

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Campus Mitte
und Campus Virchow Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Lagerungsgenauigkeit von Patienten mit
Prostatakarzinom, die eine intensitätsmodulierte
Strahlentherapie erhalten haben

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robel Hailemariam-Schwarz

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 22.06.2014

Abstrakt

Einleitung: Untersucht wurde die Lagerungsgenauigkeit von 144 Patienten, welche in der Klinik für Radioonkologie Charité Campus Mitte auf Grund eines Prostatakarzinoms eine intensitätsmodulierte Radiotherapie erhielten. Es wird angenommen, dass fettleibige Patienten weniger genau lagerbar sind als normalgewichtige (BMI < 25 versus BMI > 25).

Methodik: Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Electronic Portal Images, welche in regelmäßigen Abständen vor den Bestrahlungssitzungen zur Lagerungskontrolle angefertigt worden waren. Als Maß der Streuung wurde die Standardabweichung (SD) der Lagerungsgenauigkeit der Patienten gewählt. Als statistische Verfahren wurde die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Kendall Tau, sowie t-Tests und Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Zudem wurde den Patienten ein Fragebogen zugesandt um weitere Aspekte, insbesondere die Akuttoxizitäten abzufragen.

Ergebnisse: Die mittleren Beträge der Lagerungsabweichung lag im gesamten Patientengut bei $2,20 \pm 0,81$ mm auf der laterolateralen Achse, bei $2,52 \pm 1,29$ mm auf der craniocaudalen und $2,43 \pm 1,29$ mm auf der anteroposterioren Achse. Die SD der Lagerungsgenauigkeit lagen im Mittel im gesamten Patientengut bei 2,63 mm in laterolateraler Richtung, 2,77 mm in craniocaudaler Richtung sowie bei 2,75 mm in anteroposteriorer Richtung und folgten einer Normalverteilung. Zwischen den Variablen „SD“ und „BMI“ ergab sich keine Korrelation auf den drei Achsen. Jedoch bestand ein Trend zur Signifikanz ($p = 0,061$) auf der anteroposterioren Achse. Im t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der SD im Mittel um 0,5 mm ($p = 0,021$) auf derselben Achse zwischen normalgewichtigen und präadipösen bzw. adipösen Patienten. Es zeigte sich ebenfalls auf der anteroposterioren Achse ein signifikanter Unterschied von 0,4 mm ($p = 0,046$) zwischen der SD der Lagerungsgenauigkeit von Patienten, die außerdem eine hormonablative Therapie erhielten (2,5 mm), und den Patienten, die eine solche Therapie nicht erhielten (2,9 mm). Bei der Analyse, ob ein größerer BMI zu mehr Akuttoxizitäten führt, wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen den beiden Variablen errechnet. Somit zeigte sich eine steigende Rate von Akuttoxizitäten mit sinkendem BMI ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Es ließ sich zeigen, dass adipöse und präadipöse Patienten signifikant schlechter auf der anteroposterioren Achse lagerbar sind als

normalgewichtige. Die wahrscheinlichste Ursache dafür ist, dass das subkutane Fettgewebe, welches der Schwerkraft in einer liegenden Position nach unten folgt, in besonderem Maße Hautfalten im Bereich der Flanken aufwirft, wo der Raumlaser die für die anteroposteriore Achse wichtigen Hautmarkierungen über den Hüftköpfen erfasst. Außerdem zeigte sich, dass adipöse und präadipöse Patienten weniger strahlentherapeutische Nebenwirkungen erleiden als normalgewichtige. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass Patienten in adipösem Ernährungszustand eine maligne Erkrankung und die Therapie besser tolerieren als Patienten in „schlechterem“ Ernährungszustand.

Abstract

Introduction: We reviewed the set-up deviation of 144 patients with prostate cancer who underwent primary intensity modulated radiotherapy at the Department of Radiation Oncology, Charité Campus Mitte. The hypothesis was that obese patients would show larger set-up deviations compared to those with normal body weight (BMI < 25 versus BMI > 25).

Methods: We retrospectively evaluated electronic portal images of all patients that were acquired at regular intervals before the treatment session to check the set-up deviation. As a measure of set-up error, data were analysed using standard deviation. Pearson and Kendall tau correlation coefficients, t-tests and Mann-Whitney-U-Tests were performed to test for correlations and differences among the groups. All patients filled out a questionnaire to evaluate acute toxicities.

Results: The mean set-up error for the whole cohort was 2.2 ± 0.81 mm, 2.52 ± 1.29 mm and 2.43 ± 1.29 mm for latero-lateral, cranio-caudal and antero-posterior direction, respectively. The standard deviations of the set-up error for all patients were 2.63 mm, 2.77 mm and 2.75 mm in latero-lateral, cranio-caudal and antero-posterior direction, respectively and showed a normal distribution. No correlation could be found for standard deviation of the set-up error and the patients' BMI but there was a trend for the antero-posterior deviation ($p=0.61$). The t-test showed a significant difference for standard deviations of the set-up error comparing overweight and normal weight patients ($p=0.021$) as well as for patients who have or not have received neoadjuvant hormonal therapy ($p=0.046$) favoring the latter groups. The analysis of acute toxicities, surprisingly, revealed a negative correlation with a higher rate of acute toxicities with decreasing BMI, which was highly significant ($p<0.001$).

Conclusion: We could determine that obese patients show a significant worse antero-posterior set-up deviation compared to those with normal body weight. The most probable explanation is that increasing amounts of subcutaneous fatty tissue results in a larger probability of deviation of the skin markers that are aligned with the room lasers for patient positioning in antero-posterior direction. We furthermore found that patients with normal body weight experienced a higher rate of acute toxicities compared to normal weight patients. One reason for this surprising result may be that

overweight patients tolerate a malignant disease with its therapy better than patients with normal body weight.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung	10
1.1 Epidemiologie.....	10
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.3 Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Prostata	13
1.4 Diagnostik und Früherkennung	14
1.4.1 Digitale Rektale Untersuchung (DRU).....	14
1.4.2 Prostata Spezifisches Antigen (PSA).....	15
1.4.3 Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS).....	17
1.4.4 Prostatastanzbiopsie.....	17
1.5 Pathologie	18
1.5.1 TNM-Klassifikation.....	19
1.5.2 Grading und Histopathologische Differenzierung.....	20
1.6 Strahlentherapie	22
1.6.1 Perkutane Strahlentherapie	22
1.6.2 Nebenwirkungen der perkutanen Bestrahlung.....	24
1.6.3 Lagerungsabweichungen bei der perkutanen Radiotherapie.....	25
2 Ziel dieser Arbeit	27
3 Methodik und Material.....	28
3.1 Technische Ausstattung	28
3.2 Klinische Qualitätssicherung	29
3.3 Electronic Portal Images und Lagerungsgenauigkeit.....	32
3.4 Fragebogen	33
3.5 Statistik.....	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Patientengut	37
4.2 Normalverteilung	37
4.3 Mittlere Beträge der Lagerungsabweichungen	40
4.4 Mittelwerte der Lagerungsabweichungen	40
4.5 Intraobserver Reliabilitätsprüfung.....	40
4.6 Lagerungsabweichung in Abhängigkeit des BMI.....	41
4.7 Lagerungsabweichung bei Patienten mit einem BMI < 25 vs ≥ 25	44
4.8 Lagerungsabweichungen und Hormonentzugstherapie	46

4.9 Lagerungsabweichungen und andere Erkrankungen	47
4.9.1 Akuttoxizitäten und die SD der Lagerungsungenauigkeit.....	48
4.9.2 Akuttoxizitäten und BMI	49
4.9.3 Lagerung und neuropsychiatrische Grunderkrankungen	51
4.9.4 Schmerzen und die SD der Lagerungsgeuauigkeit.....	53
5 Diskussion.....	55
5.1 Lagerung und BMI	55
5.2 BMI und Akuttoxizitäten.....	61
6 Zusammenfassung.....	64
7 Literaturverzeichnis	67
Anhang.....	74
Eidesstattliche Versicherung.....	74
Lebenslauf.....	75
Danksagungen.....	77

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-konformale Bestrahlungstherapie
AP	anteroposterior
bDFS	biochemical disease free survival
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CC	craniocaudal
CCM	Charité Campus Mitte
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
dMLC	dynamic Multi Leaf Collimator
DRU	Digitale Rektale Untersuchung
EBRT	External Beam Radiotherapy
EPI	Electronic Portal Images
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
Gy	Gray
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KV	Kilovoltage
LL	laterolateral
PC	Prostatakarzinom
PCSS	Prostatakarzinomspezifisches Survival
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume
RNASEL	Ribonuklease L
RPE	Radikale Prostatektomie
Rs	Spearman Korrelationskoeffizient
Rtx	Radiotherapie
SAT	Subcutaneous Adipose Tissue Thickness
SD	Standardabweichung

SD-AP	Standardabweichung der Lagerungsabweichung auf der anterolateralen Achse
SD-CC	Standardabweichung der Lagerungsabweichung auf der craniocaudalen Achse
SD-LL	Standardabweichung der Lagerungsabweichung auf der laterolateralen Achse
SHBG	Sexhormonbindendes Globulin
SPSS	Statistical Package for Social Science
T	Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall Tau
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union International Contre le Cancer

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PC) ist der häufigste maligne Tumor des Urogenitaltraktes und das häufigste Malignom des Mannes überhaupt. In Deutschland ist es nach dem Lungenkarzinom und dem Kolo-Rektalen Karzinom die am dritthäufigsten zum Tode führende maligne Tumorerkrankung beim Mann¹. 12.134 Männer starben 2008 am PC in Deutschland. Das Robert-Koch-Institut bezifferte die Neuerkrankungen im Jahr 2008 mit etwa 63 440 für Deutschland. Es macht bei den Männern etwa ein Viertel aller Krebsneuerkrankungen aus. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten werden beim PC zwischen 87 % und 94 % angegeben und sind damit, verglichen mit anderen malignen Tumorerkrankungen, relativ hoch. Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 70. Lebensjahr. Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind die Ausnahme².

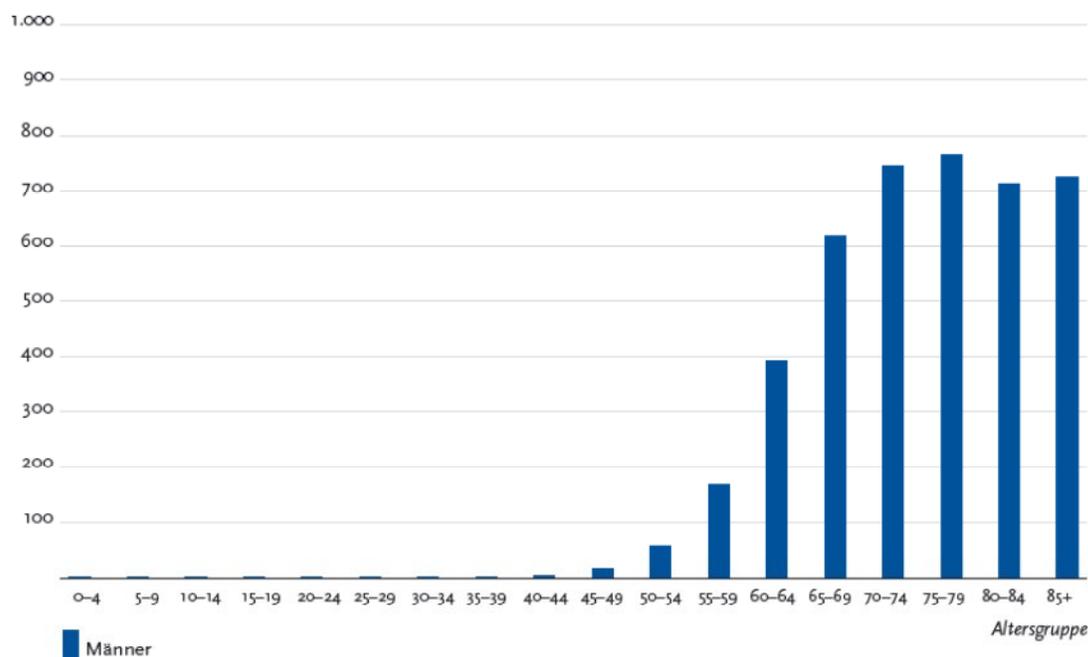
Seit Anfang der 1980er Jahre (damals noch 17 000 Fälle/Jahr) ist die Inzidenz stetig gestiegen. Dies ist vor allem den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten geschuldet. Hier ist insbesondere die Einführung der Bestimmung des Prostataspezifischen-Antigens (PSA) als Screening-Parameter zu nennen. Die Inzidenz stieg in diesem Zusammenhang vor allem bei der Altersgruppe unter 70 Jahren. Sie hat sich seit 1990 verdoppelt, und auch die altersstandardisierte Erkrankungsrate hat zwischen 1980 und 2004 um ca. 150 % zugenommen³. In Bezug auf die Häufigkeit des PC ist zu bedenken, dass viele dieser Malignome unentdeckt bleiben und erst post mortem im Rahmen von Autopsien entdeckt werden. Autopsiestudien registrierten einen sehr großen Anteil unentdeckter asymptomatischer PC bei über 70-jährigen Männern. Beispielsweise lässt sich bei 64% der Männer in der 7. Lebensdekade ein solches „Autopsiekarzinom“ entdecken. Weltweit lassen sich regionale Unterschiede für Inzidenz und Mortalität beobachten. So sind Inzidenz und Mortalität in Asien eher niedrig, während sie in Europa und Nordamerika signifikant höher sind. Afroamerikaner erkranken weltweit am häufigsten. Insgesamt variiert die Inzidenz zwischen 140/100.000 in den Vereinigten Staaten von Amerika und 1,5-3/100.000 in der Volksrepublik China⁴. Eine Abhängigkeit von Geographie, Umwelt und Rasse ist daher anzunehmen. In diesem Zusammenhang ist außerdem in Betracht zu ziehen, dass der Zugang zu und die

Wahrnehmung von Früherkennungsprogrammen in den einzelnen Ländern mit dem sozioökonomischen Status der einzelnen Bevölkerungsschichten variieren kann.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der wichtigste unbeeinflussbare Risikofaktor für das PC ist das Alter. Eine Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr kommt nur selten vor. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter stetig an und gipfelt in der 8. Lebensdekade.

Abbildung 1 - Altersspezifische Erkrankungsraten



Schätzung des RKI zur altersspezifischen Inzidenz des PC in der Bundesrepublik Deutschland, Stand 2008. Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 in den verschiedenen Altersgruppen²

Ein weiterer ätiologischer Faktor für das PC ist das Hormonsystem. Die Studienlage zur Beurteilung der Rolle männlicher Sexualhormone bei der Entstehung des PC ist jedoch widersprüchlich. Die Hypothese, dass Hormone einen Einfluss auf die Entstehung des PC haben, wird durch die Tatsache gestützt, dass sich ohne testikuläre Funktion, wie zum Beispiel bei Eunuchen, kein Tumor ausbildet⁵. Auch legen die Tatsachen, dass Steroidhormonrezeptoren in PC gefunden wurden und eine antihormonelle Therapie erfolgreich angewandt werden konnte, den ätiologischen Zusammenhang nahe. Barrett-Connor et al. fanden eine positive

Korrelation zwischen Androstendion im Plasma und der Entwicklung eines PC, während andere Studien diese Ergebnisse nicht teilen⁶. Gann et al. fanden zwar keine klare Korrelation zwischen Hormonspiegeln und dem PC. Sie stellten jedoch eine Korrelation zwischen hohen Spiegeln von Testosteron in Kombination mit niedrigen Spiegeln des Sexhormonbindendem Globulins (SHBG) und dem Risiko für ein PC fest⁷. Das SHBG ist ein spezifisches Transportprotein für Sexualhormone. Meike et al. stellten wiederum erhöhte SHBG- Werte und eine erhöhte Testosteronsynthese bei Patienten mit PC fest⁸.

Auch die verschiedenen Ernährungsgewohnheiten, die vor allem kulturell variieren, gelten als ätiologisch relevant. Der westliche Ernährungsstil, der sich mitunter durch einen sehr hohen Anteil an tierischen Fetten auszeichnet, konnte mit einer erhöhten Produktion von Androgenen und Östrogenen in Verbindung gebracht werden. Eine vegetarische Ernährung hingegen wird mit niedrigen Blutspiegeln dieser Steroidhormone in Verbindung gebracht⁹. Es konnte in zahlreichen Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien nachgewiesen werden, dass eine erhöhte ernährungsbedingte Fettaufnahme ein erhöhtes Risiko für das PC darstellt¹⁰. Eine solche Ernährung erhöht das relative Risiko an einem PC zu erkranken um den Faktor 1,6-1,9^{11 12}.

Außerdem konnten epidemiologische Studien die familiäre Häufung des PC feststellen. Das relative Risiko, an einem PC zu erkranken, ist um das Zweifache erhöht, wenn ein Verwandter ersten Grades daran erkrankte. Bei zwei Verwandten ersten Grades, die am PC erkrankten, ist das relative Risiko bereits um den Faktor vier, bei drei Verwandten ersten Grades sogar um das 10,9fache erhöht¹³.

Auf molekulargenetischer Ebene konnten in diesem Zusammenhang mehrere Mutationen nachgewiesen werden, die als Prädisposition für das PC gelten. Die Identifizierung von chromosomaler Mutationen, Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die bei der Entstehung des PC eine Rolle spielen, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Es konnten bereits einige Genloci durch DNA-Analysen, insbesondere von Hoch-Risiko-Familien, identifiziert werden, die als so genannte major susceptibility genes/loci bezeichnet werden. Ein solches Gen, das hereditary prostate cancer 1 (HPC1), befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 1 in den Regionen 1q24-25¹⁴. Es kodiert die Ribonuklease L (RNASEL),

welche die Zellproliferation und Apoptose über die Interferon induzierte 2-5A Kaskade reguliert und daher vermutlich ein Tumorsupressorgen bei der Entstehung des PC ist.¹⁵

1.3 Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Prostata

Die Prostata (dt. Vorsteherdrüse) wiegt normalerweise ungefähr 20 Gramm, ist kastanienförmig und gehört zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Dazu werden außerdem die paarigen Vesiculae seminales (Bläschendrüsen) und die ebenfalls paarig angelegten Glandulae bulbourethrales (Cowpersche Drüse) gezählt. Ihre 12-20 Ausführungsgänge münden seitlich vom Colliculus seminalis in die Urethra, die die Prostata in ihrer Mitte durchquert. Nach kranial liegt die Prostata mit ihrer Basis dem Fundus der Harnblase an und ruht mit ihrer Spitze auf dem Diaphragma urogenitale, welches ihre kaudale Begrenzung bildet¹⁶. Die Rückfläche der Prostata grenzt an das Rektum. Dort ist sie transrektal palpierbar. Nach ventral ist die Prostata über die Ligg. puboprostaticae mit dem Musculus puboprostaticus und dem Os pubis verbunden und liegt circa 2 cm hinter der Symphysis pubis. Sie liegt extraperitoneal und ist in das Bindegewebe des Spatium subperitoneale eingebettet. Die Prostata wird durch eine derbe Kapsel umgeben, deren Innenschicht viele Myozyten enthält. Die Außenschicht hingegen besteht aus gefäßreichem lockerem Bindegewebe.

