

Aus dem Institut/der Klinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inter-/ intrafraktionelle Variationen und dosimetrische Auswirkungen  
bei der Bestrahlung von Prostatakarzinomen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Axel Joswig

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung:</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Prostatakarzinom .....	8
1.2 Strahlentherapie der Prostata .....	10
1.2.1 Brachytherapie .....	10
1.2.2 Perkutane Strahlentherapie .....	10
1.2.3 IMRT.....	11
1.2.4 IGRT .....	13
1.3 Fragestellung der Arbeit .....	14
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Patienten .....	15
2.2 Tomotherapie.....	16
2.3 Planned Adaptive.....	19
2.4 Messungen .....	22
2.5 Dosisverteilungen und abgeleitete Parameter.....	27
2.6 Deskriptive Statistik .....	27
2.6.1 Sicherheitssaumberechnungen .....	27
2.6.2 Interfraktionelle Dosisberechnung.....	29
2.6.3 Intrafraktionelle Dosisberechnung.....	30
2.6.4 LAWs der Prostata .....	30
2.7 Statistische Berechnungen und Analyse .....	32
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
3.1 Vergleich (Validierung) von Prostataverschiebungen mittels Marker und Organkontur....	32
3.2 Interfraktionelle Prostatabewegung.....	35
3.2.1 Prostatabewegung entlang der Raumachsen x, y, z .....	35
3.2.2 Sicherheitssäume der Prostata bei marker- und knochenkonturbasierter Registrierung .....	40
3.3 Dosisverteilung bei marker- und knochenkonturbasierter Registrierung.....	41
3.3.1 Prostata.....	41
3.3.2 Rektum.....	43

3.3.3 Rektumhinterwand .....	44
3.3.4 Harnblase .....	45
3.4 Gesamtdosis von Prostata, Rektum und Rektumhinterwand.....	46
3.5 Intrafraktionelle Prostataverschiebung .....	46
3.6 Intrafraktionelle Dosisverteilung der Prostata .....	58
3.7 LAWs.....	59
3.8 Einflussfaktoren auf Prostatamotilität .....	59
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1 Die Bedeutung des Einsatzes von Goldmarkern .....	61
4.1.1 Sicherheitssäume.....	61
4.1.2 Dosis .....	62
4.1.3 Nebenwirkungen der Markerimplantation .....	64
4.1.4 Ansatz zur Minimierung von Ausreißern bei knochenbasierter IGRT .....	65
4.2 Bewegung der Prostata während der Bestrahlung und ihre Auswirkungen .....	66
4.3 Einflussfaktoren auf Prostatabewegung .....	68
4.4 LAWs.....	69
4.5 Limitationen der Studie .....	70
4.6 Ausblick.....	70
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>78</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>79</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CBCT	-	cone beam-Computertomographie / digitale Volumentomographie
CT	-	Computertomographie
CTV	-	clinical target volume
DVH	-	Dosisvolumenhistogramm
GTV	-	gross tumor volume
IGRT	-	image-guided radiation therapy / bildgesteuerte Strahlentherapie
IMRT	-	intensity-modulated radiation therapy / intensitätsmodulierte Strahlentherapie
kVCT	-	kilovoltage-Computertomographie
LAWs	-	Lymphabflusswege
MVCT	-	Megavoltage-Computertomographie
PSA	-	prostata-spezifisches Antigen
PTV	-	planning target volume

## **Zusammenfassung:**

Bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms spielt die Positionierung der Prostata vor der Bestrahlung eine entscheidende Rolle, um dem Karzinom eine hohe Strahlendosis zuzuführen und das umliegende Gewebe zu schonen. Dafür wird mit Hilfe einer Bildgebung die Lage der Prostata direkt oder indirekt detektiert und dann an den Bestrahlungsplan angepasst (bildgesteuerte Strahlentherapie - IGRT). Häufig werden heutzutage Goldmarker in die Prostata implantiert, welche dann zur Detektion ebendieser verwendet werden. Die Implantation der Marker stellt dabei einen invasiven, mit Kosten und personellem Aufwand verbundenen Prozess dar. Um die Notwendigkeit der Markerimplantation zu evaluieren, untersuchten wir die Strahlendosisverteilung von Prostata, Rektum, Rektumhinterwand und Harnblase bei zwei Patientengruppen. Zusätzlich wurde die Prostatamotilität zwischen und während den Bestrahlungen überprüft.

In die Untersuchung wurden 58 Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen. Den Patienten der ersten Gruppe wurden Marker in die Prostata implantiert, bei der zweiten Gruppe wurde die Organlage passiv an Hand der Beckenknochen ermittelt. Die Markergruppe umfasste davon 15 Patienten, die knochenkonturbasierte Gruppe 43 Patienten. Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 80 Jahre (Mittelwert: 70 Jahre  $\pm$  7,4 Jahre). Insgesamt wurden 480 Bestrahlungsfractionen analysiert, davon 337 bei Patienten ohne Goldmarker und 143 bei Patienten mit Goldmarkern. Als Strahlentherapiegerät wurde die Tomotherapie (Accuray, Sunnyvale, Vereinigte Staaten) verwendet. Als IGRT-Verfahren wurde eine Megavoltage-Computertomographie (MVCT) angewandt. Zur Auswertung der einzelnen Bestrahlungen wurde das Softwaremodul Planned Adaptive des Tomotherapiesystems genutzt.

Der Einsatz von Goldmarkern erhöhte die Genauigkeit der Bestrahlung entlang der y-Achse um 4,5mm gegenüber der knochenbasierten Methode. Für die Markergruppe ergab sich eine signifikant höhere Abdeckung der Prostata um  $\sim$  2Gy bei gleicher Belastung des Rektums und der Rektumhinterwand im Hochdosisbereich, geringer Absenkung im Niedrigdosisbereich und verringerter Strahlenexposition der Harnblase im Vergleich zur knochenkonturbasierten Gruppe. Ebenso ließ sich zeigen, dass die intrafraktionelle Prostatamotilität keinen signifikanten Einfluss auf die Abdeckung der Prostata ausübte. Als wichtigster Einflussfaktor auf die Prostatamotilität hat sich die Differenz von Plan- und online Rektumvolumen ergeben.

Der Hauptvorteil der Marker liegt in der Reduzierung von Ausreißern in vertikaler Richtung mit einer geringfügig verbesserten Strahlenabdeckung der Prostata. Zur Minimierung der Ausreißer

bei knochenbasierter IGRT schlagen wir eine zusätzliche Korrektur mit Hilfe der Rektumvorderwand vor, welche gut mit der vertikalen Prostatalage korreliert. Ob die Verbesserung der Abdeckung durch Marker einen Benefit für das klinische Outcome hat und die Nutzung der Rektumvorderwand zur Registrierung eine Alternative für den Markereinsatz darstellt, bedarf weiterer Forschung.

## **Abstract:**

For radiotherapy of prostate cancer positioning of the prostate plays an important role for exposing the carcinoma to a high radiation dose while protecting the surrounding tissue. Therefore imaging is used to detect directly or indirectly the prostate position and adapt it to the radiotherapy plan (image guided radiotherapy - IGRT). For improved detection of the prostate, intraprostatic goldmarkers are often used. To evaluate the need of the markers, we analysed the radiation dose of the prostate, rectum, rectum wall and bladder in two groups of patients. Additionally the prostate motility was examined between and during the radiotherapy sessions.

58 patients with prostate cancer participated in our study. The first group was provided with intraprostatic markers, the second group had no markers, instead the pelvis bones were used for indirectly detecting the prostate. The marker group contained 15 patients, the bone based group 43 patients. The patients age ranged from 49 to 80 years (average of 70 years  $\pm$  7,4 years). Totally 480 radiotherapy sessions were analyzed, 337 without markers and 143 in the marker group. The radiotherapy system in our study was the Tomotherapy (Accuray, Sunnyvale, USA). As IGRT-method we used a megavoltage-computertomography (MVCT). For the analysis of the single radiotherapy sessions the software "Planned Adaptive" was used.

There was a significant higher dose coverage of the prostate of  $\sim$  2Gy in the marker group with no difference in the radiation exposure of the rectum and rectum wall in the high dose range, low decrease of exposure in the low dose range and a significant lower exposure of the bladder in contrast to the group without markers. Furthermore the intrafractional prostate motility had no significant influence on the radiation dose of the prostate. The most important factor for the vertical prostate motion was the difference between the planning- and the online rectum volume.

The main advantage of the markers lies in reducing the outliers in vertical direction with low improved radiation exposure of the prostate. For decrease of the outliers in bone based IGRT we

suggest an additional matching with the use of the ventral rectum, which correlates well with the vertical position of the prostate. The evaluation of the clinical benefit of the usage of markers and the additional matching with the ventral rectum as alternative to the markers needs further investigation.

# 1. Einleitung

## 1.1 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Es liegt auf Platz 3 der Todesursachen durch Malignome direkt hinter Lungen- und Darmkrebs. Dabei ist die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr seit 1999 um 50% angestiegen, wobei die Sterberate seit 2003 sinkt. Die relative 5-Jahresüberlebensrate beträgt derzeit 92% und liegt somit an zweiter Stelle hinter der 5-Jahresüberlebensrate des Hodenkrebses mit 96% (1).

Abbildung 3.18.1a  
Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten,  
ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2010  
je 100.000 (Europastandard)

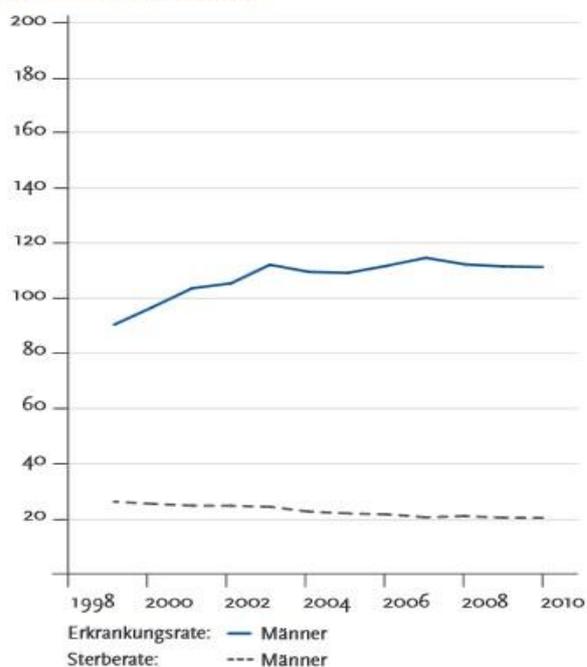


Abbildung 3.18.1b  
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle,  
ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2010

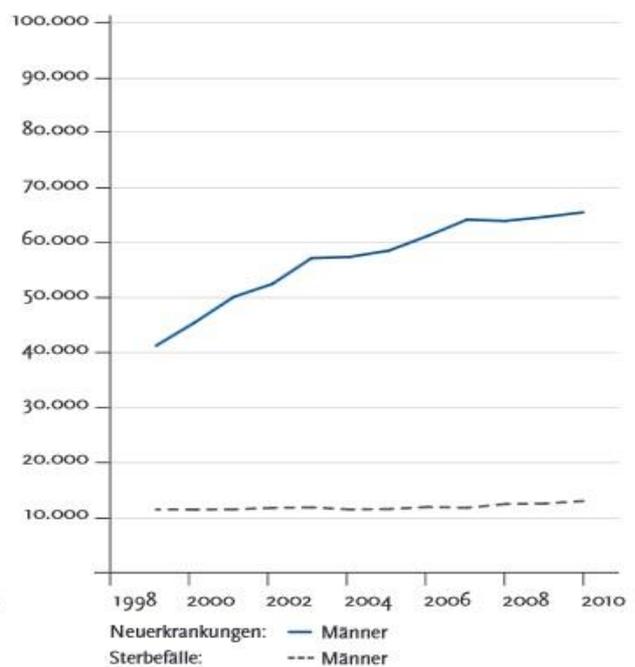


Abbildung 1: Erkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms (1)

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist das Alter. Unterhalb von 50 Jahren ist eine Erkrankung sehr selten mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,1%, während es im Alter ab 70 Jahren auf über 5% ansteigt (1).

Abbildung 3.18.2  
Altersspezifische Erkrankungsrate, ICD-10 C61, Deutschland 2009 – 2010  
je 100.000

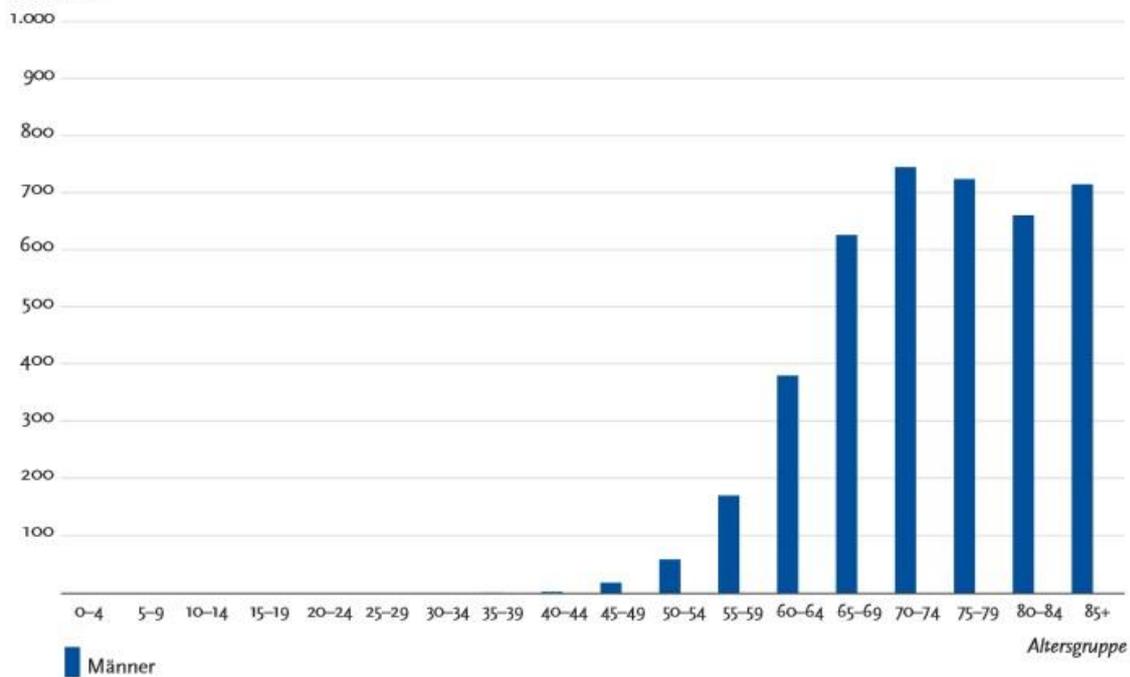


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate des Prostatakarzinoms (1)

Die gestiegene Zahl der Neuerkrankungen lässt sich vor allem mit der steigenden Lebenserwartung und dem dadurch bedingten höheren Lebensalter sowie der Einführung des prostataspezifischen Antigen (PSA)-Tests und der damit verbundenen besseren Diagnostik des Prostatakarzinoms begründen (2). Dafür spricht auch die gestiegene Anzahl von T1- und T2-Stadien (Frühkarzinomen) sowie das auf 70 Jahre gesunkene mittlere Erkrankungsalter (1).

Die trotz der erhöhten Inzidenz gesunkene Mortalität hat zwei Gründe. Zum einen befinden sich viele Erkrankte dank der besseren Diagnostik in einem Frühstadium des Prostatakarzinoms mit besserer Prognose und zum anderen haben sich die Therapien in den letzten Jahren verbessert.

Diese umfassen die Operation, die medikamentöse Therapie und die Bestrahlung der Prostata (3). In allen diesen Bereichen gab es in den letzten Jahren Fortschritte.

Neben den besseren Operationsmöglichkeiten (z.B. nerverhaltende Techniken) mit Erhalt der Kontinenz und Potenz sind ebenso neue Medikamente zur Behandlung auf den Markt gekommen und durch den Fortschritt in der Computertechnologie wurde die Tumorbestrahlung erheblich präziser.

## **1.2 Strahlentherapie der Prostata**

Die Strahlentherapie von Malignomen hat im Allgemeinen zum Ziel, dass die schnell proliferierenden Tumorzellen durch ionisierende Strahlung mittels Schädigung der DNA zu Grunde gehen. Desto mehr Strahlendosis dabei den Tumor erreicht, desto wahrscheinlicher stirbt dieser dadurch ab. Allerdings befindet sich in Nachbarschaft zu den Tumorzellen meistens gesundes Gewebe, welches geschont werden muss. Somit liegt das Hauptproblem der Bestrahlung darin, eine möglichst hohe Strahlendosis dem Tumor zuzufügen und gleichzeitig das umliegende Gewebe zu schonen. Um dieses Problem zu lösen gibt es zwei grundsätzliche Strategien. So können Strahlenquellen in den Tumor direkt eingebracht werden (Brachytherapie) oder die Applikation kann von außerhalb des Körpers erfolgen (perkutane Strahlentherapie).

### **1.2.1 Brachytherapie**

Bei der Brachytherapie befindet sich die Strahlenquelle innerhalb des Tumors. Unterschieden werden zwei Formen, die Seed-Implantation (LDR-Brachytherapie) und das Afterloading-Verfahren (HDR-Brachytherapie).

Bei der Seed-Implantation werden Seeds, kleine Strahlenquellen mit Iod-125, unter Ultraschallkontrolle in den Tumor eingebracht.

Das Afterloading unterscheidet sich von der Seed-Implantation dadurch, dass eine Iridium-192 Strahlenquelle über Katheter im Tumor eingeführt wird und aufgrund vorab berechneter Aufenthaltszeiten eine Strahlendosisverteilung generiert.

Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der guten Abdeckung des Tumors mit gleichzeitiger Schonung der umgebenen Organe wie Harnblase und Rektum. Nachteilig dagegen sind die Invasivität und die räumliche Einschränkung der Strahlung. So kann nach Einsetzen der Strahlenquellen gerade in der Umgebung der Tumoren eine Unterdosierung entstehen.

### **1.2.2 Perkutane Strahlentherapie**

Bei der perkutanen Strahlentherapie befindet sich die Strahlenquelle in Form des Fokus eines Linearbeschleunigers außerhalb des Körpers. Damit kann das bestrahlte Volumen flexibler gewählt werden als bei der Brachytherapie. Allerdings ergeben sich damit andere Probleme. Das Kernproblem ist die Schonung der Umgebung des Zielgebietes bei gleichzeitig hochdosierter Therapie im Tumor.

Studien haben gezeigt, dass das biochemische Outcome (sogenanntes PSA-freies Überleben) beim Prostatakarzinom eng mit der Höhe der Strahlendosis in der Prostata zusammenhängt. Je

höher die Strahlendosis der Prostata gewählt wird, desto geringer fällt die Rate an Wiederanstiegen des PSA-Wertes nach 5 Jahren aus (4; 5). Darüber hinaus erhöht sich durch eine Dosisescalation auch das Gesamtüberleben bei Patienten mit mittlerer und hoher Risikogruppe (6). Allerdings steigert sich durch die Erhöhung der Strahlendosis auch die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Toxizität an Rektum oder Harnblase. Um die Tumorstrahlendosis weiter erhöhen zu können ohne Inkaufnahme von mehr Toxizität wurde die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingeführt.

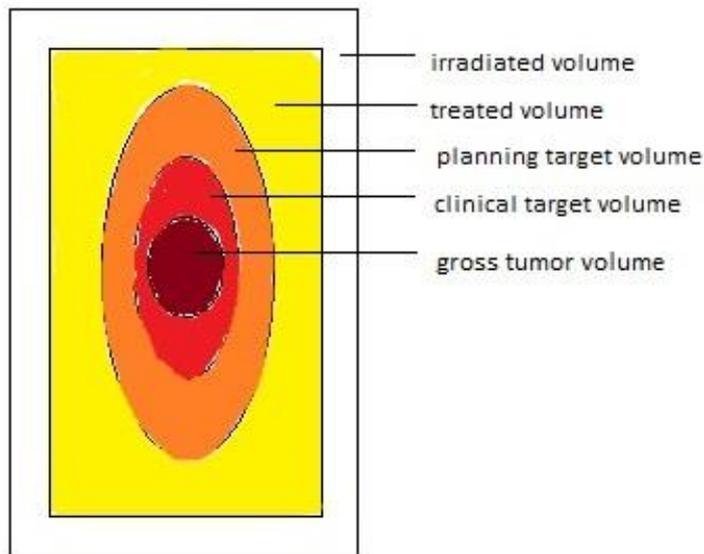
### **1.2.3 IMRT**

Bei der IMRT wurde gegenüber der 3-dimensional konformalen Strahlentherapie durch die Modulation der eingestrahlten Strahlendosis ein weiterer Freiheitsgrad eingeführt. Bei geeigneter Optimierung (sogenannte inverse Planung) können damit neue Klassen von Dosisverteilungen mit konvexen Profilen erzeugt werden. Im Idealfall können alle Einstrahlrichtungen genutzt werden, wobei jeder Strahl gemäß Plan individuell moduliert wird, so dass durch Überlagerung der eingestrahlten Profile ein optimales Pattern (Dosisverteilung) entsteht.

Im Vergleich zur 3-dimensional konformalen Strahlentherapie zeigt sich bei der IMRT eine geringere urogenitale und gastrointestinale Toxizität (7-9). Somit erlaubt die IMRT eine Dosisescalation bei verträglicher Toxizität (10).

Aufgrund der komplexen Art dieser Bestrahlung ist die IMRT sehr rechenintensiv und konnte sich erst dank dem Fortschritt der Computertechnologie entwickeln.

Bevor man allerdings eine IMRT planen kann, muss man sich Gedanken über die bestrahlten Volumina machen. Die Nomenklatur wurde in der ICRU-50 gemäß Abbildung 3 definiert.



**Abbildung 3: Bestrahlungsvolumina gemäß ICRU-50**

Gewebe, welches signifikant mehr Strahlendosis erhält, als es physiologisch der Fall ist, nennt man „irradiated volume“. Dagegen abgegrenzt wird das „treated volume“, welches das Volumen darstellt, das eine definierte therapeutische Dosis erhält. Bei dem „Gross Tumor Volume“ (GTV) handelt es sich um das Volumen des makroskopisch sicht- und tastbaren Tumors. Das „Clinical Target Volume“ (CTV) schließt das GTV ein und beinhaltet zusätzlich mikroskopische Ausläufer des Tumors. Unter dem „Planning Target Volume“ (PTV) versteht man ein geometrisches Konzept, welches das CTV enthält und zusätzlich um das CTV einen Sicherheitssaum zieht, der systematische und zufällige Fehler bei der Applikation berücksichtigen soll (11; 12). Systematische Fehler sind dabei Fehler, die bei der Bestrahlungsvorbereitung gemacht werden und sich somit in allen Bestrahlungsfractionen bemerkbar machen, während zufällige Fehler während einer Fraktion auftreten und von Fraktion zu Fraktion statistisch variieren.

Ein weiteres Problem der perkutanen Strahlentherapie, welches nicht durch die IMRT gelöst werden kann, ist die korrekte Lagerung des Patienten. Dieser muss bei jeder Bestrahlungsfraction genauso gelagert werden wie zur Planung (d.h. der Erstellung eines Computertomographie (CT) -Datensatzes zur Planung), damit der erstellte Plan tatsächlich so realisiert wird. Diesem Problem widmet sich die bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT), bei der mit Hilfe von Bildgebung die korrekte Lagerung des Patienten vor und teilweise sogar während der Bestrahlung geprüft und eventuell korrigiert wird.

#### 1.2.4 IGRT

IGRT ergänzt die Strahlentherapie durch ein bildgebendes Verfahren, welches vor jeder Bestrahlung durchgeführt und mit der Planungs-CT verglichen wird, um eine möglichst nahe an die Planung reichende Lagerung des Patienten und somit auch der bestrahlten Volumina zu gewährleisten.

Dadurch konnte im Vergleich zur non-IGRT ein besseres biochemisches Outcome bei hoher Risikogruppe, verringerte späte urogenitale Toxizität sowie eine geringere Rate an Nebenwirkungen während der Bestrahlung erreicht werden (13; 14).

Um den Einfluss von Lagerungsfehlern zu beeinflussen, müssen zwei Arten von Organverschiebungen beachtet werden. Zum einen gibt es die interfraktionelle Organverschiebung, die zwischen verschiedenen Bestrahlungsfractionen auftritt und die intrafraktionelle Organverschiebung, welche sich während einer Bestrahlungsfraction ereignen kann, wobei sich die meisten IGRT-Techniken auf die interfraktionelle Verschiebung beziehen (15).

Zu den verschiedenen IGRT-Techniken gehören Portalfeldaufnahmen (PI = Portal Imaging), Megavoltage-Computertomographie (MVCT) mit und ohne implantierte Goldmarker, der Ultraschall, die digitale Volumentomographie (CBCT) sowie das Calypso 4D, welche den Sicherheitssaum des PTV unterschiedlich stark senken können.

Der Ultraschall ist ein sehr schonendes Verfahren, weil es weder invasiv ist noch radioaktive Strahlung nutzt. Allerdings ist seine Genauigkeit eingeschränkt. So schneidet Ultraschall im Vergleich zur markerbasierten IGRT mit höheren Sicherheitssäumen und höherer Strahlenbelastung der Risikoorgane ab (16; 17).

Das Calypso 4D System stellt eine im Vergleich zu den anderen IGRT-Techniken recht neue Technologie dar, welche mit in die Prostata eingesetzten elektromagnetischen Transpondern die Lage der Prostata vor und während der Bestrahlung detektieren kann (18). Es besitzt eine ähnliche Genauigkeit wie das CBCT oder das MVCT mit implantierten Markern (19).

Bei der CT gesteuerten IGRT wird vor jeder Bestrahlung ein CT-Bild (MVCT oder CBCT) des Patienten in der Tumorregion erstellt und anschließend mit dem Planungs-CT-Bild verglichen und angepasst (sogenannte Registrierung). Die Anpassung kann dabei auf unterschiedliche Art verlaufen. Es können die Beckenknochenkonturen des MVCT-Bildes mit denen des Planungs-CT-Bildes fusioniert werden oder man verwendet mittels Ultraschall eingesetzte intraprostatiche Goldmarker für die Anpassung. Dadurch ist eine genauere Positionierung der Prostata als bei der Knochenanpassung möglich, da hierbei direkt die Position der Prostata erfasst wird, während bei der Knochenanpassung nur indirekt die Position der Prostata ermittelt

werden kann. Somit kann eine Prostatabewegung unabhängig der Knochenbewegung dank der geringen Migration der Marker erfasst werden (20). Daraus ergibt sich eine höhere Genauigkeit in der Abdeckung der Prostata bei markerbasierter gegenüber knochenkonturbasierter IGRT (21). Allerdings ist der Einsatz von Markern mit höheren Kosten und einem invasiven Eingriff verbunden. Daraus ergeben sich Kontraindikationen für den Einsatz von Markern wie z.B. erhöhte Blutungsneigung (15).

Die CBCT stellt ein ähnliches Verfahren wie die CT dar. Im Gegensatz zur CT wird bei der CBCT ein 3D-Bild der Knochen oder Weichteile erzeugt, welches dann mit der Planungsaufnahme abgeglichen wird, um so eventuelle Organverschiebungen zu verifizieren und zu korrigieren.

Der Einsatz von Markern wird heutzutage oft als Goldstandard der IGRT dargestellt. Daher gibt es eine Vielzahl an Studien, welche den Effekt von Markern untersuchen. Dabei stehen meist die Auswirkungen auf Verschiebungen (Fehler) im Vordergrund ohne die Auswirkungen auf die Dosimetrie zu betrachten, obwohl diese den eigentlichen Faktor für die Prognose darstellt (22).

### **1.3 Fragestellung der Arbeit**

Obgleich die Strahlendosis einen sehr wichtigen Faktor für Rezidivfreiheit und Toxizität darstellt, wird sie beim Vergleich von IGRT-Techniken nur von einer Minderheit der Studien analysiert. Viele Studien zeigen somit den Vorteil von markerbasierter IGRT in Form von Fehler- bzw. Sicherheitssaumreduktionen. Der Vergleich des dosimetrischen Effekts bleibt dabei aus.

Daher befasst sich die folgende Studie mit der Quantifizierung der interfraktionellen Prostatamotilität sowie den dosimetrischen Auswirkungen auf Prostata, Rektum, Rektumhinterwand und Harnblase bei markerbasierter und knochenkonturbasierter MVCT-IGRT.

Zusätzlich werden die intrafraktionelle Prostatamotilität sowie deren dosimetrische Effekte auf die Prostata und die interfraktionelle Dosimetrie der Lymphabflusswege (LAWs) der Prostata bei markerbasierter CT-IGRT untersucht.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die Untersuchung wurden 58 Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen, die sich einer Strahlenbehandlung an der Tomotherapie (Accuray, Sunnyvale, Vereinigte Staaten) unterzogen hatten. Davon waren in 15 Patienten Goldmarker zur besseren Detektion der Prostata implantiert worden (Markergruppe / markerbasierte Gruppe), der Rest wurde ohne Goldmarker therapiert (Nonmarkergruppe / knochenkonturbasierte Gruppe).

