

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje**

**Herstellung und dosimetrische Evaluation flexibler, 3D-
konformaler Boli für die adjuvante volumenmodulierte
Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stephan Pollmann, B.Sc.

aus Bonn

Würzburg, September 2022



Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Flentje

Koreferent: apl. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Urs Müller-Richter

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2023

Der Promovend ist Arzt.

1.	Einleitung	1
1.1.	Einführung in das Thema	1
1.2.	Fragestellung	2
1.3.	Kopf-Hals-Tumore	4
1.3.1.	Definition	4
1.3.2.	Ätiologie und Epidemiologie	4
1.3.3.	Operative Therapie	6
1.4.	Strahlenbiologische Grundlagen	10
1.5.	Klinische Grundlagen	13
1.6.	Perkutane Radiotherapie	14
1.7.	Physikalische Grundlagen	17
1.8.	Dosisaufbau durch Boli	19
1.9.	Messtechnik an der Oberfläche	21
2.	Material und Methoden	25
2.1	Ethik- und Tierversuchsvotum	25
2.2.	Material	25
2.2.1.	Dosimetrie	25
2.2.2.	3D-Druck	26
2.2.3.	Phantome	26
2.2.4.	Programme	26
2.2.5.	Silikon-Boli	27
2.3.	Methoden	28
2.3.1.	Gleichwertigkeit der Materialien	28
2.3.2.	Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses	28
2.3.3.	Vergleich der Messtechniken	29
2.4.	Patientenmessung	30
2.4.1.	Patientenkollektiv	31
2.4.2.	Lagerung	32
2.4.3.	Planung des Bolus im Bestrahlungsplanungssystem	33
2.4.4.	Modellerstellung, Nachbearbeitung und Optimierung	34
2.4.5.	Gussform-Herstellung (3D-Druck) und Silikon-Guss	35

2.4.6.	Filmdosimetrie	37
2.4.7.	Dosisbestimmung mittels Filmdosimetrie	38
2.4.8.	Bestimmung der Haut-Bolus-Abstände	39
3.	Ergebnisse	40
3.1.	Gleichwertigkeit der Materialien	40
3.2.	Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses	40
3.3.	Vergleich der Messtechniken	42
3.4.	Dosiserhöhung in der Narbenregion	43
3.5.	Schonung durch ausgesparte Bolus-Abdeckung	43
3.6.	Verringerung der Bolus-Haut-Abstände	44
4.	Diskussion	48
4.1.	Einordnung der Arbeit	48
4.2.	Bolus-Herstellung	48
4.3.	Phantom-Messung	49
4.4.	Patienten-Messung	49
4.5.	Limitationen	50
4.6.	Studienlage	50
4.7.	Ausblick	51
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	53
I	Abkürzungsverzeichnis	60
II	Abbildungsverzeichnis	61
III	Tabellenverzeichnis	63
IV	Votum der Ethik-Kommission	64
V	Publikationen	65

1. Einleitung

1.1. Einführung in das Thema

Mit der Diagnose einer bösartigen Tumorerkrankung gehen häufig erhebliche Beeinträchtigungen der Lebensumstände einher. Häufig schränkt nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch eine Vielzahl persönlicher unerfüllter Bedürfnisse die Lebensqualität der Patienten ein [1]. Tumore des Kopf-Hals-Bereiches werden nicht selten erst spät bei klinisch manifester Erkrankung entdeckt und können aufgrund ihrer Lage mit besonderen Komplikationen einhergehen. Bedingt durch die enge räumliche Beziehung zu Luft- und Speisewegen können sie lebenswichtige Funktionen wie Atmung und Nahrungsaufnahme bedrohen. Schmerzen, der Verlust von Sprache oder eine ästhetische Entstellung sind ebenso problematisch.

Die Strahlentherapie spielt bei der Behandlung der Kopf-Hals-Tumore eine wichtige Rolle [2]. Durch multidisziplinäre und komplexe Therapien konnten die Heilungsraten über die Jahrzehnte kontinuierlich gesteigert werden [3]. Dies wird bei fortgeschrittener Erkrankung jedoch häufig auf Kosten der Lebensqualität der Patienten erreicht. Denn wie bei den meisten Therapieformen sind auch bei der Strahlentherapie Nebenwirkungen zu erwarten. Lokal werden am häufigsten Dermatitis, Mucositis, Xerostomie und Dysgeusie als akute Strahlenfolge beobachtet. Xerostomie, Lymphödeme, Fibrose, Osteoradionekrose, Dysphagie und Aspiration können als Spätfolge einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich auftreten. [4, 5]

Dies verlangt nach einer Optimierung der Therapie für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und erfordert die enge Zusammenarbeit der beteiligten Disziplinen aus Chirurgie, Innerer Medizin und Strahlentherapie. Die Modernisierung der operativen Techniken durch Etablierung minimalinvasiver und robotergestützter Eingriffe, der Einsatz fluenzmodulierter [6], adaptiver und hochindividualisierter Techniken [7] in der Strahlentherapie und die Entwicklung der Immun- [8-10] und individualisierten Systemtherapie auf molekulargenetischer Basis [11] sind fächerübergreifende Bestrebungen, um die Lebensqualität von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu erhalten, die Letalität zu senken und die Prognose zu verbessern.

Wird Strahlentherapie im Rahmen einer multimodalen Behandlung nach einem operativen Eingriff eingesetzt, so stellen die chirurgischen Narben aus therapeutischer Sicht eine Herausforderung dar. Obwohl Rezidive im Narbenbereich mit einer deutlich verschlechterten Prognose behaftet sind [12], sind sie für die üblicherweise angewendete locker ionisierende Strahlung an der Hautoberfläche nur schwer erfassbar. Um eine ausreichende Oberflächendosis in solchen Regionen zu erreichen, werden in der klinischen Routine Boli aus Silikon angewendet. Durch Dosisaufbau im aufgelegten Silikonbolus kann die verordnete Minimaldosis in der oberflächlichen Region erhöht werden. Solche Boli werden als Fertigprodukte angeboten und können durch die plane Bauform häufig nicht oberflächenkonform angelegt werden.

Durch neue 3D-Drucktechniken werden individualisierte Therapiekonzepte innerhalb der strahlentherapeutischen Bolus-Anwendung ermöglicht. Über die Verwendung individueller und hochangepasster Boli sollen die Behandlungseffizienz an risikobehafteten Hautarealen erhöht und die Nebenwirkungen der Bestrahlung an gesunder Haut minimiert werden. In dieser Arbeit werden die Dosis- und Lage-Effekte der 3D-konformalen und konventionellen Bolus-Anwendung für den Kopf-Hals-Bereich verglichen und quantifiziert. Ebenfalls wird die Anwendung der 3D-Drucktechnik in der klinischen Routine untersucht.

1.2. Fragestellung

Bei einer strahlentherapeutischen Behandlung kann über die Verwendung von Bolus-Material die Strahlendosis auf Haut- und Schleimhautoberflächen effektiv modifiziert werden [13, 14]. Physikalisch definiert ist der Begriff der Strahlendosis als die pro Masseneinheit aus Strahlung absorbierte Energie in J/kg [15]. Die Masse entspricht dem biologischen Gewebe.

Aufgrund des Dosisaufbaueffektes nimmt die Dosis bei Photonenbestrahlung zunächst mit der Tiefe des durchdrungenen Gewebes zu.

Ausreichend hohe Oberflächendosen sind daher nicht ohne Weiteres zu erreichen. Erst durch Auflage des Bolus kann der Ort des Dosisaufbaus verlagert werden. Dadurch steigt die Dosis an der Hautoberfläche an. Ein möglichst lückenloser Übergang zwischen Bolus und Haut ist dabei für die

Übereinstimmung zwischen berechneter und applizierter Dosisverteilung entscheidend, da schon geringe Abstände zu signifikanten Dosisreduktionen führen können [16-20].

Insbesondere die äußere Oberfläche des Kopf-Hals-Bereiches erschwert durch ihre Irregularität jedoch häufig eine konformale Auflage von Boli. An Akren wie Nase und Kinn oder dem Steigungsgefälle des Unterkiefer-Hals-Übergangs ist die Auflage von Boli ein regelrechtes Problem. Sie ist ohne individuelle Anpassung meist nur unter unerwünschter Schaffung von Hohlräumen, beispielsweise durch Faltenbildung, möglich. Eine mangelhafte Kalkulierbarkeit der applizierten Strahlendosen könnte die Richtigkeit eines Behandlungsplans zumindest an der Oberfläche kompromittieren.

Bei der Behandlung von HNO-Tumoren ist zu beachten, dass die Anatomie des Kopfes und Halses durch das Vorhandensein vieler luftgefüllter Hohlräume geprägt ist. Dies kann die Dosisapplikation zusätzlich erschweren. Nasenvorhof und Nasenhaupthöhle, die Nasennebenhöhlen, die Mundhöhle sowie Larynx und Pharynx sind als Bestandteile der oberen Atemwege zu nennen. Auch Zahnfüllungen und metallische Implantate können die Dosisabdeckung definierter Zielvolumina im Kopf-Hals-Bereich erschweren [21]. Wo es möglich ist, können intrakavitäre Hohlräume mit Bolus-Material in Form wassergefüllter Ballons [22] oder flüssigkeitsgetränkter Gaze tamponiert werden, um eine bessere Konformität des Behandlungsplans herzustellen.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist es, ob durch die individuelle Anpassung eines oberflächlichen Bolus eine bessere Erfassung der definierten Zielvolumina (OP-Narben) erreicht und dabei eine unnötige Dosisbelastung der gesunden Haut vermieden werden kann. Dazu wurde zunächst anhand von Phantommessungen die Praktikabilität der Herstellung individueller Boli überprüft, ein standardisiertes Herstellungsverfahren erstellt und ein geeignetes Messverfahren identifiziert. Die klinische Verwendung von 3D-konformalen Boli in der Serienbehandlung wurde anschließend anhand der Kriterien der Dosis- und Abstandsänderung für 25 Patienten bewertet.

1.3. Kopf-Hals-Tumore

1.3.1. Definition

Nach Definition des American Joint Committee on Cancer werden unter dem Begriff der Kopf-Hals-Tumore maligne Erkrankungen der auskleidenden Schleimhäute von Mundhöhle, Pharynx, Larynx und Nasennebenhöhlen sowie zusätzlich die bösartigen Neubildungen der Kopfspeicheldrüsen wie der Glandula (Gl.) parotidea, der Gl. submandibularis und der Gl. sublingualis verstanden [23]. Im englischen Sprachgebrauch ist die Bezeichnung *squamous cell carcinoma of the head and neck* (SCCHN) üblich.

1.3.2. Ätiologie und Epidemiologie

Weltweit stellten die Kopf-Hals-Tumore im Jahr 2018 mit einer Inzidenz von knapp 890.000 Neuerkrankungen und über 450.000 Todesfällen die siebthäufigste Krebserkrankung dar [24]. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören vorrangig Tabak- und Alkoholkonsum [25] sowie die lokale Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) [26, 27] oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) [28-30]. Eine schlechte Mundhygiene, eine chronisch mechanische Reizung, Einatmung von Holzstaub, UV-Strahlung und ionisierende Strahlung können die Tumorentstehung im Kopf-Hals-Bereich ebenfalls begünstigen [31].

Die epidemiologische Entwicklung der einzelnen Tumorentitäten unterscheidet sich ätiologisch. So stieg beispielsweise in den USA im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 die Inzidenz der HPV-assoziierten Tumore im Bereich von Zunge, Tonsillen und Oropharynx kontinuierlich an. Die alkohol- und tabakassoziierten Karzinome (insbesondere an Gaumen, Mundboden, Hypopharynx und Larynx) nahmen hingegen im gleichen Zeitraum stetig ab. [32]

Die Abnahme tabakassoziiierter Karzinome wäre mit den Beobachtungen aus dem „WHO global report on trends in prevalence on tobacco use 2000-2025“ vereinbar, aus dem korrelierend ein weltweit stark abnehmender Tabakkonsum hervorgeht [33].

Die zunehmende Bedeutung HPV-positiver oropharyngealer Karzinome (OPK) zeigten Chaturvedi et al. im Jahr 2011, als sie von der steigenden HPV-Prävalenz für Oropharynxkarzinome von 16,3 % (1980) auf 72,7 % (2000) berichteten [34].

Diese Entwicklung könnte sich auf die Zunahme an Testungen oder die Veränderung des Sexualverhaltens im Laufe der Jahrzehnte zurückführen lassen. Therapeutisch lässt neben der Operation insbesondere die Strahlentherapie Erfolg erhoffen. Nach Ansicht von Göttgens et al. gebe es evidente Belege für eine erhöhte Strahlensensibilität der HPV-positiven Kopf-Hals-Tumore [35]. Auch Ang et al. zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben sowie ein längeres Gesamtüberleben der HPV-positiven verglichen mit den HPV-negativen OPK-Patientinnen und Patienten [36]. Diese Entwicklungen zeigen, dass strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen bei der Behandlung von HNO-Tumoren mit zunehmendem Überleben an Bedeutung gewinnen werden. Als präventive Maßnahme kommt die von der STIKO empfohlene HPV-Impfung in Betracht, die in Deutschland derzeit für alle Mädchen und Jungen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen wird [37].

Inwiefern die Impfung in der Lage sein wird, die Auswirkungen zunehmender oropharyngealer HPV-Besiedelung zu vermindern, bleibt jedoch abzuwarten. Gillison et al. erwarten evidente Ergebnisse hierzu nicht vor 2060 [38].

Nasopharyngeale Karzinome stechen aus der Menge der Kopf-Hals-Tumore dadurch hervor, dass sich sowohl eine geografischen Häufigkeitsverdichtung im südchinesischen Raum als auch eine starke Assoziation zu EBV-Infektionen gezeigt hat [39]. Weltweit sind Karzinome des Nasopharynx mit einem Lebenszeitrisiko (hier: von der Geburt bis zum 74. Lebensjahr) von 0,24 % für das Neuauftreten der Erkrankung bei Männern und 0,09 % bei Frauen insgesamt selten [24].

In mehr als 90 % aller Fälle gehen die Kopf-Hals-Tumore von den Zellen des schleimhautbildenden Plattenepithels des oberen aerodigestiven Traktes aus. Dabei bilden die Keratinozyten mit einem Mengenanteil von über 90 % die größte Gruppe von Zellen innerhalb der Epidermis [40]. Die Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region zeigen in insgesamt 50-60 % der Fälle bereits bei Erstdiagnose eine lymphogene Metastasierung. Die Wahrscheinlichkeit dafür unterscheidet sich jedoch für jede einzelne Region. [31]

Remmert et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse, dass bei 80 % der Hypopharynxkarzinom-Patientinnen und -Patienten zum Zeitpunkt der

Primäroperation bereits Lymphknotenmetastasen nachzuweisen waren (pN1-pN3). Diese Situation fand sich mit sinkender Häufigkeit bei den Oropharynxkarzinomen in 70 %, den Mundhöhlenkarzinomen in 52 % und bei den Larynxkarzinomen in 26 % der Fälle. [41]

Einer Therapie der Kopf-Hals-Tumore wird in der Regel eine umfassende und dem klinisch vermuteten Stadium angepasste Ausbreitungsdiagnostik vorgeschaltet. Unter bestimmten Voraussetzungen wird die Lymphknotenresektion in Form einer Neck Dissection (ND) gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie empfohlen. [42-45]

1.3.3. Operative Therapie

Chirurgisch können die Kopf-Hals-Tumore über eine ND angegangen werden. Dieses Verfahren lässt sich in verschiedenen modifizierte Typen und Subtypen unterteilen. Die Indikation zur ND wird in Abhängigkeit vieler unterschiedlicher Faktoren gestellt.

So spielt neben der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors auch das Vorhandensein bereits befallener Lymphknoten sowie das Risiko für eine Metastasierung eine wichtige Rolle. Präoperativ können dem Operateur durch Ultraschalluntersuchung, kontrastmittelgestützte Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie und Zytologie wichtige Informationen bereitgestellt werden. Auf Basis dieser Informationen werden die Auswahl und Planung der für den jeweiligen Fall bestgeeigneten ND-Variante ermöglicht. [46]

1991 führte das *Committee for Head and Neck Surgery and Oncology* der *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* eine allgemeingültige Klassifikation zur Beschreibung der ND entsprechend ihres Resektionsausmaßes und ihrer Resektionsgrenzen ein. Es wurden dazu auch anatomisch-chirurgische Grenzen definiert, mit deren Hilfe die Lymphknotenpakete des Kopf-Hals-Bereiches in Form von Leveln standardisiert beschrieben werden können. [47]

Die ursprüngliche Klassifikation wurde seitdem, u.a. durch Einführung weiterer Sublevel, modifiziert. Damit sollte neben dem radiologischen Bedürfnis nach

präziserer Beschreibbarkeit auch den unterschiedlich hohen Metastasierungsrisiken innerhalb eines Levels Rechnung getragen werden. [48]

Die Einteilung der Lymphknoten in die einzelnen Level, die in Abbildung 1 zu sehen ist, stellt eine überarbeitete Version der Einteilung von 1991 dar.

