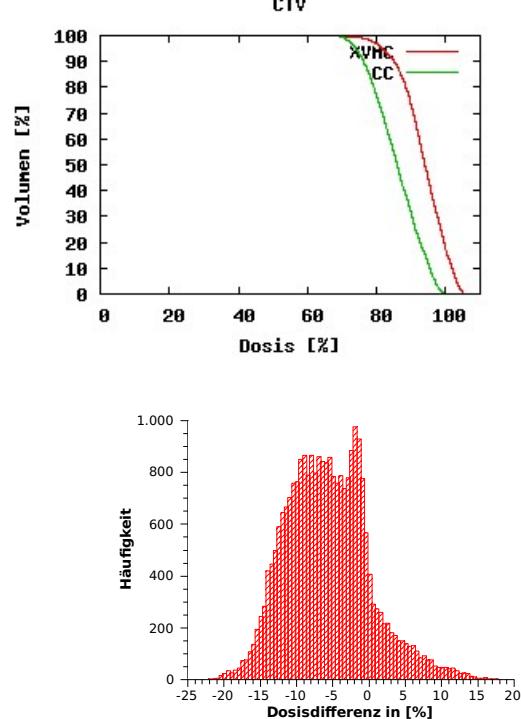


Abbildung 4.31:
Dosisdifferenz CC minus XVMC
im Hochdosisbereich.

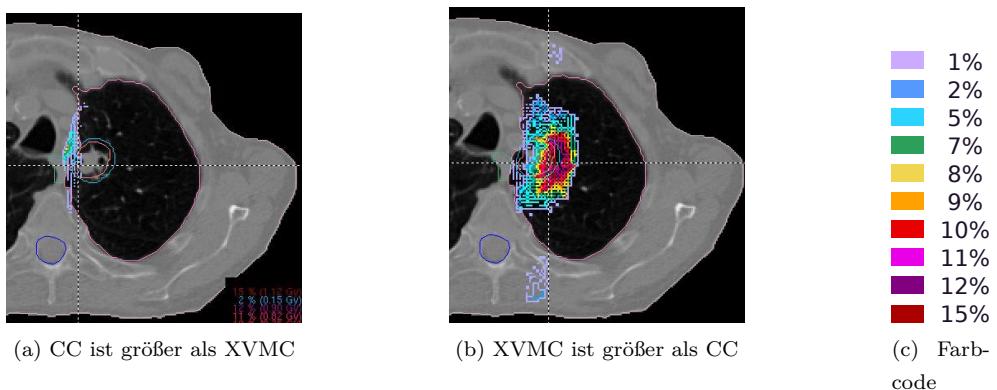


Abbildung 4.32: Relative Dosisdifferenz zwischen Collapsed Cone und Monte Carlo, Darstellung mit Isodosenlinien. Da eine Darstellung negativer Werte derzeit nicht möglich ist, erfolgt die räumliche Darstellung der Dosisdifferenzen in zwei Teildiagrammen.

4.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit Beam-Modulator® mini MLC

4.2.1 Kantenüberhöhung im Phantom

Die Linienprofile der Gegenfelder im Phantom sind mit und ohne Kantenüberhöhung in Abbildung 4.33 dargestellt. Es ist erkennbar, dass in den 1 cm breiten Randbereichen statt des Dosisabfalls auf 85 % eine Dosisüberhöhung auf 103 % erfolgt. Im Dosisabfallbereich zwischen 80 % und 40% unterscheiden sich die beiden Kurven nicht. Erst im Dosisbereich unterhalb 40 % bis 10 % fällt die Dosis durch die Kantenüberhöhung steiler ab (penumbra sharpening) [14].

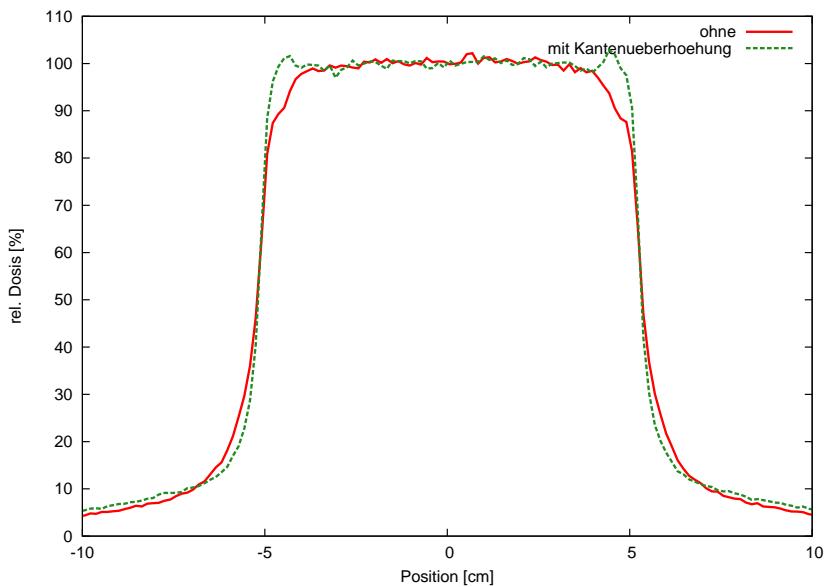


Abbildung 4.33: Linienquerprofil der offenen Gegenfelder im Vergleich zu Gegenfeldern mit 10 mm Kantenüberhöhung.

4.2.2 Kantenüberhöhung in der Lungenplanung

Die Auswirkung der Kantenüberhöhung im Patientenfallbeispiel (siehe Kapitel 3.3.2) sind in den Abbildungen 4.34, 4.35 und 4.36 dargestellt. In den Dosisvolumenhistogrammen (DVHs) sind keine Unterschiede erkennbar. Abbildung 4.35 zeigt einen DVH Vergleich zwischen offenen Feldern und Feldern mit 5 mm breiter Kantenüberhöhung, Abbildung 4.36 stellt den Vergleich zwischen 5 mm und 10 mm breiter Kantenüberhöhung dar. Die Unterschiede in den Dosislinienprofilen sind vernachlässigbar gering und tendieren bei der 10 mm breiten Kantenüberhöhung zu einer geringfügig höheren Dosis außerhalb des Zielvolumens im crano - caudalen Dosisabfall.

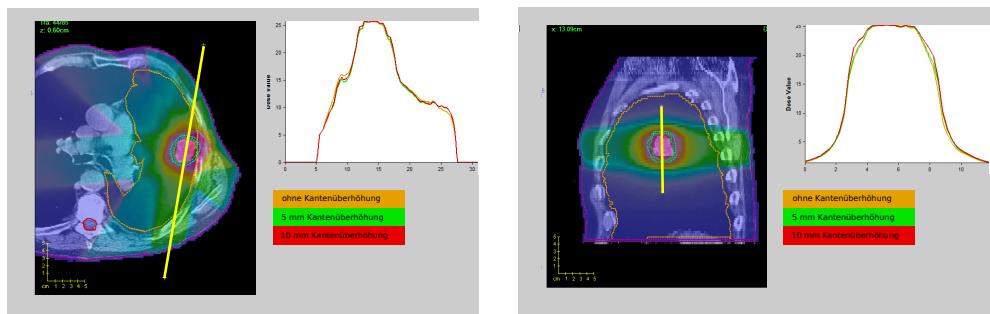


Abbildung 4.34: Auwirkungen der Kantenüberhöhung im Fallbeispiel. Dosislinienprofile in entlang der gelben Linien für Dosisverteilung ohne, mit 5mm und mit 10mm breiter Kantenüberhöhung aller Felder des bestrahlten ESRT - Plans.

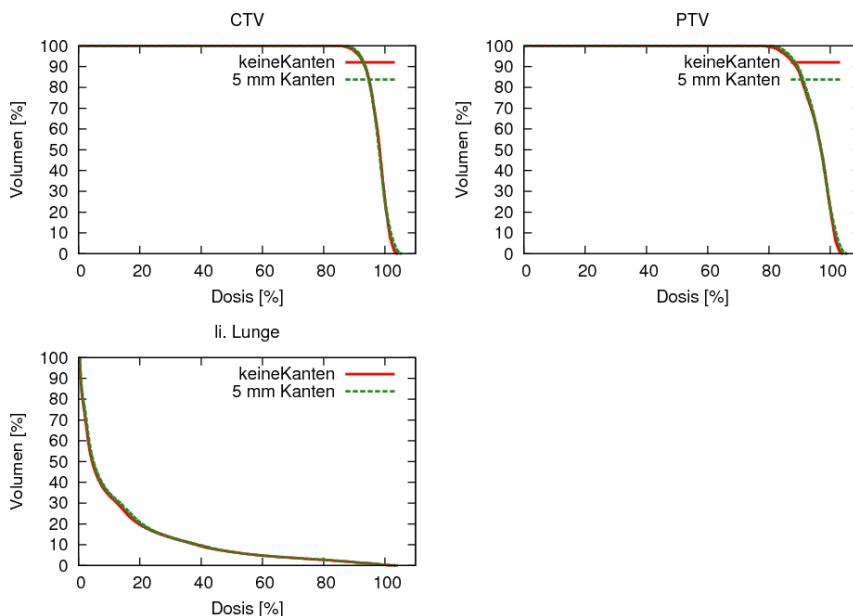


Abbildung 4.35: DVH Vergleich Kantenüberhöhung in der ESRT:
Offene Felder vs Felder mit 5 mm breiter Kantenüberhöhung

In Abbildung 4.36 sind die DVHs im Vergleich zwischen der 5 mm Kantenüberhöhung zur 10 mm breiten Kantenüberhöhung dargestellt. In den DVHs des CTV und der linken Lunge finden sich keine Unterschiede. Lediglich im DVH des Planungszielvolumens PTV ist erkennbar, dass sich die Minimumsdosis im PTV geringfügig nach

oben verschoben hat.

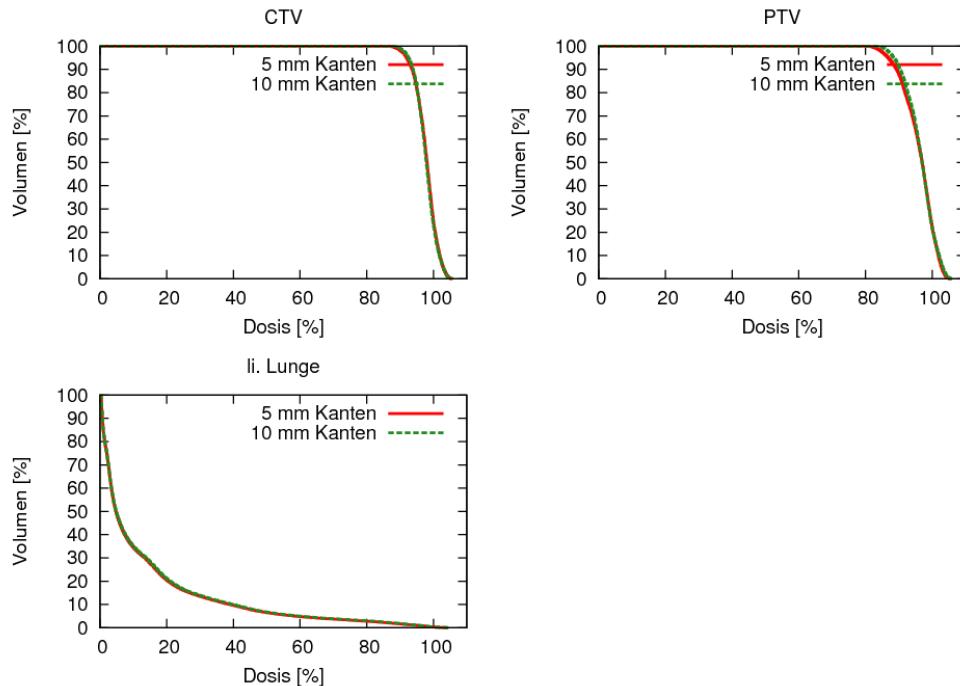


Abbildung 4.36: Vergleich zwischen 5 mm und 10 mm Kantenüberhöhung im Fallbeispiel.

4.2.3 DMCO in der Lungenplanung

In diesem Fallbeispiel wurde ein Plan mit 0° , 210° , 155° und 90° Feldern mit insgesamt 20 Feldsegmenten mit DMCO erstellt. Die Dosisverteilung und die zugehörigen DVHs sind in der Abbildung 4.37 im Vergleich zu einem Plan mit offenen Feldern dargestellt. Es zeigt sich, dass die Lungenbelastung im Bereich zwischen 20% und 40% Dosis unterhalb der des Plans mit offenen Feldern liegt, im Niedrigdosisbereich unterhalb 10% Dosis ist das Verhältnis umgekehrt. Die PTV Abdeckung ist im DMCO Plan verbessert gegenüber den offenen Feldern, was sich allerdings nur marginal niederschlägt in einer verbesserten Abdeckung des GTV. Dies deutet darauf hin, dass insbesondere die Randbereiche zwischen GTV und PTV mehr Dosis erhalten. In Tabelle 4.10 ist quantitativ die Reduktion im DVH - Dosisabfall von D_{95} auf D_5 durch die IMRT mit DMCO dargestellt.

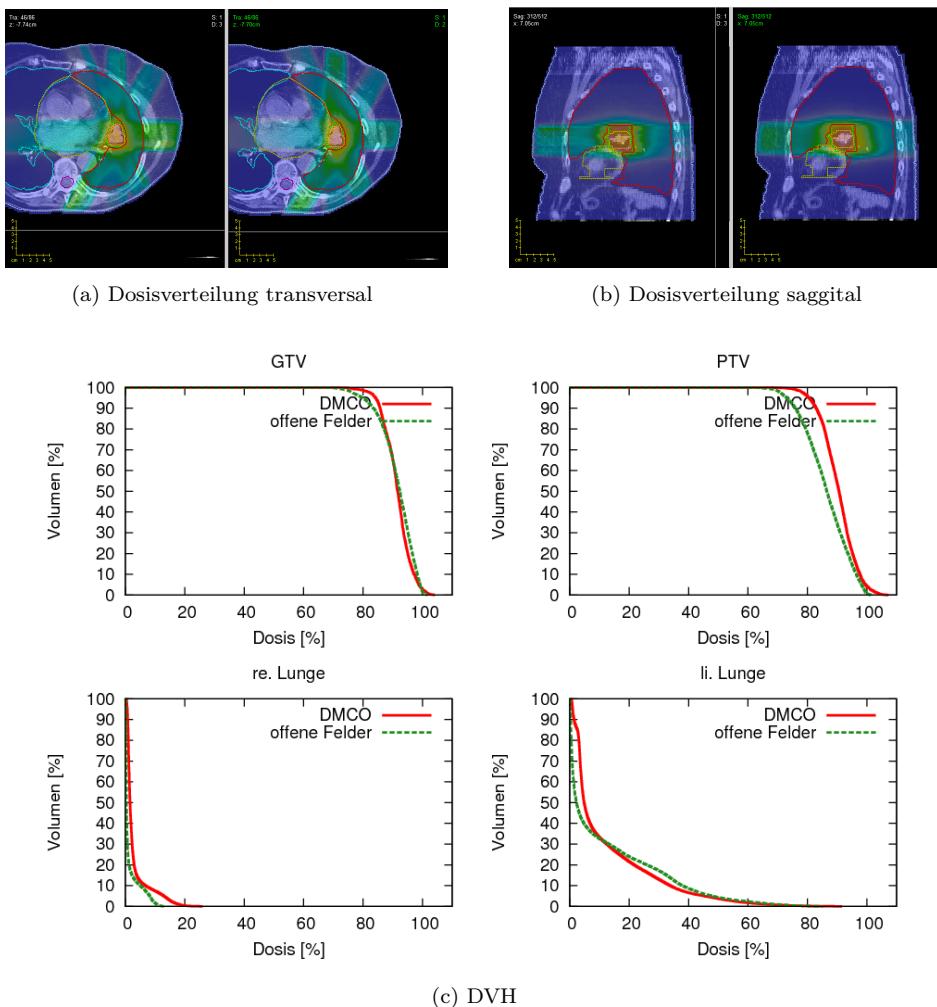


Abbildung 4.37: DMCO optimierter ESRT Plan im Vergleich zum klinisch applizierten 3DCRT Plan .

Zielvolumen	Bestrahlungstechnik	D ₉₅ [%]	D ₅ [%]	D ₅ - D ₉₅ [%]	Differenz [%]
GTV	3DCRT	80	98	18	4
	IMRT mit DMCO	81	95	14	
PTV	3DCRT	70	97	27	9
	IMRT mit DMCO	78	96	18	

Tabelle 4.10: Dosisabfall in den Zielvolumina von 95% auf 5%. Vergleich zwischen der 3DCRT Bestrahlungstechnik und der IMRT im Patientenbeispiel.

4.3 Intensitätsmodulierte Protonentherapie in der Präzisionsbestrahlung von Lungentumoren

4.3.1 Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens

Mit Hilfe der Einstrahlwinkeloptimierung (BAO) wurden im Hinblick auf die Unsicherheitsreduktion als optimale Gantrywinkel 30° und 138° ermittelt. Mit diesen Winkeln wurde ein intensitätsmodulierter Protonenplan für diesen Kasus erstellt. Abbildungen 4.38 und 4.39 zeigen die Dosisverteilung und die zugehörigen Dosisvolumenhistogramme.

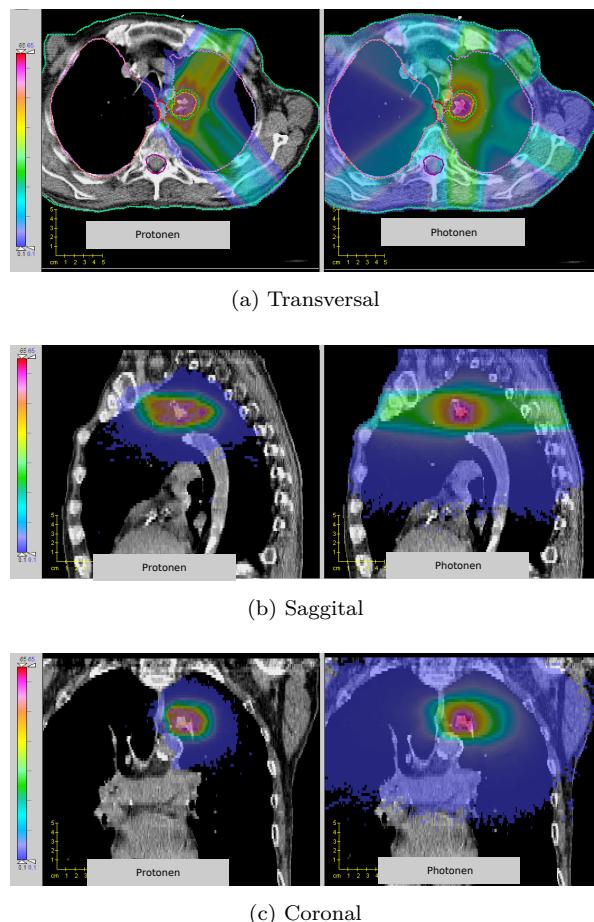


Abbildung 4.38: Dosisverteilung im Fallbeispiel A für Photonen und Protonen.

In der direkten Gegenüberstellung der Dosisverteilungen des klinisch bestrahlten Photonenplans mit dem intensitätsmodulierten Protonenplan (IMPT) werden die Unterschiede sehr deutlich. In Abbildung 4.38 wird sichtbar, dass sich die Dosisdeposition bei den Protonen hauptsächlich auf das bestrahlte Volumen und die Eintrittskanäle beschränkt bleibt, umrandet von einem Niedrigdosissaum. Bei den Photonen hingegen findet sich auch in den Austrittskanälen Dosis, der Niedrigdosissaum ist weitreichender und auch der Dosisabfall außerhalb der Felder unterhalb der 10% Dosismarke vollzieht sich langsamer. Dadurch ist der Niedrigdosisbereich im Protonenplan ge-

riger, wohingegen die Photonendosisverteilung das Zielvolumen konformer bestrahlt (sichtbar in den saggitalen Schnittebenen). Der Unterschied in der Konformität würde potentiell durch mehr Protonenfelder verringert. Das dadurch von den Protonen zusätzlich mit hoher Dosis bestrahlte Lungenvolumen ist so klein, dass es im Lungen DVH nicht sichtbar wird. Auch ein Hot Spot im Eintrittskanal des 30° Feldes belastet die Lunge so kleinvolumig, dass es im DVH nicht zu Tage tritt.

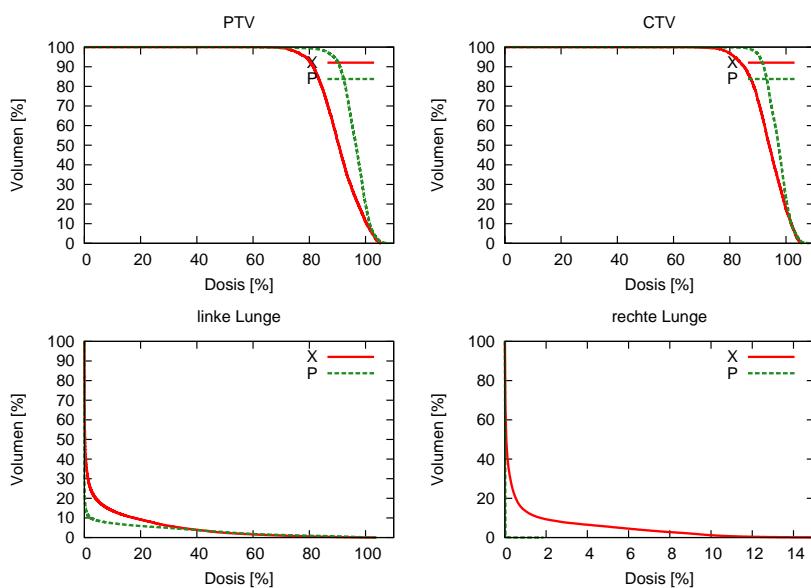


Abbildung 4.39: DVH im Fallbeispiel A. IMPT und klinisch bestrahlter Photonenplan im Vergleich.

