

CharitéCentrum für Tumormedizin
Klinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Volker Budach

Habilitationsschrift

Aspekte des Qualitätsmanagements der dosisintensivierten Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dirk Böhmer
geboren am 29.01.1965 in Montabaur

eingereicht:	Juni 2009
Dekanin:	Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. W. Hoffmann
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. J. Gschwend

1. Inhaltsverzeichnis:	Seite(n)
Deckblatt	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1. Prostatakarzinom	4-8
1.2. Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom	8-11
2. Ergebnisse und Diskussion	11
2.1. Qualität der EBRT von Patienten mit Prostatakarzinom	11
2.2. Zielvolumenkonzepte	11-12
2.2.1. Definition des Zielvolumens der Strahlentherapie	12-16
2.2.2. Bildgebung in der Bestrahlungsplanung	16-28
2.3. Definition des Risikoorganvolumens „Rektum“	29-38
2.4. Risikoorgane Hoden	39-46
2.5. Patientenlagerung und Verifikation der Behandlung	47-60
2.6. Dosisescalation	61-62
2.7. Prostata HDR - Brachytherapie	62-64
2.8. Prostata LDR - Brachytherapie	64-73
2.9. Praktische Umsetzung des klinischen Qualitätskonzeptes bei der perkutanen Strahlentherapie	74-75
2.10. Risikogruppendifinition	75-77
2.11. Simultaner integrierter Boost – SIB	77-86
3. Zusammenfassung	87-89
4. Legenden der Abbildungen und Tabellen	90-91
5. Literaturverzeichnis	92-102
Danksagung	
Erklärung	

Abkürzungen

3-D CRT – 3-dimensionale konformale Radiotherapie

CT – Computertomographie

CTV – clinical target volume

EBRT – perkutane Strahlentherapie (external beam radiotherapy)

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EPI – electronic portal image/imaging, (elektronische Felddaufnahme)

EPID – electronic portal imaging device (Gerät zur elektronischen Bildaufnahme)

GTV – gross tumour volume

IGRT – bildgeführte Radiotherapie (image guided radiotherapy)

IMRT – Intensitätsmodulierte Radiotherapie

IPSS – Internationaler Prostata Symptom Score

KPS – Karnofsky Performance Status

MRT – Magnetresonanztomographie

PCA – Prostatakarzinom

PSA – Prostata spezifisches Antigen

PTV – planning target volume

ROG – Radiation Oncology Group

TRUS – transrektaler Ultraschall

1. Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCA) ist mit 25,4% die häufigste bösartige Erkrankung des Mannes. In Deutschland lag die Anzahl der neu diagnostizierten Prostatakarzinome im Jahr 2006 insgesamt bei ca. 58000 und damit um ca. 10000 höher als noch 2002. Das entspricht einer Inzidenz von ca. 145/100.000 Männern (2). In den USA ist bei weißen Patienten mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 163/100.000 Neuerkrankungen zu rechnen bei einer für 2008 geschätzten Gesamtzahl von 186320 Patienten (3).

Alter [Jahre]	Inzidenz	Mortalität
unter 45	0,0	0,0
50 bis unter 55	56,9	2,7
60 bis unter 65	402,7	27,3
65 bis unter 70	587,1	57,8
70 bis unter 75	730,8	106,0
75 bis unter 80	758,5	207,0
Rohe Rate	145,2	27,6

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland 2004.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von 340 Körperspendern hat ergeben, dass ein Drittel der Männer im Alter von 60-69 Jahren und 46% der Männer zwischen 70 und 81 Jahren ein Prostatakarzinom aufwiesen (4). Diese Zahlen decken sich mit alten Autopsiestudien. Dem gegenüber steht ein Lebenszeitrisiko von 3%, an einem Prostatakarzinom zu versterben. Die Mortalitätsrate liegt in Deutschland bei etwa 27/100.000 Patienten pro Jahr. Tabelle 1 zeigt die Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland 2004.

Seit 1993 sinken die Prostatakrebs-Mortalitätsraten in den USA. Dieser Rückgang ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass durch die häufigere Früherkennung die Rate an fortgeschrittenen Tumoren gesunken ist (5). Auch der Einsatz moderner Behandlungsverfahren könnte zu einer Senkung dieser Rate beitragen (6, 7). In Deutschland ist die Mortalitätsrate nach einem Anstieg Mitte der 90er Jahre heute wieder auf dem Stand von 1970. Die relative 5-Jahres Überlebensrate hat sich in den letzten Jahren verbessert und erreicht 87% im Vergleich zu 82% im Zeitraum 1984-1998. Auch hier ist die Verbesserung der Vorverlagerung der Diagnose durch Früherkennung zuzuordnen.

Das Ungleichgewicht der hohen Prävalenz und des relativ geringen Risikos an einem Prostatakarzinom zu versterben, verdeutlicht die Wichtigkeit, einen Tumor mit niedrigem Progressionsrisiko von einem aggressiven, das Leben bedrohenden, Tumor zu unterscheiden. Dieses führt fast zwangsläufig zur Übertherapie einer Gruppe von Patienten, bei denen ein Karzinom festgestellt wurde.

Bei der Verdachtsdiagnose „Prostatakarzinom“ gelten die digitale rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des Prostata-Spezifischen-Antigens (PSA) im Serum als Standarduntersuchungen. Der Tumornachweis erfolgt mit der ultraschallgestützten Nadelbiopsie. Der Wert der PSA Bestimmung im Rahmen der Früherkennung und des Screenings ist umstritten. Eine randomisierte Studie mit 182.000 Patienten (PSA Screening versus kein Screening) ergab, dass 1410 Männer ein PSA-Screening durchlaufen und 48 Patienten behandelt werden müssen, um einen Prostatakrebstoten nach 10 Jahren zu verhindern (7). Die amerikanische Urologische Gesellschaft AUA hat auf der Basis dieser aktuellen Studienergebnisse eine Leitlinie zur PSA Bestimmung ("PSA Best Practice Policy") veröffentlicht. Diese wurde auf dem Jahreskongress 2009 vorgestellt. Danach wird das Alter zur PSA Erstbestimmung auf 40 Jahre gesenkt. Neben der DRU und der PSA Bestimmung sind weitere Parameter geeignet, den Tumor zu klassifizieren, das Risiko einzuschätzen und die Entscheidung zur Therapie zu beeinflussen. Dazu gehören das Patientenalter, der Gleason Score, das klinische Stadium, die Anzahl der befallenen Biopsien sowie die Tumorausdehnung innerhalb der Probeentnahmen. Daneben kann eine weiterführende Bildgebung, wie die Sonographie und die Magnetresonanztomografie (MRT) als Untersuchung zur Bestimmung der Tumorausdehnung eingesetzt werden, die prognostische Wertigkeit ist allerdings ungeklärt (8-12).

Die Amerikanische und Deutsche Krebsgesellschaften empfehlen, jeden Patienten über die Vor- und Nachteile der Untersuchungen aufzuklären und so die Entscheidung dem „aufgeklärten“ Patienten zu überlassen (13, 14).

In Anlehnung daran wird die DRU als Vorsorgeuntersuchung in Deutschland derzeit von den Krankenkassen bezahlt, die PSA Bestimmung stellt eine individuelle Gesundheitseigenleistung dar.

Die Ergebnisse der DRU und gegebenenfalls zusätzlich eingesetzter bildgebender Verfahren werden in der klinischen Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach der TNM Klassifikation aus dem Jahre 2002 zusammengefasst. (Tabelle 2).

In der Klassifikation wird hervorgehoben, dass die Einteilung eines Tumors, der aufgrund einer PSA Erhöhung mittels Nadelbiopsie in der Prostata nachgewiesen wurde, der aber weder in der DRU tastbar, noch in der Sonografie oder der MRT sichtbar ist, als T1c zu klassifizieren ist. Bei einem Patienten, dessen Stanzbiopsien auf beiden Seiten positiv sind, der also nach radikaler Prostatektomie (RPE) mindestens einem Tumorstadium pT2c entsprechen würde, ist das korrekte klinische Stadium ebenfalls mit T1c anzugeben. Im Einzelfall kommt es demnach häufig zu einer offensichtlichen Diskrepanz zwischen der klinischen Stadieneinteilung und der pathologischen. Darin zeigt sich ein Schwachpunkt dieser Einteilung, der hinsichtlich der Prognose von Relevanz ist.

Ein weiteres Problem ist die fehlende Berücksichtigung der Anzahl der positiven (d. h. tumorbefallenen) Stanzbiopsien.

T1a	Prostatakarzinom nachgewiesen in weniger als 5% des Materials einer trans-urethralen Resektion der Prostata (TURP).
T1b	Prostatakarzinom nachgewiesen in mehr als 5% des Materials einer trans-urethralen Resektion der Prostata (TURP).
T1c	Prostatakarzinom nachgewiesen durch eine Stanzbiopsie aufgrund einer Erhöhung des PSA Wertes.
T2a	Suspekter Tastbefund in weniger als der Hälfte eines Prostataseitenlappens (auch suspekter Befund im TRUS oder MRT).
T2b	Suspekter Tastbefund in mehr als der Hälfte eines Prostataseitenlappens (auch suspekter Befund im TRUS oder MRT).
T2c	Suspekter Tastbefund in beiden Prostataseitenlappen (auch suspekter Befund im TRUS oder MRT).
T3a	Tumor breitet sich außerhalb der Prostatakapsel, einseitig oder beidseitig aus.
T3b	Tumor infiltriert die Samenblasen, einseitig oder beidseitig.
T4	Tumor infiltriert andere Organe im kleinen Becken (Blase, Rektum, etc.)
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen.
M1	Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Fernmetastasen in Knochen
M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisationen

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation 2002.

D'Amico und Kollegen konnten nachweisen, dass die Anzahl der befallenen Stanzbiopsien signifikant mit der Wahrscheinlichkeit korreliert, dass bereits ein T3 Tumor (also eine Kapselüberschreitung) vorliegt. Die Ergebnisse zeigten hinsichtlich der Prognose der Erkrankung signifikante Unterschiede (15, 16). Ein wichtiger Aspekt ist die hohe Rate der falsch niedrigen klinischen Stadieneinteilung (Understaging) von ca. 30%-50%, insbesondere im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach Strahlentherapie mit denen des *pathologischen* Tumorstadiums nach radikaler Prostatektomie (17).

Die wichtigsten Risiko- und Prognosefaktoren neben der klinischen Tumorgroße (T-Stadium) sind der initiale PSA-Wert (vor Beginn jeglicher Therapie) und der Gleason-Score. Letzterer ist das amerikanische Pendant zur pathologischen Einteilung des Prostatakarzinoms in Deutschland nach Helpap. Im Jahr 2000 wurde von Helpap eine Umrechnungstabelle veröffentlicht, welche eine einfache Konvertierung der in Deutschland lange verwendeten Helpap-Einteilung in den Gleason-Score ermöglicht (18) (Siehe Tabelle 3). Derzeit gilt die Einteilung nach Gleason sowohl in Deutschland, als auch international als Standard.

Prognostisch günstig sind Gleason Summen von 2-6, die Summe von 8-10 ist als ungünstig zu bewerten. Für die Gleason-Summe von 7 konnte gezeigt werden, dass ein Unterschied zu einem besseren Ergebnis nach radikaler Prostatektomie bei einer Summe von 3+4 im Gegensatz zur Summe 4+3 besteht. Dieser Unterschied war signifikant für das rückfallfreie Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung (19-21). Auch nach perkutaner Strahlentherapie konnte ein Vorteil für die Gleason Summe 3+4 für das rückfallfreie Überleben gezeigt werden, während nach einer permanenten Brachytherapie kein Vorteil gefunden wurde (22).

Untersuchungen der Gleason-Summe in der Prostatabiopsie und nach radikaler Prostatektomie haben gezeigt, dass häufig eine zu niedrige Summe in der Biopsie gefunden wird. In einer Untersuchung von 1116 Patienten wurde eine Hochstufung nach Operation in 38% der Fälle notwendig, während eine Herabstufung auf eine niedrigere Gleason-Summe nur in 9% der Fälle erfolgte (23).

Gleason (score)	Pathol.-urol. AK	Mostofi/WHO	Prognose
2	G Ia	G 1	Günstig
3,4	G Ib		
5,6	G IIa	G 2	
7	G IIb	G 3	
8,9	G IIIa		Ungünstig
10	G IIIb		

Tabelle 3: Umrechnung der verschiedenen Systeme zur pathologischen Einteilung des PCA. [9]

Diese Tatsache verdeutlicht das Problem, dass Vergleiche der Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie und nach Strahlentherapie mit einer Unsicherheit Zuungunsten der Strahlentherapie behaftet sind.

Es existieren eine Vielzahl von serologischen oder molekularbiologischen Markern, für die Einflüsse auf Mechanismen des Zellüberlebens, der Proliferation und Migration sowie der Metastasierung bestehen. Für einige Marker konnte ein signifikanter Zusammenhang zur Rezidiv- oder Metastasierungswahrscheinlichkeit und somit auch für das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben gefunden werden.

Der bekannteste Marker ist der PSA Wert. Forschungen der letzten Jahre zeigen, dass nicht nur die Höhe des Gesamt-PSA, sondern auch der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA, die PSA Anstiegsgeschwindigkeit und auch die PSA-Dichte von Bedeutung sind. Dies gilt sowohl für die Diagnostik, als auch für die Beurteilung des Therapieerfolges (24).

PCA3, eine im Urin gemessene mRNA, die bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms verstärkt gebildet wird, kann die Vorhersagegenauigkeit für die Durchführung einer positiven Stanzbiopsie erhöhen und wird als Marker mit hohem Potential angesehen (25).

Eine große Anzahl molekularbiologischer und immunhistochemischer Untersuchungen wurde zur Ermittlung neuer Prognosefaktoren unternommen.

Auf die Vielzahl der untersuchten Marker wird nicht im Detail eingegangen werden, die nachfolgenden Ergebnisse zeigen vielversprechende Kandidaten zukünftiger Prognosefaktoren.

Beispielsweise zeigte eine Untersuchung von 131 Patienten, dass die Überexpression von bcl2, ein Gen, welches essentiell für die Einleitung der Apoptose ist, nach radikaler Prostatektomie signifikant mit dem biochemischen Versagen korreliert (26).

Eine weitere Untersuchung von 612 Patienten, die eine kombinierte Strahlen- und hormonablativen Therapie erhalten hatten zeigte, dass nur diejenigen Patienten, deren Tumore eine Überexpression von p16 aufwiesen, auf die hormonablativen Therapie ansprachen. Patienten mit normaler p16 Expression hatten jedoch keinen Vorteil von einer zusätzlichen hormonablativen Therapie. Das war umso bemerkenswerter, als für Patienten mit p16 Überexpression ein tumorspezifischer Überlebensvorteil (97.8% vs. 89.2%; $p=0,008$) gefunden wurde, wenn sie eine Langzeithormontherapie erhalten hatten. Auch die Rate des Auftretens von Fernmetastasen war in dieser Gruppe halbiert (7% vs. 16%; $p=0,007$) (27).

In einer Subgruppe von 537 Patienten der oben genannten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Proliferationsmarker Ki-67 nach multivariater Analyse einen hochsignifikanten Einfluss auf die Rate an Fernmetastasen und den krankheitsspezifischen Tod hatte (28). Im Zusammenhang mit einer alleinigen Strahlentherapie wurden molekularbiologische Hinweise für eine Verstärkung der Strahlenwirkung durch eine Abnahme der Zelladhäsion gefunden (29).

Trotz der großen Zahl an potentiellen Markern, welche die Prognoseabschätzung oder Therapieentscheidung beeinflussen könnten, hat sich bisher keiner in der klinischen Routine durchgesetzt.

1.2. Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom

Die Strahlentherapie gilt neben der radikalen Prostatektomie als gleichwertige Option in der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms. Alternative Behandlungsmethoden, wie die Kryotherapie oder die Behandlung mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall, sind möglicherweise auch als kurative Behandlungsmaßnahmen einsetzbar. Bisher konnte mit den zuletzt genannten Verfahren jedoch im Vergleich zu den etablierten Therapien keine entsprechende Wirksamkeit bewiesen werden. In bestimmten klinischen Situationen kann Patienten die "Aktive Überwachung" (Active Surveillance) oder ein Abwartendes Verhalten (Watchful Waiting) angeboten werden. Werden bereits primär Metastasen festgestellt, können eine Hormon- und/oder Chemotherapie, gegebenenfalls auch eine Strahlentherapie unter palliativer Zielsetzung eingesetzt werden.

In einer kleinen randomisierten Studie konnte kein Unterschied zwischen radikaler Operation und perkutaner Strahlentherapie hinsichtlich Gesamt- und progressionsfreiem Überleben gezeigt werden (30). Abhängig von klinischem Tumorstadium und anderen Risikofaktoren kommt eine alleinige Strahlentherapie oder Kombinationsbehandlungen in Frage.

Die alleinige Strahlentherapie erfolgt als Tele- (EBRT = **E**xternal **B**eam **R**adio**T**herapy = perkutane Strahlentherapie) oder als Brachytherapie. Die Teletherapie wird am häufigsten mit Photonen an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. bis zur Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die 2-dimensionale Strahlentherapie eingesetzt. Außerdem gibt es wenige Zentren weltweit, an denen eine Protonen- oder Schwerionentherapie eingesetzt wird. In Deutschland sind derzeit mehrere dieser Anlagen im Bau, mit dem ersten klinischen Einsatz ist Ende 2009 zu rechnen. Eine Prostatabestrahlung mit Kobalt⁶⁰ Geräten ist heutzutage in Deutschland obsolet.

Mitte der 80er Jahre wurde die 2D (konventionelle) Strahlentherapie abgelöst von der 3-dimensionalen konformalen Strahlentherapie (3D-CRT).

Das neue Verfahren basierte auf der individuellen Festlegung der Zielgebiete sowie der Risikogewebe, was durch eine Planungscomputertomographie (Planungs-CT) erreicht wird. Aufgrund des offensichtlichen Vorteils der auf jeden Patienten zugeschnittenen Therapie gab es nur wenige Untersuchungen zum Vergleich der 3D-CRT mit der konventionellen Technik (31). Eine randomisierte Studie, konnte eine signifikante Verringerung der Strahlentherapie – bedingten Spätnebenwirkungen zugunsten der 3D konformalen Therapie nachweisen (32). In einer weiteren Phase III Studie konnte gezeigt werden, dass trotz einer Dosiserhöhung um mehr als 10% die Nebenwirkungsraten nicht anstiegen, wenn eine 3D konformale Therapie angewandt wurde (33). Dies erklärt sich durch die bessere Anpassung jedes Bestrahlungsfeldes an die anatomischen Eigenheiten eines Patienten, wodurch Risikoorgane, insbesondere das Rektum und die Harnblase, besser geschützt werden können.

In einem systematischen Review von Morris et al. wurde auch eine verminderte Akuttoxizität beim Einsatz der 3D konformalen Radiotherapie bestätigt (34). Bisher liegen keine Studienergebnisse vor, die einen Vorteil der 3D konformalen- gegenüber der konventionellen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemischen rezidivfreien-, oder des Gesamtüberlebens zeigen.

Aufgrund der Möglichkeiten, im Zielgebiet eine hohe Strahlendosis zu applizieren bei gleichzeitiger Verminderung von Nebenwirkungen, ergibt sich ein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis für die neue Technik

Während in der 2D-Ära Bestrahlungsdosen von 60-68 Gy eingestrahlt wurden, konnten nun Gesamtdosen über 70 Gy appliziert werden, ohne eine Zunahme der Nebenwirkungen zu beobachten. Durch den Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung der Strahlentherapie (35-39) war das Konzept der Dosisescalation geboren.

Eine Metaanalyse an 11297 Patienten aus 22 Studien zeigte, dass die Dosisescalation in der überwiegenden Mehrzahl der Studien Vorteile hinsichtlich der biochemischen und lokalen Kontrolle, sowie des krankheitsspezifischen Überlebens zeigt. Insbesondere für Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren scheinen von einer Dosisescalation signifikant zu profitieren (40).

Die Brachytherapie wird als Monotherapie häufig mit permanenter Implantation radioaktiver Seeds oder in Afterloading-Technik als temporäre Implantation durchgeführt.

Die Seedstherapie wird auch als Low-Dose-Rate- (LDR-) Brachytherapie mit einer Dosisrate von < 2 Gy pro Stunde bezeichnet, im Gegensatz zur temporären Implantation, die als High-Dose-Rate- (HDR-) Brachytherapie eine Dosisrate von > 12 Gy pro Stunde aufweist.

Kombinationsbehandlungen werden zur Intensivierung der Dosis und / oder zur Optimierung des Nebenwirkungsprofils eingesetzt. Hier existieren die kombinierte Radiatio mit externer Bestrahlung und Brachytherapie (als Seeds- oder Afterloadingtherapie). Eine weitere Möglichkeit der Therapieintensivierung besteht in der Kombinationsbehandlung einer EBRT mit einer hormonablativen Therapie. In mehreren prospektiven randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie die zusätzliche hormonablative Therapie bei Patienten mit Risikofaktoren signifikante Vorteile hat. Dies wurde hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens, der spezifischen Mortalität, des Überlebens ohne erneute Hormontherapie und des Auftretens von Fernmetastasen gefunden (41-46). Auch Kombinationstherapien mit interstitieller Hyperthermie und Chemotherapie wurden erfolgreich in Studien eingesetzt (47, 48).