Nach pathologisch-topographischen Gesichtspunkten wird die Prostata in verschiedene Zonen eingeteilt:

1. Periurethrale Mantelzone (5 – 10%). Sie besteht aus Mukosazellen und umgibt die Urethra.
2. Zentralzone (25%). Sie umgibt die periurethrale Zone. In ihr liegen weit verzweigte submuköse Drüsen. Sie hat ein dichtes Stroma und enthält reichlich glatte Muskelzellen.
3. Periphere Zone (70-75%). Sie macht den Großteil der Prostata aus und umgibt die Zentralzone. Sie besteht aus ca. 30-50 tubuloalveolären Drüsen. Diese sind in einen Drüsenkörper mit reichlich elastischen Fasern und glatten Myozyten eingebettet^{17 18}. Von ihr nehmen die meisten PC ihren Ursprung.

Das Prostatasekret ist leicht sauer mit einem pH von 6,4, reich an Enzymen, vor allem an saurer Phosphatase, und gelangt über 15-30 Ausführungsgänge (Ductuli prostatici) zur Pars prostatica der Urethra, die dort um den Colliculus seminalis münden.

Die Gefäßversorgung der Prostata geschieht über die A. vesicalis inferior und die A. rectalis media. Die Venen der Prostata bilden den Plexus prostaticus, der sich in die V. iliaca interna entleert.

Die Lymphdrainage erfolgt über die Nll. iliaci externi et interni, sowohl über die Nll. sacrales laterales als auch über die rektalen Lymphgefäße.

Die nervale Innervation erfolgt sympathisch über prostatiche Fasern aus dem Plexus hypogastricus. Parasympathisch wird die Prostata über die Nn. splanchnici pelvici versorgt^{18 18}.

1.4 Diagnostik und Früherkennung

Die Erkrankung verläuft in der Regel lange asymptomatisch. Aus diesem Grund ist die Früherkennung eines malignen Geschehens von großer Wichtigkeit und für die Prognose von entscheidender Relevanz. Für die Diagnostik stehen mehrere Untersuchungen zur Verfügung: Die digital-rektale Untersuchung (DRU), der PSA-Wert, die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) und die Stanzbiopsie.

1.4.1 Digitale Rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung spielt bei der körperlichen Untersuchung die zentrale Rolle für die Beurteilung einer malignen Veränderung im Bereich der Prostata¹⁹. Sofern nach einem Aufklärungsgespräch über die Früherkennung des PC eine Vorsorge vom Patienten gewünscht wird, sollte die DRU zusammen mit der Bestimmung des PSA bei Männern über 40 Jahre, welche eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben, durchgeführt werden²⁰. Bevor die Prostata untersucht wird, sollte die gesamte Zirkumferenz des Rektums zum Ausschluss eines Rektumkarzinoms getastet werden. Das Drüsengewebe der Prostata besitzt normalerweise eine Konsistenz, die der angespannten Hypothenarmuskulatur ähnelt. Die Konsistenz sollte außerdem homogen sein. Findet der Untersucher hingegen indurierte, knotige Areale, besteht der Verdacht auf ein malignes Geschehen.

Untersucherabhängig besitzt die DRU eine sehr hohe Spezifität zwischen 89 und 96%. Jedoch ist ihre Sensitivität deutlich niedriger²¹.

Die DRU muss grundsätzlich nach einer Blutentnahme für den PSA-Wert durchgeführt werden. Sonst kann es im Rahmen der Manipulation am Organ zu falsch hohen PSA-Werten kommen.

Von rektal aus können auf Grund der anatomischen Gegebenheiten vor allem Veränderungen der peripheren Zone, die dem Rektum anliegt, getastet werden. Besteht der Verdacht auf ein Karzinom (erhöhter PSA-Wert und/oder pathologischer Tastbefund), so sollte dieser durch eine Biopsie abgeklärt werden.

1.4.2 Prostata Spezifisches Antigen (PSA)

Durch die Entdeckung des Prostata Spezifischen Antigens (PSA) hat sich die Diagnostik des PC grundlegend verändert. Erstmals wurde das PSA 1971 durch Hara et al. beschrieben. Im Jahr 1979 gelang es Wang et al., das PSA aus Prostatagewebe zu isolieren²². Zwei Jahre später wurde von Nadji et al. der PSA-Test entwickelt. Seit Ende der 1980er Jahre wird die Bestimmung des Serum-PSA in zunehmendem Maße zur Früherkennung des PC genutzt. Beim PSA handelt es sich um eine Glykoprotein-Serin-Protease, welche im Zytoplasma von Zellen des Prostataepithels nachweisbar ist. Das PSA ist gewebe- bzw. organspezifisch, aber nicht tumorspezifisch. Die Hauptfunktion des PSA liegt darin, das Ejakulat zu verflüssigen. Seine Expression wird genetisch gesteuert und von den Sexualsteroiden Testosteron und Dihydrotestosteron stimuliert. Der Nachweis des Serum-PSA erfolgt überwiegend durch ELISAs. Auf Grund der hohen Sensitivität auf der einen, jedoch der geringen Spezifität auf der anderen Seite ist die diagnostische Deutung des PSA-Tests komplex. Insbesondere im Graubereich zwischen 4 und 10 ng/ml stellt die geringe Spezifität des PSA-Tests ein diagnostisches Problem dar²³. In diesem Bereich weisen immerhin noch 25-30% der getesteten Männer ein Karzinom auf. Bei PSA-Werten über 10ng/ml nimmt die diagnostische Unsicherheit deutlich ab. Mit steigenden PSA-Werten steigt der Anteil an Patienten mit einem Karzinom auf bis zu 100% an²⁴.

Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann eine Reihe anderer Ursachen haben. Erhöhte Werte finden sich beispielsweise bei einer BPH, einer Prostatitis, nach mechanischer

Manipulation im Rahmen einer DRU oder einem TRUS, postinterventionell nach einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP), einer Biopsie, aber auch nach einem Orgasmus. So kann beispielsweise allein eine DRU eine durchschnittliche PSA- Erhöhung um das 1,5-fache bewirken²⁵. Dennoch spielt das PSA bei der Diagnostik des PC eine herausragende Rolle.

1993 konnten Oesterling et al. in einer groß angelegten Kohortenstudie feststellen, dass die PSA-Werte mit zunehmendem Alter im Durchschnitt steigen und außerdem mit dem im Alter steigenden Prostatavolumen korrelieren. Daraus ergaben sich die folgenden altersspezifischen PSA-Referenzwerte²⁶:

Altersspezifische PSA-Referenzwerte (Oesterling et al., 1993)

Alter	Referenzbereich (ng/ml)
40-49 Jahre	0,0-2,5
50-59 Jahre	0,0-3,5
60-69 Jahre	0,0-4,5
70-79 Jahre	0,0-6,5

Neben den altersspezifischen PSA-Werten wurde auch die Bestimmung des **volumenkorrelierten PSA (PSA-Density)** als weiterer Parameter untersucht. Er stellt das Prostatavolumen und die Höhe des PSA in Beziehung zueinander (PSA/ Prostatavolumen). Dieser Parameter erleichtert die Differenzierung zwischen Karzinom und benigner Prostatahyperplasie.

Auch die Bestimmung der **PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity)** wurde eingeführt, um die Spezifität des PSA-Screenings zu erhöhen. Dabei deutet ein Anstieg des PSA von $\geq 0,75\text{ng/ml}$ pro Jahr auf ein Karzinom hin. In klinischen Studien konnte bei einer PSA-Velocity von $0,75\text{ng/ml/Jahr}$ eine Spezifität von 95% sowie einer Sensitivität von 72% für das Vorhandensein eines PC beschrieben werden²⁷. Da Aussagen über die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit frühestens nach einem Jahr getroffen werden können, spielt sie jedoch für die Erstdiagnostik und für die therapeutische Planung im Rahmen einer Erstdiagnose eine eher untergeordnete Rolle. Ihr kommt Bedeutung in der Nachsorge eines PCs zu. In Einzelfällen kann sie aber auch diagnostisch hilfreich sein, insbesondere dann, wenn ein Patient initial invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen ablehnt. Die PSA-Velocity

kann gerade im Bereich der mangelnden Spezifität des Serum-PSA aufschlussreiche Hinweise auf das Vorliegen eines PC geben.

Außerdem kann die Aussagekraft des PSA-Wertes auch durch die Bestimmung des **freien PSA** gesteigert werden. Der überwiegende Anteil des im Serum zirkulierenden PSA ist an Proteaseinhibitoren gebunden (55-95%). Der weitaus kleinere Anteil ist nicht gebunden und wird als freies PSA bezeichnet (5-45%)²⁸. Nur der freie Anteil des PSA kann separat bestimmt werden. Um den gebundenen Anteil nachzuweisen, muss der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA bestimmt werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei Karzinompatienten der Anteil an freiem PSA signifikant niedriger ist als bei Patienten, die an einer BPH leiden.

1.4.3 Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

Als bildgebendes Verfahren kommt im Rahmen der Früherkennung des PC der TRUS zum Einsatz. Echoarme oder echoinhomogene Areale vor allem in der peripheren Zone gelten als malignomverdächtig. Mittlerweile hat sich die Rolle des TRUS im Zusammenhang mit der Diagnostik des PC auf die Biopsiesteuerung reduziert. Zu gering ist die Sensitivität (17-57%) und zu gering die Spezifität (40-63%) dieses Verfahrens²¹. Verschiedene Studien zeigten das Hauptdefizit des TRUS, nämlich lokalisierte PC sicher zu identifizieren²⁹.

1.4.4 Prostatastanzbiopsie

Bei einem erhöhten Serum-PSA und/oder einem suspekten Tastbefund im Rahmen der DRU besteht die Indikation zur Prostatastanzbiopsie. Die Stanzbiopsie wird unter transrektaler sonographischer Kontrolle durchgeführt. Goldstandard war lange Zeit die im Jahre 1989 von Hodge entwickelte systematische, ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie³⁰. Da bei diesem Verfahren jedoch die periphere Zone, von der ca. 70% aller Prostatamalignome ausgehen, vernachlässigt wurde, mussten neue Biopsieverfahren entwickelt werden, um einen ausreichenden Aussagewert der Untersuchung zu erreichen³¹. Wenige Jahre nach Einführung der Sextantenbiopsie konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die falsch negativen Werte einer Biopsie nach diesem Verfahren bis zu 20% betragen^{32 33 34}. Als Standard gilt heute die Entnahme von mindestens 10 Stanzen unter besonderer Berücksichtigung

der peripheren Zone. Verschiedene Studien konnten dabei eine im Vergleich zur Sextantenbiopsie signifikant höhere Detektionsrate nachweisen^{35 36 37}.

Wenn jedoch bei bestehendem klinisch hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines PC die histopathologische Untersuchung diesen nicht bestätigt, sollte die Stanzbiopsie unter Einbeziehung der Transitionalzone wiederholt werden.

Unabhängig vom eingesetzten Stanzprotokoll muss bei einem negativen Ergebnis und unveränderten pathologischen PSA-Wert dem Patienten immer eine Kontrollbiopsie angeboten werden. Es handelt sich bei den entnommenen Proben nur um verhältnismäßig kleine Mengen des gesamten Prostatagewebes. Deshalb ist es möglich, dass die veränderten Areale bei der Biopsie nicht miterfasst wurden.

Bei wiederholtem negativem Ergebnis kann bei klinischem Verdacht eine Sättigungsbiopsie (Saturationbiopsie) durchgeführt werden. Sie erfolgt mit mindestens 20 Stanzen.

Grundsätzlich steigt die Tumordetektionsrate mit steigender Stanzzyylinderanzahl. In Studien konnten bei einer Anzahl von 15-45 Stanzzyylinder die Sensitivität um bis zu 35% erhöht werden³⁵. Jedoch ist die Auswirkung der erhöhten Detektionsraten auf Morbidität und Mortalität des PC, beziehungsweise die Quote deshalb unnötigerweise therapierter Patienten, noch nicht bekannt^{38 39}.

1.5 Pathologie

Nach Mostofi⁴⁰ wird das PC in vier Kategorien unterschieden:

- Das **latente PC**. Es wird post mortem bei der pathologischen Untersuchung der Prostata im Rahmen einer Autopsie gefunden. Es hat per definitionem nicht ursächlich zum Tode geführt und bei dem Verstorbenen zu Lebzeiten außerdem keine Symptome verursacht.
- Das **inzidente PC**. Es handelt sich hierbei um einen histologischen Zufallsbefund im Rahmen der Gewebeaufarbeitung von Resektaten, welche durch eine TURP oder durch eine offene Operation im Rahmen der Therapie einer BPH gewonnen wurden. Es handelt sich dabei meist um einen Tumor der zentralen Zone.
- Das **okkulte PC**. Diese Form des PC wird erst durch den Nachweis beziehungsweise durch die Symptome der Metastasen manifest. Der

Primärtumor ist hierbei asymptomatisch, und auch die DRU bleibt ohne positiven Tastbefund. Bewiesen wird es durch den immunhistochemischen Nachweis von PSA in den Metastasen.

- Das **klinisch manifeste PC**. In diesem Fall ist der Primärtumor oft rektal tastbar und letztlich durch eine Stanzbiopsie diagnostizierbar.

1.5.1 TNM-Klassifikation

Das Adenokarzinom der Prostata wird seit 1987 nach dem international einheitlichen TNM-System der Union International Contre le Cancer (UICC) klassifiziert. Voraussetzung für Diagnose und Klassifikation des PC ist die histopathologische Sicherung des Karzinoms, wobei nur Adenokarzinome in die Klassifikation einbezogen werden⁴¹. Das TNM-System der UICC liegt aktuell in deutscher Sprache in der 7. Auflage aus dem Jahre 2010 vor⁴². Es dient der Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der Ausdehnung des Primärtumors (T), des Befalls der regionalen Lymphknoten (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M).

Primärtumor (T)

- Tx Primärtumor ist nicht erfasst
- T0 Kein Hinweis für einen Primärtumor
- T1 Klinisch inapparenter Tumor ohne Tastbefund oder Erfassung durch bildgebende Verfahren
 - T1a Zufälliger Tumornachweis in weniger als 5% des resezierten Gewebes
 - T1b Zufälliger Tumornachweis in mehr als 5% des resezierten Gewebes
 - T1c Tumornachweis durch Feinnadelbiopsie
- T2 Tumor auf die Prostata beschränkt
 - T2a Tumorbefall von weniger als 50% eines Seitenlappens
 - T2b Tumorbefall von mehr als 50% eines Seitenlappens
 - T2c Tumorbefall von beiden Seitenlappen
- T3 Tumor über die Prostatakapsel ausgedehnt
 - T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
 - T3b Tumorbefall der Samenblasen
- T4 Tumor ist fixiert oder bricht in benachbarte Strukturen (außer den Samenblasen) ein: Blasenhal, externer Sphinkter, Rektum, M. levator und/oder Beckenwand

Regionale Lymphknoten (N)

Als regionale Lymphknoten werden beim PC alle Lymphknoten bezeichnet, die unterhalb der Bifurkation der A. iliaca communis liegen

- Nx Lymphknotenstatus ist nicht erfassbar
- N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in einem oder mehreren regionalen Lymphknoten

Fernmetastasen (M)

- Mx Fernmetastasen sind nicht erfassbar
- M0 Kein Nachweis von Fernmetastasen
- M1 Nachweis von Fernmetastasen
- M1a Nicht regionale(r) Lymphknoten
- M1b Knochen
- M1c Andere Fernmetastasen

1.5.2 Grading und Histopathologische Differenzierung

Der Begriff „Grading“ beschreibt die Dynamik des Tumorwachstums und ist ein Maß des histologischen Differenzierungsgrades und somit des Malignitätsgrades des Tumors. Es hat entscheidende Aussagekraft über die Prognose der Tumorerkrankung und bestimmt die individuelle Therapieplanung mit.

Histopathologisch handelt es sich beim PC in 95% der Fälle um ein Adenokarzinom. Selten (unter 10%) liegen ein Plattenepithelkarzinom, Transitionalzellkarzinom, Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung oder ein Sarkom vor. Eine Rarität sind Prostatametastasen anderer Primärtumoren⁴³.

Parameter, die zur Einteilung der Gradingstufen herangezogen werden, sind die histologische Ausdifferenzierung der Drüsen und der Grad der Kernaplasien. Für die Klassifikation eines Tumors sind hierfür immer die am wenigsten differenzierten Areale entscheidend^{5 44}. Der Differenzierungsgrad wird nach WHO wie folgt klassifiziert:

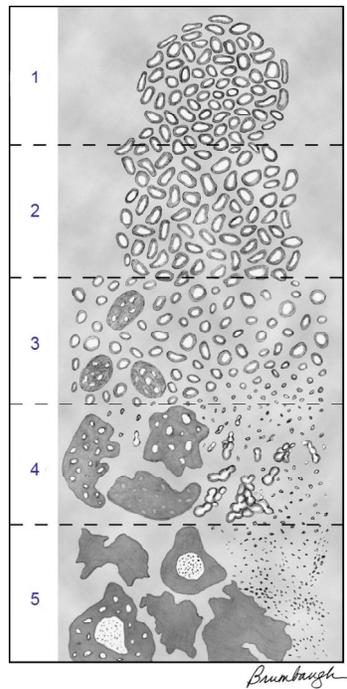
Grading	Differenzierungsgrad
G I	Hoch differenziert, geringe Kernatypie
G II	Wenig differenziert, mäßige Kernatypie
G III	Kribriiformes oder solides oder trabekuläres oder prostatic duct oder muzinöses Karzinom

Die heute international übliche Einteilung erfolgt nach dem Gleason-Score. Er basiert auf der Beurteilung des strukturellen Wachstumsmusters und der glandulären Differenzierung. Es ist das vom American National Cancer Institute empfohlene Gradingssystem^{45 46}. Der Gleason Score ist die Summe der zwei am häufigsten vorhandenen Gewebearten, die bei der histologischen Untersuchung der gewonnenen Stanzbiopsien nachgewiesen werden. Sie werden beide nach dem unten dargestellten Schema mit den Punktwerten 1-5 bewertet und miteinander addiert. Der Gleason Score liegt demnach zwischen mindestens 2 und maximal 10. Der Gleason-Score von 2-4 entspricht einem WHO-Grading Grad I, ein Gleason-Score von 5-7 entspricht Grad II und ein Gleason-Score von 8-10 hingegen Grad III. Ein niedriger Gleason-Score steht für eine hohe Differenzierung des Tumors und geht folglich mit einer besseren Prognose einher. Ein höherer Gleason-Score hingegen, der für eine geringere Differenzierung steht, geht mit einer schlechteren Prognose einher.