Zielvolumen	Strahlenart	D ₉₅ [%]	D ₅ [%]	D ₅ - D ₉₅ [%]	Differenz [%]
PTV	Photonen	78	102	24	12
	Protonen	79	91	12	
CTV	Photonen	81	103	22	10
	Protonen	80	92	12	

Tabelle 4.11: Dosisabfall in den Zielvolumina von 95% auf 5% Fallbeispiel A.

In den Dosisvolumenhistogrammen wird deutlich, dass es mit Protonen gelingt, die Mindestdosis in beiden Zielvolumina anzuheben bei konstanter Maximaldosis und gleichzeitig geringerer Lungenbelastung. Der DVH - Dosisabfall von D₉₅ auf D₅ wird dabei in den Zielvolumina um 10% bzw. 12% reduziert.

Das Dosislinienprofil, welches zur Evaluation der Penumbra_{80/20} herangezogen wurde, ist in Abbildung 4.40 dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.12 tabelliert. Es zeigt sich, dass die Penumbra_{80/20} orthogonal zur Einstrahlrichtung bei den Protonen um 5 mm geringer ist als bei den Photonen. Neben der Information über den lateralen Dosisabfall wird in dieser Grafik auch deutlich, dass in der IMPT die Kanten überhöht werden.

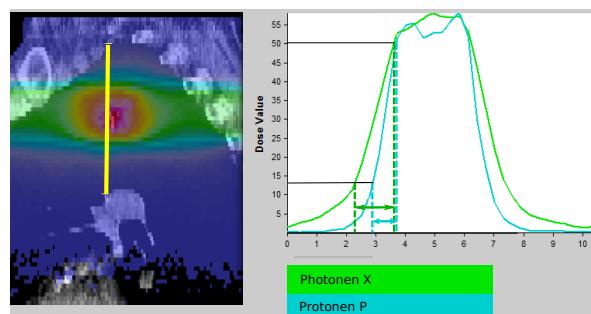


Abbildung 4.40: Linienprofile entlang der gelben Linie im Fallbeispiel A zur Bestimmung der cranio-caudalen Penumbra. IMPT und klinisch bestrahlter Photonenplan im Vergleich.

cranio - caudale Position				
Strahlenart	X_{80}	X_{20}	Penumbra _{80/20}	Differenz
	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
Photonen	172,8	185,9	13,1	5,1
Protonen	178,7	186,7	8	

Tabelle 4.12: Cranio - caudaler Dosisabfall im Linienprofil von 80% auf 20% im Fallbeispiel A.

4.3.2 Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens

In diesem Fallbeispiel wurde die mit Hilfe der Einstrahlwinkeloptimierung (BAO) die Gantrywinkel 34° und 92° im Hinblick auf die Unsicherheitsreduktion ermittelt. Mit diesen Winkeln wurde ein intensitätsmodulierter Protonenplan für dieses Fallbeispiel erstellt. Die resultierende Dosisverteilung und die zugehörigen Dosisvolumenhistogramme sind in den Abbildungen 4.38 und 4.39 dargestellt.

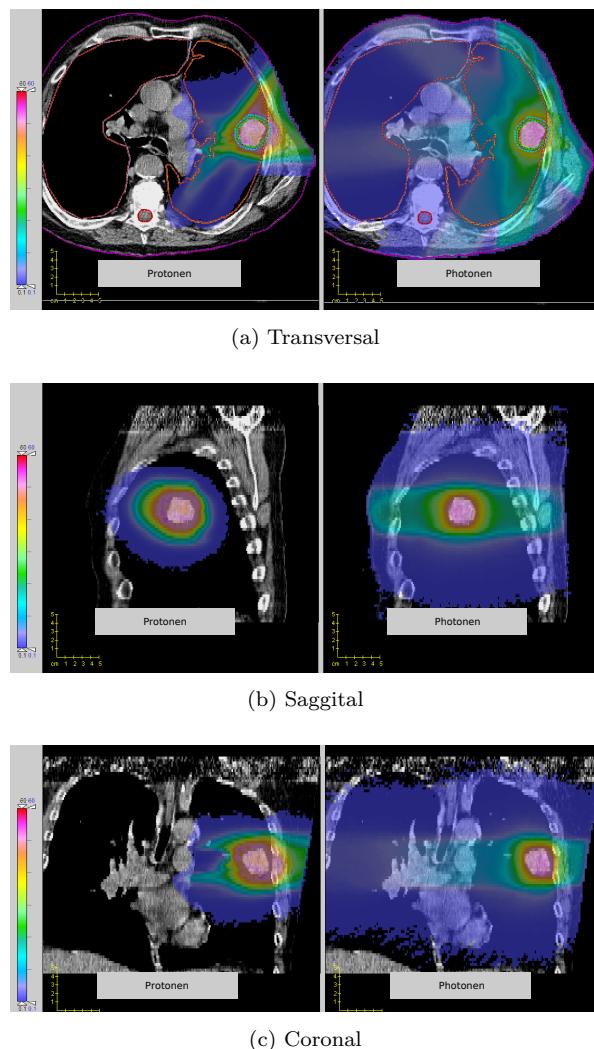


Abbildung 4.41: Dosisverteilung im Fallbeispiel B für Photonen und Protonen.

In der direkten Gegenüberstellung der Dosisverteilungen des klinisch bestrahlten Photonenplans mit dem intensitätsmodulierten Protonenplan (IMPT) werden die Unterschiede erneut sehr deutlich. In Abbildung 4.41 wird wie im vorherigen Beispiel ebenfalls sichtbar, dass sich die Dosisdeposition bei den Protonen hauptsächlich auf das bestrahlte Volumen und die Eintrittskanäle beschränkt bleibt, umrandet von

einem Niedrigdosissaum. Bei den Photonen hingegen findet sich auch in den Austrittskanälen Dosis, der Niedrigdosissaum ist weitreichender und auch der Dosisabfall außerhalb der Felder unterhalb der 10% Dosismarke vollzieht sich langsamer.

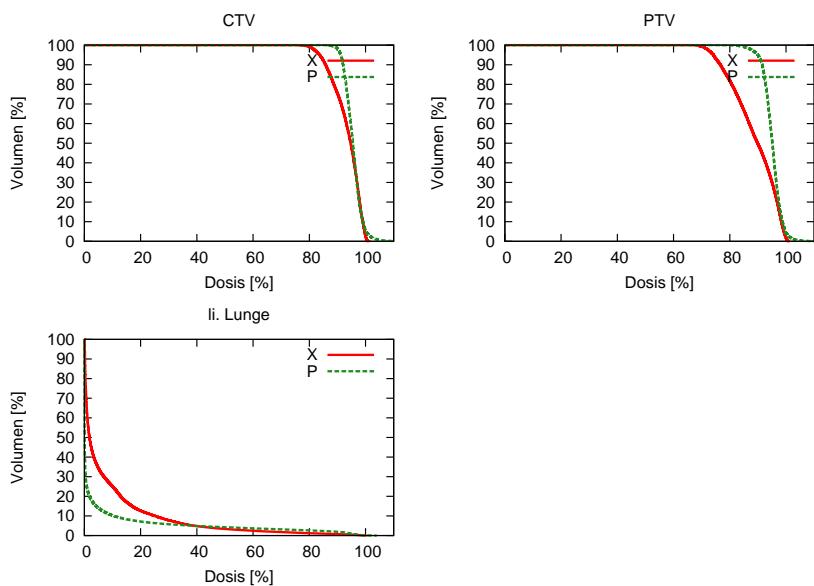


Abbildung 4.42: DVH im Fallbeispiel B. IMPT und klinisch bestrahlter Photonenplan im Vergleich.

Zielvolumen	Strahlenart	D ₉₅ [%]	D ₅ [%]	D ₅ - D ₉₅ [%]	Differenz [%]
PTV	Photonen	76	101	25	12
	Protonen	79	88	9	
CTV	Photonen	85	102	17	12
	Protonen	81	89	8	

Tabelle 4.13: Dosisabfall in den Zielvolumina von 95% auf 5% im Fallbeispiel B.

In den Dosisvolumenhistogrammen wird deutlich, dass es mit Protonen gelingt, bei gleichzeitig geringerer Lungenbelastung den DVH - Dosisabfall von D₉₅ auf D₅ in den Zielvolumina um 12% zu verringern.

Das Dosislinienprofil, welches zur Evaluation der Penumbra_{80/20} herangezogen wurde, ist in Abbildung 4.43 dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.14 tabelliert. Es zeigt sich, dass die Penumbra_{80/20} orthogonal zur Einstrahlrichtung bei den Protonen um 2,7 mm geringer ist als bei den Photonen. Neben der Information über den lateralen Dosisabfall wird in dieser Grafik auch deutlich, dass in der IMPT die Kanten überhöht werden und dass die Protonendosis entlang des Linienprofils zwischen 95% und 105% variiert.

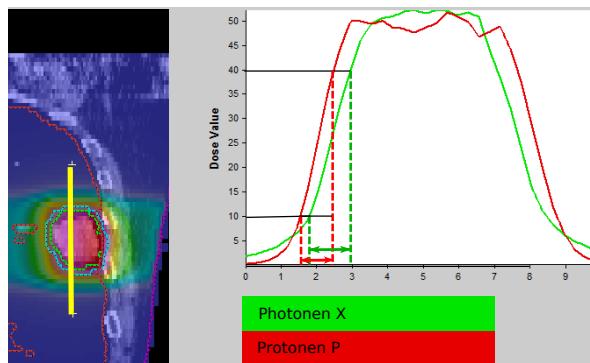


Abbildung 4.43: Liniendiagramm zur Bestimmung der cranio-caudalen Penumbra senkrecht zur Einstrahlrichtung. IMPT und klinisch bestrahlter Plan im Vergleich.

cranio - caudale Position				
Strahlenart	X_{80} [mm]	X_{20} [mm]	Penumbra _{80/20} [mm]	Differenz [mm]
Photonen	180,9	192,5	11,6	
Protonen	178,3	187,2	8,9	2,7

Tabelle 4.14: Cranio - caudaler Dosisabfall von 80% auf 20% im Fallbeispiel B.

4.4 Verringerung von Unsicherheiten in der IMPT - Dosisapplikation bei bewegten Objekten in der ESRT

4.4.1 Spotplatzierungsmodus

Die Untersuchung des klinischen Fallbeispiels hinsichtlich der Unsicherheitsreduktion zeigte bei den unterschiedlichen Spotplanungsmodi geringfügig verschiedene Dosisver-

teilungen nach der Optimierung. In Abbildung 4.44 sind die drei Dosisverteilungen jeweils im transversalen Schnitt dargestellt. Da sich die Dosisverteilungen in den coronalen und saggitalen Ebenen nicht erkennbar unterscheiden, sind diese Ebenen nicht dargestellt.

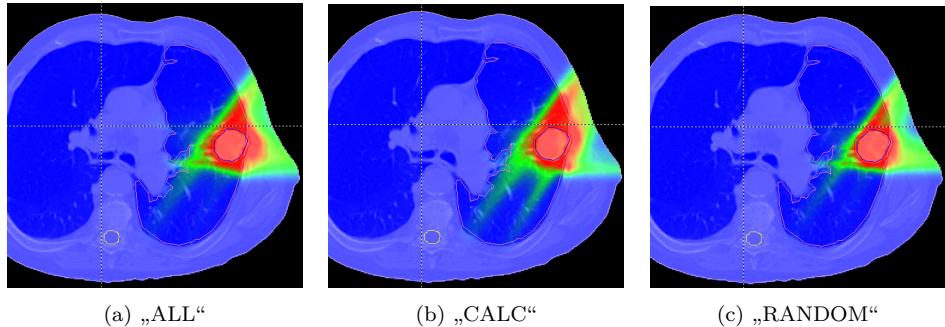


Abbildung 4.44: Dosisverteilungen im Fallbeispiel B bei den verschiedenen Spotplanungsmodi.

Die Dosisunterschiede manifestieren sich in erster Linie in den Strahleintrittskanälen und in dem in Abbildung 4.44b deutlich sichtbaren Dosisstreifen in die Lunge und spiegeln sich im DVH der linken Lunge in Abbildung 4.45 wieder.

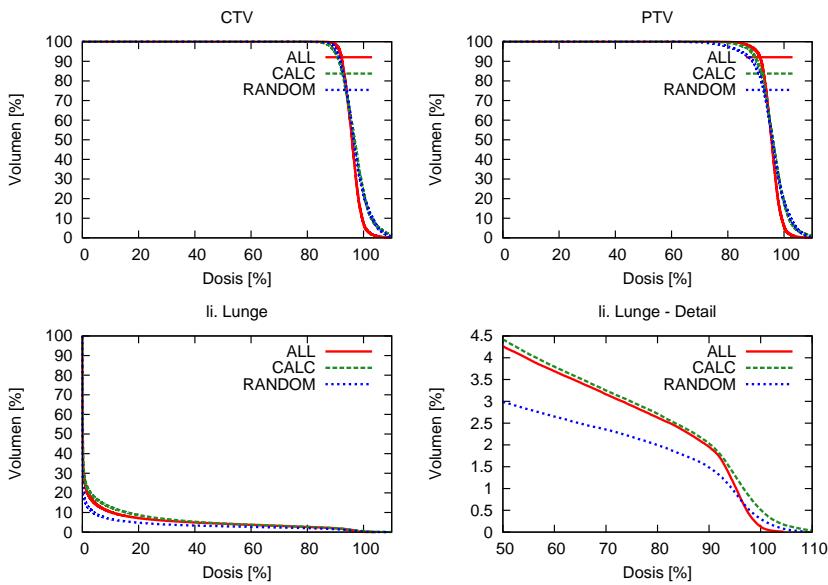


Abbildung 4.45: Dosisvolumenhistogramme der IMPT mit verschiedenen Spotplanungsmodi.

Die zugehörigen Dosisvolumenhistogramme sind in Abbildung 4.45 im Vergleich dargestellt. Die Option „ALL“ liefert den steilsten Dosisabfall von D_{95} auf D_5 , ebenso wie die höchsten Minimal- und geringsten Maximaldosen in den Zielvolumina. Die DVH - Kurve „ALL“ der linken Lunge verläuft im Hochdosisbereich oberhalb 50% bis hin zu 95% Dosis nahezu gleich mit der „CALC“ Option, die dann noch in 2% des Lungenvolumens eine höhere Dosis deponiert als die „ALL“ Variante. Eine bessere Lungenschonung bietet hier die „RANDOM“ Option, die im gesamten Dosisbereich unterhalb der „ALL“ DVH - Linie liegt, mit Ausnahme eines hot spots in 0,5 % des Lungenvolumens. Die Betrachtung der Spots und ihren Gewichtungen zeigt, dass das Zielvolumen im Spotplanungsmodus „ALL“ durch die meisten Spots bestrahlt wird. Die Spotzahl wird im Modus „CALC“ halbiert und im Modus „RANDOM“ erneut halbiert. Tabelle 4.15 enthält die statistischen Daten der Spotverteilungen, die in Abbildung 4.46 sortiert nach absteigender Gewichtung aufgetragen sind.

Spotplanungs- modus	Spotgewichte		
	Anzahl	Mittelwert [a.u.]	Standardabweichung [a.u.]
ALL	10987	0,99	0,95
CALC	5483	1,1	4,7
RANDOM	2553	1,0	2,0

Tabelle 4.15: Statistische Kennwerte der Spotgewichte

Aus den Detailabbildungen 4.46 geht hervor, dass der „CALC“ Plan sowohl die Spots mit den höchsten Gewichten, als auch die meisten hochgewichteten Spots enthält. Die grün aufgetragenen Gewichte der „RANDOM“ Spots weisen weniger Spots mit hohen Dosisbeiträgen auf als der „CALC“ Modus, jedoch mehr als „ALL“, der keine derart hochgewichteten Spots beinhaltet und insgesamt die geringste Variation der Spotgewichte aufweist.

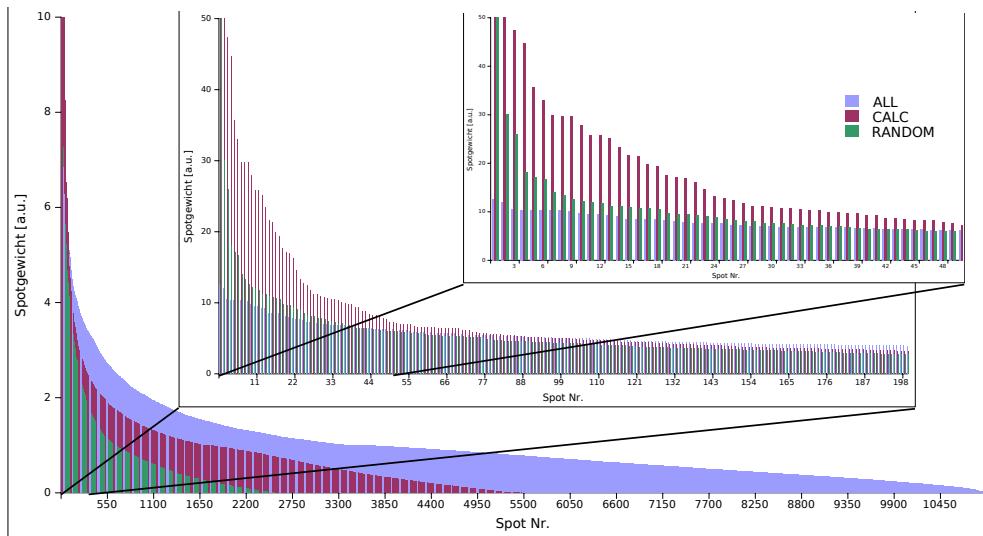


Abbildung 4.46: Spotgewichte der Spotplanungsoptionen „ALL“, „CALC“ und „RANDOM“ im Vergleich. Die Spots wurden zuvor nach absteigender Gewichtung sortiert. Die kleineren Diagramme stellen Detailausschnitte dar, unterschiedliche Skalierung der Ordinate.

4.4.2 Spotgittergröße

Die Untersuchung des klinischen Fallbeispiels hinsichtlich der Unsicherheitsreduktion zeigte bei den unterschiedlichen Gittergrößen mit der Spotplatzierungsoption „ALL“ geringfügig verschiedene Dosisverteilungen nach der Optimierung. In Abbildung 4.47 sind die beiden Dosisverteilungen jeweils im transversalen Schnitt dargestellt. Da sich die Dosisverteilungen in den coronalen und saggitalen Ebenen nicht erkennbar unterscheiden, sind diese Ebenen nicht dargestellt.

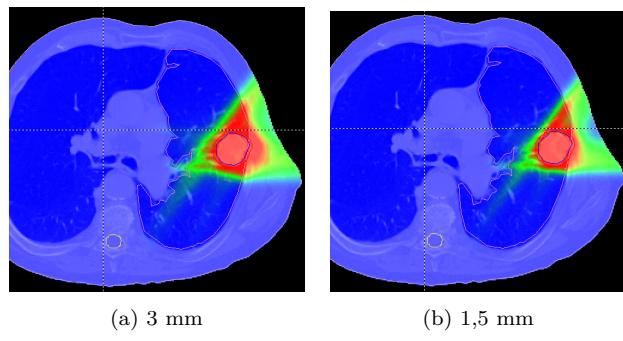


Abbildung 4.47: Dosisverteilungen im Fallbeispiel B bei verschiedenen Kantenlangen eines kubischen Spotgitters.

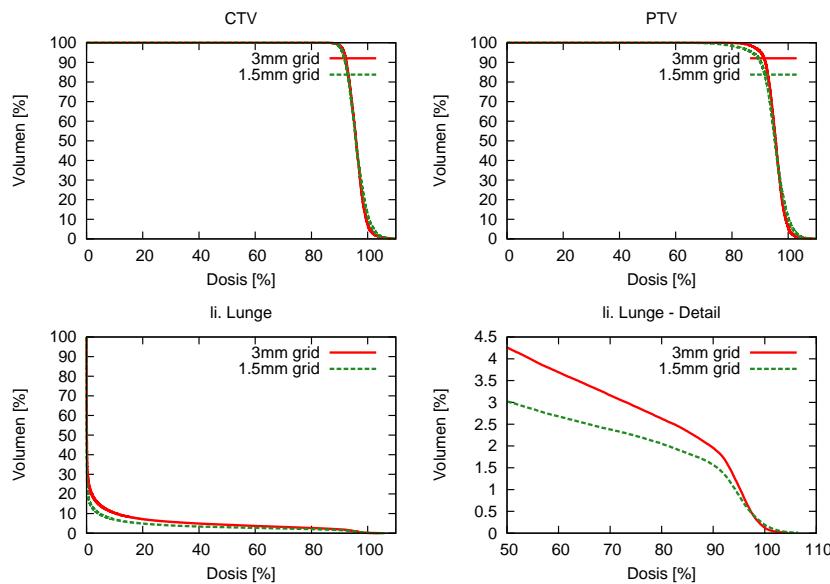


Abbildung 4.48: DVHs für IMPT bei verschiedenen Kantenlängen eines kubischen Spotgitters.

Die Dosisvolumenhistogramme sind in Abbildung 4.48 im Vergleich dargestellt.

In der CTV Abdeckung sind keine Unterschiede im DVH feststellbar, im PTV ist die Mindestdosis des 3mm Gitters geringfügig höher als die des 1,5mm Gitters. Das DVH der Lunge zeigt deutlich, dass es mit dem feineren Spotgitter möglich ist, die Lungenbelastung weiter zu reduzieren.