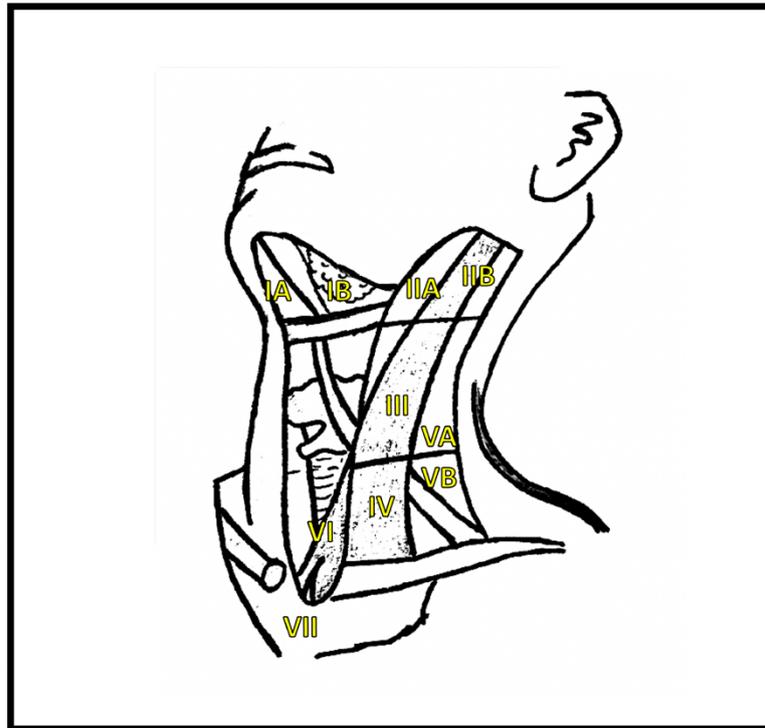


Abb. 1: Lymphknotenlevel nach Robbins/Gregoire

Quelle: Eigene Darstellung nach Robbins, K. Thomas; Shaha, Ashok R.; Medina, Jesus E.; Califano, Joseph A.; Wolf, Gregory T.; Ferlito, Alfio; Som, Peter M.; Day, Terry A. (2008): Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 134(5), S. 537. doi:10.1001/archotol.134.5.536

Es lässt sich dabei ein Gesamtfeld abgrenzen, in dem alle Lymphknotenlevel einer Kopf-Hals-Seite zu finden sind. Kranial verläuft die Begrenzung dieses Feldes entlang des unteren Randes der Mandibula, kaudal verläuft sie entlang der Clavicula. Nach medial begrenzen der laterale Rand des Musculus (M.) sternohyoideus, das Hyoid und der mediale Rand des kontralateralen anterioren Digastricusbauches. Die hintere Begrenzung bildet der anteriore M. trapezius. Auf der Grundlage dieser Einteilung werden eine radikale ND (RND) von einer modifiziert-radikalen (MRND), einer selektiven (SND) und einer erweitert

radikalen ND (ERND) unterschieden. Die SND ist in vier weitere Subtypen (supraomohyoidal, posterolateral, lateral und anterior) unterteilt. Nachfolgend werden die Typen und Subtypen der ND in Grundzügen beschrieben:

Bei der RND werden alle Lymphknoten der Level I-V, die Vena (V.) jugularis interna, der M. sternocleidomastoideus sowie der Nervus (N.) accessorius entfernt. Die MRND unterscheidet sich von der RND dadurch, dass mindestens eine der drei genannten nicht-lymphatischen Strukturen (V. jugularis interna, M. sternocleidomastoideus, N. accessorius) geschont werden. Die jeweils erhaltene Struktur muss dann bei der Beschreibung der MRND explizit benannt werden. Bei der SND werden ein oder mehrere Lymphknotenlevel aus der RND belassen. Die supraomohyoidale ND umfasst die Resektion submentaler und submandibulärer Lymphknoten (Level I) sowie der oberen und mittleren jugulären Lymphknoten (Level II-III). Die posterolaterale ND bezieht sich auf die Entfernung suboccipitaler und retroauriculärer Lymphknoten, die Entfernung oberer, mittlerer und unterer jugulärer Lymphknoten (Level I-III) sowie die Entfernung der Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks (Level V). Die laterale ND beschreibt die Entfernung der Lymphknoten der Level I-IV und die anteriore ND die Entfernung prä- und paratrachealer, perithyreoidaler und präkrikoidaler Lymphknoten (Level VI). Bei einer ERND werden neben den in der RND entfernten Strukturen ein weiteres oder mehrere Lymphknotenlevel (z.B. superiore mediastinale Lymphknoten), eine weitere nicht-lymphatische Struktur (z.B. N. hypoglossus, Arteria carotis) oder beide reseziert. [47]

Die operative Herangehensweise hängt auch von parallel durchzuführenden operativen Maßnahmen wie einer Laryngektomie oder einer Tracheostomie ab [46]. In Abbildung 2 sind die vielfältigen Inzisionstechniken mit ihrem Schnittverlauf schematisch dargestellt.

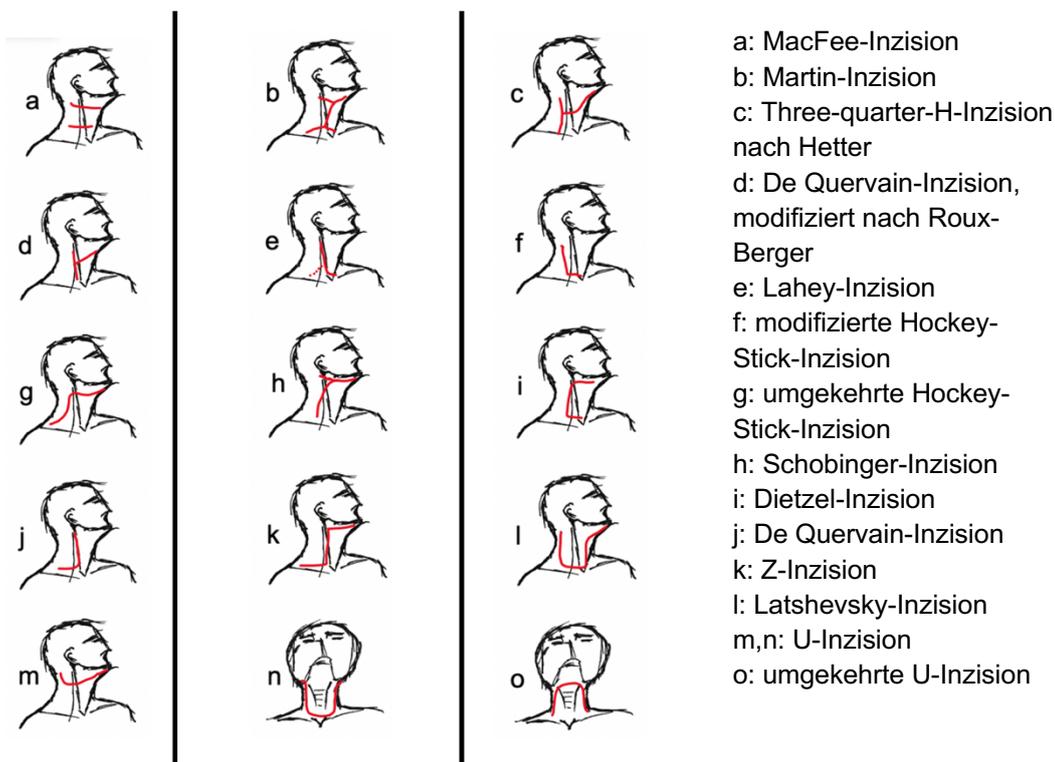


Abb. 2: Inzisionstechniken für die Neck Dissection

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Grénman, Reidar: Principles and Techniques of Neck Dissection. In: Anniko, Matti; Bernal-Sprekelsen, Manuel; Bonkowsky, Viktor; Bradley, Patrick J.; Iurato, Salvatore (Hrsg.): Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 2010 Berlin Heidelberg, Springer, S. 696-697

1986 wiesen Raja et al. in Proben abgesaugten Blutes die mechanische Verschleppung wachstumsfähiger maligner Zellen innerhalb großer Kopf-Hals-Operationen nach und postulierten dies als eine mögliche Ursache für die Entstehung früher Rezidive [49].

Eine mechanische Verschleppung von Tumorzellen, beispielsweise über ausgetretenes Blut, ist im gesamten Operationsgebiet und somit auch bis zu den im Hautniveau gelegenen Schnitträndern bzw. der später resultierenden OP-Narbe denkbar. Derzeit existieren wenige evidente wissenschaftliche Untersuchungen zur Häufigkeit des Auftretens kutaner Metastasen im Narbenbereich nach Neck Dissection. In retrospektiven Studien traten Hautmetastasen an unterschiedlichen Lokalisationen bei 0,76 % bis 2,4 % der Erkrankten auf [50, 51].

1.4. Strahlenbiologische Grundlagen

In der klassischen Radiobiologie wird die Wirksamkeit der Bestrahlung auf die Erzeugung von DNA-Strangbrüchen zurückgeführt. Idealerweise führen diese in der Tumorzelle zum mitotischen Zelltod. Als unerwünscht gelten solche nicht-letalen DNA-Schäden, in deren Folge Karzinogenese (somatische Zellmutation) und Mutagenese (Keimbahnmutation) stimuliert werden, da hierdurch die Neuentstehung eines Tumors sowie Fehlbildungen induziert werden können. [52] Die Häufigkeit letaler DNA-Schäden steigt im Zellverbund mit zunehmender Dosis und spiegelt sich als die Anzahl überlebender Zellen bzw. als survival fraction (SF) in sog. Dosis-Effekt-Kurven (Zellüberlebenskurven) wider. In halblogarithmischer Darstellung entsteht eine Schulterkurve, die an ihrem linearen Anfangsteil bei niedriger Dosis den Bereich subletaler und reparabler Strahlenschäden (SLD) repräsentiert. Mit zunehmender Dosis verläuft die Schulterkurve exponentiell, sodass in diesem Bereich irreparable und zum Zelltod führende Strahlenschäden angenommen werden (s. Abb. 3). [53]

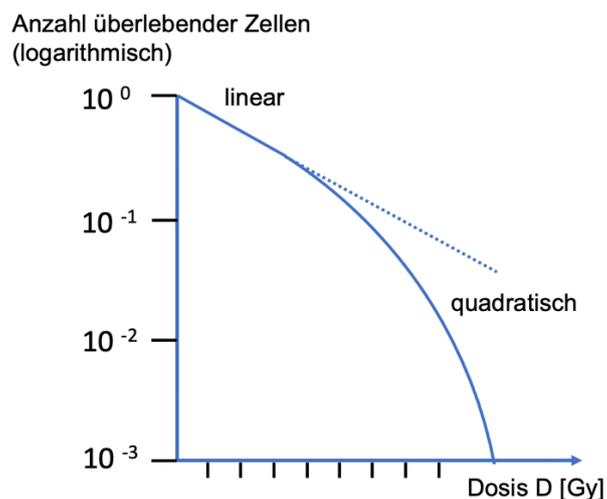


Abb. 3: Linear-quadratische Beziehung zwischen Dosis und Überlebensrate

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Stöver, Imke; Feyer, Petra (Hrsg.): Praxismanual Strahlentherapie. 2. Auflage 2008, Berlin, Springer, S. 472

Mathematisch wurde der Zusammenhang zwischen Effekt (Zellüberleben) und Dosis 1978 erstmals durch Kellerer und Rossi dargestellt [54]. Das von ihnen entwickelte Linearquadratische Modell wird durch folgende Formel beschrieben:

$$\log SF = -\alpha D - \beta D^2$$

α [1/Gy] und β [1/Gy²] stellen gewebsspezifische Konstanten dar. αD beschreibt den linearen, βD^2 den quadratischen Verlauf der Kurve. Diejenige Dosis, bei der die Beträge von αD und βD^2 gleich groß sind, wird als α/β -Wert [Gy] bezeichnet und entspricht einem mathematischen Ausdruck für den Krümmungsradius der Schulterkurve. Bei hohen α/β -Werten überwiegt der lineare Anteil (früh reagierende Gewebe mit geringer Reparaturkapazität), bei Niedrigen der quadratische Anteil (spät reagierende Gewebe mit hoher Reparaturkapazität). [31]

In der halblogarithmischen Darstellung des Kurvenverlaufs zeigt sich, dass selbst kleine Dosis-minderungen (z.B. als ungewollte Dosisverluste) eine erhebliche Auswirkung auf die Anzahl überlebender Zellen haben können.

Neben der applizierten Dosis hängt das Ansprechen der Zelle jedoch auch entscheidend von Strahlenart und Fraktionierung ab. Für jede Art von Strahlung ist Verteilung und Anzahl ausgelöster Ionisationen pro zurückgelegte Wegstrecke, die sog. Ionisationsdichte, individuell verschieden. Das Maß für die Ionisationsdichte, also die Effektstärke einer Strahlenart, ist der lineare Energietransfer (LET) und wird häufig mit der Einheit keV/ μ m angegeben. Photonenstrahlung zeigt einen niedrigen LET bei homogener Verteilung im Gewebe und wird daher, trotz der indirekt ionisierenden Wirkung, zur locker ionisierenden Strahlung gezählt. Das Gewebe wird gleichmäßiger belastet als bei den dicht ionisierenden Strahlenarten (z.B. Protonen) - die subletalen DNA-Schäden sind häufiger reparabel. [55, 56]

In Tumorgewebe wird die Kapazität der DNA-Reparaturprozesse schneller überstiegen als in gesundem Gewebe, sodass subletale Schäden bis zur nächsten Bestrahlungsfraction nicht vollständig beseitigt werden können. Die

Summation der schädigenden Ereignisse führt zu einer selektiv verstärkten Belastung des Tumorgewebes.

Obwohl die Reparaturkapazität gesunder Zellen größer als diejenige der Tumorzellen ist, lassen sich Schäden in gesundem Gewebe nach einer Bestrahlung nicht vermeiden. Verantwortlich für die Geschwindigkeit des Auftretens eines Strahlenschadens sind neben Dosis und Reparaturkapazität der Gewebeart die Proliferationsgeschwindigkeit und die Organisationstruktur des Gewebes. Schnell teilende Gewebe, in denen die Proliferation von der Stammzelle über Vorläuferzellen bis hin zur differenzierten Zelle hierarchisch organisiert ist, reagieren eher früh auf einen Strahlenschaden, da eine Stammzellinsuffizienz den Ausfall der ausgereiften Zelle zur Folge hat.

Neben dem Knochenmark stellen auch die Schleimhäute und Epithelien der Haut ein hierarchisch organisiertes Proliferationsgewebe dar. Mitosen erfolgen hauptsächlich in den Stammzellen des Stratum basale. Eine aus der Stammzelle entstandene Tochterzelle bleibt im Stratum basale erhalten, während die andere zur Hautoberfläche hinwandert. Bei dieser Wanderung durchläuft die Zelle in vertikaler Richtung unterschiedliche Entwicklungs- und Funktionsstadien (von der Basalzelle, Stachelzelle und Körnerzelle bis hin zur Hornzelle), bevor sie zuletzt im Stratum corneum als kernlose Hautschuppe abgeschilfert wird. [40]

Die Organisationsstruktur mag eine Ursache für die frühe Strahlenreaktion der Haut sein. Typischerweise ist die Reparaturkapazität der früh reagierenden Gewebe gering. Demgegenüber stehen die sich langsam teilenden Gewebe mit flexibler Organisationsstruktur und hoher Reparaturkapazität. Der Ausfall einer Stammzelle kann hier entweder über die lange Lebensdauer ausgereifter Zellen oder den flexiblen Funktionswechsel zwischen den unterschiedlich differenzierten Zellen kompensiert werden. Während das Bindegewebe als Beispiel für spät reagierende Gewebe herangezogen werden kann, zeigen die Gefäße sowohl eine frühe als auch eine späte Reaktion auf Bestrahlung. [57]

Die Haut als ein aus diesen Geweben aufgebautes Organ reagiert daher akut, aber auch spät im Verlauf der Bestrahlung auf eine Schädigung.

1.5. Klinische Grundlagen

Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Strahlenfolgen unterscheiden: die stochastischen und die deterministischen. Als stochastisch wird eine Strahlenfolge bzw. Gewebsschädigung definiert, wenn sich keine Schwellendosis für ihre Entstehung festlegen lässt. Das stochastische Risiko für DNA-Schäden steigt zwar mit zunehmender Strahlendosis, ein spezifisch auf diese Schädigung zurückzuführender Organschaden lässt sich jedoch nicht finden. Umgekehrt existiert für deterministische Strahlenfolgen sowohl eine Schwellendosis als auch ein spezifischer Organschaden (z.B. Erythem, Teleangiektasien, Nekrose). [57]

Vor jeder strahlentherapeutischen Behandlung werden diese Risiken sorgfältig abgewogen. Sie spielen aber auch in Bezug auf Strahlenschutz eine wichtige Rolle. Klinisch ist eine Unterteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens einer Organschädigung hilfreich, wenn sich hieraus mögliche prognostische Aussagen zur Reversibilität ergeben sollen. Unter diesem Aspekt werden akute von chronischen Strahlenfolgen unterschieden. Akute Strahlenfolgen treten definitionsgemäß während der Bestrahlung oder innerhalb von 90 Tagen nach dieser auf und heilen meist aus, chronische Strahlenfolgen treten ab 90 Tagen bis hin zu Jahren nach der Bestrahlung auf und sind meist irreversibel oder gar progredient. [58]

Eine vielbeachtete Datenanalyse von Emami et al. aus dem Jahre 1991 konnte verschiedene Toleranzdosen (TD) für die Haut anhand zweier Endpunkte (Nekrose/Ulzeration und Teleangiektasien) ermitteln. Hierbei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die TD mit größer werdender bestrahlter Hautfläche abnimmt. Für das Auftreten einer Nekrose bzw. Ulzeration zeigte sich beispielsweise eine minimale Toleranzdosis ($TD_{5/5}$) von 5500 cGy und eine maximale Toleranzdosis ($TD_{50/5}$) von 7000 cGy für eine Hautfläche von 100 cm² (Auftreten der Komplikation bei 5 % ($TD_{5/5}$) bzw. 50 % ($TD_{50/5}$) des Kollektivs innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Behandlung). Die Entstehung von Teleangiektasien konnte bei gleicher Hautfläche bereits ab einer Schwellendosis von 5000 cGy ($TD_{5/5}$) bzw. 6500 cGy ($TD_{50/5}$) gezeigt werden. [59]

Tab. 1: Spezifische Strahlenfolgen an Haut, Hautanhangsgebilden und Bindegewebe mit Toleranzdosis aus Stöver, Imke; Feyer, Petra (Hrsg.): *Praxismanual Strahlentherapie*. 2. Auflage 2008, Berlin, Springer, S. 31-32

Gewebe mit spezifischen Strahlenfolgen	Haut- oberfläche	Toleranzdosis
Haut: Teleangiektasien, Nekrose, Ulkus	10 cm ² 100 cm ²	70 Gy 55 Gy
Haarfollikel: Haarausfall	-	40 Gy
Schweißdrüsen: Hauttrockenheit, Ausfall der Transpiration (lang anhaltend/dauerhaft)	-	30-40 Gy
Talgdrüsen: Hauttrockenheit (temporär)	-	12 Gy
Bindegewebe: Fibrose	-	60 Gy

Das Auftreten akuter Radiodermatitiden ist etwa 2 bis 3 Wochen nach Beginn einer Bestrahlung zu beobachten [60].

In Tabelle 1 sind die deterministischen Strahlenfolgen an Haut und Hautanhangsgebilden sowie dem Bindegewebe mit zugehöriger TD dargestellt. Da die Auflage von Bolus-Material zu einer signifikanten Erhöhung der akuten Haut-Toxizität durch Dosisaufbau führen kann [61], ergibt sich der Wunsch nach einer hautschonenden Bolus-Anwendung.