Einen Überblick über die verschiedenen strahlentherapeutischen Möglichkeiten sowie deren Indikationen sind bei Stuschke (49) und Boehmer (50, 51) zusammengefasst.

Die Autoren stellen bereits Anfang 2000 die Rolle der Dosisescalation in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sowie die Bedeutung neuer Bestrahlungstechniken, wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie – IMRT heraus.

Auch in der palliativen Behandlungssituation besteht bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom oft die Indikation zur Durchführung einer Strahlentherapie. Häufig wird eine perkutane Strahlenbehandlung eingesetzt, um beispielsweise symptomatische ossäre Metastasen oder drohenden Frakturen zu therapieren.

Für Patienten in dieser Situation spielt die Strahlentherapie eine bedeutende Rolle, da sowohl eine rasche Schmerzlinderung, als auch eine Rekalzifizierung der Knochen erreicht werden kann. Es konnte in einer retrospektiven Analyse von 176 Patienten mit ossären Metastasen gezeigt werden, dass unabhängig von der gewählten Einzel und Gesamtdosis bezüglich der Knochenschmerzen eine Ansprechrate von 75% und eine komplette Schmerzfreiheit von 33%, erreicht werden kann (52, 53).

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Qualität der EBRT von Patienten mit Prostatakarzinom

Neben einer hohen Heilungschance ist die Verminderung / Vermeidung von therapie-assoziierten Akut- und Spätfolgen relevant. In der Strahlentherapie existieren unzählige Einflussfaktoren auf diese Qualitätsmerkmale. Wenig- oder schlecht beeinflussbare patientenseitige Faktoren sind zum Beispiel: Body Mass Index, Füllung von Rektum und Blase, Compliance der Einhaltung von Maßnahmen vor, während und nach der Therapie, wie Trink- und Essverhalten oder die Fähigkeit, die Bestrahlung ohne große Bewegungen zu tolerieren. Dagegen sind Faktoren des klinischen Qualitätsmanagement wie Patientenselektion, Lagerung und Vorbereitung des Patienten, definierte Zielvolumenfestlegungen, physikalische Bestrahlungsplanung oder Behandlungsverifikation gut beeinflussbar, aber oft von der Erfahrung des/der Durchführenden abhängig. Die Qualität der physikalischen Faktoren wie Verschreibung der Einzel- und Gesamtdosis, Festlegung von Dosisgrenzen für Risikoorgane oder -gewebe, die physikalische Bestrahlungsberechnung, die Qualitätssicherung aller am Planungs- und Therapieprozess beteiligten Geräte und Computer ist gegenüber Einflüssen des Patienten oder des Personals weitgehend unabhängig. Das Ziel muss es daher sein, die beeinflussbaren Parameter durch Einsatz von Standards, Leitlinien und Strategien zur patientenbezogenen Qualität zu verbessern.

2.2. Zielvolumenkonzepte

Im Report Nummer 50 und der Ergänzung Nr. 62 hat die ICRU (International Commission of Radiation Units and Measurements) die Grundlagen für die Zielvolumenkonzepte der modernen Strahlentherapie festgelegt. Daneben wurden auch die Definitionen für Risikoorgane und deren Konturierung in der Strahlentherapie erstmals beschrieben (54, 55).

Diese Definitionen sind als ein Minimalstandard in der StrahlentherapiEGemeinde akzeptiert. Trotzdem gibt es hinsichtlich der genauen Zielvolumendefinition erhebliche Unterschiede, insbesondere im Hinblick auf die anatomischen Gegebenheiten. Nach wie vor besteht das Problem, dass sich die Definitionen von Ziel- und Risikovolumina einer Strahlentherapieabteilung von denen einer anderen Einrichtung unterscheiden.

Dies ist insbesondere hinsichtlich der Definitionen bei der Radiotherapie des Prostatakarzinoms der Fall.

Die Vielzahl der Bildgebenden Verfahren, der Bestrahlungsplanungssysteme, ebenso wie verschiedene Lagerungssysteme und Verfahren zur Therapieverifikation bedingen alleine für sich große Unterschiede. Dies macht die Notwendigkeit klinischer Qualitätssicherungsprozeduren in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms deutlich.

Die Sektion Urogenitale Tumoren der Radiation Oncology Group (ROG) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hat eine Initiative zur Erstellung von Richtlinien in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ins Leben gerufen. Anhand der verfügbaren Literatur soll ein Leitfaden erstellt werden, mit dessen Hilfe ein klinisches Qualitätssicherungskonzept erstellt werden kann.

Um eine Strahlentherapie durchführen zu können, werden unterschiedliche Zielvolumina festgelegt, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind.

Bezeichnung	Definition	Abkürzung
gross tumour volume	sicht- oder tastbarer makroskopischer Tumoranteil	GTV
clinical target volume	Volumen, welches das GTV und die subklinische Tumorausbreitung einschließt	CTV
planning target volume	enthält das CTV einschließlich eines Sicherheitssaumes, der die tägliche Lagerungsungenauigkeit und die Organbeweglichkeit einschließt.	PTV

Tabelle 4: Zielvolumenbezeichnungen nach ICRU 50.

Bezogen auf das Prostatakarzinom stellt sich die Schwierigkeit, dass in den meisten Studien der Literatur keine einheitliche Definition des GTV (gross tumour volume) oder CTV (clinical target volume) besteht und auch der Sicherheitssaum des PTV (planning target volume) zum Teil unterschiedlich definiert ist. So sind z. B. in einigen Studien die Prostata und die Samenblasen als GTV bezeichnet. Da aber das Karzinom innerhalb der Prostata meist nicht zu sehen ist (bei Standarddiagnostik), kann man kein „echtes“ GTV definieren. Somit könnten Prostata und Samenblasen allenfalls als CTV gelten.

2.2.1 Definition des Zielvolumens der Strahlentherapie

Warum ist die Frage der Zielvolumendefinition so wichtig? Zwei primäre Ziele werden mit der korrekten Wahl des Zielgebietes verfolgt. In erster Linie ist die vollständige Erfassung der Tumor tragenden Gewebe notwendig. Zweitens, aber ebenso wichtig, ist die optimale Schonung der Risikoorgane. Bei Patienten mit Prostatakarzinom sind dies Blase und Rektum.

Es ist offensichtlich, dass ein zu klein gewähltes Zielvolumen zu einer Unterdosierung und damit zu einer erhöhten Rückfallrate führen kann, wogegen ein zu groß gewähltes CTV zu einer erhöhten Belastung der Risikoorgane führt, was eine verstärkte Spättoxizität zur Folge haben kann.

Um ein angemessenes CTV für Patienten mit Prostatakarzinom zu erstellen ist die Biologie des Tumorwachstums von großer Wichtigkeit. Es gibt eine Reihe pathologischer Studien, die uns für die Wahl des Zielvolumens wichtige Informationen liefern. Die Tumorausbreitung innerhalb der Prostata ist von nachrangiger Bedeutung, da mit heutigen Techniken immer das gesamte Organ als Zielvolumen angesehen wird. Das wichtigere Problem stellen die extrakapsuläre Tumorausbreitung (ECE = extracapsular extension) dar.

Um das ECE Risiko abschätzen zu können, werden Risikotabellen (zum Beispiel nach Partin) verwendet. Sie stellen eine Zusammenfassung der Ergebnisse von über 6500 radikal prostatektomierten Patienten dar, deren präoperativen Risikofaktoren (klinisches Stadium, PSA Wert und Gleason-Score) mit dem postoperativen, pathologischen Tumorstadium verglichen werden. Daraus wurden Tabellen erstellt und validiert, die eine Einschätzung des Risikos für ein Tumorrezidiv, einen Lymphknotenbefall oder eine Samenblaseninfiltration erlauben (56-58).

Seit einigen Jahren ist eine ähnliche Datenbank online verfügbar, sodass die Risikoabschätzung für einen Patienten rasch und immer auf dem neuesten Stand möglich ist (<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/>).

Zur prätherapeutischen Einschätzung hat sich die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen (niedriges, intermediäres und hohes Rezidivrisiko) weltweit durchgesetzt. Diese Gruppierung wurde jedoch von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich definiert (Tabelle 5). Die Einteilung nach Pisansky (Mayo Clinic) erscheint eher unpraktisch, während die übrigen Klassifikationen ähnliche Gruppierungen verwenden. Das Forscherteam des MD Anderson hat eine Risikoeinteilung publiziert, die von vielen anderen Institutionen komplett oder modifiziert übernommen worden ist.

Eine andere Arbeitsgruppe hat sich mit der Evaluation der klinischen Bedeutung der Anzahl positiver Stanzbiopsien befasst. Man fand heraus, dass bei einem Anteil von ≥ 50 % positiver Biopsien die tumorspezifische Mortalität signifikant gegenüber den Patienten erhöht ist, die < 50 % positive Biopsien aufweisen.

Dabei war die Anzahl positiver Biopsien der einzige signifikante Vorhersagewert (59). Angesichts dieser Daten muss zukünftig die Einteilung niedriges und intermediäres Risiko erneut überprüft werden.

Arbeitsgruppe	niedriges Risiko	intermediäres Risiko	hohes Risiko	
Mayo Clinic (60)	R = (1.07 x T-Risiko) + (1.21 x GS-Risiko) + (1.2 x lnPSA), wobei T1/2 Risiko = 0, T3/4 Risiko = 1; GS 2–6 Risiko = 0, und GS 7–10 Risiko = 1			
	R < 3.1	R = 3.1–4.9	R > 4.9	
MSKCC (61)	PSA ≤ 20 + GS 2–6	PSA ≤ 20 + GS 7–10 oder PSA > 20 + GS 2–6	PSA > 20 + GS 7–10	
Melbourne (62)	T1c-2a + PSA 0-10 + GS 2-6	low + PSA 10-20 oder T2b-3a + PSA ≤ 20 + GS 2-6 od. ≤ T3a + PSA ≤ 20 + GS 7	T3b oder PSA > 20 oder GS > 8-10	
MD Anderson (63, 64)	T1b-2a + PSA ≤ 10 + GS 2-6	T1b-2a+ PSA 10-20 + GS 2-6 od. T2b + GS 2-6 + PSA ≤ 20 od. GS 7 + PSA ≤ 20	≥ T3 oder PSA > 20 oder GS 8-10	
MGH (65)	Gruppe1 PSA < 9.2	Gruppe2 PSA 9.2–19.7	Gruppe 3 PSA > 19.7 + GS 2-6	Gruppe 4 PSA > 19.7 + GS 7-10

Tabelle 5: Risikogruppeneinteilungen des Prostatakarzinoms. GS=Gleason-Score; ln=natürlicher Logarithmus; R=Risiko, MGH=Massachusetts General Hospital; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

In einer weit größeren Serie von 1728 Patienten, die eine RPE erhalten hatten war eine Rate von mehr als 34% positiver Biopsien ein unabhängiger Faktor zur Vorhersage der Zeit bis zum PSA Rezidiv (66).

Weitere Hinweise auf den Einfluss der positiven Biopsieraten auf Strahlentherapietechnik und -ergebnisse wurden von Lieberfarb und Kollegen an 2099 Patienten nach RPE erhoben. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko und ≤ 50% positiven Biopsien sowie Patienten mit intermediärem Risiko und ≤ 17% positiven Biopsien ein niedriges Risiko für extrakapsuläres Wachstum oder Samenblasenbefall hatten und damit ein biochemisch rezidivfreies Überleben von ≥ 90% nach 5 Jahren aufwiesen.

Daraus schlossen die Autoren, dass es in diesen Fällen gerechtfertigt ist, die Prostata alleine als CTV anzusehen (67).

Die Bedeutung der extrakapsulären Tumorausbreitung für die Wahrscheinlichkeit des Samenblasen- oder Lymphknotenbefalls wurde in einer Serie von 688 radikal prostatektomierten Patienten untersucht. Sie fanden, dass Patienten, die keine Kapselinvasion aufwiesen, unabhängig von Gleason-Score oder Tumolvolumen weder einen Samenblasen-, noch einen Lymphknotenbefall zeigten (68).

Diese pathologischen Studien können also wertvolle Informationen für die Zielvolumenbestimmung einer Strahlentherapie beisteuern. Für die dazu benötigten Informationen können auch pathologische Charakteristika des Stanzbiopsiematerials hilfreich sein.

Finden sich in der Biopsie perineurale Tumordinfiltrate, so steigt die Wahrscheinlichkeit einer extrakapsulären Tumorausbreitung. Dies korreliert auch mit der 5-Jahres PSA-Rezidivfreiheit (69).

In diesem Fall ist für die Festlegung des CTV gegebenenfalls die periprostatiche Region und bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren auch die Samenblasenbasis einzuschließen.

Um an dieser Stelle eine höhere Konturierungssicherheit zu bekommen lohnt sich der Blick auf zwei weitere pathologische Studien nach RPE. In einer Kohorte von 749 Patienten zeigten nur 2% der Patienten extrakapsuläre Tumorausbreitung oder Samenblasenbefall, wenn sie zur Gruppe mit niedrigen Risikofaktoren gehörten (70). Die Ergebnisse dieser Studien rechtfertigen die Definition der Prostata ohne Sicherheitssaum als CTV. Die Abbildung auf Seite 20 zeigt das Beispiel einer Konturierung für diese Risikogruppe, wie sie auch in der Charité durchgeführt wird (71).

Der Grad der extrakapsulären Tumorausbreitung (ECE) hat sich ebenfalls zu einem wichtigen Faktor der Zielvolumenbestimmung in der Strahlentherapie des PCA entwickelt. Die größte pathologische Untersuchung, die sich mit der Problematik der radialen Tumorausbreitung beschäftigt hat, konnte an 712 Patienten nach RPE zeigen, dass fokale ECE, ECE < 2 mm, ECE < 2-5 mm und ECE > 5 mm bei 38.1%, 19.1%, 36.1% und 6.7% der Patienten nachweisbar waren [(68, 72, 73)]. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Größe der ECE und steigendem klinischen Tumorstadium, initialem PSA-Wert und Gleason-Score. Außerdem war das Risiko für Samenblasen- und Lymphknotenbefall erhöht. Diese Ergebnisse implizieren, dass bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko ein zusätzlicher periprostaticher Sicherheitssaum von 5 mm, welcher die Prostata umschließt, fast 95% der extrakapsulären Tumorausbreitung erfassen kann.

Ein Konturierungsbeispiel für diese klinische Situation ist in der Abbildung auf Seite 21 zu sehen. Die Tumorausbreitung nach extrakapsulär erhöht auch das Risiko einer Samenblaseninfiltration. Eine genauere Betrachtung dieses Problems macht klar, dass die Zielvolumendefinition auch dem Risiko einer Samenblaseninfiltration Rechnung tragen muss. Kestin et al. ermittelten in Ihrer Untersuchung an 344 Patienten die risikoabhängige Infiltrationshäufigkeit der Samenblasen (74). Sie fanden ein 1%iges Befallsrisiko in der Niedrigrisikogruppe (<T2b, GS<7, PSA<10 ng/ml). Bei Vorhandensein von einem, zwei oder drei Risikofaktoren erhöhte sich das Risiko eines Samenblasenbefalls von 15% auf 38% und 58%! Um eine genauere Einschätzung zu erhalten, wurde die Länge der Samenblaseninfiltration ausgewertet.

Nur 1% der gesamten untersuchten Gruppe wies eine Infiltration von mehr als 2 cm auf. Die Ergebnisse dieser Studie können in die Zielvolumendefinition eingebracht werden, in dem bei Patienten mit hohem Risiko 2 cm der Samenblasen und bei mittlerem Risiko 1 cm der Samenblasen in das CTV eingeschlossen werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko ist der Einschluss der Samenblasen nicht notwendig. Die Abbildung auf Seite 22 zeigt zuletzt das klinische Zielvolumen für Patienten mit hohem Risiko.

Daten zur genaueren Einschätzung, wann die Lymphabflusswege in das Zielvolumen aufgenommen werden sollten und wann nicht, sind leider unbefriedigend. Zwar zeigen prospektiv randomisierte Studien einen Vorteil des progressionsfreien Überlebens, jedoch ist nicht klar, ob die Ergebnisse auch mit einer Langzeithormontherapie erreichbar sind (75, 76). Zwar wird die Bestrahlung der Lymphabflusswege in mehreren Studien empfohlen (43, 77), eindeutige Daten prospektiver Studien, die ein solches Vorgehen unterstützen, fehlen derzeit. Der behandelnde Arzt muss demnach abwägen zwischen dem Risiko eines Lymphknotenbefalls und des möglichen Risikos einer Ausweitung des Zielvolumens auf die Lymphabflusswege mit möglicher Zunahme therapiebedingter Toxizitäten. Erste Hinweise einer möglichen Verbesserung der Verträglichkeit einer Beckenbestrahlung zeigen sich in einer Untersuchung des Royal Marsden Hospitals in London, wo durch die Verwendung einer IMRT Technik im Vergleich bessere Ergebnisse erreicht wurden (78). Ein CTV zu PTV Sicherheitssaum von 10 mm (in allen Richtungen), wie sie in den meisten Zentren durchgeführt wird, erscheint hinsichtlich der Lagerungsungenauigkeit und der internen Beweglichkeit der Prostata ausreichend.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur Optimierung einer Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom genügend Daten vorliegen, welche eine Präzisierung der Zielvolumina abhängig vom individuellen Risiko erlauben.

Die neue Leitlinie der EORTC fasst diese Daten zusammen und bietet die Möglichkeit einer Standardisierung der Strahlentherapieplanung, wie sie an der Charité seit Jahren eingesetzt wird (71).

2.2.2. Bildgebung in der Bestrahlungsplanung

Die CT wird, ähnlich wie die transrektale Sonografie, für die Bestrahlungsplanung sowohl der Brachytherapie, als auch der perkutanen Bestrahlung eingesetzt. Allerdings wird durch die CT das Prostatavolumen um bis zu 50% überschätzt (79, 80); dies zeigt sich insbesondere im Vergleich zur MRT, die eine bessere Abgrenzung im Bereich der Apex prostatae erreicht (81, 82). In einem weiteren Vergleich von CT, MRT und Urethrografie zeigte sich, dass die MRT gegenüber den anderen Modalitäten überlegen war, was die Beurteilung der Apex angeht (83).

Teh beschreibt das MRT Volumen als das "anatomisch korrekte " Volumen (72). Dies kann sich auch direkt in einem Vorteil für den Patienten auswirken. So konnte gezeigt werden, dass die Dosisbelastung von Rektum und Bulbus penis verringert wird, wenn die Konturierung mit Hilfe eines MRT erfolgte (84).

Ein weiteres Mosaiksteinchen für die Optimierung der Therapie konnte von der gleichen Arbeitsgruppe beigesteuert werden, indem sie zeigen konnte, dass die Verwendung eines Kniekissens eine signifikante Reduktion der Strahlenbelastung des Rektums zur Folge hatte im Vergleich zu Patienten, die ohne Kniekissen behandelt wurden (85). Kürzlich veröffentlichte Studien kommen zu dem Schluss, zur Bestrahlungsplanung die Kombination aus MRT und CT zu verwenden (86-88). In den meisten Institutionen wird allerdings nach wie vor die CT als alleinige Bildgebung verwendet. Auch ist festzuhalten, dass die vorhandene Überschätzung des Prostatavolumens unter Umständen auch von Vorteil sein kann, wenn Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko behandelt werden und die periprostatistische Region ohnehin ins CTV eingeschlossen werden muss. Allerdings muss hier kritisch angemerkt werden, dass bisher keine Untersuchung nachweisen konnte, in welcher Region der Prostata welches Maß an Überschätzung vorliegt. In der CT sind beispielsweise die posterioren und lateralen Anteile der Prostata besser diskriminierbar als die anteriore Region, wo sich das fibromuskuläre Gewebe sowie der Venenplexus befindet, welche beide hinsichtlich der CT-Grauwerte identisch mit der Prostata sind. Auch sind die Samenblasen in der CT im Gegensatz zur MRT deutlicher gegen das umgebende Fettgewebe abgrenzbar.

Mit einer präzisen Lokalisierbarkeit intraprostatistischer Tumorregionen ist es künftig möglich, diese mit modernen Techniken, wie IMRT und IGRT, mit einer höheren Dosis zu bestrahlen als das umgebende Prostatagewebe, bei weitgehender Entlastung von Risikoorganen (89). Dies wird bereits am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York in die klinische Routine eingeführt.

Eigene Literatur: **Boehmer D.**, Maingon P., Poortmans P., Baron MH., Miralbell R., Remouchamps V., Scrase C., Bossi A., Bolla M. Guidelines for Primary Radiotherapy of Patients with Prostate Cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol.* 2006; 79(3):259-269.

Seiten 18-28: Boehmer D. , Maingon P., Poortmans P., Baron MH., Miralbell R., Remouchamps V., Scrase C., Bossi A., Bolla M. Guidelines for Primary Radiotherapy of Patients with Prostate Cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. <i>Radiother Oncol.</i> 2006; 79(3):259-269.
--

2.3. Definition des Risikoorganvolumens "Rektum"

Nicht nur die Festlegung des Zielvolumens ist bei der Planung der Strahlentherapie von Bedeutung; eine Standardisierung ist ebenso für die Risikoorgane Harnblase und Rektum notwendig.