Die Betrachtung der Spots und ihren Gewichtungen zeigt erwartungsgemäß, dass bei der Verwendung des feineren Spotgitters die Anzahl der Spots entsprechend des Flächenverhältnisses steigt. Tabelle 4.16 enthält die statistischen Daten der Spotverteilungen, die in Abbildung 4.49 sortiert nach absteigender Gewichtung aufgetragen sind. Es ist erkennbar, dass das kleinere Spotgitter höhergewichtete Spots vorweist, als das große, was sich auch in der Standardabweichung der Spotgewichte niederschlägt.

Kantenlänge [mm]	Spotgewichte		
	Anzahl	Mittelwert [a.u.]	Standardabweichung [a.u.]
3	10987	0,99	0,95
1,5	41247	1,0	2,3

Tabelle 4.16: Statistische Kennwerte der Spotgewichte

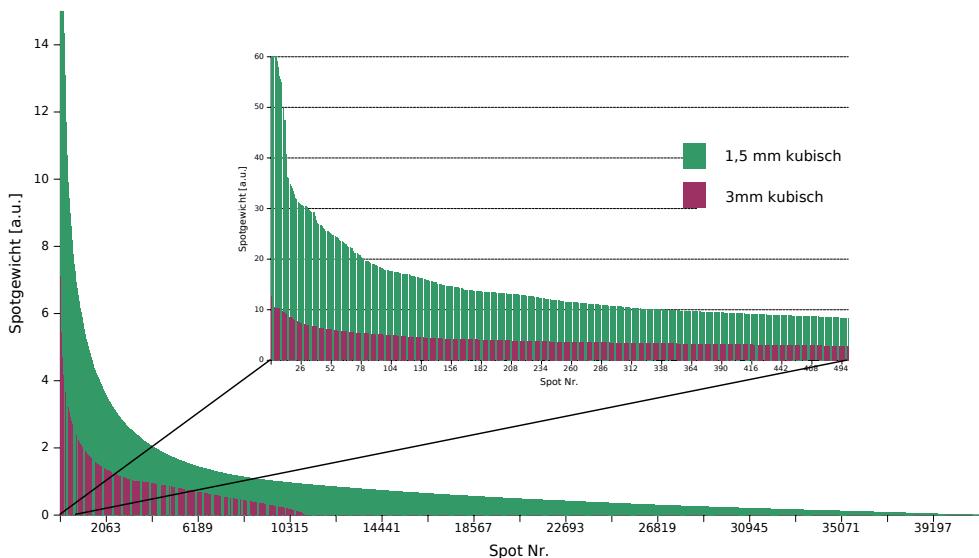


Abbildung 4.49: Verteilung der Spotgewichte für IMPT bei verschiedenen Kantenlängen eines kubischen Spotgitters jeweils mit der Spotplanungsoption „ALL“.

4.4.3 Spotgitterform

Die Untersuchung des klinischen Fallbeispiels hinsichtlich der Unsicherheitsreduktion zeigte bei den unterschiedlichen Gitterformen mit der Spotplanungsoption „ALL“ geringfügig verschiedene Dosisverteilungen nach der Optimierung. In Abbildung 4.50 sind die beiden Dosisverteilungen jeweils im transversalen Schnitt dargestellt. Da sich die Dosisverteilungen in den coronalen und saggitalen Ebenen nicht erkennbar unterscheiden, sind diese Ebenen nicht dargestellt.

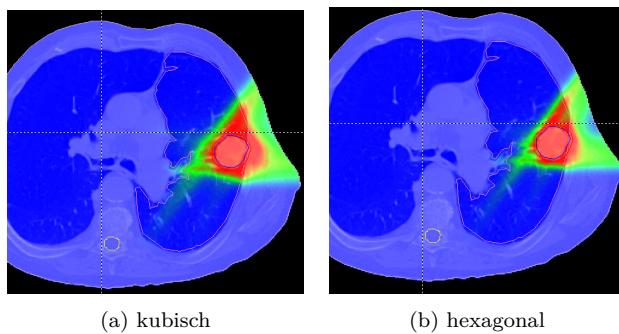


Abbildung 4.50: Dosisverteilungen im Fallbeispiel B mit hexagonalem und kubischem Spotgitter jeweils mit der Spotplanungsoption „ALL“.

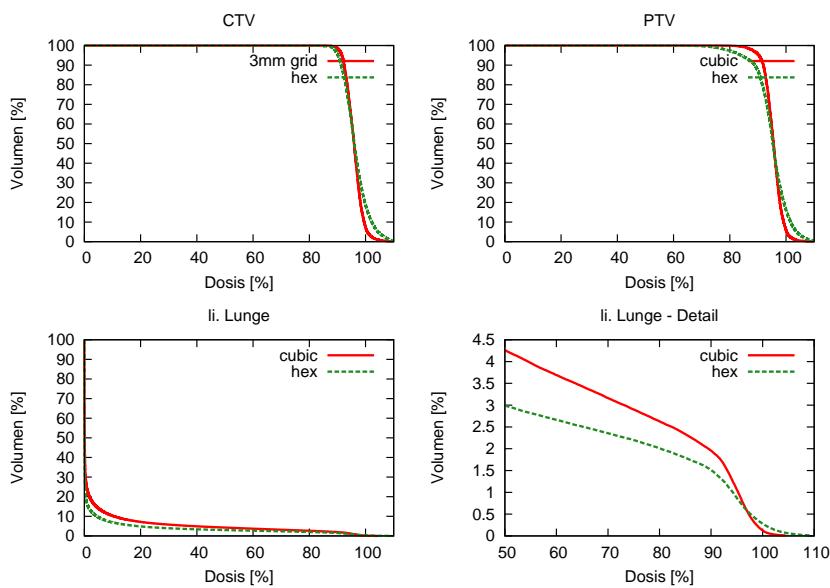


Abbildung 4.51: DVHs für IMPT mit hexagonalem und kubischem Spotgitter jeweils mit der Spotplanungsoption „ALL“.

Die Dosisvolumenhistogramme sind in Abbildung 4.51 im Vergleich dargestellt.

Die Abdeckung der Zielvolumina wird vom dem kubischen Gitter etwas besser dargestellt, als im hexagonalen Fall, wohingegen im DVH der Lunge deutlich wird, dass diese mit dem hexagonalen Gitter besser geschont wird. Die Betrachtung der Spots und ihren Gewichtungen zeigt erwartungsgemäß, dass bei der Verwendung des kubischen Spotgitters die Anzahl der Spots deutlich über denen des hexagonalen Gitters bei gleichem Spotabstand liegt. Tabelle 4.17 enthält die statistischen Daten der Spotverteilungen, die in Abbildung 4.52 sortiert nach absteigender Gewichtung aufgetragen sind. Das hexagonale Spotgitter weist höhergewichtete Spots auf als das kubische, was sich auch in der Standardabweichung der Spotgewichte niederschlägt.

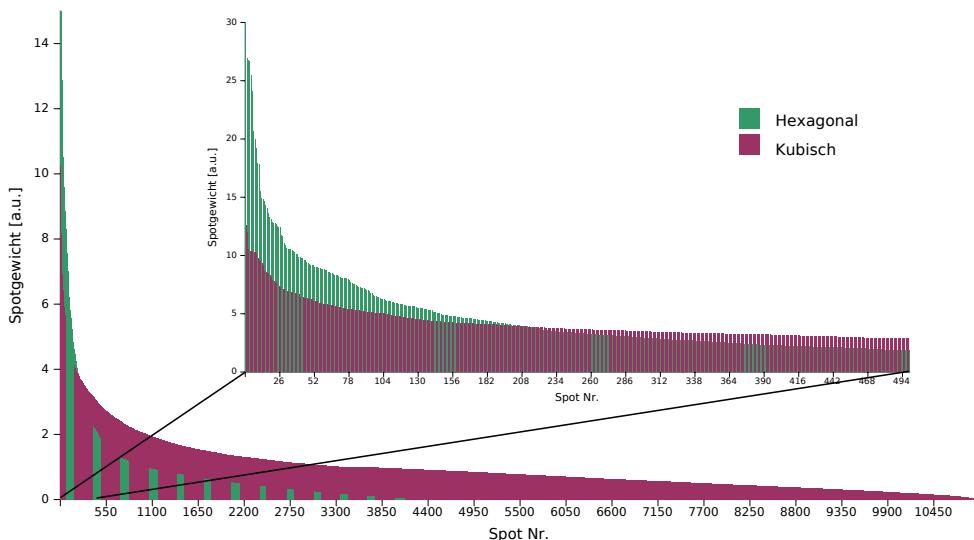


Abbildung 4.52: Verteilung der Spotgewichte für IMPT mit verschiedenem Spotgitter.

Spotgitter	Spotgewichte		
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
		[a.u.]	[a.u.]
kubisch	10987	0,99	0,95
hexagonal	4365	1,0	1,98

Tabelle 4.17: Statistische Kennwerte der Spotgewichte

4.5 Sekundärmalignomrisiken in der ESRT

4.5.1 Fallbeispiel eines medial gelegenen Zielvolumens

Das 15,3 ccm große Zielvolumen des Patienten A befindet sich medial im Oberlappen der linken Lunge. Die Lage des Zielvolumens ist in Abbildung 3.11 dargestellt. Der CT - Scanbereich erstreckt sich auf den gesamten Thorax, so dass das Risikoorgan Lunge vollständig enthalten ist, und umfasst ein Körpervolumen von $V_{CT} = 16659 \text{ cm}^3$. Das nicht im CT - Scanbereich enthaltene Körpervolumen umfasst $V_{noCT} = 48761 \text{ cm}^3$. Es wurde für den klinisch applizierten Photonenplan die Äquivalentdosis OED dafür berechnet, unabhängig vom Entstehungsorgan bzw. -ort einen soliden Zweittumor zu entwickeln. Aufgrund der Unsicherheiten, die mit dem Dosiswirkungsmodell verbunden sind, wurden die Äquivalenzdosen sowohl für die linear-exponentielle als auch für die plateauförmig verlaufende Dosiswirkungsbeziehung berechnet. Diese beiden Kurvenverläufe markieren eine obere und eine untere Grenze für die tatsächliche Dosiswirkungsbeziehung. Zum Vergleich wurden die OEDs für einen intensitätsmodulierten Protonenplan berechnet. Die Werte sind in Tabelle 4.18 zusammengestellt sowie in Abbildung 4.53 grafisch dargestellt.

Alle soliden Tumore

		OED_{CT} [Gy]	OED_{noCT} [Gy]	OED_{total} [Gy]	$\frac{OED_{noCT}}{OED_{CT}}$	$\frac{OED_{Protonen}}{OED_{Photonen}}$
linear	Photonen	0,166	0,037	0,203	0,22	0,21
	Protonen	0,039	0,004	0,043	0,10	
exp.	Photonen	0,220	0,037	0,257	0,17	0,252
	Protonen	0,061	0,004	0,065	0,07	
Plateau						

Tabelle 4.18: Äquivalentdosis OED für alle soliden Tumoren im Fallbeispiel A.

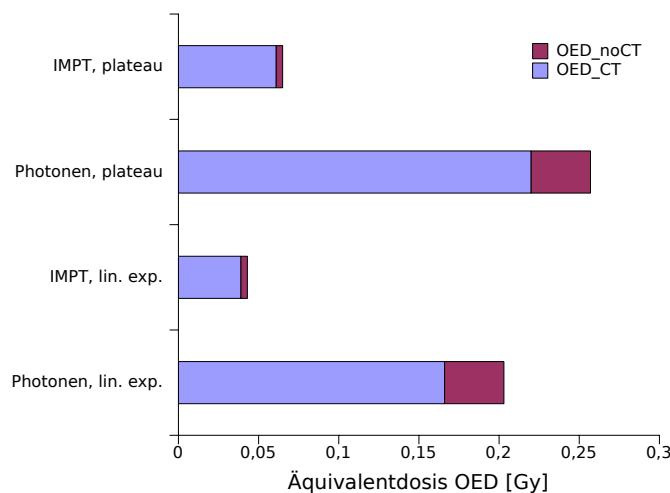


Abbildung 4.53: Äquivalentdosis OED für alle soliden Tumoren im Fallbeispiel A.

In der grafischen Darstellung ist gut erkennbar, dass das Sekundärmalignomrisiko für die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) deutlich geringer ist, als für den bestrahlten Photonenplan. Es beträgt je nach Dosiswirkungsbeziehung nur etwa 20% bis 25% des mit dem Photonenplan verbundenen Risikos. Dies gilt für die beiden Dosiswirkungsbeziehungen und das Ergebnis kann dahingehend verallgemeinert werden, dass es für die dazwischenliegende tatsächliche Form der Dosiswirkungsbeziehung ebenfalls Gültigkeit besitzt. Bei Betrachtung der Zusammensetzung der OED aus den Anteilen OED_{CT} und OED_{noCT} wird deutlich, dass der Hauptbeitrag zum Sekundärmalignomrisiko nach dem verwendeten Modell innerhalb des CT-Scancbereiches liegt. Die mit einer geringen Dosis bestrahlten Körperbereiche außerhalb des CTs leisten einen in deutlich geringerem Beitrag zum Zweitkrebsrisiko, der je nach Strahlenart und Dosiswirkungsmodell zwischen 7% und 25% des Risikobetrags aus dem CT-Scancbereich liegt.

In dem hier untersuchten Fall stellt die Lunge das Hauptrisikoorgan dar. Sie ist strahlensensibel und erhält auch außerhalb des Zielvolumens nennenswerte Dosen, die zu einem sekundären Lungentumor führen können. Es wurde untersucht, ob die oben festgestellten Ergebnisse auch gültig bleiben für den Fall, dass die Lunge als einziges

Organ zum Sekundärtumormorrisiko beiträgt und die Risikobeiträge aller anderen Organe zu vernachlässigen sind. Dazu wurde die lungenspezifische OED separat für die ipsilaterale und die kontralaterale Lunge, sowie für beide Lungen zusammen ermittelt, jeweils für den Photonenplan, den Protonenplan und für beide Dosiswirkungsbeziehungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.19 zusammengestellt und in Abbildung 4.54 grafisch veranschaulicht.

Lungentumore

Lunge	Form Dosis-Wirkungskurve	Photonen [Gy]	Protonen [Gy]	$\frac{OED_{Protonen}}{OED_{Photonen}}$
kontralateral	linear exponentiell	0,417	0,039	0,094
	plateau	0,547	0,039	0,071
ipsilateral	linear exponentiell	0,600	0,213	0,355
	plateau	1,201	0,571	0,476
beide	linear exponentiell	0,500	0,118	0,237
	plateau	0,843	0,282	0,334

Tabelle 4.19: Äquivalentdosis OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel A.

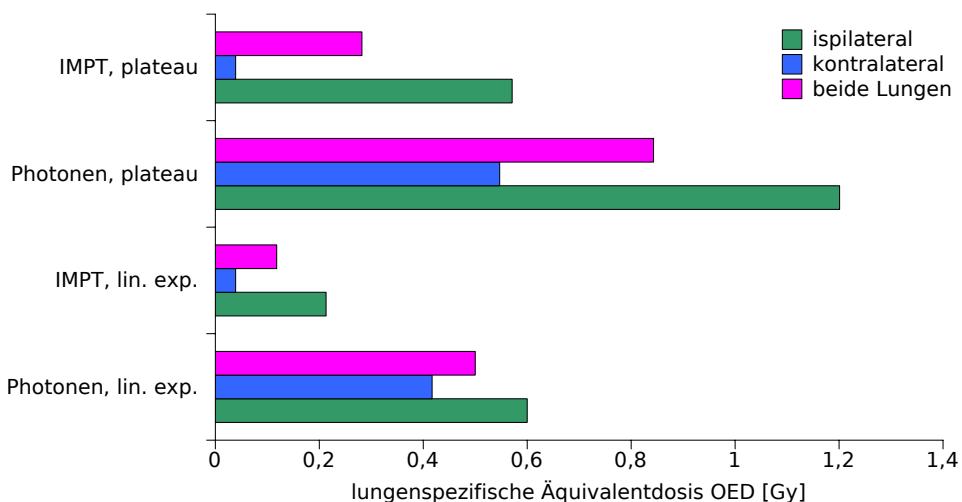
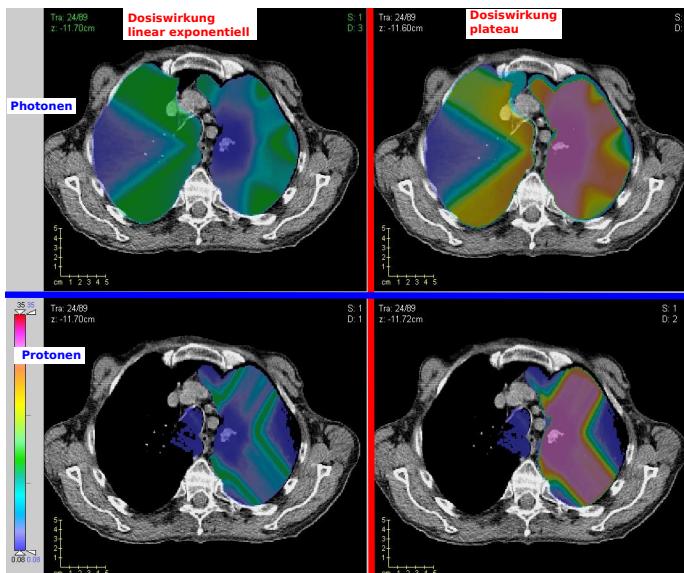


Abbildung 4.54:
Äquivalentdosis OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel A für Bestrahlungspläne mit Photonen und Protonen (IMPT) sowie für verschiedene Dosiswirkungsbeziehungen (plateauförmig und linear exponentiell), separiert nach Lungenflügeln.

Das Gesamtergebnis für beide Lungen zusammen (in Abbildung 4.54 in rosa eingezeichnet) bestätigt das Ergebnis für solide Tumoren. Betrachtet man ausschließlich das Risiko, einen sekundären Lungenkrebs zu entwickeln, so beträgt es für die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) je nach Dosiswirkungsbeziehung nur etwa 24% bis 33% des mit dem Photonenplan verbundenen Risikos.

Das Gesamtrisiko, einen sekundären Lungenkrebs zu entwickeln ist unterschiedlich auf die Lungenflügel verteilt (Abbildung 4.55). Dies spiegelt sich auch in deutlichen Unterschieden zwischen den Lungenflügeln im Methodenvergleich (IMPT vs Photonen) wieder. In der kontralateralen Lunge ist die Differenz zwischen Protonen und Photonen besonders ausgeprägt (in Abbildung 4.54 in blau eingezeichnet). Hier erreicht das mit der Protonenbestrahlung verbundene Sekundärmalignomrisiko etwa 7% (plateau) bis 10% (lin. exp.) des Photonenrisikos. In der ipsilateralen Lunge (in Abbildung 4.54 in grün eingezeichnet) beträgt der Unterschied zwischen Protonen und Photonen 35% (lin. exp.) bis 50% (plateau).

Auch ist zu beobachten, dass das Sekundärmalignomrisiko, das mit einem einzelnen Bestrahlungsplan verbunden ist, in beiden Lungenflügeln sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Für die ipsilaterale Lunge bei den Photonen liegt das Risiko um das 2,2 fache (plateau) bzw. 1,4 fache (lin. exp.) höher als für die kontralaterale Lunge. Bei den Protonen ist der Unterschied zwischen den beiden Lungenflügeln noch stärker ausgeprägt: Der Unterschied beträgt in diesem Fallbeispiel Faktor 5,5 für das linear exponentielle bzw. 14,7 für das plateauförmige Dosiswirkungsmodell.



(a) Transversal

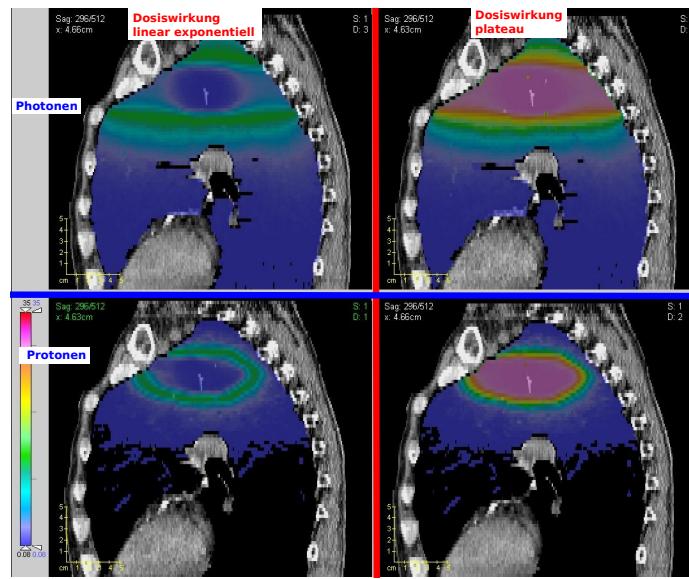
Abbildung 4.55: Risikoverteilung für Sekundärmalignome im Fallbeispiel A für Photonen und Protonen bei unterschiedlichen Dosiswirkungsbeziehungen.

Farbcodierung: Anzahl mutierter Zellen in einem Volumenelement. Sie ist proportional zur Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Zweittumor an dieser Stelle manifestiert.