1.6. Perkutane Radiotherapie

Die perkutane Radiotherapie wird bei den Kopf-Hals-Tumoren häufig im Sinne eines adjuvanten Therapiekonzeptes nach der vorausgegangenen Operation eingesetzt. Hierbei kann beispielsweise eine unvollständige Tumorsektion, eine Resektion mit nicht-ausreichenden Sicherheitsabständen oder eine bereits

stattgefundene Lymphknotenmetastasierung eine Bestrahlungsindikation darstellen [62]. Je nach Risikosituation und Patientenalter werden neben der alleinigen adjuvanten Radiatio auch solche in Kombination mit Chemo- [63] oder Immuntherapie [64] regelhaft angewendet.

Die Abwägung zwischen der Erzielung eines Therapieerfolges und der Vermeidung unerwünschter Toxizität stellt die Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren jedoch vor eine Herausforderung. So sind für die meisten in diesem Bereich vorkommenden Tumore erhöhte Bestrahlungsdosen erforderlich. Bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosen zu je 2 Gy; 5x/Woche) werden über alle Kopf-Hals-Tumore hinweg häufig Gesamtdosen von bis zu 70 Gy eingesetzt [43]. Beim Larynxkarzinom sollten auch im Bereich der elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel noch Gesamtdosen zwischen 50 und 60 Gy erreicht werden [45]. Die Optimaldosis im Tumolvolumen eines Mundhöhlenkarzinoms wird beispielsweise mit 65 Gy erreicht [65].

Gleichzeitig sollte vor allem die Schädigung der strahlensensiblen Kopfspeicheldrüsen vermieden werden, da diese häufig mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen einhergeht: Xerostomie, Pilzinfektion, Geschmacksstörungen und Schmerzen setzen die Lebensqualität der Patienten vielfach deutlich herab [66]. Weitere Risikoorgane sind über Rückenmark, Hirnstamm, mediale Anteile des Temporallappens, Kiefergelenk, Orbita sowie Augenlinsen gegeben und diese sollten ebenfalls optimal geschont werden [67].

Ein wesentlicher Beitrag zur Ermöglichung einer verbesserten Schonung strahlensensitiver Organe in komplexen Geometrien, wie sie vor allem im Kopf-Hals-Bereich zu finden sind, stammt von Brahme, der im Jahre 1982 das Prinzip einer inversen Bestrahlungsplanung einführte [68].

Die auf der Grundlage inverser Planung funktionierende intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erlaubt im Gegensatz zu ihrem technischen Vorgänger, der 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT), eine Unterteilung des Bestrahlungsfeldes in Segmente modulierbarer Strahlenintensität. Aufgrund des sich bei dieser Technik ergebenden inversen Planungsproblems, das über die Verwendung computergestützter Systeme gelöst werden muss [69], ist einerseits ein erhöhter Planungsaufwand erforderlich. Andererseits lässt sich

beispielsweise durch Anwendung parotisschonender IMRT-Techniken das Auftreten von Xerostomie so weit reduzieren, dass eine Regeneration der Speichelproduktion ermöglicht und die Lebensqualität der Patienten dadurch deutlich verbessert werden kann [6].

Insgesamt sollte vor Einsatz der IMRT geprüft werden, ob die Komplexität des Zielvolumens und die Schonung angrenzenden Normalgewebes dies unbedingt erfordert, da zumindest ein theoretisches Risiko durch eine Erhöhung des Volumens von Bereichen niedriger Strahlendosis und einer daraus resultierenden Erhöhung der Integraldosis besteht [70].

Bei der 3D-CRT wird in der Planung eine begrenzte Anzahl an Einstrahlwinkeln festgelegt, wobei für jeden dieser Winkel ein an die Zielkontur angepasstes Strahlenfeld erzeugt wird. Für IMRT werden für eine begrenzte Anzahl von Einstrahlrichtungen ideale Fluenzen berechnet und mittels einer Kombination verschieden geformter Strahlenfelder bestmöglich realisiert. Die dafür nötige Anpassung des Strahlenfeldes geschieht durch Ausblockung des primären Photonenstrahls mittels eines Multi-leaf-collimators (Multilamellenkollimator, MLC). Der MLC besteht aus einer Vielzahl individuell beweglicher Lamellen mit geringer Transmission, mittels derer unterschiedliche Feldöffnungen erzeugt werden können.

Die IMRT lässt verschiedene Funktionsweisen bzw. Techniken zu, die in Abbildung 4 dargestellt sind.

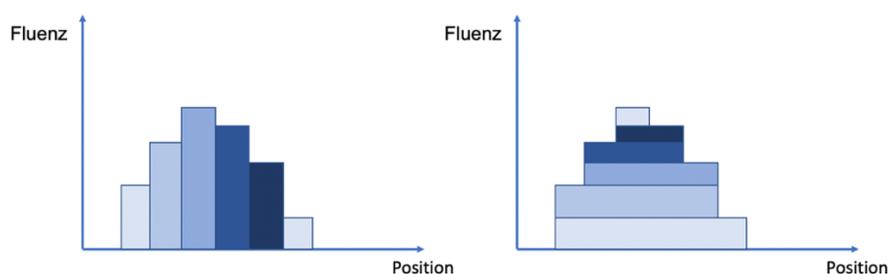


Abb.4: Sliding-Window-IMRT (links) vs. Step-and-Shoot-IMRT (rechts)

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Prof. Dr. Hilke Vorwerk „Step-and-Shoot-IMRT vs. Sliding-Window-IMRT“ (CC BY-SA 4.0)

Bei der Step-and-Shoot-Technik erfolgt die Dosismodulation über einen diskreten und schichtweisen Dosisaufbau durch Zusammensetzung mehrerer Einzelfelder, während in Sliding-Window-Technik die Dosis blockartig über kontinuierlich bewegte MLC moduliert wird. Die beiden Techniken zum Dosisaufbau sind in Abbildung 3 veranschaulicht. Alle vordefinierten Einstrahlwinkel werden bei der IMRT-Technik durch das Bestrahlungsgerät einzeln abgefahren. Die Glättung der Kontur des Dosisprofils kann nur über eine zeitaufwendige Erhöhung Feldanzahl erreicht werden, wodurch die Dauer der einzelnen Bestrahlungssitzungen erhöht wird.

Die volumetric modulated arc therapy (VMAT) basiert auf der Sliding-Window-IMRT. Die Abgabe der Strahlung erfolgt jedoch kontinuierlich unter Rotation der Gantry bis zu 360° um den Patienten herum. Zusätzlich zur dynamischen Anpassung der Leafs werden die Gantry-Rotationsgeschwindigkeit und Dosisleistung variiert. Diese Technik reduziert die Liegezeit des Patienten erheblich und ermöglicht eine hochkonformale Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen. [71]

Die VMAT-Technik hat sich bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren daher bewährt. Im Hinblick auf die Bolus-Anwendung zeigen sich allerdings Besonderheiten: So zeigten Boman et al. in einer Monte-Carlo-Simulation für die Brustwand-Radiatio nach Mastektomie, dass Hohlräume unterhalb von Boli bei Verwendung der VMAT-Technik zu stärkeren oberflächlichen Dosisreduktionen führten, als dies bei der Field-in-Field-Technik der Fall war (13,6 % vs. 2,6 %) [16].

1.7. Physikalische Grundlagen

Photonen mit ausreichend hoher Energie für die perkutane Photonenbestrahlung werden nicht mit normalen Röntgenröhren erzeugt, sondern überwiegend mittels Elektronenlinearbeschleunigern. Photonenstrahlung entsteht dabei als Bremsstrahlung der beschleunigten Elektronen im Target im Beschleunigerkopf. Die Dosisverteilung in der Tiefe hängt ab von der Energieverteilung der Photonen, wobei an den üblichen Beschleunigern ein oder mehrere diskrete Beschleunigungsspannungen einstellbar sind. [72]

Photonen sind elektrisch ungeladen und besitzen für den typischen Energiebereich der Strahlentherapie im Vergleich zu elektrisch geladenen Strahlungsarten (z.B. Elektronenstrahlung) eine geringere Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit geladenen Atomhüllen- und Kernen [73]. So wird Photonenstrahlung beispielsweise auch in Gewebe weniger stark abgeschwächt als die Elektronenstrahlung und kann besser in die Tiefe vordringen.

Bei der Therapie mit Photonenstrahlung erfolgt der Energieübertrag zweistufig. Zunächst werden durch die Wechselwirkung von Photonen mit Materie Elektronen herausgelöst, dann geben diese sogenannten Sekundärelektronen ihre Energie in weiteren Wechselwirkungen ab. Die Photonenstrahlung wird daher zu den indirekt ionisierenden Strahlungsarten gezählt. Die Entstehung der geladenen Sekundärteilchen beruht auf dem Photo-, Compton- und bei höheren Energien auf dem Paarbildungseffekt, wobei der Comptoneffekt im Energiebereich der Strahlentherapie dominiert. Da sich die Bahnen der Sekundärelektronen in Tiefenrichtung zunehmend überlappen, nimmt auch die Sekundärteilchenfluenz zunächst mit der Tiefe der durchdrungenen Materie zu. Ist die mittlere Wegstrecke der an der Oberfläche herausgelösten Sekundärelektronen erreicht, so nehmen Sekundärteilchenfluenz und Dosis wieder ab. Das Dosismaximum ist an dieser Stelle erreicht. [73]

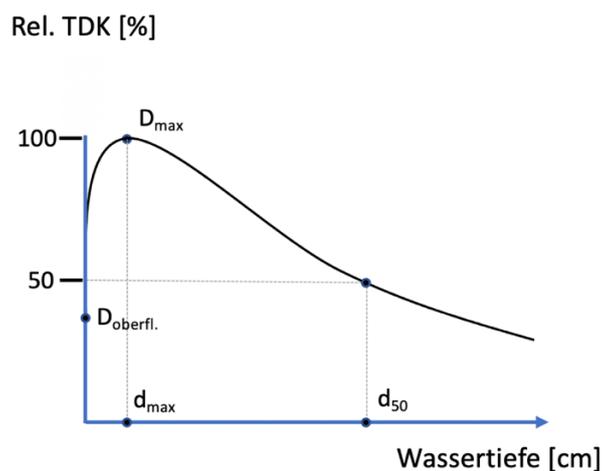


Abb. 5: Perkutane Tiefendosiskurve ultraharter Photonenstrahlung im Wasserphantom. Aufbaubereich von Tiefe Null bis Dosismaximum D_{max} .; rel. TDK: relative Dosis in Prozent bezogen auf D_{max} ; $D_{\text{oberfl.}}$: relative Oberflächendosis; d_{max} : Maximumstiefe; d_{50} : Halbwerttiefe

Quelle: Eigene Darstellung nach Hanno Krieger (Hrsg.): Strahlungsmessung und Dosimetrie, 2. Auflage 2013, Wiesbaden, Springer, S. 376

In Abbildung 5 ist dieser Dosisaufbaueffekt als Kurvenanstieg zwischen der Oberflächendosis ($D_{\text{Oberfl.}}$) und der Maximaldosis (D_{max}) am Beispiel einer Tiefendosiskurve in Wasser veranschaulicht. Hinter dem Dosismaximum der Tiefendosiskurve erfolgt eine kontinuierliche Dosisabnahme mit zunehmender Wassertiefe. Näherungsweise beschreiben lässt sich diese als eine Kombination exponentieller Abnahme mit der Tiefe des durchdrungenen Mediums aufgrund von Absorption und invers quadratischer Abhängigkeit vom Abstand des betrachteten Punktes zum Fokus aufgrund der Strahldivergenz.

Die an der Oberfläche messbare Dosis resultiert im Photonenfeld hauptsächlich aus Rückstreuung von Sekundärteilchen aus der Tiefe und der Verunreinigung des Photonenstrahls durch Wechselwirkungen mit Bauteilen des Beschleunigerkopfs [74].

1.8. Dosisaufbau durch Boli

Materialien mit einer gewebsähnlichen Ordnungszahl sowie Elektronen- und Massendichte können bei der ultraharten Photonenbestrahlung eingesetzt werden, um Strahlendosen auf Geweboberflächen (z.B. Haut) zu erhöhen. Da sich solche Materialien unter Bestrahlung wie humanes Weichteilgewebe verhalten, werden sie in diesem Kontext als gewebeäquivalent bezeichnet. Das verwendete Material sollte formbar sein und sich der Kontur der Auflagefläche möglichst lückenlos anpassen. [75]

Typischerweise kommen rigide, flexible und thermoplastische Materialien zum Einsatz, die neben Paraffinplatten, mit Vaseline beschichteten Gazen und formbarem Wachs auch Auflagen aus Silikon umfassen.

In Anlehnung an den hervorgerufenen physikalischen Effekt des Dosisaufbaus hat sich für dieses Material der Begriff des „Bolus“ (etwa von lat. *bolus* „Gewinn“) etabliert.

Der durch den Bolus hervorgerufene Dosisaufbau ist theoretisch dann möglichst groß, wenn die Dicke des Bolus der für die Strahlung charakteristischen Maximumstiefe (D_{max} , vgl. Abb. 5) entspricht. In der Praxis können unregelmäßig geformte MLC-Öffnungen und sehr kleine Felder jedoch eine Verschiebung des Dosismaximums bewirken. Die Berechnung einer konkreten Maximumstiefe ist

demzufolge bei der VMAT erschwert. Im Bereich hochenergetischer ultraharter Photonenstrahlung kann die Maximumtiefe in Wasser mehrere Zentimeter betragen. [74]

In dieser Arbeit soll durch die Bolus-Auflage jedoch keine maximale Dosiserhöhung in der Oberflächenregion erreicht werden. Die Dicke des Bolus (0,5 cm) ist daher so gewählt, dass sie unterhalb der erwarteten Maximumtiefe liegt (ca. 1,5 cm bei 6 MV Photonen).

Konventioneller Bolus



Pro

- keine Planung und Bearbeitung notwendig
- kostengünstig

Contra

- großflächige Abdeckung gesunder Haut
- variable Haut-Bolus-Abstände
- Auflage unter der Fixierungsmaske nicht möglich

3D-konformaler Bolus



Pro

- Kleinflächigere Abdeckung gesunder Haut
- geringere Haut-Bolus-Abstände
- Auflage des Bolus unter der Fixierungsmaske möglich

Contra

- Planung erforderlich
- Herstellungsaufwand (3D-Druck, Guss etc.)
- Anspruch an interne Infrastruktur (3D-Drucker, Werkstatt, Personal etc.)

Abb. 6: Pro und Contra des Einsatzes konventioneller (gelber Bolus) und 3D-konformaler Boli (blauer Bolus)

Uniforme Silikon-Boli, hier als konventionelle Boli bezeichnet, wurden in dieser Arbeit mit individuell angefertigten und 3D-konformal anliegenden Silikon-Boli

gleicher Dicke (0,5 cm) verglichen. In beiden Gruppen lassen sich sowohl Argumente für als auch gegen einen Einsatz finden. In Abbildung 6 sind diese Überlegungen tabellarisch unter den Punkten „Pro“ und „Contra“ aufgeführt.

Die passgenaue Auflage des Bolus ist deshalb von Bedeutung, da sich die Teilchenfluenz der Sekundärelektronen und somit die Hautdosis mit größer werdenden Abständen zwischen dem Ort der Entstehung (Bolus) und Haut auf Grund von Divergenz verringert. Das Dosismaximum müsste bei großer Entfernung des Bolus von der Oberfläche erneut im Weichteilgewebe aufgebaut werden und der erwünschte Effekt der oberflächlichen Dosiserhöhung ginge verloren. [74]

1.9. Messtechnik an der Oberfläche

Die Oberflächendosis selbst ist nur schwer messtechnisch zu bestimmen, jedoch mittels verschiedener Verfahren abschätzbar, deren Eignung für die Kopf-Hals-Region variiert. Für die Anwendung unter einer Bestrahlungsmaske oder einem Bolus ist beispielsweise erforderlich, dass keine Hohlräume unter Bolus oder Maske durch die Sensoren selbst hervorgerufen werden. Der Liegekomfort des Patienten unter der Bestrahlungsmaske sollte sich durch die Anbringung nicht maßgeblich verschlechtern. Bei Kontakt des Messmittels mit der Haut sollte die Körpertemperatur die Messgenauigkeit weitgehend unbeeinflusst lassen. Gleichzeitig bestehen Ansprüche an die Hygiene, elektrische Sicherheit sowie eine geringe Eigenabsorption des Messmittels. In dieser Arbeit musste die gleichzeitige Messung an mindestens drei voneinander unabhängigen Stellen möglich sein. Die folgenden, auf der Basis unterschiedlicher Strahlungseffekte funktionierenden Detektorarten, konnten diese Bedingungen erfüllen und standen für die Messung vor Ort zur Verfügung:

1. auf Basis chemischer Reaktion: Radiochrome Filme (GAFCHROMIC EBT3)
2. auf Basis von Ionisation: Metall-Oxid-Halbleiter (MOSFET)
3. auf Basis von Lumineszenz: Thermolumineszenzdosimeter (TLD)

Radiochrome Filme

Anfang 1990 hielten erste radiochrome Filme unter der Firmenbezeichnung GAFCHROMIC Einzug in die Strahlenphysik. Seitdem konnten durch stetige Weiterentwicklung und Optimierung bisher drei Filmgenerationen (EBT, EBT2, EBT3) sowie ein Film für einen größeren Dosisbereich (EBT-XD) für die Dosimetrie in der Strahlentherapie entwickelt werden. Die Funktion der Filme basiert auf einer zwischen zwei Trägerfolien eingebetteten aktiven Schicht aus Diacetylen-Monomeren, dem sog. Active Layer. Durch Kontakt mit ionisierender Strahlung wird eine Polymerisationsreaktion zu Polydiacetylen (PDA) ausgelöst, wodurch sich die Farbe des Films in Abhängigkeit von der Dosis verändert. [76] Die Farbveränderung lässt sich auf molekularer Ebene und anhand der Strukturformel durch eine im Polymer zusätzlich entstandene Zweifachbindung erklären (s. Abb. 7). Diese führt zu einer dosisabhängigen Verschiebung der Absorptionsmaxima. [77]

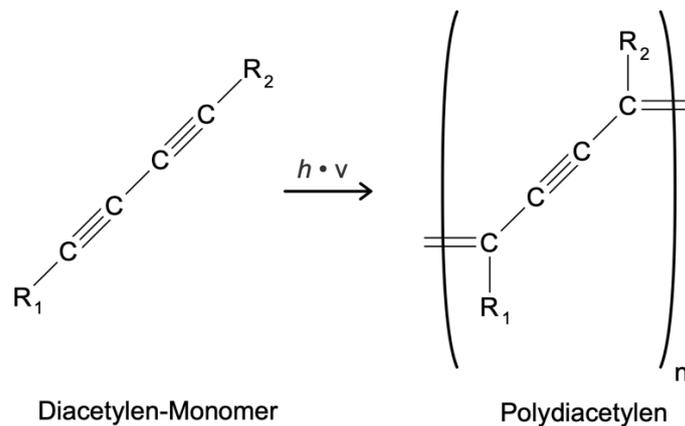


Abb. 7: Polymerisationsreaktion der Diacetylen-Monomere zu Polydiacetylen

Quelle: Eigene Darstellung

Da die Polymerisationsreaktion in der Regel auch nach Ende der Bestrahlung nicht vollständig abgeschlossen ist, sollten die Filme erst nach definierter und konstanter Entwicklungszeit ausgelesen werden. Aufgrund annähernder Gewebeäquivalenz und eines guten räumlichen Auflösungsvermögens eignen sich radiochrome Filme für die Dosisverifikation im Bereich kleiner Felder. Aus

den mittels eines Flachbettscanners gewonnenen Scans kann indirekt, über die Erstellung einer Kalibrierkurve, auf die Dosis rückgeschlossen werden. Hierbei sollte auf eine konstante Ausrichtung der Filme geachtet werden, da es beim Ausleseprozess im Scanner durch Polarisierungseffekte zu positions- und orientierungsabhängigen Unterschieden in der Absorption kommt. [76]

Die Unsicherheit einer Messung liegt laut Herstellerangaben für Filme der Generation EBT3 bei weniger als einem Prozent [78].