Die Patienten wurden in 2 Serien behandelt: In Serie A wurde für das CTV-A die Prostata mit Umgebung (nach ventral bis zum Hinterrand der Symphyse, nach lateral bis zur pelvinen Muskulatur, nach dorsal bis zum Rektum) konturiert und bis zu einer Dosis von 56 - 66Gy bestrahlt (je nach Risikogruppe). In Serie B wurde für das CTV-B nur die Prostata konturiert und bis 80 oder 84Gy aufgesättigt, wobei aus Sicherheitsgründen das CTV-B in der Regel etwas oberhalb des Prostatavolumens lag.

Es wurde bewusst keine Einteilung nach Risikogruppen vorgenommen, da wir uns davon keinen Informationsgewinn erhofften.

Für das PTV-A und PTV-B verwendeten wir Sicherheitssäume von 4 – 5mm, nach dorsal wurde der Sicherheitsabstand generell auf 3 – 4mm verkürzt.

Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 80 Jahre, wobei der Mittelwert bei 70 Jahren  $\pm$  7,4 Jahren lag.

Insgesamt wurden 480 Bestrahlungsfraktionen analysiert, davon 337 bei Patienten ohne Goldmarker und 143 bei Patienten mit Goldmarkern.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden primär an der Prostata bestrahlt (mit oder ohne begleitende antihormonelle Therapie).

Vor der eigentlichen Strahlentherapie erhielten alle Patienten eine ausführliche Erläuterung für die Vorbereitung auf die einzelnen Bestrahlungsfraktionen. Dabei wurden die Patienten instruiert, das Rektum vor jeder Bestrahlung zu leeren und die Harnblase definiert zu füllen. Um dies zu erreichen, wurden den Patienten Ernährungsvorschläge unterbreitet mit dem Hinweis auf den Verzicht von ballaststoffreicher Ernährung und blähender Substanzen wie Hülsenfrüchte und Kohl. Außerdem wurden die Einnahme von einem halben Liter Wasser eine Stunde vor der Bestrahlung sowie die Nutzung eines Klistiers bei der Planungs-CT empfohlen. Die Einweisung der Patienten erfolgte einerseits von dem behandelnden Arzt beim Erstgespräch sowie von den fachkundigen MTRAs während der Bestrahlungsserie. Zusätzlich bekam jeder Patient ein Merkblatt mit den entsprechenden Hinweisen ausgehändigt.

Bei der Nonmarkergruppe wurde eine interfraktionelle Dosimetrie der Prostata, des Rektums, der Rektumhinterwand und der Harnblase durchgeführt. In der Markergruppe wurde außerdem die intrafraktionelle Änderung der Strahlendosis der Prostata analysiert. Bei einem Patienten der Markergruppe wurden zusätzlich die parailiakalen LAWs näher betrachtet.

## **2.2 Tomotherapie**

Bei dem in dieser Studie verwendeten strahlentherapeutischen System handelt es sich um die Tomotherapie. Diese unterscheidet sich von anderen Strahlengeräten durch 3 Eigenschaften:

1. Sie verfügt über einen rotierenden Strahler, der in einer vorgegebenen Schicht alle Einstrahlrichtungen in 5°-Schritten (360°-Bestrahlung) abfährt.
2. Pro Schicht und pro Winkel kann ein individuell vorgegebenes Dosisprofil eingestrahlt werden. Die Abtastung des gesamten Volumens erfolgt in Form einer Spirale durch Tischverschiebung.
3. Das Gerät hat einen CT-Modus, mit dessen Hilfe vor jeder Bestrahlung die Lage des Patienten und der Organe in Relation zur Planungs-CT abgebildet und korrigiert werden kann.

Die Bestrahlung mit der Tomotherapie teilt sich in 4 Phasen, wobei die ersten 3 Phasen nur der korrekten Lagerung des Patienten dienen und erst die 4. Phase die eigentliche Strahlentherapie darstellt:

1. Lagerung des Patienten gemäß der Hautmarkierung:  
Jeder Patient erhält bei der Planungs-CT auf die Haut aufgezeichnete Markierungen (Kreuze), welche vor jeder Fraktion mit Laserkreuzen abgeglichen werden (3-Punkte Lagerung, zwei seitliche Laser/Sidepointer, ein Laser von oben).  
Somit wird schon eine annähernd genaue Lagerung des Patienten erreicht, welche mit Hilfe der nächsten beiden Schritte verfeinert wird.
2. MVCT:  
Nun wird vom Patienten in der Region, in der das Zielvolumen liegt (im Falle des Prostatakarzinoms die Prostataregion), eine MVCT durchgeführt. Diese MVCT liefert im Vergleich zur diagnostischen kilovoltage-Computertomographie (kVCT) eine schlechtere Dichteauflösung (siehe Abb. 4 und 5). Bei der CT, welche in der Planung angewendet wird, handelt es sich dagegen um eine kVCT.

### 3. Registrierung

Das MVCT-Bild wird nun mit dem Planungs-CT-Bild abgeglichen, damit die Lage des Patienten und speziell der bestrahlten Organe möglichst exakt der Lage der Organe während der Planung entspricht. Um den MVCT-Datensatz mit dem Planungs-CT-Datensatz zu fusionieren, kann man sich verschiedener Strukturen bedienen, wie z.B. der Knochen, der Weichteile wie Prostata und Rektum oder falls vorhanden, der in die Prostata implantierten Goldmarker (siehe Abb.6 und 7). In dieser Studie wurden die zwei untersuchten Gruppen nach der Art ihrer Registrierung aufgeteilt. Bei einer Gruppe wurde die Registrierung anhand intraprostatischer Goldmarker durchgeführt (Markergruppe), bei der anderen Gruppe mittels Knochenkonturen des knöchernen Beckens und des Os sacrum (Nonmarkergruppe).

Der Tisch, auf dem der Patient liegt, wird dann gemäß der vom Arzt oder der/den fachkundigen MTRA durchgeführten Registrierung in drei Achsen x, y, z verschoben. Die Achsen entsprechen dabei den drei Raumachsen horizontal (x), vertikal (y) und longitudinal (z). Ebenso kann während der Registrierung die Rotation des Patienten erfasst und berücksichtigt werden.



**Abbildung 4: Planungs-CT-Aufnahme: Datensatz für die Planung und Optimierung. Es handelt sich hierbei um eine konventionelle kVCT (Somatom Siemens), welche speziell für strahlentherapeutische Zwecke modifiziert wurde (z.B. mit einem Laserpositionierungssystem).**

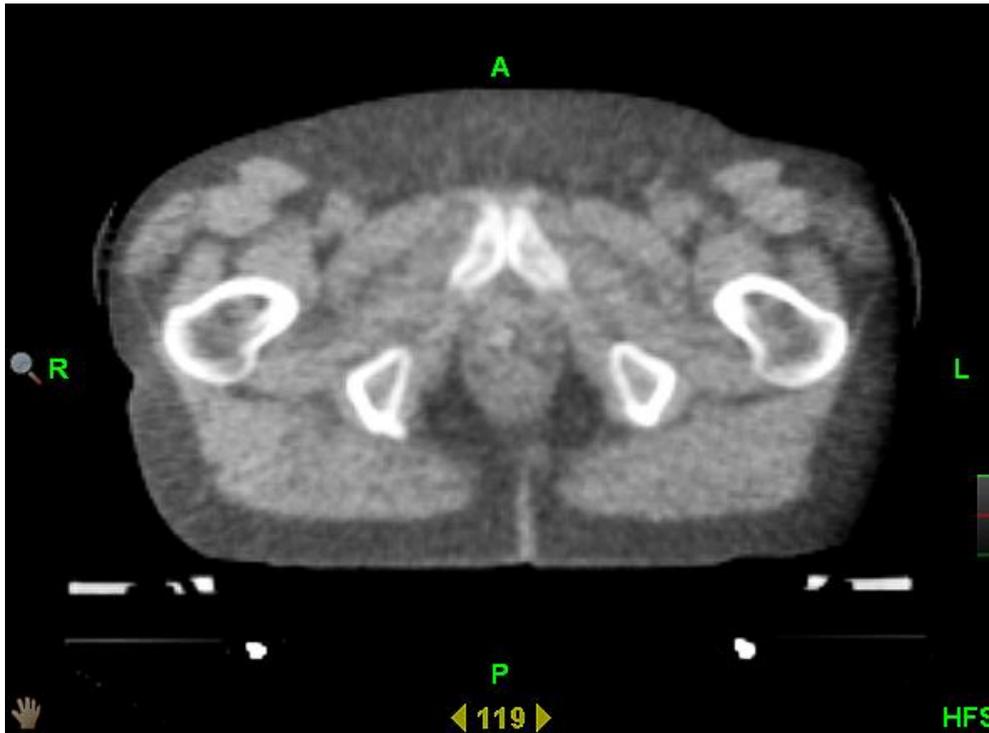


Abbildung 5: MVCT-Aufnahme: Die MVCT wird mit dem Beschleuniger des Tomotherapie-Systems bei 3 MV durchgeführt (abgesenkte Hochspannung). Die Dichteauflösung ist daher reduziert. In dem vorliegenden Beispiel lassen sich die ossären Strukturen nahezu unverändert gut erkennen. Auch Weichteilstrukturen wie Rektum und Muskeln sind hier gut abgrenzbar. Kleine Verkalkungen (wie auf der kV-CT-Aufnahme in der Prostata erkennbar) werden aber z.B. überstrahlt.

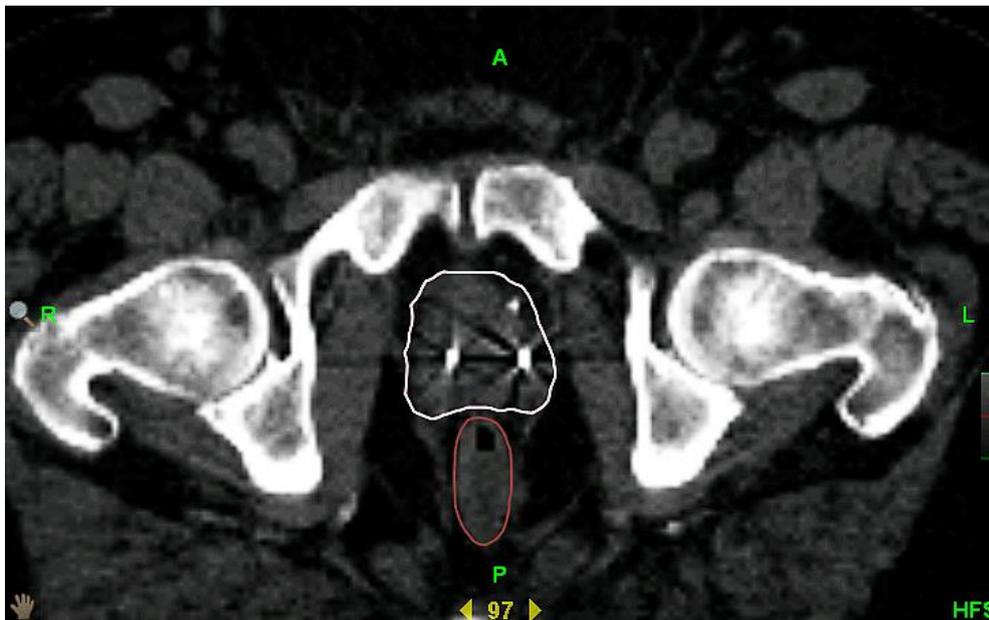
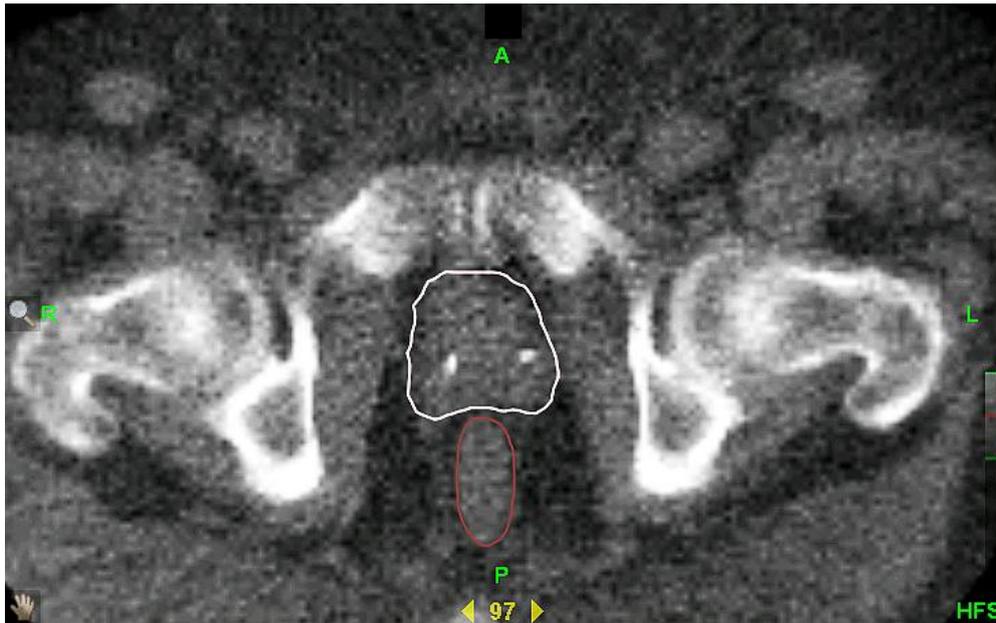


Abbildung 6: Planungs-CT-Aufnahme mit Goldmarker. In der Planungs-CT fallen die Goldmarker durch Strahlenschatten auf. Die Prostata ist hier weiß konturiert. Das Rektum ist braun markiert.



**Abbildung 7: MVCT-Aufnahme mit Goldmarker nach Registrierung. In der weiß umrandeten Prostata sind zwei implantierte Goldmarker als hyperdense Punkte erkennbar. Das braun umrandete Rektum ist gering mit Stuhl gefüllt.**

#### 4. Bestrahlung

Sobald der Patient entsprechend einer bestmöglichen Übereinstimmung von Planungs-CT und MVCT gelagert wurde, wird die Bestrahlung durchgeführt.

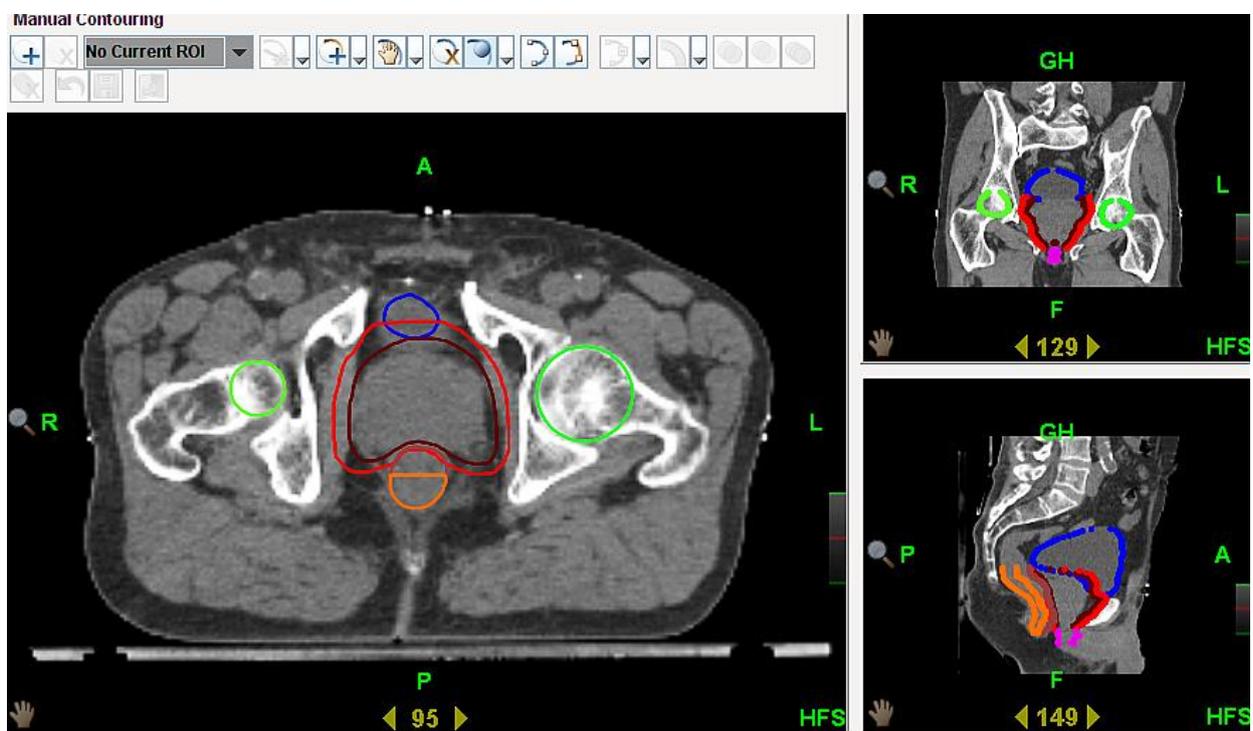
### 2.3 Planned Adaptive

Zur Auswertung der MVCT-Aufnahme (sog. Online-CT-Aufnahme) wurde das Softwaremodul Planned Adaptive des Tomotherapiesystems verwendet. Dabei handelt es sich um eine Software, welche 3 Dinge ermöglicht:

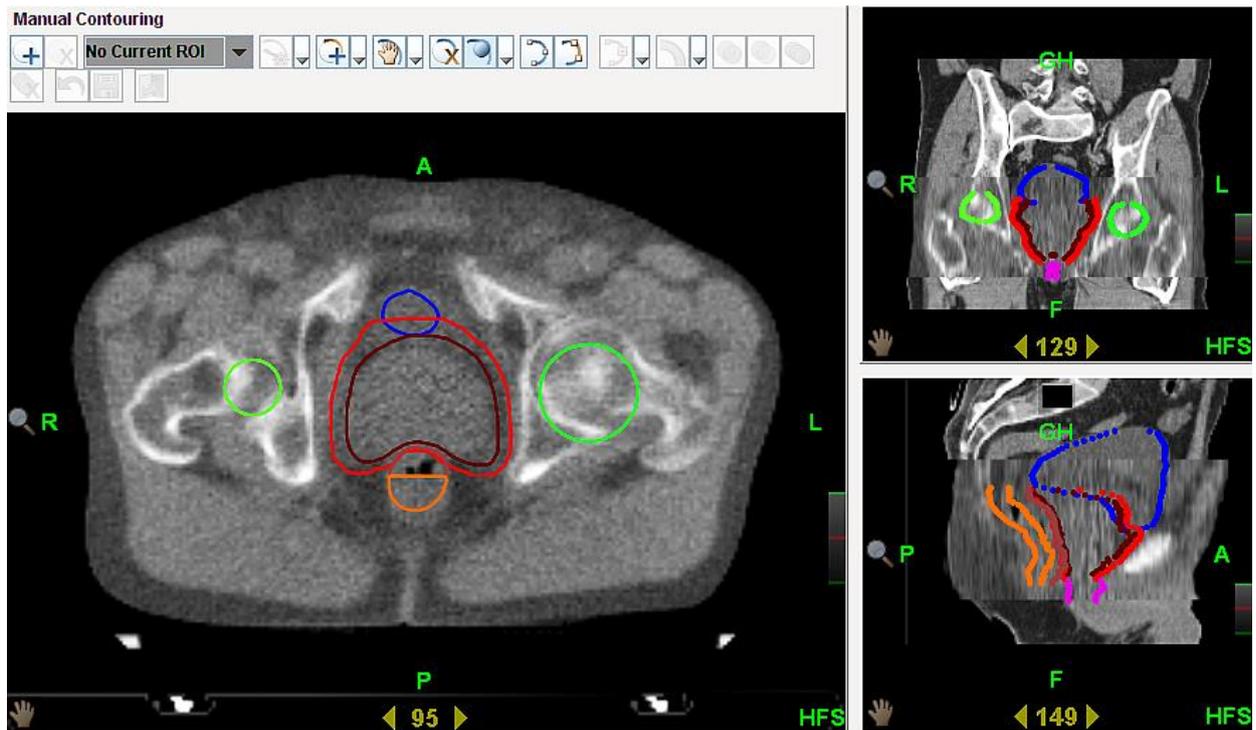
1. Berechnung und Darstellung der aktuellen Dosisverteilung in der Online-CT-Aufnahme mit den ursprünglichen Konturen des Planungs-CT-Datensatzes (nach Registrierung).
2. Erstellen von Online-Konturen in der Online-CT-Aufnahme (eventuell durch Modifikation der Konturen der Planungs-CT-Aufnahme).
3. Berechnung eines aktuellen Dosisvolumenhistogramms (DVH) mittels der aktuellen Konturen auf der Online-CT-Aufnahme.

In dieser Studie wurde vor allem die aktuelle Dosisverteilung im Hinblick auf die angepassten Online-Konturen analysiert und dargestellt.

Dafür musste zuerst der MVCT-Datensatz mit dem Planungs-CT-Datensatz fusioniert werden. Dies wurde vom Arzt oder den technischen Assistenten vor der Bestrahlung durchgeführt und entspricht dem Abschnitt „Registrierung“ in Kapitel 2.2. In der Datenbank von „Planned Adaptive“ ist der jeweils aktuelle MVCT-Datensatz pro Fraktion im Koordinatensystem des Planungs-CT-Datensatzes abgespeichert (sog. Online-CT-Aufnahme/Online-CT-Bild), nachdem die Fusion mit dem Planungs-CT-Datensatz erfolgt war (entspricht der „Registrierung“). Der Online-CT-Datensatz kann in Planned Adaptive zusammen mit den Konturen aus der Planung aufgerufen werden. Dabei kommen die Konturen aus dem Planungsdatensatz im registrierten MVCT-Bild zur Darstellung.



**Abbildung 8: Planungs-CT-Aufnahme mit diversen Organkonturen. Weinrot: CTV-A Prostata, hellrot: PTV-A Prostata, blau: Harnblase, braun: Rektum, orange: Rektumhinterwand, grün: Femurköpfe**



**Abbildung 9: MVCT-Aufnahme, gleicher Patient und Schnittebene wie in Abb. 8. Die in Abb. 8 dargestellten Organkonturen des Planungsdatensatzes wurden hier in das MVCT-Bild hineinprojiziert. Die Konturen entsprechen somit denen aus Abb. 8. Zu beachten ist, dass es sich hierbei um die Organkonturen der Planungs-CT handelt, welche die Lage der Organe während der Planungs-CT darstellen und somit ein Fixpunkt sind. Die Organkonturen müssen nun an die MVCT-Aufnahme angepasst werden. Dies ist besonders gut erkennbar an den grünen Femurkopfkonturen im Horizontalschnitt, welche sich dorsal der Femurköpfe der MVCT-Aufnahme befinden.**

Im Beispiel der Abbildung 9 stimmen die Konturen der Planung auch für die erkennbaren Strukturen des MVCT recht gut. Da jedoch in der Regel Abweichungen bestehen, können die Organe im MVCT-Datensatz manuell konturiert werden. Dabei wurden immer Prostata, Harnblase, Rektum und Rektumhinterwand neu konturiert.

Wir gehen davon aus, dass sich die Prostata in Volumen und Form kaum verändert. Daher wurde zur Konturierung der Prostata lediglich die Planungskontur der Prostata (mit/ohne Umgebung) so verschoben, dass sie bestmöglich die im MVCT-Bild identifizierbare Prostata umfasst. Diese Verschiebung konnte im Programm Planned Adaptive jedoch nur entlang der transversalen (x) und sagittalen (y) Achse erfolgen. Eine Verschiebung von Konturen entlang der longitudinalen Achse (z-Richtung) ist mit Planned Adaptive leider nur mit immensem zeitlichem Aufwand möglich. Die Koordinaten der Verschiebung  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  in Planned Adaptive wurden als Prostataverschiebung  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  bestimmt. Dabei wurden die Konturen (Planung vs. online) manuell so überlagert, dass sie visuell bestmöglich übereinstimmen.

Harnblase, Rektum und Rektumhinterwand wurden dagegen aufgrund der sich von Fraktion zu Fraktion ändernden Form und Volumina der Organe in jedem MVCT-Datensatz von Grund auf manuell neu konturiert.

Um die Kontur des Rektums zu standardisieren, wurden nur die Schichten des Rektums konturiert, die auch in der Planungs-CT-Aufnahme konturiert waren. Somit konnte die longitudinale Ausdehnung des Rektums in der MVCT-Aufnahme nicht über die Planungskontur hinausgehen.

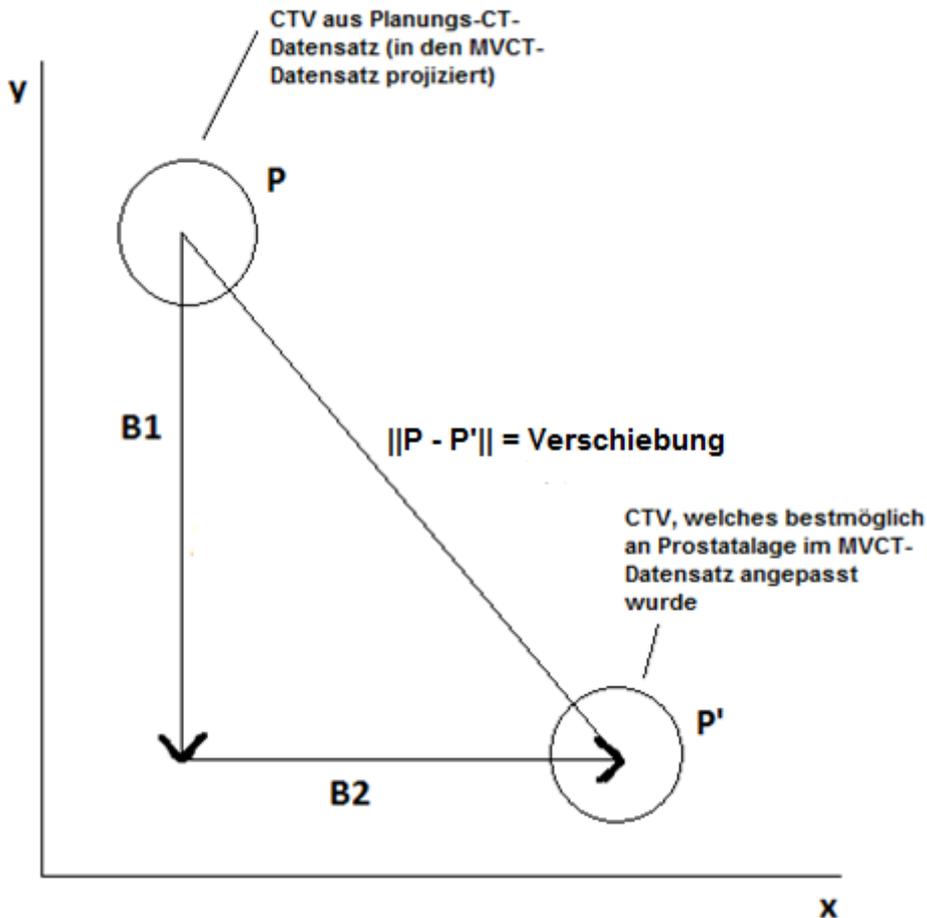
## **2.4 Messungen**

Mit einer Längenmessoption wurden zahlreiche Distanzparameter ermittelt. Dabei wurden der sagittale Durchmesser des Patienten auf Höhe der Symphysis pubica, die Prostataverschiebung bei knochenkonturbasierter und markerbasierter Registrierung sowie die Verschiebung gegenüber dem Skelett bei der Markergruppe gemessen. Außerdem hat das Programm die Volumina von konturierten „Regions of Interest“ (ROI) automatisch berechnet.

Für die Erfassung der Prostataverschiebung bei knochenkonturbasierter Registrierung wurde die Prostataorgankontur erfasst und vermessen, während bei markerbasierter Registrierung die Marker als Orientierungspunkte der Prostataverschiebung galten.