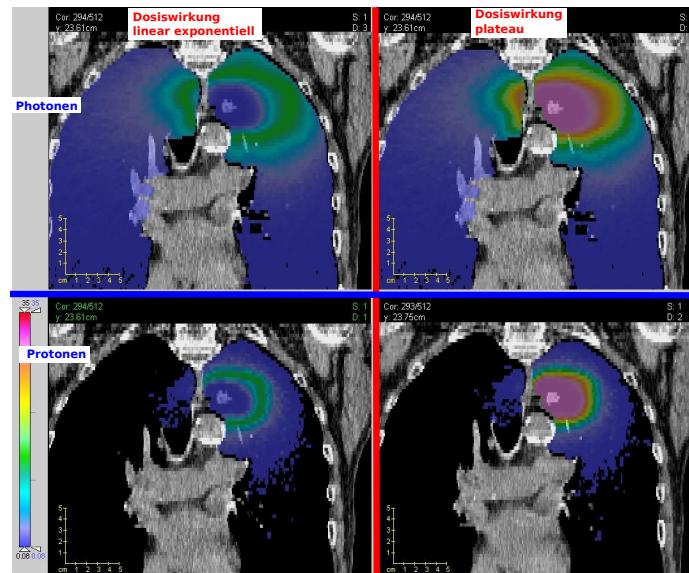
Obere Reihen: Photonen, untere Reihen: Protonen;

linke Spalten: linear-exponentielle Dosiswirkungsbeziehung,

rechte Spalten: plateauförmige Dosiswirkungsbeziehung



(b) Saggital



(c) Coronal

Abbildung 4.55: Risikoverteilung für Sekundärmalignome im Fallbeispiel A für Photonen und Protonen bei unterschiedlichen Dosiswirkungsbeziehungen.

Farbcodierung: Anzahl mutierter Zellen in einem Volumenelement. Sie ist proportional zur Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Zweittumor an dieser Stelle manifestiert.

Obere Reihen: Photonen, untere Reihen: Protonen;

linkse Spalten: linear-exponentielle Dosiswirkungsbeziehung,
rechte Spalten: plateauförmige Dosiswirkungsbeziehung

In Abbildung 4.55 ist die räumliche Dichteverteilung mutierter Zellen dargestellt. Da die Anzahl mutierter Zellen direkt proportional zur Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation eines sekundären Lungenkarzinoms ist, repräsentiert diese Darstellung die räumliche Verteilung des sekundären Lungenkrebsrisikos. Die oberen Reihen stellen jeweils das mit dem Photonenplan verbundene Risiko dar, die unteren Reihen jeweils das mit dem Protonenplan verbundene Risiko. In den linken Spalten wurde mit einer linear-exponentiellen Dosiswirkungsbeziehung gerechnet, in den rechten Spalten jeweils mit einer plateauförmig verlaufenden Dosiswirkungskurve. Der Farbcode repräsentiert die Anzahl mutierter Zellen pro Volumenelement und stellt somit die Wahrscheinlichkeit dar, mit der sich ein Zweittumor an einer bestimmten Stelle in der Lunge manifestiert, vorausgesetzt die mutierten Zellen bleiben ortsfest. In dieser Grafik wird der oben erwähnte Unterschied zwischen den beiden Lungenflügeln bei einer einzelnen Dosisverteilung gut sichtbar. Es wird deutlich, dass bei den Protonenplänen die kontralaterale Lunge nur ein geringes Zweittumorrisiko birgt. In dieser Visualisierung wird die unterschiedliche Berücksichtigung des Hochdosisareals durch die beiden Dosiswirkungskurven und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie sehr anschaulich. In den linken Spalten ist das mit der linear-exponentiellen Dosiswirkungsbeziehung verbundene Absinken des Risikos mit hohen Dosen gut sichtbar, wohingegen der mit der plateauförmig verlaufenden Dosiswirkungsbeziehung verbundene Risikosättigungswert in den rechten Spalten gut erkennbar ist. Insbesondere in den Eintrittskanälen bei den Protonen ist diese Abhängigkeit vom verwendeten Dosiswirkungsmodell gut erkennbar. In allen Schnittebenen wird deutlich, dass das Sekundärtumorrisiko vornehmlich in den Bereichen auftritt, die sich in den Bestrahlungsfeldern zuzüglich eines cs. 5 cm breiten Feldrandbereiches in crano-caudaler Richtung befinden. Die Breite des Randbereiches ist abhängig von der Bestrahlungstechnik (siehe Abbildung 4.56).

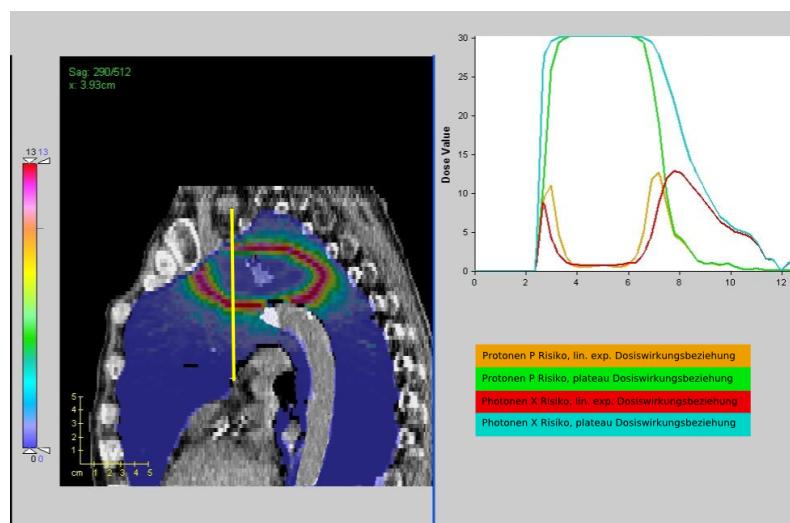


Abbildung 4.56:

Linienprofil der Risikoverteilung entlang der gelben Linie im Fallbeispiel A. Links ist die Risikoverteilung des Photonenplans mit linear exponentieller Dosiswirkungsbeziehung zu sehen. Im Diagramm rechts sind die Liniendiagramme für beide Dosiswirkungsbeziehungen und für beide Strahlenarten dargestellt.

Das Liniendiagramm in Abbildung 4.56 veranschaulicht die Unterschiede der Dosiswirkungsbeziehungen im Hochdosisbereich. Zwischen der Position 4 und 6 des Profilverlaufs findet sich ein Hochdosisbereich. Das damit verbundene Sekundärmalignomrisiko, welches proportional zur Anzahl mutierter Gewebezellen ist, ist bei einer plateauförmigen Dosiswirkungsbeziehung im Maximum, bei der linear exponentiellen Dosiswirkungskurve im Minimum. Das Liniendiagramm stellt die Abnahme des Risikos in cranio-caudaler Richtung außerhalb des bestrahlten Volumens dar. Sie hängt stark von der verwendeten Strahlenart ab und fällt bei Protonen schneller ab als bei Photonen.

4.5.2 Fallbeispiel eines lateral gelegenen Zielvolumens

Das 43,1 ccm große Zielvolumen liegt im Fall des Patienten B lateral außen im Mittellappen der linken Lunge. Die Lage des Zielvolumens ist in Abbildung 3.12 dar-

gestellt. Das Planungs-CT überdeckt den gesamten Thoraxbereich und die Lunge ist als Risikoorgan vollständig erfasst. Der CT-Scancbereich beinhaltet ein Körpervolumen von $V_{CT} = 18845 \text{ cm}^3$. Das nicht im CT dargestellte Volumen beläuft sich auf $V_{noCT} = 46575 \text{ cm}^3$. Es wurde für den klinisch applizierten Photonenplan und den intensitätsmodulierten Protonenplan die Äquivalentdosis OED dafür berechnet, unabhängig vom Entstehungsorgan bzw. -ort einen soliden Zweittumor zu entwickeln. Die Berechnung erfolgte sowohl für das linear-exponentielle als auch für die plateauauförmig verlaufende Dosiswirkungsbeziehung. Die Werte sind in Tabelle 4.18 zusammengestellt sowie in Abbildung 4.57 grafisch dargestellt.

		OED_{CT} [Gy]	OED_{noCT} [Gy]	OED_{total} [Gy]	$\frac{OED_{noCT}}{OED_{CT}}$	$\frac{OED_{Protonen}}{OED_{Photonen}}$
linear	Photonen	0,226	0,028	0,254	0,12	0,224
	Protonen	0,055	0,002	0,057	0,04	
exp.	Photonen	0,281	0,028	0,309	0,10	0,291
	Protonen	0,088	0,002	0,09	0,02	
Plateau						

Tabelle 4.20: Äquivalentdosis OED für solide Tumoren des Patienten B.

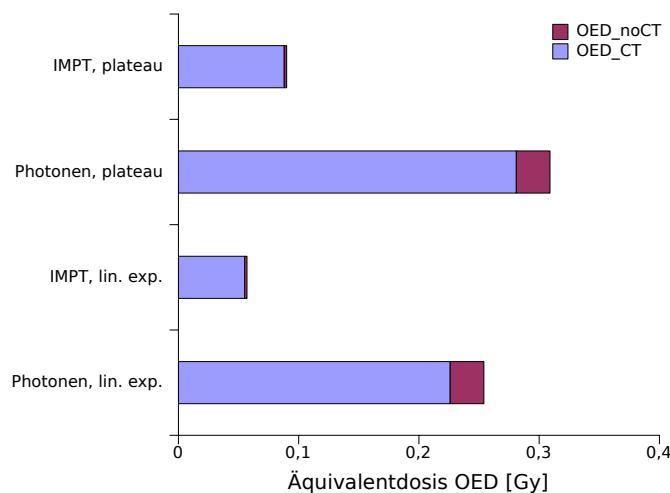


Abbildung 4.57: Äquivalentdosis OED für alle soliden Tumoren im Fallbeispiel B.

In der grafischen Darstellung ist gut erkennbar, dass das Sekundärmalignomrisiko für die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) deutlich geringer ist, als für den bestrahlten Photonenplan. Es beträgt je nach Dosiswirkungsbeziehung nur etwa 22% bis 29% des mit dem Photonenplan verbundenen Risikos. Dies gilt für die beiden Dosiswirkungsbeziehungen und das Ergebnis kann dahingehend verallgemeinert werden, dass es für die dazwischenliegende tatsächliche Form der Dosiswirkungsbeziehung ebenfalls Gültigkeit besitzt. Bei Betrachtung der Zusammensetzung der OED aus den Anteilen OED_{CT} und OED_{noCT} wird deutlich, dass der Hauptbeitrag zum Sekundärmalignomrisiko innerhalb des CT-Scanbereiches liegt. Die mit einer geringen Dosis bestrahlten Körperbereiche außerhalb des CTs leisten einen in deutlich geringerem Beitrag zum Zweitkrebsrisiko, der je nach Strahlenart und Dosiswirkungsmodell zwischen 2% und 12% der OED_{CT} im CT-Scanbereich liegt.

In dem hier untersuchten Fall stellt die Lunge das Hauptrisikoorgan dar. Sie ist strahlensensibel und erhält auch außerhalb des Zielvolumens nennenswerte Dosen, die zu einem sekundären Lungentumor führen können. Es wurde untersucht, ob die oben festgestellten Ergebnisse auch gültig bleiben für den Fall, dass die Lunge als einziges Organ zum Sekundärtumorrisiko beiträgt und die Risikobeuräge aller anderen Or-

gane zu vernachlässigen sind. Dazu wurde die lungenspezifische OED separat für die ipsilaterale und die kontralaterale Lunge, sowie für beide Lungen zusammen ermittelt, jeweils für den Photonenplan, den Protonenplan und für beide Dosiswirkungsbeziehungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.21^c zusammengestellt und in Abbildung 4.58 grafisch veranschaulicht.

Lungentumore

Lunge	Form Dosis-Wirkungskurve	Photonen [Gy]	Protonen [Gy]	$\frac{OED_{Protonen}}{OED_{Photonen}}$
kontralateral	linear exponentiell	0,532	0,034	0,062
	plateau	0,610	0,033	0,054
ipsilateral	linear exponentiell	1,12	0,409	0,365
	plateau	1,998	0,887	0,444
gesamt	linear exponentiell	0,800	0,205	0,256
	plateau	1,236	0,418	0,338

Tabelle 4.21: Äquivalentdosis OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel B.

^cEs ist zu beachten, dass die Zahlenwerte der OED von Tabelle 4.21 nicht mit denen der Tabelle 4.20 vergleichbar sind, da unterschiedliche Proportionalitätsfaktoren $EAR_{0,\text{Solide Tumoren}}$ bzw. $EAR_{0,\text{Lunge}}$ zur Berechnung des Sekundärmalignomrisikos herangezogen werden müssen.

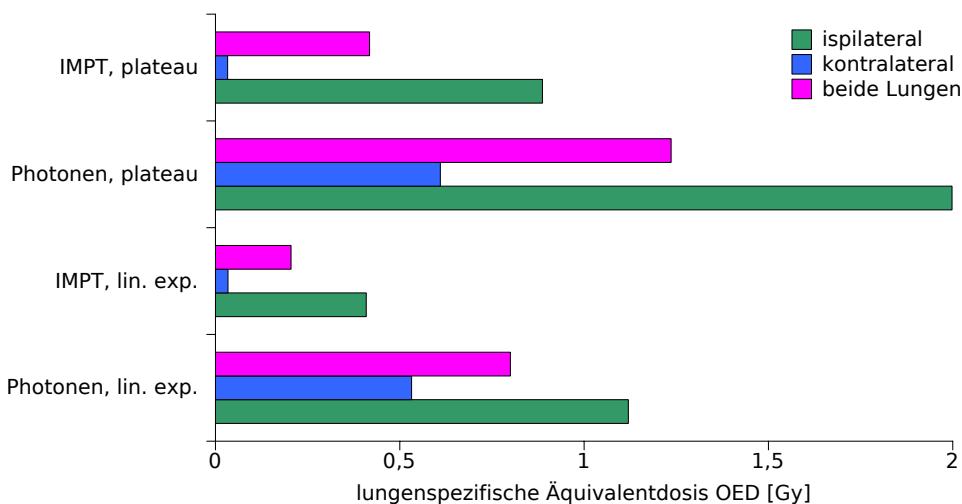


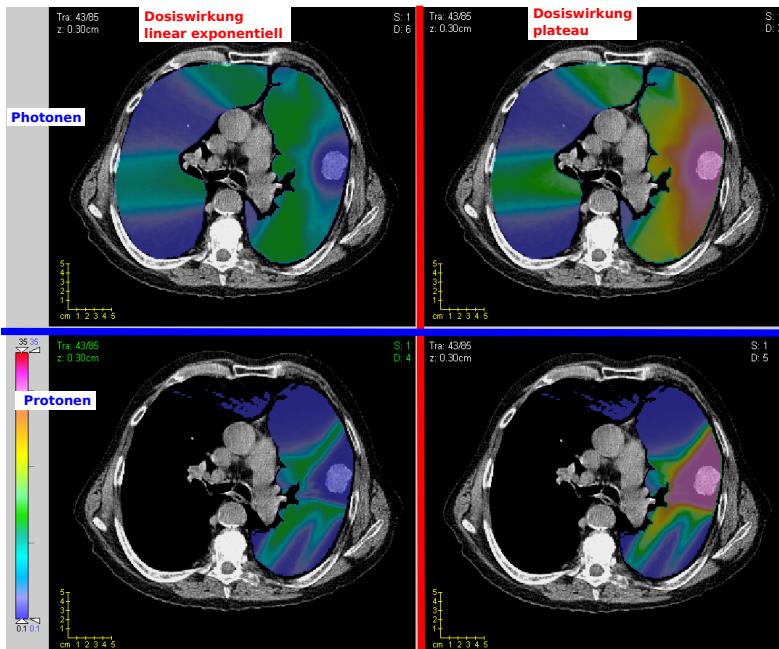
Abbildung 4.58:

Äquivalentdosis OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel B für Bestrahlungspläne mit Photonen und Protonen (IMPT) sowie für verschiedene Dosiswirkungsbeziehungen (plateauförmig und linear exponentiell), separiert nach Lungenflügeln.

Das Gesamtergebnis für beide Lungen zusammen (in Abbildung 4.58 in rosa eingezeichnet) bestätigt das Ergebnis für solide Tumoren. Betrachtet man ausschließlich das Risiko, einen sekundären Lungenkrebs zu entwickeln, so beträgt es für die intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) je nach Dosiswirkungsbeziehung nur etwa 26% bis 34% des mit dem Photonenplan verbundenen Risikos.

Das Gesamtrisiko, einen sekundären Lungenkrebs zu entwickeln ist unterschiedlich auf die Lungenflügel verteilt (Abbildung 4.59). Dies spiegelt sich auch in deutlichen Unterschieden zwischen den Lungenflügeln im Methodenvergleich (IMPT vs Photonen) wieder. In der kontralateralen Lunge ist die Differenz zwischen Protonen und Photonen besonders ausgeprägt (in Abbildung 4.58 in blau eingezeichnet). Hier erreicht das mit der Protonenbestrahlung verbundene Sekundärmalignomrisiko etwa 5% (plateau) bis 6% (lin. exp.) des Photonenrisikos. In der ipsilateralen Lunge (in Abbildung 4.58 in grün eingezeichnet) beträgt der Unterschied zwischen Protonen und Photonen 37% (lin. exp.) bis 44% (plateau).

Auch ist zu beobachten, dass das Sekundärmalignomrisiko, das mit einem einzelnen Bestrahlungsplan verbunden ist, in beiden Lungeflügeln sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Für die ipsilaterale Lunge bei den Photonen liegt das Risiko um das 3,3 fache (plateau) bzw. 2,1 fache (lin. exp.) höher als für die kontralaterale Lunge. Bei den Protonen ist der Unterschied zwischen den beiden Lungeflügeln noch stärker ausgeprägt: Der Unterschied beträgt in diesem Fallbeispiel Faktor 12 für das linear exponentielle bzw. 27 für das plateauaufförmige Dosiswirkungsmodell.



(a) Transversal

Abbildung 4.59: Risikoverteilung für Sekundärmalignome im Fallbeispiel B für Photonen und Protonen bei unterschiedlichen Dosiswirkungsbeziehungen.

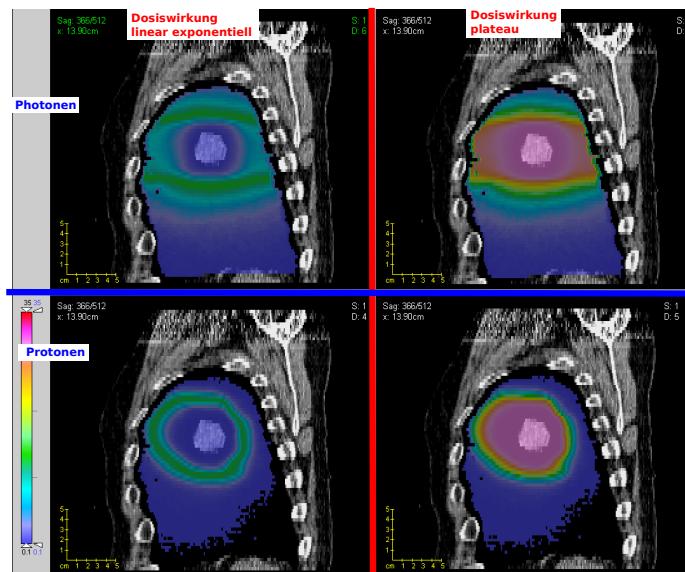
Farbcodierung: Anzahl mutierter Zellen im Volumenelement. Sie ist proportional zur Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Zweittumor an dieser Stelle manifestiert, vorausgesetzt, die Zellen bleiben ortsfest.

Obere Reihen: Photonen,

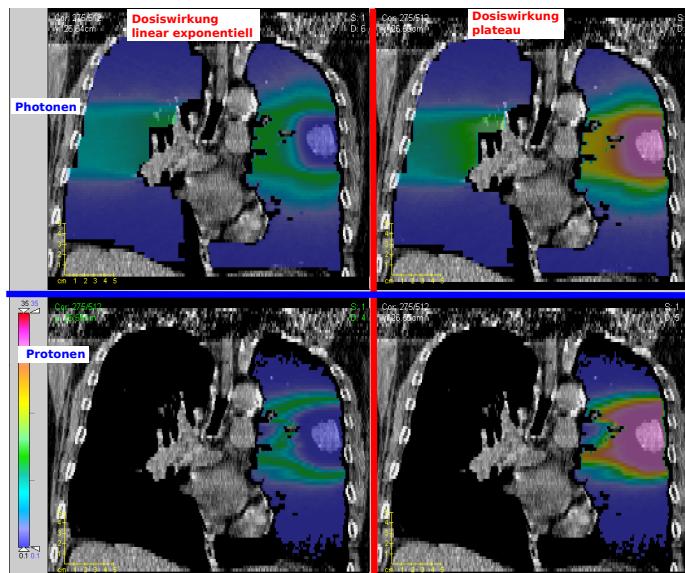
untere Reihen: Protonen;

linker Spalten: linear-exponentielle Dosiswirkungsbeziehung,

rechter Spalten: plateauaufförmige Dosiswirkungsbeziehung



(b) Saggital



(c) Coronal

Abbildung 4.59: Risikoverteilung für Sekundärmalignome im Fallbeispiel B für Photonen und Protonen bei unterschiedlichen Dosiswirkungsbeziehungen.

Farbcodierung: Anzahl mutierter Zellen im Volumenelement. Sie ist proportional zur Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Zweittumor an dieser Stelle manifestiert, vorausgesetzt, die Zellen bleiben ortsfest.