Metalloxid-Halbleiter-Feldeffekttransistor (MOSFET)

Die Funktionsweise des Geräts basiert auf der Messung einer Spannungsverschiebung innerhalb eines sogenannten Metalloxid-Halbleiter-Feldeffekttransistors (MOSFET). Über die gemessene Spannung kann anhand einer linearen Funktion auf die absorbierte Dosis rückgeschlossen werden. [79]

Besonderheiten in Bezug auf das dosimetrische Verhalten von MOSFETs wurden bereits vielfältig beschrieben [80-82]. Ihre geringe Größe bietet den Vorteil einer geringen Abschwächung einfallender Strahlung und ermöglicht zusammen mit der Bauform als akkubetriebenes Gerät den flexiblen Einsatz als In-Vivo-Dosimeter an voneinander unabhängigen Positionen. Weitere Vorteile sind das lineare Ansprechverhalten unter Bestrahlung, die mögliche Wiederverwendbarkeit, die kostengünstige weitere Ausrüstung und die weitgehende Unabhängigkeit von der Temperatur. Eine kontinuierliche Überwachung der Bestrahlung und die Möglichkeit des sofortigen Auslesens sind klinisch ebenfalls nützlich. Als nachteilig bei diesem Messmittel wird die Feldgrößen- und Winkelabhängigkeit angesehen. [79, 83]

Thermolumineszenz-Detektor (TLD)

Die bei ihrer Bestrahlung auf TLD-Kristalle übertragene Energie wird in metastabilen Energieniveaus gespeichert. Die gespeicherte Energie kann zu einem späteren Zeitpunkt über ein Auslesegerät abgerufen werden. Erwärmung führt zu einer Lumineszenz-Reaktion und der Emission von sichtbarem Licht, das mit Hilfe von Photomultipliern detektiert werden kann. Glowkurven (Abbildung 8), in denen die Licht-Emission in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt wird,

spiegeln die von den TLDs aufgenommene Strahlendosis in Form des Kurvenintegrals wider. Vorteile dieses dosimetrischen Verfahrens gegenüber anderen Verfahren sind ein hohes räumliches Auflösungsvermögen und ein flexibles Einsatzgebiet in der In-Vivo-Dosimetrie am Patienten. Die für diese Arbeit verwendeten TLDs (Micro Silica Bead TLDs, TRUEin vivo Ltd., Guildford, UK) boten den Vorteil einer sehr kompakten Bauweise (hier: $V \approx 1 \text{ mm}^3$), sind wasserfest und chemisch inert. Praktisch erschien die Wiederverwendbarkeit der TLDs. Durch Ausglühen (z. B. 1h bei 300-400 °C) und kontrolliertes Abkühlen (z. B. 20 h bei 80 °C) kann die in sog. Traps (Elektronenfallen) gespeicherte Dosisinformation gelöscht werden. Dieser Vorgang wird als Annealing (Ausglühen) bezeichnet. Als nachteilig konnte die aufwendige Kalibrierung der TLDs angesehen werden, die nur über sog. Absolutdosimeter (z.B. Ionisationskammern) möglich ist und einen Zeit- bzw. Kostenfaktor darstellt. [74, 76]

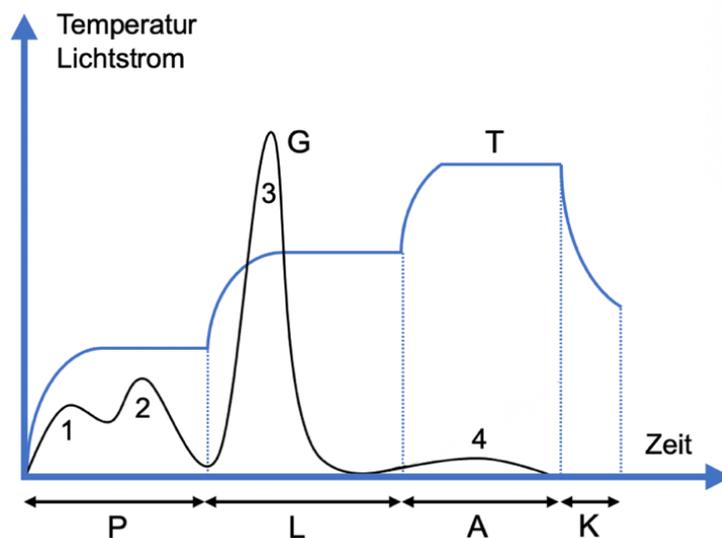


Abb. 8: Typischer Temperaturverlauf (T) einer Glowkurve (G) mit zugehörigen Peaks der Lichtströme (1-4); (P = Preannealzone, L = Lesezone, A = Annealzone, K = Kühlbereich)

Quelle: Eigene Darstellung nach Krieger, Hanno (Hrsg.): Strahlungsmessung und Dosimetrie, 2. Auflage 2013, Wiesbaden, Springer, S. 301

2. Material und Methoden

2.1 Ethik- und Tierversuchsvotum

Ein Votum der Ethikkommission mit dem *Aktenzeichen* 2021070602 ist im Anhang unter Kapitel V aufgeführt.

2.2 Material

Die zur Durchführung der Untersuchungen notwendigen Messgeräte, Phantome, Programme und Materialien sind nachfolgend tabellarisch nach Funktion, Produkt- bzw. Gerätebezeichnung und Version mit den zugehörigen Herstellerangaben aufgeführt.

2.2.1 Dosimetrie

Funktion	Bezeichnung	Hersteller/Vertreiber
Filmdosimeter	Gafchromic™ EBT3 Dose Range: 0,1cGy - 10Gy	Ashland Advanced Materials, Bridgewater, USA
Scanner	EPSON® Expression 11000XL	Seiko Epson Corporation, Suwa, Nagano, Japan
Thermolumineszenz- Detektor	Micro Silica Bead TLD	TRUEinvivo Ltd., Guildford, UK
Halbleiter-Detektor	MOSFET 20	Thomson & Nielsen Electronics Ltd., Ottawa, Kanada

2.2.2 3D-Druck

Funktion	Bezeichnung	Hersteller/Vertreiber
3D-Drucker	Ultimaker S5	Ultimaker B.V., Utrecht, Netherlands
Kunststoff-Spule	PLA NX1, 2,85 mm, weiß	Extrudr, FD3D GmbH, Lauterach, Austria

2.2.3 Phantome

Funktion	Bezeichnung	Hersteller/Vertreiber
Plattenphantom	RW3 Slab Phantom	PTW-Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany
Alderson-Phantom	RANDO Phantom	Radiology Support Devices, Inc. Long Beach, CA, U.S.A.

2.2.4 Programme

Funktion	Bezeichnung	Version	Hersteller/Vertreiber
Bestrahlungs- planung	Pinnacle ³ ®	Version 16.2	Philips Medical Systems, Hamburg, Germany
Slicing	3D-Slicer	Version 4.10.2	www.slicer.org (Open Source)
Modellierung	Meshmixer	Version 3.5	www.meshmixer.com (Open Source)

3D-Druck	Ultimaker Cura	Version 4.4.1	http://ultimaker.com (Open Source)
----------	----------------	---------------	--

Scanner- Software	Film QA Pro 2015	Version 5.0.5603.15737	Ashland™ Inc., Covington, USA
----------------------	---------------------	---------------------------	----------------------------------

2.2.5 Silikon-Boli

Funktion	Bezeichnung	Hersteller/Vertreiber
Silikon Komponente 1 (Weiß)	Wagnersil 9N Premium Dubliersilikon 1:1 Additionsvernetzender RTV-2K Silikonkautschuk	Wagner Dental GmbH & Co. KG, Hückelhoven, Germany
Silikon Komponente 2 (Blau)	Wagnersil 9N Premium Dubliersilikon 1:1 Additionsvernetzender RTV-2K Silikonkautschuk	Wagner Dental GmbH & Co. KG, Hückelhoven, Germany
Silikonöl	Wagnersil S200 Hochreines, farbloses, geruchloses Silikonöl	Wagner Dental GmbH & Co. KG, Hückelhoven, Germany
Konventioneller Bolus	Superflab, No. 8117-0.5	Mick Radio-Nuclear Instruments, Inc. An Eckert & Ziegler BEBIG Company, Mount Vernon, USA

2.3 Methoden

2.3.1 Gleichwertigkeit der Materialien

Zur Überprüfung der Gleichwertigkeit der Materialien aus konventioneller und individueller Bolus-Technik in Bezug auf den Dosisaufbau wurden je 6 Messungen mittels MOSFET-live-Dosimetrie am Plattenphantom durchgeführt. Dazu wurde ein Standard-Bolus (gelb) und ein flach gegossener individueller Bolus (blau) mit je einer Schichtdicke von 0,5 cm und einer Fläche von 20 cm x 20 cm genutzt. Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 9 dargestellt. Die Bestrahlung erfolgte mit fester Anzahl an Monitor Units (MUs) bei einem Fokus-Plattenphantom-Abstand von 100 cm mit 100 MU in Stehfeld-Technik mit einer nominellen Feldgröße von 10 x 10 cm² an einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens (Modell: Primus, 6 MV).

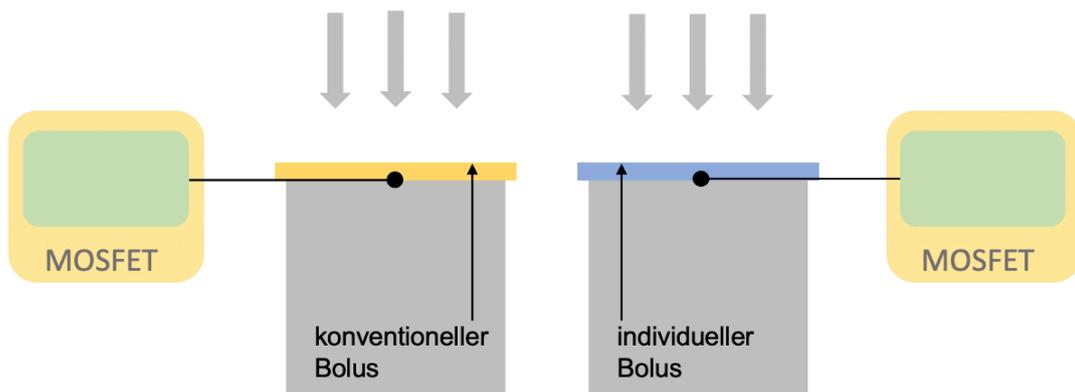


Abb. 9: MOSFET-Messung zum Vergleich der Materialien am Plattenphantom

Quelle: Eigene Darstellung

2.3.2 Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses

Zur Abschätzung des Einflusses der Feldgröße auf die durch Bolus-Abstände hervorgerufene Dosisreduktion wurden weitere Film-Messungen an der Oberfläche des Plattenphantoms durchgeführt. Dazu wurde ein konventioneller Bolus (Dicke: 0,5 cm) parallel zur Plattenphantom-Oberfläche in unterschiedlichen Höhen (0 mm, 5 mm, 10 mm, 20 mm) angebracht und bei unterschiedlichen Feldgrößen (1 x 1 cm², 2 x 2 cm², 3 x 3 cm², 4 x 4 cm²,

6 x 6 cm²) bestrahlt. 3D-gedruckte Abstandshalter mit sehr dünnen Supportstrukturen im Abstand von ca. 4 cm dienten als Aufhängung für die Boli. Die Bestrahlung erfolgte in Stehfeld-Technik (200 MU) mit einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens (Modell: Primus, 6 MV). Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 10 dargestellt.

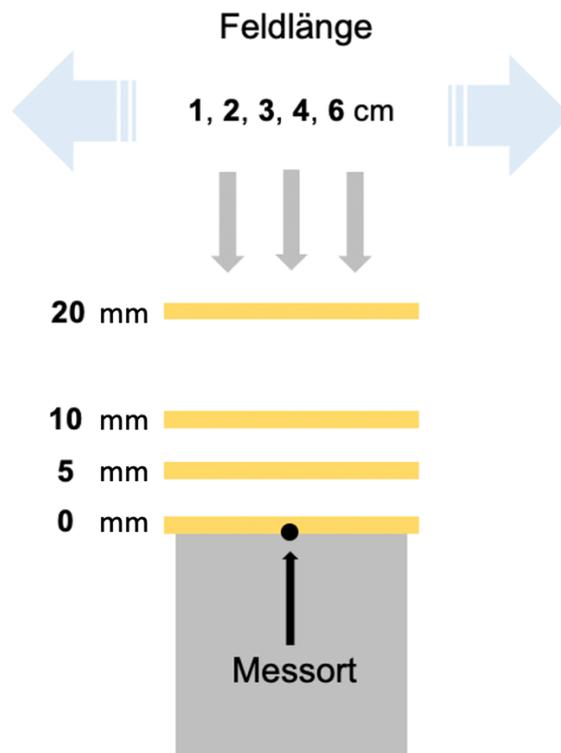


Abb. 10: Versuchsaufbau zur Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses auf die Dosisreduktion

Quelle: Eigene Darstellung

2.3.3 Vergleich der Messtechniken

Zur Auswahl eines für die Patientenmessungen geeigneten und praktikablen dosimetrischen Verfahrens und zur Überprüfung der Konsistenz der Messmittel untereinander wurden vergleichende Messungen an einem RANDO-Phantom durchgeführt. Im Inneren dieses Phantoms sind knöcherne Strukturen enthalten; die luftgefüllten Hohlräume der oberen Atemwege sind der menschlichen

Anatomie nachempfunden. Das umgebende Material besitzt eine Dichte von $1,00 \text{ g cm}^{-3}$. Die Lage der Messpunkte ist in Abbildung 11 dargestellt. [84]

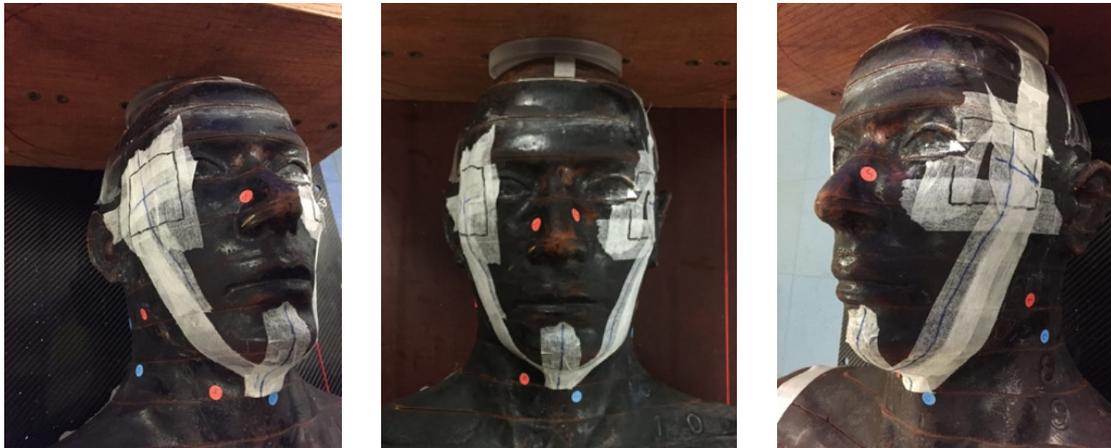


Abb. 11: Messpunkte im Kopf-Hals-Bereich des RANDO-Phantoms

Quelle: Eigene Darstellung

Es wurden an unterschiedlichen Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches nacheinander radiochrome Filme, TLDs und MOSFETs angebracht und in VMAT- und IMRT-Technik bestrahlt (VMAT: Messpunkt 1-5; IMRT: Messpunkt 6-10). Die TLD-Messung erfolgte mit je 5 TLDs pro Messpunkt. Die radiochromen Filme wurden auf eine Größe von $0,8 \times 1 \text{ cm}^2$ zugeschnitten. Die Bestrahlung erfolgte für jedes Messmittel jeweils dreimal aufeinanderfolgend mit einem Linearbeschleuniger der Firma Elekta (Modell: Synergy, 6 MV). Es wurden jeweils die Mittelwerte aus den drei Messungen errechnet.

Die Micro Silica Bead TLDs wurden freundlicherweise vom Hersteller (TRUEinvivo Ltd., Guildford, UK) ausgelesen.

2.4 Patientenmessung

Nach Abschluss der Messungen am Phantom wurden 25 Patienten untersucht, die sich nach vorangegangener Operation eines Kopf-Hals-Tumors und nachfolgender interdisziplinärer Tumorkonferenz zur adjuvanten Radio- und Radiochemotherapie am Universitätsklinikum Würzburg vorstellten. Die Strahlenbehandlung erfolgte in kurativer Intention oder zur Verbesserung der

lokalen Kontrolle und Prognose der Patienten. Die verordnete Einzeldosis variierte zwischen 1,8, 2,0 und 2,2 Gy (D95) mit einem simultanen integrierten Boost (SIB) entsprechend dem Risikoprofil des entsprechenden Behandlungsvolumens. Die Bestrahlung fand an einem Linearbeschleuniger der Firma Elekta (Modell: Synergy) statt.

Die Behandlung erfolgte entsprechend der gültigen Leitlinien und der in der Poliklinik für Strahlentherapie verwendeten Zielvolumenkonzepte und Bestrahlungstechniken. Die Verwendung von flexiblem Bolusmaterial war bei allen Patienten onkologisch erforderlich.