Punktwerte für den Gleason Score^{41 45}:

- Gleason 1** Umschriebene Knoten von einheitlichen, einzelnen, enggepackten und glatt begrenzten Drüsen.
- Gleason 2** Drüsen eher locker angeordnet, aber immer noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma.
- Gleason 3** Tumor infiltriert das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber abgrenzbare Einheiten.
- Gleason 4** Die Drüsen sind nicht länger einzeln und abgegrenzt, sondern scheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen.
- Gleason 5** Aufhebung der glandulären Differenzierung. Die Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen.

Abbildung 2



Mikroskopisches Bild der histopathologischen Einteilung nach Gleason⁴⁵

1.6 Strahlentherapie

Als radioonkologische Therapieverfahren kommen die perkutane Radiatio und die interstitielle Brachytherapie zum Einsatz.

1.6.1 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Bestrahlung mit kurativem Therapieansatz ist eine alternative Behandlungsmöglichkeit zur radikalen Prostatektomie (RPE) beim organbegrenzten PC. Eine weitere Indikation für die perkutane Bestrahlung ist die adjuvante Therapie nach RPE und R1-Situation und/oder kapselüberschreitendem Karzinomwachstum. Bei der perkutanen Bestrahlung gibt es zwei verschiedene Verfahren, die im klinischen Alltag zum Einsatz kommen:

Bei der **3D-konformalen Bestrahlung (3D-CRT)** wird für jeden Patienten ein Bestrahlungsplan auf Grundlage eines CT-Datensatzes vom Becken in exakter Behandlungsposition erstellt. Auf diese Weise können das Zielvolumen und die gesunden benachbarten Organe dargestellt und die Dosis berechnet werden. Zu diesen Organen gehören Blase, Rektum, Analkanal und die Hüftgelenke. Die

Dosisbelastung kann in Form eines Dosis-Volumen-Histogramms für jedes Organ und das Zielgebiet dargestellt werden.

Bei der 3D-CRT werden mehrere Strahlen aus unterschiedlichen Richtungen eingesetzt. Das Zielorgan befindet sich hierbei im Überschneidungsbereich aller Strahlen. So kann eine hohe Strahlendosis am Zielorgan und eine relativ geringe Strahlenbelastung in den angrenzenden Organen erzielt werden, die nicht im Überschneidungsbereich liegen. Das PC wird derzeit üblicherweise mit einer Strahlendosis von insgesamt 72-76 Gy in 3D-CRT behandelt^{47 48}.

Die **intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)** ist eine weitere Bestrahlungstechnik, die in der Bundesrepublik mittlerweile in den meisten Zentren zur Verfügung steht. Sie ermöglicht im Vergleich zur 3D-CRT eine weitere Dosisescalation ohne eine erhöhte Strahlentoxizität. Mit der IMRT ist es möglich, Strahlendosen von 76 bis 86 Gy zu applizieren. Cahlon et al. berichteten 2008 von 478 Patienten, die mit einer ultrahohen Dosis von 86,4 Gy bestrahlt wurden. Dabei traten bei keinem der Patienten Grad 3 oder 4 Akutnebenwirkungen des GI-Traktes auf. Grad 2 Akutnebenwirkungen traten bei 8% (gastrointestinal) bzw. 22% (urogenital) der Patienten auf. Grad 2 Spät komplikationen hingegen beklagten 3% bzw. 13% der Patienten. Das 5-Jahres- PSA-rezidivfreie Überleben betrug 98%, 85%, bzw. 70% für die drei Risikogruppen⁴⁹.

Komplexe geometrische Figuren, wie zum Beispiel die nach dorsal konkav geformte Prostata, können durch Modulation der Lamellenkollimatoren und der Strahlungsintensität gegenüber den Nachbarorganen abgegrenzt bestrahlt werden. Dies ist in Bezug auf die perkutane Radiatio der Prostata von besonderem Interesse, da ihr das Rektum, ein sehr strahlensensibles Organ, direkt nach dorsal anliegt und von der Prostata semizirkulär umschlossen wird. Auch für die IMRT wird eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung vorgenommen⁵⁰.

Auf Grund der Komplexität einer IMRT ist es für ihre Durchführung essentiell, die Patienten bei der CT-gesteuerten Planung sorgfältig zu lagern und bei den jeweiligen Bestrahlungssitzungen auf eine exakte Repositionierung zu achten. Dies begünstigt ein ideales Therapieergebnis und eine möglichst geringe Toxizität. Bei Planung und Durchführung der Radiotherapie muss zum Beispiel auch bedacht werden, dass es auf Grund von unterschiedlichen Füllungen des Rektums zu einer bis zu 1 cm

großen Abweichung der Position der Prostata in craniocaudaler und anteroposteriorer Richtung kommen kann^{51 52}.

1.6.2 Nebenwirkungen der perkutanen Bestrahlung

Die im Rahmen einer Bestrahlung auftretenden Nebenwirkungen werden als **Frühnebenwirkungen** bezeichnet, wenn sie innerhalb von 90 Tagen nach Therapie auftreten. Alle später als 90 Tage auftretenden Nebenwirkungen sind als Spätnebenwirkungen definiert. Auf Grund der anatomischen Nähe zur Blase und zur Urethra kann es zu Pollakisurie, Dysurie, Nykturie sowie zur Mikro- oder Makrohämaturie kommen. Nicht nur die ableitenden Harnwege stehen im Vordergrund der Akutnebenwirkungen, sondern auch gastrointestinale Nebenwirkungen. So kann es im Rahmen der perkutanen Radiatio zur sigmoidorektalen Mukositis sowie zu rektalen Blutungen, Diarrhoen und Tenesmen kommen. Die Akutnebenwirkungen klingen in der Regel 2-4 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie ab. Kupelian et al.⁵³ veröffentlichten 2007 ihre Ergebnisse für 770 Patienten mit lokal begrenztem PC, die in IMRT-Technik mit 70 Gy bestrahlt wurden. Die Gesamtzahl von Patienten, die urogenitale Akutnebenwirkungen erlitten, lag bei 66% für Grad 1 und 2 und bei 1% für Grad 3 und 4. Zu Grad 1 bis 2 Akutkomplifikationen des Kolons und des Rektums kam es in 49%. Höhergradige kolorektale Nebenwirkungen wurden keine festgestellt.

Spätnebenwirkungen sind eher selten und wenn, dann meist von geringer Schwere. Sie können sich auch erst viele Jahre nach Ende einer Radiatio manifestieren. Es kann zu Impotenz, Miktions- und Defäkationsstörungen, Inkontinenz und rektalen Blutungen kommen. Storey et al. berichteten von 14-21% Grad 2 rektalen Spätkomplifikationen⁵⁴. Nebenwirkungen, die operativ therapiert werden müssen, wie zum Beispiel Fisteln der Beckenorgane oder Darmstenosen, sind sehr selten. Bei Kupelian et al. lag der Gesamtanteil der Patienten, die eine Grad 3-4 Spätnebenwirkung des Urogenitaltraktes erlitten, bei 0,1%. Grad 1-2 erlitten 9,4% der Patienten. Unter den chronischen urogenitalen Komplikationen ist besonders das gehäufte Auftreten von Harnröhrenstrikturen bei Patienten, die vor einer external beam radiation therapy (EBRT) eine TURP erhielten, zu erwähnen. Sandhu et al. berichten, dass 4% der Patienten nach 3D-konformaler Radiatio, die zuvor eine TURP erhielten, eine Harnröhrenstriktur entwickelten⁵⁵.

1.6.3 Lagerungsabweichungen bei der perkutanen Radiotherapie

Man unterscheidet inter- und intrafraktionelle Lagerungsabweichungen. Erstere bezeichnen Abweichungen der Patientenposition zwischen den täglich durchgeführten Bestrahlungen, letztere die Abweichungen während einer Bestrahlungssitzung. Die Patienten werden auf dem Bestrahlungstisch in Rückenlage positioniert. Dabei werden die Knie ca. 30° gebeugt und durch eine Knieschiene fixiert. Hautmarkierungen werden in Projektion auf das Isozentrum - dies ist der Überschneidungsbereich der Strahlenachsen - am Patienten ventral des Os pubis und seitlich auf Höhe der Hüftköpfe angebracht. Diese Hautmarkierungen werden dann mit drei horizontalen und sagittalen Lasern, die durch das Isozentrum laufen, in Übereinstimmung gebracht, um den Patienten täglich in der gleichen Lage zu positionieren. Zur Überprüfung der Lagerung werden regelmäßige Feldkontrollaufnahmen von ventral (entspricht 0° Gantryposition) und seitlich (entspricht 90° Gantryposition) angefertigt. Mit deren Hilfe wird die Soll- mit der Ist-Position des knöchernen Beckens verglichen. Abweichungen werden dokumentiert und gegebenenfalls korrigiert.

Auf den Feldkontrollaufnahmen sind vor allem die knöchernen Strukturen des Beckens sichtbar. Diese können dann mit den während des Planungs-CT's angefertigten Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) verglichen werden. Die DRR entstehen auf Basis des Planungs-CT und werden für einen Einstrahlwinkel von 0° sowie 90° berechnet (vgl. Kapitel 3.3). Abweichungen des knöchernen Beckens können so registriert und die Lagerung des Patienten so korrigiert werden. Diese Form der Qualitätssicherung im Rahmen der EBRT wird in allen Zentren durchgeführt, unabhängig davon, welche Bestrahlungstechnik verwendet wird.

In der modernen Strahlentherapie gehen inzwischen allerdings die Bemühungen, eine optimale Lagerungsqualität zu erreichen, weiter. Verschiedene Verfahren der Image Guided Radiotherapy (IGRT) wurden untersucht und auch schon routinemäßig eingesetzt, mit dem Ziel, die Lage der Prostata selbst bildtechnisch zu erfassen. Bei dieser Möglichkeit werden röntgendichte Marker in die Prostata implantiert. Vor jeder Bestrahlung kommt, je nach IGRT-Technik, ein bildgebendes Verfahren (Portal Image, Röntgen oder CT) zum Einsatz, auf welchem die Marker sichtbar sind. Durch Korrektur der Markerposition (und damit auch der Patientenposition) kann die Abweichung der Prostatalage minimiert werden. Andere

Arten der IGRT verwenden Ultraschallsysteme, Computertomographien oder elektronische implantierte Marker um die Prostataposition zu verifizieren.

Bislang veröffentlichten drei Autoren Publikationen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und der Lagerungsgenauigkeit von PC- Patienten, die eine perkutane Radiatio erhielten, beschäftigten. Wong et al. untersuchten Zusammenhänge zwischen Fettleibigkeit und den interfraktionellen Organbewegungen sowie das daraus resultierende biochemische Versagen. Sie zeigten in ihrer Untersuchung, dass eine starke Korrelation zwischen Fettleibigkeit und Abweichungen in laterolateraler Richtung nachweisbar war⁵⁶. Millender et al. untersuchten den Lagerungsfehler und die Organbewegung an einem sehr kleinen Patientengut (n = 3) krankhaft adipöser Patienten⁵⁷. Sie fanden dabei heraus, dass der mittlere bzw. mediane Lagerungsfehler auf der laterolateralen und craniocaudalen Achse deutlich größer war als bei Patienten in vorherigen Studien, bei denen ein nicht vergleichbar adipöses Patientengut untersucht wurde. Bei der Betrachtung der Organbewegung fanden sich jedoch deutlich kleinere Abweichungen. Thomson et al. untersuchten hingegen die intrafraktionellen Organbewegungen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die intrafraktionellen Organbewegungen der Prostata bei Patienten auf der craniocaudalen Achse mit steigendem Body Mass Index (BMI) abnimmt⁵⁸.

2 Ziel dieser Arbeit

Gegenstand dieser Arbeit ist, den Einfluss definierter medizinischer Faktoren oder Erkrankungen von PC-Patienten hinsichtlich der Genauigkeit der Lagerung zu prüfen. Geprüft wurde der Einfluss

- des BMI
- von Schmerzen während der Therapie
- psychomotorischer Agitation bzw. Hemmung.

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Akutnebenwirkungen einerseits sowie dem BMI bzw. den Lagerungsgenauigkeiten andererseits besteht.

3 Methodik und Material

Für die Durchführung dieser Arbeit wurden Daten von insgesamt 144 Patienten retrospektiv erfasst, die aufgrund eines PC in der Klinik für Radioonkologie der Charité Campus Mitte (CCM) behandelt wurden. Diese Patienten wurden in IMRT-Technik, abhängig von ihrem individuellen Risikoprofil (nach Partin), mit einer Gesamtdosis von maximal 68,4 Gy bis 73,8 Gy und einer Einzeldosis von 1,8 Gy bestrahlt. Die Dosis wurde im klinischen Zielvolumen auf 2,0 Gy pro Fraktion und eine Gesamtdosis von 76,0 Gy bis 82,0 Gy erhöht. Die Radiatio wurde an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von ca. acht Wochen, mit insgesamt bis zu maximal 41 Fraktionen, durchgeführt.

Zum Zweck der Datenerhebung wurden die so genannten Feldkontrollaufnahmen (Portal Imaging Bilder (s. u.)) der Patienten ausgemessen, um die Genauigkeit der Lagerung der Patienten während der Bestrahlungssitzungen zu beurteilen. Im Anschluss folgte eine Analyse der Lagerungsgenauigkeit in Abhängigkeit vom BMI, von Schmerzereignissen unterschiedlicher Genese zum Zeitpunkt der Bestrahlung und von ausgewählten Erkrankungen, die mit einer psychomotorischen Hemmung oder Agitation einhergehen können, sowie der Akuttoxizitäten.

3.1 Technische Ausstattung

In der Klinik für Strahlenheilkunde des CCM wird die IMRT der Prostata derzeit mit einem dynamic Multi Leaf Collimator (dMLC) in so genannter „sliding window technique“ durchgeführt. Dieses IMRT-Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Lamellenposition jeder einzelnen Lamelle während der Bestrahlung kontinuierlich verändert wird.

Das 3D-konformale Bestrahlungssystem, in welches das IMRT-System integriert ist, besteht aus einem *Marconi CT* und zwei *Marconi AcqSim Workstations*, welche für die digitale Simulation, Konturierung und zur Berechnung und Erstellung der digitalen Rekonstruktion (DRR) genutzt werden. Für die Planungssimulation wird ein *Ximatron CX Simulator* verwendet, die Dosisberechnung erfolgt mit zwei *Cadplan® v6.35 Workstations*. Die Bestrahlung erfolgt an drei *Varian Linacs* (6 und 20 MV

Photonen), welche alle über einen 52-leaf Multi Leaf Kollimator sowie einen *Mark2 LC250® Portal Imager* verfügen.

Für die Berechnung der dynamischen IMRT-Bestrahlungsfelder sind die Arbeitsstationen mit der Eclipse®-Software zur inversen Bestrahlungsplanung ausgestattet. Zur Planung der Lamellenpositionen des dMLC wird der *Leaf Motion Calculator* genutzt⁵⁹.

3.2 Klinische Qualitätssicherung

Zur klinischen Qualitätssicherung gehörte zum einen die Auswahl des für den Patienten passenden Therapieverfahrens (IMRT vs. 3D-CRT) sowie ein Protokoll zur Durchführung der Planung und Bestrahlung, das helfen sollte, interfraktionelle Positionierungsabweichungen zu minimieren.

Die IMRT war in der Regel den Patienten vorbehalten, welche die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

Alter < 70 Jahre (bzw. Lebenserwartung von mind. 10 Jahren)

BMI < 30

Karnofsky-Index > 80%

Keine Voroperation an der Urethra

Ausreichend gute Compliance

Sofern der Patient sich für die IMRT nach den o. g. Kriterien eignete und eine Therapie in IMRT-Technik anzustreben war, wurde im Rahmen der CT-gestützten Bestrahlungsplanung (CT-Schichtdicke 4 mm) eine „worst-risk“ Kalkulation durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde der Enddarm des Patienten mit einem Klyisma entleert. Da ein stuhlgefülltes Rektum sich dorsal in Richtung Os Sacrum dehnt, kommt es dabei zur Schonung der Rektumhinterwand. Unter Einbeziehung der errechneten ungünstigsten Planungsdaten konnte so eine Schonung des Rektums erfolgen.

Aufgrund der anatomischen Nähe der Prostata zur Blase, deren Füllungsvolumen stark variieren kann, musste darauf geachtet werden, dass die Füllungsvolumina sich zu jeder Bestrahlungsfraction konstant verhielten. Zu diesem Zweck wurden die

Patienten 30 bis 45 Minuten vor der Bestrahlungsplanung und vor jeder Bestrahlungsfraction gebeten, ihre Blase zu leeren und im Anschluss 500-750 ml Wasser zu trinken. Sie wurden angewiesen, das zu sich genommene Flüssigkeitsvolumen bis zum Abschluss der jeweiligen Planungs- oder Bestrahlungssitzung bei sich zu halten. Um standardisierte Bedingungen zu erzielen, wurden die Patienten nach Beendigung der jeweiligen Bestrahlungsfraction außerdem gebeten, das zurückgehaltene Urinvolumen in einen Messbecher zu entleeren, damit das Personal die jeweiligen Volumina mit dem Blasenvolumen des Planungs-CT vergleichen konnte. So konnte zum Zweck einer stets gleich gefüllten Blase und damit verbunden einer Minimierung der Prostatalagevariation bei Bedarf die Trinkmenge angepasst werden, falls dies auf Grund des Vergleichs der Volumina erforderlich wurde.

Die Lagerungsgenauigkeit, die in Abhängigkeit verschiedener Faktoren Gegenstand dieser Arbeit ist, wurde unter anderem durch eine Beinschiene (Kneefix™ von Sinmed, Reeuwijk, Niederlande) begünstigt, die auf dem Bestrahlungstisch unter die Beine des sich in Rückenlage befindenden Patienten gelegt wurde. Die Keilform der Kneefix™ Beinschiene und die durch diese entstehende konkave Beinstellung des Patienten führte zu einer Abflachung der Lendenwirbelsäule und verringerte den Tonus in der dorsocruralen Muskulatur. Dies gewährleistete eine bessere Stabilität und Reproduzierbarkeit der Patientenposition ohne die Notwendigkeit der Patientenfixierung, was nicht unwesentlich den Patientenkomfort förderte⁶⁰.