Obere Reihen: Photonen,
untere Reihen: Protonen;

linke Spalten: linear-exponentielle Dosiswirkungsbeziehung,
rechte Spalten: plateauförmige Dosiswirkungsbeziehung

In Abbildung 4.59 ist die räumliche Dichteverteilung mutierter Zellen dargestellt. Da die Anzahl mutierter Zellen direkt proportional zur Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation eines sekundären Lungenkarzinoms ist, repräsentiert diese Darstellung die räumliche Verteilung des sekundären Lungenkrebsrisikos. Die oberen Reihen stellen jeweils das mit dem Photonenplan verbundene Risiko dar, die unteren Reihen jeweils das mit dem Protonenplan verbundene Risiko. In den linken Spalten wurde mit einer linear-exponentiellen Dosiswirkungsbeziehung gerechnet, in den rechten Spalten jeweils mit einer plateauförmig verlaufenden Dosiswirkungskurve. Der Farbcode repräsentiert die Anzahl mutierter Zellen in einem Volumenelement. Sie ist proportional zur Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein Zweittumor an einer bestimmten Stelle in der Lunge manifestiert, vorausgesetzt, die Zellen bleiben ortsfest. In dieser Grafik wird der oben erwähnte Unterschied zwischen den beiden Lungenflügeln bei einer einzelnen Dosisverteilung gut sichtbar. Es fällt auf, dass bei den Protonenplänen die kontralaterale Lunge nur ein geringes Zweittumorrisiko birgt. In dieser Visualisierung wird die unterschiedliche Berücksichtigung des Hochdosisareals durch die beiden Dosiswirkungskurven und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie sehr anschaulich. In den linken Spalten ist das mit der linear-exponentiellen Dosiswirkungsbeziehung verbundene Absinken des Risikos mit hohen Dosen gut sichtbar, wohingegen der mit der plateauförmig verlaufenden Dosiswirkungsbeziehung verbundene Risikosättigungswert in den rechten Spalten gut erkennbar ist. Insbesondere in den Eintrittskanälen bei den Protonen ist diese Abhängigkeit vom verwendeten Dosiswirkungsmodell gut erkennbar. In allen Schnittebenen wird deutlich, dass das Sekundärtumorrisiko vornehmlich in den Bereichen auftritt, die sich in den Bestrahlungsfeldern zuzüglich eines cs. 5 cm breiten Feldrandbereiches in crano-caudaler Richtung befinden. Die Breite des Randbereiches ist abhängig von der Bestrahlungstechnik (siehe Abbildung 4.60).

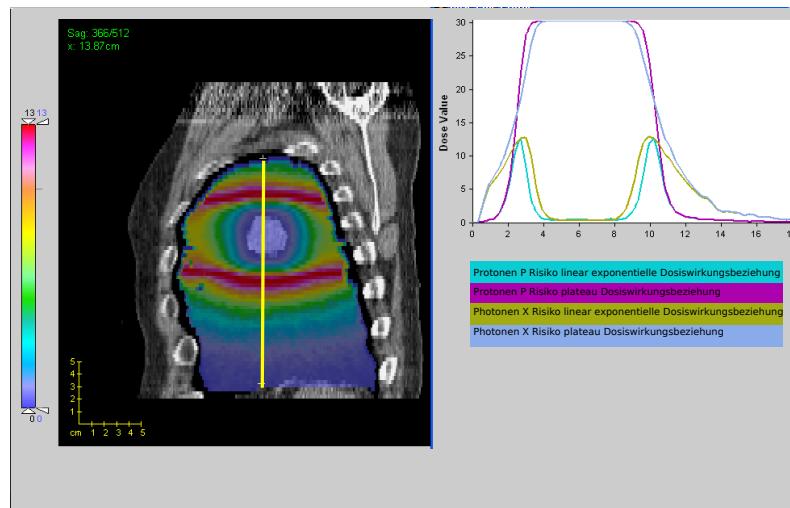


Abbildung 4.60:

Linienprofil der Risikoverteilung entlang der gelben Linie im Fallbeispiel B. Links ist die Risikoverteilung des Photonensplans mit linear exponentieller Dosiswirkungsbeziehung dargestellt. Im Diagramm rechts sind die Linienprofile für beide Dosiswirkungsbeziehungen und für beide Strahlenarten dargestellt.

Das Linienprofil in Abbildung 4.56 stellt die Unterschiede der Dosiswirkungsbeziehungen im Hochdosisbereich auch noch einmal recht anschaulich dar. Zwischen der Position 4 und 6 des Profilverlaufs findet sich ein Hochdosisbereich. Die dadurch verursachten Zellmutationen und somit das damit verbundene Sekundärmalignomrisiko ist bei einer plateauartigen Dosiswirkungsbeziehung im Maximum, bei der linear exponentiellen Dosiswirkungskurve im Minimum. Im Linienprofil ist die Abnahme des Risikos in crano-caudaler Richtung außerhalb des bestrahlten Volumens gut erkennbar. Sie hängt stark von der verwendeten Strahlenart ab und fällt bei Protonen schneller ab als bei Photonen.

4.5.3 Gegenüberstellung der Fallbeispiele

In beiden Fallbeispielen wurden Zielvolumina in der linken Lunge bestrahlt und das damit verbundene Sekundärmalignomrisiko evaluiert. In diesem Abschnitt werden

Ergebnisse des Methodenvergleichs zwischen Photonen und Protonen für die beiden Fallbeispiele gegenübergestellt. Tabelle 4.22 zeigt die Relationen der OED_{Protonen} zur OED_{Photonen} für beide Fallbeispiele sowohl für solide Tumoren insgesamt, als auch speziell für die Lunge, die einerseits als Gesamtorgan, andererseits separat nach ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel betrachtet wird. Es wird deutlich, dass das Sekundärmalignomrisiko für solide Tumoren insgesamt bei der Bestrahlung mit Protonen in beiden Fallbeispielen zwischen 20% und 30% des Risikos bei der Bestrahlung mit Photonen beträgt. Auch die Betrachtung der Lunge als maßgeblichem Risikoorgan bestätigt diese Tendenz. Hier liegt das Risiko für einen sekundären Lungentumor durch die Protonenbestrahlung in beiden Fallbeispielen zwischen 23% und 35% im Vergleich zum Risiko durch Bestrahlung mit ultraharten Photonen. Die Tabelle zeigt sehr anschaulich, dass sich die gefundenen Ergebnisse auch getrennt nach Lungenflügeln in beiden Fallbeispielen jeweils bestätigen. Am ausgeprägtesten ist der Risikounterschied zwischen Protonen und Photonen in der kontralateralen Lunge, wo in beiden Patientenbeispielen das Protonenrisiko nur unter einem Zehntel des mit dem Photonenplan verbundenen Risikos liegt. In der ipsilateralen Lunge ist dieser Unterschied zwar nicht mehr so ausgeprägt, jedoch noch sehr deutlich. Das Verhältnis der OEDs liegt zwischen 35% und 48%. Der Mittelwert zwischen linear exponentiell und plateauauförmiger Dosis - Wirkungsbeziehung repräsentiert in erster Näherung das OED - Verhältnis einer unbekannten Dosis - Wirkungskurve, die zwischen den beiden (Extrem-) Werten der OED - Verhältnisse der linear exponentiellen und der plateauauförmigen Dosis - Wirkungsbeziehung liegt. Ihr Fehler quantifiziert die mit der Dosis - Wirkungsbeziehung verbundene Unsicherheit. Er beträgt bis zu 34% in den hier untersuchten Beispielen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich beide Fallbeispiele in ihren Ergebnissen und Aussagen bestätigen unter Berücksichtigung ihres Individualcharakters.

Tabelle 4.23 stellt die Anteile des Beitrags zur OED außerhalb des CT Bereichs im Vergleich zum Beitrag zur Gesamtäquivalenzdosis innerhalb des CT-Scans in der Gegenüberstellung der beiden Fallbeispiele dar. Es zeigt sich in beiden Fällen, dass der Risikobeitrag aus den nicht CT gescannten Körperregionen deutlich niedriger ist im Vergleich zur Körperregion, die im CT Scan erfasst ist. Auch hier bestätigen sich beide Fallbeispiele unter Berücksichtigung ihres Individualcharakters in ihren Ergebnissen und Aussagen.

	Form Dosis-Wirkungskurve	$\frac{OED_{Protonen}}{OED_{Photonen}}$	
		Fallbeispiel A	Fallbeispiel B
solide Tumoren	linear exponentiell	0,21	0,224
	plateau	0,252	0,291
	Mittelwert	0, 231 ± 18%	0, 258 ± 26%
<hr/>			
Lunge			
kontralateral	linear exponentiell	0,094	0,062
	plateau	0,071	0,054
	Mittelwert	0, 083 ± 28%	0, 057 ± 14%
ipsilateral	linear exponentiell	0,355	0,365
	plateau	0,476	0,444
	Mittelwert	0, 416 ± 29%	0, 405 ± 20%
gesamt	linear exponentiell	0,237	0,256
	plateau	0,334	0,338
	Mittelwert	0, 286 ± 34%	0, 297 ± 28%

Tabelle 4.22: OED - Verhältnisse in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Dosis - Wirkungsbeziehung und vom Entstehungsort des Sekundärtumors.

Form Dosis-Wirkungskurve	$\frac{OED_{noCT}}{OED_{CT}}$	
	Fallbeispiel A	Fallbeispiel B
linear exponentiell	Photonen 0,22	0,12
	Protonen 0,10	0,04
plateau	Photonen 0,17	0,10
	Protonen 0,07	0,02

Tabelle 4.23: Anteile des Beitrags zur OED außerhalb des CT Bereichs im Vergleich zum Beitrag zur Gesamtäquivalenzdosis innerhalb des CT-Scans.

Es wurden neben der OED für solide Tumoren unabhängig von ihrem primären Entstehungsort auch die OED für Lungentumore evaluiert. Aufgrund der stark unterschiedlichen Dosisverteilungen in den Lungenflügeln treten hier Unterschiede im Risikoverhältnis zu Tage. Das Ergebnis für die gesamte Lunge bestätigt das Ergebnis für alle soliden Tumoren.

Kapitel 5

Diskussion

Die Präzisionsbestrahlung der Lunge ist in vielfältiger Hinsicht mit Herausforderungen verbunden, die Verbesserungen provozieren. Die mit der Dichteinhomogenität der Thoraxregion verbundenen dosimetrischen Schwierigkeiten und die dadurch verursachten Dosisungenauigkeiten werden von der Beweglichkeit der Läsion überlagert. Hinzu kommt die geringe Größe des Zielvolumens. Aktuelle Bestrahlungsstrategien für die Präzisionsbestrahlung kleinvolumiger Lungenläsionen basieren auf der dreidimensional konformalen Bestrahlungstechnik (3DCRT), bei der die Läsion aus mehreren Einstrahlrichtungen mit offenen Feldern bestrahlt wird. Diese Technik ist dahingehend optimiert, dass durch enge Feldbegrenzungen die Dosis im Zentralbereich des Zielvolumens stark überhöht ist, ohne dass durch die Überhöhung die Lungendosis angehoben wird [48]. Die Dosisverschreibung erfolgt dabei auf die Minimumdosis des Zielvolumens. Eine weitere Dosishomogenisierung im Zielvolumen auf dem hohen Niveau des Zentralbereiches ist mit der 3DCRT Methode nur zu Lasten der Lungendosis möglich. Optimierungspotential für die Dosisverteilung im PTV bei gleichbleibender oder verbesserter Lungendosis bietet die Anwendung intensitätsmodulierter Strahlentherapie mit Photonen und mit Protonen. Sie stellt jedoch hohe Anforderungen an die Dosisgenauigkeit, die in dieser Arbeit adressiert werden, indem Monte Carlo Codes für präzise Dosisberechnungen angewendet werden. Auch ist aufgrund der geringen Größe des Zielvolumens die Verwendung eines Multilamellenkollimators (MLC) mit schmalen Lamellen erforderlich, der die notwendige Feinheit in der Intensitätsmodulation kleiner Felder ermöglicht. Der in dieser Arbeit verwendete BeamModulator® bietet mit 4 mm breiten Lamellen die notwendige Feinheit.

Das Strahlerkopfmodell VSM, welches speziell für den Elekta SynergyS® mit Beam-Modulator® entwickelt wurde, definiert den Phasenraum der Photonen, die mit dem Monte Carlo Transportcode XVMC im Patienten simuliert werden (VSM/XVMC). Es wurde anhand der Leitlinien von ESTRO, AAPM und IAEA [30, 56, 103] erfolgreich kommissioniert und validiert. Die Tiefendosisverläufe zeigen eine gute Übereinstimmung in Tiefen im und hinter dem Dosismaximum. Im Aufbaubereich sind die absoluten Differenzen aufgrund des steilen Dosisgradienten größer, sie liegen jedoch innerhalb der Toleranzgrenze für diesen Bereich. Anhand der Tiefendosisverläufe ist ersichtlich, dass das Energiespektrum der Photonen im VSM adäquat abgebildet wird. Die Querprofile der kleinen Felder demonstrieren, dass die MLC - Durchlassstrahlung und die Penumbren vom VSM gut modelliert werden. Die Querprofile der großen Felder zeigen, dass die Plateaus der Querprofile in allen Tiefen angemessen repräsentiert werden. Die korrekte Modellierung von Strahlerkopfeffekten wie beispielsweise das „Off - Axis - Softening“ (ein weicheres Energiespektrum in den äußeren Feldbereichen) wird in den Querprofilen verschiedener Tiefen gut dargestellt. Auch die korrekte Kalibration der Absolutdosis wurde erfolgreich validiert. Neben der Validierung an offenen Feldern, wurde eine geometrisch einfache Anordnung aus neun gleichgewichteten quadratischen Feldsegmenten filmdosimetrisch validiert. Die Übereinstimmung der Querprofile auch im Bereich der Dosiseinbrüche an den Segmentgrenzen ist überzeugend. Schließlich wird die Genauigkeit des Monte Carlo Codes VSM/XVMC auch in komplexen Anordnungen von Feldsegmenten am Beispiel von klinischen intensitätsmodulierten HNO- Plänen demonstriert, indem die Monte Carlo Rechnungen dieser Pläne im homogenen Phantom mit den Validierungsmessungen verglichen wurden. Die berechnete Absolutdosis stimmt innerhalb der Messgenauigkeit mit der gemessenen Dosis überein. Die Übereinstimmung der relativen Dosisverteilung in drei transversalen Ebenen liegt innerhalb von $\pm 2\%$.

Mit dem so kommissionierten VSM/XVMC steht für den SynergyS® Beschleuniger ein hochpräzises Monte Carlo Tool zur Verfügung, welches einerseits als eigenständiges Bestrahlungsplanungssystem mit bestmöglicher Dosisgenauigkeit verwendet werden kann und welches andererseits für die dosimetrische Verifikation klinischer IMRT Pläne durch unabhängige Rechnung eingesetzt werden kann. Im Vergleich zu anderen Verifikationsmethoden ist die IMRT Verifikation mit Monte Carlo deutlich schneller und präziser, hat jedoch auch den Nachteil, dass die Gesamtkette, beginnend

bei der Datenübertragung vom CT an das Planungssystem, weiter an das „Record and Verify“ System und weiter an den Beschleuniger nicht in der Verifikation enthalten ist und separat überprüft werden muss. Mit der Monte Carlo Methode können Dichteinhomogenitäten im Patienten bei der Verifikation berücksichtigt werden, so dass die Auswirkungen der Limitationen des Dosisalgorithmus in der Verifikation enthalten sind. Diese Möglichkeit besteht bei der messtechnischen Verifikation im homogenen Phantom nicht. Es zeigt sich am Beispiel der HNO Patienten, dass dies in Körperregionen mit ausgeprägten Inhomogenitäten (Luft, Knochen, Weichteilgewebe) erforderlich ist und eine Verifikation im homogenen IMRT Phantom Abweichungen zwischen geplanter und im Patienten applizierter Dosis nicht zuverlässig aufdeckt. Werden Dosisabweichungen in der Patientengeometrie gefunden, besteht die Möglichkeit, diese räumlich im Patienten zuzuordnen und differenzierter zu betrachten, insbesondere auch hinsichtlich ihrer Auswirkung auf DVH Werte von interessierenden Strukturen oder einer Ursachenanalyse. Die IMRT Verifikation unter Berücksichtigung von Heterogenitäten im Patienten wurde vorgestellt und erfolgreich umgesetzt. Es zeigte sich, dass trotz guter Übereinstimmung der Pencil Beam Rechnung im homogenen Phantom mit den Verifikationsmessungen im Toleranzbereich von $\pm 2\%$ Abweichungen in der mittleren Zielvolumendosis im Patienten von bis zu 3,6% aufgetreten sind. Die Untersuchung potentieller Ursachen für Dosisabweichungen auf Gesetzmäßigkeiten wurde für die hier untersuchte Fallgruppe erfolgreich durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass die Dosisabweichungen durch die individuelle Kombination aus den irregulär geformten Feldsegmenten und den patientenspezifischen Dichteverhältnissen verursacht werden und nicht anhand bestimmter Parameter vorhersagbar sind.

Bislang konnte das dedizierte VSM/XVMC noch nicht in den Quellcode für die direkte Monte Carlo Optimierung DMCO eingebunden werden. Um die DMCO Planung für den SynergyS® mit BeamModulator® dennoch durchführen zu können, wird für die Berechnung des inversen Monte Carlo Kernels das Strahlerkopfmodell VEFM mit dem Transportcode XVMC verwendet . Dazu wird das VEFM mit den MLC Parametern dieses Beschleunigers konfiguriert (VEFM_{4mm}/XVMC) und erfolgreich kommissioniert und validiert. Obwohl alle von ESTRO [56] geforderten Toleranzkriterien eingehalten werden, zeigten sich geringfügige Abweichungen in der Modellierung des Strahlerkopfes im Querprofil senkrecht zur Lamellenbewegung, was zu systematischen Fehlern in der Dosisberechnung und damit zu Konvergenzfehlern in der Optimie-

rung führen kann. Daher wird im Anschluss an die VEFM basierte DMCO eine finale Dosiskalkulation mit dem hochpräzisen VSM Quellenmodell durchgeführt und die Dosisverteilung des gefundenen Optimums mit besserer Genauigkeit nachgerechnet. Die Größenordnung des Konvergenzfehlers kann mangels Kenntnis des „wahren“ Optimums nicht abgeschätzt werden. Jeraj diskutiert in seiner Veröffentlichung [40], dass die klinische Relevanz von Konvergenzfehlern durch eine finale Dosisberechnung abgemildert werden kann und dass der Konvergenzfehler als irrelevant betrachtet werden kann, wenn der präzise nachberechnete Plan klinisch akzeptabel ist. Als Indikator für die Relevanz des systematischen und des Konvergenzfehlers in der DMCO wurde hier im jeweiligen Kasus ein DVH Vergleich der Dosisverteilungen vor und nach der finalen Dosiskalkulation herangezogen.

In 8 von 36 hier untersuchten Fällen in der Lunge waren deutlich sichtbare DVH Abweichungen auftreten, die die Planqualität erkennbar degradierten. Eine Strategie, dieses Problem zu umgehen war, eine völlig neue Optimierung mit geänderten Startparametern. Auf diese Weise traten nach der finalen Dosiskalkulation keine großen DVH Abweichungen mehr auf. Hintergrund ist die Annahme, dass verschiedene Fluenzverteilungen zu einer nahezu gleichen Dosisverteilung führen und der Suchraum quasi entartet ist. Durch die Vorgabe abweichender Startparameter kann der Optimizer im Suchraum zu einer anderen Lösung aus dem Entartungsraum geführt werden [34]. Die Verwendbarkeit des VEFM Kopfmodells für die DMCO am SynergyS® mit anschließender hochpräziser Dosisberechnung wurde erfolgreich demonstriert.

Da Monte Carlo Algorithmen noch nicht standardmäßig in den Kliniken und Strahlentherapien vorhanden sind, wurde untersucht, ob neben Monte Carlo auch der Collapsed Cone Algorithmus den hohen planerischen Anforderungen in der stereotaktischen Lungenplanung genügt. In einer früheren Studie wurde bereits gezeigt, dass die mit dem Pencil Beam Algorithmus berechnete Dosis in der Lungenplanung mit Unsicherheiten behaftet ist [42] und es wurde für eine ausreichend genaue Planung mindestens der Collapsed Cone Algorithmus für die Lungentumore gefordert [66]. In dieser Arbeit stellte sich heraus, dass der Collapsed Cone die Zielvolumendosis in der 3DCRT Lungenplanung systematisch unterschätzt um 1% bis 8% der verschriebenen Gesamtdosis, wobei die Abweichung im Mittel der hier untersuchten Pläne 2,5% betrug. Dieses Ergebnis ist interessant, da der Pencil Beam Algorithmus, der bekannte Limitationen in der Berücksichtigung lateraler Heterogenitäten hat, die

Dosis im Zielvolumen tendenziell überschätzt [23]. Die Bedeutung des Dosisberechnungsalgorithmus wird aktuell von mehreren Gruppen betont [1, 28, 70, 91, 104]. Für Planungsaufgaben mit höchsten Genauigkeitsansprüchen in heterogenen Körperbereichen wie der Lunge kann daher die Verwendung von Monte Carlo Simulationen empfohlen werden.

Die heute verwendeten Bestrahlungskonzepte in der Lungenstereotaxie basieren in modifizierter Form auf dem Konzept von Lax und Blomgren [12, 47, 49], bei der die Läsion aus mehreren Einstrahlrichtungen mit offenen Feldern bestrahlt wird (3DCRT). Diese Technik ist dahingehend optimiert, dass durch enge Feldbegrenzungen die Dosis im Zentralbereich des Zielvolumens stark überhöht ist, ohne dass durch diese Überhöhung die Lungendosis angehoben wird [48]. Die Dosisverschreibung erfolgt dabei auf das Minimum der Zielvolumendosis. Eine schematische Darstellung eines Querprofils dieser Dosisverteilung ist in Abbildung 1.2 dargestellt. Hintergrund dieses Konzepts war eine gesteigerte Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei gleichbleibender Nebenwirkungsrate, wenn im Tumorzentrum weniger strahlensensible hypoxische Areale auftreten. Die Nebenwirkungsrate korreliert mit der Dosisbelastung in der Lunge. Eine weitere Dosisoptimierung im Zielvolumen mit der 3DCRT Methode ist nur mit einer höheren Lungendosis möglich.