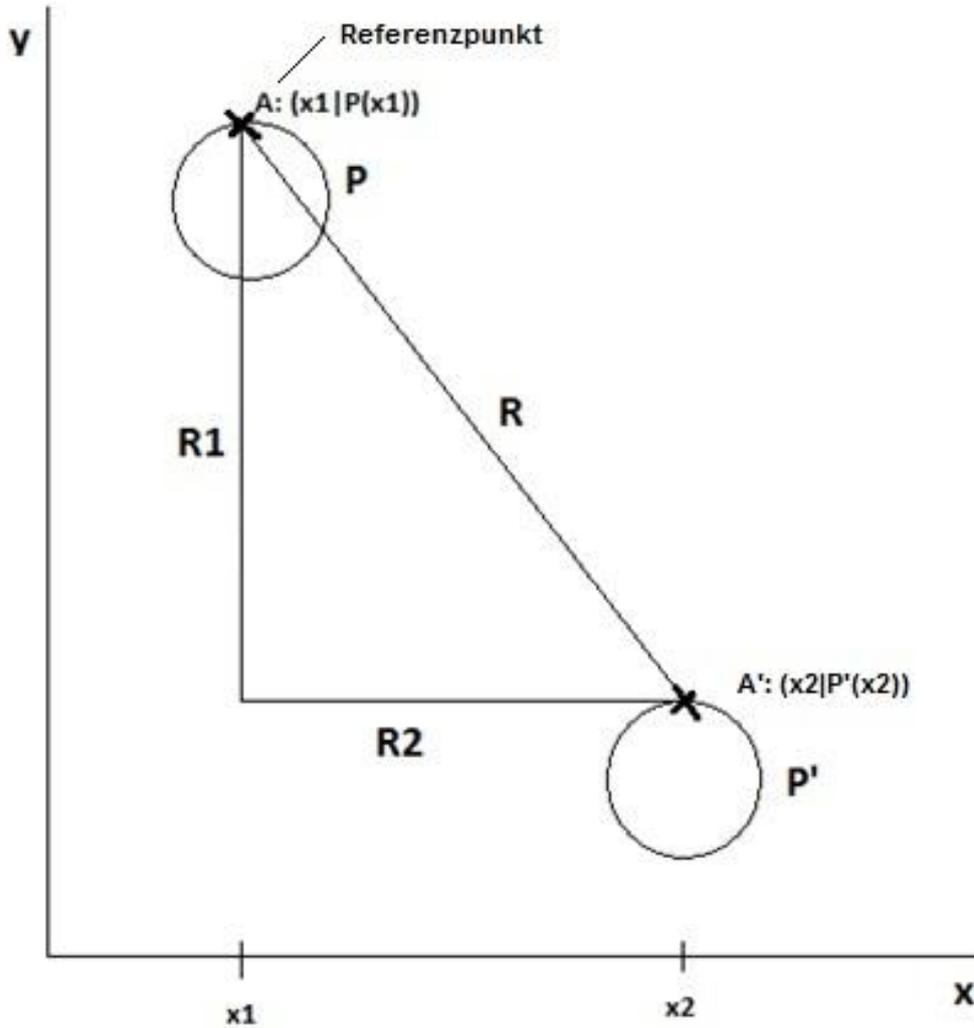
Dabei stellte die Grundlage für jegliche Messung der Prostataverschiebung in Planned Adaptive die Planungskontur der Prostata (CTV-A oder CTV-B) dar, welche in das MVCT-Bild hineinprojiziert wurde. Diese Planungskontur beschreibt Form, Größe und Lage der Prostata bei der Planungs-CT und wird über die gesamte Therapie als Referenzkontur genutzt. Somit werden alle Prostata- und Knochenverschiebungen auf diese Punktmenge bezogen.

Um die Verschiebungen der Prostata zu messen, wurde jede Bewegung der Prostata in eine Bewegung entlang der x-Achse und eine Bewegung entlang der y-Achse unterteilt (siehe Abbildung 10). Bei der Gruppe mit Markern wurde zusätzlich die Bewegung der Prostata entlang der z-Achse ermittelt.



**Abbildung 10: Darstellung der Bewegung der Prostata in zwei Teilbewegungen:** Sei  $P$  die Prostatakantur und  $P'$  die verschobene Prostatakantur entlang des Richtungsvektors „ $\|P - P'\|$ “.  $\|P - P'\|$  setzt sich zusammen aus den Teilbewegungen  $B1$  (entlang der  $y$ -Achse) und  $B2$  (entlang der  $x$ -Achse). Diese Zerlegung wird benötigt, um die sagittale und transversale Bewegung der Prostata zu ermitteln.

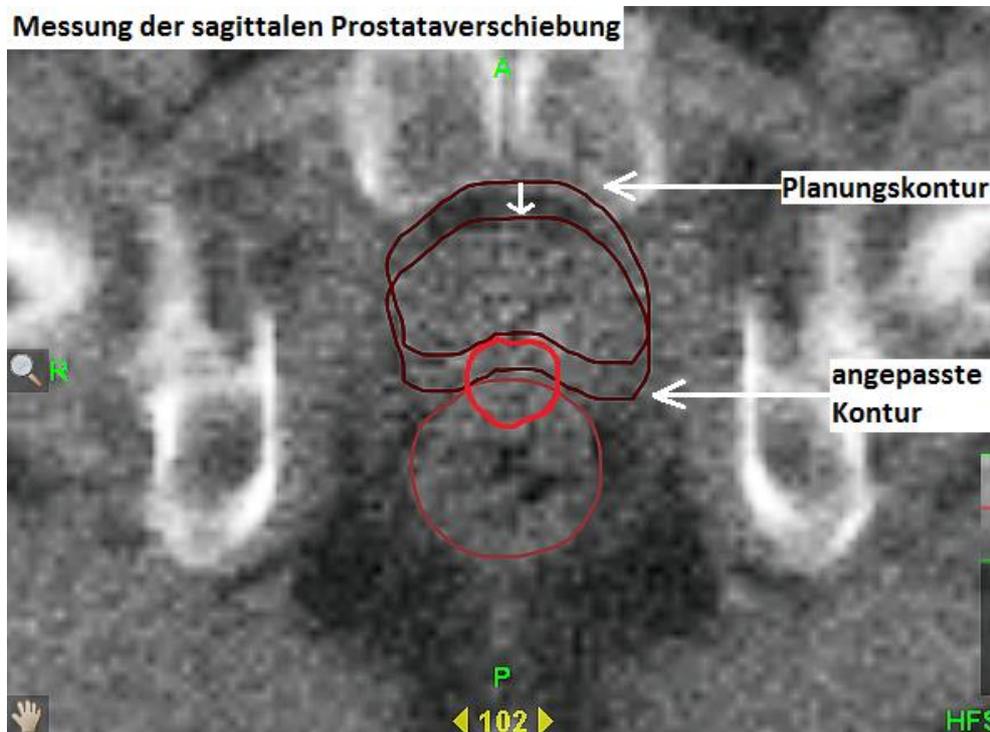
Bei knochenkonturbasierter Registrierung wurde die Prostataverschiebung in Planned Adaptive mittels Prostataorgankontur ermittelt. Dazu sei  $P$  die Punktmenge, die die Prostatakantur (mit/ohne Umgebung) der Planungs-CT-Aufnahme darstellt und  $P'$  die Punktmenge der verschobenen Prostatakantur entlang des Richtungsvektors  $R$  (welche die Lage der Prostata während der Online-CT bestmöglich darstellt). Dann wählen wir einen charakteristischen Punkt  $A$  mit  $(x1|P(x1))$  der Punktmenge  $P$  und bestimmen den korrespondierenden Punkt  $A'$  mit  $(x2|P'(x2))$  der Punktmenge  $P'$  (siehe Abbildung 11). Um nun die sagittale und transversale Verschiebung der Prostata zu bestimmen, ermitteln wir den Abstand von  $x1$  zu  $x2$  (transversale Bewegung, siehe Abbildung 11) und den Abstand  $P(x1)$  zu  $P(x2)$  (sagittale Bewegung, siehe Abbildung 11) mit Hilfe der in Planned Adaptive enthaltenen Längenmessoption.



**Abbildung 11: Verschiebung der Prostata:** Sei  $P$  die prostataassoziierte Kontur (der Planungs-CT-Aufnahme) und  $P'$  die entlang des Richtungsvektors  $R$  verschobene Kontur (der Online-CT-Aufnahme). Dann wählen wir einen Punkt  $A$  mit  $(x_1|P(x_1))$ . Punkt  $A$  verschieben wir entlang  $R$  und erhalten somit Punkt  $A'$  ( $x_2|P'(x_2)$ ) auf  $P'$ . Um nun die sagittale und transversale Bewegung der Prostata zu bestimmen, ermitteln wir den Abstand von  $x_1$  zu  $x_2$  (transversale Bewegung, entspricht  $R_2$ ) und den Abstand  $P(x_1)$  zu  $P(x_2)$  (sagittale Bewegung, entspricht  $R_1$ ).

Dabei ist zu betonen, dass als Planungs- und Referenzkontur der Prostata sowohl CTV-A als auch CTV-B genutzt wurden. Das CTV-A umfasst das CTV-B um einige mm und enthält zudem die Samenblasenbasis. Um das CTV aus dem Planungsdatensatz bestmöglich an die Lage der Prostata während der MVCT anzupassen, verschieben wir das CTV-B in der Art und Weise, dass es die Prostataorgankontur in der MVCT-Aufnahme bestmöglich überlagerte. Bei der Konturierung der Prostata der MVCT-Aufnahme mittels CTV-A platzierten wir das CTV-A so, dass die Prostataorgankontur der MVCT-Aufnahme konzentrisch im von uns verschobenen CTV-A lag. Damit wurde sichergestellt, dass die Prostataorgankontur des MVCT-Datensatzes in

der gleichen Art und Weise konturiert wurde wie im Planungsdatensatz. Somit konnten die Messungen an beiden Volumen in den Stichproben durchgeführt werden.



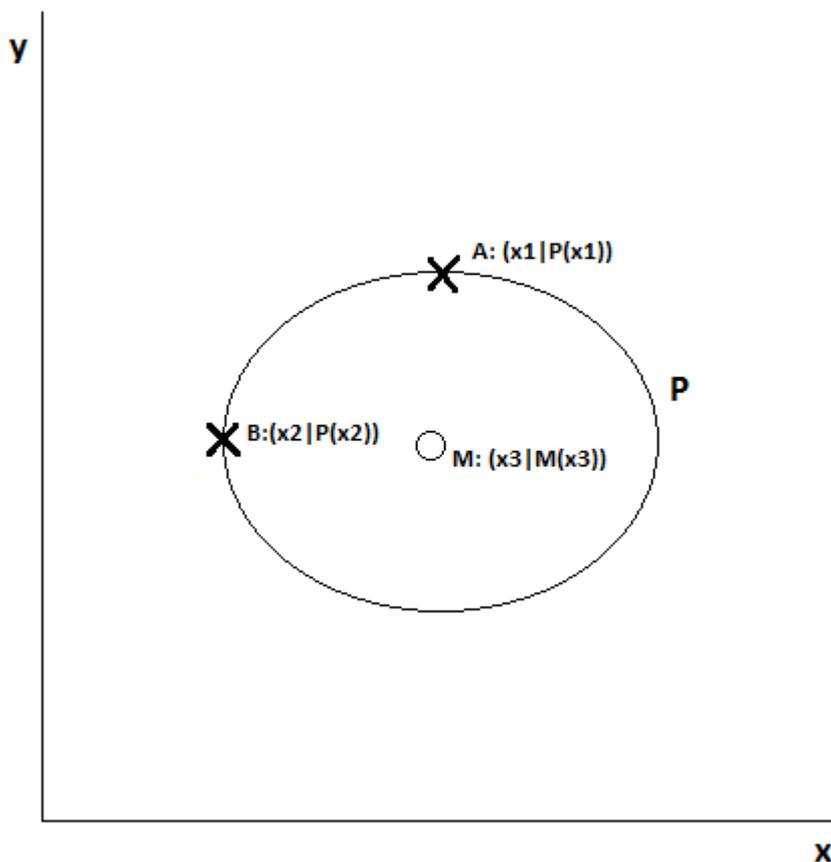
**Abbildung 12: MVCT-Aufnahme:** Dargestellt sind die Planungskontur der Prostata, die ans MVCT-Bild angepasste Prostatakontur, braun die Rektumkontur der MVCT-Aufnahme sowie rot die Planungsrektumkontur. Der weiße Pfeil stellt den Richtungsvektor dar, entlang dem die Prostata verschoben wurde. Da die Verschiebung nur entlang der sagittalen Achse erfolgte, wird keine Teilzerlegung entlang x-Achse und y-Achse benötigt. Die Weite der Verschiebung kann nun mit einer Längenmessoption von Planned Adaptive bestimmt werden.

Bei markerbasierter Registrierung wird in Planned Adaptive der Abstand der Marker von der Prostatakontur P der Planungs-CT-Aufnahme bestimmt. Dazu wird von den implantierten Markern ein bestimmter Marker ausgewählt, der für alle Messungen als Bezugsmarker M mit  $(x_3|M(x_3))$  festgelegt wird. Nun sucht man sich für die Messungen einen Punkt A mit  $(x_1|P(x_1))$  und einen Punkt B mit  $(x_2|P(x_2))$  auf P. Diese Punkte dienen während den gesamten Messungen als Fixpunkte und können demnach nicht mehr geändert werden. Punkt A wird für die sagittale Achse verwendet und Punkt B für die transversale Achse. Nun misst man den Abstand des Markers von Punkt A und Punkt B während der Planungs-CT und erhält somit Vergleichsabstände von Marker M zu Punkt A und Punkt B.

Um nun die Verschiebung der Prostata während einer Fraktion zu bestimmen, misst man in der Online-CT-Aufnahme den Abstand des Bezugsmarkers M von den vorher festgelegten Punkten A und B der Planungskontur der Prostata. Diese Abstände setzt man nun in Differenz mit den

vorher im Planungs-CT ermittelten Markerabständen und erhält somit die Verschiebung der Prostata. Für die Ermittlung der Verschiebung entlang der z-Achse verfährt man analog.

Beispiel: Betrag der sagittale Abstand des Markers von Punkt A in der Planungs-CT-Aufnahme 1cm und beträgt der sagittale Abstand des Markers von Punkt A in der Online-CT-Aufnahme nun 1,4cm, so bedeutet das, dass die Prostata sich um 4mm entlang der y-Achse bewegt hat. Ob die Bewegung nach kaudal oder ventral orientiert ist, hängt von der Position von Punkt A ab.



**Abbildung 13: Messungen mit Hilfe von Markern: P ist die Prostatakontur der Planung, M der Bezugsmarker mit der Position  $(x_3 | M(x_3))$  und Punkt A und B festgelegte Punkte der Prostataplanungskontur. Um den sagittalen Abstand zwischen Marker und Punkt A zu bestimmen, wird nun der Abstand von  $M(x_3)$  zu  $P(x_1)$  bestimmt. Für den transversalen Abstand zwischen Marker und Punkt B der Abstand  $x_3$  zu  $x_2$ .**

Bei der Beurteilung der intrafraktionellen Knochenbewegung wird der Abstand von Knochen zur Prostataplanungskontur vor und nach der Bestrahlung gemessen und verglichen.

## 2.5 Dosisverteilungen und abgeleitete Parameter

Nachdem die ROIs für die jeweilige Online-CT-Aufnahme ermittelt wurden, kann nun für eben jene die Dosisverteilung berechnet werden. Daraus lassen sich DVHs ableiten. Ausführliche Informationen zum DVH und zu den Parametern, welche genau für jedes Organ erfasst wurden, werden im Abschnitt Dosisberechnungen (Kapitel 2.6.2) erläutert.

## 2.6 Deskriptive Statistik

### 2.6.1 Sicherheitssaumberechnungen

Die Berechnung eines Sicherheitssaumes dient dazu, möglichen Einflussfaktoren auf die Position des CTV bzw. der Prostata gerecht zu werden und eine bestmögliche Strahlenabdeckung zu gewährleisten. Zur Berechnung der Sicherheitssäume wurde die Formel nach van Herk genutzt (23).

$$M = 2,5\Sigma + 0,7O$$

M: Sicherheitssaum

$\Sigma$ : systematischer Fehler

O: zufälliger Fehler

Dafür müssen wir zunächst den systematischen Fehler und den zufälligen Fehler definieren.

### Systematischer Fehler

Der systematische Fehler (Präparationsfehler) beschreibt alle Fehler, die sich nicht durch eine wiederholte Messung im Mittelwert aufheben. Ein systematischer Fehler entsteht, wenn die in der Planung zugrunde gelegte Position des CTV von der zeitlich gemittelten online Position der in den online CT ermittelten CTV abweicht. Der systematische Fehler entsteht also vor allem bei der Planung (Vorbereitung, Präparation) der Strahlenbehandlung.

Um den systematischen Fehler  $\bar{b}_i$  für Patient i zu ermitteln, berechnet man den Mittelwert der Prostataverschiebungen über alle Fraktionen  $j = 1, \dots, n$  für diesen Patienten. Im Idealfall wäre  $\bar{b}_i = 0$  für alle Richtungen x, y, z.

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n d_{ij} = \bar{b}_i \quad \text{systematischer Fehler für Patient i}$$

Mit:

$d_{ij}$ : Verschiebung der Prostata gegenüber dem Plan in mm entlang einer Raumachse für Patient i bei der Fraktion j

- i: Patientenindex
- j: Fraktionsindex
- m: Anzahl der Patienten
- n: Anzahl der (ausgewerteten) Fraktionen

Um nun den systematischen Fehler  $\Sigma$  für das gesamte Experiment (Patientenensemble) zu erfassen, berechnet man die Standardabweichung von  $\bar{b}_i$  um  $\bar{b}$ , wobei  $\bar{b}$  dem Gesamtmittelwert aller Verschiebungen aller Fraktionen und Patienten entspricht:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n b_{ij} = \bar{b} \quad \text{Gesamtmittelwert über alle Verschiebungen}$$

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (\bar{b}_i - \bar{b})^2} \quad \begin{array}{l} \text{systematischer Fehler für das gesamte Ensemble} \\ \text{(Standardabweichung der systematischen Fehler)} \end{array}$$

Dies bedingt auch, dass identische systematische Fehler pro Patient von  $\bar{b}_1 = \bar{b}_2 = \dots = \bar{b}_n$  ein  $\Sigma = 0$  ergeben würden. Eine solche Konstellation könnte mit Hilfe einer einmaligen Verschiebung (Kalibrierung) korrigiert werden. Erst wenn die systematischen Fehler  $\bar{b}_i$  streuen, wird  $\Sigma$  entsprechend dieser Schwankungen erhöht.

### Zufälliger Fehler

Als zufälliger Fehler werden die Abweichungen der Messwerte von ihrem Mittelwert bezeichnet. Die zufälligen Fehler (Prostataverschiebungen) entstehen bei der Durchführung der Therapie. Dabei gruppieren sich die Verschiebungen des CTV für Patient i  $d_{ij}$  mit den Fraktionen j um den Mittelwert  $\bar{d}_i$  (der den systematischen Fehler beschreibt). Die Breite der Streuung um  $\bar{d}_i$  (Standardabweichung) ist ein Maß für den zufälligen Fehler von Patient i  $\sigma_i$ .

Pro Patient ist der zufällige Fehler  $\sigma_i$  die Standardabweichung der Auslenkungen  $d_{ij}$  um  $\bar{d}_i$ :

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (d_{ij} - \bar{d}_i)^2} \quad \text{Standardabweichung der Verschiebungen } d_{ij} \text{ für Patient i}$$

$$\bar{d}_i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n d_{ij} \quad \text{Mittelwert der Fehler für Patient i}$$

Mit:

$d_{ij}$ : Verschiebung der Prostata gegenüber dem Plan in mm entlang einer Raumachse für Patient i bei der Fraktion j

i: Patientenindex

j: Fraktionsindex

m: Anzahl der Patienten  
 n: Anzahl der Fraktionen

Der zufällige Fehler  $O$  für das gesamte Experiment (alle Patienten  $i= 1, \dots, m$ ) ist der Mittelwert aller  $O_i$ :

$$O = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m O_i \quad \begin{array}{l} \text{zufälliger Fehler (Gesamt)} \\ \text{(Mittelwert der zufälligen Fehler)} \end{array}$$

### 2.6.2 Interfraktionelle Dosisberechnung

Um die Dosisverteilung in Zielvolumina und Organen zu charakterisieren und vergleichen zu können, wurden Kenngrößen des DVH ermittelt. Das DVH ist eine grafische Darstellung der integralen Häufigkeitsverteilung der Strahlendosis im Volumen entlang eines 2-dimensionalen Koordinatensystems. Dabei stellt die X-Achse die Dosis (absolut oder in %) und die Y-Achse das von der Dosis überschrittene Volumen dar (absolut oder in %). Mit Hilfe des DVH kann man nun ablesen, wie viel Volumen einer bestimmten Struktur (z.B. eines Organs) mit einer Strahlendosis mindestens belegt bzw. überschritten wurde. Folgende Kenngrößen wurden ermittelt:

**Tabelle 1: Darstellung erfasster Kenngrößen des DVH für die untersuchten Organe bei interfraktioneller Analyse**

Organ	erfasste Werte
CTV A/B	D <sub>100</sub> , D <sub>98</sub> , D <sub>95</sub> , D <sub>90</sub>
Rektum	D <sub>25</sub> , D <sub>50</sub> , D <sub>100</sub> , D <sub>0,1ml</sub> , D <sub>1ml</sub> , D <sub>5ml</sub> , D <sub>10ml</sub> , D <sub>15ml</sub> , D <sub>20ml</sub>
Rektumhinterwand	D <sub>max</sub> , D <sub>0,5ml</sub> , D <sub>1ml</sub> , D <sub>2ml</sub> , D <sub>2</sub>
Harnblase	D <sub>30</sub> , D <sub>10ml</sub> , D <sub>50ml</sub> , D <sub>100ml</sub>

„D<sub>x</sub>“ steht für die bestimmte Strahlendosis, die x Prozent des Organs erhalten haben und „D<sub>xml</sub>“ ist die Höhe der Strahlendosis, der x ml des Organs ausgesetzt waren.

Die Dosiswerte für die interfraktionelle Dosisberechnung wurden durch die MVCT-Aufnahme vor der Bestrahlung erfasst. Somit sind diese Dosiswerte auch in erster Linie von dem interfraktionellen Drift der Prostata sowie Organvolumenänderungen zwischen den einzelnen Bestrahlungen abhängig. Dabei wurden für die Analyse der Abdeckung D<sub>100</sub>, D<sub>98</sub>, D<sub>95</sub> und D<sub>90</sub> CTV-A und CTV-B gleich behandelt.

Die pro Fraktion erfassten Werte wurden pro Patient gemittelt und mit 42 multipliziert, um eine Gesamtdosis für eine komplette Strahlentherapie über 42 Fraktionen zu erhalten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Abschätzung im Hinblick auf die Hochdosiszone CTV-B sehr

pessimistisch ist und nur für den Fall  $CTV-A = CTV-B$  gilt (Risikogruppe 1). Tatsächlich umfasst das CTV-A das CTV-B um mehrere mm, so dass die Abdeckung von CTV-B besser ist.

### 2.6.3 Intrafraktionelle Dosisberechnung

Für die Analyse der intrafraktionellen Dosis wurde die MVCT-Aufnahme vor und direkt nach der Bestrahlung betrachtet. Mittels neu angefertigter Organkonturierungen bei beiden CT-Aufnahmen konnte so das DVH der Prostata berechnet werden.

Somit bezieht sich die intrafraktionelle Strahlendosisanalyse nur auf die Prostata, speziell auf folgende Werte:

**Tabelle 2: Darstellung erfasster Kenngrößen des DVH bei intrafraktioneller Analyse des CTV**

<b>Organ</b>	<b>erfasste Werte</b>
CTV A/B	$D_{100}, D_{98}, D_{95}, D_{90}$

Durch die Analyse von 2 MVCT-Aufnahmen ergeben sich auch zwei Dosisangaben, eine für das DVH der Prostata entsprechend der Prostatalage vor der Bestrahlung und eine für das DVH der Prostata entsprechend der Prostatalage nach der Bestrahlung. Beide Werte wurden mit 42 multipliziert, um eine Gesamtdosis für eine komplette Strahlentherapie über 42 Fraktionen zu erhalten.

Das Ziel der intrafraktionellen Dosisberechnung liegt darin, die Auswirkungen der intrafraktionellen Organmotilität auf die Strahlendosis der Prostata zu erfassen.

### 2.6.4 LAWs der Prostata

Zur Quantifizierung der Verschiebung der LAWs wurden diese in 3 Kategorien eingeteilt:

1. mindestens eine LAW-Schicht bis max 2mm verschoben
2. mindestens eine LAW-Schicht bis max 4mm verschoben
3. mindestens eine LAW-Schicht über 4mm verschoben

Hierbei sei betont, dass eine einzige LAW Schicht schon ausreicht, damit sie schlechter kategorisiert wurde, also eine recht strenge Einteilung, die aber aufgrund der geringen LAW-Verschiebungen gerechtfertigt ist.

Die Strahlendosis der LAWs wurde ebenso erfasst und mit 25 multipliziert, um eine Gesamtdosis einer kompletten Strahlentherapie über 25 Fraktionen zu erhalten.

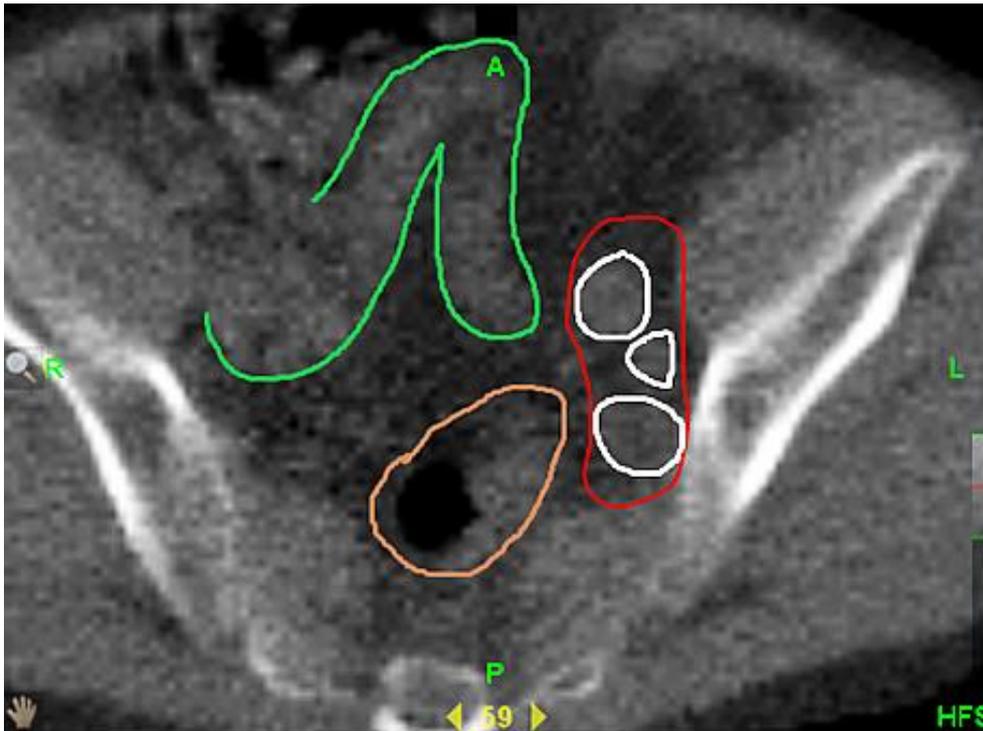


Abbildung 14: MVCT-Aufnahme mit LAWs, welche rot umrandet sind. Weiß: Iliakalgefäße, braun: Colon sigmoideum, grün: Dünndarmschlingen. Die LAWs umgeben die Iliakalgefäße, welche sich alle innerhalb der roten Kontur und somit im Bestrahlungsfeld der LAWs befinden.

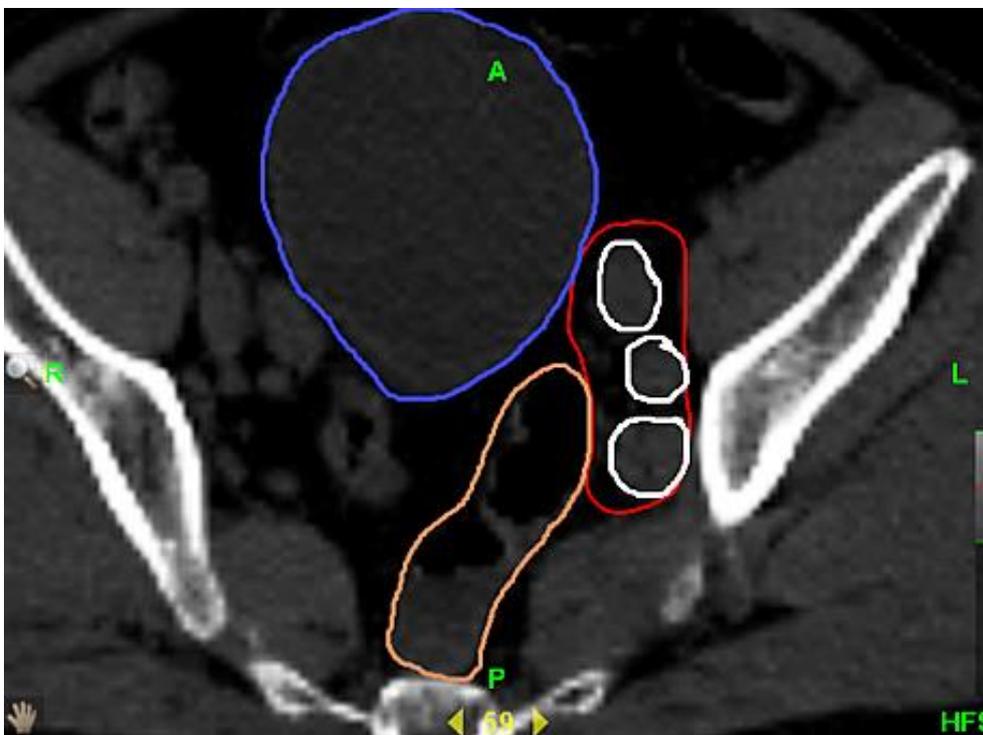


Abbildung 15: Planungs-CT-Aufnahme mit LAWs. Gleicher Patient und in etwa gleiche Schnitthöhe wie Abb. 11. Blau: Harnblase, Braun: Colon sigmoideum, Rot: LAWs, weiß: Iliakalgefäße. Auffällig ist die während der Planung wesentlich stärker gefüllte Harnblase, wo in der MVCT-Aufnahme bei derselben Schnitthöhe nur noch Dünndarmschlingen erkennbar sind.

## **2.7 Statistische Berechnungen und Analyse**

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme SPSS Version 20 (IBM, Armonk, Vereinigte Staaten) sowie Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten) verwendet. Für die Bewertung der statistischen Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angewendet. Berechnungen von Zusammenhängen wurden mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt.