Die im Rahmen der Therapieplanung erforderliche Konturierung der Zielvolumina geschah auf Grundlage der Planungs-CT. Blase, Rektum, Rektumhinterwand und Hüftköpfe wurden wegen der unterschiedlichen Strahlensensibilität getrennt voneinander konturiert.

Die Konturierung des Clinical Target Volume (CTV) erfolgte unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten, welches mit Hilfe der Partin Tafeln beurteilt wurde. So wurden alle Patienten in vier verschiedene Risikogruppen aufgeteilt. Risikogruppe 1 zeichnet sich durch ein geringes Risiko für ein transkapsuläres Wachstum aus. Das zugehörige CTV beschränkt sich auf die Prostata. Bei Patienten der Risikogruppe 2 liegt ein mittleres Risiko für ein transkapsuläres Risiko vor. Das zugehörige CTV besteht aus Prostata sowie einem 5

mm breiten periprostatiscen Saum. Risikogruppe 3 zeichnet sich durch ein hohes Risiko für ein transkapsuläres Wachstum und ein geringes Risiko für einen Samenblasenbefall aus. Risikogruppe 4 weist sowohl ein hohes Risiko für einen transkapsulären Befall als auch für einen Samenblasenbefall auf. Das CTV der beiden letzten Gruppen bestand aus Prostata, periprostatiscem Saum bis zur Beckenwand sowie der Samenblasenbasis bei Risikogruppe 3 bzw. der gesamten Samenblase bei Risikogruppe 4.

Vor dem Hintergrund möglicher inter- und intrafraktioneller Bewegungen des CTV und der Möglichkeit von Ungenauigkeiten bei der Lagerung von Patienten musste das Planning Target Volume (PTV) definiert werden. Es wurde als CTV und einem zusätzlichen Sicherheitssaum von 10 mm in allen Ebenen definiert. Lediglich in Richtung Rektum wurde eine geringere Distanz von 6 mm gewählt. Da sich das CTV auf Grund von Lagevariationen im Bereich des für das PTV definierten Sicherheitssaumes befinden sollte, wurde dieses im Sinne eines integrierten Boosts mit einer höheren Dosis bestrahlt. Als Einzelfractionen wurden 1,8 Gy für das PTV, für das CTV hingegen 2,0 Gy definiert.

Als Toleranzdosen für die Risikoorgane galten folgende Grenzwerte: Weniger als 50% des Harnblasenvolumens durfte mit mehr als 70 Gy, weniger als 25% des Rektums mit mehr als 70 Gy, weniger als 2% der Rektumhinterwand mit mehr als 65 Gy und weniger als 10% der Femurkopfvolumina mit mehr als 52 Gy belastet werden.

Die Bestrahlung in IMRT-Technik entspricht einer Bestrahlung mit fünf Feldern, welche in einem Winkel von 45°, 105°, 180°, 225° und 315° auf das Zielvolumen gerichtet sind. Im Vergleich dazu besteht die herkömmliche 3D-konformale Technik aus vier sich im rechten Winkel direkt gegenüberliegenden Feldern. Mit Hilfe der Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse® wurden mit bestimmten Algorithmen, auf Grundlage der individuellen Zielvolumina, bei spezieller Beachtung der oben genannten Toleranzdosen der besonders strahlensensiblen Nachbarorgane, die Fluenzmatrizen der fünf Strahlenfelder kalkuliert. Diese für die IMRT speziellen Planungskalkulationen werden auch als „inverse Bestrahlungsplanung“ bezeichnet, da die Software die Kalkulation aus Sicht der optimierten Risikoorganschonung kalkuliert, also den Bestrahlungsplan von „hinten“ oder auch invers optimiert.

3.3 Electronic Portal Images und Lagerungsgenauigkeit

Auf Basis des Planungs-CT wurden sog. Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) erzeugt und für einen Einstrahlwinkel von 0° sowie 90° berechnet. Sie wurden während der Bestrahlungssitzungen dazu verwendet, eine Kontrolle der Patientenposition durchführen zu können, wobei die DRR die Soll-Position darstellten.

Um die Genauigkeit der Patientenlagerung zu beurteilen, zu sichern und um ggf. vor einzelnen Bestrahlungssitzungen Korrekturen durchführen zu können, wurden in regelmäßigen Abständen (Tag 1, 2 und 3 der Bestrahlungsreihe, danach wöchentlich) vor den einzelnen Bestrahlungssitzungen elektronische Feldkontrollaufnahmen (electronic portal images – EPI) angefertigt. Diese fungierten in diesem System der Qualitätssicherung als Ist-Position und wurden mit den berechneten DRR der Planungs-CT verglichen. Bei Abweichung von mehr als 3 mm in einer oder mehreren Richtungen wurde daraufhin eine Korrektur der Patientenposition vorgenommen. Die EPIs wurden mittels *Mark2 LC250® portal imager* hergestellt, welcher am Linearbeschleuniger befestigt ist. Er verfügt über eine Platte, welche mit amorphem Silizium beschichtet ist, auf der die EPI durch Bestrahlung niedriger Intensität und kurzer Bestrahlungsdauer digital erzeugt und in ein Bild umgerechnet wurden.

Die EPI und die DRR wurden im Varis Vision System archiviert und für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit genutzt. Dabei wurden prominente Knochenpunkte in den DRR und EPI ausgewählt, deren Position anhand der programminternen Messanwendungen auf eine Nachkommastelle im Millimeterbereich genau bestimmt wurde.

Für die Durchführung der Ausmessung dienten für die laterolaterale (LL-) Achse die beiden Facies symphysiales pubis. Für die Ausmessung der Lagerungsgenauigkeit der craniocaudalen (CC-) Achse wurden die Unter- und Oberkante der Symphysis pubis und die Unterkante des Ramus inferior ossis pubis genutzt. Für die Ausmessung der Abweichung der anteroposterioren (AP-) Achse diente das Tuberculum pubicum und das Tuber ischiadicum.

Nachdem die Lagerungsabweichungen nach oben genanntem Procedere für jede Sitzung, bei der ein EPI angefertigt wurde, ausgemessen worden waren, konnte für

jeden Patienten und jede Achse der Mittelwert und der Median berechnet werden. Im Anschluss wurden die Standardabweichungen (SD) für jeden Patienten und jede Achse als Maß der Streuung bestimmt. In den relevanten Studien, die sich mit der Lagerungsgenauigkeit in der Radiotherapie des PC beschäftigt haben, wird vor allem die SD verwendet, da das arithmetische Mittel und der Median nur bedingt einen nützlichen Parameter für die Fragestellung darstellen. Dies liegt darin begründet, dass insbesondere die einzelnen Lagerungsabweichungen positive und negative Werte annehmen können und damit verschiedene Richtungen repräsentieren und sich die Werte somit im arithmetischen Mittel ausgleichen, sofern kein systematischer Fehler vorliegt. Zielführender ist daher, die SD als Maß der Streuung zu verwenden.

Als systematischer Fehler werden in der Wissenschaft Messfehler bezeichnet, die sich bei wiederholter Messung nicht im Mittel aufheben. Diese können beispielsweise durch nicht korrekt geeichte Messgeräte generiert werden. Hingegen werden Messfehler, welche sich bei wiederholter (in der Theorie unendlich häufiger) Messung im Mittel ausgleichen, als zufällige Fehler bezeichnet.

3.4 Fragebogen

Um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Kriterien und den ermittelten SD der Lagerungsgenauigkeit prüfen zu können, wurde den Patienten ein Fragebogen zugesandt.

Zur Berechnung des Body-Mass-Indexes nach der Formel:

$BMI = m/l^2$, wobei m die Körpermasse (in Kilogramm) und l die Körpergröße (in Metern) angibt, wurde nach Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Radiatio gefragt. Zusätzlich wurden den Patienten diverse Fragen nach dem Multiple-Choice-Verfahren gestellt.

Insbesondere wurden die gängigen Akuttoxizitäten abgefragt. Der Patient konnte hierzu auf einer Nummernskala von 0-3 angeben, ob er während der Radiatio beispielsweise keine Dysurie (0), eine geringe Dysurie (1), eine mäßige Dysurie (2) oder eine starke Dysurie (3) erlitten hatte.

Der Fragebogen erfasste weiterhin die im Zusammenhang mit einer Radiotherapie üblichen Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes sowie des Gastrointestinaltraktes. Hierzu gehören:

- Urogenital: Blasenkrämpfe, Dysurie, Pollakisurie, Makrohämaturie, Nykturie, Blaseninkontinenz, erektile Dysfunktion, Libidoverlust
- Gastrointestinal: Abdominelle Schmerzen, schmerzhafte Defäkation, Obstipation, Diarrhoe, Hämorrhoiden, Stuhlinkontinenz, blutiger Stuhlgang, rektale Fistelbildung

Außerdem wurden die Patienten gefragt, ob bei ihnen während der Bestrahlungssitzungen aus irgendwelchen Gründen Schmerzen aufgetreten waren. Um bei ausreichender Datenlage gegebenenfalls nicht nur eine Aussage zu treffen, ob eine Korrelation zwischen Schmerzereignissen während der Bestrahlung und der Lagerungsgenauigkeit besteht, sondern um ggf. auch Aussagen über die Zusammenhänge abhängig von der Intensität der Schmerzereignisse zu treffen, wurden weitere Details zu diesem Thema abgefragt. Die Patienten wurden ferner gebeten, Angaben über das größte Schmerzereignis auf einer numerischen Skala von „0-10“ anzugeben, wobei „0“ kein Schmerz und „10“ den stärksten vorstellbaren Schmerzgrad darstellten. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten, Aussagen darüber zu machen, welche Schmerzintensität auf o. g. Skala die häufigste Schmerzintensität darstellte, falls häufiger als nur während einer Sitzung Schmerzen aufgetreten waren. Ferner wurden die Patienten gebeten, die geschätzte Anzahl von Sitzungen anzugeben, während derer die am häufigsten aufgetretene Schmerzintensität vorgeherrscht hatte. Zuletzt sollten die Patienten zu diesem Themenkomplex angeben, falls Schmerzen während der Bestrahlung auftraten, ob sie subjektiv den Eindruck hatten, dass sie deshalb mehr Mühe gehabt hätten, in vorgeschriebener Lagerungsposition zu verharren. Hierfür konnten die Patienten zum einen ihre Angaben mit „ja“ und „nein“ machen; falls die Patienten mit „ja“ antworteten, konnten sie ihren subjektiven Eindruck mit einem kurzen Freitext genauer beschreiben.

Um weitere Fragestellungen bezüglich der Lagerungsgenauigkeit zu formulieren, wurden die Patienten außerdem gebeten, mit „ja“ oder „nein“ anzugeben, ob eine der

folgenden neuropsychiatrischen Erkrankungen bestanden hatten, da diese ggf. mit einer psychomotorischen Hemmung bzw. Agitation einhergehen und dann Auswirkungen auf die Lagerung haben können:

- Depression
- Schlafstörungen
- Angstzustände
- Essstörungen
- Klaustrophobie

Im Weiteren wurden die Patienten auch gebeten, mit „ja“ bzw. „nein“ anzugeben, ob orthopädische oder noch nicht genannte neurologische Erkrankungen vorlagen. Diese Frage wurde bewusst allgemein gehalten, da es den Rahmen des Fragebogens gesprengt hätte, alle neuropsychiatrischen Erkrankungen einzeln abzufragen, die eventuell eine Veränderung der Psychomotorik verursachen könnten, insbesondere, da es sich hierbei um eine Nebenfrage handelte. Nach orthopädischen Grunderkrankungen wurde gefragt, da es sich um einen der am häufigsten zu Schmerzsyndromen führenden Erkrankungskomplex handelt und sich dadurch eventuell zum Themenkomplex „Schmerzen“ weitere Fragestellungen ergeben könnten.

3.5 Statistik

Die Daten wurden in Microsoft Excel 2003 dokumentiert und überwiegend in Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 statistisch berechnet.

Zur Prüfung, ob die verschiedenen Parameter normalverteilt waren, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt.

Die Berechnung der Korrelation quantitativer Variablen wurde, sofern die abhängigen Variablen normalverteilt waren, nach der bivariaten Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall Tau berechnet.

Zur Prüfung, ob es Unterschiede in den verschiedenen BMI-Gruppen in Bezug auf einen bestimmten Parameter gab, welcher einer Normalverteilung entsprach, beispielsweise die SD der Lagerungsungenauigkeit, wurde ein t-Test durchgeführt. Bei der Berechnung von Unterschieden zwischen diesen Gruppen in Bezug auf einen Parameter, welcher nicht einer Normalverteilung entsprach, wurde als statistischer Test der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Verlässlichkeit der erhobenen Messdaten wurde durch eine Intraobserver Reliabilitätsprüfung überprüft. Hierfür wurde von 28 Patienten, also ca. von 20% des Patientenguts, nach einigen Monaten eine erneute Messung der Lagerungsabweichungen nach demselben Procedere und durch denselben Untersucher durchgeführt. Dadurch sollte festgestellt werden, ob die EPI, welche teilweise aufgrund der groben Auflösung in Bezug auf die Knochenpunkte nicht immer leicht zu interpretieren waren, ein für die Fragestellung ausreichend verlässliches Material darstellten. Dazu wurden nach Bland und Altmans⁶¹ die Intraclass-Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Messreihen im Softwareprogramm „BiAS für Windows Version 9.14“ berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $p = 0.05$ festgelegt.

Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und das Konfidenzintervall, welches mit 95% festgelegt wurde, bestimmt. Für die graphische Darstellung wurden Tabellen, Box-Plots und Scatterplot-Diagramme sowie Diagramme zur Darstellung von Konfidenzintervallen und Normalverteilungen gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Das Patientengut bestand aus 144 (n = 144) Patienten, die in der Klinik für Radioonkologie des CCM im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 15.09.2004 aufgrund eines PC in IMRT-Technik bestrahlt wurden.

64, 52 und 28 der 144 Patienten hatten ein Karzinom der niedrigen, intermediären beziehungsweise hohen Risikogruppe. Das T-Stadium variierte zwischen 1b und 3b. 54 der 144 Patienten wurden außerdem mit einer Hormonentzugstherapie behandelt.

Tabelle 1 - Deskriptive Statistiken des Patientenguts

	BMI bei Rtx	Dosis (Gy)	Gleason	PSA (ng/ml)	Alter
N (gültig)	140	144	144	144	144
N (fehlend)	4	0	0	0	0
Mittel	25,8	79,7	6,0	12,3	72,5
Median	25,3	80,0	6,0	8,5	73,3
SD	3,8	3,2	1	15,4	5,6

BMI = Body Mass Index in kg/m^2 , Dosis in Gy, PSA = Prostata Spezifisches Antigen in ng/ml, SD = Standardabweichung

4.2 Normalverteilung

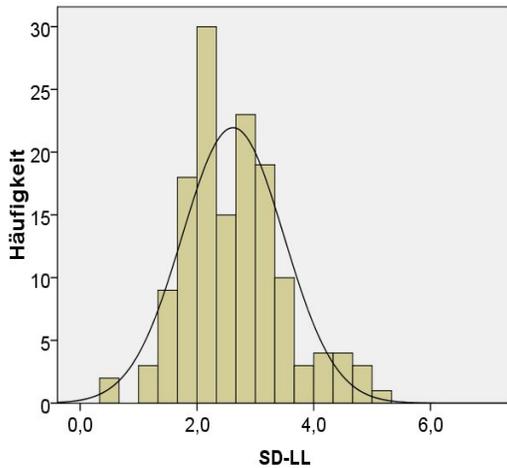
Zur statistischen Analyse von Variablen und um in diesem Zusammenhang die richtigen statistischen Tests zu wählen, ist zunächst zu prüfen, ob die erhobenen Daten normalverteilt sind. Viele statistische Testverfahren setzen voraus, dass die Stichproben normalverteilt sind. Daher wurden die Testvariablen Standardabweichungen, BMI, psychische Grunderkrankungen, Akuttoxizitäten und Schmerzen während der Radiatio dem Kolmogorov-Smirnov Test unterzogen. Dabei ergab sich eine Normalverteilung für die Standardabweichungen der Lagerungsungenauigkeit, da der p-Wert im Kolmogorov-Smirnov Test nicht signifikant war. Für die Variablen BMI, psychische Grunderkrankungen, Akuttoxizitäten und Schmerzen während der Radiatio war der p-Wert $< 0,05$; damit ergab sich für diese Variablen keine Normalverteilung (s. Tabelle 2):

Tabelle 2 - Kolmogorov-Smirnov Test

	SD-LL	SD-CC	SD-AP	BMI	Psyche	Akuttox.	Schmerzen
N	144	144	144	140	120	119	122
Mittel	2,6	2,8	2,7	25,79	0,17	4,04	0,09
SD	0,9	1,1	1,2	3,79	0,51	3,2	0,29
p-Wert	0,472	0,42	0,38	0,004	0	0,01	0

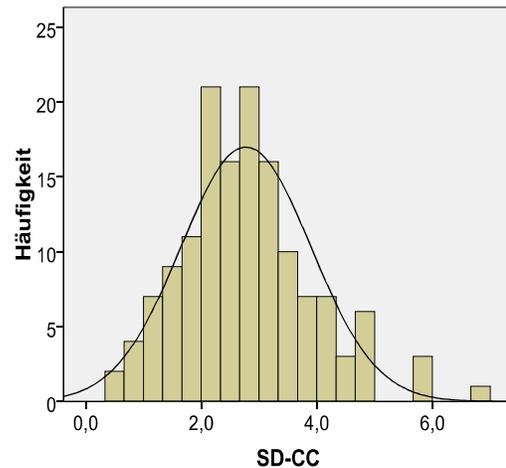
SD-LL, SD-CC und SD-AP = Standardabweichung der laterolateralen, craniocaudalen und anteriposterioren Achse in mm; BMI = Body Mass Index in kg/m²; Psyche, Schmerzen und Akuttoxizitäten: Addition der Punktwerte

Abbildung 3 - Verteilungskurve der SD-LL



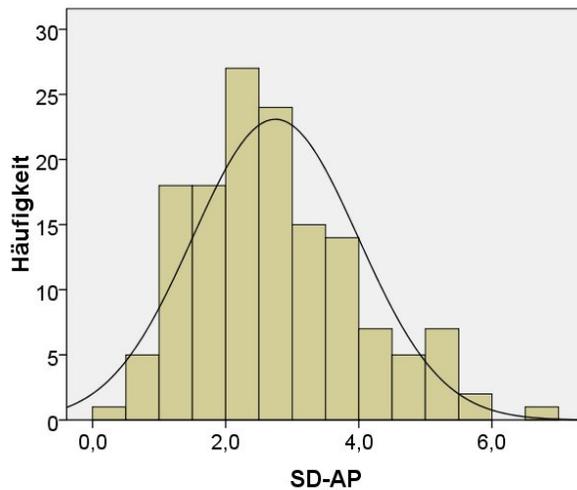
SD-LL = Standardabweichung der laterolateralen Achse in mm

Abbildung 4 - Verteilungskurve der SD-CC



SD-CC = Standardabweichung der craniocaudalen Achse in mm

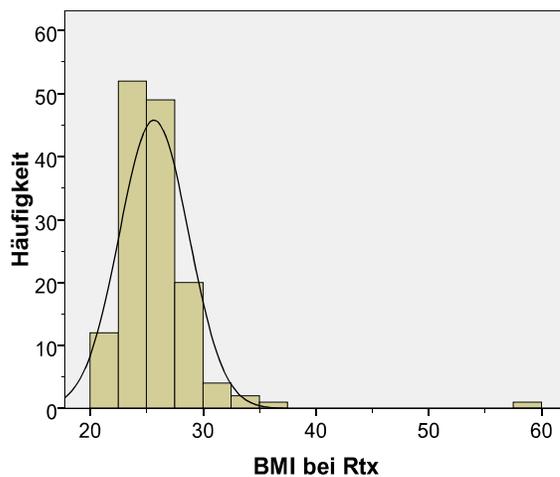
Abbildung 3 - Verteilungskurve der SD-AP



SD-AP = Standardabweichung der anterioposterioren Achse in mm.

