

Aus dem
Charité Centrum 14 für Tumormedizin
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach

Habilitationsschrift

Einstellungsgenauigkeit und Lagevariabilität des Zielvolumens bei markerbasierter bildgestützter perkutaner Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms und Strategien zur Erhöhung der Präzision

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr med. Reinhold Graf
geboren in Neumarkt

Eingereicht: 03/2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R.Pries
1. Gutacher Prof. Dr. med. M. Stuschke, Essen
2. Gutachter Prof. Dr. med. C. Belka, München

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1. EINLEITUNG.....	4
1.1. Charakteristika des Prostatakarzinoms.....	4
1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten.....	5
1.3. Dosiseskalierte 3D-konformale Strahlentherapie.....	6
1.4. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT).....	7
1.5. Die zunehmende Rolle bildgestützter Bestrahlungsmethodik (IGRT).....	7
1.6. Zielsetzung der Arbeit.....	9
1.7. Methodik.....	10
2. EIGENE ARBEITEN.....	12
2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Möglichkeiten der Online-Lagerungskorrektur basierend auf implantierten Markern und elektronischem Portal Imaging in der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.....	12
2.2. Zusammenfassung Publikation 2: Residuelle Verschiebungs- und Rotationsfehler nach KV-Bildgestützter Lagerungskorrektur der Prostata anhand interner röntgendichter Marker.....	23
2.3. Zusammenfassung Publikation 3: KV-Bildgestützte und markerbasierte Bestimmung der interfraktionellen Rotationsfehler der Prostata in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms....	32
2.4. Zusammenfassung Publikation 4: Bildgeführte Strahlentherapie mit implantierten Markern und KV-gestützter 6-dimensionaler Positionskorrektur der intrafraktionellen Beweglichkeit der Prostata.....	39
2.5. Zusammenfassung Publikation 5: Geeignete Patienteninstruktionen können zu einer Reduktion der Prostatabeweglichkeit führen.....	46
3.DISKUSSION.....	53
4.ZUSAMMENFASSUNG.....	68
5.LITERATURVERZEICHNIS.....	71
Danksagungen.....	87
Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité.....	88

Abkürzungen

3D	Dreidimensional
3D-CRT	3-Dimensional conformal radiotherapy
6D	Sechsdimensional
AP	Anterior-posterior
bFS	Biochemisch rezidivfreies Überleben
CBCT	Cone-beam Computertomographie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
EBRT	External beam radiotherapy
EPID	Electronic portal imaging device
ET/NB	ExacTrac/Novalis Body™
GI	Gastrointestinal
GU	Urogenital
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate brachytherapy
ICRU	International Commission on Radiological Units and Measurements
IGRT	Image guided radiation therapy
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
KV	Kilovolt
LDR	Low-dose-rate brachytherapy
LR	Links-rechts
MV	Megavolt
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning target volume
RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD, SDs	Standardabweichung/-abweichungen
SI	Superior-inferior
UICC	Union internationale contre le cancer
X-ray	Röntgen

1. EINLEITUNG

1.1. Charakteristika des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom stellt bei Männern in Deutschland die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache dar. Fortschritte in der Behandlung gewinnen ihre Bedeutung durch die hohe Anzahl von Neuerkrankungen (65.800 in 2010 [1]) bei 12.674 Sterbefällen in 2010 (entsprechend 10,8% der Krebssterbefälle). Aufgrund demografischer Entwicklungen mit Erhöhung des Altersdurchschnittes der Bevölkerung als auch infolge der verbesserten Früherkennung hat die Inzidenz der Erkrankung zuletzt zugenommen [2, 3]. Seit dem Einzug der Bestimmung des PSA-Wertes in die klinische Praxis kann das Prostatakarzinom früher als zuvor möglich im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert werden (Deutschland 2019/10: T1 25%, T2 52% [1]). Eine Mehrheit von Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem lokal begrenzten, organbeschränktem Stadium [4] und kann damit einer niedrigeren Risikogruppe zugeordnet werden [5]. Daraus resultiert für diese Patienten ein unabhängig von Behandlungsmodalität verbesserter Behandlungserfolg mit reduzierter Mortalität der Erkrankung. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit 78% (Deutschland 2009-2010, [1]) bei einer prostatakrebspezifischen Überlebensrate von 93% innerhalb 5 Jahren nach Diagnosestellung.

Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms [6]. Das relative Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, erhöht sich bei Erkrankung eines erstgradigen Verwandten um etwa das Zweifache [7].

Die Mehrheit der Prostatakarzinome stellen Adenokarzinome dar [8]. Das Grading erfolgt nach dem Gleason System [9] anhand der mikroskopisch sichtbaren Zellarchitektur. Siebzig Prozent der Karzinome entstehen in der Randzone, 15-20% in der Übergangszone und 10-15% in der zentralen Zone der Prostata [10]. Zur Stadieneinteilung wird die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen [11]. Die nicht metastasierten Stadien T1-2 (lokal begrenzt) und T3-T4 (lokal fortgeschritten) werden anhand klinischer Untersuchung, initialem PSA-Wert und Gleason-Score (nach Stanzbiopsie) in 3 Risikogruppen eingeteilt: Niedriges Risiko: T1-2a, Gleason Score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml, mittleres Risiko: T2b-2c, Gleason Score 7, PSA 10-20, hohes Risiko: $\geq T3$, Gleason Score 8-10, PSA > 20 ng/ml [12].

1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten

Die Strategie des “watchful waiting“ bedeutet Aufschub der tumorspezifischen Behandlung bis zum Auftreten von Symptomatik [13, 14]. Demgegenüber wird bei “aktiver Überwachung“ [15] der Einsatz einer kurativen Therapie zum Zeitpunkt einer erkennbaren Tumorprogredienz begonnen. Beide Optionen kommen überwiegend bei frühen Stadien, älteren Patienten oder bei Vorliegen von Begleiterkrankungen zur Anwendung [16]. Neben der radikalen Prostatektomie (RPX) [17] stellt bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil [12] die primäre perkutane Strahlentherapie (EBRT) das Standardverfahren für das lokal begrenzte Prostatakarzinom dar. Wesentliche technische Fortschritte durch Entwicklung der 3-dimensional konformalen Strahlentherapie (3D-CRT) und der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) ermöglichen derzeit die Anwendung der erforderlichen hohen Strahlendosen bei niedriger Spättoxizität. Vorliegende Leitlinien empfehlen in frühen Stadien eine perkutane Strahlentherapie in der Dosierung von 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy) nach ICRU 50 [18, 19, 20]. In diesen Stadien ist auch die Anwendung einer alleinigen LDR-Brachytherapie (LDR) möglich [21].

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils ist unklar, ob diese bei dosiseskaliertem (> ca. 74 Gy bis < 80 Gy) perkutaner Strahlentherapie von einer zusätzlichen (kurzzeitigen, drei bis sechs Monate andauernden) hormonablativen Therapie profitieren [18, 22]. Wenn die LDR-Brachytherapie zur Anwendung kommt, wird sie häufig mit EBRT kombiniert.

Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils profitieren von multimodalen Therapiekonzepten und sollten zusätzlich zur lokalen Strahlentherapie mit der empfohlenen Strahlendosis von 78-80 Gy eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablativ Therapie über 2-3 Jahre erhalten. Hierdurch konnte eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden [18, 23, 24]. In einer großen retrospektiv untersuchten Patientenpopulation [25] lag das 10-Jahres biochemisch rezidivfreie Überleben (bFS) über alle Risikogruppen in der Größenordnung von 70% und wies für die Behandlungsmodalitäten RPX, EBRT oder LDR keine signifikanten Unterschiede auf. In einer anderen Patientengruppe mit niedrigem Risiko waren ebenfalls die Modalitäten RPX, EBRT oder LDR hinsichtlich des 5-Jahres bFS nicht signifikant unterschiedlich [26], wobei bezüglich des Überlebens eine competing-risks analysis den Vorteil der RPX zeigen konnte [27, 28].