Eine Weiterentwicklung des Behandlungskonzeptes zur Verbesserung des Therapieerfolges und/oder Verringerung der Nebenwirkungen kann mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie mit Photonen und mit Protonen dargestellt werden. Die schematische Darstellung eines optimierten Dosisquerprofils sind in Abbildung 1.3 dargestellt. Die Dosishomogenisierung auf dem hohen Niveau der Zentralbereichsdosis kann die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in den Fällen steigern, in denen sich die Unterschiede in der Strahlensensibilität zwischen Zentral- und Randbereich nicht so groß darstellen, wie sie dem derzeitigen Konzept zugrunde liegen. Dies ist für bestimmte Tumor- und Metastasenzelltypen der Fall und ist Gegenstand aktueller Forschung. Aber auch durch Einfluss von Chemotherapeutika kann die Radiosensitivität des Tumors insgesamt verändert werden, so dass sich die strahlenunempfindlicheren Tumorzellen nicht notwendigerweise nur im Zentralbereich befinden. Diese Situation tritt auch immer dann auf, wenn die Verteilung hypoxischer Areale nicht auf das Tumorzentrum beschränkt ist, wenn sich aufgrund der Beweglichkeit der Läsion hypoxische Areale in die niedriger dosierten Randbereiche bewegen, oder wenn sich das Oxygenierungsschema

unter der Strahlentherapie verändert. Da im Individualfall die räumliche Verteilung der Radisensitivität der Tumorzellen in der zu behandelnden Lungenläsion mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, stellt die Dosishomogenisierung auf dem hohen Niveau des Zentralbereiches insgesamt eine Verbesserung der Hochpräzisionsstrahlentherapie der Lunge dar.

Es konnte in einer Voruntersuchung an einem Lungenphantom einfacher Geometrie gezeigt werden, dass durch Felder mit Kantenüberhöhung der Fluenz im Feldrandbereich an der Gewebegrenze statt eines Dosisabfalls auf 85% eine Dosisüberhöhung auf 103%, zusammen mit einem steileren Dosisabfall im Niedrigdosisbereich, erzielt werden kann (penumbra sharpening, siehe [14]). Die Übertragung dieser simplen Kantenüberhöhung auf komplexe Patientensituationen führt nicht auf direktem Weg zum Ziel und eine rechnergestützte Optimierung der Intensitätsmodulation ist erforderlich. Es wird gezeigt, dass in Patientenplänen mit DMCO und IMPT bei gleichbleibender Dosis im Zentralbereich (GTV) und gleichbleibender Nebenwirkungsrate (Lungendosis) die Dosis im Randbereich des PTV gesteigert werden kann und so die Zielvolumendosis homogenisiert werden kann (vergl. Abbildung 1.3). Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Dosis und Tumorkontrollwahrscheinlichkeit führt dies zu einer potentiell höheren Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in den Fällen, in denen die strahlenbiologischen Annahmen, die dem Laxmodell unterliegen, nicht in dieser ausgeprägten Form zutreffen und die Strahlensensibilität an den Tumorrändern gegenüber dem Zentralbereich nicht erhöht ist. Auch stellt diese Dosisverteilung eine Verbesserung in Fällen dar, in denen mit der bisherigen 3DCRT Technik Unterdosierungen in den Tumorrandbereichen auftraten aufgrund der Tumorbeweglichkeit in Kombination mit dosimetrischen Effekten an der Gewebegrenze zwischen Tumor und Lunge.

Die Optimierung der Intensitätsmodulation der Photonenfelder wurde mit der direkten Monte Carlo Optimierung DMCO durchgeführt [15]. Die DMCO berücksichtigt die hohe Genauigkeit der Monte Carlo Dosisberechnung bereits in der Optimierung und minimiert auf diese Weise Konvergenzfehler methodenimmanent. Sie umgeht die Fluenzoptimierung und optimiert direkt mit stochastischen Methoden die Segmentöffnungen, indem der zu variierende Parameter auf die Lamellenposition des MLC beschränkt wird. Dadurch entfällt die bei der klassischen Fluenzoptimierung notwendige Segmentierung und die damit verbundene Verschlechterung des Bestrahlungsplans sowie die damit einhergehende Reoptimierung [75]. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass

es mit DMCO gelingt, die PTV Abdeckung zu verbessern bei etwa gleichbleibender Lungenbelastung. In den Dosisvolumenhistogrammen des Fallbeispiels ist ein Dosisvorteil im GTV, einem Teilvolumen des PTV, nur geringfügig erkennbar, was darauf hindeutet, dass die Randbereiche des PTV durch die Intensitätsmodulation mehr Dosis erhalten und die Dosis im Zentralbereich, dem GTV, konstant bleibt. Durch den Konzeptwechsel von 3DCRT zur IMRT mit DMCO kann in dem hier vorgestellten Fallbeispiel der DVH - Dosisabfall von D_{95} auf D_5 um 9% im PTV und um 4% im GTV reduziert werden.

Der verbesserten Planqualität des IMRT Plans steht die geringere Robustheit gegen intrafraktionelle Beweglichkeit des Tumors bei der Dosisapplikation entgegen. Damit die nominal bessere Planqualität auch in einer real besseren Dosisverteilung resultiert, muss diese Problematik adressiert werden. Hierzu stehen prinzipiell die in Kapitel 2.1.3 aufgeführten Methoden zur Verfügung. Die Problematik der intrafraktionellen Tumorbeweglichkeit ist nicht auf die intensitätsmodulierte Bestrahlung mit Photonen (IMRT) beschränkt, sondern gilt in gleicher bzw. schärferer Form auch für die intensitätsmodulierte Bestrahlung mit Protonen (IMPT) [69]. Der Grund hierfür liegt darin, dass in der IMRT kleine Feldsegmente *sequentiell* abgestrahlt werden, mit denen jeweils nur ein Teil des Zielvolumens abgedeckt wird. Bewegt sich das Tumorvolumen während der Bestrahlung kann es zu Dosisüberhöhungen und Unterdosierungen in Teilvolumina des Tumors kommen, wenn sich diese häufiger oder seltener im Strahlengang befinden, als geplant. Dieser Effekt ist beim Voxelscanning mit Protonen noch ausgeprägter, da das gleichzeitig durch den Nadelstrahl bestrahlte Tumorvolumen kleiner ist, als in der IMRT. Hinzu kommt bei den Protonen die Veränderung der Reichweite, wenn sich der Tumor bewegt und der Protonenstrahl durch und entlang wechselnder Gewebedichten verläuft. Auch bereits ohne den Einfluss der Beweglichkeit sind Unsicherheiten in der Reichweite in der Planung zusätzlich zu berücksichtigen [72, 100]. Dichteänderungen entlang des Strahlpfades führen zu einer Verschiebung des Bragg - Peaks bzw. zu seiner longitudinalen Verbreiterung, wenn Teilbereiche des Nadelstrahls unterschiedliche radiologische Weglängen durchlaufen (vergl. Abbildung 1.5). In beiden Fällen ändert sich die Dosisdeposition [52, 51]. Um einer durch diese Effekte verursachte Plandegradation zu begegnen, muss diese Problematik im Planungsprozess adressiert werden. Eine zukünftig vielversprechende Strategie könnte darin bestehen, der Tumorbewegung mit dem Strahl zu folgen (Tumortracking) [21, 89, 102], vor dessen klinischer Implementierung jedoch noch

Entwicklungs- und Forschungsarbeit zu leisten ist. Es ist denkbar, Tumortracking mit und ohne online Bildgebung sowie mit und ohne Atemtriggerung zu realisieren.

Eine Untersuchung der über einen Atemzyklus akkumulierten Dosis im Vergleich zu der auf einem statischen CT optimierten Dosisverteilung wurde von Sikora et al. [91] für die Photonen vorgestellt. Dabei wurden am Beispiel eines Patienten auf drei verschiedenen statischen Patientenmodellen IMRT Pläne für eine kleinervolumige Lungenläsion erstellt, die gegen die 4D - akkumulierte Dosis verglichen wurden. Der Vergleich zeigte, dass die auf statischen CTs mit Monte Carlo optimierten Pläne die Zielvolumendosis in der 4D - Dosisakkumulation unterschätzten, wobei die Risikoorgandosen sich nicht unterschieden. Die Lungenplanung auf einem statischen CT Datensatz wird damit als sicher angesehen. Im Rahmen der Untersuchung wurde die Monte Carlo simulierte Dosisverteilung im statischen Lungenphantom filmdosimetrisch verifiziert und lieferte gute Übereinstimmungen. Die Untersuchung bestätigt für die Photonenplanung kleinervolumiger Lungentumore die Genauigkeit der Monte Carlo basierten Optimierung auf einem statischen CT - Datensatz und unterstützt somit die Vorgehensweise in dieser Arbeit. Die in dieser Studie ebenfalls untersuchte Verwendung des fsPB Algorithmus in der Optimierung kann den Plan- und Genauigkeitsanforderungen nicht gerecht werden.

Eine Möglichkeit parallel zu den in Kapitel 2.1.3 genannten Strategien die *planning-manente* Robustheit in der Protonentherapie zu verbessern, ist die Optimierung der Einstrahlrichtungen, die das Durchstrahlen von Gewebeinhomogenitäten minimiert. Die von Morávek et al. veröffentlichte Beam - Angle - Optimization [61] wurde für die Lungenplanung modifiziert und adaptiert. Statt der wasseräquivalenten Weglänge wird für die Durchstrahlung gesunden Lungengewebes wegen seiner geringen Dichte die geometrische Weglänge berücksichtigt. Der erlaubte Einstrahlwinkelbereich kann vom Nutzer frei gewählt werden, um die kontralaterale Lunge zu schonen. Und auf die Skalierung der Bestrafungsfaktoren mit der inversen Voxelzahl der Lungenflügel wird verzichtet, um Verzerrungen des Optimierungsergebnisses durch die Volumina zu vermeiden. Die implementierte Zielfunktion penalisiert Strahlpfade mit longitudinal und lateral stark variierender Dichteverteilung. Aufgrund der Abhängigkeit der Reichweite von der radiologischen Weglänge sind auch sich langsam ändernde Einflussfaktoren auf die Weglänge wie beispielsweise Gewichtsverlust oder -zunahme des Patienten während der Therapie zu beachten [5]. Mehrere Gruppen haben Methoden

untersucht, um den Parameter „Robustheit“ durch die Optimierung der Spotgewichte zu berücksichtigen. Die Vorschläge zielen auf die Erhöhung der Planrobustheit bei gegebenen Reichweitenunsicherheiten ab, indem die Spotgewichte geschickt bestimmt werden. Sie unterscheiden sich fundamental von der hier vorgestellten Reduktion der Unsicherheiten selbst.

Ein probabilistischer Ansatz wurde von Unkelbach et al. vorgeschlagen [100]. Dabei wird die Reichweite des Nadelstrahls als Zufallsvariable betrachtet, wodurch in der Folge die Dosisdeposition und der Wert der Optimierungsfunktion ebenfalls Zufallsvariablen werden. Die Optimierung erfolgt dann auf den Erwartungswert der Optimierungsfunktion. Alternativ wird eine „robuste“ Optimierung vorgeschlagen. Dabei wird die Reichweite innerhalb eines bestimmten Intervall es variiert und die größte Abweichung der verschriebenen von der geplanten Dosisverteilung minimiert. Eine „worst case“ Optimierung wurde von Pflugfelder et al. [72] vorgeschlagen. Dabei wird aus den verschiedenen Realisierungsmöglichkeiten der Reichweitenunsicherheiten eine „schlechteste Dosisverteilung“ ermittelt und mit Hilfe des Optimierers ein Plan gesucht, der bei allen Realisierungsmöglichkeiten eine klinisch akzeptable Dosisverteilung liefert. Das Konzept der schlechtesten Dosisverteilung basiert auf dem Vorschlag von Lomax [53]. Es werden mehrere Dosisverteilungen zu einer einzigen zusammengefasst, wobei Voxeln im Zielvolumen jeweils der kleinste Dosiswert zugewiesen wird, und Voxeln außerhalb des Zielvolumens jeweils der größte Dosiswert aller Dosisverteilungen. Diese unphysikalische Dosisverteilung kann als untere Grenze für die Planqualität angesehen werden.

Da in dieser Arbeit Methoden vorgestellt und prinzipielle Unterschiede im Vergleich zu Photonen aufgezeigt werden, wird davon ausgegangen, dass die in Kapitel 2.1.3 genannten Strategien zur Bestrahlung beweglicher Tumoren effektiv umgesetzt werden und die Dosisverteilung wie geplant appliziert werden kann. In der Praxis ist dies vor der klinischen Applikation eines Protonenplans im Thoraxbereich durch Evaluation mit Hilfe eines 4D Datensatzes und ggf. Messungen im beweglichen Phantom sicherzustellen. Prinzipiell besteht für einen robusten Plan, bei dem Unterdosierungen des Zielvolumens vermieden werden sollen, eine direkte Korrelation zwischen Beweglichkeit des Zielvolumens und Dosisbelastung des Normalgewebes. Je größer die Beweglichkeit des Tumors, desto größer ist das Planungszielvolumen und desto mehr Normalgewebe liegt im bestrahlten Volumen. Daher ist es sinnvoll, die Beweglich-

keit durch geeignete Maßnahmen zu beschränken, wie sie beispielhaft in Kapitel 2.1.3 dargestellt sind, um so das Planungszielvolumen sinnvoll zu begrenzen.

Die planimmanente Robustheit kann durch eine angepasste Strategie bezüglich der Spotplatzierungen verbessert werden. Die Variation der Spotgewichte fällt geringer aus, wenn alle zur Verfügung stehenden Spotpositionen im PTV aus allen Einstrahlrichtungen bestrahlt werden. Lomax führte aus, dass eine geringe Variation der Spotgewichte die Sensitivität bezüglich der Zielvolumenbeweglichkeit positiv beeinflussen kann [51]. Indem *alle* Spotpositionen aus allen Einstrahlrichtungen bestrahlt werden, wird in Kauf genommen, dass ein Teil der Spots Wege mit höherer Dichte-heterogenität durchlaufen hat, als es bei einer Spotplatzierungs - Strategie der Fall wäre, bei dem jeder Gitterplatz nur aus einer, nämlich der günstigsten, Einstrahlrichtung bestrahlt wird. Es zeigte sich, dass die letztere Option mit einer größeren Variabilität der Spotgewichte einhergeht und somit zwar robuster gegenüber Gewebeheterogenitäten ist, jedoch gleichzeitig sensibler gegenüber der Targetbeweglichkeit ist. Die Standardabweichung der Spotgewichte von ihrem Mittelwert beträgt im ersten Fall 0,95 arb. unit, im zweiten Fall 4,7 arb. unit. Durch eine zufällige Auswahl der in die Planoptimierung einbezogenen Spots nimmt die Standardabweichung einen Wert dazwischen, 2,0 arb. unit, ein. Die Spotplatzierungsstrategie sollte für die Protonenplanung individuell für den Patienten je nach Tumorlage und -beweglichkeit bewertet werden. Verallgemeinernd und vereinfachend kann behauptet werden, dass die Bestrahlung aller Spotpositionen aus allen Einstrahlrichtungen immer dann zu bevorzugen ist, wenn die Beweglichkeit des Zielvolumens großer Aufmerksamkeit bedarf, wie bei den hier untersuchten Lungenfällen, und dass die Spots aus der jeweils günstigsten Einstrahlrichtung bestrahlt werden, wenn Gewebeheterogenitäten entlang und benachbart der Strahlpfade dominant zu berücksichtigen sind und die Beweglichkeit des Zielvolumens von untergeordneter Bedeutung ist, wie es häufig in HNO Fällen zu finden ist [61].

Die Varianz der Spotgewichte ist abhängig von der gewählten Gitterform, mit der die Spots positioniert werden. In einem hexagonal primitiven Gitter werden zwei Spots pro Elementarzelle platziert, deren Volumen das etwa 3,7 fache einer kubischen Elementarzelle mit gleicher Kantenlänge aufweist. Bei gleichem Spotabstand werden so im hexagonalen Gitter weniger Spotpositionen angesteuert, als in der kubischen Gitterform. Die Spotgewichtungen im hexagonalen Gitter weisen eine größere Vari-

anz auf, als im kubischen Gitter. Die hier durchgeföhrten Untersuchungen weisen im hexagonalen Gitter eine Standardabweichung von 0,95 arb. unit und im kubischen Gitter eine Standardabweichung von 1,98 arb. unit auf.

Für das kubische Gitter wurde auch der Einfluss der Spotabstände und somit der Anzahl der Spots auf die planimmanente Reduzierung von Unsicherheiten untersucht. Die dichtere Platzierung der Spots und die damit einhergehende potentiell höhere Konformität der Dosis an des Zielvolumen resultieren in einer größeren Variabilität der Spotgewichte und darüber in einer geringeren planimmanenten Robustheit. Die Standardabweichung des 3mm Grids beträgt 0,95 arb. unit, wohingegen sie bei dem 1,5mm Grid 2,3 arb. unit beträgt. Die Auswirkungen der Spotabstände auf die Konformität um das Zielvolumen und den lateralen Dosisabfall wurde von Bäumer untersucht [10]. Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit kam Bäumer zu dem Schluss, dass mit einer engmaschigen Spotplatzierung Diskretisierungseffekte minimiert werden können und eine bessere Konformität der Dosis an das Zielvolumen erreicht werden kann.

Aus den durchgeföhrten Untersuchungen kann als Empfehlung für die planimmanente Reduktion von Unsicherheiten abgeleitet werden, dass es für die Präzisionsbestrahlung kleinvolumiger Lungenläsionen sinnvoll ist, die Spotpositionen in kubischer Gitterform im Abstand einiger Millimeter (hier 3 mm) festzulegen und alle Spotpositionen aus allen Einstrahlrichtungen anzusteuern und in die Optimierung einzubeziehen.

Es wurde anhand zweier Fallbeispiele mit unterschiedlicher Lage des Zielvolumens die dosimetrische Überlegenheit der Protonenpläne gegenüber den Photonenplänen für die stereotaktische Lungenbestrahlung demonstriert. In beiden Fällen konnte der DVH - Dosisabfall von D_{95} auf D_5 um 10% bis 12 % in den Zielvolumina PTV und GTV gesenkt werden. Gleichzeitig wurde im DVH das Volumen der ipsilateralen Lunge im Niedrigdosisbereich substantiell auf unter 10% des Lungenvolumens gesenkt, die kontralaterale Lunge wurde vollständig geschont. Die extremen Unterschiede in der Dosisverteilung sind verständlich, da es sich bei den Protonen um geladene Teilchen mit einer endlichen Reichweite in Materie handelt. Die Protonen bieten aufgrund dieser physikalischen Eigenschaft die Option eines steilen Dosisabfalls am distalen Rand des Zielvolumens und die daraus resultierende Schonung des gesunden Gewebes. Mit dieser Bestrahlungstechnik besteht die Möglichkeit, Normalgewebe besser zu schonen.

Eine klinische Vergleichsuntersuchung von Protonen und Photonen in der Bestrahlung lokal fortgeschrittener nicht kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) wurde von Komaki et al. [43] vorgestellt. Dabei wurden im Zeitraum von 2003 bis 2008 insgesamt 128 Patienten mit NSCLC in Kombination mit Chemotherapie bestrahlt. Etwa die Hälfte der Patienten wurde mit Protonen konventionell in Doppelstreutechnik bestrahlt, die andere Hälfte mit intensitätsmodulierter Photonentherapie. Die Patienten wurde im Median 15,2 Monate beobachtet und Nebenwirkungen entsprechend der Common Terminology Criteria für Adverse Events (version 3.0) eingestuft. Die Nachuntersuchungen bestätigten, dass die bessere Dosisschonung von Risikoorganen bei den Protonen zu geringeren Nebenwirkungen bei Oesophagus und Lunge führt.

Neben dem distalen Dosisabfall verfügen die Protonen aufgrund des geringen Energieübertrags auf Sekundärelektronen und der damit verbundenen geringen Reichweite derselben, über das Potential, auch lateral steiler abzufallen als die Photonen. Der Reichweitenunterschied der Sekundärelektronen wird durch die geringe Dichte des Lungengewebes verstärkt. Die laterale Penumbra ist jedoch neben den physikalischen Wechselwirkungen im Patienten auch von gerätespezifischen Charakteristika des Strahlerkopfes bzw. der Strahlführung abhängig. In den hier vorgestellten Vergleich zwischen dem Primus® Beschleuniger mit 6 MV Photonen und einem Protonennadelstrahl mit gaußförmiger Intensitätsverteilung und 5 mm Strahlquerschnitt war die Penumbra der Protonen in den beiden Fallbeispielen aufgrund der unterschiedlichen Reichweite der Sekundärelektronen mit 8 mm bzw. 8,9 mm signifikant geringer als die der Photonen mit 13 mm bzw. mit 11,6 mm. Obwohl sich die klinischen Linearbeschleuniger am Markt in ihrem Strahlerkopfdesign zum Teil deutlich unterscheiden, liegen die gemessenen Penumbren energie- und tiefenabhängig im Wesentlichen in der gleichen Größenordnung, so dass eine Verallgemeinerung dieses Ergebnisses auf andere Lincas statthaft ist. Eine geringere Penumbra bietet die Möglichkeit, den Hochdosisbereich im Risikoorgan Lunge zu verringern. Inwieweit dieses Potential im Einzelfall realisiert wird, hängt auch von weiteren Planparametern ab, denn durch Superpositionseffekte und hohe Dosen an anderer Stelle kann diese Reduktion wieder kompensiert werden.