Die Tests zur statistischen Signifikanz und Korrelation wurden in SPSS berechnet, während Microsoft Excel vornehmlich für die Berechnung der Sicherheitssäume und des Median verwendet wurde.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Vergleich (Validierung) von Prostataverschiebungen mittels Marker und Organkontur**

Um die Prostataverschiebungen im Online-CT-Datensatz gegenüber der Planung in Planned Adaptive zu identifizieren, wurden zwei Methoden genutzt. Zum einen die Ermittlung der Verschiebung mittels Marker (bei markerbasierter Registrierung), zum anderen mittels Prostataorgankontur (bei knochenkonturbasierter Registrierung, siehe Kapitel 2.4). Zur Validierung der konturbasierten Prostataverschiebung wurden bei allen Markerpatienten beide Methoden zur Ermittlung der Verschiebung eingesetzt und miteinander verglichen. Dabei wählten wir die Ermittlung der Prostataverschiebung mittels Marker als Goldstandard, wobei wir eine Genauigkeit von 0,5mm annahmen.

Für beide Zahlenreihen wurde eine lineare Korrelation nach Pearson berechnet, welche für die y-Achse (sagittal)  $r = 0,873$  und für die x-Achse (transversal)  $r = 0,807$  ergab. Danach stimmen die Ergebnisse der Verfahren sagittal etwas besser überein als transversal.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen zur besseren Anschaulichkeit Streudiagramme beider Methoden. Die x-Achse stellt dabei die Prostataverschiebung nach markerbasierter Prostataerkennung und die y-Achse die Prostataverschiebung nach organkonturbasierter Prostataerkennung dar.

Zudem wurde jeweils die Differenz der Prostataverschiebungen mittels organ- und markerbasierter Prostataerkennung berechnet und in den Tabellen 3 und 4 abgebildet.

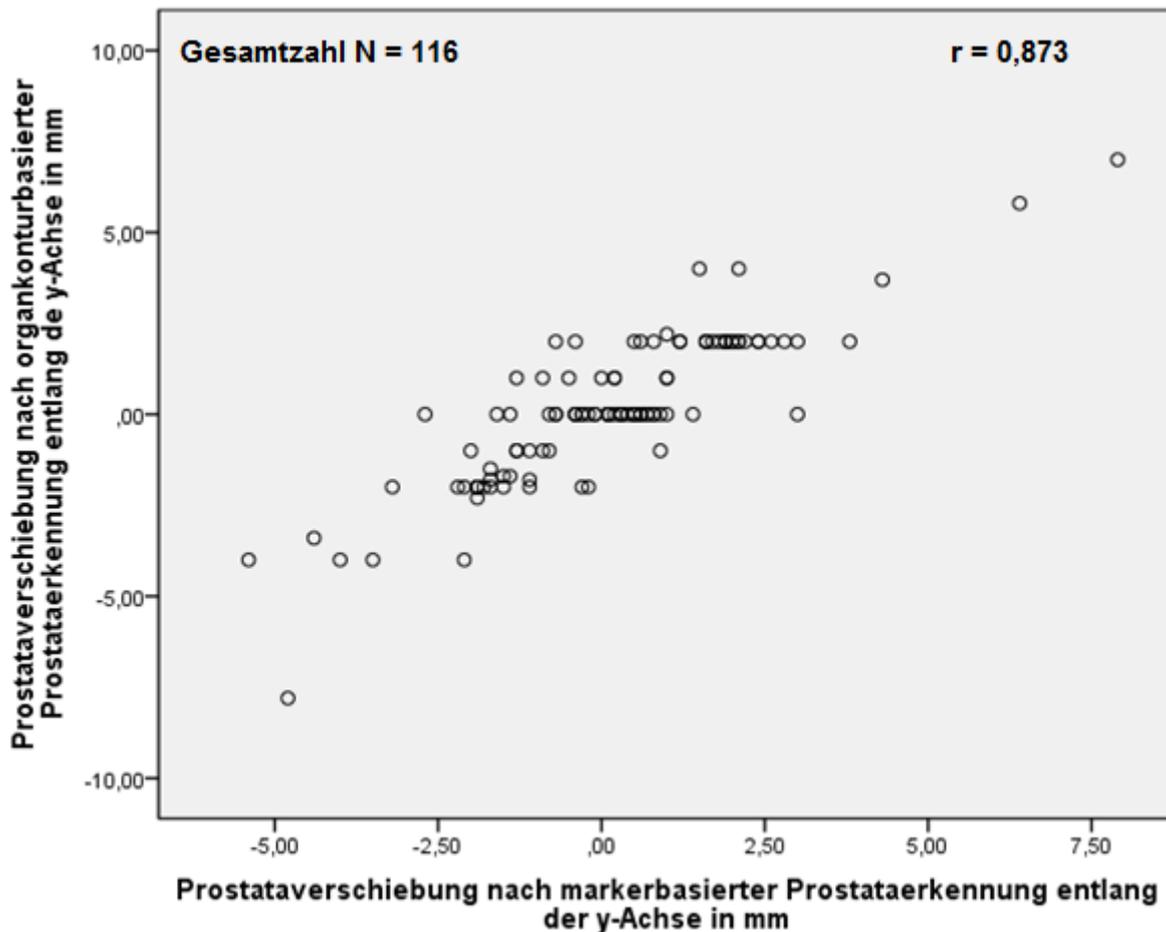


Abbildung 16: Korrelation der erfassten Prostataverschiebung mittels Organkontur und markerbasierter Prostataerkennung entlang der y-Achse (sagittal), Gesamtzahl N = 116

Tabelle 3: Anzahl der Abweichung organkonturbasierter von markerbasierter Prostataerkennung entlang der y-Achse (sagittal), Gesamtzahl N = 116

Höhe der Abweichung organkonturbasierter von markerbasierter Prostataerkennung	sagittal (y)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
> 0,5mm	51	44,0%
> 1mm	24	20,7%
> 2mm	7	6,0%

Die Abweichung der organkonturbasierten Prostataerkennung von der markerbasierten variiert von -3mm bis 3mm. Dabei befinden sich 79,3% der Werte im Intervall [-1; 1] mit Häufigkeitsgipfel um 0mm herum. Der Mittelwert beträgt 0mm  $\pm$  1mm. Somit liegt die Genauigkeit der organkonturbasierten Prostataerkennung bei etwa 1mm - 2mm entlang der y-Achse.

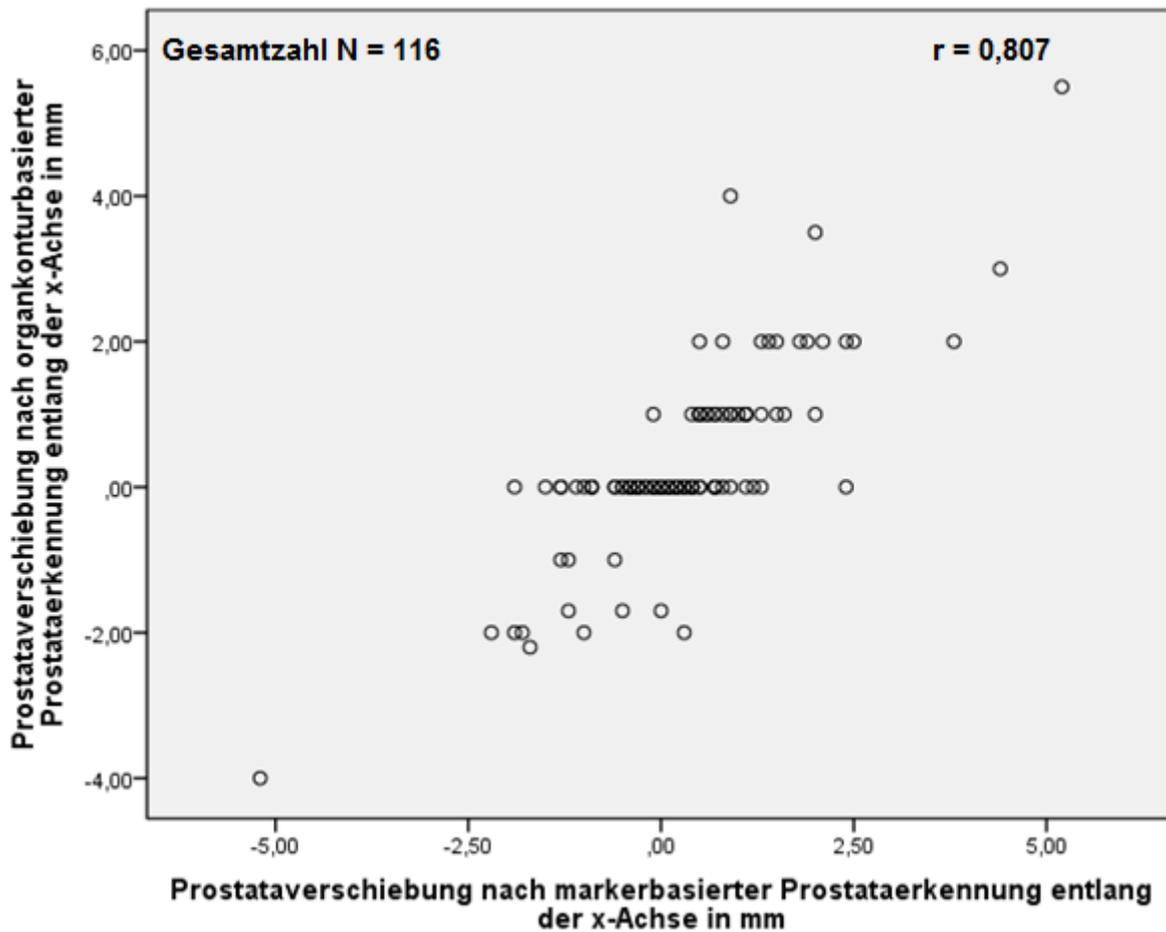


Abbildung 17: Korrelation der Prostataverschiebung mittels Organkontur und markerbasierter Prostataerkennung entlang der x-Achse (transversal), Gesamtzahl N = 116

Tabelle 4: Anzahl der Abweichung organkonturbasierter von markerbasierter Prostataerkennung entlang der x-Achse (transversal), Gesamtzahl N = 116

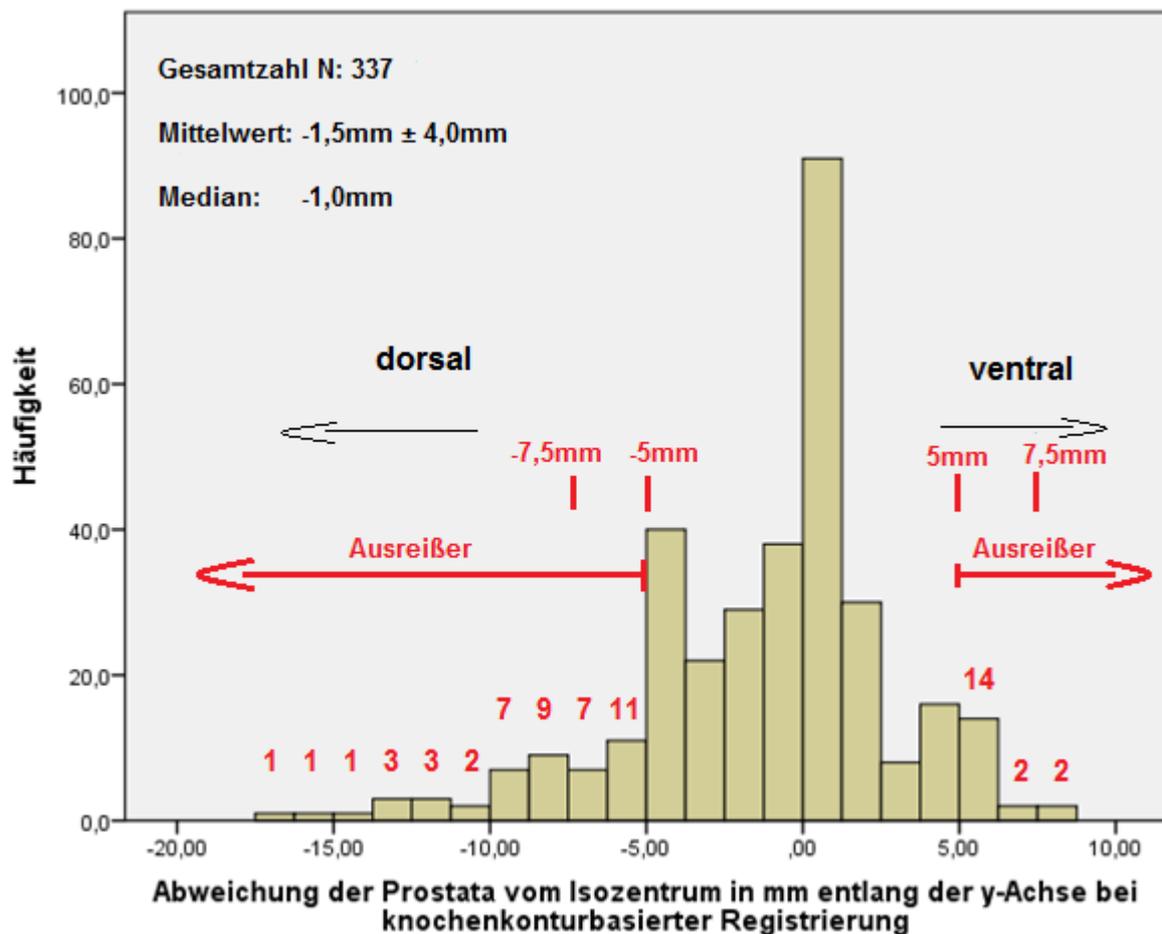
Höhe der Abweichung organkonturbasierter von markerbasierter Prostataerkennung	transversal (x)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
> 0,5mm	38	32,8%
> 1mm	20	17,2%
> 2mm	3	2,6%

Entlang der x-Achse variieren die Werte weniger als entlang der y-Achse mit Abweichungen der organkonturbasierten gegenüber der markerbasierten Prostataerkennung von -2,5mm bis 3mm. Hier befinden sich 82,8% der Werte im Intervall [-1; 1] mit Häufigkeitsgipfel um 0mm. Der Mittelwert beträgt  $0\text{mm} \pm 0,8\text{mm}$ . Somit liegt die Genauigkeit der organkonturbasierten Prostataerkennung entlang der x-Achse bei etwa 1mm und ist damit annähernd gleich der Genauigkeit entlang der y-Achse. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die markerbasierte Prostataerkennung mit 0,5mm eine etwas höhere Genauigkeit als die organkonturbasierte Prostataerkennung mit einer Genauigkeit von etwa 1mm aufweist.

## 3.2 Interfraktionelle Prostatabewegung

### 3.2.1 Prostatabewegung entlang der Raumachsen x, y, z

Im Nachfolgendem wird die Prostatabewegung in der Online-CT entlang der 3 Raumachsen x (transversal), y (sagittal) und z (longitudinal), aufgeteilt nach knochenkonturbasierter und markerbasierter Registrierung, dargestellt.

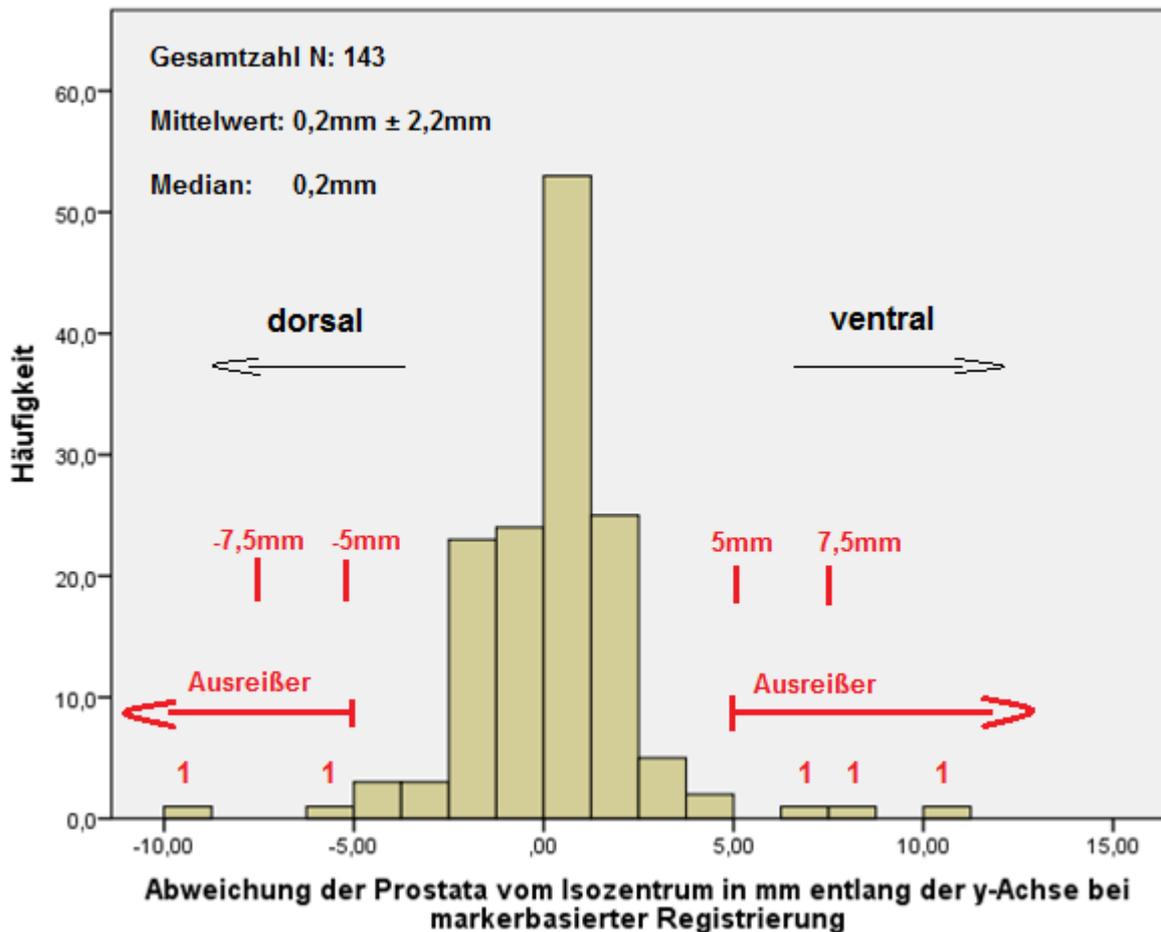


**Abbildung 18:** Häufigkeitsverteilung der interfraktionellen Abweichung der erfassten Prostataposition vom Isozentrum während der Online-CT in mm entlang der y-Achse bei knochenkonturbasierter Registrierung, Abweichungen von über 5mm in beide Richtungen wurden als Ausreißer markiert, rote Zahlen stellen die Anzahl der Ausreißer dar, Gesamtzahl N= 337

**Tabelle 5:** Anzahl der Abweichungen der Prostata vom Isozentrum bei knochenkonturbasierter Prostataerkennung entlang der y-Achse (sagittal), Gesamtzahl N = 337

Höhe der Abweichung der Prostata vom Isozentrum bei knochenkonturbasierter Prostataerkennung	sagittal (y)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
≥ 2mm	202	59,9%
≥ 5mm	83	24,6%
≥ 7,5mm	29	8,6%

Die Abweichung der Prostata vom Isozentrum entlang der y-Achse in der knochenkonturbasierten Gruppe variiert von -16mm bis 9mm. Dabei wurde die Bewegung nach dorsal mit einem negativen Vorzeichen versehen. Die Werte häufen sich um 0mm mit einer Asymmetrie zu negativen Verschiebungen. 59,9% der Werte liegt im Intervall von -2 bis 2 mm. Außerhalb des Intervalls von -7,5 bis 7,5mm liegen 8,6% der Werte. Der Mittelwert liegt bei -1,5mm und deutet damit eine gehäufte Bewegung der Prostata nach dorsal an.



**Abbildung 19:** Häufigkeitsverteilung der interfraktionellen Abweichung der erfassten Prostataposition vom Isozentrum während der Online-CT in mm entlang der y-Achse bei markerbasierter Registrierung, Abweichungen von über 5mm in beide Richtungen wurden als Ausreißer markiert, rote Zahlen stellen die Anzahl der Ausreißer dar, Gesamtzahl N = 143

**Tabelle 6:** Anzahl der Abweichungen der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung entlang der y-Achse (sagittal), Gesamtzahl N = 143

Höhe der Abweichung der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung	sagittal (y)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
≥ 2mm	35	24,5%
≥ 5mm	5	3,5%
≥ 7,5mm	3	2,1%

Nach der markerbasierten Registrierung konnte die vertikale Abweichung der Prostata zwischen Online-CT und Planungs-CT verringert werden. Wir finden eine schmale symmetrische Verteilung um Null mit einem Mittelwert von  $0,2\text{mm} \pm 2,2\text{mm}$ . Insbesondere die Zahl von Ausreißern wurde deutlich reduziert. Abweichungen von  $\geq 5\text{mm}$  wurden nur in 3,5% der Fälle erreicht im Vergleich zur knochenkonturbasierten Gruppe mit 24,6%. Gleiches gilt für Abweichungen  $\geq 7,5\text{mm}$ , welche in der Markergruppe nur 2,1% der Fälle ausmachen im Gegensatz zur Knochenkonturgruppe mit 8,6%.

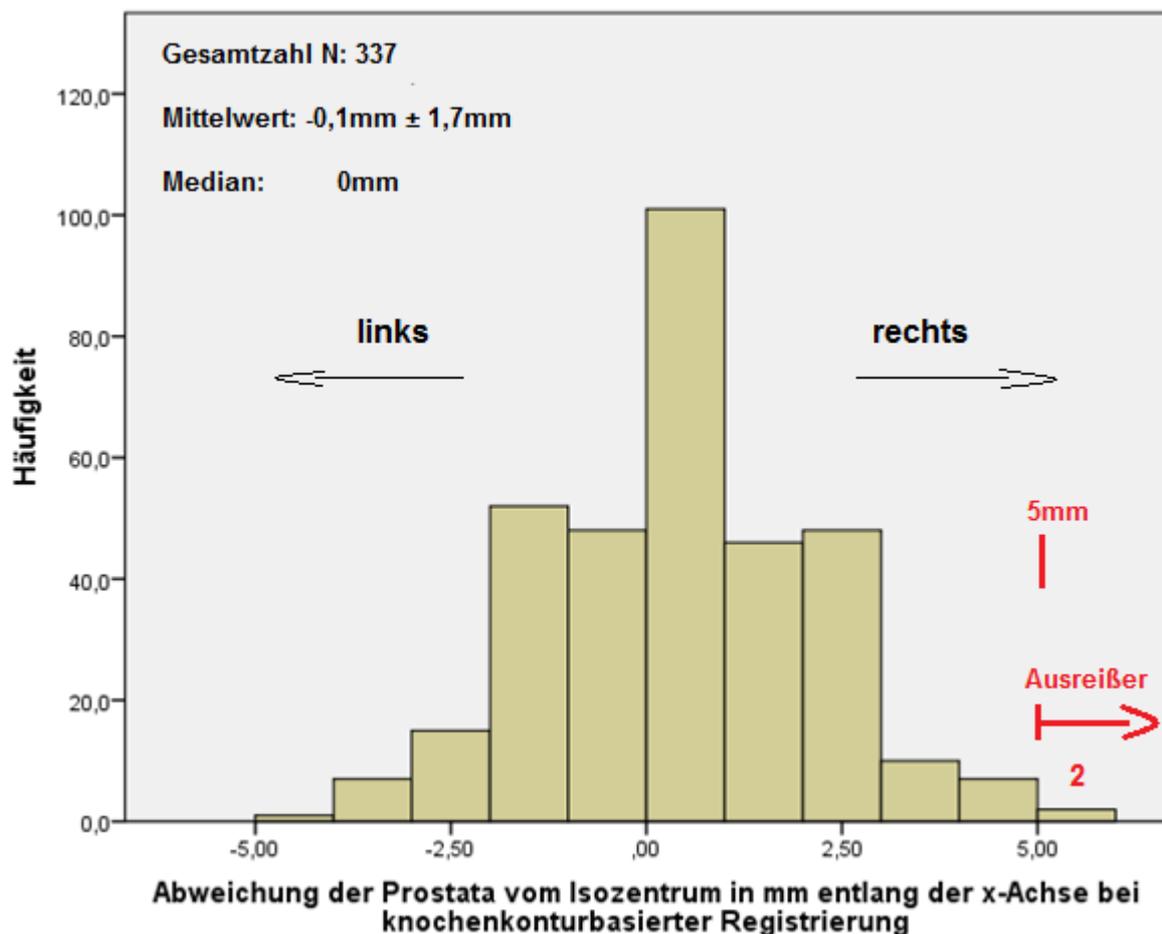


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der interfraktionellen Abweichung der erfassten Prostataposition vom Isozentrum während der Online-CT in mm entlang der x-Achse bei knochenkonturbasierter Registrierung, Abweichungen von über 5mm in beide Richtungen wurden als Ausreißer markiert, rote Zahlen stellen die Anzahl der Ausreißer dar, Gesamtzahl N = 337

Tabelle 7: Anzahl der Abweichungen der Prostata vom Isozentrum bei knochenkonturbasierter Prostataerkennung entlang der x-Achse (transversal), Gesamtzahl N = 337

Höhe der Abweichung der Prostata vom Isozentrum bei knochenkonturbasierter Prostataerkennung	transversal (x)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
$\geq 2\text{mm}$	138	40,9%
$\geq 5\text{mm}$	3	0,9%
$\geq 7,5\text{mm}$	0	0,0%

Die Abweichung der Prostata vom Isozentrum entlang der x-Achse nach knochenkonturbasierter Registrierung variiert von -5mm bis 5mm. Dabei bedeuten negative Werte eine Bewegung der Prostata nach links, positive Werte bedeuten eine Bewegung nach rechts.

Der Häufigkeitsgipfel liegt wie bei den vorigen Ergebnissen um 0mm und nimmt mit steigender Entfernung der Prostata vom Isozentrum ab. 59,1% der Werte haben eine Abweichung unter 2mm vom Isozentrum. Eine Abweichung  $\geq 5$ mm tritt nur in 0,9% der Fälle auf. Damit liegt die Abweichung der Prostata entlang der x-Achse deutlich unter den Werten entlang der y-Achse.

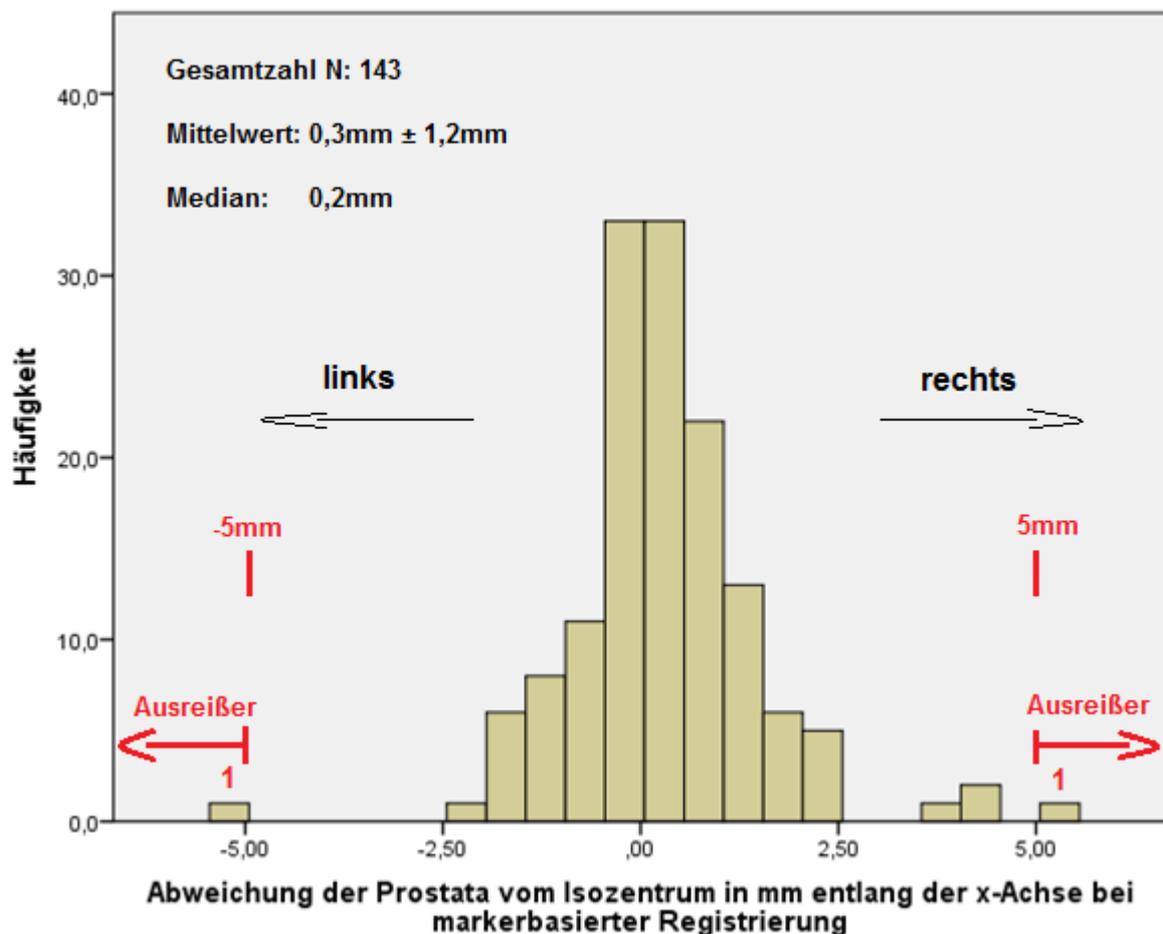


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der interfraktionellen Abweichung der erfassten Prostataposition vom Isozentrum während der Online-CT in mm entlang der x-Achse bei markerbasierter Registrierung, Abweichungen von über 5mm in beide Richtungen wurden als Ausreißer markiert, rote Zahlen stellen die Anzahl der Ausreißer dar, Gesamtzahl N = 143

Tabelle 8: Anzahl der Abweichungen der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung entlang der x-Achse (transversal), Gesamtzahl N = 143

Höhe der Abweichung der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung	transversal (x)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
$\geq 2$ mm	13	9,1%
$\geq 5$ mm	2	1,4%
$\geq 7,5$ mm	0	0,0%

Nach markerbasierter Registrierung wird die Verteilung der Abweichungen in x-Richtung noch schmaler, sowohl gegenüber den vertikalen Abweichungen als auch gegenüber der Abweichung nach knochenkonturbasierter Registrierung. Die Zahl der Ausreißer außerhalb von  $\pm 2\text{mm}$  reduziert sich von 40,9% bei knochenkonturbasierter Registrierung auf 9,1% bei markerbasierter Registrierung. Der Anteil der Abweichungen  $\geq 5\text{mm}$  liegt bei beiden Gruppen dagegen in einem ähnlichen Rahmen mit 1,4% zu 0,9%. Der Mittelwert beträgt  $0,3\text{mm} \pm 1,2\text{mm}$ . Die höchste Genauigkeit bei der Prostataposition wird somit durch die markerbasierte Registrierung in transversaler Richtung erzielt.