1.3. Dosiseskalierte 3D-konformale Strahlentherapie

Historisch wurde die kurativ intendierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mittels einer Vier-Felder Boxtechnik ausgehend von knöchernen Bezugspunkten über große Felder vorgenommen. Die Strahlendosis war infolge sonst inakzeptabler Toxizität auf etwa 65 Gy limitiert. Bei schlechten Behandlungsergebnissen [28] infolge der unzureichenden Dosishöhe wurde retrospektiv auch eine ungenügende Dosisabdeckung als Ursache erkannt [29].

Weitere Studien erprobten höhere Dosen unter Verwendung einer einfachen Vier-Felder-Technik, [30, 31], beobachteten allerdings unzulässig hohe Toxizität für Mastdarm und Blase [30]. Die Ergebnisse mehrerer Studien der RTOG in den 1970er und 1980er Jahren erhoben daraufhin Strahlendosen im Bereich von 70 Gy als Standard [32]. In den 1980er Jahren waren erstmals durch verbesserte Planungstechniken die Formung individueller Felder und damit die Anwendung der 3-dimensionalen konformalen Strahlentherapie möglich. Diese Innovation versprach eine Eskalation der Strahlendosis ohne erhöhte Toxizität. Pollack et al. [33, 34] erprobten in einer der ersten randomisierten Studien die dosiseskalierte 3D-CRT von Patienten mit Prostatakarzinomen. Kuban et al. [35] publizierten 10-Jahres-Ergebnisse und zeigten biochemische und klinische Rezidivfreiheit von 73% vs. 50% zugunsten des 78-Gy Armes. Die Überlegenheit dosiseskalierten Verfahren konnte durch weitere randomisierte Studien [36, 37, 38] und große institutionelle Serien [39] bestätigt werden und gilt daher anhand der vorliegenden Grad 1 Evidenzen als erwiesen.

Trotz der Verwendung einer 3D konformen Behandlung gingen die angewandten höheren Dosen mit erhöhter, insbesondere rektaler Spättoxizität einher [40]. Eine späte Auswertung der Studie von [34] zeigte, dass das Risiko gastrointestinalen Toxizität Grad ≥ 2 im Studienarm mit der höheren Dosis doppelt so hoch war (26 vs. 13%) [41]. Ein ähnlicher Anstieg der Toxizität wurde von einer Metaanalyse [22] bestätigt. Eine angestrebte weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse mit höheren Dosen erschien möglich, barg jedoch das Risiko einer unerwünschten gesteigerten Toxizität. Die Voraussetzung dafür wurde erst durch weitere Fortschritte in den Bestrahlungstechniken geschaffen und erforderte die Verbesserung des therapeutischen Verhältnisses durch Reduktion der Sicherheitsabstände zwischen klinischem Zielvolumen (CTV) und Planungszielvolumen (PTV).