Eine Reihe von Studien konnte eine Erhöhung der rektalen Toxizität bei Überschreitung von Dosisgrenzwerten zeigen (90-97). Es zeigte sich sogar, dass die Größe des bestrahlten Volumens ein signifikanter Faktor für die Inzidenz von Grad 2 Akuttoxizitäten ist. (98). Die Angaben zur Rate rektaler Blutungen in Abhängigkeit von der Dosis differieren jedoch zum Teil erheblich. Dies ist durch die unterschiedlichen der Festlegungen des rektalen Volumens zu erklären. Beispielsweise wurde in einer Untersuchung das Rektum konstant von einer CT-Schicht oberhalb des Analrandes und proximal eine CT-Schicht unterhalb des Sigmas konturiert (93).

Koper et al. fanden, dass jene Volumina von Rektum und Anus, welche mehr als 90% der verschriebenen Dosis erhalten hatten, unabhängige Faktoren für das Auftreten von rektalen Spätnebenwirkungen \geq Grad 1 darstellten (99, 100). Fiorino et al. untersuchten retrospektiv die Dosis-Volumen-Histogramme von 245 Patienten. Sie fanden eine signifikante Reduktion von spät auftretenden rektalen Blutungen, wenn in der Bestrahlungsplanung das Rektumvolumen unter 30% lag, das mehr als 70 Gy erhielt (101). In einer aktuellen Studie konnten de Crevoisier et al. zeigen, dass Patienten mit geweitetem Rektum während des Planungs-CT ein erhöhtes Risiko für biochemisches oder lokales Versagen aufwiesen (102).

Die Frage, ob das gesamte Rektum, die Rektumwand oder Partialvolumina wie Rektumvorder- oder -hinterwand konturiert werden sollten, ist völlig ungeklärt. In jedem Fall sollte aufgrund des Zusammenhangs zwischen Dosis, Volumen und Toxizität eine Standarddefinition für die Rektumkonturierung erstellt werden.

Die untere Grenze der Darmkontur wird in vielen Studien auf den Analrand gelegt. Die obere Grenze jedoch variiert zwischen den Studien erheblich.

Die Problematik der Auswirkung unterschiedlicher Rektumkonturierungen auf die relativen Dosisbelastungen wurde in einer aktuellen Studie an 55 PCA Patienten untersucht.

Dabei wurden Patienten ausgewählt, die eine dreidimensionale konformale Strahlentherapie mit einer Dosis von mindestens 70 Gy erhalten hatten. Für alle Patienten wurden rektale Dosis-Volumen-Histogramme für vier unterschiedliche Rektumkonturierungen durchgeführt. Diese wurden wie folgt definiert: In der Gruppe 1 wurde die Rektumaußenkontur festgelegt für den Bereich des Planning-Target-Volumens (PTV) plus 2 CT Schichten (CT Schichtdicke: 4mm) oberhalb und unterhalb des PTV.

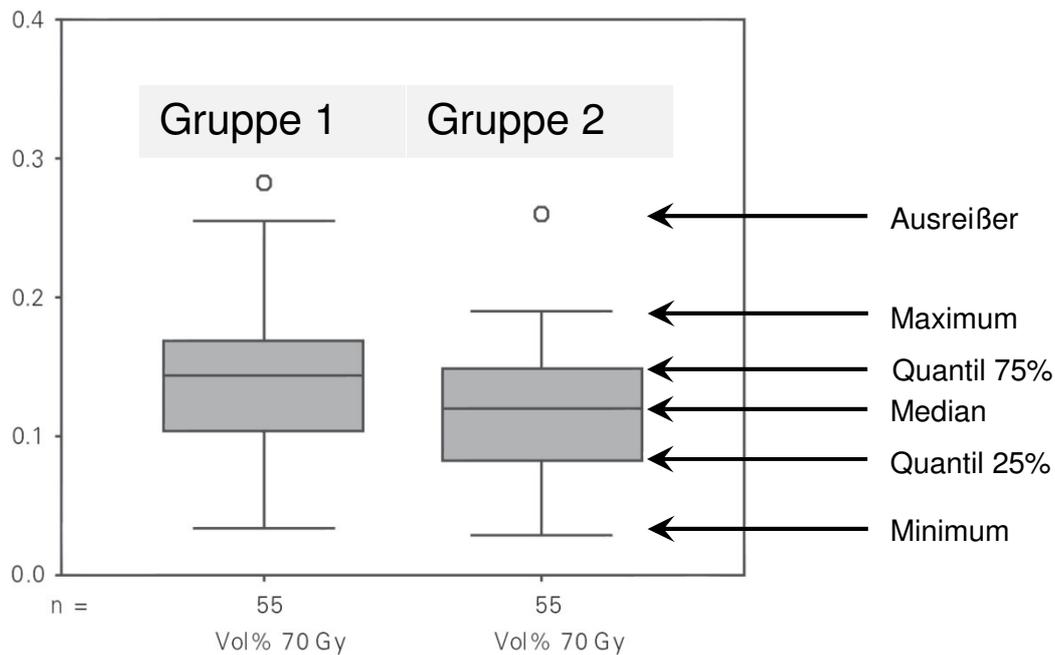


Abbildung 1: Box-Plot des rektalen Volumens, das 70 Gy erhält; Vergleich Gruppe 1 und 2. (1)

Wilcoxon-Test – Gruppe 1 und Gruppe 2

	Gruppe 1	min(Gy)	MW (Gy)	max(Gy)	vol% 70Gy
	Gruppe 2	min(Gy)	MW (Gy)	max(Gy)	vol% 70Gy
Z		-6.334 a	-6.394 a	-.447 b	-6.452 a
asymptotische Signifikanz (2-seitig)		<0.001	<0.001	0.655	<0.001
exakte Signifikanz (2-seitig)		<0.001	<0.001	1.000	<0.001
exakte Signifikanz (1-seitig)		<0.001	<0.001	0.500	<0.001
Punktwahrscheinlichkeit		<0.001	<0.001	0.250	<0.001

a. basiert auf positiven Rängen

b. basiert auf negativen Rängen

Tabelle 6: Nicht parametrische Analyse (nach Wilcoxon) der Minimum- (min) Mittlere- und Maximum-(max) Zielvolumendosis, sowie des Rektumvolumens, welches eine Dosis von wenigstens 70 Gy erhält (vol% 70 Gy), für die Gruppen 1 und 2. MW=Mittelwert (1).

Die Rektumkontur der Gruppe 2 wurde vom Analring bis zum rekto-sigmoidalen Übergang konturiert (in Anlehnung an mehrere Studien aus der Literatur). Die Ergebnisse der Dosis-Volumen-Berechnungen wurden mittels Wilcoxon-Test für nicht parametrische Stichproben analysiert. Die mittlere Zielvolumendosis betrug 72.9 Gy (SD ± 2.1 Gy). Die minimale Zielvolumendosis betrug 70.2 Gy. Die mittlere Rektumdosis (± SD) über alle Patienten betrug 50.7 Gy (± 4.6 Gy), 45.2 Gy (± 5.4 Gy) für die Gruppen 1 und 2.

Die berechneten Risikoorganvolumina, welche eine Dosis von 70 Gy oder mehr erhielten, betrugen für die Gruppen eins und zwei 14.0 % (\pm 5.3 %) und 11.9 % (\pm 4.5%).

Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (siehe auch Boxplott in Abbildung 4). Die maximale Rektumdosis im Vergleich der Gruppen 1 und 2 ergab keinen signifikanten Unterschied. ($p=1.00$). Eine Übersicht der statistischen Ergebnisse zeigt Tabelle 6. Zusammenfassend kann aus dieser Studie gefolgert werden, dass eine einheitliche Definition der Rektumvolumina notwendig ist, um eine Vergleichbarkeit von Toxizitäten zu ermöglichen. Es erscheint sinnvoll, das absolute Rektumvolumen (z. B. in Millilitern) und dessen Dosisbelastung bzw. Toxizität anzugeben, was diese Werte unabhängig von der Art der Konturierung macht (1).

Eigene Literatur: **Boehmer D.**, Kuczer D., Badakhshi H., Stiefel S., Kuschke W., Wernecke KD., Budach V. Influence of Organ at Risk Definition on Rectal Dose Volume Histograms in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2006;182:277-282.

Seiten 32-37: **Boehmer D.**, Kuczer D., Badakhshi H., Stiefel S., Kuschke W., Wernecke KD., Budach V. Influence of Organ at Risk Definition on Rectal Dose Volume Histograms in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2006;182:277-282.

Die Konturierung der Harnblase sollte in Ihrer gesamten Ausdehnung erfolgen. Die äußere Blasenkontur ist allgemein akzeptiert. Um eine verstärkte Blasentoxizität zu verhindern erscheint es sinnvoll, die Blase mit einem definierten Volumen zu füllen. Dies kann annähernd dadurch erreicht werden, dass die Blase vor jeder Bestrahlungsfraction entleert wird und anschließend eine festgelegte Menge Flüssigkeit getrunken wird, sodass nach einer gewissen Zeit eine reproduzierbare Füllung eintritt und dann die Bestrahlung erfolgen kann.

In einer Untersuchung an 50 Patienten mit intermediärem Risiko, die in der Charité wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt worden waren, wurde die Bedeutung der Prostatagröße auf die Strahlenbelastung der Harnblase untersucht. Dabei konnte zunächst gezeigt werden, dass keine Korrelation zwischen Prostatagröße und Blasen volumen besteht. Um auch Unterschiede in Subgruppen zu erfassen, wurden die Patienten in 3 Gruppen mit unterschiedlicher Prostatagröße eingeteilt: Gruppe 1 mit einem Volumen von <36 ml, Gruppe 2: 36-55 ml und Gruppe 3 >55 ml. Auch hier zeigte sich keine Korrelation der Parameter ($p=0,204$ bis $p=0,563$). Anschließend wurden die relativen Strahlenbelastungen der Harnblase untersucht und die Abhängigkeit vom Prostata volumen mittels nicht-parametrischer Multivarianzanalyse ermittelt. Die Abbildung 5 zeigt die relative Dosisbelastung der Harnblase für die drei untersuchten Gruppen.

Der Vergleich der beiden Gruppen mit niedrigen Prostata volumina erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,88$). Vergleicht man jedoch die Gruppe 1 und 2 mit der Gruppe >55ml so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der kleineren Volumina ($p<0.006$). Das bedeutet, dass eine erhöhte Dosisbelastung der Blase vorliegt wenn das Volumen der Prostata größer als 55 ml ist (eigene unveröffentlichte Daten).

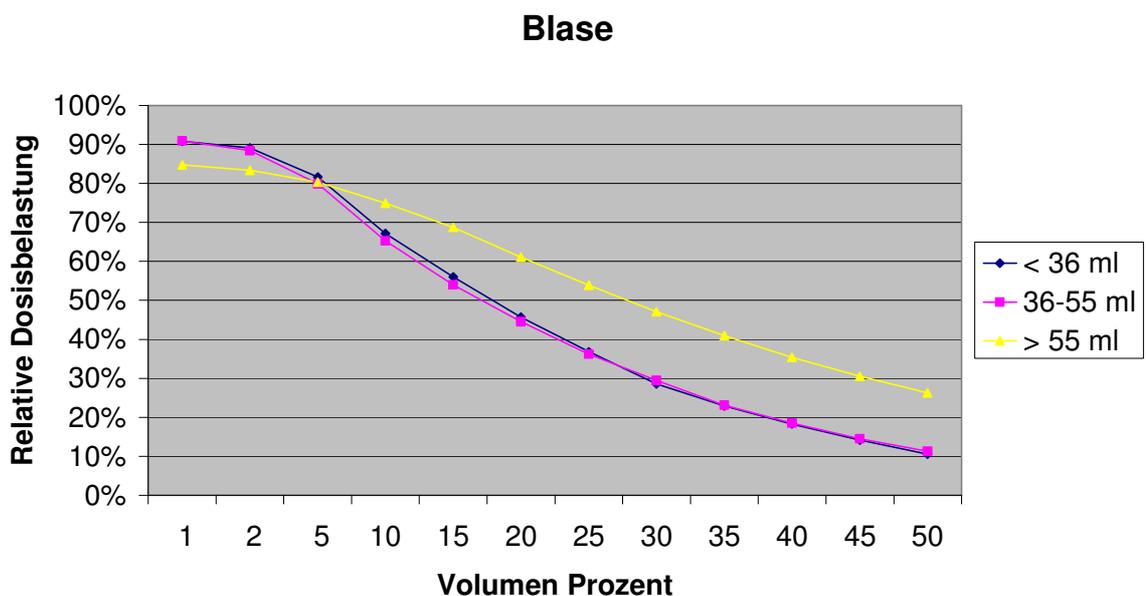


Abbildung 2: Dosis-Volumen-Histogramm der mittleren Strahlenbelastung der Harnblase.

2.4. Risikoorganvolumen "Hoden"

Ein in den meisten Studien nicht beachtetes Risikoorgan sind die Hoden. Die Hoden befinden sich bei einer Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms in unmittelbarer Nähe des Strahlenfeldes, sodass eine Strahlenbelastung unvermeidlich ist.

Es ist bekannt, dass Keimzellen zu den strahlenempfindlichsten Geweben im menschlichen Körper zählen. Dies konnte in zahlreichen in vivo Studien an humanen und tierischen Keimzellen gezeigt werden. Eine Untersuchung an früh differenzierten Spermato gonien konnte zeigen, dass eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit dieser Zellen bereits ab einer Dosis von 0,11 Gy besteht (103). Es hat sich herausgestellt, dass selbst die Dosisrate (Dosis pro Zeiteinheit) einen Einfluss auf die Keimzellen hat, mit einer größeren Schädigung bei niedriger Dosisrate (104).

Bei Rhesusaffen führte eine Hodendosis von > 8 Gy nach 3-8 Jahren zu einem völligen Verlust der Keimzellen im histologischen Präparat (105). Schon niedrigere Strahlendosen können zu einer bleibenden Azoospermie führen.

Bisher ging man davon aus, dass im Gegensatz zu den Keimzellen die Testosteron produzierenden Leydig'schen Zwischenzellen strahlenunempfindlicher sind.

Bei 52 Männern mit Stadium I Seminom konnte nach einseitiger Orchiektomie und adjuvanter paraaortaler Strahlentherapie eine mittlere Hodendosis von 0,22 Gy berechnet werden. Lag die Dosis über 0,20 Gy führte dies zu einer transienten Erhöhung des Follikel-Stimulierenden-Hormons (106).

Andererseits gibt es Untersuchungen an Männern, die eine Prostatabestrahlung erhalten hatten und nach bis zu 8 Jahren eine erhöhte Rate an Hypogonadismus und Hodenatrophie aufwiesen. Diese war durch eine persistierende Schädigung der Hormonproduzierenden Gewebe bedingt (107, 108). In der Charité wurde eine genauere Untersuchung der tatsächlich applizierten Strahlendosen durchgeführt. Es wurde die absolute Hodendosis von 20 zufällig ausgewählten Patienten, die sich einer Strahlentherapie bei Prostatakarzinom unterzogen, mittels Thermolumineszenzdosimetrie gemessen. Alle Patienten wurden in Rückenlage behandelt, die Kniee in einer speziellen Halterung fixiert. Flexible Kunststoffkatheter, die jeweils drei kalibrierte Thermolumineszenzdosimeter (TLD) enthielten, wurden täglich abwechselnd auf oder unter dem Hoden fixiert, der dem Perineum am nächsten lag, um so die maximale Hodendosis messen zu können. Die tägliche Einzeldosis für das Planungszielvolumen betrug 1,8 Gy. Zehn aufeinander folgende Messungen der Hodendosis wurden für jeden Patienten durchgeführt. Die individuellen TLD's wurden ausgewertet und die absorbierte Gesamtdosis berechnet. Die mittlere Gesamtdosis (\pm Standardabweichung), welche während der Serie von 10 aufeinander folgenden Behandlungstagen gemessen wurde, betrug 0,49 Gy (\pm 0,36 Gy).

Die Hochrechnung auf eine typische Serie von 40 Fraktionen externer Radiatio betrug 1,96 Gy ($\pm 1,45$ Gy). Die maximale gemessene Dosis bei einem Patienten betrug 5,57 Gy. Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass für jeden Patienten ein erhöhtes Risiko einer transienten oder permanenten Infertilität nach Bestrahlung eines Prostatakarzinoms besteht. Für diejenigen Patienten, welche eine höhere Dosis erhalten haben, besteht darüberhinaus ein Risiko für bleibende hormonelle Störungen. Inwieweit diese Effekte und die häufig nach externer Bestrahlung beobachteten Potenzstörungen zusammenhängen, muss in weiteren Studien geklärt werden. Ein ausreichender Hodenschutz ist bei der kleinen Subgruppe von Patienten als notwendig anzusehen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist (109). Die klinische Relevanz erniedrigter Testosteronspiegel ist nicht abschließend geklärt.

Eigene Literatur: **Boehmer D.**, Badakhshi H., Kuschke W., Bohsung J., Budach V. Testicular Dose in Prostate Cancer Radiotherapy Impact on Impairment of Fertility and Hormonal Function. Strahlenther Onkol. 2005;181(3):179-184.

Seiten 41-46: Boehmer D. , Badakhshi H., Kuschke W., Bohsung J., Budach V. Testicular Dose in Prostate Cancer Radiotherapy Impact on Impairment of Fertility and Hormonal Function. Strahlenther Onkol. 2005;181(3):179-184.

2.5. Patientenlagerung und Verifikation der Behandlung

Seit vielen Jahren wird die optimale Lagerung von Patienten, die eine Bestrahlung der Prostata erhalten, kontrovers diskutiert. Es gibt keinen Standard, was die Frage einer Immobilisationshilfe betrifft. Es ist bisher offen, ob eine Immobilisation überhaupt notwendig ist. Es zeigte sich in einer vergleichenden Untersuchung, dass die Beifixierung besser ist, als die Verwendung einer Beckenfixierung und diese wiederum besser ist, als keine Fixierung (110).

Eine prospektive randomisierte Studie, welche die Rückenlage und Bauchlage verglich, konnte zeigen, dass hinsichtlich der Prostatabeweglichkeit und des Patientenkomforts sowie der Dosisbelastungen für Rektum und Blase die Bestrahlung in Rückenlage signifikante Vorteile aufweist (111). Eine prospektive Phase II Studie konnte hingegen einen signifikanten Vorteil der Bauchlage hinsichtlich der rektalen Dosisbelastung zeigen (112). Kritisch anzumerken ist, dass in beiden Studien eine jeweils kleine Patientenkohorte untersucht wurde (28 bzw. 26 Patienten), was zu den widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben kann.

Eine weitere Untersuchung zeigt, dass eine Bestrahlung mit leicht gewinkelten Beinen (z. B. mit einer Knierolle) signifikante Vorteile hinsichtlich der rektalen Dosisbelastung in allen berechneten Dosisstufen im Vergleich zur flachen Knielagerung aufweist (85). Diese Ergebnisse sprechen für eine Bestrahlung in Rückenlage mit angewinkelt fixierten Beinen. Dieses Vorgehen wird auch im Rahmen der klinischen Qualitätssicherung der intensitätsmodulierten Bestrahlung gefordert (113).

Neben der oben erwähnten Blasenfüllung und einem möglichst leeren Darm vor jeder Bestrahlungsfraction verwenden einige Arbeitsgruppen einen so genannten Rektumballon, um die Reproduzierbarkeit der Prostataposition zu verbessern. Dieser wird vor jeder Bestrahlungsfraction in den Darm eingeführt und mit Wasser gefüllt und führt zu einer Fixierung der Prostata. Während einige Untersuchungen den Vorteil für die Reproduzierbarkeit der Behandlung und die Verbesserung der Toxizität nachweisen konnten (114, 115), zeigen andere Untersuchungen, dass Positionierungsfehler des Ballons zu Abweichungen der Prostataposition von bis zu 3 cm führen können (116, 117). Die Anwendung eines Blasenkatheters zur Fixierung wurde ebenfalls untersucht, wurde aber von den meisten Patienten nicht über den gesamten Therapiezeitraum toleriert.

Eine klare Empfehlung für die Art der Fixierung kann daher nicht ausgesprochen werden.

Jede Strahlenbehandlung muss regelmäßig verifiziert werden, was bedeutet, dass die applizierte Therapie des jeweiligen Patienten auch tatsächlich der in der Therapieplanung berechneten Behandlung entspricht.

Zu diesem Zweck sind moderne Bestrahlungsgeräte mit einem elektronischen Bildwandlersystem ausgestattet, welches ermöglicht, die korrekte Lage des Patienten zu bestätigen. Diese heißen elektronische Portal Imaging Systeme (Electronic Portal Imaging Devices = EPID). Sie sind gegenüber dem Strahlerkopf des Linearbeschleunigers hinter dem Patienten positioniert und das Bild wird, ähnlich einer digitalen Röntgenaufnahme, in



Abbildung 3: Linearbeschleuniger mit eingefahrenem EPID (Pfeil)

in einem elektronischen Detektor mit Hilfe der beschleunigten Röntgenstrahlen erzeugt (siehe Abbildung 6). Nach gesetzlicher Vorschrift müssen die Bestrahlungsfelder jedes Patienten in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Meist erfolgt diese Kontrolle einmal pro Woche. Bei besonders komplexen oder kritischen Behandlungen, z. B. bei räumlicher Nähe von Zielvolumen und sehr strahlenempfindlichem Risikoorgan, werden diese Kontrollen auch in kürzeren Zeitabständen durchgeführt. Falls

notwendig erfolgt diese Überprüfung vor jeder Bestrahlungsfraction. Die Verifikation der Bestrahlung ist am Beispiel eines Prostatakarzinompatienten in Abbildung 7 zu sehen.