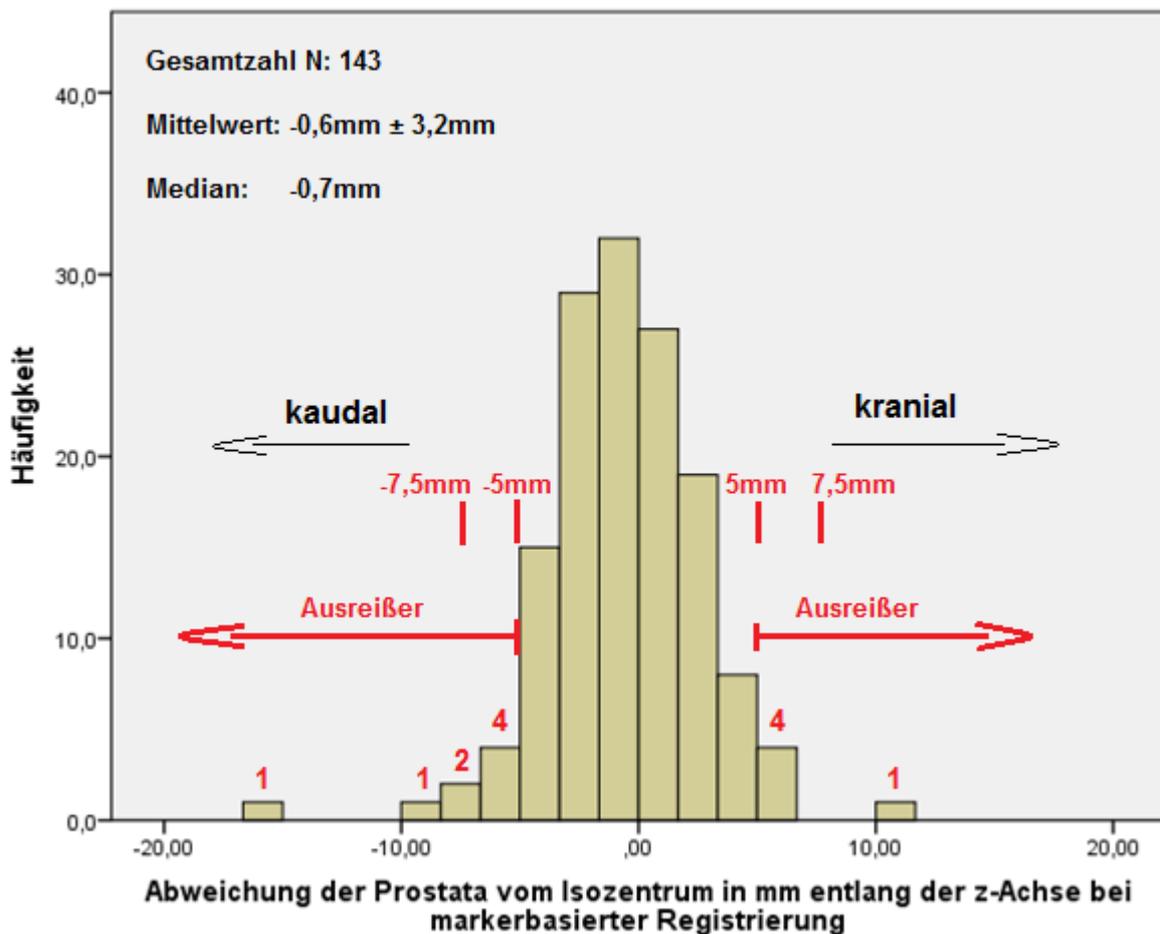


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der interfraktionellen Abweichung der erfassten Prostataposition vom Isozentrum während der Online-CT in mm entlang der z-Achse bei markerbasierter Registrierung, Abweichungen von über 5mm in beide Richtungen wurden als Ausreißer markiert, rote Zahlen stellen die Anzahl der Ausreißer dar, Gesamtzahl N = 143

**Tabelle 9: Anzahl der Abweichungen der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung entlang der z-Achse (longitudinal), Gesamtzahl N = 143**

Höhe der Abweichung der Prostata vom Isozentrum bei markerbasierter Prostataerkennung	longitudinal (z)	
	absolute Anzahl	relative Anzahl
≥ 2mm	74	51,7%
≥ 5mm	16	11,2%
≥ 7,5mm	3	2,1%

Nach markerbasierter Registrierung wurde zudem die Prostatabewegung in Richtung der z-Achse erfasst. Positive Werte bedeuten eine Bewegung nach kranial und negative Werte eine Bewegung nach kaudal. Die Ergebnisse variieren von -16 bis 11mm, wobei sich 88,8% im Intervall von -5 bis 5mm befinden. Auch hier liegt der Häufigkeitsgipfel bei 0 mm. Die Verteilung ist ebenfalls mit einer symmetrischen Normalverteilung vereinbar. Der Mittelwert beträgt  $-0,6\text{mm} \pm 3,2\text{mm}$ .

In Zusammenschau mit den Prostatabewegungen entlang der anderen Raumachsen bei markerbasierter Registrierung fallen die Abweichungen entlang der z-Achse am größten aus.

### 3.2.2 Sicherheitssäume der Prostata bei marker- und knochenkonturbasierter Registrierung

**Tabelle 10: Ungenauigkeiten und daraus resultierende Sicherheitssäume (nach van Herk) für markerbasierte und knochenkonturbasierte Registrierung, Einheit [mm], M: Margin (Sicherheitssaum),  $\Sigma$ : systematischer Fehler, O: zufälliger Fehler**

	markerbasiert			knochenkonturbasiert		
	M	$\Sigma$	O	M	$\Sigma$	O
Sagittal (y)	3,7	1,0	1,8	8,2	2,5	2,8
Transversal (x)	2,7	0,8	0,9	2,7	0,6	1,6
Longitudinal (z)	5,6	1,5	2,5			

Es wurden die Sicherheitssäume gemäß der in Kapitel 2.6.1 angegebenen Formel nach **van Herk** für die markerbasierte und knochenkonturbasierte Registrierung berechnet. Dabei ist anzumerken, dass für die knochenkonturbasierte Gruppe aufgrund limitierter Erkennbarkeit der Prostatakantur in der Sagittalebene die longitudinale Achse nicht berücksichtigt werden konnte. Daher fehlt der Sicherheitssaum für die longitudinale Achse in der knochenkonturbasierten Gruppe.

Man erkennt, dass die sagittale Verschiebung im Vergleich zur transversalen Verschiebung in beiden Gruppen zu einem höheren Sicherheitssaum führt. Der Sicherheitssaum in y-Richtung ist

in der Nonmarkergruppe 4,5 mm größer als in der Markergruppe, was die höhere Genauigkeit der Marker widerspiegelt.

Der Sicherheitssaum entlang der x-Achse ist dagegen in der knochenkonturbasierten Gruppe mit 2,7mm gleich groß wie in der Markergruppe.

Longitudinal sind selbst bei markerbasierter Registrierung nennenswerte Abweichungen zu finden, die einen Sicherheitssaum von 5 bis 6 mm nahelegen.

### 3.3 Dosisverteilung bei marker- und knochenkonturbasierter Registrierung

#### 3.3.1 Prostata

**Tabelle 11: Abdeckung des CTV (A und B) umgerechnet auf das Standardschema mit 42 Fraktionen bei markerbasierter (M) und knochenkonturbasierter (K) Registrierung, p-Wert bezieht sich auf die online Dosiswerte von Marker- und Nichtmarker-Gruppe (mittels Mann-Whitney-U-Test), die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy; M = markerbasierte Registrierung; K = knochenkonturbasierte Registrierung, Einheit [Gy]**

	Plan M [Gy]	Plan K [Gy]	online M [Gy]	online K [Gy]	p-Wert: online M vs. K [Gy]	Differenz: Plan - online M [Gy]	Differenz: Plan - online K [Gy]
CTV (A u. B) D <sub>100</sub>	67,8	73,6	64,5	68,9	0,002	3,3 (3,9%)	4,7 (5,6%)
CTV (A u. B) D <sub>98</sub>	79	78,7	77,1	74,5	0,001	1,9 (2,3%)	4,2 (5,0%)
CTV (A u. B) D <sub>95</sub>	80,1	79,8	78,4	76,5	0,001	1,7 (2,0%)	3,3 (3,9%)
CTV (A u. B) D <sub>90</sub>	81,4	80,8	79,4	77,6	0,001	2 (2,4%)	3,1 (3,7%)

**Tabelle 12: durchschnittliche Größe des CTV der bestrahlten Patienten während der Online-CT, unterteilt in CTV-A und CTV-B, Einheit [ml]**

Größe des CTV ± SD [ml]	
CTV-A	CTV-B
109,6 ± 34,2	53,4 ± 14,2

Aufgrund von Limitationen von Planned Adaptive hinsichtlich der Verschiebung von ROIs entlang der longitudinalen Achse konnte in die Dosisberechnung nur die Verschiebung entlang der sagittalen und transversalen Achse einfließen. Dies gilt für beide Gruppen, sodass die Ergebnisse trotzdem gut vergleichbar sind und Hinweise bzgl. der Strahlendosen liefern.

Die Gesamtabdeckung der Prostata über 42 Fraktionen nach markerbasierter und knochenkonturbasierter Registrierung unterscheidet sich signifikant gemäß Mann-Whitney-U-Test mit p-Werten unter 0,01.

Bei beiden Verfahren (markerbasiert, knöcherner Fusion) ist die Abdeckung in der Online-CT gegenüber der Planung verschlechtert.

Für die knöcherner Registrierung findet sich in jeder Kategorie eine höhere Unterdosierung als bei markerbasierter Registrierung (z.B.  $D_{95\%}$ : Reduktion um 1,7Gy bei markerbasierter gegenüber 3,3Gy bei knöcherner Registrierung).

Die Gesamtabdeckung der Prostata in der Online-CT ist in der markerbasierten Gruppe in den Kategorien  $D_{90}$ ,  $D_{95}$  und  $D_{98}$  im Schnitt um 2Gy höher als in der knochenkonturbasierten Gruppe. Dies entspricht aufgeteilt auf 42 Fraktionen einer Unterdosierung der Prostata bei knöcherner Fusion von 0,05Gy pro Fraktion (bzw. 2,5% bei 2Gy als Standarddosis pro Fraktion). Die Mindestdosis  $D_{100}$  ist dagegen bei knöcherner Fusion in der Online-CT und Planung im Vergleich zur Markergruppe um 4,4Gy bzw. 5,8Gy erhöht.

Auffällig daran ist, dass  $D_{100}$  in der Markergruppe mit einem um 5,8Gy geringeren Wert als in der knochenkonturbasierten Gruppe geplant wurde. Die Differenz zwischen Plan und online-Verteilung ist bei Markereinsatz immer geringer als in der Nonmarkergruppe bei 1,7 – 3,3Gy. Dies gilt auch für  $D_{100}$ . Der niedrigere Wert für  $D_{100}$  bei der markerbasierten Planung könnte an einer impliziten Berücksichtigung der Sicherheitssäume durch den Strahlentherapeuten liegen. Bei Markern fallen die Sicherheitssäume eventuell etwas knapper aus. Da  $D_{100}$  am empfindlichsten von einer Reduktion der Sicherheitssäume abhängig ist, kommt es im Vergleich zur Nonmarkergruppe zu einem niedrigeren Plan- und online-Wert für  $D_{100}$  in der Markergruppe.

Es sei noch anzumerken, dass in Serie A mit CTV-A ein klinischer Sicherheitssaum von einigen mm um die Prostata besteht und somit die Abdeckung der eigentlichen Prostata CTV-B (Hochdosiszone bis 84Gy) in beiden Kategorien (markerbasierte, knöcherner Registrierung) höher angesetzt werden kann.

### 3.3.2 Rektum

**Tabelle 13: Dosimetrie des Rektums umgerechnet auf das Standardschema mit 42 Fraktionen bei markerbasierter (M) und knochenkonturbasierter (K) Registrierung, p-Wert bezieht sich auf die online Dosiswerte von Marker- und Nichtmarker-Gruppe (mittels Mann-Whitney-U-Test), die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy; M = markerbasierte Registrierung; K = knochenkonturbasierte Registrierung; Einheit [Gy]**

	Plan M [Gy]	Plan K [Gy]	Online M [Gy]	Online K [Gy]	p-Wert: online M vs. K [Gy]	Differenz: Plan – online M [Gy]	Differenz: Plan – online K [Gy]
Rektum D <sub>25</sub>	35,5	42,9	41	39,7	0,344	-5,5 (-6,5%)	3,2 (3,8%)
Rektum D <sub>50</sub>	26,9	31,6	26,9	29,8	0,001	0,0 (0,0%)	1,8 (2,1%)
Rektum D <sub>100</sub>	10,6	14,1	11	13,3	0,827	-0,4 (-0,5%)	0,8 (1,0%)
Rektum D <sub>0,1ml</sub>	78,3	80	78,5	78,9	0,15	-0,2 (-0,2%)	1,1 (1,3%)
Rektum D <sub>1ml</sub>	70,3	74,6	71,7	72,3	0,09	-1,4 (-1,7%)	2,3 (2,7%)
Rektum D <sub>5ml</sub>	51	60,8	57,4	56,7	0,026	-6,4 (-7,6%)	4,1 (4,9%)
Rektum D <sub>10ml</sub>	35	44,6	45,1	42,9	0,305	-10,1 (-12,0%)	1,7 (2,0%)
Rektum D <sub>15ml</sub>	27,8	36,6	35,3	36,6	0,234	-7,5 (-8,9%)	0,0 (0,0%)
Rektum D <sub>20ml</sub>	26	32	29,2	32,2	0,031	-3,2 (-3,8%)	-0,2 (-0,2%)

**Tabelle 14: durchschnittliches Rektumvolumen der bestrahlten Patienten während der Online-CT, Einheit [ml]**

Rektumvolumen ± SD [ml]	
markerbasiert	knochenkonturbasiert
51,4 ± 15,4	56,2 ± 22,4

Die Werte der Gesamtdosen zeigen, dass die markerbasierte Gruppe mit deutlich geringeren Dosiswerten für das Rektum geplant wurde als die knochenkonturbasierte Gruppe.

Diese Unterschiede sind bei Betrachtung der Strahlendosis gemäß der Online-CT-Aufnahme zwischen den beiden Gruppen nicht mehr in dieser Ausprägung vorhanden.

In der markerbasierten Registrierung wird in jeder Kategorie (Ausnahme D<sub>50</sub>) in der Rektumvorderwand während der MVCT eine höhere Dosis appliziert als ursprünglich geplant (Spannbreite von 0,2 bis 10,1Gy), d.h. die etwas bessere Abdeckung der Prostata wird mit einer höheren Rektumbelastung erkauft.

Die knochenkonturbasierte Bildsteuerung wirkt sich dagegen nicht nachteilig für das Rektum aus, da die tatsächliche Strahlenbelastung des Rektums nicht signifikant höher im Vergleich zu den markerbasierten Bestrahlungen liegt. Allenfalls im Niedrigdosisbereich (D<sub>50</sub>, D<sub>20ml</sub>) bestehen kleine Unterschiede zugunsten der Marker.

Bei Betrachtung der signifikanten Kategorien fällt in  $D_{5ml}$  eine geringe Differenz der Mediane beider Gruppen auf (57,4Gy zu 56,7Gy). Aufgrund der geringen Unterscheidung der Mediane und einer großen Streuung der Werte beider Gruppen in der Kategorie  $D_{5ml}$  sollte man von keinem signifikanten Ergebnis ausgehen.

Somit besteht im Hochdosisbereich ( $D_{0,1ml}$ ,  $D_{1ml}$ ) kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei niedrigeren Dosen wie  $D_{50}$  und  $D_{20ml}$  zeigt sich eine geringere Strahlenbelastung des Rektums bei dem markerbasierten Verfahren.

Das Gesamtrektumvolumen fällt bei der knochenkonturbasierten Gruppe durchschnittlich um 5 ml höher aus als bei der Markergruppe.

### 3.3.3 Rektumhinterwand

**Tabelle 15: Dosimetrie der Rektumhinterwand bezogen auf 42 Fraktionen bei markerbasierter (M) und knochenkonturbasierter (K) Registrierung, p-Wert bezieht sich auf die online Dosiswerte von Marker- und Nichtmarker-Gruppe (mittels Mann-Whitney-U-Test), die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy; M = markerbasierte Registrierung; K = knochenkonturbasierte Registrierung; Einheit [Gy]**

	Plan M [Gy]	Plan K [Gy]	online M [Gy]	online K [Gy]	p-Wert: online M vs. K [Gy]	Differenz: Plan – online M [Gy]	Differenz: Plan – online K [Gy]
Rektumhinterwand $D_{max}$	54,4	59,4	60,2	59,1	0,066	-5,8 (-6,9%)	0,3 (0,4%)
Rektumhinterwand $D_{0,5ml}$	37,8	39,9	40,2	40,7	0,441	-2,4 (-2,9%)	-0,8 (-1,0%)
Rektumhinterwand $D_{1ml}$	33	36,5	40,2	38	0,908	-7,2 (-8,6%)	-1,5 (-1,8%)
Rektumhinterwand $D_{2ml}$	29,5	33,6	31,7	34,5	0,001	-2,2 (-2,6%)	-0,9 (-1,1%)
Rektumhinterwand $D_2$	35,2	40,3	41	40,8	0,579	-5,8 (-6,9%)	-0,5 (-0,6%)

Bei der Rektumhinterwand sind ebenso wie bei dem Rektum die Planungsdosen bei der markerbasierten Gruppe deutlich geringer als bei der knochenkonturbasierten Gruppe. Diese Unterschiede betragen im Schnitt etwa 4 Gy.

In der Online-CT liegen die Expositionen beider Verfahren oberhalb der Planung. Bei der markerbasierten Korrektur wird die Dosis deutlich erhöht (2,2Gy-7,2Gy), bei knöcherner Fusion liegt die Dosis moderat oberhalb des Plans (<2Gy).

Die Dosimetrie der Rektumhinterwand beider Verfahren unterscheidet sich dabei nicht signifikant ausgenommen im Niedrigdosisbereich ( $D_{2ml}$ ), wo die Markergruppe eine geringere Exposition aufweist (markerbasiert: 31,7Gy; knochenkonturbasiert: 34,5Gy).

### 3.3.4 Harnblase

**Tabelle 16: Dosimetrie der Harnblase umgerechnet auf das Standardschema mit 42 Fraktionen bei markerbasierter (M) und knochenkonturbasierter (K) Registrierung, p-Wert bezieht sich auf die online Dosiswerte von Marker- und Nichtmarker-Gruppe (mittels Mann-Whitney-U-Test), die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy; M = markerbasierte Registrierung; K = knochenkonturbasierte Registrierung; Einheit [Gy]**

	Plan M [Gy]	Plan K [Gy]	online M [Gy]	online K [Gy]	p-Wert: online M vs. K [Gy]	Differenz: Plan – online M [Gy]	Differenz: Plan – online K [Gy]
Harnblase $D_{10ml}$	76,1	78,1	75	78,2	0,001	1,1 (1,3%)	-0,1 (-0,1%)
Harnblase $D_{50ml}$	50,5	53,1	48,4	54	0,001	2,1 (2,5%)	-0,9 (-1,1%)
Harnblase $D_{100ml}$	31,4	36,3	22,6	31,2	0,028	8,8 (10,5%)	5,1 (6,1%)

Wie bei den anderen Risikoorganen wurde auch die Harnblase bei markerbasierter Bildgebung mit einer niedrigeren Exposition als die Nonmarkergruppe geplant.

Bei Betrachtung der tatsächlichen Dosis der Harnblase ist das markerbasierte Verfahren schonender. Die Exposition bei 10 – 100ml liegt gemäß MVCT deutlich unter der Planung (1,1Gy – 8,8Gy).

Die knöcherne Fusion liegt bei 10 und 50ml dicht an den Planwerten (< 1Gy Differenz) mit einem deutlich protektiven Wert bei 100ml.

Der Direktvergleich beider Verfahren bzgl. der tatsächlichen Dosis der Harnblase ergibt eine signifikant niedrigere Strahlenbelastung bei markerbasierter Bildgebung mit kleiner Differenz von 3,1Gy im Hochdosisbereich ( $D_{10ml}$ ) und bis > 5Gy im Niedrigdosisbereich ( $D_{50ml}$ ,  $D_{100ml}$ ).

### 3.4 Gesamtdosis von Prostata, Rektum und Rektumhinterwand

**Tabelle 17: Dosimetrische Daten der Prostata ( $D_{95}$ ), des Rektums ( $D_{25}$ ) und der Rektumhinterwand ( $D_2$ ) für Standardschema bestehend aus 42 Fraktionen, aufgeteilt nach Patienten mit/ohne Marker, p-Wert bezieht sich auf die online Dosiswerte von Marker- und Nichtmarker-Gruppe (mittels Mann-Whitney-U-Test), die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy; M = markerbasierte Registrierung; K = knochenkonturbasierte Registrierung; Einheit [Gy]**

	Plan M [Gy]	Plan K [Gy]	online M [Gy]	online K [Gy]	p-Wert: online M vs. K [Gy]	Differenz: Plan – online M [Gy]	Differenz: Plan – online K [Gy]
Prostata $D_{95}$	80,1	79,8	78,4	76,5	0,001	1,7 (2,0%)	3,3 (3,9%)
Rektum $D_{25}$	35,5	42,9	41,0	39,7	0,344	-5,5 (-6,5%)	3,2 (3,8%)
Rektumhinterwand $D_2$	35,2	40,3	41,0	40,8	0,579	-5,8 (-6,9%)	-0,5 (-0,6%)

Tabelle 17 zeigt die Gesamtdosis  $D_{\text{gesamt}}$  für Prostata ( $D_{95}$ ), Rektum ( $D_{25}$ ) und Rektumhinterwand ( $D_2$ ).

Grundsätzlich wurden bei den Plänen mit Markern niedrigere Strahlenexpositionen des Rektums (Tabelle 13), der Rektumhinterwand (Tabelle 15) und der Harnblase (Tabelle 16) erreicht, da für die markerbasierten Pläne schon reduzierte Sicherheitssäume spezifiziert wurden.

Bei den tatsächlichen (online) Verteilungen nivellieren sich die Vorteile jedoch und sind nur noch im Niedrigdosisbereich und für die Harnblase nachweisbar. Für die Abdeckung der Prostata wird eine Verbesserung für die markerbasierte Bestrahlung gefunden.

### 3.5 Intrafraktionelle Prostataverschiebung

Die intrafraktionelle Prostataverschiebung wurde für die Markergruppe analysiert. Dafür wurde die intrafraktionelle Verschiebung der Prostata in drei verschiedenen Kategorien erfasst: Prostataverschiebung, Knochenverschiebung und Gesamtverschiebung. Die intrafraktionelle Prostataverschiebung gibt dabei die isolierte Prostataverschiebung innerhalb des Körpers während der Bestrahlung unabhängig von der Patientenbewegung (Knochenbewegung) an. Die intrafraktionelle Knochenverschiebung des Patienten gibt Auskunft über die Lageveränderungen des Patientenskeletts während der Bestrahlung. Sie stellt damit ein Maß für die Bewegung des Patienten während der Therapie dar. Die intrafraktionelle Gesamtverschiebung der Prostata ist definiert als die Summe aus intrafraktioneller Prostataverschiebung und intrafraktioneller Knochenverschiebung. Zur Berechnung dieser Parameter wurde ein MVCT vor und direkt nach

der Bestrahlung angefertigt und die Lage der Prostata sowie die Lage markanter Skelettpunkte des Os coxae ermittelt.