In Abbildung 12 sind die Arbeitsschritte zur Erstellung eines individuellen Bolus bis hin zur Messung am Patienten in einer Übersicht dargestellt.

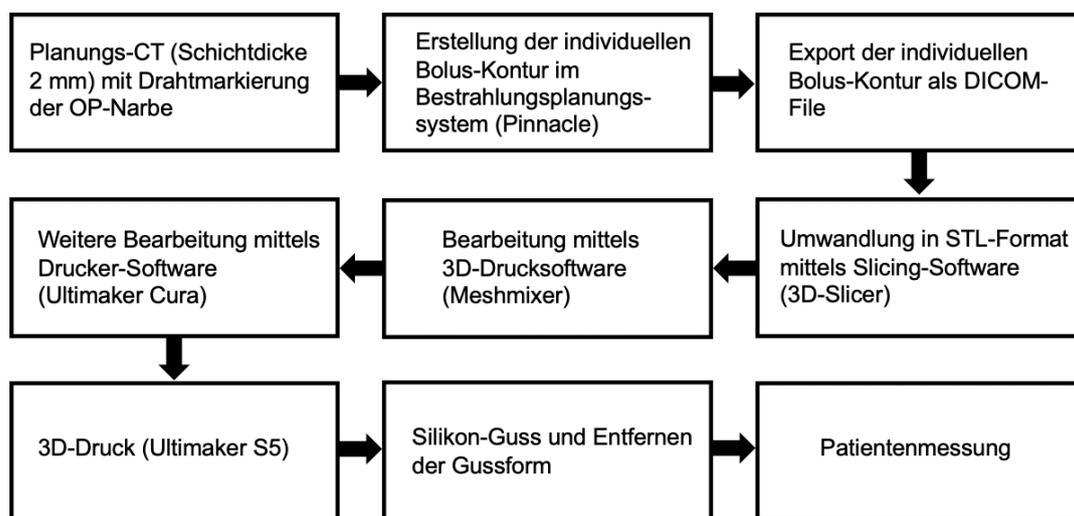


Abb. 12: Arbeitsschritte von der Bolus-Herstellung bis zur Messung am Patienten

Quelle: Eigene Darstellung

2.4.1 Patientenkollektiv

Bei 22 Patienten erfolgte die Bestrahlung in drei Dosisstufen mit integriertem Boost. Drei erhielten ein zweistufiges Schema ebenfalls mit simultan integriertem Boost. Für die höchste Dosisstufe wurde bei 21 Patienten in adjuvanter Situation eine Gesamtdosis von 66 Gy in 30 Fraktionen verordnet und einem 63 Gy. Drei weitere erhielten für das Gross Tumor Volume (GTV) 69,3 Gy in 33 Fraktionen. 19 Patienten sollten bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy in der zweiten

Dosisstufe geboostet werden, drei bis zu 66 Gy. Für elektive Lymphabflusswege und Niedrigrisikogebiete waren bei 20 Patienten Dosen von 54 Gy vorgesehen und bei dreien 56,1 Gy. Jeweils ein Patient erhielt in diesem Zielvolumen eine Verschreibungsdosis von 51,6 und 60 Gy. Dosierte wurde auf eine Dosisabdeckung von 95 % des Bestrahlungsvolumens (D95).

Der Vergleich zwischen einem konventionellen und individuellen Silikon-Bolus über der aus der Operation resultierenden Narbenregion und deren dosimetrische Untersuchung hatte keinen Einfluss auf die Behandlungsart, Durchführung und die Dosis im Zielvolumen. Die Messungen erfolgten im Rahmen der strahlentherapeutischen Qualitätssicherung (Dosisverifikation).

Die Patienten wurden individuell über den Ablauf informiert und ihr Einverständnis zur Oberflächendosismessung und zur Auswertung in der Patientenakte dokumentiert. Ein Votum der Ethikkommission wurde eingeholt und ist in Anhang V aufgeführt.

2.4.2 Lagerung

Vor Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung wurden Planungs-CTs angefertigt. Die Patienten wurden dazu in Rückenlage auf dem CT-Tisch positioniert und mittels einer thermoflexiblen Maske am Kopf fixiert. Gleichzeitig erfolgte die Markierung des Narbenverlaufs mithilfe formbaren Drahtes zur Identifizierung der Narbe in der CT-Schnittbildrekonstruktion.

Mit Hilfe eines Lasersystems wurden im Planungs-CT Koordinaten auf Oberkörper und Maske projiziert und markiert. Eine initiale Ausrichtung des Patienten für die Bestrahlung erfolgte entsprechend dieser Markierungen. Die Lagerung wurde bei der Ersteinstellung und in regelmäßigen Abständen durch Cone-Beam-CT-Aufnahmen (CBCTs) überprüft.

Positionsveränderungen von Zielvolumina oder Risikoorganen, beispielsweise durch Gewichtsabnahme oder Schrumpfung des Tumors, konnten durch Justierung des in allen drei Raumachsen beweglichen Tisches teilkorrigiert werden. Die Einlage intraoraler Stents fand bei zu erwartender Dosisbelastung an Zunge und Mundschleimhaut Anwendung, wenn dies z.B. aufgrund der durch Zahnfüllung bedingten Rückstreuung zu erwarten gewesen war.

2.4.3 Planung des Bolus im Bestrahlungsplanungssystem

Die Datensätze aus den Planungs-CTs wurden in das Bestrahlungsplanungssystem (BPS) Pinnacle® exportiert. Im BPS wurden Zielvolumina und zu schonende Risikoorgane konturiert, mögliche Dosisverteilungen berechnet und daraus ein geeigneter Bestrahlungsplan durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Bei der Berechnung der Dosisverteilung erfolgte durch das BPS auch die Anlage einer virtuellen, 5 mm dicken Bolus-Kontur (braune Kontur in Abb. 13 a) mit einer simulierten Dichte von 1 g cm^{-3} .

Es wurde die Draht-Markierung der Narbe aufgesucht und entlang ihres Verlaufs für jedes CT-Schnittbild händisch eingezeichnet (violette Kontur in Abb. 13 b). Die den Narbenverlauf anzeigende Kontur wurde folgend um 2,4 cm in jede Raumrichtung expandiert, um eine radiäre Verbreiterung des individuellen Bolus in der Auflageebene zu erreichen und dadurch eine sichere Narbenabdeckung zu gewährleisten (blaue Kontur in Abb. 13 c). Die Schnittmenge der Volumina aus expandierter Narbenkontur und simulierter Bolus-Kontur konnte im BPS als eigene Kontur (grüne Kontur in Abb. 13 d) definiert werden. Der aus dieser dreidimensionalen Vorlage hergestellte 3D-konformale Silikon-Bolus ist zum Vergleich in Abbildung 13 e dargestellt. Abbildung 13 f zeigt die Auflage des konventionellen Bolus.

Da in der automatisierten Anlage der Bolus-Kontur (braune Kontur in Abb. 13 a) teilweise Fehler bei der Simulation durch Kontinuitätsunterbrechungen auftraten, war die Überprüfung und vereinzelt eine manuelle Korrektur erforderlich. Die Kontur des individuell angepassten Bolus wurde als DICOM-Datei (Abkürzung des medizinischen Dateiformats „Digital Communications in Medicine“) aus dem BPS zur weiteren Bearbeitung exportiert.

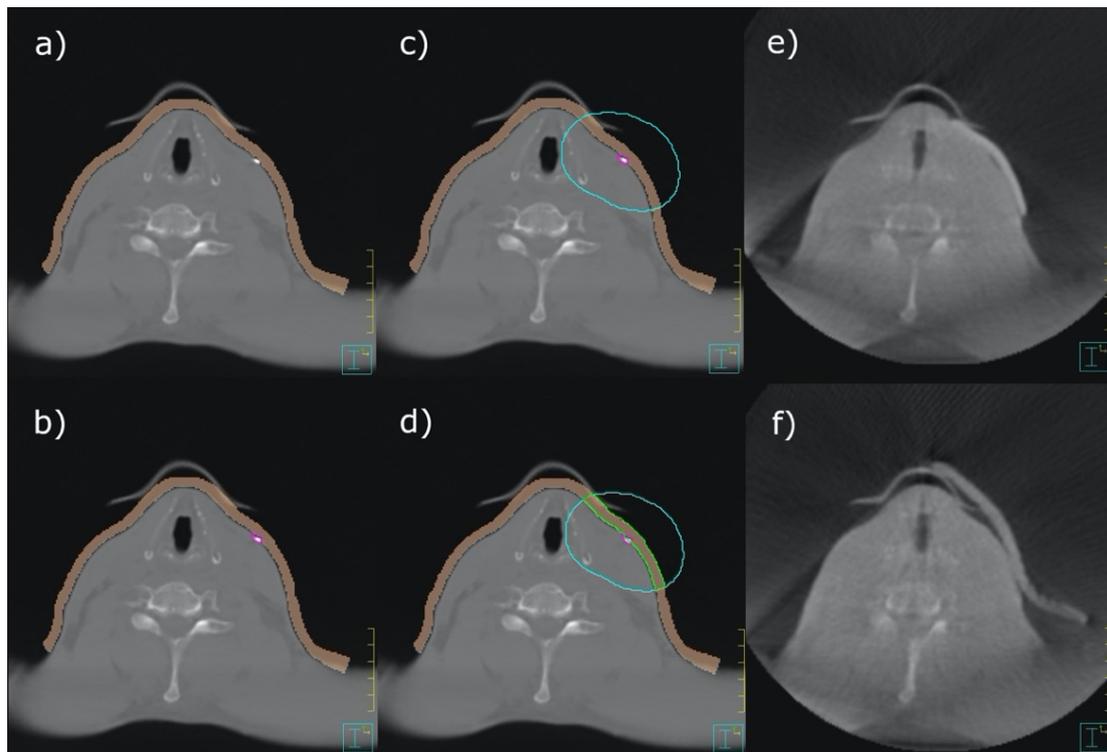


Abb. 13: Erstellung des individuellen Bolus im Bestrahlungsplanungssystem (a-d) und Vergleich von individuellem (e) und unangepasstem Bolus (f)

Quelle: Eigene Darstellung

2.4.4 Modellerstellung, Nachbearbeitung und Optimierung

Die aus dem BPS als DICOM-File exportierte, individuelle Bolus-Kontur wurde mithilfe der Slicing-Software „3-D-Slicer“ in ein STL-Format (Standard Triangulation Language, STL) umgewandelt. Die Oberfläche des Bolus-Volumens wird hierbei in ein Polygonnetz aus Dreiecksfacetten konvertiert. Die Bereitstellung der geometrischen Informationen in Form der STL-Schnittstelle ermöglicht die weitere Bearbeitung über eine 3D-Druck-Software.

Zur Vorbereitung des Bolus-Volumens auf den 3D-Druck wurde die STL-Datei mit der 3D-Modellierungssoftware „Autodesk Meshmixer“ bearbeitet. Diese ermöglicht die Oberflächenglättung des 3D-Druck-Objektes über eine Reduktion der oberflächlichen Dreiecksfacetten. Neben dem dadurch hervorgerufenen optischen Glättungseffekt kann dieser Bearbeitungsschritt die Dauer des 3D-

Drucks reduzieren und die Konformität der Auflagefläche verbessern. Die Glättung des virtuell erzeugten Bolus ist in Abb. 14 dargestellt.

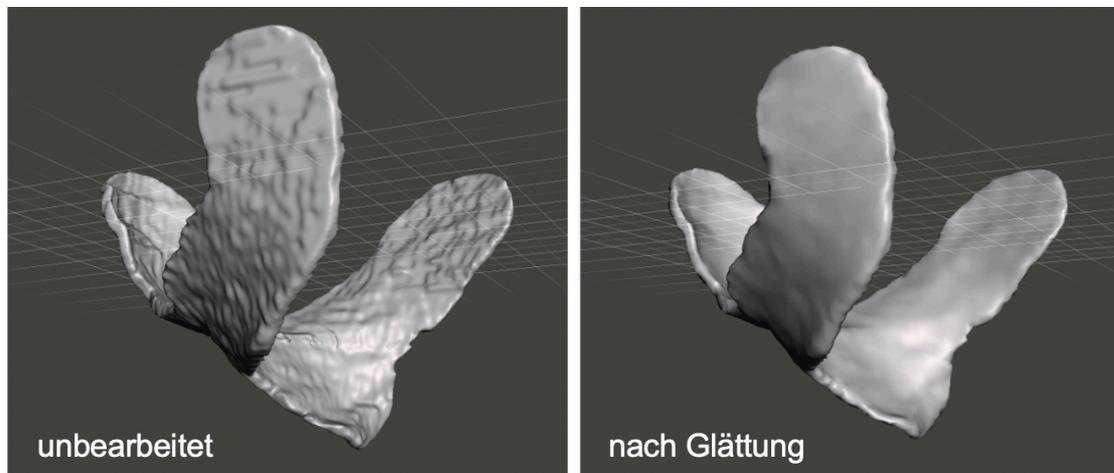


Abb. 14: Oberflächenglättung des virtuell erzeugten Bolus in der 3D-Modellierungs-Software

Quelle: Eigene Darstellung

2.4.5 Gussform-Herstellung (3-D-Druck) und Silikonguss

Die nachbearbeitete und optimierte Bolus-Kontur wurde mittels der Open-Source-Software „Ultimaker Cura“ in eine entsprechende Gussform umgewandelt. Dabei folgte die Software den Vorgaben des für diese Anwendung eingerichteten Druckprofils. In Tabelle 2 sind die einzelnen Parameter mit entsprechender Einstellung und Erklärung gelistet.

Tab. 2: Einstellungen des für die Gussform verwendeten Druckprofils

Parameter	Einstellung	Erklärung
Layer Hight	0,2 mm	Höhe der gedruckten Schicht
Wall Thickness	0,8 mm	Dicke der Wandschicht
Wall Line Count	2	Anzahl gedruckter Wandschichten
Top/Bottom Thickness	0,8 mm	Dicke von Dach- und Bodenplatte
Top/Bottom Layers	4	Anzahl der Dach-/Boden-Schichten

Infill Density	5 %	Dichte des Füllmaterials
Infill Pattern	gyroid	Muster der Füllung von Hohlräumen
Printing Temperature	205 °C	Temperatur der Düse
Build Plate Temperature	60 °C	Temperatur der Druckplatte
Enable Retraction	yes	Das Filament fährt sich über nicht zu bedruckender Fläche selbst ein
Print Speed	70 mm/s	Druckgeschwindigkeit
Z Hop When Retracted	yes	Bei Einzug des Filaments fährt die Druckplatte herunter
Enable Print Cooling	yes	Kühlventilatoren werden bei Druckvorgang eingeschaltet
Fan Speed	100 %	Ventilator-Auslastung
Build Plate Adhesion Type	brim	Eine breite Basis des Druckobjekts verhindert das Verziehen des Objektes

Über eine vertikale Ausrichtung der zu druckenden Gussform auf der Druckplatte in der Computer-Simulation konnten Überhänge reduziert werden. Ebenso wurde der zeit- und materialaufwendige Aufbau von Stützstrukturen reduziert. Die Öffnung zum Inneren der Gussform an der Haftfläche zur Druckplatte wurde zum späteren Einfüllen der Silikonmasse genutzt.

Undichtigkeiten in der Schale der Gussform wurden vor dem Eingießen des Silikons mit Schmelzklebstoff aus der Heißklebepistole verschlossen. Die Gussform wurde in einen Klemmschraubstock mit Kugelgelenk eingespannt und die Einfüllöffnung horizontal ausgerichtet, um das Überlaufen der flüssigen Silikonmischung zu verhindern. Es wurde ein additionsvernetzendes Dubliersilikon mit einer Dichte von $1,05 \text{ g cm}^{-3}$ und Silikonöl verwendet. Die beiden Silikonkomponenten wurden im Verhältnis 1:1 angesetzt. Das Gesamtmischungsverhältnis von Silikon zu Silikonöl betrug 70:30 % v/v. Anschließend wurde die Silikonmischung in die Gussform eingefüllt und eine Mindestdauer von 30 Minuten zur Vernetzung eingehalten, bevor die Gussform entfernt wurde. Um Masseverluste auszuschließen, wurde die von allen Komponenten benötigte Masse in der 3D-Drucksoftware berechnet und anhand

der Masse des fertigen Bolus überprüft. In Abbildung 15 ist der verwendete 3D-Drucker, eine gefüllte Gussform und ein fertiger Bolus dargestellt.

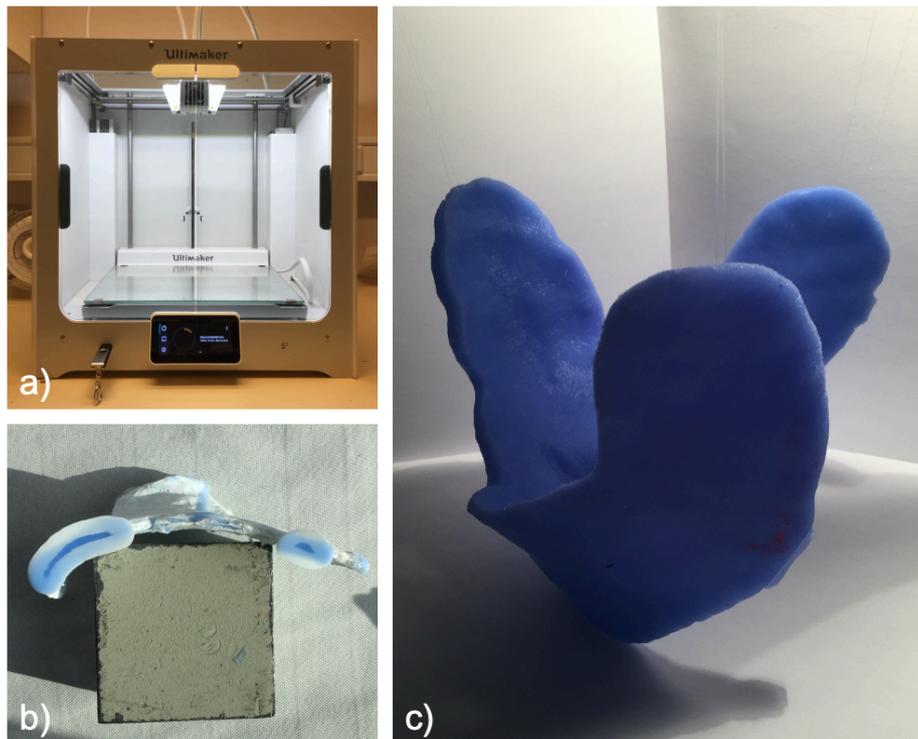


Abb. 15: Gussform-Herstellung im 3D-Drucker (a), Silikon-Guss (b) und fertiger Bolus (c)

Quelle: Eigene Darstellung

2.4.6 Filmdosimetrie

Es wurden drei aufeinanderfolgende Messungen unter Verwendung des konventionellen Bolus, drei weitere unter Verwendung des individuellen Bolus durchgeführt. Anschließend erfolgte die weitere Behandlung unter Verwendung des individuellen Bolus.