Dargestellt sind die knöchernen Strukturen des kleinen Beckens. Diese werden verglichen mit einer digitalen Rekonstruktion der CT Bilder des Patienten, die zur Bestrahlungsplanung erstellt wurden. Hier sind deutlich die Unzulänglichkeiten dieses Systems zu erkennen. Die Auflösung der CT Rekonstruktion und der Portal Image Aufnahme sind von schlechterer Qualität, als man es beispielsweise von einer Röntgenaufnahme gewohnt ist. Diese Einbußen der Qualität sind systembedingt und können nicht vermieden werden.

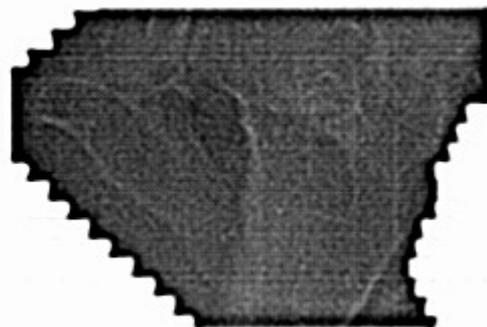
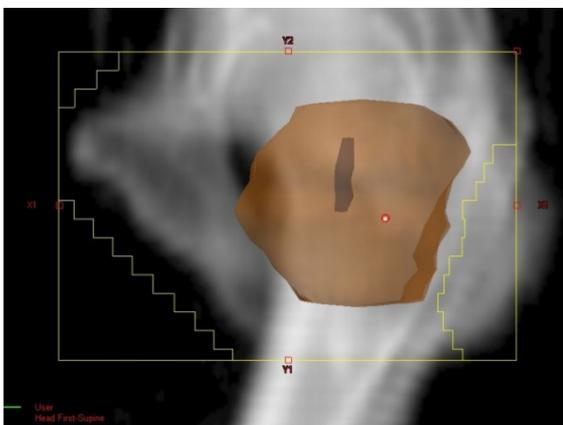


Abbildung 4: Verifikation eines Patienten mit Prostatakarzinom. Links die digitale Rekonstruktion des CT (geplante Position des Patienten); rechts das Bild des elektronischen Portal Imaging (aktuelle Position des Patienten).

Zur Verifikation einer Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom ist das elektronische Portal Imaging zwar gut geeignet, es hat allerdings einen entscheidenden Nachteil: Es werden nur die ossären Strukturen des Patienten in der aktuellen Position mit denen der CT Planung verglichen, das heißt die reale Position der Prostata kann von einer Bestrahlungsfraction zur Nächsten deutlich abweichen. Eine mögliche Lösung des Problems stellen in die Prostata implantierbare Marker (Goldkugeln oder –fäden) dar.

Diese werden vor der Durchführung der Planungs-CT in die Prostata eingebracht. Vor jeder Bestrahlungsfraction ist es nun möglich, eine Kontrollaufnahme des Patienten in Bestrahlungsposition durchzuführen und bei Abweichungen die Position des Patienten entsprechend zu korrigieren. Findet die Kontrolle der Marker, und damit auch der Prostataposition, vor der eigentlichen Bestrahlung statt, so spricht man von online Korrektur, wird die Abweichung zwischen zwei Bestrahlungsfractionen ermittelt und eine Korrektur der Patientenposition ordiniert, so nennt sich dies offline Korrektur.

Die online Korrektur ist die bessere Methode, da vor der Bestrahlung die Patientenposition korrigiert wird und somit die Bestrahlung genauer appliziert werden kann. Dieses Prinzip wird auch als Bild – geführte Bestrahlung (**Image Guided RadioTherapy** = IGRT) bezeichnet. Von Shirato und Kollegen wurde diese Methode bei verschiedenen Tumoren mit Erfolg angewandt (118). Die hauptsächliche Kritik an dieser Methode bezieht sich auf die mögliche Verschiebung der Goldmarker und der daraus resultierenden Ungenauigkeit. Für die Anwendung in der Prostata existieren mehrere Untersuchungen, welche eine nur geringe Bewegung der Marker während einer Strahlentherapieserie von weniger als 2 mm gefunden haben (119-121).

Richtung	Zufälliger σ und systematischer Σ Fehler [mm]						Sicherheitssaum [mm]		
	LR		SI		AP		LR	SI	AP
	Σ	σ	Σ	σ	Σ	σ			
Keine Korrektur	2,0	2,9	2,7	3,9	2,6	4,3	7,0	9,5	9,5
Korrektur 1x/Wo.	1,9	2,8	2,3	3,5	2,4	3,9	6,7	8,2	8,7
Korrektur 3x/Wo.	1,6	2,5	1,8	3,0	1,7	3,3	5,8	6,6	7,7
Korrektur 5x/Wo.	1,4	2,0	1,4	2,3	1,3	2,2	4,9	5,1	4,8

Tabelle 7: Veränderung der systematischen und zufälligen Fehler durch die Häufigkeit der Kontrollen und deren Einfluss auf die Sicherheitssäume des Zielvolumens

Um die Bedeutung der Lagerungsunsicherheit und der internen Prostatabeweglichkeit zu verdeutlichen, fanden Herman et al., dass in mehr als die Hälfte aller Bestrahlungssitzungen eine Korrektur des Patienten im Vergleich zu den Hautmarkern notwendig war (122). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungszeit durch die Evaluation der Patientenabweichung um bis zu 3 Minuten pro Behandlung verlängert werden kann.

Der Gewinn an Lagerungsgenauigkeit lässt sich auch quantifizieren. Ohne Korrektur der Patientenposition waren bei 10 Patienten Abweichungen in lateraler, antero-posteriorer und longitudinaler Richtung von 3.4 mm, 4.1 mm und 2.3 mm zu finden. Nach der Korrektur des Patienten reduzierten sich diese Werte auf 0.3 mm, 0.3 mm und 0.4 mm (123). Die Arbeitsgruppe von Graf und Kollegen untersuchten 23 Patienten mit intraprostatisch implantierten Goldmarkern, die sich wegen eines Prostatakarzinoms einer Strahlentherapie unterzogen. Es wurden die systematischen Abweichungen des Lagerungsfehlers sowie die interne Prostatabeweglichkeit ermittelt und die Veränderung der Werte bei einmal wöchentlicher, dreimal wöchentlicher, täglicher Messung und ohne Korrektur berechnet. Es zeigt sich, dass die Höhe der Abweichungen mit Zunahme der Kontrollen kleiner wird (Tabelle 7, vorherige Seite).

Die in dieser Arbeit ermittelten Werte haben einen direkten Einfluss auf das therapeutische Nutzen-Risiko-Verhältnis. Durch die höhere Sicherheit der Patientenpositionierung bei täglicher bildgeführter Bestrahlung ist es möglich, die Sicherheitssäume des Planungszielvolumens und damit auch das Gesamtstrahlenvolumen zu reduzieren. Als Folge sinkt die Dosisbelastung der Darmwand, was sich in einer reduzierten Rate an Akut- und Spättoxizität niederschlagen kann (124).

In klinischen Studien wurden zwei weitere Arten der IGRT untersucht, die Positionierung mittels Ultraschall und mit Cone-Beam-CT. Mit Hilfe eines Ultraschallgerätes, welches täglich vor der Therapie die exakte Position der Prostata bestimmt, wird die Patientenposition korrigiert, was die Genauigkeit der Bestrahlung erhöht (125-133). Nicht in allen Fällen scheint die Ultraschall-geführte Prostatapositionierung zu einer Verbesserung zu führen. In einer Untersuchung konnte durch unterschiedlichen Druck auf die Ultraschallsonde eine Prostataverschiebung von bis zu 1 cm gefunden werden (134, 135). Die so genannte Cone-Beam-CT ist eine weitere Option der Bestrahlungsverifikation. Dabei wird das Bestrahlungsgerät unmittelbar vor der Bestrahlung des Patienten einmal um den Patienten herumgeführt und dabei eine geringe Strahlenmenge appliziert. Mit dem elektronischen Portal Image System wird ein dreidimensionaler Volumendatensatz, ähnlich einer Computertomographie, aufgenommen und mit den Bilddaten der Planungs-CT verglichen. Falls notwendig wird die Position des Patienten korrigiert und nach Korrektur die Bestrahlung appliziert. Erste Erfahrungen mit diesem System werden zur Zeit weltweit gesammelt (136-141).

Der große Vorteil dieser Methode beruht darauf, dass man vor jeder Bestrahlung einen aktuellen CT Datensatz nicht nur der Prostata, sondern auch der umgebenden Risikoorgane erhält.

Der kritische Nachteil dieser Systeme ist die Erhöhung der Behandlungszeit eines Patienten pro Sitzung auf bis zu 25 Minuten und die damit verbundene Erhöhung der Lagerungsunsicherheit und der internen Prostatabeweglichkeit. In einer Untersuchung der Organbeweglichkeit während einer Bestrahlungssitzung wurden bei 427 Patienten insgesamt 11426 Feldkontrollaufnahmen angefertigt. Diese zeigten bei einer Therapiedauer von 5-7 Minuten eine Abweichung von mehr als 3 mm in 28% der Therapiesitzungen (142). Hier wird der kritische Einfluss der Dauer jeder Bestrahlungsfraction deutlich. Ein weiterer Nachteil der bildgeführten Systeme, mit Ausnahme des Ultraschalls, ist die zusätzliche Strahlenbelastung des Patienten, die pro Sitzung wenige milli-Sievert beträgt. Verglichen mit der therapeutischen Strahlendosis ist diese Menge zwar gering, der mögliche negative Effekt ist jedoch nicht absehbar und es sollte das Für und Wider im Aufklärungsgespräch mit dem Patienten diskutiert werden.

Zusammenfassend ist bis heute kein einheitlicher Standard zur Verifikation einer Bestrahlung etabliert. Als Minimum ist die regelmäßige Kontrolle der Bestrahlungsfelder mittels Feldkontrollen (konventionell oder elektronisch) anzusehen. Viel versprechende Ansätze betreffen die Lagerungskorrektur anhand der Prostataposition. Diese Verfahren sind allerdings nur mit hohem personellem, zeitlichem und finanziellem Aufwand durchführbar. Es bleibt daher empfehlenswert, in jeder strahlentherapeutischen Einrichtung ein spezifisches Qualitätskonzept für die Durchführung der perkutanen Strahlentherapie und insbesondere der IMRT einzuführen (z. B. (113)).

Eigene Literatur: Reinhold Graf, Peter Wust, Volker Budach, **Dirk Boehmer** Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. Radiation Oncology 2009, 4:13

Research

Open Access

Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy

Reinhold Graf, Peter Wust*, Volker Budach and Dirk Boehmer

Address: Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Radiotherapy, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Email: Reinhold Graf - reinhold.graf@charite.de; Peter Wust* - peter.wust@charite.de; Volker Budach - volker.budach@charite.de; Dirk Boehmer - dirk.boehmer@charite.de

* Corresponding author

Published: 27 April 2009

Received: 18 January 2009

Radiation Oncology 2009, **4**:13 doi:10.1186/1748-717X-4-13

Accepted: 27 April 2009

This article is available from: <http://www.ro-journal.com/content/4/1/13>

© 2009 Graf et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: To evaluate the benefit of an on-line correction protocol based on implanted markers and weekly portal imaging in external beam radiotherapy of prostate cancer. To compare the use of bony anatomy versus implanted markers for calculation of setup-error plus/minus prostate movement. To estimate the error reduction (and the corresponding margin reduction) by reducing the total error to 3 mm once a week, three times per week or every treatment day.

Methods: 23 patients had three to five, 2.5 mm Ø spherical gold markers transrectally inserted into the prostate before radiotherapy. Verification and correction of treatment position by analysis of orthogonal portal images was performed on a weekly basis. We registered with respect to the bony contours (setup error) and to the marker position (prostate motion) and determined the total error. The systematic and random errors are specified. Positioning correction was applied with a threshold of 5 mm displacement.

Results: The systematic error (1 standard deviation [SD]) in left-right (LR), superior-inferior (SI) and anterior-posterior (AP) direction contributes for the setup 1.6 mm, 2.1 mm and 2.4 mm and for prostate motion 1.1 mm, 1.9 mm and 2.3 mm. The random error (1 SD) in LR, SI and AP direction amounts for the setup 2.3 mm, 2.7 mm and 2.7 mm and for motion 1.4 mm, 2.3 mm and 2.7 mm. The resulting total error suggests margins of 7.0 mm (LR), 9.5 mm (SI) and 9.5 mm (AP) between clinical target volume (CTV) and planning target volume (PTV). After correction once a week the margins were lowered to 6.7, 8.2 and 8.7 mm and furthermore down to 4.9, 5.1 and 4.8 mm after correcting every treatment day.

Conclusion: Prostate movement relative to adjacent bony anatomy is significant and contributes substantially to the target position variability. Performing on-line setup correction using implanted radioopaque markers and megavoltage radiography results in reduced treatment margins depending on the online imaging protocol (once a week or more frequently).

Background

There is evidence that dose-escalation in definitive radiotherapy of prostate cancer improves long-term PSA control [1]. One strategy to reduce late side effects is employment of gradually smaller radiation field sizes or planning target volumes PTV [2]. Tight margins will decrease the volume dose delivered to organs at risk, thus increasing the therapeutic ratio of tumor control probability versus normal tissue complication probability (TCP/NTCP). On the other hand, this ratio might decline if the clinical target volume is partially missed by any positioning error not compensated by the specified safety margins [3].

Retrospective evaluations [4,5] have suggested that anatomic variations (rectal distension, large rectum) during the planning CT in fact reduce the PSA control. A large (distended) rectum during planning can cause a systematic error, because it places the prostate more anterior, but this location might change from fraction to fraction. Another study did not confirm a correlation between rectal and/or bladder distension and errors of prostate position [6]. Nevertheless, we assume that image-guidance is crucial and improves the clinical outcome.

An assessment of patient position is based on skeletal landmarks imaged by electronic portal imaging devices (EPID). They are commonly used for the evaluation and correction of set-up deviations [7].

As documented in a number of studies [8,9], an interfractional displacement of the prostate itself can occur during radiation therapy fractions relative to the bony structures of the pelvis. The feasibility of implanting markers for localization of the prostate recently has been demonstrated [10,11] and allows to utilize EPIDs to quantify the displacement of the target [12,13]. With the improvement of online imaging quality, pretreatment localization and online protocols allowing positioning corrections without significant delay have gained feasibility [14].

From the comparison of verification protocols during radiotherapy it is known, that the treatment margins are institution specific. We performed a prospective study of patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer, analysing both internal organ motion and setup error with the objective to quantify the variability in prostate position. For displacements of bones and markers, statistical data including overall, systematic and random deviations were determined. From the uncorrected and corrected total errors, we calculated the necessary treatment margins to ensure sufficient target coverage in the majority of cases.

Patients and methods

Verification and correction of treatment position by analysis of portal images and simulator control films were per-

formed weekly for 23 patients with histologically confirmed prostate cancer treated from 1996 to 2000. The majority of patients were treated by a standard irradiation regimen in combination with regional hyperthermia in a phase II study as previously described [15]. Informed consent had been obtained from all patients.

Before treatment planning, three to five spherical gold (99.9% Au) markers with a diameter of 2.0 mm were inserted transrectally into the prostate of each patient using a modified biopsy needle under ultrasound guidance and local anaesthesia. Usually three markers were implanted, one into the apex, and two into the superior lateral parts of the prostate. Gold markers of this size can be visualized using megavoltage beam detector systems of the first generation. No complications occurred in association with the implantation process as reported elsewhere [10]. Note that the gold markers presently applied with kV X-ray tracking systems are < 1 mm in diameter and the implantation procedure is easier and more feasible.

Each patient underwent a computerized tomography scan (CT) (Siemens™, Erlangen, Germany) for treatment planning in treatment position from 2 cm below the ischial tuberosities to the L4/5 interspace obtaining volumetric data at 5 mm slice thickness and at a 5 mm couch translation. In our study, the patients were instructed to fill the bladder, but no effort was made to control the rectal volume. However, the CT scans were repeated if excessive filling of the rectum had been noticed. Patients were stabilized in supine position with conventional head, knee and feet support and no rigid immobilization device was used. Images were transferred to a workstation (Helax™) for anatomic segmentation of targets and organs at risk and conformal dosimetric planning. The PTV was defined by a three-dimensional expansion of the CTV by 8 mm at the prostate-rectum interface and 10 mm in all other directions. External beam radiotherapy was performed by a linear accelerator (Siemens™ Mevatron KD, Erlangen, Germany) with a beam energy of 18 MV using fractions of 1.8 Gy five times weekly up to 68.4 – 72 Gy (38–40 fractions) at the reference point (ICRU-50,16). An isocentric 4-field box technique consisting of anterior, posterior and two lateral fields (0°, 180°, 90° and 270°) was used in all cases.

All conformal 3D-plans were conventionally simulated before treatment. Simulator radiographs had been obtained in orthogonal (0°, 90°) projections and served as reference images for the position of bony landmarks and internal markers.

On each treatment day, patients were positioned using laser alignment to reference marks (one anterior and two lateral set-up crosses) on their skin. For all patients, weekly pre-treatment position verification with an EPID

system (Siemens Beamview Plus™, Erlangen, Germany) was applied [17]. The electronic portal images (EPIs) for verification were acquired using 6 MV photons for the AP (0°) and left lateral (90°) fields once a week with 6 – 8 monitor units (MU), each before starting irradiation. The images were digitally processed (employing high frequency filters) to facilitate recognition of bony structures and radiopaque markers. On EPIs, the isocenter has been made visible by the projection of an isocenter marker (a 1.5 × 3 mm gold pin) located on the reticule. Bony landmarks and implanted markers were clearly identified on almost all portal films (Figure 1).

For the applied 2D/3D registration method, isocenter, bony contours and fiducial markers were drawn from the simulator films on transparent templates for every patient before irradiation. These templates were then used to match the reference images (0°, 90°) to the corresponding verification images manually.

An identical scale of the printed portal images and the templates was applied to determine the setup errors from the shift Δs of the isocenter (see Figure 2 for definition of symbols). The components of the vector Δs according to the main axes are determined providing the shift in left-right (LR) direction (lateral x-axis), anterior-posterior (AP) direction (vertical y-axis) and superior-inferior (SI) direction (longitudinal z-axis).

For evaluation and quantification of uncertainties, two orthogonal sets of 2D projections were available, firstly as

reference images simulator radiographs and, secondly, the corresponding portal images. The AP beam provided data to detect the position of the landmarks and markers in the LR and SI direction and the lateral beam for the AP direction and SI direction as well. To identify the position of the target m , we used the arithmetic mean of the marker coordinates according to the isocenter (Fig. 2). All measurements were performed by the same author (RG). The consistency of the obtained deviations was tested by correlation of the corresponding values in SI direction taken from 0° and 90° projection. The correlation coefficient of $r = 0.86$ was satisfactory. The registration procedure takes about 3 minutes cumulating to a total treatment time of 6–8 minutes on average.

The evaluation procedure and the nomenclature are summarized in Figure 2. Firstly, we determined the vectorial displacements of the isocenters relative to the bony anatomy of the reference images Δs_{ij} for $j = 1 \dots 23$ patients and $i = 1 \dots 8$ weekly portal images per patient during the radiotherapy course yielding $8 \times 23 = 184$ setup errors (underlining identifying a vector). Secondly, the differences of the marker positions relative to the isocenters result in the prostate motion Δm_{ij} . Finally, the total displacement (setup error plus organ motion) of the target relative to the isocenter is calculated by $\Delta_{tot,ij} = \Delta s_{ij} + \Delta m_{ij}$.

For all 184 fractions, mean and standard deviations for all kinds of errors (setup, motion, total) were calculated. We analysed the error distributions averaging over all fractions and patients.

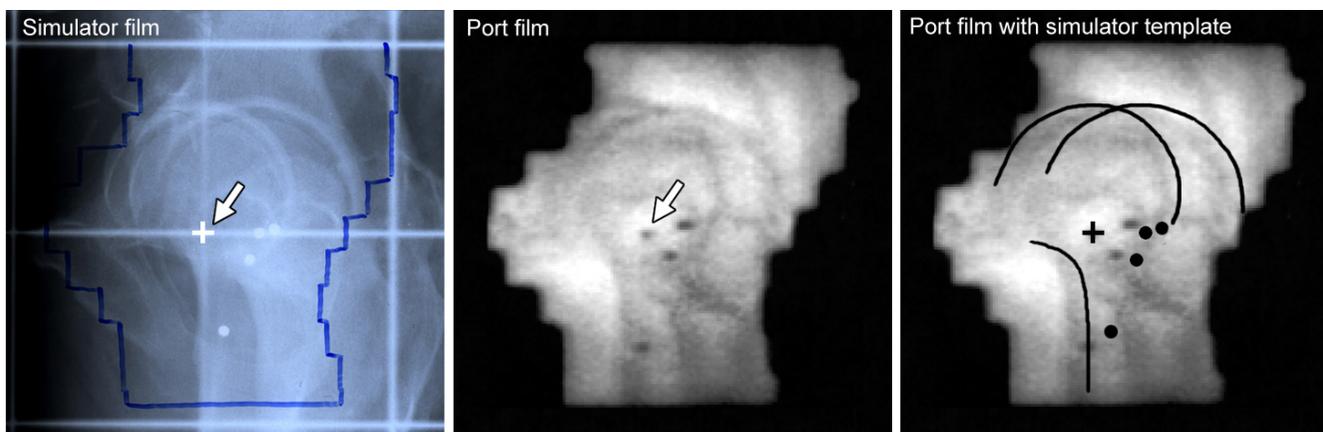


Figure 1
Reference image (simulator film, left) and online image (port film, in the mid) are registered by the method shown on the right image. A template containing isocenter, bony contours and radio-opaque markers is traced from the simulator radiograph and positioned on the portal image with isocenters and main axes in coincidence. The isocenter is shifted until the bony contours (setup error) or the implanted markers are in agreement (total error). For the motion error we determine the shift from the setup corrected position to the marker corrected position. The correction method is two-dimensional and performed separately for each projection (0° and 90°). Redundant measurements (in SI direction) are in good correlation (see text).