1.4. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

In den 1990er Jahren erfolgte die Weiterentwicklung der 3D-konformalen Bestrahlungstechnik zur intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik. Durch die Überlagerung verschiedener kleiner Bestrahlungsfelder entsteht eine im Profil unregelmäßige Dosisverteilung, die sich durch eine hohe Konformalität auch konkaven Zielvolumina anpasst sowie einen steileren Dosisabfall ermöglicht und dadurch für die Bestrahlung der Prostata eine verbesserte Schonung insbesondere des Rektums ermöglicht [42, 43]. Dies gewinnt insbesondere dadurch Bedeutung, da die Mehrzahl der Prostatakarzinome im Bereich der dorsalen peripheren Zone entstehen [44]. In einer initialen Studie verglichen Zelefsky et al. [45, 46] Behandlungsergebnisse von 132 nichtrandomisierten Patienten, die mit einer Dosis von 81 Gy entweder nach 3D-Technik oder mittels IMRT behandelt wurde und bewiesen die klinische Anwendbarkeit. Die in IMRT-Technik behandelten Patienten wiesen eine niedrigere Rate an GU- und GI-Akuttoxizität auf [45]. Eine erhoffte weitere Dosisescalation ohne vermehrte gastrointestinale Toxizität war damit möglich. Langzeitergebnisse der die klinischen Anwendung der IMRT in 772 Patienten mit Prostatakarzinomen mit dosisescalierten Protokollen bis zu 86,4 Gy wurden 2008 veröffentlicht [47]. Insbesondere bei Patienten mit intermediärem Risiko fand sich die Dosishöhe als wichtiger Indikator für verbessertes bFS Überleben ($p < .0001$), speziell für Dosen $> 75,6$ Gy. Auch bei Hochrisiko-Patienten korrelierten Dosishöhe und höheres bSF, das für Patienten, die 86,4, 81, 75,6, und $> 70,2$ Gy erhielten, bei 71%, 66%, 61% und 40% erreichte. Mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung konnte eine signifikant verbesserte PSA-Kontrolle auch für niedrige Risikostadien beobachtet werden [41, 22]. Toxizitätsprofile mehrerer Studien mit IMRT in Dosishöhen von 76 bis 86,4 Gy zeigten, dass schwerwiegende Spättoxizitäten ungewöhnlich sind. Späte gastrointestinale (GI) Toxizität reichte von 1,5% (Grad 2) bis 3 % (Grad 3) [48, 49, 50],späte urogenitale (GU) Toxizität erreichte eine prozentualen Häufigkeit von jeweils 9% bis 19% (Grad 2) und 3% bis 4% (Grad 3).

1.5. Die zunehmende Bedeutung der bildgestützten Bestrahlungsmethodik (IGRT)

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Strahlendosis und des bFS in der Prostata ist unbestritten und wurde durch mehrere randomisierte Studien validiert [siehe 1.4]. Eine minimale Dosis von 72 Gy in herkömmlicher Fraktionierung ist erforderlich [51], wobei höhere Dosen für eine möglichst langfristige PSA-Kontrolle angestrebt werden [52].

Die Erhöhung der Dosis auf 80 Gy geht jedoch mit einer erhöhten Dosisbelastung von Teilen des Enddarms einher, die mit rektaler Spättoxizität assoziiert sein könnte [40]. Dosiseskalierte Bestrahlungsverfahren sind grundsätzlich durch die eingeschränkte Strahlentoleranz der umliegenden Beckenorgane limitiert. Erst die Reduktion der Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV reduzierte die Toxizität und schaffte damit die Voraussetzung zur Applikation der erwünschten Dosishöhe [53, 54]. Bei der IMRT der Prostata, die sich als Standard etablierte, war es technisch möglich geworden, die Hochdosisregion außerhalb der Zielvolumina einzugrenzen und typische Sicherheitsabstände lagen in der Größe von 0,4 cm bis 1 cm [54, 55]. Gleichzeitig sank jedoch der Spielraum für geometrische Unsicherheiten und die Anwendung der IMRT barg die Gefahr einer unvollständigen Dosisabdeckung des Zielvolumens. Der tatsächlich mögliche Bewegungsspielraum der Prostata wurde z.B. durch Cine-Magnetresonanztomographie deutlich und Lageveränderungen bis zu 1,7 Zentimetern wurden beobachtet [56]. Mit der in den 1990er Jahren aufkommenden Verwendung bildgebender Verfahren zur Lokalisation des Zielvolumens versprach die bildgeführte Strahlentherapie die Möglichkeit der Dosisescalation mit verringerter Spättoxizität und reduzierter Rate von geographischen Irrtümern. Viele Techniken der aufkommenden IGRT wurden zuerst für die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms entwickelt und später für andere Organe angepasst [53, 57]. Die ersten Untersuchungen zur Lage des Zielorgans verwendeten serielle CT-Aufnahmen [58] oder implantierte Marker [59]. Zur Bildsteuerung mit Orientierung an dem Zielorgan Prostata selbst kamen auch ultraschallbasierte Verfahren [60], Kilovolt (KV) Cone-beam CT [61] oder Megavolt (MV) CT wie Tomotherapie [62] zur Anwendung. Die Visualisierung der Prostata wurde durch die Implantation von metallischen Markern [63] verbessert, die wegen ihrer leichten Sichtbarkeit in der Röntgenbildgebung und geringer Interobserver-Variabilität zunehmend als Surrogatziel der Prostata verwendet wurden [64, 65, 66, 67]. Die weitgehend schmerzfreie und mit geringen Risiken belastete Implantation von Markern zur Lokalisierung der Prostata wurde frühzeitig erkannt und an größeren