An drei im Bestrahlungsfeld liegenden Positionen wurden Dosis-Messungen mittels radiochromer Filme durchgeführt. Der Film mit einer Fläche von 10 x 8 Inch ($\approx 20 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$) wurde in Plättchen von 8 mm x 10 mm Fläche zugeschnitten. Aufgrund anisotroper Effekte beim Auslesen der Filme, die zu einer Verfälschung gemessener Dosiswerte beitragen, wurde durch Beschriftung die einheitliche Orientierung aller Zuschnitte gewährleistet (vgl. Abb. 16).

Anschließend wurden die Filme in eine Kunststoff-Folie eingefaltet und an den Enden mittels zweier Pflasterstreifen am Patienten fixiert. Ober- und unterhalb des Films wurde die Position markiert.

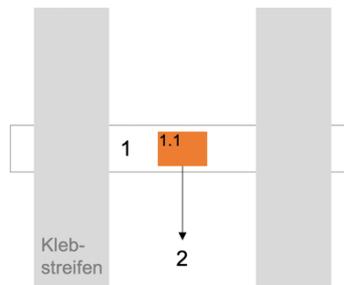


Abb. 16: Anbringung des radiochromen EBT3-Films
1: Cellophan-Folie; 2: radiochromer Film mit Beschriftung

Quelle: Eigene Darstellung

Mindestens einer der Messpunkte befand sich im erwarteten Hochdosisbereich, also direkt auf der sichtbaren OP-Narbe. Eine weitere Messung wurde im Bereich zu schonender, gesunder Haut durchgeführt. Kriterium zur Messung an diesen Stellen war, dass die Haut ausschließlich unter Verwendung des konventionellen Bolus bedeckt wurde. Die Lokalisation des dritten Messpunktes variierte abhängig von der Durchführbarkeit innerhalb dieser beiden Modalitäten.

An einem Bestrahlungstag wurden Metallkugel-Markierungen an den entsprechenden Positionen angebracht, um die Lage der Messpunkte zu dokumentieren. Dieses CT sowie zwei weitere CTs mit konventionellem und individuellem Bolus wurden mit Verlagerungsvektoren in das BPS übertragen.

2.4.7 Dosisbestimmung mittels Filmdosimetrie

Die für die Dosismessung verwendeten Filme wurden nach der Bestrahlung eine Woche lang lichtgeschützt bei Raumtemperatur gelagert. Vor der Digitalisierung wurde der Scanner Epson Expression 11000XL durch kontinuierliches Scannen aufgewärmt. Alle Filme eines Patienten wurden zusammen mit Referenzfilmen mit bekannter Dosis 0 Gy und 2 Gy unter konstanter Orientierung der langen Filmkante parallel zur Scanrichtung (Landscape) mittels eines Templates zentral im Scanner ausgerichtet. Es wurden jeweils drei konsekutive Scans durchgeführt

und die ersten beiden verworfen, um eine Stabilität des Scannersignals zu gewährleisten. Gescannt wurde unter Verwendung von Durchlichteinheit und drei Farbkanälen mit einer Auflösung von 150 dots per inch (dpi) ohne Verwendung jeglicher Korrekturen der Scannersoftware. Die Aufnahmen wurden im tagged image format (.tif) gespeichert.

Die Dosis wurde mittels der Software FilmQA Pro 2015 aus der optischen Dichte der Scans bestimmt. Dazu wurde eine Kalibrierkurve im Bereich von 0 Gy bis 8 Gy aus Filmen erstellt, die eine bekannte Dosis erhalten hatten. Die Dosisbestimmung der Messfilme erfolgte pixelweise mittels der Dreikanalmethode [85] und dem Once-Scan-Protokoll [86]. Der Mittelwert der Dosis über den zentralen quadratischen Bereich jedes Messfilmes wurde bestimmt und das arithmetische Mittel der jeweils drei Messungen mit gleichem Bolus als Dosiswert für die Patientendosimetrie zugrunde gelegt.

2.4.8 Bestimmung der Haut-Bolus-Abstände

Die Abstände zwischen Bolus und Haut wurden im BPS in der Transversalebene des markierten Messpunktes sowie der kranial und kaudal davon gelegenen Ebene ausgemessen. Aus den resultierenden drei Abstandswerten wurde ein Mittelwert gebildet. Das Pinnacle “Windowing Protocol Head” (Window: 326; Level: 900; L+W: 1226 RAW) wurde dazu genutzt.

3. Ergebnisse

Teile der Ergebnisse wurden vorab publiziert [87] und basieren auf dieser Arbeit. Die Erhebung der nachfolgend gelisteten Datensätze erfolgte über Microsoft Excel. Die statistische Analyse und Auswertung erfolgte über die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 26). Der dosimetrische Vergleich der Bolus-Techniken innerhalb der Patientenmessung (Kap. 3.4 - 3.5) erfolgte über einen t-Test für verbundene Stichproben. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Der Vergleich der Bolus-Haut-Abstände (Kap. 3.6) erfolgte über einen Wilcoxon-Test.

3.1 Gleichwertigkeit der Materialien

Die Dosis an der Oberfläche des Plattenphantoms änderte sich unter konventionellen und nach Gussverfahren hergestellten Boli nur unwesentlich. Unter konventionellem Bolus betrug sie im Mittel 101,5 cGy (SD = 1,8 cGy) und unter individuellem Bolus im Mittel 103,3 cGy (SD = 1,8 cGy). Die beiden Materialien konnten daher für den Dosisaufbau als vergleichbar angesehen werden.

3.2 Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses

Tabelle 3 zeigt die relative Oberflächendosis auf dem Plattenphantom nach Feldgröße und Oberflächen-Bolus-Abstand (jeweils als Mittelwert aus 3 gemessenen Dosen). Die angegebenen Relativedosen sind für jede Feldgröße bei direkt anliegendem Bolus (0 mm) auf 100 % normiert. Grafisch sind die Ergebnisse in Abbildung 17 dargestellt.

Es zeigte sich, dass die Dosisreduktion durch Bolus-Anhebung mit kleiner werdenden Feldern zunimmt. Während eine Bolus-Anhebung von 0 mm auf 5 mm bei einer Feld-Seitenlänge von 1 cm schon zu einem relativen Dosisverlust von 28,7 % führte, reduzierte sich die Dosis bei einer Feld-Seitenlänge von 2 cm lediglich um 4,3 %. Ebenfalls führte eine Bolus-Anhebung von 0 mm auf 10 mm in allen Fällen zu einer stärkeren relativen Dosisreduktion als eine weitere Anhebung von 10 mm auf 20 mm.

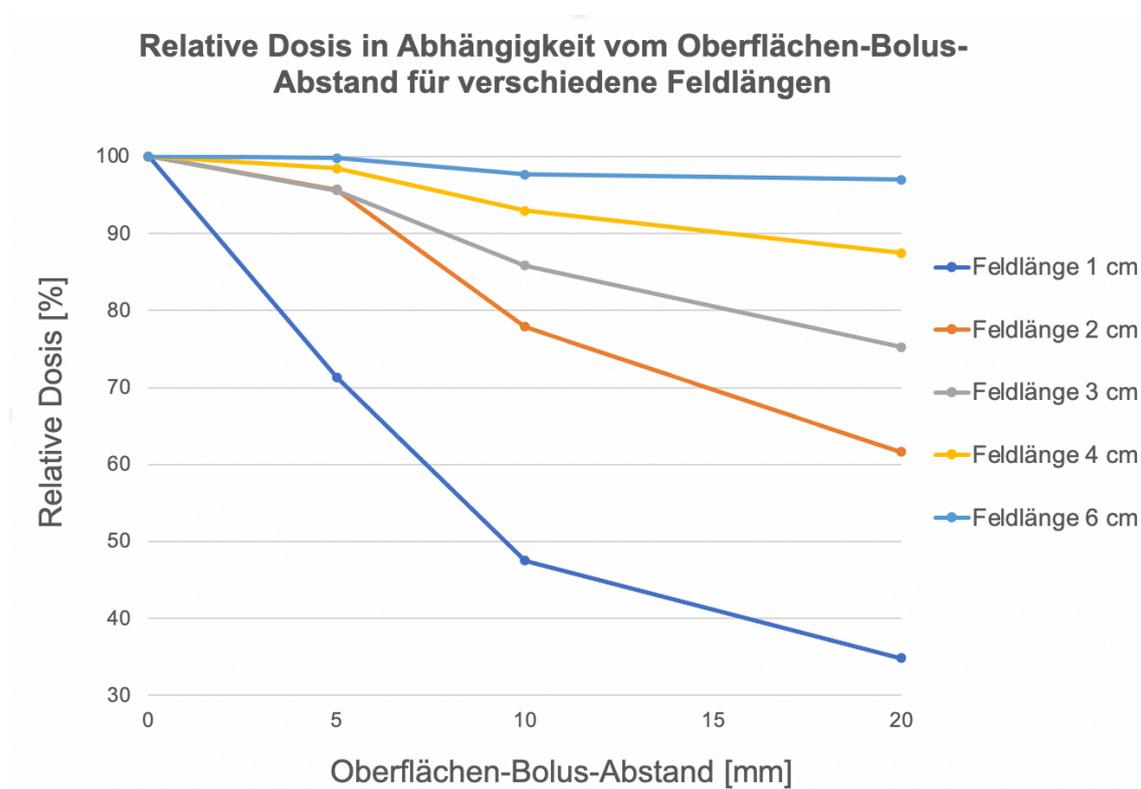


Abb. 17: Einfluss von Feldlänge und Oberflächen-Bolus-Abstand auf die oberflächliche Dosisreduktion am RW3 Slab Phantom

Tab. 3: Relative Dosisreduktion nach Feldgröße und Oberflächenabstand

Feldgröße	rel. Dosis bei Abstand 0 mm	rel. Dosisreduktion bei Abstand 5 mm	rel. Dosisreduktion bei Abstand 10 mm	rel. Dosisreduktion bei Abstand 20mm
[cm]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	100	71,30	47,51	34,85
2	100	95,71	77,88	61,64
3	100	95,61	85,84	75,25
4	100	98,46	92,97	87,46
6	100	99,80	97,64	97,00

3.3 Vergleich der Messtechniken

Anhand von Phantommessungen (Abb. 18) wurden verschiedene Messmittel analysiert. An den Messpunkten 1-3, 5, 9 und 10 zeigten sich unter den Messmitteln insgesamt konsistente Ergebnisse, während es an den übrigen Messpunkten (4, 6, 7, 8) zu stärkeren Abweichungen kam. Die relativ große Schwankungsbreite der EBT3-Filme an den Messpunkten 6 und 7 könnte auf eine Positionierung im Bereich eines Dosisgradienten hindeuten. Die TLDs zeigten über alle Messpunkte hinweg relativ geringe Schwankungsbreiten, während die MOSFET-Messungen an den Punkten 8 und 10 eine große Schwankungsbreite aufwiesen. Die Messergebnisse aus den verschiedenen Messmitteln sind in Tabelle 4 gelistet.

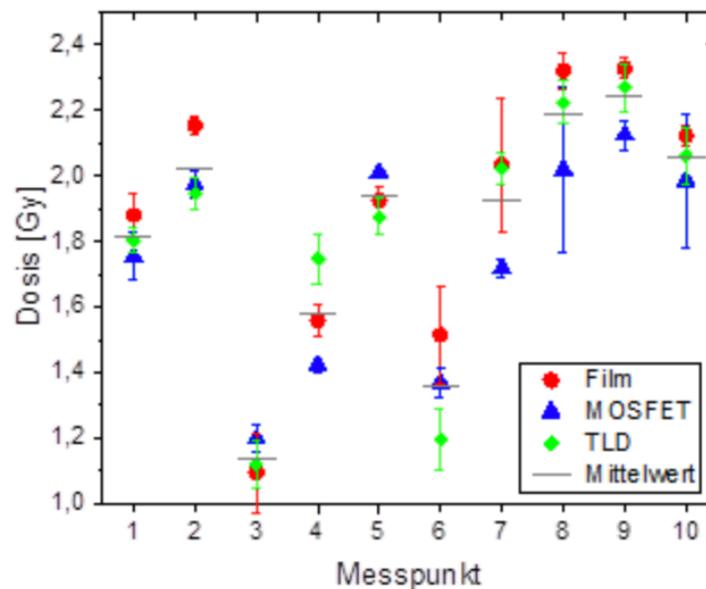


Abb. 18: Vergleich der Messtechniken EBT3-Film, MOSFET und TLD

Tab. 4: Messergebnisse aus den verschiedenen Messtechniken

Messpunkt	Film [cGy]	SD [cGy]	MOSFET [cGy]	SD [cGy]	TLD [cGy]	SD [cGy]
1	188,0	6,47	175,31	7,27	180,39	3,85
2	215,47	2,576	197,30	4,01	194,72	4,75
3	109,53	12,11	119,79	4,20	111,92	7,14
4	155,98	4,96	142,26	1,99	174,65	7,69
5	192,56	3,82	201,03	0,0	187,46	5,52
6	151,51	15,08	136,98	4,63	119,67	9,30
7	203,52	20,35	171,81	2,67	202,27	4,91
8	232,10	5,46	201,96	25,20	222,41	6,52
9	232,89	3,08	212,48	4,36	227,05	7,24
10	212,23	3,22	198,61	20,56	206,16	8,47

3.4 Dosiserhöhung in der Narben-Region

An insgesamt 30 unterschiedlichen Positionen konnte in der Narbenregion eine Oberflächendosis unter konventionellen und individuellen Boli bestimmt werden. Die in Tab. 5 (S. 45) aufgelisteten Dosen stellen jeweils einen Mittelwert aus drei filmdosimetrisch gemessenen Dosen dar.

Durch Division der Oberflächendosen unter konventionellem und individuellem Bolus ergibt sich eine relative Dosiserhöhung bzw. -erniedrigung. Im t-Test für verbundene Stichproben kann die Nullhypothese, nach welcher durch individuelle Bolus-Anpassung keine Dosiserhöhung erreicht werden kann, abgelehnt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Narbenregion durch Verwendung individueller Boli eine signifikante Dosiserhöhung um 2,45 % erreicht werden konnte (95%CI 0.0014-0.0477, $p=0.038$, $N=30$).

3.5 Schonung durch ausgesparte Bolus-Abdeckung

Es konnten insgesamt 37 unterschiedliche Positionen bestimmt werden, an denen durch Auflage individueller Boli eine Abdeckung gesunder Haut vermieden werden konnte (Schonung). Die in Tab. 6 (S. 46) dargestellten Dosen aus konventioneller und individueller Technik stellen jeweils einen Mittelwert aus drei filmdosimetrisch gemessenen Dosen dar.

Im t-Test für verbundene Stichproben zeigte sich, dass durch die ausgesparte Bolus-Abdeckung innerhalb des Bestrahlungsfeldes eine signifikante Dosisreduktion um 25,9 % auf zu schonender Haut erreicht werden konnte (95%CI 19.5-32.3, $p < 0,01$, $N=37$).

3.6 Verringerung der Bolus-Haut-Abstände

An 36 unterschiedlichen Messorten konnten Bolus-Haut-Abstände unter konventionellen Boli gemessen werden, während unter individuellen Boli 37 Messpunkte bestimmt werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 (S. 47) aufgeführt.

Der Median der Abstände (50. Perzentile) unter individuellen und konventionellen Boli unterschied sich dabei signifikant (3,5 mm vs. 7,9 mm, $p=0,001$). Durch individuelle Bolus-Anpassung konnte somit eine deutliche Abstandsreduktion (Δ Bolus-Haut-Abstand) erreicht werden.