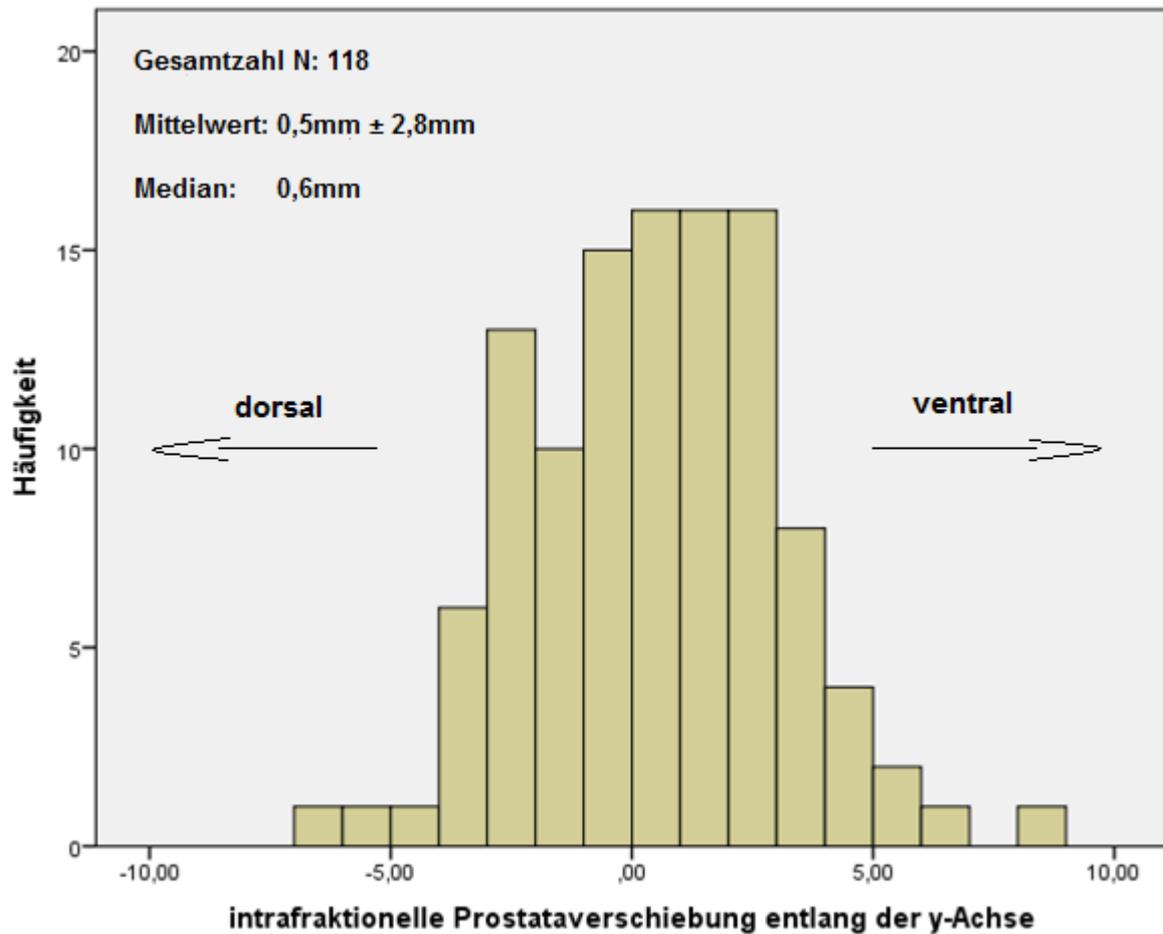
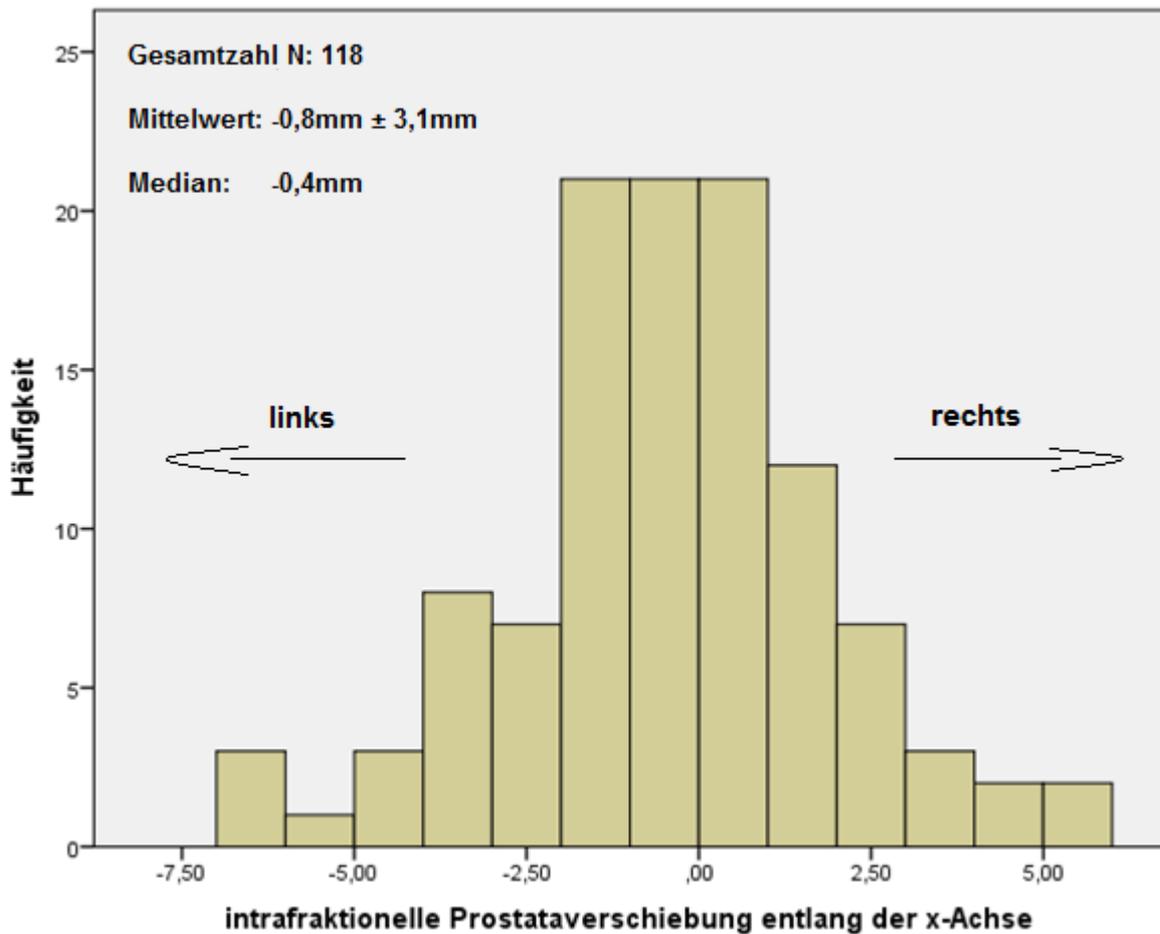


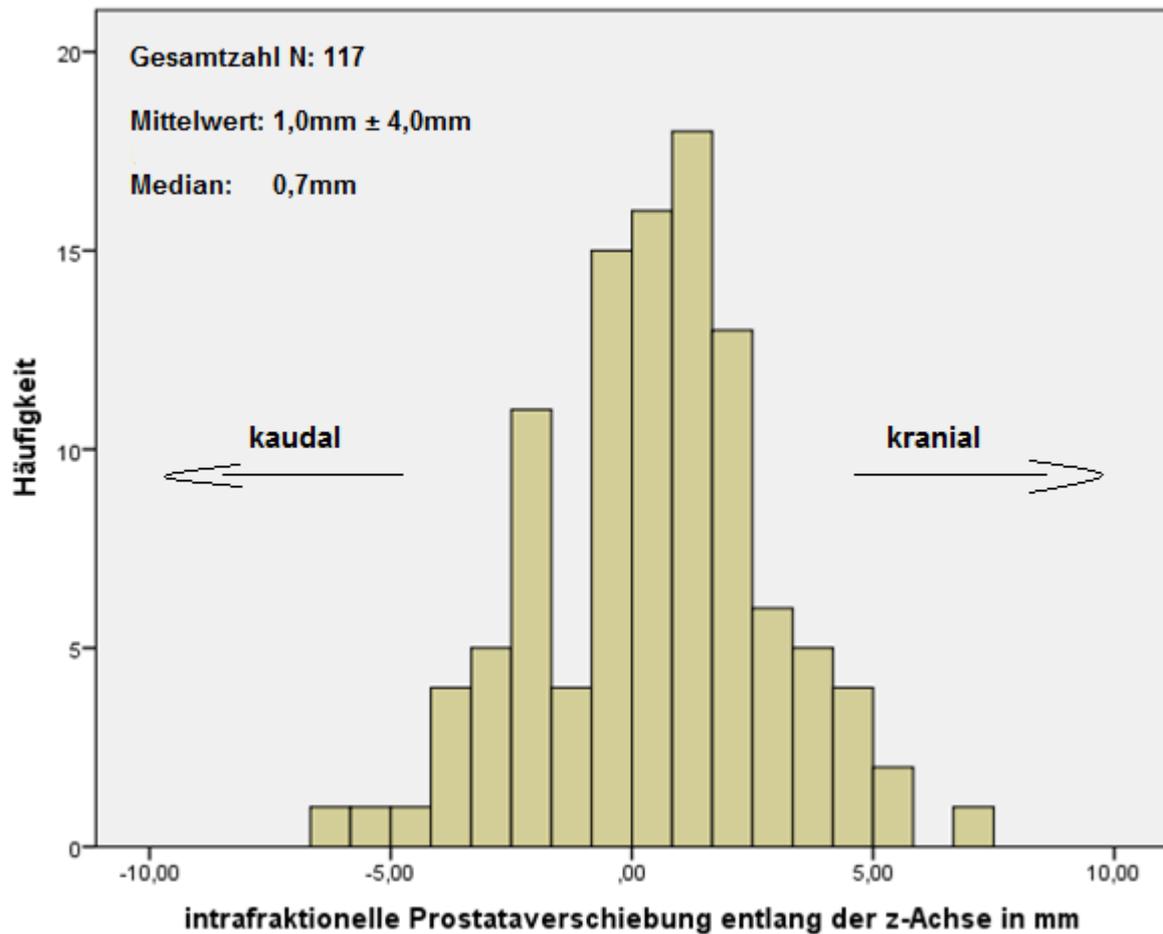
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Prostatabewegung während der Bestrahlung entlang der y-Achse in mm

Die intrafraktionelle Prostataverschiebung entlang der y-Achse (sagittale Achse) umfasst Werte von -7mm bis 9mm, wobei sich der Großteil der Werte zwischen -4mm und 4mm befindet. Dabei wurde die Bewegung nach dorsal mit einem negativen Vorzeichen versehen. Es zeigt sich eine Häufung um das Intervall 0mm bis 2mm. Die Werte deuten eine Normalverteilung an mit einem Median von 0,6mm und einem Mittelwert von 0,5mm.



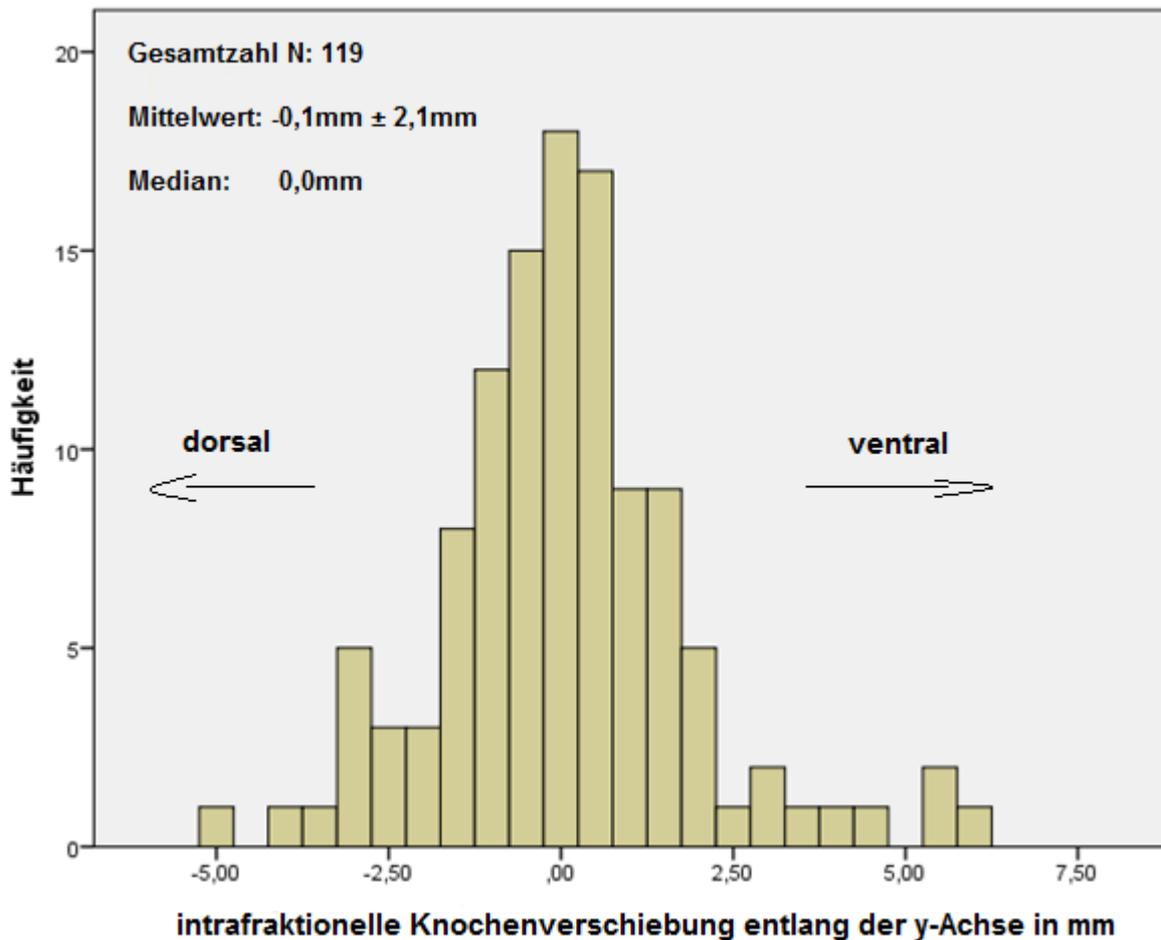
**Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Prostatabewegung während der Bestrahlung entlang der x-Achse in mm**

Die intrafraktionelle Prostataverschiebung entlang der x-Achse (transversale Achse) zeigt eine schmalere Verteilung im Vergleich zur sagittalen Achse, wobei sich der Großteil der Werte zwischen -4mm und 3mm befindet. Negative Werte stellen eine Verschiebung nach links, positive Werte eine Verschiebung nach rechts dar. Es zeigt sich eine Häufung um etwa -0,5mm. Die Werte deuten eine Normalverteilung an mit einem Median von -0,4mm und einem Mittelwert von -0,8mm.



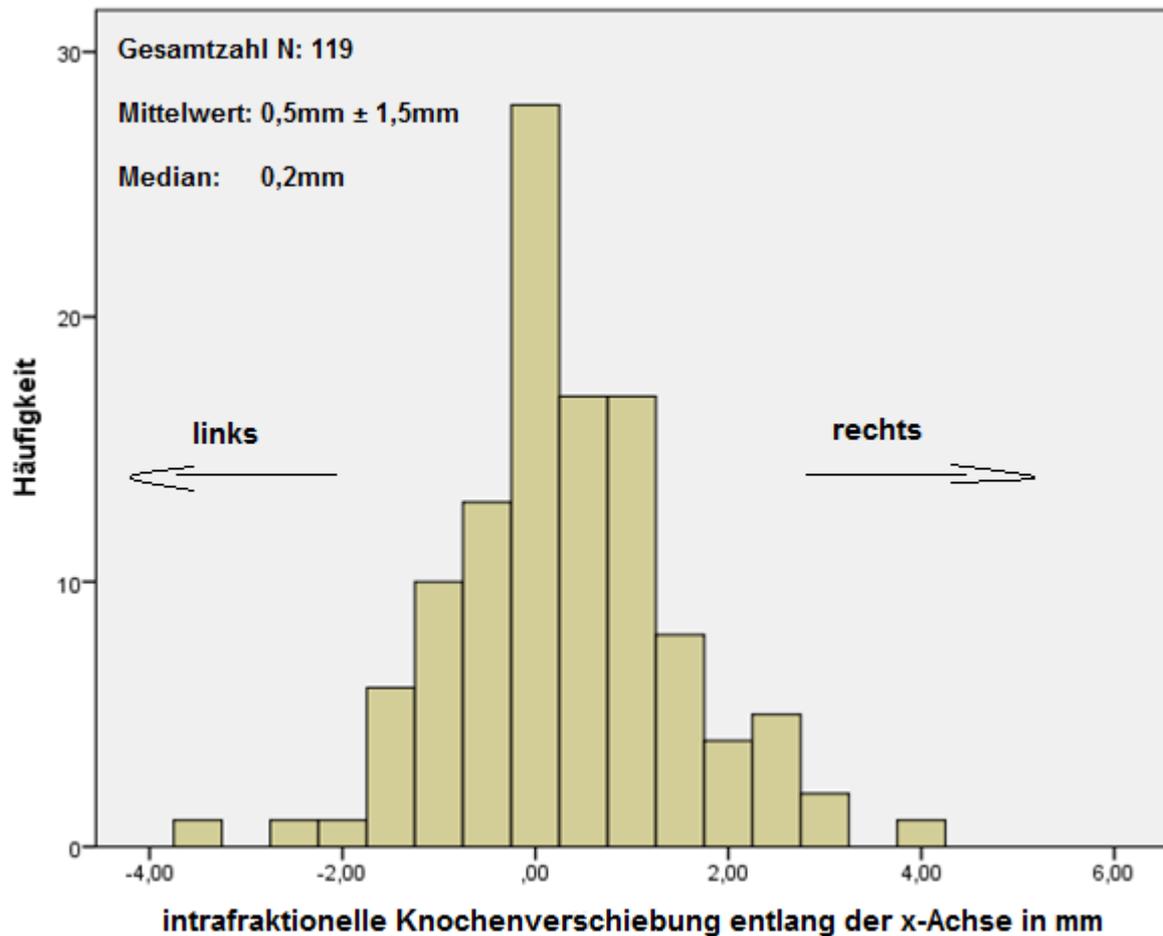
**Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Prostatabewegung während der Bestrahlung entlang der z-Achse in mm**

Die intrafraktionelle Prostatabewegung entlang der z-Achse (longitudinale Achse) weist einen Wertebereich von -6mm bis 7mm auf mit Häufung der Werte zwischen -3mm und 3mm. Die Bewegung nach kaudal wurde mit einem negativen Vorzeichen versehen. Der Median liegt mit 0,7mm wie der Mittelwert mit 1,0mm im positiven Bereich (kranial). Der Verlauf der Werte deutet eine Normalverteilung an.



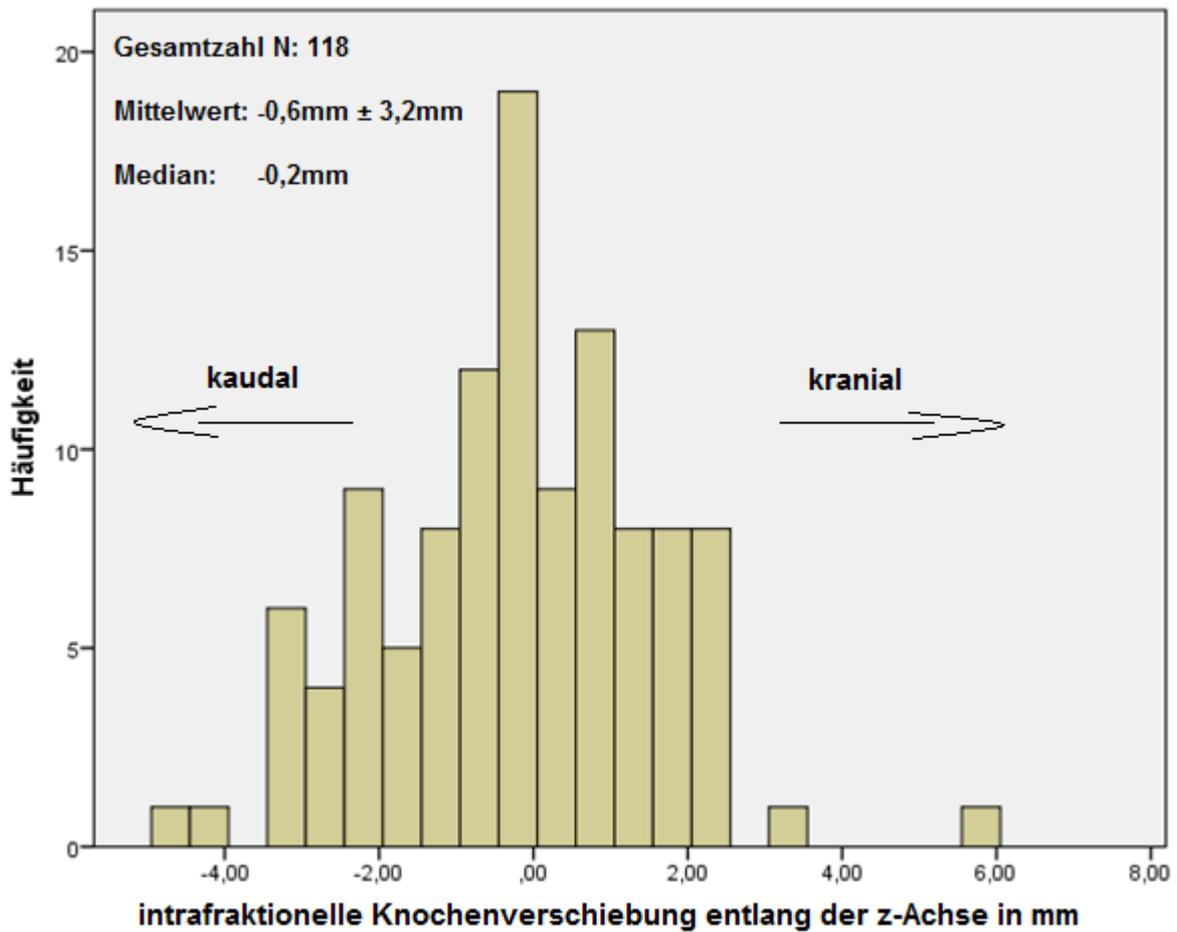
**Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Bewegung des Patienten (knöchernes Becken) während der Bestrahlung entlang der y-Achse in mm**

Die intrafraktionelle Knochenverschiebung entlang der y-Achse (sagittale Achse) zeigt sich deutlich schmäler als die reine Prostataverschiebung entlang der y-Achse mit den meisten Werten im Intervall von -2mm bis 2mm. Mittelwert und Median liegen dicht beieinander mit -0,1mm und 0,1mm. Auch hier ist die Verteilung vereinbar mit einer symmetrischen Normalverteilung.



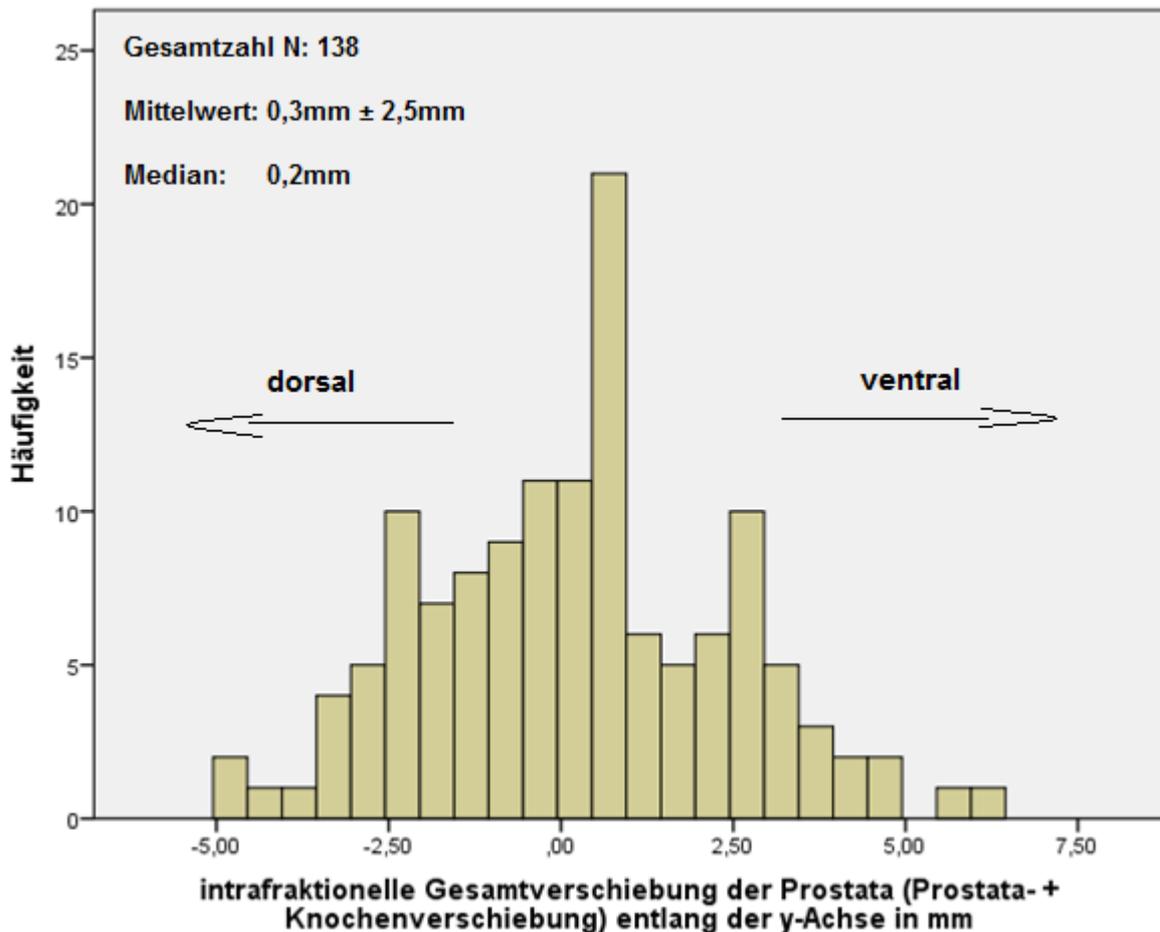
**Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Bewegung des Patienten (knöchernes Becken) während der Bestrahlung entlang der x-Achse in mm**

Die intrafraktionelle Knochenverschiebung entlang der x-Achse stellt sich leicht schmäler dar als die intrafraktionelle Prostataverschiebung entlang der x-Achse mit einem Häufigkeitsgipfel um 0mm bei einem Median von 0,2mm und einem Mittelwert von 0,5mm. Die meisten Werte liegen im Intervall -2mm bis 2mm. Auch hier deutet sich eine leichte Normalverteilung der Werte an.



**Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Bewegung des Patienten (knöchernes Becken) während der Bestrahlung entlang der z-Achse in mm**

Die intrafraktionale Knochenverschiebung entlang der z-Achse (longitudinale Achse) erweist sich ebenso schmäler als die intrafraktionale Prostataverschiebung entlang der z-Achse. Fast alle Werte liegen im Intervall -3mm bis 3mm. Es zeigt sich ein Häufigkeitstypus um etwa 0mm mit einem Median von -0,2mm und einem Mittelwert von -0,6mm.

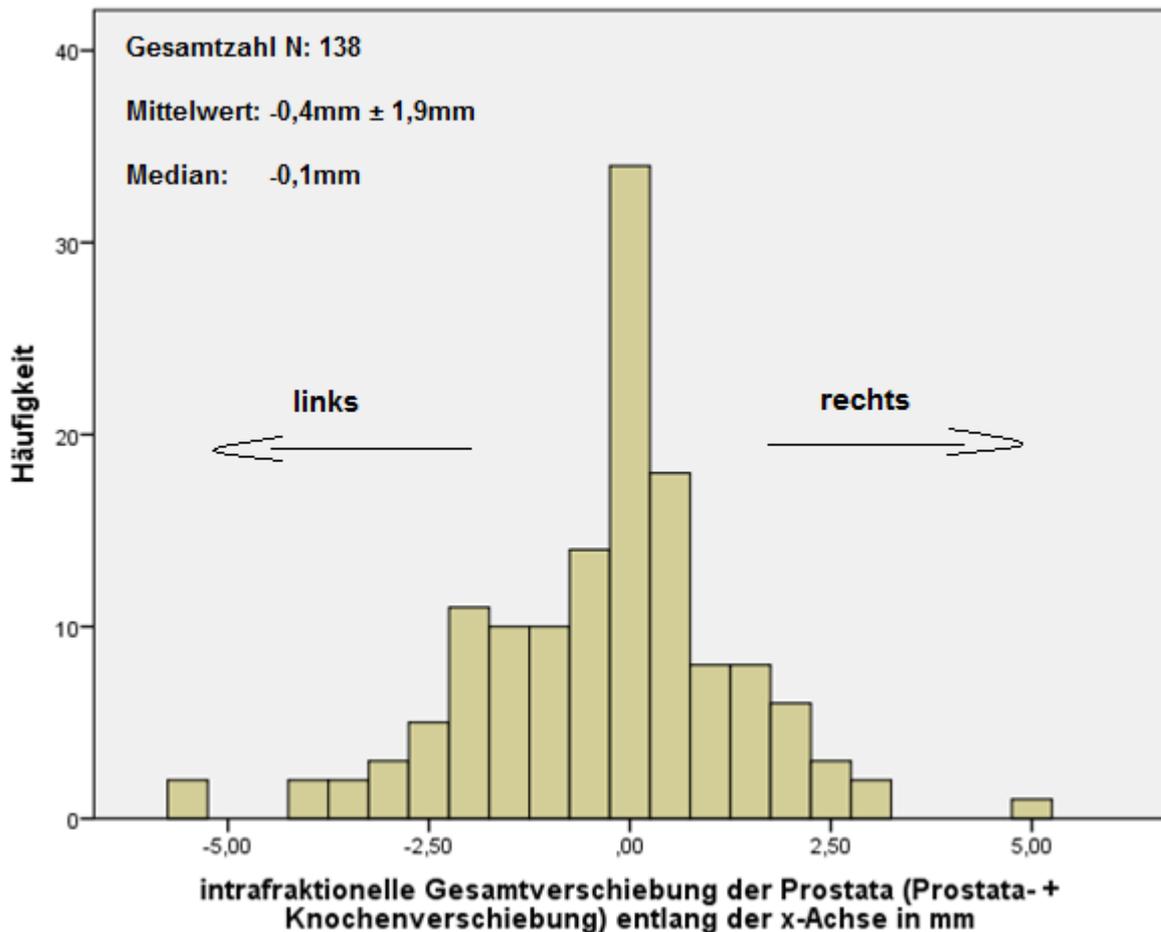


**Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Gesamtbewegung der Prostata (Knochen- + Prostatabewegung) während der Bestrahlung in mm entlang der y-Achse**

Die intrafraktionelle Gesamtverschiebung entlang der y-Achse als Summe von intrafraktioneller Prostata- und Knochenverschiebung stellt sich mit Werten von -5mm bis 6mm dar. Es zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel um 0,5mm mit einem Median von 0,2mm und einem Mittelwert von 0,3mm.