Die Verteilungskurve der Variable „BMI bei Radiatio“ ist auf Grund eines einzelnen Patienten mit einem BMI > 58 nicht normalverteilt. Nach Entfernung dieses einzelnen BMI-Wertes steigt der p-Wert im Kolmogorov-Smirnov Test von 0,004 auf 0,313 und wird damit nicht signifikant, was einer Normalverteilung entspricht.

Abbildung 6 - Verteilungskurve des BMI



BMI bei Rtx = Body Mass Index zum Zeitpunkt der Radiatio in kg/m^2

4.3 Mittlere Beträge der Lagerungsabweichungen

Die Abweichungen der Lagerung wurden in allen Raumrichtungen (LL, CC, AP) gemessen. Für die weiteren Berechnungen wurden die Standardabweichungen dieser Abweichungen als Maß der Streuung gewählt. Ferner wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik die Mittelwerte, der Median und die SD der *Beträge* der Lagerungsabweichung berechnet.

Tabelle 3 - Beträge der Lagerungsabweichungen

	LL-Beträge	CC-Beträge	AP-Beträge
N (Gültig)	144	144	144
N (Fehlend)	0	0	0
Mittel	2,2	2,5	2,4
Median	2,1	2,4	2,2
SD	0,8	1,3	1,3

LL-, CC-, AP-Beträge: Beträge der Lagerungsabweichungen der laterolateralen, craniocaudalen und anterioposterioren Achse in mm

4.4 Mittelwerte der Lagerungsabweichungen

Die Lagerungsabweichungen betragen im arithmetischen Mittel -0,3 mm auf der LL-Achse, -0,07 mm auf der CC-Achse und 0,07 mm auf der AP-Achse. Diese Werte liegen auf den jeweiligen Achsen relativ nahe am Nullpunkt. Falls auf einer der Achsen die mittlere Abweichung hohe positive oder negative Werte annehmen würde, müsste man von einem systematischen Fehler ausgehen. Dies ist hier nicht der Fall.

4.5 Intraobserver Reliabilitätsprüfung

Durch eine erneute Ausmessung der EPI von 28 Patienten und anschließender Berechnung der Intraclass Korrelationskoeffizienten zwischen beiden Messreihen wurde eine Intraobserver Reliabilitätsprüfung durchgeführt⁶¹.

Für die Lagerungsabweichungen auf der LL-Achse wurde ein Intraclass-Korrelationskoeffizient nach Bland und Altmans von 0,913 bei einem p-Wert von <0,001 berechnet. Für die Lagerungsabweichungen auf der CC-Achse wurde ein Intraclass-Korrelationskoeffizient von 0,950 bei einem p-Wert von < 0,001 berechnet. Für die

Lagerungsabweichungen auf der AP-Achse wurde ein Intraclass- Korrelationskoeffizient von 0,956 bei einem p-Wert von $< 0,001$ berechnet.

Aus diesen Berechnungen kann also schlussgefolgert werden, dass bei dem gewählten Messverfahren für alle drei Achsen eine hohe Übereinstimmung der Messungen vorlag.

4.6 Lagerungsabweichung in Abhängigkeit des BMI

Zur Beurteilung der Lagerungsabweichung wurden von insgesamt 144 Patienten die Position bestimmter prominenter Knochenpunkte in den während der Planung entstandenen DRR mit der Position derselben Knochenpunkte in allen EPI eines Patienten verglichen. Aus den Abweichungen wurde für jeden Patienten und für jede Achse die jeweilige Standardabweichung berechnet.

Für vier der Patienten konnte der BMI nicht berechnet werden, weil sie den Fragebogen nicht oder nicht komplett ausgefüllt hatten und bei ihnen Größe und Gewicht nicht in den Patientenakten notiert waren. Die Fragestellung, ob der BMI und die Lagerungsabweichungen miteinander korrelieren, wurde folglich an einer Kohorte von 140 Patienten untersucht.

Die Nullhypothese (H_0) dieser Untersuchung sagt aus, dass die Lagerungsabweichung nicht vom BMI abhängig ist. Zu überprüfen ist die Alternativhypothese (H_1), welche aussagt, dass die Lagerungsabweichung mit dem BMI korreliert. Da die Verteilung des BMI nicht einer Normalverteilung folgte, wurde zur Berechnung der Korrelation der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall Tau berechnet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

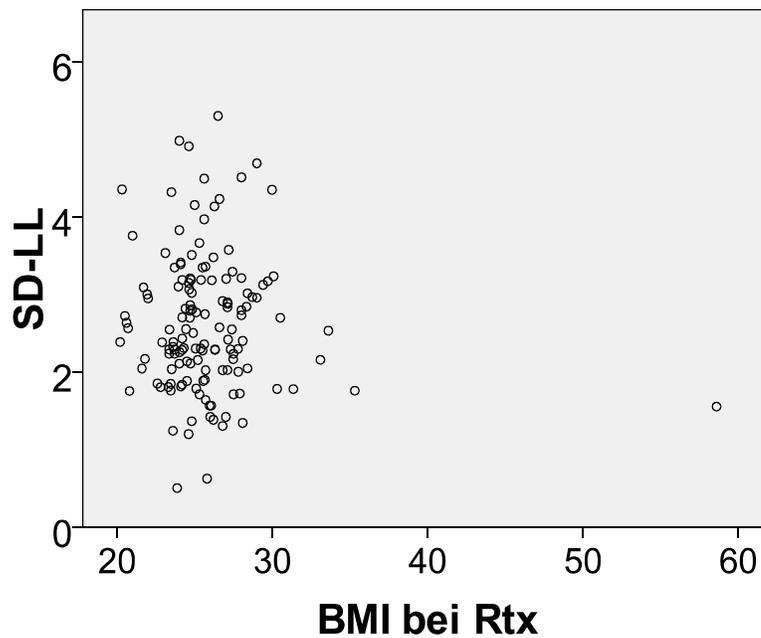
Der Rangkorrelationskoeffizient T für die SD-LL und den BMI betrug $T = 0,004$ bei einem p-Wert von $p = 0,941$.

Der Rangkorrelationskoeffizient T für die SD-CC und den BMI betrug $T = 0,082$ bei einem p-Wert von $p = 0,154$.

Der Rangkorrelationskoeffizient T für die SD-AP und den BMI betrug $T = 0,107$ bei einem p-Wert von $p = 0,061$. Somit besteht ein Trend zur Signifikanz für eine höhere AP-Abweichung bei Patienten mit höherem BMI.

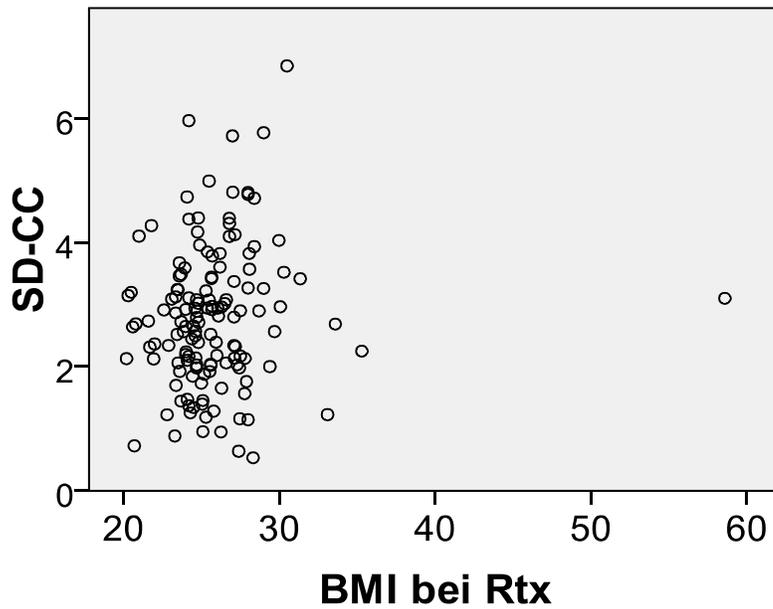
Bei dem gewähltem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und den Standardabweichungen der Lagerungsungenauigkeit entdeckt werden. Auch wenn auf der AP-Achse oben genannter Trend zur Signifikanz besteht, muss die Alternativhypothese abgelehnt werden.

Abbildung 7 - Scatterplot der SD-LL



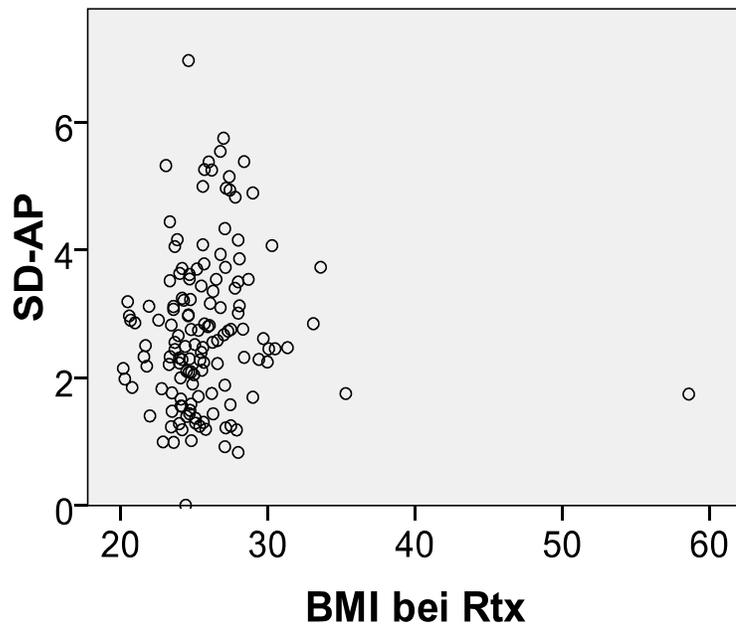
SD-LL = Standardabweichung der laterolateralen Achse in mm, BMI bei Rtx = Body Mass Index zum Zeitpunkt der Radiatio in kg/m^2

Abbildung 8 - Scatterplots der SD-CC



SD-CC = Standardabweichung der craniocaudalen Achse in mm, BMI bei Rtx = Body Mass Index zum Zeitpunkt der Radiatio in kg/m²

Abbildung 9 - Scatterplot der SD-AP



SD-AP = Standardabweichung der anterioposterioren Achse in mm, BMI bei Rtx = Body Mass Index zum Zeitpunkt der Radiatio in kg/m²

4.7 Lagerungsabweichung bei Patienten mit einem BMI < 25 vs ≥25

Zur genaueren Betrachtung, ob Patienten, die fettleibig sind, zu größeren Abweichungen neigen als normalgewichtige, wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Orientierend an der Definition der WHO, wonach Patienten, die einen BMI ≥ 25 haben, präadipös bzw. adipös sind⁶², wurden 2 Gruppen mit einem BMI von 25 als Grenzmarke gebildet. 64 der 140 Patienten wurden nach ihrem BMI der Gruppe I mit einem BMI $> 18,5 < 25$ zugeordnet. Innerhalb des Patientengutes gab es keinen Patienten, der untergewichtig war und einen BMI $< 18,5$ aufwies. 75 hingegen waren nach der WHO Definition des BMI adipös bzw. präadipös und bildeten somit die Gruppe II.

Um zu untersuchen, ob es Unterschiede zwischen den Variablen BMI $<$ oder ≥ 25 und den Standardabweichungen gab, wurde ein t-Test durchgeführt, wobei die beiden BMI-Gruppen die unabhängige Variable und die Standardabweichungen die abhängige Variable darstellten.

Dabei konnten für die SD-LL und SD-CC keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Im arithmetischen Mittel betrug die SD-LL in beiden Gruppen 2,6 mm. Die SD-CC lag in der BMI-Gruppe < 25 bei 2,7 mm und in der BMI-Gruppe ≥ 25 hingegen bei 2,9 mm. Der Unterschied betrug damit lediglich 0,2 mm und war bei einem p-Wert von $p = 0,365$ nicht signifikant.

Für die SD-AP wurde jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen berechnet. Das arithmetische Mittel betrug in der BMI-Gruppe < 25 2,5 mm, in der BMI-Gruppe ≥ 25 hingegen 3,0 mm. Der mittlere Unterschied der Standardabweichungen in beiden Gruppen betrug folglich 0,5 mm und war im t-Test mit einem p-Wert von $p = 0,021$ signifikant.

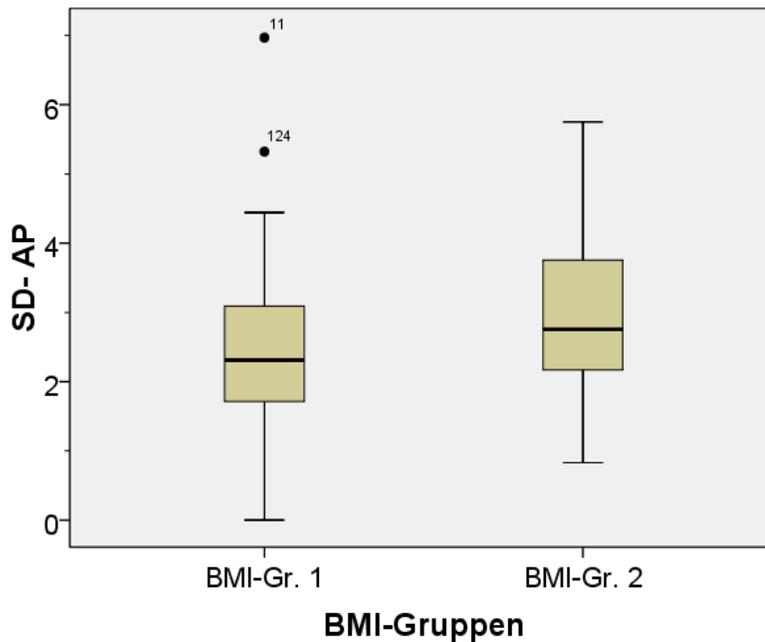
Tabelle 4 - t-Test: Unterschied der SD zwischen den BMI-Gruppen < vs. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

Achse	BMI-Gruppe	N	Mittel	SD	p-Wert
SD-LL	Gruppe 1	64	2,62	0,83	0,968
	Gruppe 2	76	2,63	0,92	
SD-CC	Gruppe 1	64	2,70	0,96	0,365
	Gruppe 2	76	2,87	1,26	
SD-AP	Gruppe 1	64	2,49	1,11	0,021
	Gruppe 2	76	2,97	1,29	

SD-LL, SD-CC, SD-AP = Standardabweichung der laterolateralen, craniocaudalen und anterioposterioren Achse in mm, BMI = Body Mass Index in kg/m^2

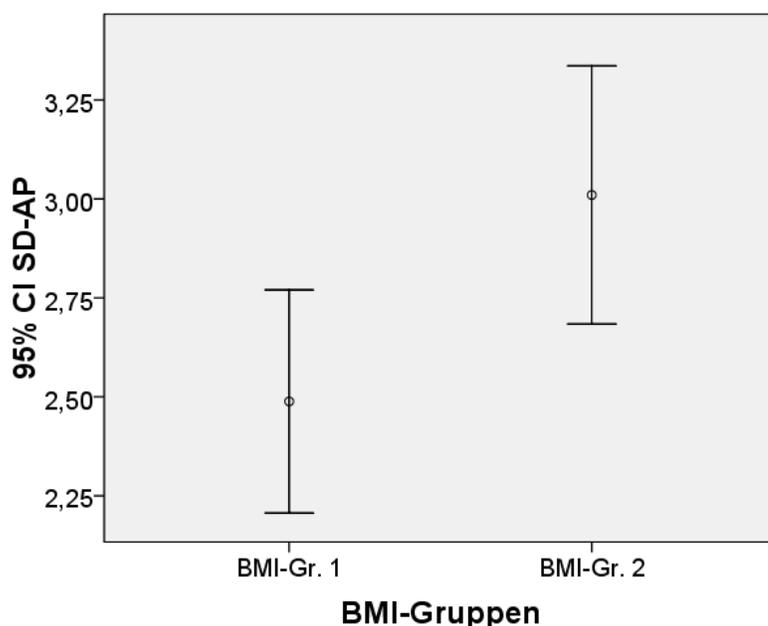
Zur Veranschaulichung der Verteilungsparameter der SD-AP im Vergleich mit der jeweils anderen BMI-Gruppe wurden die Boxplots und die 95%Konfidenzintervalle unten dargestellt.

Abbildung 10 - Boxplot zum t-Test: Unterschied der SD-AP zwischen den BMI-Gr. < vs. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$



SD-AP = Standardabweichung der anterioposterioren Achse in mm, BMI-Gruppe 1: BMI < 25, BMI-Gruppe 2: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, BMI = Body Mass Index. 11 und 124: Entsprechen den Patientennummern der Ausreißer

Abbildung 11 - 95%Konfidenzintervall der SD-AP in BMI Gruppe 1 und 2



95%Konfidenzintervall der SD-AP = Standardabweichung in mm, BMI-Gruppe 1: BMI < 25 kg/m², BMI-Gruppe 2: BMI ≥ 25 kg/m², BMI = Body Mass Index

4.8 Lagerungsabweichungen und Hormonentzugstherapie

Zur Überprüfung, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen der Lagerungsabweichung und einer Hormonentzugstherapie besteht, wurde ein t-Test durchgeführt. 54 Patienten bekamen zusätzlich zur Radiotherapie eine Hormonentzugstherapie, 90 Patienten erhielten diese nicht. Ziel des t-Testes war es, den statistischen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zu berechnen und zu überprüfen, ob das errechnete Ergebnis signifikant ist.