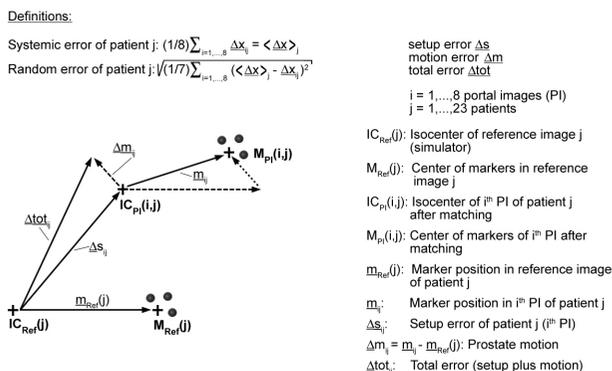


Figure 2
Basic definitions of the different error components:
 The setup error Δs and the motion error Δm can be added to the total error Δ_{tot} . For every patient $j = 1 \dots 23$ and portal image $i = 1 \dots 8$ the setup errors Δs_{ij} are determined by matching the bony contours of the portal images (i, j) to the reference images j (simulator radiographs) according Figure 1. The motion errors Δm_{ij} are determined after these matching procedures by subtracting the marker positions of the matched portal images (i, j) and the reference images j . The systematic error for a patient j is defined as the mean of single errors with respect to $i = 1 \dots 8$ portal images. The random error of patient j is defined as the standard deviation of this series. Then further statistical evaluation is possible, e.g. the mean systematic error for a series of patients (here 23 patients) in Table 2 and the mean standard deviations (mean random error) in Table 3.

Then, we determined means and standard deviations from 8 control EPIs for each patient resulting in the same error types $\Delta s(j)$, $\Delta m(j)$ and $\Delta_{tot}(j)$ for $j = 1 \dots 23$ patients, and analysed the error distributions with respect to the patients. The standard deviations identify the *systematic errors* $\Sigma(j)$ for every patient.

Random errors $\sigma(j)$ for every patient j were calculated as standard deviations of the differences $\Delta s(j) - \Delta s_{ij}$ or $\Delta m(j) - \Delta m_{ij}$ or $\Delta_{tot}(j) - \Delta_{tot_{ij}}$ averaging over $i = 1 \dots 8$ PIs. We can also determine the mean random error for the entire group of patients averaging $\sigma(j)$ over all $j = 1 \dots 23$ patients.

For correction of translational errors before treatment, we used an action level of 5 mm, i.e. all errors of 5 and more mm were corrected. The correction was performed on-line by repositioning the target according to the internal markers, moving the treatment couch manually. To calculate the minimum required margin width around the clinical target volume (CTV + margin = PTV), we utilized the prescription suggested by van Herk [18]. The margin around the clinical target volume (CTV) should be the sum of 2.5 times the standard deviation of the systematic total error

(Σ) and 0.7 times the standard deviation of the random error (σ) to ensure a minimum dose of 95% to the clinical target volume for 90% of the fractions, i.e. allowing significant dose discrepancies in = 10% of sessions. If a position correction was performed (above the action level), we assume a residual error of = 3 mm [19] in all directions for the corrected fraction.

Statistical analysis was performed using JMP v7.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Tests for sub-groups were performed using the paired t-Test.

Results

We performed the analysis for 23 patients with 8 pairs of EPIs per patient, summing up to a total of 368 anterior-posterior and lateral port films in 184 fractions. Bony contours, implanted markers and isocenter marker were clearly visible and evaluable in 96% of cases. All portal images were evaluable with respect to prostate motion employing the radiopaque markers. We had to replace only 1.8% of portal images due to insufficient identification of the bony structures.

As summarised in Table 1 we analysed all 184 fractions together and determined the displacements of the isocenter relative the bony anatomy (setup error), the displacement of the markers relative to the bony structures (prostate motion) and the displacement of the isocenter relative to the markers (combined or total targeting error). Figure 3 shows the measured deviations in a box plot format, indicating mean values, median values and selected percentiles from 10 to 90% (10%, 25%, 75%, 90%) in LR, SI and AP directions. The observed errors were greatest in the AP direction, where a range of 13 mm is found for the total deviation of the target (-7 to +6 mm) for 80% of the controls. The extremes observed in internal target motion were 8 mm in AP and 7 mm in SI direction.

We calculated the various errors for every patient separately (averaging over eight controls) and analysed the error distribution for 23 patients (see Table 2). Both, systematic setup and motion errors are in the range of ± 2 mm (± 1 SD) summing up to a total error of ± 3 mm.

For all 8 fractions per patient, the scatter (SD) about the individual averages (systematic errors) has been calculated providing the random errors for the different error types (Table 3). As expected the random errors are larger than the systematic errors and finally amount to total random errors of ± 4 mm in SI and AP direction, but only ± 3 mm in LR direction. The extremes can approach 1–1.5 cm, but these are rare cases.

The online protocol was applied at least 8 times per patient and, on average, 56% of the controls determined

Table 1: Setup error, motion error and total error

	Mean ± SD [mm] $i = 1, \dots, 8; j = 1, \dots, 23$	Range [mm]
Setup error Δs_{ij}		
Left-right	0.8 ± 2.8	-8/10
Superior-inferior	0.1 ± 3.4	-9/14
Anterior-posterior	-1.2 ± 3.6	-15/9
Prostate movement Δm_{ij}		
Left-right	-0.3 ± 1.8	-6/9
Superior-inferior	0.9 ± 2.8	-9/8
Anterior-posterior	0.3 ± 3.5	-10/10
Total error Δtot_{ij}		
Left-right	0.5 ± 3.5	-10/19
Superior-inferior	0.9 ± 4.4	-14/13
Anterior-posterior	-0.8 ± 4.9	-19/14

Measured deviations for all 184 (= 23 × 8) portal imaging controls (averaged over $i = 1, \dots, 8$ weekly portal images in $j = 1, \dots, 23$ patients). Mean values <...> in all three directions (left-right LR, superior-inferior SI, anterior-posterior AP) ± standard deviations SD and ranges, i.e. extremal deviations in ± orientations of the axes, in LR, SI and AP direction for setup error < Δs_{ij} >, prostate movement < Δm_{ij} > and total error < Δtot_{ij} > are listed (see Fig. 2 for explanation of symbols).

displacements of = 5 mm in at least one direction and had to be corrected. Margin calculations have been performed for each of the axes according to the prescription of van Herk [18] as described in section 2 (see Table 4). To consider for the total targeting error, the margins added to the CTV must be as large as 7.0 mm (LR) and 9.5 mm (SI, AP).

After position corrections once a week, these calculated margins reduce to 6.7, 8.2 and 8.7 mm. Therefore, a mar-

gin of 1 cm around the CTV is sufficient to counterbalance the set-up and internal motion inaccuracies if a weekly portal imaging with online correction is presumed. Gradual reduction of the errors and derived margins down to a minimum of 5 mm is obtained if the frequency of online control is further increased up to a daily correction as summarized in Table 4.

Discussion

Various techniques have been developed to locate the prostate position on-line such as implanted fiducials (detected by X-rays), transabdominal ultrasound [20], electromagnetic tracking [21] and several kinds of in-room CT (e.g. [22]), in particular in conjunction with helical tomotherapy [23]. However, the highest precision is achieved by using intraprostatic markers.

The clinical use of implanted gold markers was found to be feasible in our hands. The geometrical center of implanted radiopaque markers characterizes the prostate position. Several groups have investigated the possibility of seeds migration and have found no or only little motion [24,25]. In addition, the reliability of markers for the location of the prostate has been questioned because of interfraction rotation or deformation [26], but these factors leave the prostate dosimetry unaffected [27]. The analysis is standardized so that the interobserver variability is low. Therefore implanted markers and EPID based methods are used for targeting in radiotherapy of prostate cancer with increasing frequency.

Our results provide information about the scatter of target positions during radiotherapy. Setup inaccuracies were reviewed by Hurkmans [28]. In his analyses data were obtained from repeated simulations, from EPID studies

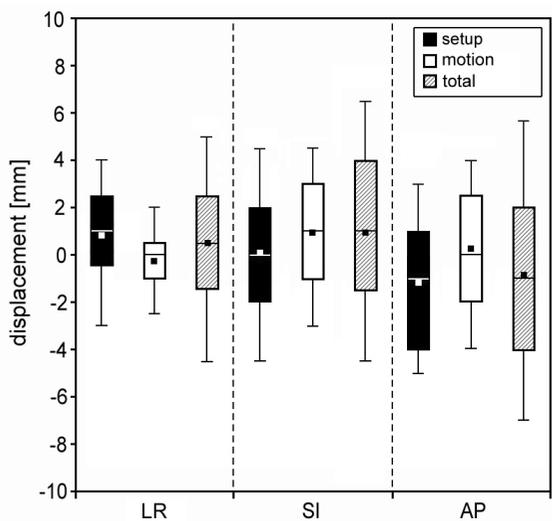


Figure 3
Measured deviations in LR, SI and AP directions in a box plot format, showing the mean values (black squares), the median values (lines in the box) and the 10% (lower horizontal line), 25% (bottom of box), 75% (top of box) and 90% (upper horizontal line) percentile split in setup variability, prostate position variability and total error.

Table 2: Systematic errors

	Mean ± SD [mm] j = 1,..., 23	Range [mm] j = 1,..., 23
Systematic setup error $\langle \Delta s \rangle_j$		
Left-right	0.8 ± 1.6	-2.9/3.9
Superior-inferior	0.1 ± 2.1	-2.7/6.2
Anterior-posterior	-1.2 ± 2.4	-5/4.1
Systematic prostate movement $\langle \Delta m \rangle_j$		
Left-right	-0.3 ± 1.1	-2.9/2.7
Superior-inferior	0.9 ± 1.9	-3.1/4.7
Anterior-posterior	0.3 ± 2.3	-4.3/5.0
Systematic total error $\langle \Delta tot \rangle_j$		
Left-right	0.5 ± 2.0	-2.6/6.6
Superior-inferior	0.9 ± 2.7	-4.3/7.3
Anterior-posterior	-0.8 ± 2.6	-6.7/4.0

Analysis of the mean vectorial setup errors per patient (after averaging over $i = 1, \dots, 8$ weekly controls) $(1/8)\sum_{i=1..8} \Delta s_{ij} =: \langle \Delta s \rangle_j$, the mean vectorial prostate movements $(1/8)\sum_{i=1..8} \Delta m_{ij} =: \langle \Delta m \rangle_j$ and the mean vectorial total errors $(1/8)\sum_{i=1..8} \Delta tot_{ij} =: \langle \Delta tot \rangle_j$. After statistical analysis with respect to $j = 1$ to 23 patients we achieve the population based (mean) vectorial systematic error defined as $(1/23)\sum_{j=1..23} \langle \Delta s \rangle_j$, $(1/23)\sum_{j=1..23} \langle \Delta m \rangle_j$ and $(1/23)\sum_{j=1..23} \langle \Delta tot \rangle_j$ splitted in the RL, SI and AP direction and the standard deviation SD from these errors (see Fig. 2 for explanation of symbols). Also the range (minimum to maximum) is listed (right row).

and from repeated CT scans. The standard deviations of the setup errors ranged from 1 to 4 mm, which is in accordance with our results. We also found standard deviations below 4 mm. Analysis of the contributions to the total targeting error indicates, that the setup errors cause approximately one half of the entire target position variability and offers a potential improvement in total target positioning.

The prostate position can move relative to the skeleton [4]. An overview of interfraction prostate motion studies was presented in a paper by Langen [29]. The position of

the prostate at the time of treatment can be visualized with a variety of techniques, and differences in measurement techniques make it difficult to compare the results of published studies. In summary, the SDs of the prostate motion range in the LR direction from 0.7 to 1.9 mm, in SI from 1.7 to 3.6 and for AP from 1.5 to 4.0 mm. We measured for prostate motion in RL, SI and AP standard deviations of 1.8, 2.8 and 3.5 mm, even though some extremes of motion were registered in a few patients (table 1). Thus, our results are in general agreement with literature [30-34].

Table 3: Random errors

	Mean [mm] j = 1...23	Range [mm] j = 1...23
Random setup error		
Left-right	2.3	-7.9/7.4
Superior-inferior	2.7	-8.6/7.8
Anterior-posterior	2.7	-12.1/5.4
Random prostate movement		
Left-right	1.4	-5.5/6.3
Superior-inferior	2.3	-5.9/8.6
Anterior-posterior	2.7	-7.0/8.0
Random total error		
Left-right	2.9	-8.0/6.6
Superior-inferior	3.9	-11.5/8.2
Anterior-posterior	4.3	-14.9/11.2

The standard deviations of measured deviations Δs_{ij} , Δm_{ij} , Δtot_{ij} around the systematic errors (of each patient $j = 1 \dots 23$) $\langle \Delta s \rangle_j$, $\langle \Delta m \rangle_j$, $\langle \Delta tot \rangle_j$ after averaging over $i = 1, \dots, 8$ weekly controls provide the random errors $\sqrt{(1/7)\sum_{i=1..8} (\langle \Delta s \rangle_j - \Delta s_{ij})^2}$, $\sqrt{(1/7)\sum_{i=1..8} (\langle \Delta m \rangle_j - \Delta m_{ij})^2}$, $\sqrt{(1/7)\sum_{i=1..8} (\langle \Delta tot \rangle_j - \Delta tot_{ij})^2}$ for patient $j = 1, \dots, 23$. They are splitted into the RL, SI and AP direction for every error type, i.e. setup error, prostate movement and total error (see Fig. 1 for explanation of symbols). The mean random errors after averaging over 23 patients and their range, i.e. maximum deviations in both orientations of the axes, are given in the table.

Table 4: Estimation of margins.

Direction	Random σ and systematic Σ error [mm]						Margin [mm]		
	LR	SI		AP		LR	SI	AP	
	Σ	σ	Σ	σ	Σ	σ			
No correction	2.0	2.9	2.7	3.9	2.6	4.3	7.0	9.5	9.5
Correction 1*/week	1.9	2.8	2.3	3.5	2.4	3.9	6.7	8.2	8.7
Correction 3*/week	1.6	2.5	1.8	3.0	1.7	3.3	5.8	6.6	7.7
Correction 5*/week	1.4	2.0	1.4	2.3	1.3	2.2	4.9	5.1	4.8

For our patient group the standard deviations of systematic errors (Σ) and random errors (σ) are listed in LR, SI and AP directions. Then the margins from CTV to PTV are calculated in all three directions according to the prescription $2.5 \times \Sigma + 0.7 \times \sigma$ [14] in order to consider these errors.

The errors are summarized in the first line as derived from the weekly portal images without any correction. In the following lines the variation is reduced by controlling and correcting the position with increasing frequency per week (once, three times, every day). Correction is conducted if the threshold of 5 mm is crossed in any direction. After correction we assume a residual error of 3 mm in the respective direction. Under these circumstances the margins can be diminished from approximately 10 mm to 5 mm.

We found the largest errors, for both, setup as well as prostate motion, in the AP direction, followed by SI and LR directions in accordance with the series of Beaulieu and others [14,29,35]. Along the lateral axis the prostate is confined within the pelvis and published data show only small deviations in this direction. In our study, the distribution of organ motion and setup errors for translation is in the range of the published values [36], e.g. 90% of the observed displacements were 7 mm or less.

Interfraction position variation of the prostate as a source of treatment error is mainly caused by variable fillings of the bladder and/or rectum that displace the prostate mainly in SI and AP direction as shown by magnetic resonance imaging of the pelvis [27]. Patient instructions attempt to prepare rectal and bladder distension in a standardized way before treatment. This may reduce the frequency of large prostate movements, but does not eliminate the motion error [21]. There is even an intrafractional motion of 1–3 mm on average [37] and after initial positioning the displacement of the prostate gland increases with elapsed time. This matter raises concerns with regard to correction for misalignments [38] and the treatment time of 20–30 minutes per session using novel techniques i.e. intensity modulated radiotherapy, tomotherapy etc., which will induce a new intrafraction errors. Recently published analyses of this issue indicate that a 3-mm planning target margin is in most cases sufficient to account for intrafractional motion [39].

Both uncertainties, setup error and target motion can be split into random and systematic deviations. The systematic component of setup error is largely caused by the systematic error inherent to the use of a reference image obtained by use of the planning-CT. The random component of the setup error is mainly caused by uncertainties from utilisation of skin markers, while the random error of target position is mainly caused by organ movement,

respectively. We found for setup, prostate location variation and combined error in general larger random errors than systemic errors, obviously due to the reduction of systematic errors by the weekly performed corrections.

In our study we calculated necessary CTV-PTV margins (without correction) of 7.0 to 9.5 mm (LR, SI and AP direction) according Table 4. Similar margins (without correction) are reported by Kupelian [38] with 10, 10 and 12 mm, McNair [40] with 5, 7.5 and 11 mm and van den Heuvel [41] with 9.5, 8.6 and 10 mm.

According to the formula given in Section 2 to estimate the margin between CTV and PTV [18], systematic errors have the largest impact on the size of PTV margins. Therefore, offline correction protocols attempt to determine and correct the systematic error. They have the advantage to be effective despite a low imaging frequency. Different offline protocols have been successfully implemented into clinical practice [42,43]. On the other hand, Litzenberg [44] figured out, that because of changes in patient's setup characteristics off-line protocols, especially those directed to localize the prostate using markers did not show any significant benefit in reducing the total error of implanted fiducial gold markers in 10 prostate cancer patients in comparison to daily online position correction. For the same reasons, applying these methods directly to the implanted markers also gave larger residual errors than expected. It may be difficult to identify patients who would benefit from off-line protocols and those who may require daily on-line corrections [44].

Evaluating their possible benefit, on-line correction protocols have the potential to reduce both systematic and random errors, but at the expense of increasing treatment time per fraction. As expected, systematic errors are effectively reduced with increasing imaging frequency [38]. After one weekly online correction and 5 mm action level,

we found margins of about 7 to 9 mm. These margins can be further reduced to a minimum of 5 mm by increasing the control frequency (Table 4). Kupelian [38] calculated treatment margins for 8 different potential non-daily imaging strategies, among them low-workload weekly protocols. For a weekly online protocol with 3-mm threshold, he found margins of 8, 8 and 6 mm (LR, SI and AP), which agrees quite well with our results.

A daily positioning correction is feasible under routine conditions employing the new generation of linear accelerators with image guidance (on-board imaging or x-ray tracking). Using these techniques the residual error can be further decreased below 3 mm and the required safety margin is reduced down to 3 mm (unpublished data). An accuracy of only 5 mm is achieved using megavoltage CT without intraprostatic markers [38].

Conclusion

In summary, correction of setup errors alone is not sufficient because target motion contributes significantly to positioning inaccuracies. The implantation of gold markers for a correction protocol was feasible in our study. A weekly on-line setup verification employing these radiopaque markers and megavoltage radiography results in CTV-PTV margins of 7 to 8.5 mm. More effort can further decrease these margins. A correction of three times per week leads to margins of 6 to 7.5 mm, and daily corrections can further reduce the margin down to 5 mm.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

RG analysed the simulator films and portal images, determined the errors, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. PW initiated the study, treated the patients, formulated the mathematical background and revised the first draft of the manuscript. VB participated in designing the study and approved the treatment concepts. DB coordinated the recruitment of patients and data acquisition. All authors participated in the critical discussion of the data and their statistical analysis. All authors improved the manuscript and approved the final version.

Acknowledgements

The authors thank the Lieselotte-Beutel-Stiftung for the valuable support of the prostate center.