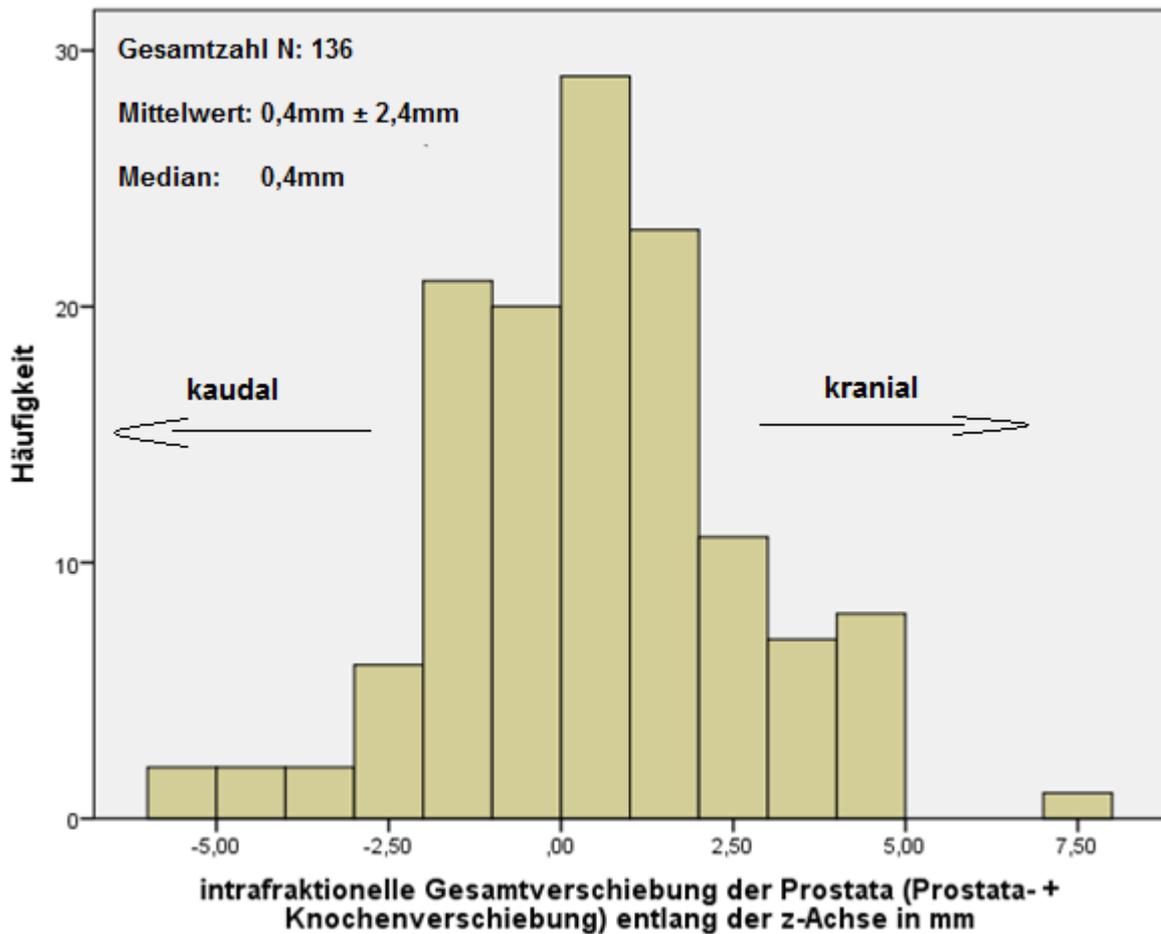
Der Großteil der Werte liegt zwischen -2,5mm und 3mm.

Im Gegensatz zur intrafraktionellen Knochenverschiebung zeigt sich bei der intrafraktionellen Gesamtverschiebung eine breitere Streuung der Werte. Vergleicht man dagegen die Gesamtverschiebung mit der intrafraktionellen Prostataverschiebung, so stellen sich diese ähnlich verteilt da.



**Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der Gesamtbewegung der Prostata (Knochen- + Prostatabewegung) während der Bestrahlung in mm entlang der x-Achse**

Die intrafraktionelle Gesamtverschiebung der Prostata entlang der x-Achse variiert zwischen -6mm bis 5,5mm. Dabei befindet sich die Mehrheit der Werte im Intervall -2,5mm bis 2,5mm. Um 0mm zeigt sich deutlich ein Häufigkeitstypus mit einem Mittelwert von -0,4mm und einem Median von -0,1mm bei angedeuteter Normalverteilung. Die intrafraktionelle Knochenverschiebung entlang der x-Achse stellt sich etwas schmaler dar, wohingegen die intrafraktionelle Prostataverschiebung entlang der x-Achse breiter gestreut ist. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass intrafraktionelle Prostata- und Patientenbewegung keine rein additiven Effekte haben. Im Vergleich zur intrafraktionellen Gesamtverschiebung entlang der y-Achse stellt sich die Gesamtverschiebung entlang der x-Achse ebenfalls geringer ausgeprägt dar.



**Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Gesamtbewegung der Prostata (Knochen- + Prostatabewegung) während der Bestrahlung in mm entlang der z-Achse**

Die intrafraktionelle Gesamtverschiebung der Prostata entlang der z-Achse liegt größtenteils im Intervall -3mm bis 5mm. Der Häufigkeitsgipfel befindet sich im Intervall von 0mm bis 0,5mm mit einem Median und Mittelwert von 0,4mm. Auch hier zeigt sich eine etwas breitere Streuung der Werte im Vergleich zur intrafraktionellen Knochenverschiebung entlang der z-Achse. Im Gegensatz dazu weist die intrafraktionelle Prostataverschiebung entlang der z-Achse einen ähnlichen Verlauf mit etwas deutlicherem Häufigkeitsgipfel im positiven Bereich auf. Beim Vergleich der intrafraktionellen Gesamtverschiebungen aller 3 Raumachsen zeigen die Verschiebungen entlang der y-Achse die größte Ausprägung, gefolgt von den Werten entlang der z-Achse und mit den niedrigsten Ausprägungen entlang der x-Achse.

Die unterschiedlichen Gesamtzahlen N für die intrafraktionelle Prostata-, Knochen- und Gesamtverschiebungen sind bedingt durch technische Gründe.

**Tabelle 18: Ungenauigkeiten und daraus resultierende Sicherheitssäume (van Herk) für intrafraktionelle Prostataverschiebung, Einheit in [mm], M: Margin (Sicherheitssaum),  $\Sigma$ : systematischer Fehler, O: zufälliger Fehler**

	Prostataverschiebung			Knochenverschiebung			Gesamt (Knochen- + Prostataverschiebung)		
	M	$\Sigma$	O	M	$\Sigma$	O	M	$\Sigma$	O
Sagittal (y)	4,3	1,1	2,3	3,3	0,8	1,7	4,9	1,4	2,1
Transversal (x)	4,9	1,3	2,4	2,4	0,7	1,1	2,9	0,7	1,7
Longitudinal (z)	6,5	1,8	2,7	5,5	1,6	2,1	3,7	0,9	2,0

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der berechneten Sicherheitssäume (nach van Herk, siehe Kapitel 2.6.1) für alle 3 Arten der intrafraktionellen Prostataverschiebung (Prostata, Knochen, Gesamt) entlang der 3 Raumachsen y, x, z. Dabei zeigen sich bei der Knochenverschiebung die geringsten Sicherheitssäume für alle 3 Raumachsen. Für die Gesamtverschiebung ergibt sich ein nur leicht erhöhter Sicherheitssaum für die y-Achse im Vergleich zur Prostataverschiebung und erniedrigte Sicherheitssäume entlang x- und z-Achse. Die Sicherheitssäume der Gesamtverschiebung veranschaulichen, dass Prostata- und Knochenverschiebung keine ausgeprägten additiven Wirkungen haben und sich teilweise ausgleichen.

Die intrafraktionelle Gesamtbewegung gilt allerdings nur als Maß für die während der Bestrahlung auftretenden Prostataverschiebungen. Um Aussagen über die Auswirkungen der intrafraktionellen Gesamtverschiebung auf die Prostatalage nach der Bestrahlung machen zu können, wurde zusätzlich untersucht, wie häufig sich die Entfernung der Prostata zum Isozentrum durch intrafraktionelle Gesamtverschiebung im Vergleich zur Lage der Prostata vor Bestrahlung (nach Registrierung) erhöht (Tabelle 19) und erniedrigt (Tabelle 20) hat.

**Tabelle 19: Anteil der intrafraktionellen Gesamtverschiebungen der Prostata mit Erhöhung der Entfernung zum Isozentrum im Vergleich zur Prostatalage vor Bestrahlung (nach Registrierung) entlang der 3 Raumachsen x, y, z**

Erhöhung der Entfernung zum Isozentrum um	sagittal (y)	transversal (x)	longitudinal (z)
> 0mm	67,9%	62,0%	47,4%
> 0,5mm	55,5%	40,9%	39,4%
> 1mm	38,0%	25,5%	28,5%
> 2mm	21,2%	7,3%	13,9%

**Tabelle 20: Anteil der intrafraktionellen Gesamtverschiebungen der Prostata mit Verringerung der Entfernung zum Isozentrum im Vergleich zur Prostatalage vor Bestrahlung (nach Registrierung) entlang der 3 Raumachsen x, y, z**

Verringerung der Entfernung zum Isozentrum um	sagittal (y)	transversal (x)	longitudinal (z)
≥ 0mm	32,1%	38,0%	52,6%
> 0,5mm	16,8%	12,4%	35,0%
> 1mm	7,3%	4,4%	27,0%
> 2mm	1,5%	1,5%	10,2%

Somit hat sich in 68% die Prostata durch intrafraktionelle Gesamtverschiebung entlang der y-Achse (sagittal) weiter vom Isozentrum entfernt. Allerdings lag diese Entfernung bei einem Großteil der Verschiebungen unter 2mm. In 21% der Fälle hat sich die Prostata während der Bestrahlung um mehr als 2mm entlang der sagittalen Achse vom Isozentrum entfernt (im Vergleich zur Lage der Prostata vor Bestrahlung nach Registrierung). Das bedeutet aber auch, dass sich die Prostata in einem Drittel der Fälle während der Bestrahlung von dem Isozentrum nicht entfernt hat bzw. sogar angenähert hat. Diese Annäherung lag in 7,3% über 1mm.

Entlang der x-Achse (transversal) wies die Prostata nach Bestrahlung in 62% eine höhere Entfernung zum Isozentrum auf, wobei in der Mehrheit der Fälle die Erhöhung der Entfernung < 1mm lag. Auch hier zeigt sich somit in über einem Drittel nach Bestrahlung eine dem Isozentrum gleich entfernte oder nähere Prostatalage entlang der x-Achse.

Bei Betrachtung der z-Achse (longitudinal) ist erkennbar, dass sogar in der Hälfte der Fälle (52,6%) die Prostata unverändert oder näher am Isozentrum gelegen ist.

Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die intrafraktionelle Gesamtbewegung der Prostata entlang aller Raumachsen nicht nur eine Entfernung vom Isozentrum bewirken kann, sondern auch eine Annäherung.

**Tabelle 21: Ungenauigkeiten und daraus resultierende Sicherheitssäume (van Herk) für die zusammengefasste Prostataverschiebung aus interfraktioneller Prostataverschiebung und intrafraktioneller Gesamtverschiebung der Prostata, Einheit in [mm], M: Margin (Sicherheitssaum),  $\Sigma$ : systematischer Fehler, O: zufälliger Fehler**

	interfraktionelle Prostataverschiebung + intrafraktionelle Gesamtverschiebung der Prostata		
	M	$\Sigma$	O
sagittal (y)	5,7	1,5	2,6
transversal (x)	3,7	1	1,6
longitudinal (z)	6,6	1,9	2,6

Die bisher errechneten Sicherheitssäume nach van Herk bezogen sich immer isoliert auf die interfraktionelle (Tabelle 10) oder auf die intrafraktionelle Prostatamotilität (Tabelle 18). In Tabelle 21 wurden nun die Sicherheitssäume für die zusammengesetzte Prostataverschiebung aus interfraktionellem und intrafraktionellem Prostatadrift (intrafraktionelle Gesamtverschiebung) für die Markergruppe errechnet. Dazu wurde die Prostatalage nach Bestrahlung genutzt, welche sich aus inter- und intrafraktioneller Prostatamotilität ergibt.

Im Vergleich zu den Sicherheitssäumen der interfraktionellen Prostataverschiebung (Tabelle 10) zeigen sich hier für alle 3 Raumachsen erhöhte Werte. Dabei demonstrieren sich die größten Auswirkungen der intrafraktionellen Prostatamotilität auf den Sicherheitssaum entlang der y-Achse mit einer Erhöhung von 2mm im Vergleich zum interfraktionellen Sicherheitssaum gegenüber einer Erhöhung von 1mm für die Säume der x- und z-Achse.

### 3.6 Intrafraktionelle Dosisverteilung der Prostata

**Tabelle 22: Dosimetrische Abdeckung der Prostata vor und nach der Bestrahlung, umgerechnet auf das Standardschema mit 42 Fraktionen, die Plan- und online-Werte sind Mediane, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 84Gy, Einheit [Gy]**

	Plan [Gy]	online vor Bestrahlung [Gy]	online nach Bestrahlung [Gy]	p-Wert online vor vs. nach Bestrahlung [Gy]	Differenz: Plan – online vor Bestrahlung [Gy]	Differenz: Plan – online nach Bestrahlung [Gy]
CTV (A u. B) D <sub>100</sub>	67,8	64,5	64,1	0,861	3,3 (3,9%)	3,7 (4,4%)
CTV (A u. B) D <sub>98</sub>	79	77,1	76,5	0,152	1,9 (2,3%)	2,5 (3,0%)
CTV (A u. B) D <sub>95</sub>	80,1	78,4	78	0,18	1,7 (2,0%)	2,1 (2,5%)
CTV (A u. B) D <sub>90</sub>	81,4	79,4	78,9	0,095	2,0 (2,4%)	2,5 (3,0%)

Die Lage der Prostata nach der Bestrahlung (als Ergebnis von inter- und intrafraktioneller Prostatamotilität) ergibt in allen Kategorien eine um etwa 0,5Gy erniedrigte Gesamtabdeckung des CTV als die Lage der Prostata vor der Bestrahlung (als Ergebnis von interfraktioneller Prostatamotilität). Allerdings wird in keiner Kategorie das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht, so dass kein statistisch signifikanter Unterschied und somit auch kein sicherer zusätzlicher Fehler in der Strahlenabdeckung durch intrafraktionelle Prostataverschiebung entsteht. Über die Lage der Prostata und damit auch über ihre Dosisabdeckung während der Bestrahlung kann hingegen keine Aussage getroffen werden.

### 3.7 LAWs

**Tabelle 23: Art und Häufigkeit der LAW-Verschiebungen**

Art der LAW Verschiebung	< 2mm	2 - 4mm	> 4mm
Anzahl der Verschiebungen	12	14	0

Die knöchernen Verschiebungen entlang der LAW fallen gering aus. Bei den 26 untersuchten CT-Aufnahmen lagen die LAW Verschiebungen bei etwa 50% in jeder Schicht unter 2mm und beim Rest war mindestens eine LAW-Schicht im Bereich von 2mm bis 4mm verschoben. Eine Verschiebung über 4mm trat in keiner einzigen LAW-Schicht auf.

**Tabelle 24: Dosimetrische Abdeckung der LAWs nach Plan und in der MVCT, umgerechnet auf das Standardschema mit 25 Fraktionen, die Plan- und online-Werte sind Mediane, der p-Wert bezieht sich auf den Plan und die online-Werte, für Prozentangaben gilt: 100% entsprechen 50Gy, Einheit [Gy]**

	Plan [Gy]	Online [Gy]	p-Wert [Gy]	Differenz: Plan – online [Gy]
LAW mit Prostata D <sub>100</sub>	41,8	41,1	0,025	0,7 (1,4%)
LAW mit Prostata D <sub>98</sub>	44,0	43,9	0,205	0,1 (0,2%)
LAW mit Prostata D <sub>95</sub>	44,5	44,4	0,674	0,1 (0,2%)
LAW mit Prostata D <sub>90</sub>	44,9	44,9	0,674	0 (0,0%)

Bei Betrachtung der Gesamtstrahlendosis der LAWs ist ersichtlich, dass die Strahlendosen gemäß der Online-CT in allen Kategorien, außer dem D<sub>90</sub>-Wert, geringer ausfallen als der Plan. Allerdings liegt nur bei D<sub>100</sub> statistische Signifikanz vor bei einer Differenz von 0,7Gy.

In den anderen Kategorien gibt es dagegen weder statistische Signifikanz noch große Unterschiede zwischen Plan und Online-CT.

### 3.8 Einflussfaktoren auf Prostatamotilität

Es wurde der sagittale Körperdurchmesser auf Höhe der Symphysis pubica und das Volumen von Prostata und Rektum erfasst. Alle Parameter wurden mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten auf mögliche Zusammenhänge mit der interfraktionellen Prostatamotilität überprüft.

Zwischen dem Prostatavolumen und der Prostatamotilität konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden. Gleiches gilt für den sagittalem Körperdurchmesser auf Höhe der Symphysis pubica.

Zwischen (online-) Rektumvolumen und sagittaler Prostatamotilität stellt sich dagegen eine geringe, aber signifikante ( $p = 0,01$ ) Korrelation mit  $r = 0,291$  dar. Eine höhere Korrelation zeigt sich allerdings bei Betrachtung der Differenz von Planungsrektumvolumen (Rektumvolumen während Planungs-CT) und Onlinerektumvolumen (Rektumvolumen während Online-CT) mit der sagittalen Prostatamotilität. Diese beträgt  $r = 0,519$  und ist mit  $p = 0,01$  statistisch signifikant. Somit korreliert die Abweichung des online-Rektumvolumens vom Planungswert stärker mit der sagittalen Prostatamotilität als der absolute Wert des online-Rektumvolumens.

Für die anderen Raumachsen  $x$  und  $z$  (transversal, longitudinal) zeigt sich dagegen keine Korrelation mit dem Rektumvolumen bzw. der Differenz.

Somit ergibt sich nur für das Rektumvolumen bzw. speziell für die Rektumvolumendifferenz (Plan - online) und der sagittalen Prostataverschiebung eine deutliche Korrelation. Dabei gilt, dass ein im Vergleich zur Planungs-CT stärker gefülltes Rektum mit einer ventralen Prostataverschiebung einhergeht und ein geringer gefülltes Rektum mit einer dorsalen Prostataverschiebung.

## **4. Diskussion**

Das Grundproblem der Strahlentherapie, malignes Gewebe zu schädigen und gleichzeitig gesundes Gewebe zu schonen, konnte in den letzten Jahren durch steigende Genauigkeit der Bestrahlung immer besser gelöst werden. Dies ist zu großen Anteilen der Einführung der IGRT zu verdanken, mit deren Hilfe durch Absenkung der Sicherheitssäume bessere Dosisverteilungen erreicht werden konnten (24).

Da die Strahlendosis der wichtigste Faktor für die lokale Tumorkontrolle ist, hat die Dosisescalation dank IGRT zur Folge, dass es weniger PSA-Anstiege nach 5 Jahren gibt (25). Ebenso kann mit Hilfe von IGRT gesteuerter Bestrahlung die akute und späte Toxizität der Risikoorgane verringert werden. Kok et al. beschrieben, dass sich durch die Anwendung von IGRT mittels CT und Goldmarker die gastrointestinale Toxizität signifikant senke (26). Auch Singh et al. veröffentlichten ähnliche Ergebnisse, nach denen die Rate an Diarrhoe und rektalen Schmerzen in der IGRT-Gruppe signifikant niedriger sei als in der Non-IGRT-Gruppe (27).

Allerdings hat die Einführung von IGRT-Techniken den zeitlichen Aufwand und die investiven Kosten einer Strahlentherapie erhöht. Aufgrund der Notwendigkeit, alle medizinischen Maßnahmen auch ökonomisch zu betrachten, muss die Rationale der verschiedenen IGRT-Techniken trotz der unstrittigen technischen Verbesserung geprüft und belegt werden.

Speziell bei den neueren IGRT-Geräten mit dementsprechend hohen Kosten ist ein Blick über die Genauigkeit hinweg auf das klinische Outcome erforderlich.

Wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben gibt es eine Vielzahl von IGRT-Techniken, mit denen die Lage der Organe entweder vor jeder Bestrahlung oder sogar während der Bestrahlung dargestellt und korrigiert werden können.

Dabei wird in den letzten Jahren die Verwendung von intraprostatischen Goldmarkern zur Erhöhung der Genauigkeit der IGRT zunehmend propagiert. Allerdings stellt die Implantation der Marker in die Prostata ein invasives und auch kostenintensives Verfahren dar, dessen Nutzen untersucht wurde.

## **4.1 Die Bedeutung des Einsatzes von Goldmarkern**

### **4.1.1 Sicherheitssäume**

Zur Beurteilung einer IGRT-Technik müssen die erforderlichen Sicherheitssäume angegeben werden. Der erforderliche bzw. optimale Sicherheitssaum ist von der Genauigkeit der IGRT-Technik abhängig. Dadurch lassen sich die Risikoorgane besser schonen oder die Dosis des Tumors eskalieren.

In dieser Studie wurde der empfohlene Sicherheitssaum des PTV aus den zufälligen und systematischen Prostataverschiebungen im MVCT mit und ohne implantierte Goldmarker in der Prostata ermittelt.

Dabei zeigte sich eine mögliche Reduktion der Sicherheitssäume bzw. eine Erhöhung der um 4,5mm entlang der y-Achse (von 8,2mm auf 3,7mm) gegenüber der knochenbasierten IGRT (siehe Tabelle 10). Dagegen zeigt sich in beiden Gruppen entlang der x-Achse ein gleicher Sicherheitssaum von 2,7mm. Die Marker bringen somit entlang der x-Achse keinen zusätzlichen Benefit.

Die Reduktion der Sicherheitssäume durch Markereinsatz zeigt sich auch in den Ergebnissen anderer Studien. So kommen Chen et al. zum Erkenntnis, dass der Einsatz von Markern den Sicherheitssaum verringert (28). In weiteren Studien wurde zudem gezeigt, dass Marker gegenüber knochenbasierter Fusion beim CBCT eine Reduktion des Sicherheitssaumes um Werte von 1mm bis 3mm erzielen (29-31).

Skarsgard et al. haben für die IGRT mittels Electronic Portal Imaging und implantierten Markern Werte des Sicherheitssaumes von 3,7mm entlang aller Raumachsen errechnet (32). Wong et al. kommen für eine Patientengruppe ohne Goldmarker mit täglichen MVCT-Scans dagegen für die

sagittale Achse auf einen Sicherheitssaum von 6,3mm und für die transversale Achse auf einen Saum von 4.0mm (33).

Somit deckt sich unser Ergebnis mit internationalen Studien. Es lässt sich schlussfolgern, dass intraprostatistische Goldmarker die Sicherheitssäume bei verschiedenen IGRT Techniken wie CBCT, EPI und helikaler Tomotherapie verringern können.

#### **4.1.2 Dosis**

Viele Studien der einzelnen IGRT-Techniken konzentrieren sich auf die Darstellung des Sicherheitssaumes. Allerdings ist die Strahlendosisverteilung der entscheidende Faktor für die lokale Kontrolle und spätere strahlenbedingte Organschäden (25). Studien zeigten, dass eine Erhöhung der Strahlendosis der Prostata eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, aber auch eine erhöhte späte rektale Toxizität zur Folge hatte (34; 35). Daher wurde für Prostata, Harnblase, Rektum und Rektumhinterwand die applizierte Strahlendosisverteilung untersucht.

Die Auswertung der Online-CT-Datensätze ergibt für die Markergruppe eine signifikant höhere Abdeckung der Prostata (für  $D_{90}$ ,  $D_{95}$  und  $D_{98}$ ) bei gleicher Belastung des Rektums und der Rektumhinterwand im Hochdosisbereich, geringer Absenkung im Niedrigdosisbereich und verringerter Strahlenexposition der Harnblase im Vergleich zur Nonmarkergruppe (Tabelle 11, 13, 15, 16).

Wie ist zu erklären, dass der Einsatz von Markern nur einen geringen Benefit für die Rektumdosisverteilung allein im Hochdosisbereich bringt? Der Grund liegt wohl in den verwendeten Sicherheitssäumen. Die Wahl der Größe des Sicherheitssaumes entscheidet, wie die Strahlenabdeckung der einzelnen Organe ausfällt. Wählt man einen großen Saum, ist die Prostatadosisabdeckung hoch, allerdings ebenso die Strahlenbelastung von Rektum und Harnblase. Daraus resultiert eine erhöhte Toxizität in den Risikoorganen bei guter lokaler Tumorkontrolle. Ist der Sicherheitssaum dagegen klein, ergibt sich eine geringere Strahlenabdeckung der Prostata und eine geringere Strahlenbelastung von Rektum und Harnblase mit geringerer Toxizität der Risikoorgane und verringerter lokaler Tumorkontrolle.

In unserer Studie wurden kleine Sicherheitssäume für beide Gruppen gewählt (5mm nach kranial/kaudal und ventral, 4 – 5mm nach lateral, 3 – 4mm nach dorsal), welche sicherlich an der Grenze oder sogar unterhalb der Zielgenauigkeit liegen. Es stellt sich die Frage, welche Höhe für einen Sicherheitssaum adäquat ist. Der Zusammenhang von verbesserter Abdeckung durch erhöhte Genauigkeit, z.B. durch den Einsatz von Markern, stellt einen Hinweis auf adäquate Sicherheitssäume dar. Würde bei einer Erhöhung der Genauigkeit die Abdeckung konstant

bleiben, wären die Sicherheitssäume zu großzügig gewählt und der Patient würde von einer Erhöhung der Genauigkeit nicht profitieren.

In Tabelle 4 liegen die in den Bestrahlungsplänen berechneten Abdeckungen ( $D_{\min}$ ,  $D_{98}$ ,  $D_{95}$ ,  $D_{90}$ ) über den tatsächlich in den online-Verteilungen erzielten Abdeckungen, d.h. die Planung ist zu optimistisch. Bei der Auswertung ist dann die Differenz zwischen Plan und online-Ergebnissen für die markerbasierte Registrierung geringer (liegt bei 1,7 – 3,3Gy), während bei der knochenkonturbasierten Registrierung die Abweichung zunimmt (3,1 – 4,7Gy).

Die Abbildungen 18-22 zeigen, dass durch die markerbasierte Registrierung vor allem Ausreißer  $\geq 5\text{mm}$  entlang der sagittalen Achse korrigiert werden, die bei knochenbasiertem Verfahren einen Prozentsatz von 24,6% ausmachen und durch den Einsatz von Markern auf 3,5% gesenkt werden. Das bedeutet, dass in 75,4% der Bestrahlungen aufgrund der Vorbereitung der Patienten (siehe Kapitel 2.1) die Prostata nur geringfügig verschoben ist, so dass marker- und knochenbasierte Bestrahlung zu äquivalenten Ergebnissen führen.

Durch die Erhöhung der Genauigkeit mittels Markereinlage wird am Ende nur ein Dosisgewinn von  $\sim 2\text{Gy}$  erreicht. Das entspricht gerade 2 – 3% der Gesamtdosis und würde nach ICRU-Kriterien noch im Toleranzbereich von 95 – 107% liegen.

Interessanterweise wird durch die erhöhte Genauigkeit mittels Marker die Exposition des Rektums nicht wesentlich verbessert. Sie bleibt im Hochdosisbereich etwa gleich und wird allenfalls im Niedrigdosisbereich ( $D_{50}$ ,  $D_{100}$ ,  $D_{20\text{ml}}$ ) etwas herabgesetzt (Tabelle 13).

Was bedeutet das? Offenbar bewegen sich Prostata und Rektum i.d.R. in die gleiche Richtung, so dass ein Tracking der Prostata (mittels Markern) die Exposition des Rektums (insbesondere im Hochdosisbereich) nicht absenkt. Wenn man umgekehrt nicht der Prostata hinterher fährt, führt das zumindest im Mittel nicht zu einer Erhöhung der Rektumdosis. In Abbildung 18 ist eine Asymmetrie der Verteilung nach dorsal zu erkennen. Die Prostataverlagerung nach dorsal führt gleichzeitig zu einer Dorsalverlagerung des Rektums, so dass eine verminderte Abdeckung der Prostata eher mit einer geringeren Exposition der Rektumvorderwand korreliert ist. Die Prädominanz der Ausreißer nach dorsal hat zur Folge, dass die erhöhte Genauigkeit mit Markern statistisch nicht zu einer Schonung des Rektums führt, eher im Bereich der Rektumvorderwand sogar zu einer höheren Belastung.

Die markerbasierte Bestrahlung führt allerdings zu einer signifikanten Herabsetzung der Dosis in der Harnblase (Tabelle 16). Offenbar bewegt sich die Prostata in einigen Fällen weg von der Harnblase, so dass ein Tracking der Prostata gleichzeitig die Dosis in der Harnblase reduziert. In Abbildung 22 ist eine Asymmetrie der Prostataverlagerung nach kaudal dargestellt. Offenbar ist

diese Bewegung nach kaudal nicht mit einer gleichsinnigen Verlagerung der Harnblase verbunden, so dass ein Tracking der Prostata gleichzeitig die Dosis an der Harnblase reduziert. Nichtsdestotrotz fällt in beiden Gruppen eine deutliche Harnblasenprotektion für den  $D_{100\text{ml}}$ -Wert der Harnblase im Vergleich zum Plan auf (Tabelle 16). Diese ist auf unsere ausführliche Einweisung der Patienten, speziell auf das Trinken eines definierten Volumens vor der Bestrahlung, zurückzuführen (Kapitel 2.1). Durch die Einnahme der Flüssigkeit vor der Bestrahlung ohne anschließende Entleerung der Harnblase nimmt die Harnblasenfüllung zu. Aufgrund der erhöhten Harnblasenfüllung dehnt sich die Harnblase mit resultierender Aufrichtung der Harnblasenwände und Kranialverlagerung des Harnblasendachs. Dadurch entfernen sich diese Elemente der Harnblase vom Ort hoher Strahlenbelastung und es resultiert eine Schonung des Gewebes, wie es auch unsere Ergebnisse zeigen. Dieser Effekt zeigt sich erst ab der  $D_{100\text{ml}}$ -Kategorie, da geringere Harnblasenvolumina ( $D_{10\text{ml}}$ ,  $D_{50\text{ml}}$ ) im Harnblasenbodenbereich liegen, wo unabhängig von der Harnblasenfüllung aufgrund der räumlichen Nähe zur Prostata eine hohe Strahlendosis exponiert wird.