Patientengruppen erprobt [68, 69]. Dadurch fanden orthogonale Megavolt- (MV) oder Kilovolt- (KV) Röntgensysteme (Electronic portal imaging devices [EPIDs]) Einzug in den Bestrahlungsraum und wurden für die Lokalisation der Prostata erfolgreich angewendet [70]. Markerbasierte Bildführung stellt auch die Grundlage neuer Entwicklungen, z.B. des Calypso™-Systems (Calypso Medical Technologies, Inc.; Seattle, WA) dar, das eine 4D-Bestrahlung durch kontinuierliches Tracking der Lage dreier implantierten elektromagnetischen Transponder erlaubt [71] und intrafraktionelle Korrekturprotokolle unterstützt. Markergesteuerte Bildführung stellt auch die Voraussetzung zur Anwendung stark hypofraktionierter stereotaktischer Behandlungsschemata dar [72].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bei kurativer Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms auftretende Einstellungsgenauigkeit anhand Ermittlung von Lagevariabilität und Beweglichkeit des Zielvolumens auf der Grundlage einer markerbasierter bildgestützten Lagerungskontrolle und Positionskorrektur zu ermitteln. Diese Fragestellungen wurden anhand von mehreren Patientenkohorten, die in der Klinik für Strahlenheilkunde und Radioonkologie der Charité mittels moderner strahlentherapeutischer Verfahren der 3D-konformalen und intensitätsmodulierten Strahlentherapie behandelt wurden, untersucht. Die bildgebende Darstellung erfolgte mit MV-EPID (Publikation 1) sowie mit orthogonalen KV-Röntgenbildern (Publikationen 2 bis 5). Weiterhin sollte ein in der Strahlenklinik der Charité entwickeltes Protokoll hinsichtlich der Verringerung der Prostatabeweglichkeit erprobt und hinsichtlich des Beitrages zu erhöhter Genauigkeit beurteilt werden. Die aus Bestrahlungsungenauigkeiten resultierenden Sicherheitsabstände sollten berechnet und für die klinische Anwendung entwickelt werden. Insbesondere für die dosiseskalierte IMRT-Technik im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlungstechnik war die Reduktion von Sicherheitsabständen erforderlich, um unerwünschte Häufigkeit von GU Spättoxizität zu vermeiden.