References

- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A: **Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**:67-74.
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Leibel SA: **Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer.** *Semin Radiat Oncol* 2002, **12**:229-37.
- Jackson A, Skwarchuk MW, Zelevsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA, Ling CC: **Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **49**:685-98.
- de Courvoisier R, Tucker SL, Dong L, et al.: **Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:965-973.
- Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV: **Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: Results from the Dutch Trial of 68 Gy versus 78 Gy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **67**:1418-1424.
- Kim PJ, Parthasarathy A, Ho J, Tam B, Gee H, Lee JW: **Impact of rectal distension in IGRT for prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007:5715.
- Chen J, Lee RJ, Handrahan D, Sause WT: **Intensity-modulated radiotherapy using implanted fiducial markers with daily portal imaging: assessment of prostate organ motion.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **68**:912-9.
- Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM: **Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**:800-11.
- Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W, Horwitz E, Das I, Schultheiss TE, Hanks GE: **A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **43**:719-725.
- Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsu-shita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K: **Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **56**:240-7.
- Henry AM, Wilkinson C, Wylie JP, Logue JP, Price P, Khoo VS: **Trans-perineal implantation of radio-opaque treatment verification markers into the prostate: an assessment of procedure related morbidity, patient acceptability and accuracy.** *Radiother Oncol* 2004, **73**:57-9.
- Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten-Haken RK, Lam KL, Brock KK, Balter JM: **Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **52**:699-703.
- Herman MG, Pisansky TM, Kruse JJ, Prisciandaro JI, Davis BJ, Geyer SM, King BF: **Daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) using an electronic portal imaging device (EPID).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **57**:1131-40.
- Beaulieu L, Girouard LM, Aubin S, Aubry JF, Brouard L, Roy-Lacroix L, Dumont J, Tremblay D, Laverdière J, Vigneault E: **Performing daily prostate targeting with a standard V-EPID and an automated radio-opaque marker detection algorithm.** *Radiother Oncol* 2004, **73**:61-64.
- Tilly W, Gellermann J, Graf R, Hildebrandt B, Weissbach L, Budach V, Felix R, Wust P: **Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0.** *Strahlenther Onkol* 2005, **181**:35-41.
- International Commission on Radiation Units and Measurements: **Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.** ICRU Report 50. Bethesda, MD; 1993.
- Gagel B, Schramm O, Harms W, Mulhern A, Wenz F, van Kampen M, Wannemacher M, Eble MJ: **The electronic portal imaging system Siemens Beamview Plus versus the conventional verification films CEA-TVS and DuPont COL-7. A critical appraisal of visual image quality.** *Strahlenther Onkol* 2002, **178**:446-52.
- Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV: **The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **47**:1121-35.
- Poulsen PR, Muren LP, Hoyer M: **Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy.** *Radiother Oncol* 2007, **85**:201-6.
- Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY, Fuller CD, Wong A, Kupelian PA, Thomas CR Jr: **Comparison of ultrasound and implanted seed marker localisation methods: Implications for image-guided radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **65**:378-387.

21. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, Kupelian PA: **Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:1084-90.
22. Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, Hurlley ME, Meeks SL, Poole DO, Willoughby TR, Kupelian PA: **Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:1517-1524.
23. Kupelian PA, Lee C, Langen KM, Zeidan OA, Manon RR, Willoughby TR, Meeks SL: **Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**:1151-1157.
24. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, Liu YM, Pickett B, Shinohara K, Roach M 3rd: **(Non)-migration of radio-opaque prostate markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **56**:862-6.
25. Poggi MM, Gant DA, Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten-Haken RK, Lam KL, Brock KK, Balter JM: **Marker seed migration.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **52**:699-703.
26. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Sieverdsen JH: **Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:406-17.
27. Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA: **Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**:876-82.
28. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ: **Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice.** *Radiother Oncol* 2001, **58**:105-20.
29. Langen KM, Jones DTL: **Organ Motion and its Management.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**:265-78.
30. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B: **Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers.** *Radiother Oncol* 1995, **37**:35-42.
31. Nederveen AJ, Dehnad H, Heide UA van der, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ: **Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials.** *Radiother Oncol* 2003, **68**:81-8.
32. Chung PW, Haycocks T, Brown T, Cambridge Z, Kelly V, Alasti H, Jaffray DA, Catton CN: **On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **60**:329-34.
33. Dehnad H, Nederveen AJ, Heide UA van der, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ: **Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation.** *Radiother Oncol* 2003, **67**:295-302.
34. Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, Warde P, Toi A, Catton C: **Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocenter set-up verification and implanted prostate markers.** *Radiother Oncol* 2001, **61**:127-33.
35. Vigneault E, Pouliot J, Laverdiere J, Roy J, Dorion M: **Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: A clinical study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, **37**:205-12.
36. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari A, Fontenla E, Vijayakumar S, Chen GT: **Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **33**:1321-9.
37. Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV, van Herk M: **The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:1279-86.
38. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL: **Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: Treating a moving target.** *Semin Radiat Oncol* 2008, **18**:58-66.
39. Melancon AD, O'Daniel JC, Zhang L, Kudchadker RJ, Kuban DA, Lee AK, Cheung RM, de Crevoisier R, Tucker SL, Newhauser WD, Mohan R, Dong L: **Is a 3-mm intrafractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer?** *Radiother Oncol* 2007, **85**:251-9.
40. McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, Harris EJ, Del-Acroix L, Smith E, Keane R, Khoo VS, Thompson AC, Dearnaley DP: **A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:41-50.
41. Heuvel F Van den, Fugazzi J, Seppi E, Forman JD: **Clinical application of a repositioning scheme, using gold markers and electronic portal imaging.** *Radiother Oncol* 2006, **79**:94-100.
42. De Boer HC, Heijmen BJ: **A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**:1350-65.
43. de Boer HC, van Os MJ, Jansen PP, Heijmen BJ: **Application of the No Action Level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **61**:969-983.
44. Litzenberg DW, Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Ten Haken RK: **Retrospective analysis of prostate cancer patients with implanted gold markers using off-line and adaptive therapy protocols.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**:123-33.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



2.6. Dosisescalation

Es existieren verschiedene etablierte Möglichkeiten der lokalen Dosiserhöhung in der Prostata. Bei der alleinigen perkutanen Strahlentherapie in konventioneller (3D konformaler-) und intensitätsmodulierter Technik führt die Erhöhung der Zielvolumendosis zu einer verbesserten Tumorkontrolle, gleichzeitig aber auch zu einer erhöhten Belastung von Teilen der Risikoorgane Rektum und Blase. In verschiedenen Untersuchungen konnte beobachtet werden, dass mit steigender Dosis in der Prostata auch das Risiko für Spätnebenwirkungen an Enddarm und Blase ansteigt.

Für die perkutane Bestrahlung sind diesbezüglich drei prospektive, randomisierte Studien relevant. Peeters und Kollegen konnten in einer randomisierten Dosisescalationsstudie (68 Gy versus 78 Gy) zeigen, dass durch die Erhöhung der Gesamtdosis eine signifikante Zunahme rektaler Spätfolgen (Blutung) auftritt. Andererseits war die 5-Jahres PSA Kontrolle mit 64% gegenüber 54% signifikant besser im Behandlungsarm mit 78 Gy Gesamtdosis (143).

In einer randomisierten Phase III Studie des MD Anderson Cancer Centers wurden Patienten mit 70 Gy oder 78 Gy Gesamtdosis behandelt. Es zeigte sich eine Erhöhung der Spätnebenwirkungen am Rektum, wenn mehr als 25% des Rektumvolumens eine Dosis von ≥ 70 Gy erhalten hatte (144). Ein Update der Daten 2008 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Jahren zeigte eine signifikante Verbesserung der PSA- und klinischen Rezidivfreiheit mit höherer Strahlendosis (78% versus 59%). Es wurde allerdings ebenfalls die signifikant erhöhte Rate gastrointestinaler Spättoxizitäten bestätigt (26% versus 13%) (145).

Die interessanteste Untersuchung im Hinblick auf diese Arbeit ist die Studie von Dearnaley et al. 126 Patienten wurden in einer Pilot-Phase III Studie in zwei Dosisstufen (64 Gy versus 74 Gy) und mit zwei unterschiedlichen Sicherheitssäumen um das Zielvolumen (1 cm versus 1,5 cm) randomisiert. Mit höherer Gesamtdosis wurde eine 5-Jahres Kontrollrate von 71% versus 59% erreicht, die nicht statistisch signifikant war ($p > 0.05$). Allerdings führte die höhere Dosis zu einer signifikanten Zunahme der Blasentoxizität ($p = 0,006$) und in der 1,5-cm-Sicherheitssaum-Gruppe zusätzlich zu vermehrten Spätnebenwirkungen am Darm ($p = 0,05$) (146). Die Patienten wurden in eine Nachfolgestudie mit insgesamt 843 Patienten mit gleicher Randomisation überführt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 63 Monaten fand sich eine signifikante Verbesserung des biochemisch progressionsfreien Überlebens von 71% im 74 Gy Behandlungsarm gegenüber 60% im 63 Gy Arm. Umgekehrt war die Rate von Grad 2 gastrointestinalen Nebenwirkungen mit 33% gegenüber 23% im 74 Gy Arm erhöht (147).

Diese Studien machen deutlich, dass die unterschiedliche Wahl von Zielvolumina und Dosis einen erheblichen Einfluss auf die Tumorkontrolle, aber auch Akut- und Spätnebenwirkungen und damit auf die Lebensqualität der Patienten haben können. Eine Dosisescalation führt zu einer signifikanten Verbesserung der PSA-Rezidivraten *und* zu vermehrten Akut und Spätnebenwirkungen. Die Vergrößerung des Sicherheitssaumes um die Prostata bedingt eine Zunahme der Spättoxizitäten.

Hauptursachen für die beobachteten Einflüsse sind die Kombination von Lagerungsfehlern von Patienten sowie der inneren Beweglichkeit der Prostata, wobei letztere durch viele Faktoren bedingt ist. Neben einer variablen Blasen- und Rektumfüllung und der Lagerung des Patienten, sind die Fixierung und die Art der Behandlungsverifikation von Bedeutung (siehe auch Absätze 2.2. bis 2.6.).

2.7. Prostata HDR - Brachytherapie

Die interstitielle permanente Low-Dose-Rate Brachytherapie \pm externe Radiotherapie und die High-Dose-Rate Brachytherapie \pm externe Radiotherapie werden ebenfalls zur lokalen Dosiserhöhung bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Bei der HDR Brachytherapie (auch als "Afterloading" bezeichnet) handelt es sich um eine temporäre, transperineale Implantation von Hohlnadeln. Sie wird bei Patienten mit Risikofaktoren für ein PSA Rezidiv obligat mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert. Der Ablauf der Behandlung ist bei beiden Methoden sehr ähnlich:

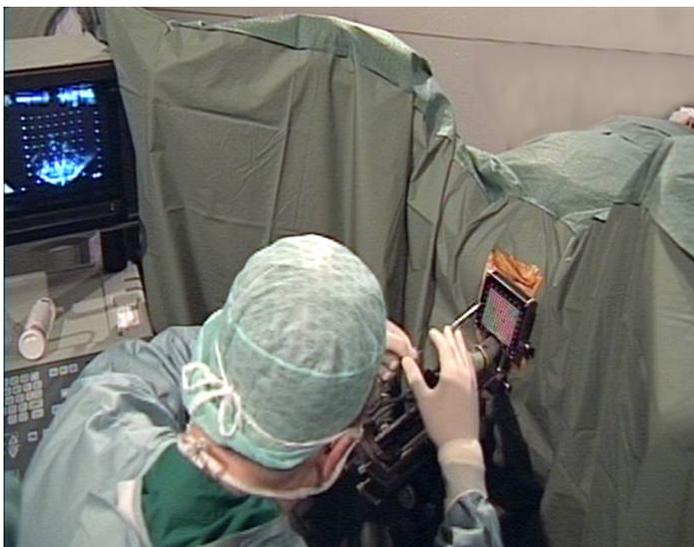


Abbildung 5: Lagerung des Patienten für die LDR- und HDR Brachytherapie. Implantationsbeginn unter Ultraschallkontrolle

Für die Implantation sind sowohl die Allgemeinnarkose als auch eine Sedativa unterstützte Spinalanästhesie geeignet. Nach Einführen eines Harnblasenkatheters wird der Patient in Steinschnitt-Position auf dem OP-Tisch gelagert, wobei die Oberschenkel ca. 90° im Hüftgelenk flektiert sind (siehe Abbildungen 5).

Über ein am Perineum angebrachtes Template mit äquidistanten Bohrungen, wird eine parallele Einführung der

Hohlnadeln in die Prostata gewährleistet. Mittels einer transrektalen Ultraschallsonde, die parallel zu den einzuführenden Nadeln in einer speziellen Halterung fixiert ist, wird die Prostata ausgemessen.

Durch einen Wasserbolus am Schallkopf kann eine Anhebung (ventrale Verlagerung) der Prostata erreicht werden.

Nach Insertion aller Nadeln und Ablassen des Wasservorlaufs bleibt die Prostata ventral fixiert, während sich die Rektumvorderwand von der Prostatarückfläche entfernt. Somit kann mit einfachen Mitteln die Dosis an der Rektumvorderwand deutlich reduziert werden.

Abhängig vom individuellen Risiko eines Kapsel überschreitenden Tumorwachstums können die Nadeln 2-3 mm innerhalb der Prostatakapsel (bei geringem Risiko für einen T3-Tumor) oder lokal in der Kapsel (bei hohem Risiko für einen T3 Tumor) gesetzt werden. Auf diese Weise kann bei der Bestrahlungsplanung dem Risiko eines periprostatichen Tumorwachstums Rechnung getragen werden. Bei T3-Tumoren oder Patienten mit Risikofaktoren kann das Zielvolumen im Risikobereich um einen Sicherheitssaum von 2-3 mm vergrößert werden. Die verschriebene Fraktionsdosis wird auf das klinische Zielvolumen (CTV nach ICRU 58 (148)) appliziert. Dieses umfasst die gesamte Prostata ohne die periurethrale Region. Nach Insertion aller Nadeln werden zur 3-dimensionalen Dosisberechnung, in 5 mm Abständen, Schichtaufnahmen vom Apex prostatae bis zum Blasen Hals angefertigt, in denen jeweils das CTV, die Harnröhre und das Rektum konturiert werden. Diese Schichtaufnahmen können sowohl mit dem transrektalen Ultraschall, als auch mittels Computertomographie angefertigt werden (Zusammenfassung aus (149-153)).

Durch die Anordnung der implantierten Nadeln ist eine relative Schonung der Harnröhre möglich, sodass im Harnröhrenbereich Dosis Spitzen vermieden werden können. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen beispielhaft die Nadelposition und die Dosisverteilung innerhalb der Prostata bei der HDR-Brachytherapie. Es ist zu beachten, dass die Dosis im Bereich der Urethra unterhalb der verschriebenen Dosis (100%) gehalten werden kann. Die maximale Dosis an der Rektumvorderwand wird mit 5-6 Gy begrenzt, um eine erhöhte Rate an Spättoxizitäten zu vermeiden (151). Die in der Literatur angegebenen Zielvolumina, Einzelfraktions- und Gesamtdosen der HDR-Brachytherapie sind nicht einheitlich. Sie reichen von 5 Gy bis 12 Gy pro HDR Fraktion und werden zwischen 2 und 4 Mal in Zeitabständen von wenigen Tagen bis zu 2 Wochen appliziert.

Eine klare Empfehlung zur Einzel- und Gesamtdosis der HDR Brachytherapie lässt sich aus der Literatur nicht ableiten. In der Charité wurden pro Brachytherapiesitzung Einzeldosen von 8 bis 10 Gy eingesetzt. Diese wurden in Woche 1 und 2 durchgeführt.

Ab der dritten Woche erfolgt die perkutane 3-D konformale Strahlentherapie. Diese wird mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy- 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 bis 54,0 Gy appliziert.

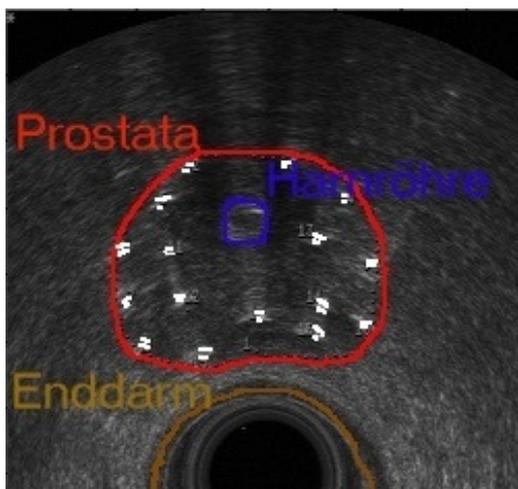


Abbildung 6: Ultraschallaufnahme der Prostata nach Nadelapplikation. Die Nadeln sind als weiße Punkte sichtbar.

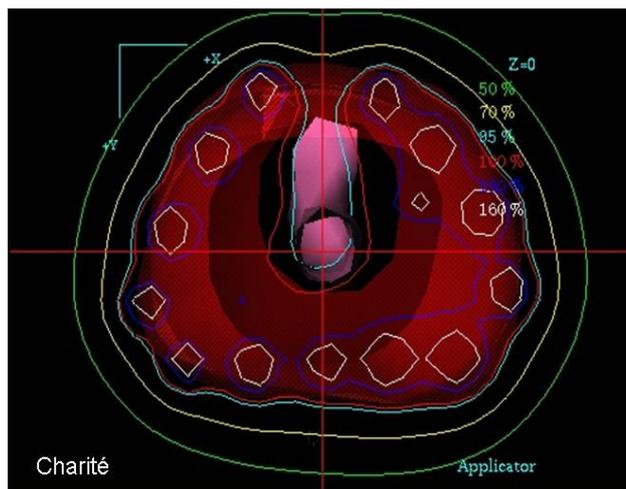


Abbildung 7: Beispiel der Dosisverteilung einer Ebene innerhalb der Prostata.

Die Ergebnisse von 442 in der Charité behandelten Patienten zeigen, dass insbesondere Hochrisikopatienten von dieser Therapieform profitieren. 67% der behandelten Patienten hatten einen klinischen T3-Tumor und/oder einen G3 Tumor und/oder einen initialen PSA Wert von > 20 ng/ml. Das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben lag bei 94 %. Das progressionsfreie Überleben beträgt 81%, 65% und 59% für die niedrige-, intermediäre- und Hochrisikogruppe der Patienten.

Die Rate an Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen war mit 11% (50 von 442 Patienten) ähnlich den Daten in der Literatur. Im Verlauf der Zeit konnte die Nebenwirkungsraten deutlich gesenkt werden, was nicht nur auf eine verbesserte Technik sondern auch auf eine optimierte Patientenselektion zurückzuführen ist. Insbesondere Patienten mit subvesikaler Obstruktion oder einer Resektion der Prostata (TURP) in der Anamnese wiesen proportional höhere Spätnebenwirkungen auf (151, 154, 155) und werden heute von dieser Therapieform ausgeschlossen.

2.8. Prostata LDR - Brachytherapie

Bei der LDR Brachytherapie (auch als Seedstherapie bekannt) werden radioaktive Seeds, meist Iod (125), in identischer Technik, wie bei der HDR Brachytherapie, über perineale Hohlnadeln in die Prostata eingebracht und verbleiben dort. Die LDR Brachytherapie ist, entsprechend aktueller internationaler Leitlinien, als Monotherapie bei Patienten mit günstigem Risikoprofil (lokal begrenztem Prostatakarzinom) eine Therapieoption (156). Bei Vorliegen von Risikofaktoren kann eine Kombination mit einer externen Bestrahlung sinnvoll sein. Die zu applizierende Dosis ist bei der LDR-Brachytherapie festgelegt. Die verschriebene Dosis bei der Monotherapie beträgt 145 Gy bezogen auf die D90 (die Dosis, welche 90% des Zielvolumens umschließt).

Zwischen 1999 und 2003 erhielten in der Charité 286 Patienten eine LDR-Brachytherapie. In einer aktuellen Arbeit wurde untersucht, ob und in welcher Weise die Zunahme an Erfahrung mit der permanenten Brachytherapie sich auf die Akut und Langzeittoxizität auswirkt. Von allen Patienten antworteten 197 auf einen aktualisierten Fragebogen (Rücklauf 69%). Daten einer zwischen 1999 und 2001 behandelten Patientenkohorte (N=117) wurden mit einer 110 Patienten umfassenden Gruppe verglichen, die zwischen Ende 2001 und 2003 therapiert worden waren. Die Daten wurden für beide Gruppen zu identischen Zeitpunkten nach der Therapie erhoben, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Homogenität und die Dosisabdeckung sich im Vergleich zu der früher behandelten Patientengruppe verbessert hatten, was der Translation eines Lerneffektes entspricht. Als ein für die Patienten wichtigeres Ergebnis konnte eine signifikante Verbesserung der Akut- und Spättoxizität im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Hauptziel einer Optimierung der Implantation ist die Verringerung der Anzahl der Seeds pro Volumeneinheit sowie der Hochdosisareale. Durch diese Homogenisierung konnten die Raten an Nebenwirkungen über ein breites Spektrum verbessert werden (Siehe Tabelle 3, 4 und 6 der Originalarbeit). Die Vergleichende Untersuchung konnte zusammenfassend zeigen, dass auch in einem erfahrenen Behandlungsteam durch Veränderung relevanter Parameter die Nebenwirkungsrate gesenkt werden kann (157).

Eigene Literatur: Wust P., Postrach J., Kahmann F., Henkel T., Graf R., Cho CH., Budach V., **Böhmer D.** Postimplantation analysis optimization of dose-volume histograms and reduction of toxicity for permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):28-35.

Seiten 66-73: Wust P., Postrach J., Kahmann F., Henkel T., Graf R., Cho CH., Budach V., **Böhmer D.** Postimplantation analysis optimization of dose-volume histograms and reduction of toxicity for permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):28-35.

2.9. Praktische Umsetzung des klinischen Qualitätskonzeptes bei der perkutanen Strahlentherapie

Die Festlegung der Kriterien, ob ein Patient für eine Behandlung geeignet ist oder nicht, stellt die erste Stufe des klinischen Qualitätskonzeptes dar. Diese wurden wie folgt definiert:

- Alter < 80 Jahre (geschätzte Lebenserwartung > 10 Jahre)
- Karnofsky Index > 80%; Body Mass Index < 30
- der IPSS (Internationaler Prostata Symptom Score) <15
- vorangegangene OP der Harnröhre (Ausschluss)
- Schwere Vorerkrankungen mit Symptomatik: Diabetes mellitus, Hypertonie, arterieller Verschlusskrankheit, Darmerkrankungen sind Ausschlusskriterien
- ausreichende Patientenmitarbeit
- unterschriebener Aufklärungsbogen

Ein ausreichend niedriger IPSS ist wichtig, da Patienten mit hohem IPSS (>20) eine erhöhte urogenitale Akut- und Spättoxizität aufweisen. Der Ausschluss von Patienten mit Voroperationen resultiert aus den eigenen Erfahrungen der Dosisescalation mit der HDR Brachytherapie. Hier zeigten insbesondere Patienten mit Voroperationen ein erhöhtes Spätnebenwirkungsrisiko im Bereich der Harnröhre (154, 158).