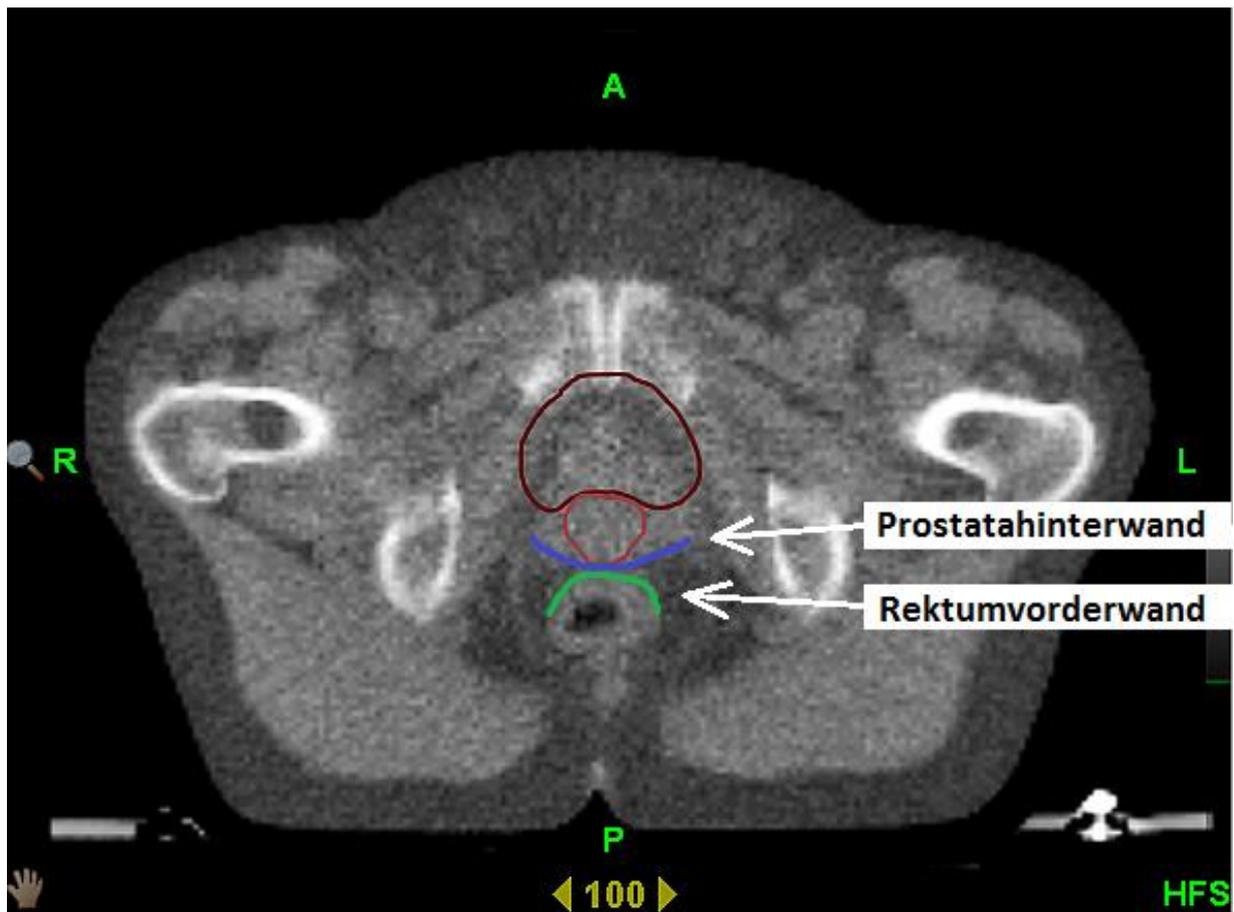
#### **4.1.3 Nebenwirkungen der Markerimplantation**

Um die Goldmarker für die IGRT zu nutzen, müssen diese vorher implantiert werden. Dies wird durch ein invasives ultraschallgesteuertes Verfahren umgesetzt. Mit den dabei auftretenden Nebenwirkungen haben sich einige Studien beschäftigt. Shinohara et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Implantation der Marker nebenwirkungsarm ist (36). Igdem et al. führen außerdem an, dass die Implantation gut von den Patienten toleriert wird, obwohl bei 15%, 4% und 2% eine Hämaturie, rektale Blutung und Fieber auftraten sowie Schmerzen von 1,7 auf einer Skala von 0 bis 5 (37). Weitere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse mit Fieber und Schmerzen sowie erstmalig auftretende Pollakisurie und Dysurie der Patienten, zudem begleitend Hämaturie, Hämatospermie und rektale Blutung (38; 39). Eine höhere Nebenwirkungsrate zeigen dagegen Fonteyne et al., wo 20% der Patienten nach der Implantation trotz antibiotischer Prophylaxe eine Prostatitis entwickelten (40). In zwei weiteren Studien werden sogar Fälle von Urosepsis beschrieben, wobei in einem Fall der Erreger E.coli eine Resistenz gegen Fluorchinolone aufwies (41; 42). Auch wenn sich die Nebenwirkungsrate in den einzelnen Studien in einem gewissen Rahmen hielt, so traten doch auch vereinzelt ernst zu nehmende Nebenwirkungen auf, die vor der Implantation bedacht werden müssen.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen kommen der personelle Aufwand und die Materialkosten, welche einen weiteren Nachteil der Markerimplantation darstellen und zur Evaluation des dosimetrischen Benefits gegenüber der knochenkonturbasierten IGRT anregen.

#### **4.1.4 Ansatz zur Minimierung von Ausreißern bei knochenbasierter IGRT**

Das Hauptproblem bei knochenbasierter Registrierung stellen die Ausreißer in vertikaler Richtung dar (siehe Tabelle 5). Dies kann man auch gut an den in Kapitel 3.2.2 errechneten Sicherheitssäumen erkennen, wo die größte Differenz beider Gruppen in den Säumen der y-Achse besteht (siehe Tabelle 10). Die Anzahl der Ausreißer kann durch den Einsatz von Goldmarkern stark reduziert werden (siehe Tabelle 6). Um auch ohne Einsatz von Markern diese Ausreißer zu minimieren, könnte man sich an weiteren gut erkennbaren Strukturen für die Registrierung bedienen. Eine Möglichkeit stellt die direkt dorsal der Prostata anliegende Rektumvorderwand dar, welche in der MVCT-Aufnahme gut erkennbar ist und deren Lage eine sehr gute Korrelation mit der Lage der Prostata in vertikaler Richtung aufweist (siehe Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Ausreißer nach dorsal bei knochenkonturbasierter IGRT: die Planungskontur der Prostata wird in weinrot dargestellt, die Planungskontur des Rektums in braun, zusätzlich ist in blau die Prostatahinterwand der MVCT-Aufnahme sowie in grün die Rektumvorderwand der MVCT-Aufnahme dargestellt. Man erkennt eine deutliche Dorsalverlagerung der Prostata und des Rektums im Vergleich zum Plan. Dabei liegt die Rektumhinterwand der Planungskontur ventral der Rektumvorderwand der MVCT-Aufnahme. Die Beckenknochen korrelieren in diesem Beispiel schlecht mit der vertikalen Prostatalage. Dagegen korreliert die Rektumvorderwand in der MVCT-Aufnahme sehr gut mit der direkt ventral sitzenden Prostata. Würde man nun die gut erkennbare Rektumvorderwand für die Registrierung nutzen, so wäre dieser Ausreißer vermeidbar.

Dafür würde man zuerst eine Registrierung mit Hilfe der Beckenknochen durchführen und im Anschluss mit Hilfe der Rektumvorderwand die vertikale Lage der Prostata bei Bedarf korrigieren. Ob diese Methode gleichwertig zur markerbasierten Registrierung ist, bedarf weiterer Forschung.

## 4.2 Bewegung der Prostata während der Bestrahlung und ihre Auswirkungen

Für die Bestrahlung der Prostata ist es theoretisch nicht nur von Bedeutung, die Prostata vor der Bestrahlung korrekt zu positionieren, sondern auch während der Bestrahlung auftretende

Lageveränderungen zu erkennen und ggf. zu korrigieren. Daher wurden auch die intrafraktionelle Motilität und die Auswirkungen dieser Motilität auf die Strahlendosis analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten eine zufallsbasierte intrafraktionelle Motilität an, da die Werte eher eine Normalverteilung aufweisen und in keiner der drei Kategorien (Prostata, Knochen, Gesamt) eine bedeutende Asymmetrie in eine bestimmte Richtung auftritt (alle Häufigkeitsgipfel und Mediane im Intervall [-1mm; 1mm], Abbildung 23 - 31).

Außerdem weisen die verringerten Sicherheitssäume der intrafraktionellen Gesamtbewegung gegenüber dem Saum der isolierten intrafraktionellen Prostatabewegung entlang der x- und z-Achse auf eine zumindest partielle gegenseitige Neutralisierung durch entgegengesetzte intrafraktionelle Prostata- und Knochenbewegung hin (Tabelle 18). Somit werden zum Ausgleich der intrafraktionellen Gesamtbewegung der Prostata Säume von 2,9mm bis 4,9mm benötigt. Im Vergleich dazu ermittelten Mayyas et al. 2013 Säume für die intrafraktionelle Gesamtbewegung der Prostata mit 6,6; 6,8 und 3,9mm in anterior/posterior, superior/inferior und links/rechts (43), während Beltran et al. Säume von etwa 5mm in alle Richtungen errechneten (44).

Dabei ist anzumerken, dass sich die Prostata vom Isozentrum während der Bestrahlung nicht nur entfernt, sondern sich auch in 30% bis 50% der Fälle annähert. In den Fällen, in denen die Prostata sich vom Isozentrum während der Bestrahlung entfernt, liegt diese Erhöhung der Entfernung meist unter 2mm (Tabelle 19, 20). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Bewegung der Prostata während der Bestrahlung nicht beliebig verläuft, sondern Zwangsbedingungen mit eher oszillierendem Charakter unterliegt, also Vor- und Rückbewegungen (Erhöhung und Verringerung der Entfernung vom Isozentrum).

Um die inter- und intrafraktionellen Prostatabewegungen mittels Sicherheitssäumen auszugleichen, müssen die interfraktionellen Säume um 1mm bis 2mm erhöht werden (Tabelle 21). Obwohl weitere Ungenauigkeiten durch Einbeziehung der intrafraktionellen Prostatamotilität hinzukommen, zeigen unsere Untersuchungen keine signifikante Verschlechterung der Strahlenabdeckung der Prostata (Tabelle 22). Die intrafraktionelle Prostataverschiebung führt zu einer leicht erniedrigten Abdeckung der Prostata, welche allerdings nicht statistisch signifikant ist. Die geringe Auswirkung ist vermutlich darin begründet, dass sich die Prostata vor Bestrahlung nicht immer im Isozentrum befindet und sich während der Bestrahlung diesem annähert oder entfernt, wobei sich auch die Dosis der Prostata verringert oder erhöht und im Mittel keinen bedeutenden Unterschied ergibt.

Andere Studien weisen ähnliche Ergebnisse auf. So analysierten Langen et al. die intrafraktionelle Prostatabewegung, indem sie mittels elektromagnetischer Bildgebung in

Echtzeit die Prostataposition während der Bestrahlung beobachtet und anschließend den dosimetrischen Effekt ausgewertet haben. Dabei zeigte sich, dass die intrafraktionelle Motilität der Prostata nur Auswirkungen auf die Strahlendosis im Bereich von unter 1% hatte. Einzelne Ausreißer hatten dank der Fraktionierung nur geringen Effekt (45). Eine aktuellere Studie von Langen et al. bestätigt die Ergebnisse. Der dosimetrische Effekt intrafraktioneller Prostatamotilität bleibt weiterhin gering unter 1%. Ebenso wurde gezeigt, dass die Bewegung der Prostata während der Bestrahlung nur einen geringen Einfluss auf die Dosimetrie hat (46). Unsere Ergebnisse bestätigen das. Formal vergrößern sich die Sicherheitssäume durch die intrafraktionelle Prostatabewegung, aber der Einfluss auf die Abdeckung ist geringer als erwartet.

Somit stellt sich auch die Frage nach dem Sinn von intrafraktioneller Analyse der Organposition mittels IGRT-Techniken wie dem Calypso 4d und ob diese aufwändigen und teuren Technologien im klinischen Alltag einen Stellenwert bekommen sollten.

### **4.3 Einflussfaktoren auf Prostatabewegung**

In der Vergangenheit wurden viele Einflussfaktoren auf die Prostatabewegung während der Strahlentherapie diskutiert. Dabei wurde vor allem die Organfüllung von Harnblase und Rektum als unmittelbar an die Prostata anliegende Organe betrachtet.

In unserer Auswertung zeigte sich, dass der sagittale Durchmesser des Patienten als Maß für das Gewicht keinen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zur interfraktionellen Prostatabewegung aufweist. Gleiches gilt für das Prostatavolumen. Der wichtigste Einflussfaktor auf die Prostatamotilität ist laut unseren Ergebnissen das Rektumvolumen. Insbesondere korreliert die Differenz zwischen Planungs- und Onlinevolumen des Rektums mit der sagittalen Prostatamotilität. Dabei trat ein im Vergleich zur Planung vergrößertes Onlinevolumen vermehrt bei ventraler Prostatabewegung auf und ein in Relation zum Plan vermindertes Onlinevolumen gehäuft bei dorsaler Prostatamotilität.

Zu dem Thema Einflussfaktoren auf die Prostatamotilität finden sich zahlreiche unterschiedliche Meinungen in der Fachliteratur. So haben Engels et al. gezeigt, dass die Rektumfüllung einen Einfluss auf die anteriore/posteriore Verschiebung der Prostata hat (47). Dies wurde auch von Reddy et al. und Polat et al. bestätigt. Diese haben zudem gefunden, dass die Harnblasenfüllung ohne Bedeutung für die Prostatamotilität ist (48; 49).

Eine weitere Studie untersuchte die Bedeutung der Rektumfüllung während der Planung. Dabei stellte sich heraus, dass die Rektumfüllung während der Planung weder einen Einfluss auf die Rezidivfreiheit nach 5 Jahren noch auf die späte rektourogenitale Toxizität hat (50).

Somit ist nach aktueller Studienlage das Rektumvolumen ein gesicherter Einflussfaktor auf die Bewegungen der Prostata. Mit dem Ziel, die Prostatabewegungen einzuschränken, werden verschiedene Ansätze gewählt, um das Rektumvolumen relativ konstant zu halten. Eine Möglichkeit ist der Einsatz eines endorektalen Ballons, welcher von zahlreichen Autoren untersucht wurde und positive Einflüsse auf die intrafraktionelle Prostatamotilität zeigte (51-54). Seo et al. demonstrierten die Reduktion der Sicherheitssäume durch einen Einlauf vor jeder Fraktion (55). Versuche mit Hilfe von Magnesiumoxid das Rektumvolumen positiv zu beeinflussen, zeigten keinen Benefit bzgl. der Prostatamotilität oder Rektumkontrolle (56; 57).

In unserer Studie erfolgte dagegen eine ausführliche Einweisung des Patienten über Verhaltensweisen zur Kontrolle des Rektumvolumens (Kapitel 2.1). Neben der Empfehlung zur konsequenten Darmentleerung vor der Bestrahlung wurde den Patienten zu einer ballaststoffarmen Diät und Verzicht auf blähende Substanzen wie Hülsenfrüchte und Kohl geraten. Diese Empfehlungen wurden vom Arzt sowie von den fachkundigen MTRAs auch während der Bestrahlung wiederholt. Zusätzlich wurde den Patienten ein informatives Merkblatt ausgehändigt. Die Effektivität dieser Maßnahmen spiegelt sich in unseren Ergebnissen, vor allem in den unerwartet geringen Verbesserungen durch die Markerimplantation wider.

#### **4.4 LAWs**

Bei Betrachtung der dosimetrischen Abdeckung der parailiakalen LAWs konnten wir in den Kategorien  $D_{98}$ ,  $D_{95}$  und  $D_{90}$  keine statistisch nachweisbare Dosisabweichung zwischen Planungsdosis und Dosis gemäß der Online-CT nachweisen. In der Kategorie  $D_{min}$  wurde die Planungsgesamtdosis um 0,7Gy unterschritten.

Somit sind die Dosisabweichungen der LAWs von der Planungsdosis als sehr gering einzustufen. Eminowicz et al. kommen zu dem gleichen Ergebnis bei Bestrahlung der parailiakalen Lymphknoten mit goldmarkerbasierter IGRT und Dosisunterschreitungen von unter 1% (58). In Anbetracht dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Bestrahlung der LAWs der Prostata nur mit geringen dosimetrischen Verlusten einhergeht.

Die Datenlage liefert allerdings bisher keine eindeutige Rationale für die Mitbestrahlung der LAWs (59-64). Gleiches gilt für die operative Entfernung von Lymphknoten bei Prostatakarzinom (65-67).

## **4.5 Limitationen der Studie**

Eine MVCT ist einer herkömmlichen kVCT hinsichtlich der Qualität unterlegen, speziell in der Weichteilabgrenzbarkeit. Dies wurde auch in Kapitel 3.1 dargelegt, wo eine Genauigkeit der Weichteilabgrenzung in der MVCT von 1mm gefunden wurde.

Ebenso gab es Limitationen bei dem verwendeten Programm Planned Adaptive, welches keine Verschiebung von ROIs entlang der longitudinalen Achse ermöglichte. Somit konnte der Einfluss der longitudinalen Verschiebung auf die Strahlendosis nicht berücksichtigt werden.

Die Untersuchung der intrafraktionellen Prostatamotilität basierte auf einer MVCT-Aufnahme vor der Bestrahlung und direkt nach der Bestrahlung. Genauer wäre allerdings eine durchgehende Organerkennung während der Bestrahlung gewesen, da sich das Organ während der Bestrahlungszeit in verschiedene Richtungen bewegen kann und somit eventuell Maxima und Minima der Organbewegung nicht erkannt wurden.

Die Auswirkungen der hier herausgearbeiteten dosimetrischen Unterschiede auf klinische Endpunkte sollen einer weiterführenden Untersuchung vorbehalten bleiben.

## **4.6 Ausblick**

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Onkologie nimmt derzeit dank technischer Fortschritte immer weiter zu. Mit diesem Fortschritt steigen teilweise auch Aufwand der Behandlung und Kosten. Dies äußert sich z.B. in einer aufwendigeren Bestrahlungsplanung für die IMRT oder in zusätzlichen Eingriffen wie Implantation von Markern in die Prostata. Die steigenden Kosten entstehen zum einen durch erhöhte investive Kosten durch Beschaffung neuer Technologien, zum anderen durch zusätzliche Verbrauchsmaterialien, die pro Patient anfallen wie z.B. Goldmarker oder elektromagnetische Transponder. Ebenso steigen zum Teil die Invasivität und damit auch der Aufwand der Therapie mit Einbringen von Materialien zur besseren Detektion der Prostata oder besseren Protektion des Rektums. Daher ist es wichtig, neue Technologien genau zu beschreiben. Natürlich stellen klinische Endpunkte beim Patienten das entscheidende Kriterium dar, wobei nicht nur Tumorkontrolle/tumorfrees Überleben, sondern auch Toxizitätsparameter und Lebensqualität eine Rolle spielen.

In dieser Arbeit wurde beispielhaft demonstriert, dass ein neues Verfahren (Implantation von Goldmarkern) durch zeiteffiziente Auswertungen adäquat geprüft werden kann, um kostspielige und langwierige Studien zu vermeiden.

Schließlich sollen die wachsende Anzahl von Patienten und das gleichzeitig begrenzte Budget nicht zu einer unangemessenen Kostensteigerung der Strahlentherapie führen, insbesondere wenn kein adäquater klinischer Benefit zu erwarten ist.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Institut, R.K. *Krebs in Deutschland / Prostata*. 23.03.2015 [cited 2015 Oktober 10]; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/kid\\_2013\\_c61\\_prostata.pdf?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c61_prostata.pdf?blob=publicationFile).
2. Deutsche Gesellschaft für Urologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 30.09.2014 [cited 2015 Oktober 10]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLk\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf).
3. *Management of localised prostate cancer: watchful waiting, surgery or radiation therapy, depending on the natural course, which is often relatively slow*. *Prescrire Int*, 2012. **21**(131): p. 242-8.
4. Zietman, A.L., et al., *Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2005. **294**(10): p. 1233-9.
5. Kupelian, P., et al., *Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(2): p. 415-9.
6. Kalbasi, A., et al., *Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(7): p. 897-906.
7. Michalski, J.M., et al., *Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **87**(5): p. 932-8.

8. Sveistrup, J., et al., *Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance*. Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 44.
9. Morimoto, M., et al., *Comparison of acute and subacute genitourinary and gastrointestinal adverse events of radiotherapy for prostate cancer using intensity-modulated radiation therapy, three-dimensional conformal radiation therapy, permanent implant brachytherapy and high-dose-rate brachytherapy*. Tumori, 2014. **100**(3): p. 265-71.
10. Spratt, D.E., et al., *Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(3): p. 686-92.
11. ICRU, *ICRU report Vol. 50. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy*, Bethesda, International Commission on Radiation Units and Measurements: 1993.
12. ICRU, *ICRU report Vol. 62. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (Supplement to ICRU report 50)*, Bethesda, International Commission on Radiation Units and Measurements: 1999.
13. Zelefsky, M.J., et al., *Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. 125-9.
14. Gill, S., et al., *Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy*. Radiat Oncol, 2011. **6**: p. 145.
15. Das, S., et al., *Comparison of Image-guided Radiotherapy Technologies for Prostate Cancer*. Am J Clin Oncol, 2013.
16. Gayou, O. and M. Miften, *Comparison of mega-voltage cone-beam computed tomography prostate localization with online ultrasound and fiducial markers methods*. Med Phys, 2008. **35**(2): p. 531-8.
17. Johnston, H., et al., *3D ultrasound for prostate localization in radiation therapy: a comparison with implanted fiducial markers*. Med Phys, 2008. **35**(6): p. 2403-13.
18. Kupelian, P., et al., *Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(4): p. 1088-98.
19. Foster, R.D., D.A. Pistenmaa, and T.D. Solberg, *A comparison of radiographic techniques and electromagnetic transponders for localization of the prostate*. Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 101.

20. Kupelian, P.A., et al., *Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(5): p. 1291-6.
21. Langsenlehner, T., et al., *Impact of inter- and intrafraction deviations and residual set-up errors on PTV margins. Different alignment techniques in 3D conformal prostate cancer radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2013. **189**(4): p. 321-8.
22. Trada, Y., A. Plank, and J. Martin, *Defining a dose-response relationship for prostate external beam radiotherapy*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. **57**(2): p. 237-46.
23. van Herk, M., et al., *The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 1121-35.
24. Ghilezan, M., et al., *Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1602-10.
25. Zelefsky, M.J., et al., *Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(4): p. 1028-33.
26. Kok, D., et al., *Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy*. Radiother Oncol, 2013.
27. Singh, J., et al., *Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(4): p. 1018-23.
28. Chen, J., et al., *Intensity-modulated radiotherapy using implanted fiducial markers with daily portal imaging: assessment of prostate organ motion*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(3): p. 912-9.
29. Nederveen, A.J., et al., *Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials*. Radiother Oncol, 2003. **68**(1): p. 81-8.
30. Khosa, R., et al., *Daily online localization using implanted fiducial markers and its impact on planning target volume for carcinoma prostate*. J Cancer Res Ther, 2010. **6**(2): p. 172-8.

31. Paluska, P., et al., *Utilization of cone beam CT for reconstruction of dose distribution delivered in image-guided radiotherapy of prostate carcinoma - bony landmark setup compared to fiducial markers setup*. J Appl Clin Med Phys, 2013. **14**(3): p. 4203.
32. Skarsgard, D., et al., *Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers*. Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 52.
33. Wong, J.R., et al., *Potential for higher treatment failure in obese patients: correlation of elevated body mass index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1,465 computed tomographic images*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(1): p. 49-55.
34. Peeters, S.T., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 1990-6.
35. Al-Mamgani, A., et al., *Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(4): p. 980-8.
36. Shinohara, K. and M. Roach, 3rd, *Technique for implantation of fiducial markers in the prostate*. Urology, 2008. **71**(2): p. 196-200.
37. Igdem, S., et al., *Implantation of fiducial markers for image guidance in prostate radiotherapy: patient-reported toxicity*. Br J Radiol, 2009. **82**(983): p. 941-5.
38. Langenhuijsen, J.F., et al., *Ultrasound-guided transrectal implantation of gold markers for prostate localization during external beam radiotherapy: complication rate and risk factors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(3): p. 671-6.
39. Gill, S., et al., *Patient-reported complications from fiducial marker implantation for prostate image-guided radiotherapy*. Br J Radiol, 2012. **85**(1015): p. 1011-7.
40. Fonteyne, V., et al., *Improving positioning in high-dose radiotherapy for prostate cancer: safety and visibility of frequently used gold fiducial markers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(1): p. 46-52.
41. Moman, M.R., et al., *Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life*. Radiother Oncol, 2010. **96**(1): p. 38-42.

42. Buethe, D.D., et al., *Infections in oncology: urosepsis due to fluoroquinolone-resistant Escherichia coli after ultrasonographic-guided transrectal implantation of fiducial markers*. Cancer Control, 2013. **20**(3): p. 233-6.
43. Mayyas, E., et al., *Evaluation of multiple image-based modalities for image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate carcinoma: a prospective study*. Med Phys, 2013. **40**(4): p. 041707.
44. Beltran, C., M.G. Herman, and B.J. Davis, *Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 289-95.
45. Langen, K.M., et al., *Dosimetric effect of prostate motion during helical tomotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 1134-42.
46. Langen, K.M., et al., *The dosimetric effect of intrafraction prostate motion on step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy plans: magnitude, correlation with motion parameters, and comparison with helical tomotherapy plans*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(5): p. 1220-5.
47. Engels, B., et al., *Assessment of rectal distention in radiotherapy of prostate cancer using daily megavoltage CT image guidance*. Radiother Oncol, 2009. **90**(3): p. 377-81.
48. Reddy, N.M., et al., *Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRT*. Med Phys, 2009. **36**(12): p. 5604-11.
49. Polat, B., et al., *Intra-fractional uncertainties in image-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer*. Strahlenther Onkol, 2008. **184**(12): p. 668-73.
50. Kupelian, P.A., et al., *Impact of image guidance on outcomes after external beam radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1146-50.
51. Schiller, K., et al., *Impact of different setup approaches in image-guided radiotherapy as primary treatment for prostate cancer : A study of 2940 setup deviations in 980 MVCTs*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(8): p. 722-726.
52. Wang, K.K., et al., *A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intrafraction motion management*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(3): p. 1055-63.
53. Smeenk, R.J., et al., *An endorectal balloon reduces intrafraction prostate motion during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. 661-9.

54. Hung, A.Y., M. Garzotto, and D. Kaurin, *Minimal benefit of an endorectal balloon for prostate immobilization as verified by daily localization*. Med Dosim, 2011. **36**(2): p. 195-9.
55. Seo, Y.E., et al., *Interfraction prostate movement in bone alignment after rectal enema for radiotherapy*. Korean J Urol, 2014. **55**(1): p. 23-8.
56. Lips, I.M., et al., *A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with magnesium oxide to reduce intrafraction prostate motion for prostate cancer radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. 653-60.
57. A, M.d.H., et al., *Effect of magnesium oxide on interfraction prostate motion and rectal filling in prostate cancer radiotherapy : Analysis of a randomized clinical trial*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(8): p. 758-761.
58. Eminowicz, G., et al., *Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) to prostate and pelvic nodes-is pelvic lymph node coverage adequate with fiducial-based image-guided radiotherapy?* Br J Radiol, 2014. **87**(1037): p. 20130696.
59. Kaplan, J.R., et al., *Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy*. BJU Int, 2013. **111**(8): p. 1208-14.
60. Nguyen, P.L. and A.V. D'Amico, *Targeting pelvic lymph nodes in men with intermediate- and high-risk prostate cancer despite two negative randomized trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2055-6; author reply 2056-7.
61. Morikawa, L.K. and M. Roach, 3rd, *Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(1): p. 6-16.
62. Bittner, N., et al., *Whole-pelvis radiotherapy in combination with interstitial brachytherapy: does coverage of the pelvic lymph nodes improve treatment outcome in high-risk prostate cancer?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(4): p. 1078-84.
63. Soto, D.E., et al., *Impact of common iliac nodal treatment on radiation outcomes in localized prostate cancer*. Urology, 2008. **71**(2): p. 313-7.
64. Chung, H.T., et al., *Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(1): p. 53-60.
65. Bhatta-Dhar, N., et al., *No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(3): p. 528-31.

66. Weight, C.J., et al., *Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer*. Urology, 2008. **71**(1): p. 141-5.
67. Briganti, A., et al., *Pelvic lymph node dissection in prostate cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1251-65.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marc Axel Joswig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inter-/ intrafraktionelle Variationen und dosimetrische Auswirkungen bei der Bestrahlung von Prostatakarzinomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Pirus Ghadjar für die zuverlässige Betreuung, das konstruktive Feedback, das unverzügliche Beantworten von Fragen sowie den unermüdlichen Ansporn.

Weiterhin gebührt besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Peter Wust, der mir bei der Themenwahl half und mit unzähligen Diskussionen wichtige Impulse für die Arbeit lieferte.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dirk Böhmer für die Implantation der Marker bedanken. Zugleich danke ich Herrn Dr. Waldemar Wlodarczyk für die Einarbeitung in die Software Planned Adaptive. Außerdem möchte ich mich bei den MTRAs der Tomotherapie für die Mitarbeit bei den Bestrahlungen bedanken.

Zuletzt danke ich meiner Familie und Freunden dafür, dass sie mir immer beigestanden haben.