Ähnlich wie bei der Berechnung des statistischen Unterschieds zwischen den beiden BMI-Gruppen und der Standardabweichung der Lagerungsungenauigkeit zeigte sich auch hierbei kein signifikanter Unterschied für die SD-LL und -CC, jedoch ein signifikanter Unterschied für die SD-AP.

Im arithmetischen Mittel betrug die SD-LL in der Gruppe, welche zusätzlich antihormonell behandelt wurde, 2,7 mm, in der Gruppe, in der dies nicht der Fall war, hingegen 2,6 mm ($p = 0,278$). Die SD-CC betrug in beiden Gruppen im Mittel 2,7 mm. Die SD-AP in der Gruppe, welche zusätzlich antihormonell behandelt wurde, betrug

2,5mm, in der Gruppe, in der dies nicht der Fall war, hingegen 2,9 mm. Dies entspricht einem Unterschied von 0,4 mm, welcher bei einem p-Wert von $p = 0,046$ signifikant war.

Tabelle 5 - t-Test: Unterschied der SD zwischen Pat., die eine Hormonentzugstherapie erhielten, od. nicht

Achse	Hormonentzug	N	Mittel	SD	p-Wert
SD-LL	Gruppe 1	54	2,74	0,93	0,278
	Gruppe 2	90	2,57	0,83	
SD-CC	Gruppe 1	54	2,66	0,95	0,119
	Gruppe 2	90	2,66	1,21	
SD-AP	Gruppe 1	54	2,48	1,12	0,046
	Gruppe 2	90	2,90	1,29	

SD-LL, SD-CC, SD-AP = Standardabweichung der laterolateralen, craniocaudalen und anterioposterioren Achse in mm, Gruppe 1: Erhalt einer Hormonentzugstherapie, Gruppe 2: Keine Hormonentzugstherapie

In einem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob sich beide Gruppen hinsichtlich des BMI unterschieden. Es bestand allerdings kein signifikanter Unterschied ($p = 0,377$) in Bezug auf den BMI, auch wenn eine Zunahme der Körperfettmasse unter einer Androgensuppressionstherapie berichtet wurde⁶³.

Warum Patienten, die nicht zusätzlich hormonablativ behandelt wurden, ebenfalls auf der AP-Achse signifikant größere Lagerungsabweichungen aufwiesen als die Vergleichsgruppe, bleibt auf der vorliegenden Datenlage unklar. Es wurde in der Literaturrecherche keine Veröffentlichung gefunden, die sich bislang dieser Frage widmete. Weitere Untersuchungen zur Ergründung der Zusammenhänge zwischen Lagerungsabweichungen und einer hormonablativen Therapie, ggf. auch in Abhängigkeit vom BMI, sind an dieser Stelle zu empfehlen.

4.9 Lagerungsabweichungen und andere Erkrankungen

Um zu untersuchen, ob die Lagerungsabweichungen von Patienten mit den Akuttoxizitäten der Radiatio und anderen Krankheiten korrelieren, wurden verschiedene Fragestellungen untersucht. So wurden die Korrelationen zwischen den

Standardabweichungen der Lagerungsungenauigkeit und den gastrointestinalen sowie urogenitalen Akuttoxizitäten und die Korrelation zwischen diesen Akuttoxizitäten und dem BMI berechnet. Außerdem wurde die Korrelation zwischen den SD und dem Vorliegen einiger ausgewählter neuropsychiatrischer Grunderkrankungen sowie die Korrelation der SD und dem Vorliegen von Schmerzen während der Bestrahlungssitzungen analysiert.

4.9.1 Akuttoxizitäten und die SD der Lagerungsungenauigkeit

Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, ob die üblichen Akuttoxizitäten einer Radiatio des kleinen Beckens mit den Lagerungsabweichungen korrelieren. Daher wurden die Patienten in dem ihnen zugesandten Fragebogen nach Blasenkrämpfen, Dysurie, Pollakisurie, Makrohämaturie, Nykturie, Blaseninkontinenz, erektiler Dysfunktion, Libidoverlust, abdominellen Schmerzen, schmerzhafter Defäkation, Obstipation, Diarrhoe, Hämorrhoiden, Stuhlinkontinenz, blutigem Stuhlgang und rektaler Fistelbildung gefragt. Die Patienten wurden gebeten, analog zu Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE)⁶⁴, das Vorkommen dieser urogenitalen und gastrointestinalen Akuttoxizitäten auf einer Punkteskala von 0-3 zu beurteilen. Diese Punkte wurden dann addiert. Maximal konnten die Patienten folglich $16 \text{ mal } 3 = 48$ Punkte im gravierendsten Fall von Akuttoxizitäten erhalten. Der Patient mit dem höchsten Punktwert hatte 13 Punkte.

Der Fragebogen wurde von 119 Patienten komplett ausgefüllt. Für all diese Patienten konnten die Standardabweichungen der Lagerungsungenauigkeit ermittelt werden, so dass für diese Fragestellung ein Patientengut von 119 zur Verfügung stand.

Insbesondere sollte die These geprüft werden, ob größere Lagerungsabweichungen auf Grund von Fettleibigkeit zu einem höheren Maß von Nebenwirkungen führen, beispielsweise auf Grund von größerer Strahlenbelastung von strahlensensiblen Gewebe bei weniger exakter Lagerung. Wie schon gezeigt konnte keine signifikante Korrelation zwischen den SD der Lagerungsungenauigkeit und dem BMI gefunden werden.

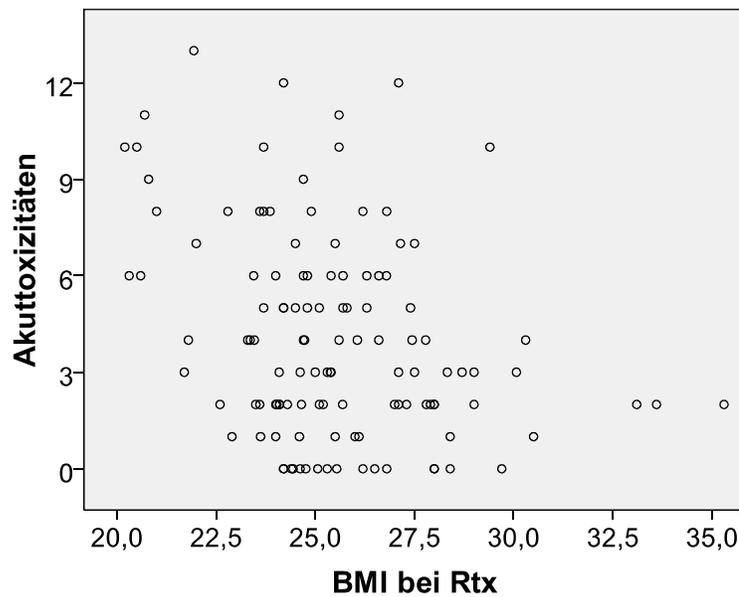
Ebenso bestand keine signifikante Korrelation zwischen den SD und den Akuttoxizitäten. Der Pearson Korrelationskoeffizient für die Akuttoxizitäten und der SD-LL lag bei -0,156. Der berechnete p-Wert lag bei $p = 0,091$. Für die SD-CC und die Akuttoxizitäten wurde ein Pearson Korrelationskoeffizient von -0,120 und einem p-Wert von $p = 0,195$ errechnet. Für die SD-AP und die Akuttoxizitäten wurde ein Pearson Korrelationskoeffizient von 0,003 und ein p-Wert von $p = 0,975$ berechnet.

4.9.2 Akuttoxizitäten und BMI

In gleicher Weise wurde der Punktwert in der Kategorie „Akuttoxizitäten“ berechnet und mit dem BMI korreliert. Für diese Fragestellung stand ebenfalls ein Patientengut von 119 Patienten zur Verfügung. Hier konnte eine signifikante Korrelation zwischen diesen Variablen berechnet werden. Die Korrelation nach Kendall Tau betrug -0,197 bei einer Signifikanz von $p = 0,002$.

Somit wurde eine relativ geringe negative Korrelation auf einem hohen Signifikanzniveau errechnet. Nach Entfernung des einen Patienten mit einem BMI > 58 aus dem Patientengut nahm die Variable „BMI bei Radiotherapie“ eine Normalverteilung an, so dass anschließend auch die Korrelation nach Pearson berechnet werden konnte. Diese betrug für 118 Patienten -0,327 bei einem p-Wert von $p < 0,001$. Dies entspricht einer höheren Korrelation bei einer maximalen Signifikanz. Damit ist die Nullhypothese, dass der BMI nicht mit dem Auftreten von Akuttoxizitäten korreliert, zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen, dass ein solcher linearer Zusammenhang besteht. Allerdings besteht eine negative Korrelation. Folglich weisen Patienten mit einem höheren BMI signifikant weniger Akuttoxizitäten auf als Patienten, die einen niedrigeren BMI haben.

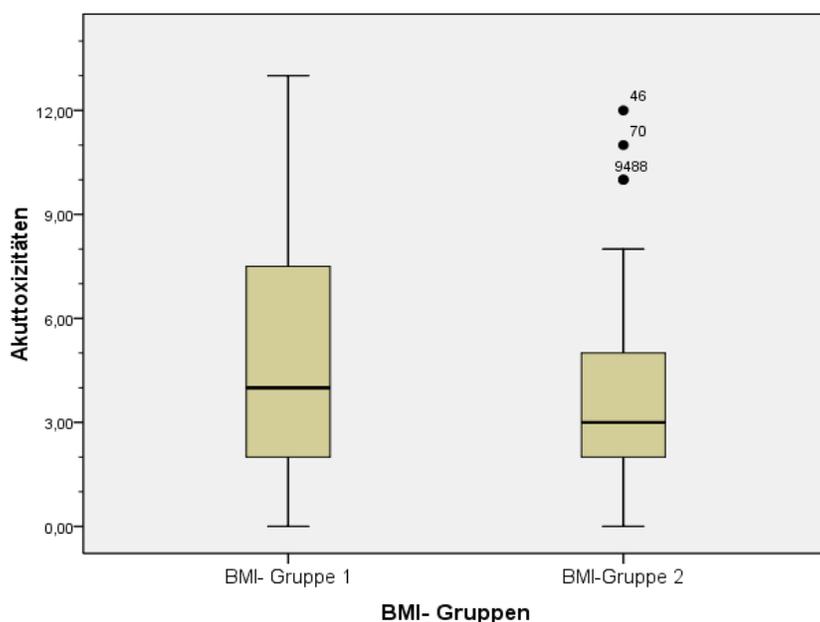
Abbildung 12 - Akuttoxizitäten



Akuttoxizitäten: Addition der angegebenen Schweregrade, BMI bei Rtx = Body Mass Index bei Radiatio in kg/m^2

Es wurde ebenfalls der statistische Unterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Akuttoxizitäten untersucht. Auch hier galt: BMI-Gruppe 1 bestand aus Patienten mit einem BMI < 25, und somit aus 55 Patienten, während die BMI-Gruppe 2 aus 63 Patienten mit einem BMI \geq 25 bestand. Bei zwei unabhängigen nicht normal verteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Bei einem zweiseitigen p-Wert von $p = 0,033$ wurde ein signifikantes Ergebnis berechnet. Da die vorangegangene Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson eine hoch signifikante negative Korrelation ergab, ist die Richtung der Korrelation bekannt, und deshalb konnte in diesem Zusammenhang für den Mann-Whitney Test auch der einseitige p-Wert angegeben werden, welcher dann $p = 0,0165$ betrug. Die Verteilungsparameter wurden im unten stehenden Boxplot graphisch dargestellt.

Abbildung 13 - Boxplot zum t-Test: Unterschiede der Akuttoxizitäten in den beiden BMI-Gruppen



Akuttoxizitäten: Addition der Schweregrade, BMI-Gr. 1: BMI < 25 kg/m², BMI-Gr. 2: BMI ≥ 25 kg/m², BMI = Body Mass Index kg/m². 46, 70, 94 und 88 entsprechen den Patientennummern der Ausreißer

4.9.3 Lagerung und neuropsychiatrische Grunderkrankungen

Eine weitere Fragestellung bestand darin zu untersuchen, ob Patienten, die an ausgewählten Grunderkrankungen leiden, die mit einer psychomotorischen Hemmung und/oder Agitation einhergehen können, größere Lagerungsabweichungen aufweisen als Patienten, die nicht an solchen Grunderkrankungen leiden. Hierfür wurden die Patienten in dem ihnen zugesandten Fragebogen befragt, ob sie an fünf häufigen und in diesem Zusammenhang relevanten psychiatrischen Grunderkrankungen litten. Diese waren: Depression, Schlafstörungen, Angsterkrankungen, Klaustrophobie und Essstörungen. Die Frage nach Essstörungen wurde eigentlich gestellt, um eventuell weitere Fragestellungen in Bezug auf den Fragekomplex BMI und Fettleibigkeit zu formulieren. Da allerdings keiner der Patienten diese Frage mit „ja“ beantwortete, ergab sich hieraus nicht die Möglichkeit weiterer Fragestellungen in diesem Bereich. Auch kachektische Patienten fehlten für weitere Fragestellungen im Patientengut.

Der Teil des Fragebogens, der ausgewählte psychiatrische Grunderkrankungen abfragte, wurde von 120 Patienten komplett ausgefüllt. Für all diese Patienten konnten

die SD der Lagerungsungenauigkeit berechnet werden, so dass für diese Fragestellung insgesamt ein Patientengut von 120 Patienten zur Verfügung stand. Von diesen 120 Patienten gaben 12 Patienten an, an mindestens einer der genannten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Radiatio gelitten zu haben. Acht Patienten gaben an, an einer Depression gelitten zu haben. Die Grunderkrankungen Schlafstörungen und Angsterkrankungen wurden von je 6 Patienten angegeben. Keiner dieser 120 Patienten gab an, an Klaustrophobie oder Essstörungen zum Zeitpunkt der Radiatio gelitten zu haben.

Um hierbei der unterschiedlichen Belastung der Patienten, an mehreren dieser Grunderkrankungen gelitten zu haben, Rechnung zu tragen, wurde bei jedem Patienten das Vorhandensein einer dieser Grunderkrankungen mit einem Punktwert von 1 Punkt gewertet und die Punkte miteinander addiert. 108 Patienten litten an keiner der erfragten psychiatrischen Grunderkrankungen, sieben an einer, vier an zweien und einer an allen drei der im Fragebogen mit „ja“ beantworteten psychiatrischen Grunderkrankungen. Mit diesen Punktwerten, die folglich zwischen null und drei lagen, wurde dann die Korrelation berechnet.

Die berechnete Korrelation nach Kendall Tau betrug für die SD-LL 0,053, bei einem p-Wert von $p = 0,470$.

Die berechnete Korrelation nach Kendall Tau betrug für die SD-CC 0,039, bei einem p-Wert von $p = 0,599$.

Die berechnete Korrelation nach Kendall Tau betrug für die SD-AP 0,006, bei einem p-Wert von $p = 0,932$.

Eine Korrelation zwischen diesen Faktoren bestand folglich nicht. Bei hohen p-Werten, die unter anderem auch der geringen Anzahl von Patienten, die tatsächlich an einer oder mehrerer dieser Erkrankungen litten, geschuldet war, hatten die errechneten Korrelationskoeffizienten sicherlich wenig Aussagekraft.

Außerdem wurde ein t-Test durchgeführt, um zu untersuchen, ob es statistische Unterschiede hinsichtlich der Lagerungsungenauigkeit zwischen Patienten gab, die angegeben hatten, an mindestens einer ($n = 12$) dieser Erkrankungen gelitten zu haben, bzw. den Patienten, die an keiner ($n = 108$) dieser Erkrankungen litten. Dabei

ergab sich auf keiner der drei Achsen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Alternativhypothese konnte nicht bewiesen werden. Die relativ geringe Zahl von 12 Patienten, die angaben, an mindestens einer dieser Erkrankungen gelitten zu haben, sind zwar für die angewendeten statistischen Verfahren ausreichend, dennoch kann in Erwägung gezogen werden, diese Fragestellung erneut an einem größeren Patientengut zu untersuchen.

Tabelle 6 - t-Test: Unterschiede der SD zwischen Patienten, die an ausgewählten psychiatrischen Grunderkrankungen litten oder nicht daran litten.

Achse	„Psyche“	N	Mittel	SD	p-Wert
SD-LL	ja	12	2,69	0,69	0,819
	nein	108	2,63	0,93	
SD-CC	ja	12	3,08	1,19	0,271
	nein	108	2,72	1,11	
SD-AP	ja	12	2,69	0,98	0,867
	nein	108	2,76	1,32	

SD-LL, SD-CC, SD-AP = Standardabweichung der laterolateralen, craniocaudalen und anterioposterioren Abweichung in mm

4.9.4 Schmerzen und die SD der Lagerungsgenauigkeit

Zuletzt wurde noch die Frage untersucht, ob Patienten, die während der Bestrahlungssitzungen aus irgendwelchen Gründen Schmerzen hatten, dadurch eine höhere Lagerungsabweichung hatten als Patienten, die keine Schmerzen während der Sitzungen angaben. Hierfür wurden die Patienten explizit gefragt, ob sie während der Sitzungen und während sie auf dem Bestrahlungstisch gelegen hatten, aus irgendwelchen Gründen Schmerzen gehabt hatten. 122 Patienten machten Angaben zu dieser Fragestellung, für all diese Patienten konnten die Standardabweichungen berechnet werden. Insgesamt hatten 11 Patienten an Schmerzen unterschiedlicher Genese während der Bestrahlungssitzungen gelitten. Diesen Patienten wurden vertiefende Unterfragen gestellt. So sollten die Patienten auch zur Schmerzintensität Angaben machen, beispielsweise wie häufig sie Schmerzen gehabt hatten, wie stark das intensivste Schmerzereignis auf einer Ordinalskala von 0-10 gewesen war und an wie vielen Sitzungen dieses intensivste Ereignis aufgetreten war. Darüber hinaus

wurden sie auch gefragt, welche Schmerzintensität sie auf einer Ordinalskala von 1-10 am häufigsten geplagte hatte und ob sie das subjektive Gefühl hatten, dass ihnen diese Schmerzen, das Verharren in der Bestrahlungsposition erschwerte hatte. Da allerdings nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten überhaupt Schmerzen während der Bestrahlungssitzungen angab, ergab sich hierbei nicht die Möglichkeit, weitere statistische Berechnungen durchzuführen.

Es wurde der statistische Unterschied der SD zwischen Patienten, die Schmerzereignisse während der Bestrahlungssitzungen angaben, und den Patienten, die dies nicht taten, berechnet. Zu diesem Zweck wurde ein t-Test durchgeführt. Auf keiner der Achsen wurde dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen errechnet.