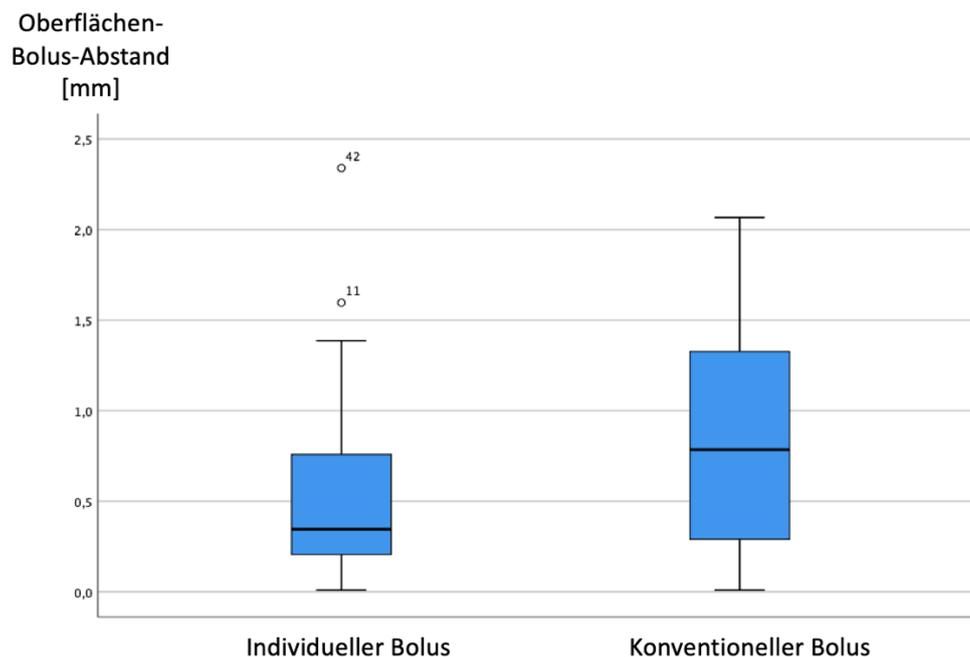


Abb. 19: Box-Plots der Oberflächen-Bolus-Abstände unter konventionellem und individuellem Bolus

Tab. 5: Dosiserhöhung in der Narben-Region

Patient/ Messpunkt	Dosis konventionelle Technik [cGy]	SD [cGy]	Dosis individuelle Technik [cGy]	SD [cGy]	Δ Dosis [cGy]
02/1	190,80	9,70	189,50	1,80	-1,30
03/1	175,60	2,10	195,20	4,30	19,60
05/1	180,60	15,60	189,20	5,90	8,60
06/1	184,20	10,60	173,80	10,80	-10,40
08/1	176,20	0,90	181,50	4,30	5,30
09/1	208,00	4,60	224,50	4,50	16,50
11/1	194,80	7,70	204,60	4,70	9,80
12/1	194,20	4,90	192,40	3,40	-1,80
13/1	178,50	11,30	183,60	6,00	5,10
14/1	196,20	19,60	201,30	10,00	5,10
15/1	210,00	2,40	207,00	5,20	-3,0
16/1	181,70	7,40	188,70	5,40	7,0
17/1	176,80	3,50	217,40	2,40	40,60
18/1	176,10	2,30	175,90	6,50	-0,20
19/1	203,50	4,10	200,20	13,80	-3,30
20/1	232,80	2,60	235,30	1,50	2,50
22/1	191,10	3,60	186,50	14,00	-4,60
23/1	202,20	7,40	204,60	3,00	2,40
25/1	186,70	3,80	187,60	1,10	0,90
05/2	165,70	7,50	156,30	3,20	-9,40
09/2	194,90	7,90	215,40	3,00	20,50
17/2	210,90	10,40	193,30	0,90	-17,60
19/2	204,80	8,80	217,90	2,70	13,10
21/2	186,90	8,10	202,40	4,10	15,50
23/2	206,30	2,10	208,60	3,40	2,30
25/2	191,60	4,90	187,40	31,10	-4,20
04/3	207,90	11,60	226,90	9,30	19,00
11/3	196,20	1,20	200,10	0,80	3,90
18/3	173,10	5,40	176,50	4,10	3,40
24/3	181,90	11,40	173,30	16,30	-8,60

Tab. 6: Schonung durch ausgesparte Bolus-Abdeckung

Patient/ Messpunkt	Dosis konventionelle Technik [cGy]	SD [cGy]	Dosis individuelle Technik [cGy]	SD [cGy]	Δ Dosis [cGy]
04/1	82,60	2,60	42,10	3,50	-40,50
07/1	54,60	1,70	38,40	8,60	-16,20
10/1	168,30	4,20	166,60	2,60	-1,70
24/1	187,90	8,90	168,60	6,00	-19,30
01/2	145,50	1,60	88,70	5,70	-56,80
04/2	45,20	4,80	46,10	6,10	0,90
06/2	158,30	3,80	96,40	7,40	-61,90
08/2	18,40	4,10	22,50	2,50	4,10
10/2	134,60	11,90	132,80	5,80	-1,80
11/2	179,60	4,20	93,00	1,30	-86,60
12/2	105,00	8,00	78,50	1,50	-26,50
13/2	187,80	7,90	90,60	0,70	-97,20
14/2	208,30	21,90	131,80	8,60	-76,50
15/2	161,40	11,30	128,20	3,50	-33,20
16/2	158,70	1,30	96,70	5,70	-62,00
18/2	9,20	1,40	8,90	0,80	-0,30
22/2	151,40	18,70	122,20	10,60	-29,20
24/2	175,70	4,40	120,70	2,60	-55,00
02/3	66,80	9,20	61,10	2,00	-5,70
03/3	177,70	5,80	179,30	2,70	1,60
05/3	119,40	13,00	76,10	0,90	-43,30
06/3	158,40	3,30	105,80	12,00	-52,60
07/3	100,50	13,00	44,50	1,20	-56,00
08/3	170,70	8,00	155,70	2,30	-15,00
09/3	155,10	4,80	132,70	14,00	-22,40
12/3	188,60	2,50	121,90	6,50	-66,70
13/3	185,00	6,60	118,2	6,20	-66,80
14/3	99,70	2,40	96,30	3,50	-3,40
15/3	164,40	5,20	96,30	0,50	-68,10
16/3	103,40	3,20	67,10	6,90	-36,30
17/3	153,00	10,70	141,70	23,70	-11,30
19/3	181,20	2,50	73,60	1,70	-107,60
20/3	217,30	3,40	176,60	4,70	-40,70
21/3	183,50	6,40	119,30	3,30	-64,20
22/3	193,00	5,50	153,00	11,40	-40,00
23/3	123,00	7,40	74,20	6,10	-48,80
25/3	117,00	5,20	59,50	4,2	-57,50

Tab. 7: Bolus-Haut-Abstände unter individuellem und konventionellem Bolus

Patient/ Mess- punkt	Bolus-Haut-Abstand individueller Bolus [cm]	Bolus-Haut-Abstand konventioneller Bolus [cm]	Δ Bolus-Haut- Abstand [cm]
1	0,01	0,01	0
2	0,03	0,07	-0,04
3	0,13	0,09	0,04
4	0,14	0,13	0,01
5	0,15	0,13	0,02
6	0,17	0,14	0,03
7	0,17	0,19	-0,02
8	0,20	0,27	-0,07
9	0,21	0,29	-0,08
10	0,21	0,29	-0,08
11	0,24	0,30	-0,06
12	0,25	0,34	-0,09
13	0,26	0,39	-0,13
14	0,29	0,40	-0,11
15	0,29	0,57	-0,28
16	0,31	0,59	-0,28
17	0,34	0,66	-0,32
18	0,34	0,75	-0,41
19	0,35	0,82	-0,47
20	0,36	0,86	-0,50
21	0,38	0,88	-0,50
22	0,46	0,96	-0,50
23	0,48	1,03	-0,55
24	0,53	1,05	-0,52
25	0,62	1,16	-0,54
26	0,63	1,31	-0,68
27	0,64	1,35	-0,71
28	0,75	1,42	-0,67
29	0,77	1,47	-0,70
30	0,84	1,52	-0,68
31	0,95	1,53	-0,58
32	1,02	1,69	-0,67
33	1,04	1,83	-0,79
34	1,17	1,94	-0,77
35	1,39	2,07	-0,68
36	1,60	0,07	1,53
37	2,34	-	-

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Arbeit

Nachdem Hull [88] Anfang der 1980er Jahre den 3D-Druck erfand, gelang 1992 mit der Patentanmeldung auf das Fused-Deposition-Modeling (FDM) durch Crump [89] die Entwicklung einer deutlich preisgünstigeren und breit verfügbaren 3D-Drucktechnik. Bei diesem Verfahren werden thermoplastische Polymere fadenförmig aus einer Druckerdüse extrudiert und zu einem dreidimensionalen Körper aufgeschichtet.

In der Strahlentherapie wird die Technik seit einiger Zeit vielfältig, unter anderem für die Erzeugung von individualisierten Phantomen, Brachytherapie-Applikatoren oder intraoralen Stents eingesetzt [90-92]. Die Anfertigung individueller Boli über 3D-Druck stellt ein weiteres Anwendungsgebiet dieser Technik dar. 3D-gedruckte Boli werden in der Regel als solides Produkt hergestellt und wurden bereits im Rahmen verschiedener Studien untersucht [93-95]. Ein wesentlicher Nachteil dieser Technik dürfte in Bezug auf Konformität und Komfort jedoch in der geringen Flexibilität der Boli liegen. Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Silikon-Guss-Verfahren konnte dieses Problem berücksichtigt und die Bolus-Herstellung dahingehend optimiert werden.

Dosimetrische Untersuchungen an 3D-konformalen und flexiblen Boli, bei denen gleichzeitig eine mögliche Hautschonung berücksichtigt wird, stehen in der Literatur bisher weitgehend aus. Die Vorteile 3D-konformaler Boli in Bezug auf die Genauigkeit der oberflächlichen Dosisapplikation konnten bisher zudem lediglich im Rahmen von Simulationen und Phantommessungen gezeigt werden [16-20].

Da unerwünschte Dosisverluste durch Haut-Bolus-Inkongruenzen mit kleinerer Feldgröße zunehmen, schien eine 3D-konformale Anpassung der Boli besonders für die VMAT im Kopf-Hals-Bereich interessant.

4.2 Bolus-Herstellung

Es konnte gezeigt werden, wie die Herstellung individueller Boli über FDM in Verbindung mit Silikon-Guss möglich und praktikabel ist. Die dazu notwendigen Einzelschritte konnten im Hinblick auf die virtuelle Erzeugung der Bolus-Kontur

aus dem BPS, die Herstellung einer Gussform über 3D-Bearbeitungsprogramme, die entsprechenden Druckprofileinstellungen sowie die Mischungsverhältnisse der Silikon-Guss-Komponenten optimiert werden. Den mit der Verwendung einhergehenden mechanischen Belastungen hielten die Boli dabei über den gesamten Behandlungszeitraum stand.

4.3 Phantom-Messungen

Durch Messungen an einem Plattenphantom konnte gezeigt werden, dass sowohl konventionell genutztes Bolus-Material als auch die für den Guss bestimmte Silikon-Mischung in Bezug auf den Dosisaufbau als äquivalent anzusehen sind. Am Phantom zeigte sich zudem, dass Hohlräume unter einem Bolus zu nicht-linearen Dosisreduktionen an der Phantomoberfläche führen und diese mit kleiner werdender Feldgröße näherungsweise exponentiell zunehmen. Die Messungen deuteten das Potential einer individuellen Bolus-Anpassung bei Kleinfeldbestrahlungen sowie bei intensitätsmodulierten Bestrahlungen mit einem hohen Anteil kleiner Feldöffnungen (z.B. VMAT) an.

Der Einsatz verschiedener Messmittel am RANDO-Phantom deutete Messungenauigkeiten radiochromer EBT3-Filme im Bereich von Dosisgradienten bei ansonsten geringer Messunsicherheit an. Die FilmDOSimetrie stellte sich für die vorliegende Fragestellung als geeignet und praktikabel heraus.

4.4 Patientenmessungen

Die Messungen unter konventionell genutzten und individuell gefertigten Bolus-Varianten ergaben für den Narbenbereich eine geringfügige, aber signifikante Erhöhung der Oberflächendosis um 2,45 %. Durch das individuelle Fertigungsverfahren konnte die unerwünschte Dosisbelastung auf gesunder Haut mit einer Dosisabnahme um 25,9 % erheblich verringert werden. Ebenfalls zeichnete sich eine konformalere Auflage der Boli ab, da im Wilcoxon-Test eine signifikante Verringerung der Haut-Bolus-Abstände in den zur Lagerungskontrolle erfolgten CBCTs gemessen werden konnte (3,5 mm vs. 7,9 mm).

4.5 Limitationen

Limitierender Faktor bei dem Versuch, eine lückenlose Bolus-Auflage zu erreichen, waren die zur Immobilisation verwendeten Lagerungsmasken, unter denen sich teilweise selbst Hohlräume befanden. Diese könnten durch Volumenänderungen des bestrahlten Zielvolumens, eine Abnahme von Schwellungen im Kopf-Hals-Bereich oder Lageveränderungen während der Maskenanpassung bewirkt worden sein. Der durch die Masken selbst hervorgerufene, minimale Dosisaufbaueffekt könnte die Aussage über einen rein Bolus-bedingten Dosisaufbau möglicherweise verfälschen.

Die Haut-Bolus-Abstände stellen einen Mittelwert aus den Messungen an drei benachbarten transversalen CT-Schnittebenen dar. In Bereichen großer Steigungsgefälle (z.B. Unterkiefer-Hals) könnte die Abstandsmessung in der Transversalebene andere Abstände suggerieren als sie aus der reellen orthogonalen Bestrahlungsrichtung tatsächlich zu erwarten gewesen wären.

4.6 Studienlage

Die verbesserte Konformität der individuell gefertigten Boli geht in dieser Arbeit aus der signifikanten Reduktion der Bolus-Haut-Abstände hervor. Damit gliedern sich die Ergebnisse in die Befunde anderer Autoren und vergleichbarer Studien ein [96-98]. Fujimoto et al. erreichten durch Anwendung 3D-konformaler Boli an einem Kopf-Phantom ohne Lagerungsmaske mit einer Reduktion der Bolus-Haut-Abstände um 6 mm (von 8 mm auf 2 mm) ein vergleichbares Resultat [99]. Obwohl vereinzelt teils erhebliche durch Bolus-Haut-Abstände bedingte Dosisreduktionen beschrieben werden [16, 100], erreichten wir durch Bolus-Anpassung in dieser Arbeit lediglich eine Dosissteigerung um 2,45 % im oberflächlichen Zielvolumen. Die Ergebnisse deuten an, dass die 3D-konformalen, flexiblen und die konventionellen Boli in Bezug auf den Dosisaufbau als vergleichbar angesehen werden können.

4.7 Ausblick

In der klinischen Routine erfolgt die Anpassung der Lagerungsmaske gleichzeitig mit der Anfertigung des Planungs-CTs. Die Herstellung des individuellen Bolus beruht auf den aus dem CT gewonnenen Daten, sodass die Bolus-Auflage unterhalb der Maske nachträglich nicht mehr möglich ist. Durch Volumenänderungen bedingte Hohlräume zwischen Maske und Hautoberfläche limitieren den Effekt der Bolus-Anpassung. Planung und Herstellung des Bolus wären auch über Daten aus 3D-Scans vor Anpassung der Lagerungsmaske möglich. Die Lage des Bolus unter der Maske könnte dann eine weitere Steigerung des Dosisaufbaus an der Oberfläche bewirken. Auf diese Möglichkeit wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, um die Abläufe innerhalb der klinischen Routine nicht zu verändern.

Dosisverluste in den Risikoarealen könnten Auswirkungen auf die Häufigkeit der Entstehung von Rezidiven haben. Hierzu wären klinische Studien erforderlich. Die durch Bolus-Anpassung erreichte Dosisersparung auf zu schonender Haut könnte ebenfalls klinisch anhand von Häufigkeit und Ausmaß unerwünschter Hautreaktionen erfasst werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein standardisiertes Verfahren zur Herstellung individueller Boli mithilfe von FDM und Silikon-Guss vorgestellt. Die Technik schien den Vorteil einer relativ preisgünstigen Bolus-Produktion vor Ort bei verhältnismäßig geringen Ansprüchen an infrastrukturelle Voraussetzungen in der Klinik zu bieten, auch wenn eine Untersuchung ökonomischer Aspekte nicht Ziel der Arbeit war. Gleichzeitig konnten flexible und für den Patienten möglicherweise komfortablere Boli erzeugt werden, die konformaler bzw. lückenloser auflagen als die konventionellen Modelle (Superflabs), eine geringfügige Dosiserhöhung im oberflächlichen Zielvolumen bewirkten und zudem eine deutliche Hautschonung ermöglichten. Über den gesamten Anwendungszeitraum hielten die Boli den mechanischen Belastungen stand, die mit der Behandlung der Patienten einhergingen.

Im Rahmen vorausgegangener Untersuchungen an einem Plattenphantom konnte die Äquivalenz der Materialien in Bezug auf den Dosisaufbau erwiesen werden, sodass die Zusammensetzung des von uns verwendeten Materials als sowohl mechanisch wie physikalisch geeignet angesehen werden konnte. Der Einfluss unterschiedlich großer Bolus-Hohlräume auf eine oberflächliche Dosisreduktion wurde am Plattenphantom ebenfalls abgeschätzt. Am RANDO-Phantom konnte ein geeignetes Messverfahren identifiziert werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen an 3D-konformalen Boli zeigten sich als mit der aktuellen Studienlage weitgehend kongruent. Eine weitere Optimierung der vorgestellten Technik könnte über die Verwendung von 3D-Scans der Kopf-Hals-Konturen erreicht werden, da dies eine Integration von Bolus- und Maskenanbringung ermöglicht. Hohlräume unter einer Lagerungsmaske hätten damit weniger Einfluss auf den Bolus-Haut-Abstand. Ebenso erscheint die klinische Evaluation der Rezidivhäufigkeit bzw. der Hautschonung als sinnvoll. Es könnte beispielsweise die Verhinderung akuter und chronischer Strahlenwirkungen an der sensiblen Kopf-Hals-Region quantifiziert werden.

Die vorgestellte 3D-Druck- und Gusstechnik zur Herstellung flexibler und 3D-konformaler Boli erscheint bei der Optimierung strahlentherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten vielversprechend.

6. Literaturverzeichnis

1. Giuliani M, McQuestion M, Jones J, Papadakos J, Le LW, Alkazaz N, et al. Prevalence and nature of survivorship needs in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*. 2016;38(7):1097-103.
2. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2020;18(7):873-98.
3. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *The oncologist*. 2010;15(9):994–1001.
4. Mendes R, Nutting C, Harrington K. Managing side effects of radiotherapy in head and neck cancer. *Hospital Medicine*. 2002;63(12):712-7.
5. Baudelet M, Van den Steen L, Tomassen P, Bonte K, Deron P, Huvenne W, et al. Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head & neck*. 2019;41(10):3594–603.
6. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):127–36.
7. Heukelom J, Fuller CD. Head and Neck Cancer Adaptive Radiation Therapy (ART): Conceptual Considerations for the Informed Clinician. *Seminars in Radiation Oncology*. 2019;29(3):258-73.
8. Plavc G, Strojjan P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials. *Radiology and oncology*. 2020;54(4):377-93.
9. Wang H, Mustafa A, Liu S, Liu J, Lv D, Yang H, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in Head and Neck Cancer: From Identification to Management. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10(1254):1-8.
10. von Witzleben A, Wang C, Laban S, Savelyeva N, Ottensmeier CH. HNSCC: Tumour Antigens and Their Targeting by Immunotherapy. *Cells*. 2020;9(9):1-30.
11. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(18):1529-37.
12. Liang J, Zhu X, Zeng W, Yu T, Fang F, Zhao Y. Which risk factors are associated with stomal recurrence after total laryngectomy for laryngeal cancer? A meta-analysis of the last 30 years. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2020;86(4):502–12.
13. Kudchadker RJ, Antolak JA, Morrison WH, Wong PF, Hogstrom KR. Utilization of custom electron bolus in head and neck radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2003;4(4):321-33.
14. Moyer RF, King GA, Hauser JF. Lead as surface bolus for high-energy photon and electron therapy. *Medical Physics*. 1986;13(2):263-6.
15. Major G. Strahlenschutz. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, editors. *Medizinische Physik Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin: Springer; 2018. p. 92-3.