Die sich deutlich unterscheidende Dosisverteilung außerhalb des Zielvolumens zwischen Protonen und Photonen legt nahe, dies auf seine Auswirkungen hinsichtlich des Sekundärmalignomrisikos zu untersuchen, da die Anzahl der Langzeitüberlebenden

strahlenbehandelten Tumorpatienten kontinuierlich zunimmt und sich in dieser Zeit ein Sekundärtumor manifestieren kann. Der BEIR VII Report [97] geht von einer Latenzzeit von etwa 5 Jahren für einen soliden Tumor und von etwa 2 Jahren für Leukämien aus. Anhand von Studien wurde gezeigt, dass das Risiko, in den ersten 25 Jahren nach einer Strahlentherapie einen Sekundärtumor zu entwickeln bis zu 25% ausmacht [9, 32, 63]. Das OED Konzept von U. Schneider ist hervorragend dafür geeignet, das Sekundärmalignomrisiko verschiedener Bestrahlungsmethoden miteinander zu vergleichen, da es die Möglichkeit bietet, durch den alleinigen Vergleich der OEDs die mit dem absoluten Sekundärmalignomrisiko behaftete Unsicherheit zu eliminieren [84]. Es bleibt hingegen die Unsicherheit der Dosiswirkungsbeziehung, die mangels gesicherter Erkenntnisse zur Zeit noch nicht genauer formuliert werden kann. Krebsinduktionsraten für Dosen bis hin zu etwa 4 Gy können auf der Basis der Atombombenüberlebenden als gesichert angesehen werden [33, 36, 97], wohingegen die Dosiswirkungsbeziehung bei höheren Dosen mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Hall hat in seiner Veröffentlichung [33] basierend auf den bislang vorliegenden Daten Abschätzungen gegeben und als oberes Extrem für den Hochdosisbereich eine plateauförmige Dosis-Wirkungsbeziehung angesehen. Als unteres Extrem wird eine Kurve betrachtet, die zunächst einen Anstieg des Risikos mit der Dosis bis zu einem Maximum vorweist mit anschließendem Risikoabfall auf Null bedingt durch Zelltötungseffekte im Hochdosisbereich. Die Unsicherheit in der Dosis-Wirkungsbeziehung fließt direkt in die OED Berechnung ein. Um sie zu adressieren wurden alle Berechnungen für die plausibel angenommenen obere und untere Einhüllende durchgeführt. Da der wahre Kurvenverlauf zwischen diesen Einhüllenden liegt [33], gilt das auch für das Verhältnis der OEDs, wenn zugrunde gelegt wird, dass die Dosis - Wirkungsbeziehungen von Photonen und Protonen gleich sind. Diese Annahme ist gerechtfertigt, wenn die physikalische Protonendosis mit der biologischen Wirksamkeit 1,1 gewichtet wird [38]. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Protonenstrahlung ist von ihrem Linearen Energie Transfer (LET) abhängig, der bei kleinen Protonenenergien stark ansteigt. Betrachtet man den LET der Protonen in Abhängigkeit von der Restreichweite der Protonen, kann festgestellt werden, dass der Anstieg des LET innerhalb der letzten Millimeter vor der vollständigen Abbremsung erfolgt. Ein Anstieg des RBW von 5 - 10% ist somit im Bereich des distalen Dosisabfalls des Spread Out Bragg Peaks (SOBP) zu erwarten [38]. Dies ist Gegenstand aktueller strahlenbiologischer Forschung [38, 105, 106, 107, 108] und wurde, den internationalen Empfehlungen

folgend, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, auch weil es nur einen sehr geringen Teil des bestrahlten Volumens betrifft und für die Betrachtung des Sekundärmalignomrisikos zu vernachlässigen ist. Die biologische Gleichwertigkeit von Photonen- und Protonendosen ist gegeben, wenn die physikalische Protonendosis mit dem Faktor 1,1 in die RBW gewichtete absorbierte Dosis konvertiert wird [38]. Dies wurde vor allen Untersuchungen und Auswertungen dieser Arbeit für die gesamte Protonendosis durchgeführt, so dass die Dosis - Wirkungsbeziehungen von Photonen und Protonen als gleichwertig angesehen werden können. Die Abweichung der beiden (Extrem-) Werte der OEDs verschiedener Dosis - Wirkungsbeziehungen von ihrem Mittelwert kann als Fehler angenommen werden, der für das OED Verhältnis aus der Unsicherheit der Dosis - Wirkungsbeziehungen resultiert. Er beträgt bis zu 34% in den hier untersuchten Beispielen. In diesem Fehler geht die Unsicherheit in der Konvertierung der physikalischen Neutronendosis in die Äquivalentdosis aufgrund des geringen Gesamtbeitrags der Neutronendosis in der Pencil Beam Scanning Technik unter und kann vernachlässigt werden. Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass das Risiko einen Sekundärtumor zu entwickeln bei den Photonen um das 4 bis 5 fache höher liegt als bei den Protonen.

Dieses Ergebnis steht im Einklang zu Ergebnissen anderer Gruppen um Newhäuser, Schneider, Sachs/Brenner, Hall und Paganetti, die Sekundärmalignomrisiken zwischen Photonenbestrahlungen und Protonenbestrahlungen verglichen haben [7, 29, 65, 77, 82, 94, 95]. Die Veröffentlichungen, die sich mit dem Vergleich des Sekundärmalignomrisikos zwischen Photonen- und Protonenbestrahlungen beschäftigen, ziehen auf der Protonenseite bislang in der Regel die weit verbreitete Doppelstreutechnik heran und auf der Photonenseite die IMRT. In dieser Arbeit wurde die 3DCRT Photonenbestrahlungstechnik mit der Protonen Pencil Beam Scanning Technik verglichen. Beide Techniken unterscheiden sich von ihrem jeweiligen Pendant hinsichtlich ihres geringeren Sekundärmalignomrisikos [33]. Die IMRT Technik impiziert durch die deutlich höheren Monitoreinheiten und die höhrere MLC - Durchlassstrahlung eine höhere Integraldosis im Patienten und ein damit verbundenes potentiell größeres Sekundärmalignomrisiko als die 3DCRT. Die Doppelstreutechnik der Protonen unterscheidet sich fundamental von der hier untersuchten Pencil Beam Scanning Technik, da bei ersterer zusätzlich im Strahlerkopf Neutronenstrahlung erzeugt wird, die auf den Patienten wirkt. Diese Strahlungskomponente entfällt in der Pencil Beam Scanning Technik.

Eine Vergleichsuntersuchung des Lebenszeitverlustes nach Strahlentherapie mit Photonen und Protonen wurde von Brodin et al. [20] vorgestellt. Dabei wurde für zehn pädiatrische Patienten Pläne für die craniospinale Bestrahlung mit 3DCRT, intensitätsmodulierter Pendelbestrahlung mit Photonen (RapidArcTM) und Protonen Pencil Beam Scanning (IMPT) erstellt und der daraus resultierende Lebenszeitverlust durch Sekundärkarzinome oder Herzversagen evaluiert und verglichen. Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit stellte Brodin fest, dass die fatalen Spätfolgen der IMPT zu einem signifikant geringeren Lebenszeitverlust führen als die 3DCRT Bestrahlung mit Photonen. Auch bestätigt Brodin die Erkenntnis, dass die Unterschiede in den fatalen Spätfolgen verhältnismäßig insensitiv sind hinsichtlich der Dosis - Wirkungsbeziehung ist und dass sekundäre Lungentumore dominante Ursache für den Lebenszeitverlust darstellen.

Ein ganz praktisches Problem, das für den Risikovergleich der Methoden auftritt und das insbesondere auch die dringend benötigten retrospektiven Studien erschwert, liegt in dem eingeschränkten CT - Scanbereich, der für Strahlentherapieplanungen typischerweise auf das Zielvolumen und wichtige Risikoorgane beschränkt ist. Auch ist häufig die Dosisberechnung weit entfernt vom Zentralstrahl bzw. der Feldöffnung mit Unsicherheiten behaftet. Es wurde demonstriert, dass der dominante Beitrag zum Sekundärmalignomrisiko erwartungsgemäß innerhalb des CT - Scanbereiches liegt. Erwartet wird dieses Ergebnis, da der Scanbereich in den hier untersuchten Fällen den gesamten Thorax überdeckt und sich außerhalb nur noch Dosisbeiträge von Neutronen (Sekundärteilchen der Protonenstrahlung) bzw. Streu- und Leckstrahlung (Photonen) finden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein ausreichend großer CT - Scanbereich in dem die Dosisverteilung bekannt ist, unabdingbare Voraussetzung für eine seriöse Abschätzung der OED (z.B. in retrospektiven Studien) ist, da Dosisbeiträge außerhalb des CT - Scanbereichs mit einer *homogenen* Dosis D_{noCT} in die Risikobewertung eingehen und Dosisvariationen in diesem Bereich nicht berücksichtigt werden. Für retrospektive Studien kann ein CT - Scanbereich bereits als ausreichend angesehen werden, wenn er sich über das Zielvolumen inklusive eines crano-caudalen Margins von wenigen Zentimetern erstreckt.

Die grafische Darstellung der Risikoverteilung gibt einen Eindruck, an welchen Stellen sich wahrscheinlich ein Zweittumor manifestiert, falls dieses Ereignis überhaupt eintritt. Diese Darstellungsform kann für weiterführende Langzeitbeobachtungen der bestrahlten Patienten herangezogen werden, um die zugrundeliegende Dosis-

wirkungsbeziehung zu konkretisieren bzw. zu validieren.

Die stereotaktische Lungenbestrahlung mit Protonen hat potentiell die Möglichkeit, den Therapieerfolg bei gleichbleibenden bzw. geringeren Nebenwirkungen zu verbessern. Die technischen Mittel stehen hierfür zunehmend zur Verfügung. Da die Nebenwirkungen der dosislimitierende Faktor sind, kann der gewonnene Spielraum bei den Nebenwirkungen für klinische Dosisescalationsstudien zur Erhöhung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit genutzt werden. Um die Vorteile, die die Protonenstrahlung bietet, voll auszunutzen, bietet sich die Pencil Beam Scanning Technik an. Zur Zeit wird diese Technik erst in einzelnen Protonenzentren angeboten. Es befinden sich jedoch weltweit einige Zentren in der Planung und im Bau, die diese Technik in Kürze ebenfalls zur Verfügung stellen können. Die Anwendung dieser Technik auf die stereotaktische Lungenbestrahlung ist vielversprechend, wenn durch entsprechende Maßnahmen sichergestellt wird, dass die Dosisverteilung wie geplant appliziert werden kann. Dazu stehen die technischen Mittel zur Verfügung und müssen für den individuellen Patienten adäquat ausgewählt werden. Es ist erstrebenswert, die Unsicherheiten in der Protonentherapie bereits in der Planungsphase zu adressieren durch Optimierung der Einstrahlwinkel und Verwendung aller Spotplatzierungen aus jeder Einstrahlrichtung für die Bestrahlung. Ein besonderes Augenmerk liegt in der stereotaktischen Lungenplanung auf dem verwendeten Dosisalgorithmus. Dies betrifft Photonen und Protonen gleichermaßen. Die dichteheterogene Thoraxregion stellt für die Dosisberechnung eine Herausforderung dar und um den hohen Genauigkeitsanprüchen zu genügen wäre zu diskutieren, ob für die Planung der ESRT grundsätzlich eine Monte Carlo Simulation durchgeführt werden sollte. Um die Dosisapplikation in der ESRT weiter zu entwickeln, wäre es zukünftig vorstellbar, mit der Pencil Beam Scanning Technik der Tumorbewegung aktiv zu folgen. Um dieses Ziel zu erreichen sind weitere Studien und technische Entwicklungen erforderlich. Zum einen ist die genaue Tumorlokalisierung während der gesamten Bestrahlungsfaktion zu bewältigen, zum anderen ist ein Regel- und Steuerungsmechanismus für den Protonennadelstrahl zu entwickeln, der dem Tumor dreidimensional, einschließlich der Reichweite, folgen kann. Die Optimierung dieses aktiven Tumortracking kann schließlich unter Zuhilfenahme zeitlaufgelöster CT Studien (4D-CTs) erfolgen.

Abkürzungsverzeichnis

AAPM	American Association of Phycicists in Medicine
CT	Computertomographie
DMCO	Direkte Monte Carlo Optimierung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
GTV	Gross Target Volume, Makroskopisches Tumorvolumen
IAEA	International Atomic Energy Agency
IK	Inverse Kernel
IKO	Inverse Kernel Optimierung
IMPT	Intensitätsmodulierte Protonentherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
MRT	Magnetic Resonance Tomography, Kernspintomographie
OAR	Organ at Risk, Risikoorgan
PTV	Planning Target Volume, Zielvolumen
VEFM	Virtual Energy Fluence Model: Universelles, virtuelles Quellenmodell
VMCpro	Voxel Monte Carlo for Protons: Ein Monte Carlo Dosisalgorithmus für die Strahlentherapie mit Protonen
VSM	Virtual Source Model: Virtuelles Quellenmodell dediziert für den Elekta SynergyS® Beschleuniger mit BeamModulator® mini MLC
XVMC	X-Ray Voxel Monte Carlo: Ein Monte Carlo Dosisalgorithmus für die Strahlentherapie mit Photonen

Abbildungsverzeichnis

1.1	Strahlungswirkung	2
1.2	Dosisoptimierung	4
1.3	Dosisverbesserungen	5
1.4	Tiefendosisverlauf ultraharter Photonen und Protonen	6
1.5	Bragg Peak Degradation	7
2.1	3DCRT Isodosen	17
2.2	Verbessertes Isodosenkonzept	19
2.3	Virtuelles Quellenmodell	32
2.4	Spot Scanning	35
2.5	Dosiswirkungsbeziehungen	39
3.1	Bereiche für Akzeptanzkriterien nach ESTRO	43
3.2	Planverifikation mit Filmdosimetrie	46
3.3	Auswertungsregion auf einem Verifikationsfilm	47
3.4	Dosisdifferenzhistogramm der Auswertungsregion	47
3.5	Dosisdifferenzhistogramm	50
3.6	Dosisdifferenz im PTV als ΔD_{50}	50
3.7	Lungenphantom	50
3.8	MLC - Segmente Kantenüberhöhung im Phantom	51

3.9 MLC - Segmente 5 mm Kantenüberhöhung im Patienten	52
3.10 MLC - Segmente 10 mm Kantenüberhöhung im Patienten	52
3.11 Fallbeispiel A	53
3.12 Fallbeispiel B	54
4.1 VSM - Validierung TDKs	64
4.2 VSM - Validierung Querprofile kleines Feld	65
4.3 VSM - Validierung Querprofile großes Feld	66
4.4 VSM - Validierung Absolutdosis	67
4.5 VSM - Validierung reguläre Feldsegmente	68
4.6 VSM - Validierung irreguläre Segmente - Absolutdosis	72
4.7 VSM - Validierung irreguläre Segmente - relative Dosisverteilung . . .	73
4.8 IMRT Verifikation im Patienten mit VSM	75
4.9 DVH Vergleich in der IMRT Verifikation mit VSM	76
4.12 DVH Vergleich in der IMRT Verifikation mit VSM	77
4.15 IMRT - Verifikation mit VSM im Patienten. Gammaplot und Dosis- verteilung	78
4.16 VEFM - Validierung TDK	81
4.17 VEPM - Validierung Querprofile großes Feld	82
4.18 VEPM - Validierung Querprofile kleines Feld	83
4.19 DMCO DVH vor und nach der finalen Dosiskalkulation	84
4.20 DMCO Dosisdifferenzhistogramm vor und nach der finalen Dosiskal- kulation	85
4.21 DMCO DVH vor und nach der finalen Dosiskalkulation	86
4.22 DMCO Dosisdifferenzhistogramm vor und nach der finalen Dosiskal- kulation	87
4.23 Dosisdifferenzen zwischen VEPM _{4mm} - und VSM - Quellenmodell in der DMCO	88

4.24 Streubreite der Dosisdifferenzen	89
4.25 Dosisdifferenzhistogramm CC vs XVMC	90
4.26 Mittlere Dosisdifferenz zwischen CC und XVMC	91
4.27 DVH Vergleich CC vs XVMC	92
4.28 Dosisdifferenzhistogramm CC vs XVMC	92
4.29 Räumliche Zuordnung der Dosisdifferenzen zwischen CC und XVMC im Patienten	93
4.30 DVH Vergleich CC vs XVMC	94
4.31 Dosisdifferenzhistogramm CC vs XVMC	94
4.32 Räumliche Zuordnung der Dosisdifferenzen zwischen CC und XVMC im Patienten	95
4.33 Querprofile im Phantom mit und ohne Kantenüberhöhung	96
4.34 Querprofile im Patienten mit und ohne Kantenüberhöhung	97
4.35 DVH Vergleich mit und ohne Kantenüberhöhung in der ESRT	97
4.36 DVH Vergleich 5 mm vs 10 mm Kantenüberhöhung in der ESRT	98
4.37 Dosisverteilungen DMCO vs 3DCRT in der ESRT	99
4.38 Dosisverteilung im Fallbeispiel A für Photonen und Protonen	101
4.39 DVH im Fallbeispiel A, Photonen vs Protonen	102
4.40 Linienprofile der Penumbra im Fallbeispiel A	103
4.41 Dosisverteilung im Fallbeispiel B für Photonen und Protonen	105
4.42 DVH im Fallbeispiel B, Photonen vs Protonen	106
4.43 Linienprofile der Penumbra	108
4.44 Dosisverteilungen bei den verschiedenen Spotplanungsmodi	109
4.45 DVHs bei verschiedenen Spotplanungsmodi	110
4.46 Spotgewichte der verschiedenen Spotplanungsmodi	112
4.47 Dosisverteilungen bei verschiedenen Gittergrößen	113
4.48 DVHs bei verschiedenen Gittergrößen	113

4.49	Spotgewichte bei verschiedenen Gittergrößen	115
4.50	Dosisverteilungen bei verschiedenen Gitterformen	116
4.51	DVHs bei verschiedenen Gitterformen	116
4.52	Spotgewichte bei verschiedenen Spotgittern	117
4.53	OED für solide Tumoren	119
4.54	OED für sekundäre Lungentumore	121
4.55	Räumliche Verteilung des Sekundärmaalignomrisikos in der Lunge . . .	123
4.56	Linienprofil der Risikoverteilung	125
4.57	OED für solide Tumoren	127
4.58	OED für sekundäre Lungentumore	129
4.59	Räumliche Verteilung des Sekundärmaalignomrisikos in der Lunge . . .	131
4.60	Linienprofil der Risikoverteilung in der Lunge	133

Tabellenverzeichnis

2.1	Physikalische Gewebeeigenschaften	22
3.1	Phantomparameter für Monte Carlo Rechnungen	44
3.2	OED Parameter	60
4.1	Messergebnisse Outputfakoren	67
4.2	Ergebnisse der VSM-Validierung	69
4.3	IMRT - Verifikation: Absolutdosiswerte im homogenen Phantom . . .	71
4.4	IMRT - Verifikation: Mittlere Dosisdifferenz im PTV	74
4.5	Planparameter vs Dosisabweichungen im heterogenen Patienten bei ir- regulär geformten Segmenten	79
4.6	Inhomogenität des PTV vs Dosisabweichungen	80
4.7	Dosisdifferenzen bei verschiedenen Dosisuntergrenzen vor und nach fDC Fallbeispiel A	85
4.8	Dosisdifferenzen bei verschiedenen Dosisuntergrenzen vor und nach fDC Fallbeispiel B	87
4.9	Dosisdifferenzen zwischen CC und XVMC	90
4.10	3DCRT vs DMCO: $D_{95} - D_5$ Fallbeispiel	100
4.11	Protonen vs Photonen: $D_{95} - D_5$ Fallbeispiel A	103
4.12	Protonen vs Photonen: Laterale Penumbra im Fallbeispiel A	104

4.13 Protonen vs Photonen: D ₉₅ - D ₅ Fallbeispiel B	107
4.14 Protonen vs Photonen: Laterale Penumbra im Fallbeispiel B	108
4.15 Spotgewichte für unterschiedliche Spotplanungsmodi	111
4.16 Spotgewichte für unterschiedliche Spotgittergrößen	114
4.17 Spotgewichte für unterschiedliche Gitterformen	117
4.18 OED für alle soliden Tumoren im Fallbeispiel A	118
4.19 OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel A	120
4.20 OED für alle solide Tumoren im Fallbeispiel B	126
4.21 OED für sekundäre Lungentumore im Fallbeispiel B	128
4.22 OED Gegenüberstellung	135
4.23 Beiträge zur OED innerhalb und außerhalb der CT - Scans	136

Literaturverzeichnis

- [1] Lasse Rye Aarup, Alan E Nahum, Christina Zacharatou, Trine Juhler-Nottrup, Tommy Knöös, Hakan Nyström, Lena Specht, Elinore Wieslander, and Stine S Korremann. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: implications for tumour coverage. *Radiother Oncol*, 91(3):405–414, Jun 2009.
- [2] A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*, 16(4):577–592, 1989.
- [3] A. Ahnesjö, P. Andreo, and A. Brahme. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol*, 26(1):49–56, 1987.
- [4] A. Ahnesjö and M. M. Aspradakis. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol*, 44(11):R99–155, Nov 1999.
- [5] Francesca Albertini, Alessandra Bolsi, Antony J Lomax, Hans Peter Rutz, Beate Timmerman, and Gudrun Goitein. Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight. *Radiother Oncol*, 86(2):187–194, Feb 2008.
- [6] M. Alt, C. Latscha, M. Rickhey, and L. Bogner. Inverse monte carlo therapieplanung mit direkter aperturoptimierung. *Strahlenther Onkol*, 184(Sondernr. 1):55, 2008.
- [7] Basit S Athar and Harald Paganetti. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-mv imrt and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother Oncol*, 98(1):87–92, Jan 2011.
- [8] C Baldoock, Y De Deene, S Doran, G Ibbott, A Jirasek, M Lepage, K B McAuley, M Oldham, and L J Schreiner. Polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 55(5):R1, 2010.
- [9] Mylène Bassal, Ann C Mertens, Leslie Taylor, Joseph P Neglia, Brian S Greffe, Sue Hammond, Cécile M Ronckers, Debra L Friedman, Marilyn Stovall, Yutaka Y Yasui, Leslie L Robison, Anna T Meadows, and Nina S Kadan-Lottick.

- Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 24(3):476–483, Jan 2006.
- [10] C. Bäumer and J. B. Farr. Lateral dose profile characterization in scanning particle therapy. *Medical Physics*, 38(6):2904–2913, 2011.
 - [11] M. J. Berger. *Methods in Computational Physics, Band I*, chapter Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles, pages 135 – 215. Academic Press, 1963.
 - [12] H. Blomgren, I. Lax, I. Näslund, and R. Svanström. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 34(6):861–870, 1995.
 - [13] Judit Boda-Heggemann, Cornelia Walter, Sabine Mai, Barbara Dobler, Dietmar Dinter, Frederik Wenz, and Frank Lohr. Frameless stereotactic radiosurgery of a solitary liver metastasis using active breathing control and stereotactic ultrasound. *Strahlentherapie und Onkologie*, 182:216–221, 2006. 10.1007/s00066-006-1453-8.
 - [14] L. Bogner, J. Scherer, and M. Herbst. An inverse Monte Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. *Physica Medica*, XV(3):111–119, 1999.
 - [15] Ludwig Bogner, Marco Alt, Thomas Dirscherl, Ingo Morgenstern, Christof Lat-scha, and Mark Rickhey. Fast direct monte carlo optimization using the inverse kernel approach. *Phys Med Biol*, 54(13):4051–4067, Jul 2009.
 - [16] Ludwig Bogner, Matthias Hartmann, Mark Rickhey, and Zdenek Morávek. Application of an inverse kernel concept to monte carlo based imrt. *Med. Phys.*, 33(12):4749–4757, Dec 2006.
 - [17] Ludwig Bogner, Josef Scherer, Marius Treutwein, Matthias Hartmann, Franz Gum, and Axel Amediek. Verification of imrt: techniques and problems. *Strah-lenger Onkol*, 180(6):340–350, Jun 2004.
 - [18] T. Bortfeld. An analytical approximation of the bragg curve for therapeutic proton beams. *Med Phys*, 24(12):2024–2033, Dec 1997.
 - [19] A. Brahme, J. Chavaudra, T. Landberg, E.C. McCullough, F. Nüsslin, J.A. Rawlinson, G. Svensson, and H. Svensson. Accuracy requirements and quality assurance of external beam therapy with photons and electrons. *Acta Oncol Suppl. 1*, 1988.
 - [20] P. Brodin, I.R. Vogelius, M. Maraldo, M. Aznar, A.K. Berthelsen, T. Björk-Eriksson, P. Munck af Rosenschöld, P. Nilsson, L. Specht, and S. Bentzen. Estimated life years lost due to fatal late complications after photon or proton radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 99(Supplement 1):S71 – S71, 2011.

- [21] Byungchul Cho, Per Rugaard Poulsen, and Paul J Keall. Real-time tumor tracking using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring: a general framework applicable to commonly used IGRT systems. *Physics in Medicine and Biology*, 55(12):3299, 2010.
- [22] DEGRO. Leitlinie der DEGRO - extrakranielle stereotaktische radiotherapie (esrt). Mai 2006.
- [23] Barbara Dobler, Cornelia Walter, Antje Knopf, Daniella Fabri, Rainer Loeschel, Martin Polednik, Frank Schneider, Frederik Wenz, and Frank Lohr. Optimization of extracranial stereotactic radiation therapy of small lung lesions using accurate dose calculation algorithms. *Radiat Oncol*, 1:45, 2006.
- [24] M. Fippel. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys*, 26(8):1466–1475, Aug 1999.
- [25] M. Fippel, I. Kawrakow, and K. Friedrich. Electron beam dose calculations with the VMC algorithm and the verification data of the NCi working group. *Phys Med Biol*, 42(3):501–520, Mar 1997.
- [26] Matthias Fippel, Freddy Haryanto, Oliver Dohm, Fridtjof Nüsslin, and Stephan Kriesen. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med Phys*, 30(3):301–311, Mar 2003.
- [27] Matthias Fippel and Martin Soukup. A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy. *Med Phys*, 31(8):2263–2273, Aug 2004.
- [28] Antonella Fogliata, Giorgia Nicolini, Eugenio Vanetti, Alessandro Clivio, Peter Winkler, and Luca Cozzi. The impact of photon dose calculation algorithms on expected dose distributions in lungs under different respiratory phases. *Phys Med Biol*, 53(9):2375–2390, May 2008.
- [29] Jonas D Fontenot, Andrew K Lee, and Wayne D Newhauser. Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated X-ray therapy for early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74(2):616–622, Jun 2009.
- [30] Benedict Fraass, Karen Doppke, Margie Hunt, Gerald Kutcher, George Stark-schall, Robin Stern, and Jake Van Dyke. American association of physicists in medicine radiation therapy committee task group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Medical Physics*, 25(10):1773–1829, 1998.
- [31] Bernard Gottschalk. On the scattering power of radiotherapy protons. *Med Phys*, 37(1):352–367, Jan 2010.
- [32] Eric J Hall. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(1):1–7, May 2006.

- [33] Eric J Hall and Cheng-Shie Wuu. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1):83–88, May 2003.
- [34] M. Hartmann. *IKO – ein Monte-Carlo basiertes inverses Bestrahlungssystem für die IMRT*. Doktorarbeit, Universität Regensburg, 2004. <http://www.opus-bayern.de/uni-regensburg/volltexte/2005/467/>.
- [35] H Hof, K K Herfarth, M Münter, A Hoess, J Motsch, M Wannenmacher, and J Debus. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage i non-small-cell lung cancer (nsclc). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(2):335–341, Jun 2003.
- [36] ICRP103. ICRP Veröffentlichung 103: Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007, 2007.
- [37] ICRP23. ICRP Publication 23: Report Of The Task Group On Reference Man, 1975.
- [38] ICRU78. ICRU Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy.
- [39] R. Jeraj and P. Keall. Monte Carlo-based inverse treatment planning. *Phys Med Biol*, 44(8):1885–1896, Aug 1999.
- [40] Robert Jeraj, Paul J Keall, and Jeffrey V Siebers. The effect of dose calculation accuracy on inverse treatment planning. *Phys Med Biol*, 47(3):391–407, Feb 2002.
- [41] I. Kawrakow, M. Fippel, and K. Friedrich. 3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC). *Med Phys*, 23(4):445–457, Apr 1996.
- [42] T. Knöös, A. Ahnesjö, P. Nilsson, and L. Weber. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue. *Phys Med Biol*, 40(9):1411–1420, Sep 1995.
- [43] R. Komaki, X. Wei, P.K. Allen, R. Amos, R. Mohan, J.Y. Chang, Z. Liao, L. Dong, and J.D. Cox. Protons compared to X-IMRT compared to 3D in locally advanced NSCLC. *Radiotherapy and Oncology*, 99(Supplement 1):S89 – S90, 2011.
- [44] H. Krieger. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*, chapter 11 Grundlagen zur Strahlenbiologie der Zelle, pages 381f, 397f. Teubner Verlag, 3. edition, 2009.
- [45] Stephen F Kry, Mohammad Salehpour, David S Followill, Marilyn Stovall, Deborah A Kuban, R. Allen White, and Isaac I Rosen. Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62(4):1204–1216, Jul 2005.

- [46] .I Lax and H. Blomgren. *The Clinical Transition from Intracranial to Extracranial Stereotactic Radiation Therapy*, chapter in *Stereotactic Body Radiation Therapy*, page 3ff. Brian D Kavanagh and Robert D Timmerman, 2004.
- [47] I. Lax, H. Blomgren, I. Näslund, and R. Svanström. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 33(6):677–683, 1994.
- [48] Ingmar Lax. Target Dose Versus Extratarget Dose In Stereotactic Radiosurgery. *Acta Oncol*, 32:453 – 457, 1993.
- [49] Ingmar Lax, Henric Blomgren, David Larson, and Ingemar Näslund. Extracranial Stereotactic Radiosurgery of Localized Targets. *Journal of Radiosurgery*, 1:135 – 148, 1998.
- [50] H. H. Liu, T. R. Mackie, and E. C. McCullough. Correcting kernel tilting and hardening in convolution/superposition dose calculations for clinical divergent and polychromatic photon beams. *Med Phys*, 24(11):1729–1741, Nov 1997.
- [51] A. J. Lomax. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Phys Med Biol*, 53(4):1027–1042, Feb 2008.
- [52] A. J. Lomax. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Phys Med Biol*, 53(4):1043–1056, Feb 2008.
- [53] Antony J Lomax, Eros Pedroni, Hanspeter Rutz, and Gudrun Goitein. The clinical potential of intensity modulated proton therapy. *Z Med Phys*, 14(3):147–152, 2004.
- [54] D. Mah, J. Hanley, K. E. Rosenzweig, E. Yorke, L. Braban, C. C. Ling, S. A. Leibel, and G. Mageras. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(4):1175–1185, Nov 2000.
- [55] M McGury, M Oldham, VP Cosgrove, PS Murphy, S Doran, MO Leach, and S Webb. Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications. *Br J Radiol*, 73(873):919–929, 2000.
- [56] Ben Mijnheer, Agnieszka Olszewska, Claudio Fiorino, Guenther Hartmann, Tommy Knöös, Jean-Claude Rosenwald, and Hans Welleweerd. *Quality Assurance of Treatment Planning Systems practical Examples for Non-IMRT Photon Beams*. ESTRO, 1. edition, 2004.
- [57] R. Mohan, C. Chui, and L. Lidofsky. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Med Phys*, 12(5):592–597, 1985.

- [58] Z. Morávek and L. Bogner. Inverse Kernel Optimisation for the spot-scanning Proton Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 76(Supplement 2):S159–S160, September 2005.
- [59] Z. Morávek and L. Bogner. Monte Carlo simulations in proton dosimetry with Geant4. *Radiotherapy and Oncology*, 76(Supplement 2):S62–S62, September 2005.
- [60] Zdenek Morávek and Ludwig Bogner. Analysis of the physical interactions of therapeutic proton beams in water with the use of Geant4 Monte Carlo calculations. *Z Med Phys*, 19(3):174–181, 2009.
- [61] Zdenek Morávek, Mark Rickhey, Matthias Hartmann, and Ludwig Bogner. Uncertainty reduction in intensity modulated proton therapy by inverse Monte Carlo treatment planning. *Phys Med Biol*, 54(15):4803–4819, Aug 2009.
- [62] Yasushi Nagata, Kenji Takayama, Yukinori Matsuo, Yoshiki Norihisa, Takashi Mizowaki, Takashi Sakamoto, Masato Sakamoto, Michihide Mitsumori, Keiko Shibuya, Norio Araki, Shinsuke Yano, and Masahiro Hiraoka. Clinical outcomes of a phase i/ii study of 48 gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(5):1427–1431, Dec 2005.
- [63] J. P. Neglia, D. L. Friedman, Y. Yasui, A. C. Mertens, S. Hammond, M. Stovall, S. S. Donaldson, A. T. Meadows, and L. L. Robison. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*, 93(8):618–629, Apr 2001.
- [64] W.R. Nelson, H. Hirayama, and D.W.O Rogers. The EGS4 Code System. *SLAC Report SLAC-265*, 1985.
- [65] Wayne D Newhauser, Jonas D Fontenot, Anita Mahajan, David Kornguth, Marilyn Stovall, Yuanshui Zheng, Phillip J Taddei, Dragan Mirkovic, Radhe Mohan, James D Cox, and Shiao Woo. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol*, 54(8):2277–2291, Apr 2009.
- [66] Andrew Nisbet, Ian Beange, Hans-Stephan Vollmar, Catherine Irvine, Andrew Morgan, and David I Thwaites. Dosimetric verification of a commercial collapsed cone algorithm in simulated clinical situations. *Radiother Oncol*, 73(1):79–88, Oct 2004.
- [67] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, editor. *Sources and Effects of Ionizing Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000.

- [68] E. K. Osei, J. Darko, A. Mosseri, and J. Jeziorski. EGSNRC Monte Carlo study of the effect of photon energy and field margin in phantoms simulating small lung lesions. *Med Phys*, 30(10):2706–2714, Oct 2003.
- [69] H Paganetti, H Jiang, and A Trofimov. 4d monte carlo simulation of proton beam scanning: modelling of variations in time and space to study the interplay between scanning pattern and time-dependent patient geometry. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5):983, 2005.
- [70] Vanessa Panettieri, Zafar I Malik, Chinnamani V Eswar, David B Landau, John M C Thornton, Alan E Nahum, W. Philip M Mayles, and John D Fenwick. Influence of dose calculation algorithms on isotoxic dose-escalation of non-small cell lung cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*, 97(3):418–424, Dec 2010.
- [71] E. Pedroni, S. Scheib, T. Böhringer, A. Coray, M. Grossmann, S. Lin, and A. Lomax. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol*, 50(3):541–561, Feb 2005.
- [72] D. Pflugfelder, J. J. Wilkens, and U. Oelfke. Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol*, 53(6):1689–1700, Mar 2008.
- [73] E. B. Podgorsak, editor. *Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, 2006.
- [74] J.A. Purdy and S.C. Prasad. Current methods and algorithms in radiation absorbed dose calculation and the role of computer tomography. In C.C. Ling, C.C. Roger, and R.J. Morton, editors, *A review Computer Tomography in Radiation Therapy*, pages 187–197. New York: Raven Press, 1983.
- [75] M. Rickhey. Entwicklung einer biologisch adaptierten intensitätsmodulierten Strahlentherapieplanung auf der Basis molekularbiologischer Bildgebungsverfahren. Master's thesis, Universtiät Regensburg, 2008.
- [76] D. W. Rogers, B. A. Faddegon, G. X. Ding, C. M. Ma, J. We, and T. R. Mackie. BEAM: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys*, 22(5):503–524, May 1995.
- [77] Rainer K Sachs and David J Brenner. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(37):13040–13045, Sep 2005.
- [78] Uwe Schneider. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Medical Physics*, 36(4):1138–1143, 2009.

- [79] Uwe Schneider and Barbara Kaser-Hotz. Radiation risk estimates after radiotherapy: application of the organ equivalent dose concept to plateau dose-response relationships. *Radiat Environ Biophys*, 44(3):235–239, Dec 2005.
- [80] Uwe Schneider, Antony Lomax, Jürgen Besserer, Peter Pemler, Norbert Lombriser, and Barbara Kaser-Hotz. The impact of dose escalation on secondary cancer risk after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(3):892–897, Jul 2007.
- [81] Uwe Schneider, Antony Lomax, Peter Pemler, Jürgen Besserer, Dieter Ross, Norbert Lombriser, and Barbara Kaser-Hotz. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol*, 182(11):647–652, Nov 2006.
- [82] Uwe Schneider, Antony Lomax, and Beate Timmermann. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol*, 89(2):135–140, Nov 2008.
- [83] Uwe Schneider and Linda Walsh. Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Radiat Environ Biophys*, 47(2):253–263, Apr 2008.
- [84] Uwe Schneider, Daniel Zwahlen, Dieter Ross, and Barbara Kaser-Hotz. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(5):1510–1515, Apr 2005.
- [85] G. Schoknecht. Description of radiation fields by separation of the energy distribution of scattered radiation of primary and scatter radiation.I. The tissue-air ratio in Co-60 fields. *Strahlentherapie*, 132:516–528, 1967.
- [86] Christian Scholz, Carsten Schulze, Uwe Oelfke, and Thomas Bortfeld. Development and clinical application of a fast superposition algorithm in radiation therapy. *Radiother Oncol*, 69(1):79–90, Oct 2003.
- [87] M. B. Sharpe and J. J. Battista. Dose calculations using convolution and superposition principles: the orientation of dose spread kernels in divergent X-ray beams. *Med Phys*, 20(6):1685–1694, 1993.
- [88] D. M. Shepard, M. A. Earl, X. A. Li, et al. Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot IMRT. *Med Phys*, 29(6):1007–1018, Jun 2002.
- [89] Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu, Tatsuya Kunieda, Kei Kitamura, Marcel van Herk, Kenji Kagei, Takeshi Nishioka, Seiko Hashimoto, Katsuhsisa Fujita, Hidefumi Aoyama, Kazuhiko Tsuchiya, Kohsuke Kudo, and Kazuo Miyasaka. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *In-*

- ternational Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 48(4):1187 – 1195, 2000.
- [90] M. Sikora, O. Dohm, and M. Alber. A virtual photon source model of an Elekta linear accelerator with integrated mini MLC for Monte Carlo based IMRT dose calculation. *Phys Med Biol*, 52(15):4449–4463, Aug 2007.
- [91] Marcin Sikora, Jan Muzik, Matthias Sohn, Martin Weinmann, and Markus Alber. Monte Carlo vs. Pencil Beam based optimization of stereotactic lung IMRT. *Radiation Oncology*, 4(1):64, 2009.
- [92] Martin Soukup, Matthias Fippel, and Markus Alber. A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*, 50(21):5089–5104, Nov 2005.
- [93] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 48 vom 03.02.2011.
- [94] Phillip J Taddei, Rebecca M Howell, Sunil Krishnan, Sarah B Scarboro, Dragan Mirkovic, and Wayne D Newhauser. Risk of second malignant neoplasm following proton versus intensity-modulated photon radiotherapies for hepatocellular carcinoma. *Phys Med Biol*, 55(23):7055–7065, Dec 2010.
- [95] Phillip J Taddei, Dragan Mirkovic, Jonas D Fontenot, Annelise Giebel, Yuanshui Zheng, David Kornguth, Radhe Mohan, and Wayne D Newhauser. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol*, 54(8):2259–2275, Apr 2009.
- [96] Robert Timmerman, Lech Papiez, Ronald McGarry, Laura Likes, Colleen DesRosiers, Stephanie Frost, and Mark Williams. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase i study in medically inoperable stage i non-small cell lung cancer. *Chest*, 124(5):1946–1955, Nov 2003.
- [97] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation Board on Radiation Effects Research Division on Earth and Life Studies NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF THE NATIONAL ACADEMIES, editors. *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. THE NATIONAL ACADEMIES PRESS Washington, D.C., 2006.
- [98] Maurice Tubiana. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol*, 91(1):4–15; discussion 1–3, Apr 2009.
- [99] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., editor. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. Robert Koch-Institut, Berlin, 7. ausgabe edition, 2010.

- [100] Jan Unkelbach, Timothy C Y Chan, and Thomas Bortfeld. Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol*, 52(10):2755–2773, May 2007.
- [101] M Uriel, M Goitein, W R Holley, and G T Y Chen. Degradation of the bragg peak due to inhomogeneities. *Physics in Medicine and Biology*, 31(1):1, 1986.
- [102] S. van de Water, R. Kreuger, S. Zenklusen, E. Hug, and A. J. Lomax. Tumour tracking with scanned proton beams: assessing the accuracy and practicalities. *Phys Med Biol*, 54(21):6549–6563, Nov 2009.
- [103] J. Van Dyk, J.-C. Rosenwald, B. Fraass, J. Cramb, and Ionescu-Farca F. Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer. Technical Report Series 430, IAEA, Wien, 2004.
- [104] Barbara Vanderstraeten, Nick Reynaert, Leen Paelinck, Indira Madani, Carlos De Wagter, Werner De Gersem, Wilfried De Neve, and Hubert Thierens. Accuracy of patient dose calculation for lung imrt: A comparison of monte carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. *Med Phys*, 33(9):3149–3158, Sep 2006.
- [105] J. J. Wilkens and U. Oelfke. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol*, 49(13):2811–2825, Jul 2004.
- [106] Jan J Wilkens and Uwe Oelfke. Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Med Phys*, 30(5):806–815, May 2003.
- [107] Jan J Wilkens and Uwe Oelfke. Three-dimensional let calculations for treatment planning of proton therapy. *Z Med Phys*, 14(1):41–46, 2004.
- [108] Jan J Wilkens and Uwe Oelfke. Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy. *Med Phys*, 32(2):455–465, Feb 2005.
- [109] J. W. Wong, M. B. Sharpe, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg, and A. A. Martinez. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44(4):911–919, Jul 1999.
- [110] J. Wulf, U. Hädinger, U. Oppitz, B. Olshausen, and M. Flentje. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol*, 57(2):225–236, Nov 2000.
- [111] S M Zenklusen, E Pedroni, and D Meer. A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam scanning at the new Gantry 2 at PSI. *Physics in Medicine and Biology*, 55(17):5103, 2010.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer, Prof. Dr. Ludwig Bogner, für die interessante Themenstellung und die Bereitschaft, mich bei meiner externen Dissertation zu betreuen und die damit verbundenen organisatorischen Herausforderungen anzunehmen. Seine Unterstützung und die vielen wertvollen Diskussionen waren eine große Hilfe bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Ingo Morgenstern danke ich für die Bereitschaft, das Zweitgutachten zu erstellen.

Desweiteren danke ich dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg, Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, für seine Unterstützung dieser Arbeit.

Dr. Markus Alber danke ich für die Bereitstellung und Anpassung des VSM.

Dr. Mark Rickhey danke ich für die vielen anregenden Diskussionen und seine Unterstützung bei meiner Arbeit.

Dr. Barbara Dobler, Dr. Thomas Götzfried, Marius Treutwein, Petra Härtel und Karin Weidner danke ich für ihre freundliche Aufnahme und ihre Unterstützung in allen praktischen Fragen vor Ort.

Für die Implementierung von DMCO bedanke ich mich bei Marco Alt.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Regensburg möchte ich für die freundliche und kollegiale Akzeptanz in der Abteilung danken.

Darüber hinaus danke ich Dr. Hanno Krieger für die vielen bereichernden Diskussionen und seine Ermutigung zu dieser Arbeit.

Meiner Familie bin ich sehr dankbar dafür, dass sie meine Promotion unterstützt hat.