Die Tatsache, dass die Patienten sich retrospektiv an das Vorkommen von Schmerzen während der Bestrahlungssitzungen erinnern sollten, birgt einen nicht unerheblichen systematischen Fehler. Nach den unten dargestellten Berechnungen müsste die Alternativhypothese verworfen werden.

Tabelle 7 - t-Test: Unterschiede der SD zwischen Patienten, die Schmerzen während der Radiatio angaben, und denen, die dies nicht taten

Achse	Schmerzen	N	Mittel	SD	p-Werte
SD-LL	ja	11	2,59	0,82	0,798
	nein	111	2,66	0,91	
SD-CC	ja	11	2,40	0,96	0,246
	nein	111	2,82	1,12	
SD-AP	ja	11	2,57	0,99	0,590
	nein	111	2,79	1,32	

SD-LL, SD-CC, SD-AP = Standardabweichung der laterolateralen, craniocaudalen und anterioposterioren Abweichung in mm

5 Diskussion

5.1 Lagerung und BMI

Insgesamt gibt es zu diesem Thema nicht viele Publikationen. In der Literaturrecherche fanden sich 76 Arbeiten, die sich mit dem Thema Lagerungsgenauigkeit von Prostata-Ca. Patienten beschäftigten, welche sich einer EBRT unterzogen. Allerdings untersuchten nur vier Arbeiten den Zusammenhang zwischen BMI und Organbewegungen. Nur eine einzige Publikation untersuchte sowohl Organbewegungen als auch die Lagerungsgenauigkeit in Abhängigkeit vom BMI.

Sicherlich können Organbewegungen und der Lagerungsfehler nur bedingt miteinander verglichen werden. Ein Lagerungsfehler bedingt meist eine Abweichung der Prostatalage, das Ausmaß kann aber variieren. Eine Lagedifferenz der Prostata im Bestrahlungsfeld, ob nun inter- oder intrafraktionell, kann aber ganz andere Faktoren als Ursache haben als die Lagerung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch. Unabhängig von der Lagerung können beispielsweise der Füllungsgrad der Harnblase oder die unterschiedlichen Dehnungsgrade des Rektums eine Rolle spielen⁶⁵. Um auf solche Vergleiche verzichten zu können, steht jedoch nicht ausreichend Literatur zur Verfügung. So verglichen auch Thompson et al. ihre Resultate der Analyse von Organbewegungen in Abhängigkeit vom BMI mit Millenders et al. Ergebnissen des Lagerungsfehlers in Abhängigkeit vom BMI.

Die SD-LL und SD-CC korrelierten in der vorliegenden Arbeit nicht mit dem BMI. Auch konnte in den BMI-Gruppen auf diesen Achsen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Auf der AP-Achse fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Gruppen und ein Trend zur Signifikanz in der Korrelationsprüfung zwischen BMI und der SD-AP. Dies widerspricht größtenteils den Ergebnissen von Wong et al.⁵⁶ und Millender et al.⁵⁷ Erstere Arbeitsgruppe fand bei der retrospektiven Analyse der Organlage von 117 Patienten, welche in IMRT und IGRT bestrahlt wurden, eine Zunahme der SD in den einzelnen BMI-Gruppen auf der laterolateralen Achse. So lagen die Standardabweichungen bei 3,0 mm, 3,4 mm, 3,8 mm, und 8,9 mm für die BMI-Gruppen BMI \leq 25, BMI $>$ 25 bis \leq 30, BMI $>$ 30 bis \leq 35 und BMI $>$ 35 (p-Werte nicht angegeben). Der Spearman Korrelationskoeffizient (R_s) für die SD und drei verschiedene Parameter für die körperliche Konstitution war für die laterolaterale Achse

signifikant: Für die SD-LL und das SAT (subcutaneous adipose tissue thickness) sowie das Körpergewicht betrug $R_s = 0,3$ ($p = 0,001$). Für die SD-LL und den BMI betrug $R_s = 0,25$ ($p = 0,007$). Vergleichbare Beobachtungen wurden in dieser Arbeit weder bei der Durchführung des t-Tests noch in der Rangkorrelationsprüfung für die LL-Achse gemacht. Für die anderen Achsen wurden von Wong et. al keine signifikanten Ergebnisse berichtet, was im Widerspruch zu den Beobachtungen auf der AP-Achse dieser Arbeit steht. Allerdings veröffentlichten Wong et al. im Jahr zuvor (2008) eine andere Studie, in welcher die Frage nach dem statistischen Unterschied der Organlage als Nebenfrage erörtert wurde⁶⁶. Dafür wurden 66 Patienten in drei BMI-Gruppen (Gruppe I: BMI <25; Gruppe II: BMI: 25-30; Gruppe 3: BMI > 30) aufgeteilt und es wurde berechnet, dass sich die interfraktionellen Abweichungen auf der laterolateralen Achse ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) unterschieden. Die SD-LL betrug 2,9 mm; 4,1 mm; bzw. 5,3 mm für die BMI- Gruppen I, II, bzw. III. Außerdem wurde auch ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) auf der AP- Achse berechnet. Die interfraktionellen Abweichungen der übergewichtigen Patienten waren signifikant höher als die, der normalgewichtigen, aber auch der adipösen Patienten.

Millender et al. untersuchten hingegen drei krankhaft fettleibige Patienten mit einem BMI > 35. Durchgeführt wurde die Radiatio als Ganzbeckenbestrahlung, gefolgt von einer Verkleinerung des Zielvolumens auf die Prostata und die Samenbläschen und einem Boost auf die Prostata. Die Lagerung wurde dabei ebenfalls mittels EPI kontrolliert. Sobald die Lagerung in eine der drei Richtungen um mehr als 4 mm abwich, wurde eine Korrektur vorgenommen. Millender et al. gaben an, dass dies bei den ausgewählten krankhaft adipösen Patienten während 80% der Behandlungstage der Fall war. Allerdings machten die Autoren keine Angaben dazu, ob die Lagerungsungenauigkeit, die zu dieser hohen Zahl von Korrekturen führte, signifikant häufiger auf der AP-Achse war wie in dieser Arbeit oder auf einer anderen Achse. Bei der Berechnung der mittleren Lagerungsabweichung zeigte sich vor allem auf der LL- und CC-Achse eine deutlich höhere Lagerungsabweichung als bei den Vergleichsstudien, die kein vergleichbar adipöses Patientengut aufwiesen (11,4 mm anstatt durchschnittlich 1-4 mm auf der LL-Achse und 7,2 statt 1-4 mm auf der CC-Achse). Auf der AP-Achse zeigten sich hingegen Abweichungen, welche denen der Vergleichsstudien entsprachen. Dies widerspricht den Ergebnissen dieser Arbeit, die gerade auf der LL- und CC-Achse weder Korrelationen noch signifikante Unterschiede

zwischen den BMI-Gruppen fand. Die Organlage variierte hingegen bei Millender et al. bei den Messungen im Rahmen der IGRT innerhalb der erwarteten Parameter und unterschied sich nicht wesentlich von den Vergleichsstudien. Daher schlussfolgerten sie, dass, wenn ein initialer Lagerungsfehler korrigiert wurde, die Organlage schwer adipöser Patienten nicht mehr variiert, als dies bei weniger adipösen Patienten der Fall ist.

Es fehlen zur genaueren Interpretation der Ergebnisse jedoch nachvollziehbare Angaben hinsichtlich der zum Einsatz gekommenen statistischen Verfahren. Sicherlich ist es dem kleinen Patientengut ($n = 3$) geschuldet, dass hier keine statistischen Tests oder Korrelationsprüfungen erfolgten. Aber es fehlen auch die Standardabweichungen. Mittelwerte sind hierbei nur schwierig zu interpretieren, da aus der Studie nicht hervorgeht, ob es sich um das arithmetische Mittel der Beträge oder der Messwerte selbst handelt, die ja auf einem Koordinatensystem mit drei Achsen sowohl positive als auch negative Werte annehmen können, dann verschiedene Richtungen repräsentieren und sich im Mittel sofern kein systematischer Fehler vorliegt ausgleichen. Dies ist insofern zu bedauern, da es sich um die einzige dem Autor bekannte Arbeit handelt, die nicht nur die Organlage, sondern auch die Lagerungsgenauigkeit untersuchte.

Thompson et al.⁵⁸ untersuchten hingegen die intrafraktionellen Organbewegungen der Prostata. Sie unterstellten, dass die intrafraktionelle Lagedifferenz der Prostata zu Beginn und zum Ende jeder Fraktion am größten sei. Nachdem im Rahmen der IGRT drei Goldmarker in die Prostata eingebracht wurden, nahmen sie je zu Beginn und zum Ende ein orthogonales KV-Bild des kleinen Beckens auf, um die Goldmarker zu orten und ihre Lagedifferenz zu berechnen. Dabei ergab sich keine signifikante Lagedifferenz auf der LL- und der AP-Achse. Die Autoren fanden jedoch eine signifikante ($p = 0,023$) intrafraktionelle Lagedifferenz auf der CC-Achse. Anhand linearer Regressionsanalysen schätzen sie den Abfall der SD der Organbewegung auf $0,1 \text{ mm}/5 \text{ BMI-Einheiten}$. Thomson et al. folgerten daraus, dass ein zunehmender BMI einen stabilisierenden Effekt auf der CC-Achse für die Organbewegungen ausübt. Die Autoren betonten außerdem, dass, wie in ihren Scatterplots veranschaulicht, kein Patient mit einem BMI > 35 eine Standardabweichung $> 2,0 \text{ mm}$ auf der AP-Achse oder $> 1,5 \text{ mm}$ auf der CC- und LL-Achse aufwies. Auch in den Scatterplots der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die beiden Patienten mit einem BMI > 35 in allen 3 Scatterplots in der unteren Hälfte der Diagramme anzufinden sind und folglich unterdurchschnittliche SD aufwiesen. Warum

ausgerechnet Patienten mit einer Adipositas II. und III. Grades weniger hohe SD der Lagerungsabweichung aufweisen sollen als normalgewichtige, präadipöse Patienten oder Patienten, die an einer Adipositas I. Grades leiden, erschließt sich aus den vorliegenden Daten nicht. Am ehesten ist davon auszugehen, dass besonders adipöse Patienten, bei weitgehender Unabhängigkeit von Adipositas und Lagerungsgenauigkeit, vom Personal besonders sorgfältig gelagert werden, mehr Zeit zur exakten Positionierung investiert wird und eine höhere Sorgfalt bei der Auswertung von EPIs aufgewendet wird. Die Zahl der angefertigten EPIs unterschied sich nicht von der Anzahl aufgenommener EPIs von Patienten mit einem BMI < 35. Thompson et al. vermuteten wiederum als Ursache der gefundenen Resultate, die im Widerspruch zu Wong et al. und dieser Arbeit stehen, dass das vermehrte viszerale Fett die Prostata in Richtung Beckenboden drückt, so stabilisiert und deshalb zu signifikant weniger intrafraktionellen Organbewegungen auf der CC-Achse führt. Diese Schlussfolgerung bestätigt die Erkenntnis von Millender et al., dass, wenn ein initialer Lagerungsfehler korrigiert wurde, die Organlage von schwer adipösen Patienten nicht mehr variiert, als dies bei anderen Patienten der Fall ist.

Letztlich stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit partiell mit den Ergebnissen aus der thematisch relevanten ersten Publikation von Wong et al. aus dem Jahr 2008 überein. Wong et al. fanden, ähnlich wie in dieser Arbeit, einen signifikanten Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen auf der AP-Achse. Jedoch ist zum einen zu beachten, dass Wong et al. hier die Standardabweichungen der Organbewegungen und nicht der Lagerungsabweichungen untersuchte, und zum anderen, dass bei Wong et al. auch ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Übergewichtigen und der Adipösen gefunden wurde. Die Adipösen zeigten nämlich im Mittel die gleiche SD auf der AP-Achse wie die Normalgewichtigen. Hier ist eine Parallele zu den geringeren SD der Patienten mit einem BMI > 35 bei Thompson et al. und dieser Arbeit zu vermuten, wie es in den jeweiligen Scatterplots illustriert ist. Von vergleichenden statistischen Testverfahren zur genaueren Analyse der SD von Patienten mit einem BMI > 35 wurde in dieser Arbeit abgesehen, da es im vorhandenen Patientengut lediglich 2 Patienten gab, die dieses Charakteristikum aufwiesen.

Wie die Zusammensetzung der Patienten mit einem BMI > 30 bei Wong et al. in ihrer ersten Untersuchung aussah, wurde leider nicht veröffentlicht. Es kann gemutmaßt

werden, dass diese Gruppe vor allem aus besonders adipösen Patienten bestand, und die niedrigen Standardabweichungen der Lagerungsungenauigkeit eventuell der besonderen Sorgfalt in der Durchführung und Planung der Radiatio zuzuschreiben war, sowie dem stabilisierenden Effekt von vermehrtem viszeralem Fettgewebe bei besonders adipösen Patienten (vgl. Thompson et al.). Die von Wong et al. in der ersten Publikation gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen auf der LL-Achse konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, ähneln allerdings den Ergebnissen der Folgestudie von Wong et al. und den Ergebnissen von Millender et al.

Der signifikante Unterschied auf der AP-Achse zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen bzw. adipösen Patienten in der vorliegenden Arbeit ist am ehesten damit zu erklären, dass die Hautmarkierungen, welche das Isozentrum auf der AP-Achse definieren, im Bereich der rechten und linken Flanke liegen. Dort befindet sich bei übergewichtigen und bei adipösen Patienten vermehrt subkutanes Fettgewebe, welches sich auf dem Bestrahlungstisch auf Grund der Schwerkraft und der Verschieblichkeit des Fettes eher Richtung Tischoberfläche neigt. Dabei entstehen Unregelmäßigkeiten auf der Hautoberfläche, was dazu führt, dass die Hautmarkierungen schwieriger in Übereinstimmung mit dem Raumlaser zu bringen sind, als dies bei der anterioren Hautmarkierung und bei schlankeren Patienten der Fall ist.

Insgesamt scheinen die Bemühungen, systematische Fehler in diesem Sinne zu vermeiden, erfolgreich zu sein. Von einem klinisch relevanten Unterschied kann bei einem mittleren Unterschied von 0,5 mm auf der AP-Achse sicherlich nicht gesprochen werden. Eventuelle Bestrebungen, die Sicherheitsabstände für adipöse Patienten zu erhöhen, scheinen nach den Ergebnissen dieser Arbeit zu urteilen nicht notwendig zu sein, insbesondere bei Betrachtung der Scatterplots, auf denen die beiden Patienten mit einem BMI > 35 stets in der unteren Hälfte anzutreffen waren.

Ein Hauptproblem dieser Arbeit liegt in der relativen Homogenität des Patientengutes in Bezug auf den BMI. Es gab keinen Patienten, der untergewichtig war. Die meisten Patienten lagen in einem Bereich zwischen einem BMI von 20 und 30. Normgewichtig war die Minderheit (n = 54). Der überwiegende Teil der Patienten (n= 81) war mit einem

BMI zwischen 25 und 30 präadipös. Sieben Patienten litten an einer Adipositas I. Grades und nur zwei Patienten hatten einen BMI > 35.

Außerdem ist einzuräumen, dass die modernen Verfahren einer bildgeführten Bestrahlung nicht Teil des in dieser Arbeit untersuchten Materials waren. Die bildgeführte Bestrahlung gehörte zum untersuchten Zeitraum nicht üblicherweise zum Verifikationssystem. In Zukunft werden sie wohl die Grundlage und der Maßstab für eine optimale Lagerung und Organlage im Bestrahlungsfeld sein.

Des Weiteren waren die portal images in 18,75% der Fälle von suboptimaler Qualität. Andererseits zeigte die Intraobserver Reliabilitätsprüfung eine gute Korrelation zwischen den beiden Messreihen. So kann man davon ausgehen, mit dem zur Verfügung stehenden Material einen möglichst optimalen Versuchsablauf erreicht zu haben.

Hinzu kam, dass nicht alle angeschriebenen Patienten (n = 144) den Fragebogen vollständig ausgefüllt und zurückgesendet hatten und somit für die Auswertung ein geringeres Patientengut (n = 119) zur Verfügung stand als initial geplant. Dies wirkte sich vor allem auf die Nebenfragen und die daraus nutzbaren Daten aus.

Nicht zuletzt ist der BMI als Maß für Adipositas sicherlich nicht unumstritten. Gerade bei Männern, bei denen der Körper zu einem größeren Anteil auch aus Muskulatur besteht, korreliert die Körperfettmasse nicht unbedingt mit dem BMI. Alternativ könnte als Parameter das mittels bildgebenden Verfahren bestimmbare SAT errechnet werden. Auch der Taillen-Hüft-Umfang oder der Körperfettanteil selbst, welcher mittels biochemischer Verfahren ermittelt werden kann, könnte alternativ zum BMI eingesetzt werden.

Ein Hauptkritikpunkt an den Ergebnissen des Einflussfaktors „Schmerz“ der Arbeit ist die Art der Befragung, die eine retrospektive Erinnerung der Patienten an die Zeit während der Bestrahlung analysierte. Hier ist ein erheblicher systematischer Fehler zu erwarten.

5.2 BMI und Akuttoxizitäten

In der vorliegenden Arbeit wurde der Punktwert der jeweiligen Grade aller bei einem Patienten vorliegenden Akuttoxizitäten addiert. Die so errechnete Summe korrelierte signifikant negativ mit dem BMI.

Der Korrelationsquotient nach Kendall Tau betrug $-0,197$ ($p = 0,002$). Nach Entfernung des Patienten mit einem BMI > 58 , der zu einer Schräge der Verteilungskurve führte, wurde die Korrelation nach Pearson zur Untersuchung einer linearen Korrelation durchgeführt. Der Pearson Korrelationsquotient betrug $r = 0,327$ und war bei einem p-Wert von $p < 0,001$ signifikant.

Stroup et al.⁶⁷ analysierten, ob der BMI ein unabhängiger prognostischer Faktor für das biochemische disease free survival (bDFS) ist. Außerdem untersuchten sie abhängig vom BMI die Häufigkeit von Toxizitäten. Hierbei zeigte sich, dass adipöse und nichtadipöse Patienten sich nicht in Hinblick auf die rektalen, jedoch in Hinblick auf die urologischen Nebenwirkungen signifikant unterschieden ($p = 0,01$). Dabei kam es bei den adipösen Patienten in 11% der Fälle zu mindestens 2 urologischen Symptomen, bei normal- und übergewichtigen Patienten kam es im Gegensatz dazu in 7,7% der Fälle zu mindestens 2 urologischen Nebenwirkungen.