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Lymphknotenbefallsrisiko >10%) ist eine Lymphonodektomie zu erwägen, die offen oder laparoskopisch durchgeführt wird. Dies ist sinnvoll, da bei erhöhtem Risiko eine Radiatio der pelvinen Lymphabflusswege erwogen werden kann, wenn eine histologisch nachgewiesene N1-Situation vorliegt.

Erfüllt ein Patient diese Vorgaben, ist als nächster Schritt die Einordnung des Patienten in eine Risikogruppe für die lokale Tumorprogression notwendig. An der Charité wurde die Einteilung des MD Anderson Cancer Centers (Tabelle 5) modifiziert und mit Hilfe der Partin-Tabellen auf 4 Gruppen erweitert.

Entsprechend dem an der Charité entwickelten Konzept der klinischen Qualitätssicherung (113) erhalten alle Patienten eine Planungscomputertomografie mit entleertem Rektum und halb gefüllter Blase. Dies wird erreicht, indem alle Patienten ein Klysma erhalten und nach vollständiger Entleerung ca. 500 ml Wasser trinken und nach ca. 30-40 Minuten die CT durchgeführt wird. Um wiederholte CT's zu vermeiden wird vor der CT eine sonografische Kontrolle der Blasenfüllung vorgenommen. Während der Behandlungsserie messen die Patienten täglich unmittelbar nach der Bestrahlung das Urinvolumen. Dieses wird mit der im CT gemessenen Urinmenge verglichen und der Patient kann sein Trinkverhalten entsprechend anpassen.

Die CT-Daten des Phillips PQ5000® werden dann an die Konturierungsstation übermittelt. Dort erfolgt die Festlegung des Isozentrums, eines Punktes, an dem sich die Strahlen aus allen Richtungen treffen. Dieser wird in der Regel in der Mitte der Prostata gewählt.

Die Isozentrumsposition wird anhand von Raumlasern, die aus allen drei Raumrichtungen kommen, auf dem Patienten mit Hilfe von Fettmarkern auf der Haut markiert. Die gleiche Anordnung der Laser findet sich in jedem Bestrahlungsraum, sodass die Position des Isozentrums, und damit des Patienten, am Bestrahlungsgerät genau eingestellt werden kann. Anschließend werden mit Hilfe der Konturierungssoftware (SomaVision® der Fa. Varian Medical Systems) die einzelnen Zielvolumina sowie die Risikoorgane in jeder CT-Schicht eingezeichnet. Dabei bestehen Konturierungsvorschriften für die Volumina des CTV und des PTV. Diese sind, abhängig von der Risikogruppe des Patienten, fest definiert und entsprechen den ausgearbeiteten Leitlinien der Radiation Oncology Group der EORTC (71). In den Leitlinien sind keine Strahlendosen angegeben, weshalb die Einzel- und Gesamtdosen anhand internationaler Studien und eigener Erfahrungen definiert wurden.

Abhängig vom Tumorstadium, dem initialen PSA-Wert und dem Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie wurden aktuelle Dosisvorgaben entwickelt, die für alle Patienten gelten, die in der Charité (CCM) therapiert werden. Die Einteilung in 4 Risikogruppen mit den entsprechenden Zielvolumina und Dosierungen ist im Folgenden dargestellt:

2.10. Risikogruppendifinition

Risikogruppe 1:

Prostata-Ca. mit geringem Risiko für transkapsuläres Wachstum

T1b,c	+	Gleason 2-4	+	PSA ≤ 10,0 ng/ml
T1b,c	+	Gleason 5-6	+	PSA ≤ 6,0 ng/ml
T1b,c	+	Gleason ≤7	+	PSA ≤ 4,0 ng/ml
T2a	+	Gleason 2-4	+	PSA ≤ 4,0 ng/ml
T2a	+	Gleason 5-6	+	PSA ≤ 2,5 ng/ml

Externe Strahlentherapie: **1. Serie**

- CTV: Prostata
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 72,0 Gy (PTV)

Die Einzeldosis für das CTV beträgt 2,0 Gy, die Gesamtdosis 80,0 Gy

Risikogruppe 2:

Prostata-Ca. mit mittlerem Risiko für transkapsuläres Wachstum

T1b,c	+	Gleason 8-10	+	PSA \leq 2,5 ng/ml
T1b,c	+	Gleason \geq 3+4	+	PSA \geq 2,6 < 6,0 ng/ml
T1b,c	+	Gleason 5-6	+	PSA \geq 6,1 < 10,0 ng/ml
T1b,c	+	Gleason 2-6	+	PSA > 10,0 ng/ml
T2a,b	+	Gleason \leq 4+3	+	PSA \leq 2,5 ng/ml
T2a,b	+	Gleason 5-6	+	PSA \leq 10,0 ng/ml
T2a,b,c	+	Gleason 2-4	+	PSA > 10,0 ng/ml
T2c	+	Gleason \leq 3+4	+	PSA \leq 2,5 ng/ml
T2c	+	Gleason \leq 6	+	PSA \leq 10,0 ng/ml

Externe Strahlentherapie: **1. Serie**

- CTV: Prostata + 5 mm periprostatistischer Raum – (Reduktion zu anatomischen Grenzen)
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 50,4 Gy (PTV)

2. Serie

- CTV: Prostata
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 21.6 Gy (PTV)

Σ **72.0 Gy (PTV)**

Die Einzeldosis für das CTV beträgt 2,0 Gy, die Gesamtdosis 80,0 Gy

Risikogruppe 3:

Prostata-Ca. mit hohem Risiko für transkapsuläres Wachstum und geringem Risiko für Samenblasenbefall

T1b,c	+	Gleason 8-10	+	PSA \geq 2.6 \leq 6.0 ng/ml
T1b,c	+	Gleason 7	+	PSA \geq 6.1 \leq 10.0 ng/ml
T2a,b	+	Gleason \geq 4+3	+	PSA \leq 4.0 ng/ml
T2a	+	Gleason \geq 3+4	+	PSA \geq 2.6 \leq 6.0 ng/ml
T2a	+	Gleason 7	+	PSA \geq 6.1 \leq 10.0 ng/ml
T2a	+	Gleason 5-6	+	PSA > 10.0 ng/ml
T2b	+	Gleason 7-10	+	PSA \geq 4.1 \leq 6.0 ng/ml
T2b	+	Gleason 5-6	+	PSA \geq 6.1 ng/ml
T2c	+	Gleason 7	+	PSA \leq 4.0 ng/ml
T2c	+	Gleason 5-6	+	PSA \geq 6.1 \leq 10.0 ng/ml
T2c	+	Gleason >7	+	PSA \geq 2.6 \leq 4.0 ng/ml
T3a	+	Gleason 2-6	+	PSA \leq 10.0 ng/ml

Externe Strahlentherapie: **1. Serie**

- CTV: periprostatistischer Raum bis Beckenwand + SB-Basis (ca. 1 cm der SB)– Reduktion zu anatomischen Grenzen
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 50,4 Gy (PTV)

2. Serie

- CTV: Prostata + 5 mm periprostatistischer Raum - Reduktion zu anatomischen Grenzen
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 25,2 Gy (PTV)

Σ 75.6 Gy

Die Einzeldosis für das CTV beträgt 2,0 Gy, die Gesamtdosis 84,0 Gy

Risikogruppe 4:

Prostata-Ca. mit hohem Risiko für transkapsuläres Wachstum und hohem Risiko für Samenblasenbefall

T1b,c	+	Gleason 8-10	+	PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
T1b,c	+	Gleason 7-10	+	PSA > 10.0 ng/ml
T2a	+	Gleason 8-10	+	PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
T2a	+	Gleason 7-10	+	PSA > 10.0 ng/ml
T2b	+	Gleason 7-10	+	PSA ≥ 6.1 ng/ml
T2c	+	Gleason 8-10	+	PSA < 6.0 ng/ml
T2c	+	Gleason 7-10	+	PSA ≥ 6.1 ng/ml
T3a	+	Gleason 7-10	+	PSA < 10 ng/ml
T3a	+	Gleason 5-10	+	PSA > 10 ng/ml
T3b	+	jeder Gleason	+	jeder PSA

Externe Strahlentherapie: **1. Serie**

- CTV: Prostata + periprostatistischer Raum bis Beckenwand + Samenblasen (2 cm der SB)- Reduktion zu anatomischen Grenzen
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 59,4 Gy (PTV)

2. Serie

- CTV: Prostata
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Einzeldosis: 1,8 Gy (PTV)
- Gesamtdosis: 16,2 Gy (PTV)

Σ 75.6 Gy

Die Einzeldosis für das CTV beträgt 2,0 Gy, die Gesamtdosis 84,0 Gy

2.11. Simultaner integrierter Boost – SIB

Die Dosisvorgaben orientieren sich an den verfügbaren Daten zur Dosisescalation. Die beschriebenen erhöhten Toxizitäten bei Anwendung einer Gesamtdosis von mehr als 76 Gy führten zur Entwicklung eines Dosierungskonzeptes, das als simultaner integrierter Boost (SIB) bezeichnet wird.

Der SIB wurde erstmals von Wu im Jahre 2000 für Kopf –Hals Tumore beschrieben (159) und im Jahr 2002 für die intensitätsmodulierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms (160). Dem Konzept des integrierten Boosts liegt zugrunde, dass durch die IMRT eine unterschiedliche Dosis in unterschiedlichen Anteilen des Zielvolumens appliziert werden kann. In der Charité wird für das PTV eine Einzeldosis von 1,8 Gy appliziert. Mit einer Dosismodulation wird nun für das CTV eine höhere Dosis eingestrahlt; in der Charité 2,0 Gy. Dadurch erhöht sich die Dosis in der Prostata um 10%, während die umgebenden Risikoorganen im Bereich der geringeren (verträglicheren) Dosis liegen.

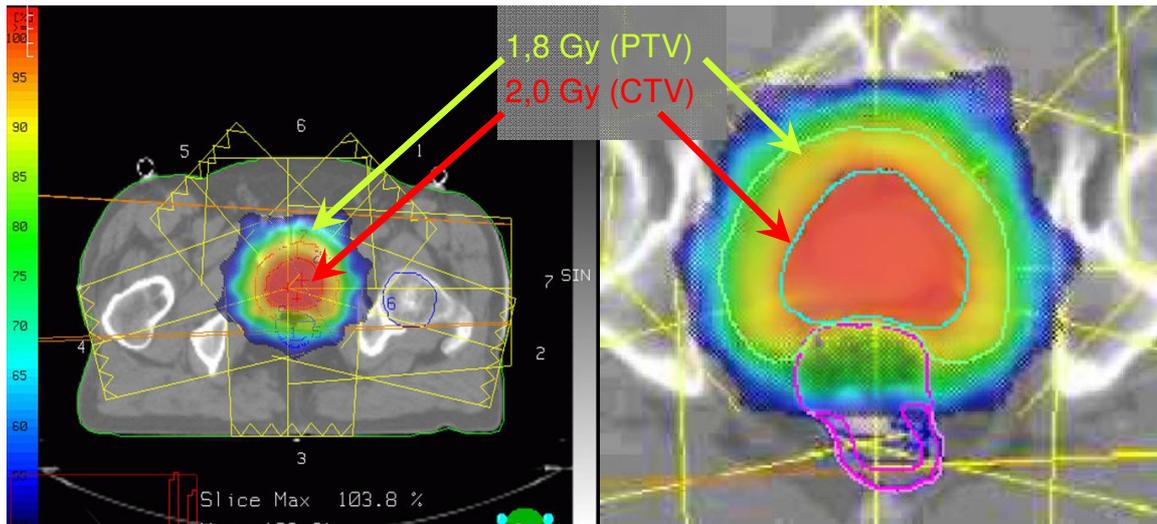


Abbildung 8: Fünf-Felder-Technik der IMRT. PTV = planning target volume; CTV = clinical target volume

Abbildung 9: Prinzip des integrierten Boosts

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die in der Charité verwendete 5 Felder IMRT-Technik und das Prinzip des integrierten Boosts. Die Farben spiegeln die unterschiedliche Dosis wieder, wobei rot einer hohen und blau einer geringeren Dosis entspricht.

Die Verifikation der Behandlung während der Bestrahlungsserie ist im Rahmen der klinischen Qualitätssicherung von großer Bedeutung. Hier werden die bereits erwähnten Bildkontrollen mit elektronischem Portal Imaging in regelmäßigen Abständen durchgeführt, um die korrekte Bestrahlung verlässlich nachweisen zu können. Dazu werden Bilder aus der 0° und 90° Richtung durch eine(n) sachkundige(n) Ärztin/Arzt in der Regel einmal pro Woche auf Korrektheit kontrolliert.

Bei der IMRT wird am Tag 1-3 je ein EPI durchgeführt. Falls die Abweichungen, in den drei Raumrichtungen, der bestrahlten von der geplanten Patientenposition an allen drei Tagen ≤ 3 mm sind, erfolgt 1 x wöchentlich eine Kontrolle. Sollte ein Wert eine Abweichung von > 3 mm aufweisen, werden erneut an 3 aufeinander folgenden Tagen Wiederholungsmessungen durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Ergebnisqualität ist die Kontrolle der Nebenwirkungen jedes Patienten entscheidend. Dabei werden die Akutnebenwirkungen einmal wöchentlich erhoben.

Dies sichert im Verlauf der Bestrahlungsserie, dass eine schleichende Verschlechterung eines Symptoms eines Patienten frühzeitig erkannt und gegebenenfalls therapiert wird.

Dazu wird einmal wöchentlich ein Dokumentationsbogen der urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen gemäß den international gültigen Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) erhoben (161). Vor dem Erscheinen der Version 3.0 wurde die Toxizität nach der Version 2.0 graduiert (162).

Hinsichtlich der Evaluation der Spättoxizität erfolgt eine regelmäßige Nachsorge erstmals 3 Monate nach Therapieabschluss. Diese werden ebenfalls nach der CTCAE Version 3.0 graduiert erfasst. Bei fehlenden oder geringen Beschwerden des Patienten erfolgt die Nachsorge einmal jährlich, bei Bedarf auch häufiger. Dabei wird die dreimonatlich stattfindende urologisch fachärztliche Nachsorge durch die Radioonkologische ergänzt.

Eigene Literatur: **Boehmer D.**, Bohsung J., Eichwurzel I., Moys A., Budach V. Clinical and physical quality assurance for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. Radiother Oncol. 2004;71(3):319-325.

Seiten 80-86: Boehmer D. , Bohsung J., Eichwurzel I., Moys A., Budach V. Clinical and physical quality assurance for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. Radiother Oncol. 2004;71(3):319-325.

3. Zusammenfassung

Neue Entwicklungen der Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom bergen Probleme in sich, die nach heutigem Wissen nur teilweise gelöst und in ihrer Konsequenz oft nicht absehbar sind. An erster Stelle steht hier die Patientensicherheit mit dem Ziel, die Rate an Akut- und/oder Spätfolgen der Behandlung zu minimieren, aber gleichzeitig eine hohe Heilungswahrscheinlichkeit zu erreichen. In der Strahlentherapie existieren unzählige Einflussfaktoren auf diese Qualitätsmerkmale. Wenig- oder schlecht beeinflussbare patientenseitige Faktoren, gut beeinflussbare Faktoren des klinischen Qualitätsmanagements und unabhängige physikalische Faktoren. Die Fokussierung auf veränderbare Einflussgrößen erscheint somit zwangsläufig.

Daten in der Literatur sowie eigene Ergebnisse vermitteln die, möglicherweise trügerische, Sicherheit, mit der Einführung neuer Techniken auch alte Regeln und Erfahrungen zu ersetzen. Diese Erfahrungen zeigen beispielsweise für die Belastbarkeit des Rektums klare Grenzen. Das Risiko für Blutungen bei Überschreiten dieser Grenzen steigt mit steigender Strahlendosis an. Um also eine Dosisescalation zu verwirklichen, muss dem Problem der rektalen Dosisminimierung eine hohe Priorität eingeräumt werden. Die Entwicklung von klinischen und physikalischen Qualitätsstandards stellt eine Möglichkeit dar, dieses Problem zu überwinden.

Eine solche Maßnahme ist die bildgeführte Bestrahlung, welche die Erhöhung der Präzision der Patientenlagerung erlaubt, indem vor jeder Bestrahlungsfraction die Position des Patienten überprüft, gegebenenfalls korrigiert und erst bei exakter Patientenlage die Therapie appliziert wird. Mit dieser verbesserten Genauigkeit können die Sicherheitssäume des Zielgebietes verkleinert und konsekutiv das Bestrahlungsvolumen reduziert werden, was zu einer Reduktion von Akut- und Spätnebenwirkungen führen kann.

Eine Schwierigkeit der Vergleiche von Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen liegt darin, dass in der Literatur publizierte Daten mit zahllosen Therapie-, Lagerungs-, und Verifikationskonzepten erhoben wurden. Oft handelt es sich um klinikspezifische Prozeduren von unterschiedlicher, oft nicht detailliert berichteter Qualität. Kurz - es existiert kein Standard. Einige Arbeitsgruppen/Kliniken haben ein umfangreiches Qualitätskonzept, andere nicht. Durch die Überprüfung von Qualitätsmaßnahmen und ihren Einfluss auf die Ergebnisse der Therapie hinsichtlich der Tumorheilung oder der Nebenwirkungsraten wurden und werden stetig kleine Anteile zur Verbesserung dieses Qualitätsdefizites beigetragen. Einige Parameter sind von anderen abhängig, wie beispielsweise die Größe des Sicherheitssaumes vom Füllungszustand des Rektums.

Andere zeigen, wie mit einfachen Maßnahmen erhebliche positive Konsequenzen erreichbar sind, beispielsweise die Lagerung mit leicht gebeugten Hüft- und Kniegelenken, die eine Dosisverringern an Rektum und Blase bewirkt.

Wie gezeigt werden konnte, sind je nach Art der Definition des Risikoorgans Rektum signifikante Dosisunterschiede berechenbar. Hier bestehen keine einheitlichen Definitionen, die Dosisvorgaben sind immer vom definierten Rektumvolumen abhängig. Der Vergleich der Literaturdaten zum Thema maximal tolerable Rektumdosis mit den Daten der eigenen Klinik darf nicht unkritisch erfolgen. Nur bei identischer Festlegung des Organvolumens "Rektum" ist dieser Vergleich zulässig und die Toxizitätsdaten vergleichbar. Ein Weg aus diesem Dilemma stellt die Berechnung der Dosisbelastung für absolute Volumina (in Millilitern) dar, die von der Organkonturierung unabhängig ist.

Dass die Strahlenbelastung der Harnblase von der Prostatagröße abhängen kann, wurde ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe gezeigt. Die klinische Relevanz, also die Frage, ob eine erhöhte Belastung auch zu einer erhöhten Akut- oder Spättoxizität führt, wird prospektiv untersucht. Der Zusammenhang liegt jedoch nahe und könnte dazu führen, dass Patienten mit großer Prostata und klinischen Miktionsstörungen vor Einleitung einer Radiatio einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

Die Messung der Hodendosis bei der Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten war bisher noch nicht im Focus des Qualitätsmanagements. Die erhobenen Daten zeigen jedoch, dass durch die Dosisbelastung der Hoden sowohl die Zeugungsfähigkeit (bei den meisten Patienten nicht mehr relevant), als auch die Testosteronproduktion eingeschränkt sein können. Die Relevanz hinsichtlich der Patientenaufklärung über mögliche Folgen der Strahlentherapie ist offensichtlich.

In der Brachytherapie haben die Verbesserung der Patientenselektion, die Optimierung der Technik sowohl in der permanenten Seedstherapie, als auch bei der HDR-Brachytherapie zu einer messbaren Verminderung therapieassoziiertes Nebenwirkungen geführt. Für die Behandlungsteams gilt, dass trotz großer klinischer Erfahrung mit den verschiedenen Strahlentherapieoptionen Verbesserungen einzelner Therapieschritte zu erreichen waren und letztlich zukünftige Patienten davon profitierten.

Von einer Standardisierung der Prozeduren in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms kann also (noch) nicht gesprochen werden. Hier können die Leitlinien zur primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms der EORTC ein Mittel zur Vermittlung relevanter Entwicklungen wichtiger Aspekte des Qualitätsmanagements bei der Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom sein. Sie sind allen Radioonkologen zugänglich.

Die Verbesserung der Qualität in der Strahlentherapie und die evidenzbasierte Medizin (auf hohem Evidenzniveau) waren in der Vergangenheit oft nur partiell miteinander vereinbar. Häufig wurden bei neuen Entwicklungen keine Phase III Studien zum Beweis der Verbesserung gegenüber dem "Standard" durchgeführt. Andererseits stellen einige dieser Entwicklungen derart offensichtliche Verbesserungen dar, dass die Durchführung einer kontrollierten Studie als "unethisch" eingeschätzt werden kann.

Beispielsweise ist es bezüglich der oben erwähnten bildgeführten Strahlentherapie nur schwer vorstellbar, diese bildgeführte gegen eine nicht bildgeführte Bestrahlung prospektiv kontrolliert zu untersuchen.