16. Boman E, Ojala J, Rossi M, Kapanen M. Monte Carlo investigation on the effect of air gap under bolus in post-mastectomy radiotherapy. *Physica Medica*. 2018;55:82-7.
17. Kong M, Holloway L. An investigation of central axis depth dose distribution perturbation due to an air gap between patient and bolus for electron beams. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*. 2007;30(2):111-9.
18. Sharma SC, Johnson MW. Surface dose perturbation due to air gap between patient and bolus for electron beams. *Medical Physics*. 1993;20(2):377-8.
19. Behrens CF. Dose build-up behind air cavities for Co-60, 4, 6 and 8 MV. Measurements and Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*. 2006;51(22):5937-50.
20. Li XA, Yu C, Holmes T. A systematic evaluation of air cavity dose perturbation in megavoltage x-ray beams. *Medical Physics*. 2000;27(5):1011-7.
21. Lin MH, Li J, Price RA, Wang L, Lee CC, Ma CM. The dosimetric impact of dental implants on head-and-neck volumetric modulated arc therapy. *Physics in medicine and biology*. 2013;58(4):1027-40.
22. Nisce LZ. Finger-Cot Water Bolus for Electron-Beam Therapy. *Radiology*. 1968;91(2):388-90.
23. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(2):122-37.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):1-31.
25. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ. Alcohol and Tobacco Use Prediagnosis and Postdiagnosis, and Survival in a Cohort of Patients with Early Stage Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, and Larynx. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18(12):3368-74.
26. Syrjanen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Annals of Oncology*. 2010;21(Supplement 7):vii243-vii5.
27. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, Walline HM, Komarek C, Feng FY, et al. Nonendemic HPV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Association With Poor Prognosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2014;88(3):580-8.
28. Hitt MM, Allday MJ, Hara T, Karran L, Jones MD, Busson P, et al. EBV gene expression in an NPC-related tumour. *The EMBO journal*. 1989;8(9):2639-51.
29. Klein E, Kis LL, Klein G. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. *Oncogene*. 2007;26(9):1297-305.
30. Zhang JX, Chen HL, Zong YS, Chan KH, Nicholls J, Middeldorp JM, et al. Epstein-Barr virus expression within keratinizing nasopharyngeal carcinoma. *Journal of medical virology*. 1998;55(3):227-33.
31. Stöver I, Feyer P. *Praxismanual Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin: Springer; 2008.
32. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2018;30(4):1-15.
33. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. 3 ed. Geneva 2019.

34. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao WK, Esther, Jiang B, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4297-301.
35. Göttgens E-L, Ostheimer C, Pan P, Bussink J, Hammond EM. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *The British Journal of Radiology*. 2018;92(1093):1-10.
36. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(1):24-35.
37. Ständige Impfkommision. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2018.
38. Gillison MLC, Anil K. Anderson, William F., Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(29):3235-42.
39. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transaction of The Royal Society B Biological Sciences*. 2017;372(1732):1-15.
40. Moll I. *Duale Reihe Dermatologie*. 7 ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
41. Remmert S, Rottmann M, Reichenbach M, Sommer K, Friedrich H-J. Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2001;80(1):27-35.
42. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(20):1753–74.
43. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. Head and Neck Cancers 2020.
44. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Reprint of "Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Oral oncology*. 2021;113.
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 017/076OL 2019 [Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>]
46. Grénman R. Principles and Techniques of Neck Dissection. In: Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley PJ, Iurato S, editors. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Berlin: Springer; 2010. p. 695.
47. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing Neck Dissection Terminology: Official Report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1991;117(6):601–5.
48. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2008;134(5):536-8.

49. Atiyah RA, Krespi YP, Hidvegi D, Sisson GA. The Mechanical Spread of Viable Tumor during Surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1986;94(3):278–81.
50. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: Incidence and impact. *Head & Neck*. 1999;21(6):560–5.
51. Yoskovitch A, Hier MP, Okrainec A, Black MJ, Rochon L. Skin Metastases in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001;124(3):248–52.
52. Lohr F, Wenz F. *Strahlentherapie kompakt*. 2 ed. München: Elsevier; 2007.
53. Jäkel O, Karger CP. Physikalische Grundlagen. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2017. p. 40-5.
54. Kellerer AM, Rossi HH. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiation Research*. 1978;75:471-88.
55. Weber K-J, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannenmacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin: Springer; 2013. p. 48-50.
56. Münter M, Weber K-J. Strahlenbiologie. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2017. p. 39-40.
57. Jäkel O, Karger CP. Grundlagen des Strahlenschutzes. In: Reiser MK, Fritz-Peter Debus, Jürgen, editor. *Duale Reihe Radiologie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2017. p. 68.
58. Münter M, Weber K-J. Strahlenbiologie. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2017. p. 49-50.
59. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*. 1991;21(1):109–22.
60. Wong RKS, Bensadoun R-J, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(10):2933–48.
61. Pignol J-P, Vu TTT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective Evaluation of Severe Skin Toxicity and Pain During Postmastectomy Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*. 2015;91(1):157-64.
62. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2019;134:1-9.
63. Pignon J-P, Maître AI, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;92(1):4–14.
64. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(6):567–78.
65. Mazon JJ, Crook JM, Benck V, Marinello G, Martin M, Raynal M, et al. Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1990;19(6):1369-76.

66. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2019;53:95-106.
67. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. *Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin: Springer; 2013.
68. Brahme A, Roos J-E, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 1982;27(10):1221–9.
69. Major G. Strahlenschutz. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, editors. *Medizinische Physik Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin: Springer; 2018. p. 506.
70. Flentje M, Würschmidt F, Riecken S, Frenzel T. Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern 2018. Available from: https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/06/201806_LL_IMRT_final.pdf.
71. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*. 2007;35(1):310–7.
72. Hartmann G, Schlegel W. Physikalische Grundlagen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin: Springer; 2013. p. 37.
73. Krieger H. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. 6 ed. Berlin: Springer; 2019.
74. Krieger H. *Strahlungsmessung und Dosimetrie*. 2 ed. Wiesbaden: Springer; 2013.
75. Halperin EC. *Principals and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
76. Osinga-Blättermann J-M. Messung von Strahlung. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, editors. *Medizinische Physik Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik*. Berlin: Springer; 2018. p. 30-5.
77. Callens M, Crijns W, Simons V, De Wolf I, Depuydt T, Maes F, et al. A spectroscopic study of the chromatic properties of GafChromicTMEBT3 films. *Medical Physics*. 2016;43(3):1156-66.
78. Ashland. 2021 [Available from: <http://www.gafchromic.com/gafchromic-film/radiotherapy-films/EBT/index.asp>]
79. Soubra M, Cygler J, Mackay G. Evaluation of a dual bias dual metal oxide-silicon semiconductor field effect transistor detector as radiation dosimeter. *Medical physics*. 1994;21(4):567–72.
80. Ramaseshan R, Kohli KS, Zhang TJ, Lam T, Norlinger B, Hallil A, et al. Performance characteristics of a microMOSFET as an in vivo dosimeter in radiation therapy. *Physics in medicine and biology*. 2004;49(17):4031–48.
81. Qi ZY, Deng XW, Huang SM, Shiu A, Lerch M, Metcalfe P, et al. Real-time in vivo dosimetry with MOSFET detectors in serial tomotherapy for head and neck cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(5):1581–8.
82. Koivisto JH, Wolff JE, Kiljunen T, Schulze D, Kortensniemi M. Characterization of MOSFET dosimeters for low-dose measurements in maxillofacial anthropomorphic phantoms. *Journal of applied clinical medical physics*. 2015;16(4):266–78.
83. Reft C. Point Detectors for Determining and Verifying 3D Dose Distributions. In: Mijnheer B, editor. *Clinical 3D Dosimetry in Modern Radiation Therapy*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2018. p. 88-9.

84. ALDERSON SW, LANZL LH, ROLLINS M, SPIRA J. An instrumented phantom system for analog computation of treatment plans. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine.* 1962;87:185–95.
85. Micke A, Lewis DF, Yu X. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Medical physics.* 2011;38(5):2523–34.
86. Lewis D, Micke A, Yu X, Chan MF. An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan. *Medical physics.* 2012;39(10):6339–50.
87. Pollmann S, Toussaint A, Flentje M, Wegener S, Lewitzki V. Dosimetric evaluation of commercially available flat vs. self-produced 3D-conformal silicone boluses for the head and neck region *Frontiers in Oncology.* 2022;12.
88. Hull CW, inventor Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. U.S. patent 4.575.330. 1986.
89. Crump SS, inventor, Apparatus and method for creating three-dimensional objects. U.S. patent 5.121.329. 1992.
90. Zavan R, McGeachy P, Madamesila J, Villarreal-Barajas J-E, Khan R. Verification of Acuros XB dose algorithm using 3D printed low-density phantoms for clinical photon beams. *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* 2018;19(3):32-43.
91. Woods K, Ayan AS, Woollard J, Gupta N. Quality assurance for a six degrees-of-freedom table using a 3D printed phantom. *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* 2018;19(1):115-24.
92. Zhao Y, Moran K, Yewondwossen M, Allan J, Clarke S, Rajaraman M, et al. Clinical applications of 3-dimensional printing in radiation therapy. *Medical Dosimetry.* 2017;42(2):150-5.
93. Pugh R, Lloyd K, Collins M, Duxbury A. The use of 3D printing within radiation therapy to improve bolus conformity: a literature review. *Journal of Radiotherapy in Practice.* 2017;16(03):319–25.
94. Ricotti R, Vavassori A, Spoto R, Ciardo D, Pansini F, Bazani A, et al. Dosimetric properties of 3D-printed flat bolus for external radiotherapy. *Physica Medica.* 2016;32:e1-e70.
95. Su S, Moran K, Robar JL. Design and production of 3D printed bolus for electron radiation therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* 2014;15(4):194–211.
96. Dai G, Xu X, Wu X, Lei X, Wei X, Li Z, et al. Application of 3D-print silica bolus for nasal NK/T-cell lymphoma radiation therapy. *Journal of radiation research.* 2020;61(6):920–8.
97. Baltz GC, Chi PM, Wong PF, Wang C, Craft DF, Kry SF, et al. Development and validation of a 3D-printed bolus cap for total scalp irradiation. *Journal of applied clinical medical physics.* 2019;20(3):89–96.
98. Park K, Park S, Jeon MJ, Choi J, Kim JW, Cho YJ, et al. Clinical application of 3D-printed-step-bolus in post-total-mastectomy electron conformal therapy. *Oncotarget.* 2017;8(15):25660–8.
99. Fujimoto K, Shiinoki T, Yuasa Y, Hanazawa H, Shibuya K. Efficacy of patient-specific bolus created using three-dimensional printing technique in photon radiotherapy. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB).* 2017;38:1–9.

100. Chung J, Kim J, Kim I. Surface dose measurements from air gaps under a bolus by using a MOSFET dosimeter in clinical oblique photon beams. *Journal of the Korean Physical Society*. 2012;61:1143–7.

I Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D conformal radiation therapy
BPS	Bestrahlungsplanungssystem
CBCT	Cone Beam-Computertomographie
CT	Computertomographie
DICOM	digital imaging and communications in medicine
EBT	external beam therapy
ERND	extended radical neck dissection
FDM	fused deposition modeling
Gl.	Glandula
GTV	gross target volume
Gy	Gray
IMRT	intensity modulated radiation therapy
IORT	intraoperative radiation therapy
keV	Kilo-Elektronenvolt
LET	Linearer Energietransfer
M.	Musculus
MeV	Mega-Elektronenvolt
MLC	multi leaf collimator
MOSFET	Metall-Oxid-Halbleiter-Feldeffekttransistor
MRND	modified radical neck dissection
MU	monitor unit
ND	neck dissection
PDA	Polydiacetylen
RND	radical neck dissection
SF	survival fraction
SLD	sublethal damage, sublethaler Schaden
SND	selective neck dissection
STL	standard triangulation language
TD	Toleranzdosis
TLD	thermoluminescent detector
VMAT	volumetric modulated arc therapy

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lymphknotenlevel nach Robbins/Gregoire	7
Abbildung 2:	Inzisionstechniken für die Neck Dissection	9
Abbildung 3:	Linear-quadratische Beziehung zwischen Dosis und Überlebensrate	10
Abbildung 4:	Sliding-Window-IMRT (links) vs. Step-and-Shoot-IMRT (rechts)	16
Abbildung 5:	Perkutane Tiefendosiskurve ultraharter Photonenstrahlung im Wasserphantom. Aufbaubereich von Tiefe Null bis Dosismaximum D_{max} ; rel. TDK: relative Dosis in Prozent bezogen auf D_{max} ; $D_{oberfl.}$: relative Oberflächendosis; d_{max} : Maximumtiefe; d_{50} : Halbwerttiefe	18
Abbildung 6:	Pro und Contra des Einsatzes konventioneller (gelber Bolus) und 3D-konformaler Boli (blauer Bolus)	20
Abbildung 7:	Polymerisationsreaktion der Diacetylen-Monomere zu Polydiacetylen	22
Abbildung 8:	Typischer Temperaturverlauf (T) einer Glowkurve (G) mit zugehörigen Peaks der Lichtströme (1-4); (P = Preannealzone, L = Lesezone, A = Annealzone, K = Kühlbereich)	24
Abbildung 9:	MOSFET-Messung zum Vergleich der Materialien am Plattenphantom	28
Abbildung 10:	Versuchsaufbau zur Abschätzung des Abstands- und Feldgrößeneinflusses auf die Dosisreduktion	29
Abbildung 11:	Messpunkte im Kopf-Hals-Bereich des RANDO-Phantoms	30
Abbildung 12:	Arbeitsschritte von der Bolus-Herstellung bis zur Messung am Patienten	31
Abbildung 13:	Erstellung des individuellen Bolus im Bestrahlungsplanungssystem (a-d) und Vergleich von individuellem (e) und unangepasstem Bolus (f)	34
Abbildung 14:	Oberflächenglättung des virtuell erzeugten Bolus in der 3D-Modellierungs-Software	35
Abbildung 15:	Gussform-Herstellung im 3D-Drucker (a), Silikon-Guss (b) und fertiger Bolus (c)	37
Abbildung 16:	Anbringung des radiochromen EBT3-Films 1: Cellophan-Folie; 2: radiochromer Film mit Beschriftung	38

Abbildung 17:	Einfluss von Feldlänge und Oberflächen-Bolus-Abstand auf die oberflächliche Dosisreduktion am RW3 Slab Phantom	41
Abbildung 18:	Vergleich der Messtechniken EBT3-Film, MOSFET und TLD	42
Abbildung 19:	Box-Plot der Oberflächen-Bolus-Abstände unter konventionellem und individuellem Bolus	44

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Spezifische Strahlenfolgen an Haut, Hautanhangsgebilden und Bindegewebe mit Toleranzdosis aus Stöver, Imke; Feyer, Petra (Hrsg.): Praxismanual Strahlen-therapie. 2. Auflage 2008, Berlin, Springer, S. 31-32	14
Tabelle 2:	Einstellungen des für die Gussform verwendeten Druckprofils	35
Tabelle 3:	Relative Dosisreduktion nach Feldgröße und Oberflächenabstand	41
Tabelle 4:	Messergebnisse aus den verschiedenen Messtechniken	43
Tabelle 5:	Dosiserhöhung in der Narben-Region	45
Tabelle 6:	Schonung durch ausgesparte Bolus-Abdeckung	46
Tabelle 7:	Bolus-Haut-Abstände unter individuellem und konventionellem Bolus	47

IV Votum der Ethik-Kommission



Ethik-Kommission
der Universität Würzburg



Ethik-Kommission • Josef-Schneider-Str.4, C12 • 97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Michael Flentje
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Ethik-Kommission
Josef-Schneider-Str. 4, C12
97080 Würzburg

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Jahns
Geschäftsführerin: K. Reith, Ass. Jur.
Dr. A. Dreykluft
Sekretariat: S. Schmidt, A. Meister, A. Metzger
Telefon 0049 (0)931 31 48315
Telefax 0049 (0)931 31 87520
ethikkommission@uni-wuerzburg.de
www.ethik-kommission.medizin.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 19.10.2021/me

bei Schriftwechsel bitte angeben: **20210706 02**

Retrospektive Datenauswertung

Projekt: Dosimetrische Analyse 3D-konformaler Boli für den Hals-Kopf-Bereich

Sehr geehrter Herr Prof. Flentje,

zu Ihrer Anfrage vom 06.07.2021 zur retrospektiven Auswertung von Patienten- oder Untersuchungsdaten und deren Verwendung in Promotionsarbeiten oder in Publikationen nimmt die Ethik-Kommission wie folgt Stellung:

Grundsätzlich gilt bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen, dass keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission nach geltendem Recht erforderlich ist.

Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen bestehen keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten für den Zeitraum 06/2020 - 10/2020.

Beachten Sie bitte, dass Ergebnisse dieser Auswertung ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht/publiziert werden dürfen.

Es obliegt dem verantwortlichen Untersucher dafür Sorge zu tragen, dass Auswertung und Publikation mit dem Einverständnis der Klinik-/Institutsleitung unter Beachtung der Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erfolgen, dass lediglich Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung einschlägiger rechtlicher Vorgaben, als auch berufsethischer Aspekte generiert wurden und geltende Datenschutzbestimmungen eingehalten werden. Zusätzlich verweisen wir auf die einschlägigen Vorgaben zum Umgang mit Patientendaten am UKW.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Roland Jahns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ausgefertigt im Auftrag

Ass. jur. Katharina Reith
Geschäftsführerin der Ethik-Kommission

V Publikationen

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist nach Durchlaufen eines Peer-Review-Verfahrens die folgende Publikation entstanden:

Pollmann S, Toussaint A, Flentje M, Wegener S and Lewitzki V (2022) Dosimetric Evaluation of Commercially Available Flat vs. Self-Produced 3D-Conformal Silicone Boluses for the Head and Neck Region. *Front. Oncol.* 12:881439. doi: 10.3389/fonc.2022.881439

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Flentje danken für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur Nutzung von Ressourcen und Räumlichkeiten der Klinik sowie die stets schnelle, freundliche und unkomplizierte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Urs Müller-Richter möchte ich herzlich für die Übernahme des Koreferates danken.

Ganz besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Victor Lewitzki für die hervorragende Betreuung, die Unterstützung in allen Belangen sowie die gewährten Einblicke in die tägliche Arbeit, die für mich sehr lehrreich waren.

Frau Dr. rer. nat. Sonja Wegener gilt mein weiterer besonderer Dank für die tatkräftige Unterstützung und Hilfe in allen Fragen bezüglich meiner Dissertation, dem wissenschaftlichen Arbeiten und weit darüber hinaus.

Herrn André Toussaint danke ich herzlich für die stetige Hilfe in allen Belangen, von der virtuellen Modellerstellung des Bolus über den 3D-Druck bis hin zum Silikonguss.

Frau Viktoria Rücker vom Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg danke ich für die kompetente und herzliche statistische Beratung.

Herrn Dr. med. Bernhard Pollmann danke ich herzlich für die mir langjährig entgegengebrachte Unterstützung.

Vor allem aber danke ich meiner Familie und meiner lieben Freundin Karoline für die stetige, geduldige und motivierende Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Lebenslauf