Warum es bei Stroup et al. zu signifikant mehr urologischen Nebenwirkungen kam, wird in dem publizierten Artikel nicht weiter diskutiert. Leider wurde diese Fragestellung bei Wong et al. und Millender et al., welche beide größere Organlagedifferenzen bzw. Lagerungsungenauigkeiten in Abhängigkeit vom BMI nachweisen konnten, nicht untersucht.

Bei dem in dieser Arbeit gefundenen relativ geringen signifikanten Unterschied (0,5 mm) auf der AP-Achse zwischen den BMI-Gruppen überrascht es nicht, dass kein positiver Zusammenhang zwischen dem BMI und den Akuttoxizitäten nachzuweisen war. Die genannten Ergebnisse von Stroup et al. stammen von einem Patientengut von 1868 Patienten, die im Zeitraum von 1989 bis 2003 bestrahlt wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass die damalige Technik mehr Lagerungsfehler von adipösen Patienten verursachte und sich damit die signifikant höheren urologischen Nebenwirkungen erklären lassen. Jedoch ist hierbei auch vor allem eine erhöhte Rate von rektalen Komplikationen zu erwarten, da das dorsal der Prostata anliegende Rektum sehr strahlensensibel ist.

Die in der vorliegenden Arbeit berechnete inverse Korrelation zwischen BMI und Akuttoxizitäten erscheint zunächst überraschend. Dies kann damit erklärt werden, dass nach ausreichender Korrektur eines eventuellen Lagerungsfehlers ein größerer BMI einen stabilisierenden Einfluss auf die Organlage der Prostata hat⁵⁸. Eventuell ist ein solch stabilisierender Effekt größer als die geringe und damit wahrscheinlich klinisch wenig relevante AP-Abweichung der Patienten mit einem BMI ≥ 25 in dieser Arbeit.

Daher ist folglich zu mutmaßen, dass eine größere Masse an viszeralem Fett, welches auch in der Grenzfläche zwischen Prostata und Rektum zu finden ist, in der adipösen Gruppe bei Stroup et al. ursächlich für eine fehlende größere gastrointestinale Toxizität gewesen sein könnte. Dies könnte ebenso die inverse Korrelation zwischen Gesamtakuttoxizität und dem BMI in der vorliegenden Arbeit erklären.

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte zudem sein, dass PC-Patienten, welche in einem besseren Ernährungszustand sind, eine konsumierende Erkrankung wie das PC insgesamt besser tolerieren und dadurch auch unter weniger Akuttoxizitäten im Rahmen einer Radiatio leiden als Patienten in einem schlechteren Ernährungszustand. Auch wenn es einige Publikationen gibt, die sich mit dem Outcome von adipösen Patienten beschäftigen, die eine perkutane Radiatio erhielten, sind dem Autor Publikationen, die den Zusammenhang zwischen solchen Patienten und abhängig vom Ernährungszustand auftretenden Toxizitäten untersuchten, nicht bekannt. Bezüglich dieser Frage sind weiterführende Untersuchungen empfehlenswert. In Bezug auf das Outcome von adipösen Patienten ist der heutige Forschungsstand widersprüchlich. Neben Stroup et al. kamen vier weitere Studien^{68 69 70 71} zu dem Schluss, dass der BMI signifikant mit dem PSA- Versagen bzw. mit der PC-spezifischen Mortalität nach EBRT korreliert. Andererseits gibt es drei Studien^{72 73 74}, welche eine Assoziation zwischen BMI und PSA- Versagen bzw. dem PC spezifischen survival (PCSS) nach EBRT nicht nachweisen konnten. Geinitz et al.⁷³ erklärten sich diesen Widerspruch ebenfalls mit dem inzwischen erreichten technischen Fortschritt.

Außerdem wurde untersucht, ob zwischen den Akuttoxizitäten und den SD eine Korrelation besteht. Es ist sicherlich unstrittig, dass grundsätzlich eine relevante Lagerungsungenauigkeit erstens auf Grund einer geringeren Abdeckung der Zielvolumina zu einem schlechteren Therapieergebnis führen kann. Zweitens kann es

auf Grund von größerer Bestrahlung von strahlensensiblen Nachbarorganen zu einer höheren Rate von Nebenwirkungen kommen⁷⁵. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern gefunden. Um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten, müsste eventuell ein größeres Patientengut untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Lagerungsgenauigkeit abhängig vom BMI von 144 Patienten, die in der Klinik für Radioonkologie Charité Campus Mitte auf Grund eines Prostatakarzinoms eine intensitätsmodulierte Radiotherapie erhielten. Dabei erfolgte die retrospektive Auswertung der Electronic Portal Images, die als Teil der Qualitätssicherung in regelmäßigen Abständen vor den Bestrahlungssitzungen zur Lagerungskontrolle angefertigt worden waren. Die zu prüfende Alternativhypothese (H1) geht von größeren Lagerungsabweichungen bei steigendem BMI aus. Es wird angenommen, dass fettleibige Patienten weniger genau lagerbar sind als normalgewichtige.

Die mittleren Beträge der Lagerungsabweichung lag im gesamten Patientengut bei $2,20 \pm 0,81$ mm auf der laterolateralen, bei $2,52 \pm 1,29$ mm auf der craniocaudalen und $2,43 \pm 1,29$ mm auf der anteroposterioren Achse. Die Standardabweichungen der Lagerungsgenauigkeit lagen im Mittel im gesamten Patientengut bei 2,63 mm in laterolateraler, 2,77 mm in craniocaudaler sowie bei 2,75 mm in anteroposteriöer Richtung und folgten damit einer Normalverteilung. Die Standardabweichungen wurden zur Überprüfung der Verlässlichkeit ihrer Erhebung einer Intraobserver Reliabilitätsprüfung unterzogen. Die errechneten Intraclass- Korrelationskoeffizienten waren allesamt sehr hoch ($> 0,9$) und hochgradig signifikant ($p < 0,001$), was einer hohen Verlässlichkeit der Messungen entspricht. Der durchschnittliche BMI lag bei $25,79 \pm 3,79$. Orientierend an der WHO-Definition wurden die Patienten in eine normalgewichtige Gruppe mit einem $BMI > 18,5 < 25$ und in eine Gruppe für Übergewichtige und Adipöse mit einem $BMI \geq 25$ aufgeteilt.

Es wurde zwischen den beiden Variablen „Standardabweichung“ und „BMI“ für die drei Achsen der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall Tau berechnet. Es ergab sich hierbei auf keiner der Achsen eine Korrelation zwischen den beiden Variablen. Jedoch bestand ein Trend zur Signifikanz ($p = 0,061$) auf der anteroposterioren Achse.

Anschließend wurde ein t-Test durchgeführt mit dem Ziel zu prüfen, ob signifikante Unterschiede bezüglich der Standardabweichungen in beiden BMI-Gruppen vorkamen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Standardabweichungen auf den

laterolateralen und craniocaudalen Achsen. In anteroposteriorer Richtung lagen die Standardabweichungen der Normalgewichtigen im Mittel um 0,5 mm ($p = 0,021$) niedriger als in der Gruppe der übergewichtigen und adipösen Patienten. Damit ließ sich zeigen, dass adipöse und präadipöse Patienten signifikant schlechter auf der anteroposterioren Achse lagerbar sind als normalgewichtige. So konnte die wesentliche These dieser Arbeit bestätigt werden. Die wahrscheinlichste Ursache dafür ist, dass das subkutane Fettgewebe, welches der Schwerkraft in einer liegenden Position nach unten folgt, in besonderem Maße Hautfalten im Bereich der Flanken aufwirft, wo der Raumlaser die für die anteroposteriore Achse wichtigen Hautmarkierungen über den Hüftköpfen erfasst.

Bei der Analyse, ob ein größerer BMI zu mehr Akuttoxizitäten führt, wurde überraschenderweise eine signifikant negative Korrelation zwischen den beiden Variablen errechnet. Somit zeigte sich eine steigende Rate von Akuttoxizitäten mit sinkendem BMI ($p < 0,001$). Es ließ sich keine Korrelation zwischen den Lagerungsabweichungen und den Akuttoxizitäten nachweisen. Eine Erklärungsmöglichkeit für die negative Korrelation ist, dass Patienten in gutem Ernährungszustand eine maligne Erkrankung und die Therapie besser tolerieren als Patienten in einem schlechteren Ernährungszustand. Thompson et al.⁵⁸ schlussfolgerten auf Grund ihrer Beobachtungen, dass ein steigender BMI einen stabilisierenden Effekt auf der CC-Achse für die Prostatalage ausübt. Es ist davon auszugehen, dass dieser vom viszeralen Fettgewebe ausgeübte stabilisierende Effekt auch Ursache der in dieser Arbeit beobachteten negativen Korrelation zwischen Akuttoxizität und BMI ist.

Bei der Analyse von Schmerzereignissen oder dem Vorliegen von Grunderkrankungen, die mit einer psychomotorischen Hemmung bzw. Agitation einhergehen können, wurden keine statistischen Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Lagerungsabweichung gefunden. Letztlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Lagerungsabweichungen von Patienten, die außerdem eine hormonablative Therapie erhielten, und den Patienten, die diese nicht erhielten. Im Mittel betrug die Standardabweichung der Patienten, die eine hormonablative Therapie erhielten, 2,5 mm auf der anteroposterioren Achse und war damit 0,4 mm geringer als

in der Vergleichsgruppe ($p = 0,046$). Auf den anderen Achsen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Becker N, Holzmeier S. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2007, Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100 000. Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- ² Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin: Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 30.09.2009
- ³ Robert Koch-Institut Berlin: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler_Krebsplan/Krebspraevalenz.pdf. Zugriffsdatum: 17.02.2012
- ⁴ Jemal A, et al. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3): 590-595
- ⁵ Alken P, Walz PH. *Urologie*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1992: 208-217
- ⁶ Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 169-173
- ⁷ Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118-1126
- ⁸ Meike AW, Smith JA, Stringham JD. Production, clearance, and metabolism of testosterone in men with prostatic cancer. *Prostate* 1987; 10: 25-31
- ⁹ Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, et al. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979; 39: 5101-5105
- ¹⁰ Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997; 50: 840-848
- ¹¹ Kaul L, Hehmat MY, Kovi J, et al. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 1987; 9: 123-128

-
- ¹² Severson RK, Grove JS, Nomura AM, et al. Body mass and prostatic cancer: A prospective study. *BMJ* 1988; 297: 713-715
- ¹³ Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347
- ¹⁴ Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-1374
- ¹⁵ Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30(2): 181-184
- ¹⁶ Epstein JL. The prostate and seminal vesicles, In: Sternberg SS eds. *Diagnostic surgical pathology*. vol 2 edn. New York : Raven, 1994: 1807-1853
- ¹⁷ Moll KJ, Moll M. *Kurzlehrbuch Anatomie*. 17. Auflage. Urban und Fischer Verlag: 567-568
- ¹⁸ Schiebler T, Schmidt W. *Anatomie*. 8. Auflage. Springer Verlag: 648-650
- ¹⁹ Palmerola R, Smith P, Elliot V, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol* 2012; 19(6): 6542-6547
- ²⁰ Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: S3- Leitlinie Prostatakarzinom, Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf. Zugriffsdatum 21.03.2012
- ²¹ Wilbert DM. Die digital rektale Untersuchung als Screeninguntersuchung für das Prostatakarzinom, In: Bichler KH *Prostatakarzinom*. Frankfurt am Main: pmi-Verlagsgruppe, 1996: 18-22
- ²² Wang L., Valenzuela L., Murphy G. Purification of a human prostate specific antigen. *Investig Urol* 1979; 17(2): 159-163
- ²³ Catalona WJ, Smith DS, Ratliff DL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(17): 1156-1161
- ²⁴ Onkologischer Arbeitskreis Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim: Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 1998: *Das Prostatakarzinom*. <http://www.dkfz.de/tzhdma/tr21.htm>. Zugriffsdatum: 03.04.2010
- ²⁵ Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, et al. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 1999; 54(5): 857-861

-
- ²⁶ Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al. PSA-detected prostate cancer; pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 687-693
- ²⁷ Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993; 20(4): 665-670
- ²⁸ Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542
- ²⁹ Ellis WJ, et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *The Journal of Urology* 1994; 152(5 Pt 1): 1520-1525
- ³⁰ Hodge KH, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75
- ³¹ Karakiewicz P, Bazinet M, Aprikian A. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; 49: 55ff
- ³² Keetch D, Catalona W, Smith D. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151: 1571-1574
- ³³ Ellis W, Brawer M. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995; 153: 1496-1498
- ³⁴ Levine M, Ittman M, Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471ff
- ³⁵ Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166(1): 86-92
- ³⁶ Presti J, Chang J, Bhargava V. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163(1): 163-167
- ³⁷ Babaian R, Toi A, Kamoi K. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152ff
- ³⁸ Fleshner N, Klotz L. Role of 'saturation biopsy' in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology*. 2002; 60(1): 93-97
- ³⁹ Chrouser KL, Lieber MM. Extended and saturation needle biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2004; 5(3): 226-230.

-
- ⁴⁰ Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70: 235-253
- ⁴¹ Marold D: Primäre Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in Nordbayern. „Patterns of Care“ 1998-2000- multizentrische retrospektive Analyse von 148 Patienten in Nordbayern. <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2008/2905/pdf/dorotheemarolddiss.pdf>. Zugriffsdatum 1.09.2009
- ⁴² UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren, (Hrsg) Wittekind CH, Meyer HJ. 7.Aufl. Wiley-VCH Verlag, 2010
- ⁴³ Böhmer D, Dinges S, Budach V: Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Onkologie* 2000; 6: 130-136
- ⁴⁴ Altwein JE, Rübber H. Urologie, Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1993: 218-237
- ⁴⁵ Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human Pathology* 1992; 23: 273-279
- ⁴⁶ Golz R, Störkel S. Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata, In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T. Prostatakarzinom: Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin: Springer-Verlag, 1999: 3-44
- ⁴⁷ Höss A, Debus J, Bendl R, et al. Computer procedures in 3D radiotherapy treatment planning. *Radiologe* 1995; 35: 583- 586
- ⁴⁸ Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2005; 76(1): 27-34
- ⁴⁹ Cahlon O, Zelefsky MJ, et al. Ultra- high dose (86,4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 330-337
- ⁵⁰ Teh BS, Woo SY, Wei- Yuan M, et al. Clinical experience with intensity- modulates radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of rectal balloon for prostate immobilization. *Med Dos* 2002; 27: 105-113
- ⁵¹ Guckenberger M, Pohl F, Baier K, et al. Influence of rectum delineation (rectal volume vs. rectal wall) on IMRT treatment planning of the prostate. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 721-726
- ⁵² Martinez AA, Yan D, Lockman D, et al. Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1226-1234

-
- ⁵³ Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity- modulated radiotherapy (70 Gy at 2,5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1424-1430
- ⁵⁴ Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 635- 642
- ⁵⁵ Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, et al. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 643-647
- ⁵⁶ Wong JR, Gao Z, Scott M, et al. Potential for Higher Failure in obese Patients: Correlations of elevated Body Mass Index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1465 computer tomographic images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 49-55
- ⁵⁷ Millender LE, Aubin M, Pouliot J, et al. Daily electronical portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 6-10
- ⁵⁸ Thompson AL, Gill S, Thomas J, et al. In pursuit of individualised margins for prostate cancer patients undergoing image-guided radiotherapy: The effect of body mass index on intrafraction prostate motion. *Clinical Oncology* 2011; 23: 449-453
- ⁵⁹ Herschel RH: Matched-Pair-Analyse: Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) versus 3D-konformale Radiotherapie. Akut- und Spättoxizität der Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000003422. Zugriffsdatum 12. 01.2011
- ⁶⁰ CIVICO Medical Solutions: <http://www.civco.com/oncology/hp-positioning/cushion/kneefix/>. Zugriffsdatum 29.10.2010
- ⁶¹ Bland JM, Altman DG: Measurement error and correlation coefficients. *British Medical Journal* 1996; 313: 41-42
- ⁶² World Health Organization: Global Database on Body Mass Index. BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Zugriffsdatum 09.10.2011
- ⁶³ Smith MR. Changes in body composition during hormonal therapy for prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 18–21
- ⁶⁴ Gill S, Thomas J, Fox C, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol* 2011; 6: 145ff

-
- ⁶⁵ Mah D, Freedman G, Milestone B, et al. Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 568-575
- ⁶⁶ Wong JR, Gao Z, Uematsu M, et al. Interfractional prostate shifts: Review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5): 1396- 1401
- ⁶⁷ Stroup SP, Cullen J, Auge BK, et al. Effect of obesity on prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy for localized prostate cancer as measured by the 2006 radiation therapy oncology group- American society for therapeutic radiation and oncology (RTOG-ASTRO) phoenix consensus definition. *Cancer* 2007; 110: 1003-1009
- ⁶⁸ Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: Analysis of RTOG 85-31. *Cancer* 2007; 110: 2691- 2699
- ⁶⁹ Palma D, Pickles T, Tyldesley S. Prostate cohort outcomes initiative: Obesity as a predictor of biochemical recurrence and survival after radiotherapy for prostate cancer. *BJU International* 2007; 100: 315- 319
- ⁷⁰ Efstathiou JA, Chen MH, Renshaw AA, et al. Influence of body mass index on prostate-specific antigen failure after androgen suppression and radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2007; 109: 1493- 1498
- ⁷¹ Strom SS, Kamat AM, Gruschkus SK, et al. Influence of obesity on biochemical and clinical failure after external-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 631- 639
- ⁷² Zilli T, Bahary JP, Chagnon M, et al. Prognostic impact of abdominal adiposity, waist circumference and body mass index in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *International Journal of Obesity* 2011; 35: 1421- 1426
- ⁷³ Geinitz H, Thamm R, Mueller T, et al. Impact of body mass index on outcomes after conformal radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 16-22
- ⁷⁴ Showalter TN, Lawrence YR, Xu X, et al. The influence of obesity on toxicity and biochemical control after external beam radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 351- 352

⁷⁵ Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1314-1321

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robel Hailemariam-Schwarz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Analyse der Lagerungsgenauigkeit von Patienten mit Prostatakarzinom, die eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie erhalten haben, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagungen

Ich danke herzlichst PD Dr. med. Dirk Böhmer für seine exzellente Betreuung, seine hilfsbereite Unterstützung und die Möglichkeit, die er mir eröffnete in der Klinik für Strahlentherapie (Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach) CCM/CVK, diese Dissertation zu verfassen. Außerdem möchte ich mich ebenfalls bei Dr. med. Harun Badakhshi für seine kompetente Mitbetreuung bedanken. Besonders danke ich auch Herrn Dr. rer. nat. Joachim Bellach für seine statistische Beratung. Außerdem danke ich meinen Eltern und meiner Familie und Freunden für ihre Unterstützung, Geduld und Aufmunterung. Zudem danke ich ganz herzlich Bärbel Deigendesch, Amaya Steinhilber, sowie meinen Eltern für die Lektur dieser Arbeit.