In anderen Bereichen werden Neuentwicklungen jedoch lange Zeit ohne kontrollierte Prüfung eingesetzt, obwohl ein offensichtlicher Vorteil oder eine messbare Verbesserung lediglich in retrospektiven Kohortenstudien nachgewiesen wurden.

Ein Beispiel ist hier die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, deren Nutzen bei vielen Tumorerkrankungen seit 1996 gezeigt werden konnte, prospektive Studien zum Vergleich mit dem bisherigen "Standard" 3-D konformale Strahlentherapie sind jedoch erst 2006 bei Patienten mit HNO Tumoren publiziert worden. Resultate randomisierter Studien zum Prostatakarzinom stehen aus.

Ein einheitliches Qualitätsmanagement in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist zurzeit noch nicht erreicht. Die Anzahl der Publikationen, welche diesen wichtigen Aspekt beleuchten, nimmt seit Jahren zu. Erst einheitliche Definitionen der verschiedenen Parameter in der Strahlentherapie versetzen uns zukünftig in die Lage, Ergebnisse der Institutionen untereinander vergleichbar zu machen.

Hier ist die Erstellung von Leitlinien für Zielvolumendefinition, Therapievorbereitung, Patientenlagerung und Therapieverifikation ein Weg, die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms über Institutionen und Länder hinweg zu standardisieren und diese Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Innerhalb der Klinik führten die eigenen Ergebnisse zu einer Veränderung des klinischen Qualitätsmanagements von Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer Strahlentherapie unterziehen. Die Prozesse vom Einschluss des Patienten, über die Therapievorbereitung, die Therapieabläufe und die regelmäßigen Behandlungsverifikationen wurden standardisiert und werden durch neue Ergebnisse fortlaufend angepasst. Jährlich werden diese klinikinternen Leitlinien überprüft und gegebenenfalls adaptiert.

Unsere Ergebnisse haben darüberhinaus Eingang in die EORTC Leitlinien zur primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms gefunden.

4. Legenden der Abbildungen und Tabellen

Abbildung	Seite
Abbildung 1: Box-Plot des rektalen Volumens, das 70 Gy erhält; Vergleich Gruppe 1 und 2.	30
Abbildung 2: Dosis-Volumen-Histogramm der mittleren Strahlenbelastung der Harnblase.	38
Abbildung 3: Linearbeschleuniger mit eingefahrenem EPID (Pfeil)	48
Abbildung 4: Verifikation eines Patienten mit Prostatakarzinom. Links die digitale Rekonstruktion des CT (geplante Position des Patienten); rechts das Bild des elektronischen Portal Imaging (aktuelle Position des Patienten).	48
Abbildung 5: Lagerung des Patienten für die LDR- und HDR Brachytherapie. Implantationsbeginn unter Ultraschallkontrolle	62
Abbildung 6: Ultraschallaufnahme der Prostata nach Nadelapplikation. Die Nadeln sind als weiße Punkte sichtbar.	64
Abbildung 7: Beispiel der Dosisverteilung einer Ebene innerhalb der Prostata.	64
Abbildung 8: Fünf-Felder-Technik der IMRT. PTV = planning target volume; CTV = clinical target volume	78
Abbildung 9: Prinzip des integrierten Boosts	78

Tabelle	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland 2004.	4
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation 2002.	6
Tabelle 3: Umrechnung der verschiedenen Systeme zur pathologischen Einteilung des PCA. [9]	7
Tabelle 4: Zielvolumenbezeichnungen nach ICRU 50.	12
Tabelle 5: Risikogruppeneinteilungen des Prostatakarzinoms. GS=Gleason-Score; ln=natürlicher Logarithmus; R=Risiko, MGH=Massachusetts General Hospital; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center.	14
Tabelle 6: Nicht parametrische Analyse (nach Wilcoxon) der Minimum- (min) Mittleren- und Maximum-(max) Zielvolumendosis, sowie des Rektumvolumens, welches eine Dosis von wenigstens 70 Gy erhält (vol% 70 Gy), für die Gruppen 1 und 2. MW=Mittelwert (1).	30
Tabelle 7: Veränderung der systematischen und zufälligen Fehler durch die Häufigkeit der Kontrollen und deren Einfluss auf die Sicherheitssäume des Zielvolumens	49

5. Literaturverzeichnis

1. Boehmer D, Kuczer D, Badakhshi H, *et al.* Influence of Organ at Risk Definition on Rectal Dose-Volume Histograms in Patients with Prostate Cancer Undergoing External-Beam Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2006;182:277-282.
2. Krebs in Deutschland. 6. überarbeitete un, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und das Robert-Koch-Institut; 2008.
3. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2000, Featuring the Uses of Surveillance Data for Cancer Prevention and Control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-1299.
4. Yin M, Bastacky S, Chandran U, *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008;179:892-895; discussion 895.
5. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part II: cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1025–1032.
6. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917–929.
7. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, *et al.* Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 2002;60:7–12.
8. Wang L, Hricak H, Kattan MW, *et al.* Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242:182-188.
9. Wang L, Hricak H, Kattan MW, *et al.* Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238:597-603.
10. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, *et al.* Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;58:228-232.
11. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, *et al.* Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:79-82.
12. Zhang JQ, Loughlin KR, Zou KH, *et al.* Role of endorectal coil magnetic resonance imaging in treatment of patients with prostate cancer and in determining radical prostatectomy surgical margin status: report of a single surgeon's practice. *Urology* 2007;69:1134-1137.
13. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001;51.
14. Leitlinie - PSA Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik Version: 1.00 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.* 2002.
15. Hurwitz MD, Schnieder L, Manola J, *et al.* Lack of radiation dose response for patients with low-risk clinically localized prostate cancer: a retrospective analysis. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2002;53:1106-1110.

16. Beard CJ, Chen MH, Cote K, *et al.* Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2004;58:19-24.
17. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, *et al.* A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:388-394; discussion 395-386.
18. Helpap B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 1998;19:42–52.
19. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, *et al.* Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823-827.
20. Han M, Snow PB, Epstein JI, *et al.* A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:994-999.
21. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, *et al.* Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002;167:2440-2442.
22. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, *et al.* Biochemical outcome for hormone-naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60:98-103.
23. Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, *et al.* Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int* 2008.
24. Bjork T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1021-1027.
25. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, *et al.* Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and Internal Validation of a Novel Biopsy Nomogram. *Eur Urol* 2009.
26. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, *et al.* Immunohistochemical expression of Bcl2 is an independent predictor of time-to-biochemical failure in patients with clinically localized prostate cancer following radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2005;25:3123-3133.
27. Chakravarti A, DeSilvio M, Zhang M, *et al.* The Prognostic Value of p16 Expression in Locally Advanced Prostate Cancer: A Study Based on RTOG 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:S17-S18.
28. Pollack A, DeSilvio M, Khor LY, *et al.* Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *J Clin Oncol* 2004;22:2133-2140.
29. Simon EL, Goel HL, Teider N, *et al.* High dose fractionated ionizing radiation inhibits prostate cancer cell adhesion and beta(1) integrin expression. *Prostate* 2005;64:83-91.
30. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, *et al.* A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:789-793.

31. Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, *et al.* Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:325-330.
32. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:267-272.
33. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:555-564.
34. Morris DE, Emami B, Mauch PM, *et al.* Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:3-19.
35. Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken RK, *et al.* Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother-Oncol.* 1992;23:53-54.
36. Hanks GE, Corn BW, Lee WR, *et al.* External beam irradiation of prostate cancer: Conformal treatment techniques and outcomes for the 1990s. *Cancer* 1995;75:1972-1977.
37. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, *et al.* Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen > or = 10 NG/ML. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 1996;35:861-868.
38. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, *et al.* Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 1998;41:491-500.
39. Pollack A, Smith LG, von-Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2000;48:507-512.
40. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, *et al.* Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2001;51:1200-1208.
41. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, *et al.* Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.
42. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, *et al.* 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;292:821-827.
43. Bolla M, Collette L, Blank L, *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
44. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
45. Pilepich MV, Winter K, John MJ, *et al.* Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.

46. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, *et al.* Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-1290.
47. Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, *et al.* Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *Eur Urol* 2004;45:574-579; discussion 580.
48. Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, *et al.* Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Urology* 2004;64:90-94.
49. Stuschke M, Budach V, Böhmer D. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:2690-2694.
50. Boehmer D, Buchali A, Deger S, *et al.* Value of radiotherapy in urology. *Urologe A* 2000;39:120-125.
51. Boehmer D, Dinges S, Budach V. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2000;6:130-136.
52. Boehmer D, Koswig S, Budach V. [Radiotherapy of distant metastases of urological malignant tumors]. *Urologe A* 2000;39:133-140.
53. Koswig S, Buchali A, Bohmer D, *et al.* [Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients]. *Strahlenther Onkol* 1999;175:509-514.
54. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. *Bethesda, MD: ICRU* 1993.
55. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62. *Bethesda, MD: ICRU* 1999.
56. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, *et al.* Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
57. Khan MA, Partin AW. Partin tables: past and present. *BJU Int* 2003;92:7-11.
58. Zhao KH, Hernandez DJ, Han M, *et al.* External validation of University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment score. *Urology* 2008;72:396-400.
59. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, *et al.* Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol* 2004;22:3726-3732.
60. Pisansky TM, Kahn MJ, Bostwick DG. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997;79:2154-2161.
61. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, *et al.* The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21:580-597.
62. Williams SG, Millar JL, Dally MJ, *et al.* What defines intermediate-risk prostate cancer? Variability in published prognostic models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:11-18.
63. Cheung R, Tucker SL, Lee AK, *et al.* Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:993-1002.
64. Kupelian P, Kuban D, Thames H, *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;61:415-419.
65. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, *et al.* Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Jama* 1999;281:1598-1604.
 66. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Utilizing predictions of early prostate-specific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3240-3246.
 67. Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, *et al.* Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:898-903.
 68. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, *et al.* Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29:856-862.
 69. Beard CJ, Chen MH, Cote K, *et al.* Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:19-24.
 70. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, *et al.* Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from the CTV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:335-340.
 71. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, *et al.* Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:259-269.
 72. Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, *et al.* IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:184-191.
 73. Teh BS, Bastasch MD, Mai WY, *et al.* Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery. *Cancer J* 2003;9:454-460.
 74. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, *et al.* Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2002;54:686-697.
 75. Roach M, 3rd. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? *J Urol* 2003;170:S35-40; discussion S40-31.
 76. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, *et al.* Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
 77. Mason MD, Brewster S, Moffat LE, *et al.* Randomized trials in early prostate cancer. II: hormone therapy and radiotherapy for locally advanced disease: a question is still unanswered. MRC PR07 Trial Management Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12:215-216.
 78. Baum C, Alber M, Birkner M, *et al.* Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities. *Radiother Oncol* 2006;78:27-35.

79. Badiozamani KR, Wallner K, Cavanagh W, *et al.* Comparability of CT-based and TRUS-based prostate volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:375-378.
80. Hoffelt SC, Marshall LM, Garzotto M, *et al.* A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:29-32.
81. Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG, *et al.* CT-MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol* 2002;75:603-607.
82. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, *et al.* Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:319-325.
83. Milosevic M, Voruganti S, Blend R, *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *Radiother Oncol* 1998;47:277-284.
84. Steenbakkers RJ, Deurloo KE, Nowak PJ, *et al.* Reduction of dose delivered to the rectum and bulb of the penis using MRI delineation for radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1269-1279.
85. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Betgen A, *et al.* Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1364-1372.
86. Villeirs GM, K LV, De Neve WJ, *et al.* Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiother Oncol* 2005;76:99-106.
87. Villeirs GM, Van Vaerenbergh K, Vakaet L, *et al.* Interobserver delineation variation using CT versus combined CT + MRI in intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2005;181:424-430.
88. Carey BM. Imaging for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:553-559.
89. De Meerleer G, Villeirs G, Bral S, *et al.* The magnetic resonance detected intraprostatic lesion in prostate cancer: planning and delivery of intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:325-333.
90. Benk VA, Adams JA, Shipley WU, *et al.* Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys*. 1993;26:551-557.
91. Dale E, Olsen DR, Fossa SD. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:385-391.
92. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, *et al.* Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002;64:1-12.
93. Foppiano F, Fiorino C, Frezza G, *et al.* The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose-volume data: results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01-02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:573-579.
94. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, *et al.* Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol* 2001;59:65-70.
95. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, *et al.* Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive

- image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1297-1308.
96. Bos LJ, van der Geer J, van Herk M, *et al.* The sensitivity of dose distributions for organ motion and set-up uncertainties in prostate IMRT. *Radiother Oncol* 2005;76:18-26.
 97. Fokdal L, Honore H, Hoyer M, *et al.* Dose-volume histograms associated to long-term colorectal functions in patients receiving pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;74:203-210.
 98. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, *et al.* Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:43-53.
 99. Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, *et al.* Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1072-1082.
 100. Koper PC, Jansen P, van Putten W, *et al.* Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2004;73:1-9.
 101. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, *et al.* Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:953-962.
 102. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, *et al.* Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:965-973.
 103. Kuwahara Y, Shimada A, Mitani H, *et al.* A critical stage in spermatogenesis for radiation-induced cell death in the medaka fish, *Oryzias latipes*. *Radiat Res* 2002;157:386-392.
 104. Moreno SG, Dutrillaux B, Coffigny H. High sensitivity of rat foetal germ cells to low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol* 2001;77:529-538.
 105. de Rooij DG, van de Kant HJ, Dol R, *et al.* Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey. *Biol Reprod* 2002;66:486-494.
 106. Sedlmayer F, Joos H, Deutschmann H, *et al.* [Long-term tumor control and fertility after para-aortic limited radiotherapy of stage I seminoma]. *Strahlenther Onkol* 1999;175:320-324.
 107. Daniell HW, Clark JC, Pereira SE, *et al.* Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91:1889-1895.
 108. Daniell HW, Tam EW. Testicular atrophy in therapeutic orchiectomy specimens from men with prostate carcinoma: association with prior prostate bed radiation and older age. *Cancer* 1998;83:1174-1179.
 109. Boehmer D, Badakhshi H, Kuschke W, *et al.* Testicular Dose in Prostate Cancer Radiotherapy Impact on Impairment of Fertility and Hormonal Function. *Strahlenther Onkol* 2005;181:179-184.
 110. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, *et al.* Set-up error in supine-positioned patients immobilized with two different modalities during conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49:133-141.
 111. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, *et al.* A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:37-44.

112. O'Neill L, Armstrong J, Buckney S, *et al.* A phase II trial for the optimisation of treatment position in the radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2008;88:61-66.
113. Boehmer D, Bohsung J, Eichwurz I, *et al.* Clinical and physical quality assurance for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:319-325.
114. Sanghani MV, Ching J, Schultz D, *et al.* Impact on rectal dose from the use of a prostate immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy. *Urol Oncol* 2004;22:165-168.
115. Teh BS, McGary JE, Dong L, *et al.* The use of rectal balloon during the delivery of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer: more than just a prostate gland immobilization device? *Cancer J* 2002;8:476-483.
116. Miralbell R, Molla M, Arnalte R, *et al.* Target repositioning optimization in prostate cancer: is intensity-modulated radiotherapy under stereotactic conditions feasible? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:366-371.
117. Ciernik IF, Baumert BG, Egli P, *et al.* On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *Radiother Oncol* 2002;65:39-45.
118. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, *et al.* Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:240-247.
119. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, *et al.* (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:862-866.
120. Poggi MM, Gant DA, Sewchand W, *et al.* Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1248-1251.
121. Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, *et al.* Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor-tracking radiation therapy (RTRT). *Radiother Oncol* 2002;62:275-281.
122. Herman MG, Pisansky TM, Kruse JJ, *et al.* Technical aspects of daily online positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy using an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1131-1140.
123. Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, *et al.* Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1591-1597.
124. Graf R, Wust P, Budach V, *et al.* Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2009;4:13.
125. Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W, *et al.* A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 1999;43:719-725.
126. Trichter F, Ennis RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1225-1233.
127. Little DJ, Dong L, Levy LB, *et al.* Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate

- IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1218-1224.
128. Chandra A, Dong L, Huang E, *et al.* Experience of ultrasound-based daily prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:436-447.
 129. Lattanzi J, McNeeley S, Hanlon A, *et al.* Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:73-78.
 130. Lattanzi J, McNeeley S, Donnelly S, *et al.* Ultrasound-based stereotactic guidance in prostate cancer--quantification of organ motion and set-up errors in external beam radiation therapy. *Comput Aided Surg* 2000;5:289-295.
 131. Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, *et al.* Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1130-1138.
 132. Morr J, DiPetrillo T, Tsai JS, *et al.* Implementation and utility of a daily ultrasound-based localization system with intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1124-1129.
 133. Mohan DS, Kupelian PA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys*. 2000;46:575-580.
 134. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, *et al.* Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:635-644.
 135. McGahan JP, Ryu J, Fogata M. Ultrasound probe pressure as a source of error in prostate localization for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:788-793.
 136. Rowbottom CG, Jaffray DA. Characteristics and performance of a micro-MOSFET: an "imageable" dosimeter for image-guided radiotherapy. *Med Phys* 2004;31:609-615.
 137. Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, *et al.* Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:975-984.
 138. Smitsmans MH, Wolthaus JW, Artignan X, *et al.* Automatic localization of the prostate for on-line or off-line image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:623-635.
 139. Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, *et al.* Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1517-1524.
 140. Letourneau D, Wong JW, Oldham M, *et al.* Cone-beam-CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiother Oncol* 2005;75:279-286.
 141. Oldham M, Letourneau D, Watt L, *et al.* Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol* 2005;75:271-278.
 142. Kotte AN, Hofman P, Lagendijk JJ, *et al.* Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:419-425.
 143. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, *et al.* Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1019-1034.

144. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2002;53:1097-1105.
145. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, *et al.* Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
146. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, *et al.* Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92:488-498.
147. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, *et al.* Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475-487.
148. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy. ICRU Report 58; 1997.
149. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, *et al.* Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997;44:237-244.
150. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, *et al.* Irradiation of localized prostatic carcinoma with a combination of high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy with three target definitions and dose levels inside the prostate gland. *Radiother Oncol* 1997;44:245-250.
151. Dinges S, Deger S, Koswig S, *et al.* High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer--results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 1998;48:197-202.
152. Kovacs G, Galalae R, Loch T, *et al.* Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:87-88.
153. Martin T, Kolotas C, Dannenberg T, *et al.* New interstitial HDR brachytherapy technique for prostate cancer: CT based 3D planning after transrectal implantation. *Radiother Oncol* 1999;52:257-260.
154. Deger S, Boehmer D, Roigas J, *et al.* High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:441-448.
155. Deger S, Boehmer D, Turk I, *et al.* High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41:420-426.
156. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, *et al.* [EAU guidelines on prostate cancer]. *Actas Urol Esp* 2009;33:113-126.
157. Wust P, Postrach J, Kahmann F, *et al.* Postimplantation analysis enables improvement of dose-volume histograms and reduction of toxicity for permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:28-35.
158. Bohmer D, Deger S, Dinges S, *et al.* High-dose rate brachytherapy--the Charite experience. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;36:177-182.
159. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, *et al.* The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195-205.
160. Bos LJ, Damen EM, de Boer RW, *et al.* Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field treatment plan for prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:254-265.

161. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). In: Institute NC, editor: Cancer Therapy Evaluation Program; 2003.
162. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, *et al.* Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach, der mich jederzeit mit wertvollem Rat unterstützte. Er zeigte in vielen Diskussionen Geduld und gab wichtige Anregungen. Hervorzuheben ist seine unermüdliche Unterstützung für eine länderübergreifende Arbeit in der EORTC, welche erst die Möglichkeit eröffnete, die Erstellung einer Leitlinie auf dieser Ebene zu initiieren.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeitern/-innen der Klinik für Urologie der Charité für Ihre immer konstruktive Kritik und wertvolle Diskussionen. Besonders hervorheben möchte ich hierbei Herrn Prof. Dr. med. Serdar Deger, Herrn Prof. Dr. med. S. A. Loening und Herrn Prof. Dr. med. D. Schnorr.

Die wertvolle Unterstützung in statistischen Fragen wurde mit durch Herrn Prof. Dr. Wernecke und Herrn Kalb der Abteilung für Medizinische Biometrie der Charité zuteil, für die ich hiermit herzlich Dank sage.

Ich danke den Mitarbeitern/-innen der Klinik für Strahlentherapie der Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum. Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Wust, und Herrn Dr. Reinhold Graf für ihre in außerordentliche Unterstützung

Meiner Lebensgefährtin Frau Sibylle Wilke widme ich diese Arbeit, da sie es nicht nur vermochte die unglaubliche Toleranz aufzubringen, mich in zahllosen Wochenenden und Urlauben, die ich vor dem Computer verbrachte zu begleiten, sondern die mich vielmehr ohne nachzulassen unterstützte und immer dann die Triebfeder war, wenn meine Motivation nachließ. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Datum öffentlich wissenschaftlicher Vortrag: 08.02.2010

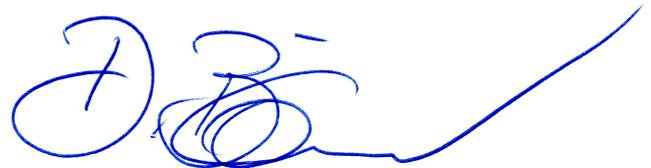
Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

05. Juni 2009
Datum

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by a complex, cursive script that ends in a long, sweeping horizontal stroke.

Unterschrift