Im Einzelnen behandeln die nachfolgend angeführten Arbeiten dabei folgende Fragestellungen:

- die markerbasierte Ermittlung von Einstellfehlern und Prostatabeweglichkeit in der 3D-konformalen Strahlentherapie mittels elektronischem Portal Imaging

- die markerbasierte Ermittlung von Restfehlern in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie mittels KV-Röntgengestützter Bildgebung und die Berechnung der möglichen Reduktion von Sicherheitsabstände nach Lagerungskorrektur
- die Ermittlung von auftretenden Rotationsfehler nach KV-Bildgestützter Lagerungskorrektur mittels Anwendung einer robotgestützten Tischsteuerung für den Ausgleich von Verschiebungs- und Drehfehlern, die Ermittlung eines möglichen Einflusses auf Verschiebungsfehler sowie der Ausschluss unerwünschter durch Tischneigung verursachter Patientenbewegung
- die Erfassung der intrafraktionellen Beweglichkeit der Prostata sowie Quantifizierung der daraus resultierenden zusätzlichen Sicherheitsabstände
- die Beurteilung von Strategien zur Erhöhung der Genauigkeit durch Reduktion der Prostatabeweglichkeit mittels geeigneter Patienteninstruktion sowie die Abschätzung der auftretenden geometrischen Unsicherheiten nach Verzicht auf invasive Markierungsmethoden

1.7 Methodik

Die Beschreibung der angewandten Bestrahlungstechniken, der Markerimplantation, der Bildaufnahme sowie der bildgeführten Positionskorrektur findet sich im Methodenteil der einzelnen Publikationen.

In jeder Arbeit wurden für alle Bestrahlungsfraktionen die aufgetretenen Translationsfehler und Rotationsfehler aufgezeichnet. Die Häufigkeitsverteilung dieser Fehler wurden anhand der Mittelwerte, deren Standardabweichungen (SD) und Spannbreiten charakterisiert. Diese Werte wurden jeweils für den einzelnen Patienten und für die gesamte Kohorte bestimmt. Für jeden Patienten innerhalb einer Patientenkohorte wurde der Mittelwert der erhobenen Verschiebungsfehler und Drehfehler berechnet. Diese ergaben den jeweiligen systematischen Fehler eines Patienten. Aus den jeweiligen systematischen Fehlern jedes einzelnen Patienten wurde der mittlere systematische Fehler aller Patienten innerhalb einer Patientenkohorte berechnet [73]. Dessen

Standardabweichung charakterisiert den gruppentypischen systematischen Fehler (Σ), welcher in die Berechnung der Sicherheitsabstände eingeht.

Der zufällige Fehler einer Bestrahlungsfraktion ergibt sich aus dem ermittelten Wert der jeweiligen Zielposition abzüglich des mittleren Fehlers des einzelnen Patienten, Für die Berechnung des quadratischen Mittelwertes der zufälligen Fehler eines Patienten werden zunächst die Quadrate der Zahlenwerte addiert und durch ihre Anzahl n dividiert. Die Quadratwurzel daraus ergibt den quadratischen Mittelwert. Der patiententypische zufällige Fehler ist durch den quadratischen Mittelwert der zufälligen Fehler eines Patienten charakterisiert. Der gruppentypische zufällige Fehler (σ) wird durch die Standardabweichung der quadratischen Mittelwerte der zufälligen Fehler jedes einzelnen Patienten der Kohorte dargestellt. Dieser wiederum findet Eingang in die Berechnung der Sicherheitsabstände.

Nach Kenntnis der systematischen und zufälligen Fehler können anhand statistischer Überlegungen die in den drei Raumrichtungen erforderlichen Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV bestimmt werden. Der systematische Fehler (Σ) und der zufällige Fehler (σ) gehen in die Berechnung der Sicherheitsmargen ein. Hierzu verwendeten wir die von van Herk et al. vorgeschlagene Formel [74 ,75]. Die Autoren berechneten die erforderliche Breite der Sicherheitsabstände nach der Formel $2.5 \times \Sigma + 0.7 \times \sigma$ (mit Σ als SD der systematischer Fehler und σ als SD der zufälligen Fehler), um eine Mindestdosis von 95% für 90% der Patienten für das CTV gewährleisten (und signifikante Dosisdiskrepanzen in lediglich 10% der Zeit zuzulassen). Die deskriptive statistische Analyse wurde mit JMP v7 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Möglichkeiten der Online-Lagerungskorrektur basierend auf implantierten Markern und elektronischem Portal Imaging in der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D.

Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. Radiat Oncol 2009;4:13.

In vorliegender Arbeit untersuchten wir den Wert eines online durchgeführten Protokolls zur Lagerungskorrektur in der 3D-konformalen perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms unter Anwendung von implantierten Markern und wöchentlicher Bildgebung mittels Portal Imaging. Ausgehend von der Patientenlagerung anhand Hautmarkierungen, verglichen wir für die Berechnung des Einstellungsfehlers die Verwendung von internen Knochenstrukturen gegenüber der Referenz der zur Positionsanalyse implantierten Marken als Surrogat der Prostataposition. Wir evaluierten die Lagerungsfehler hinsichtlich der Verschiebungskomponenten und die durch (1x wöchentlich durchgeführte) Positionierungskorrektur erreichbare Reduktion des Sicherheitsabstandes und stellten die Werte denen, die aus Simulationsrechnung unter angenommener Korrekturhäufigkeit von drei Mal wöchentlich und täglich gewonnen wurden, gegenüber.

Bei 23 Patienten wurden drei bis fünf, 2,5 mm durchmessende sphärische Goldmarker vor der Strahlentherapie transrektal in die Prostata implantiert. Die Überprüfung und Korrektur der Behandlungsposition durch Analyse orthogonaler Portalbilder erfolgte auf wöchentlicher Basis. Durch Einstellung auf die Knochenkonturen ermittelten wir den Positionierungsfehler. Durch Bestimmung der Position des Markers errechneten wir die interfraktionelle Prostatabewegung. Unter Kenntnis beider Werte ließ sich der Gesamtfehler ermitteln. Die systematischen und zufälligen Fehler wurden angegeben. Eine Lagerungskorrektur wurde angewendet bei einem Schwellenwert von 5 mm Verschiebung.

Der systematische Einstellungsfehler (1SD) in Richtung links-rechts (LR), superior-inferior (SI) und anterior-posterior (AP) betrug 1,6 mm, 2,1 mm und 2,4 mm

Der zufällige Einstellungsfehler (1SD) in LR, SI und AP betrug 2,3 mm, 2,7 mm und 2,7 mm und der zufällige Fehler der Prostatabewegung lag bei 1,4 mm 2,3 mm und 2,7 mm. Der resultierende Gesamtfehler von 3.5, 4.4 und 4.9 erforderte Sicherheitsabstände von 7,0 mm (LR), 9,5 mm (SI) und 9,5 mm (AP) zwischen klinischen Zielvolumen (CTV) und Planungszielvolumen (PTV). Bei simulierter dreimal wöchentlich durchgeführter Korrektur könnten die Sicherheitsabstände auf 6,7, 8,2 und 8,7 mm, bei täglicher Korrektur bis zu 4,9, 5,1 und 4,8 mm reduziert werden.

Nach vorliegenden Ergebnissen ist die Prostata-Bewegung relativ zur benachbarten Knochenanatomie signifikant und trägt wesentlich zur Variabilität der Zielposition bei. Die Online-Setup-Korrektur mit implantierten radiodensen Marker und Megavolt-Radiografie ermöglichte die Reduktion der Sicherheitsabstände in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Anwendung des Online-Imaging-Protokolls.



Research

Open Access

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

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

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

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

* Corresponding author

Published: 27 April 2009

Received: 18 January 2009

Accepted: 27 April 2009

Radiation Oncology 2009, **4**:13 doi:10.1186/1748-717X-4-13This article is available from: <http://www.ro-journal.com/content/4/1/13>

© 2009 Graf et al; licensee BioMed Central Ltd.

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

Abstract

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

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

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

Conclusion: Prostate movement relative to adjacent bony anatomy is significant and contributes substantially to the target position variability. Performing on-line setup correction

using implanted radioopaque markers and megavoltage radiography results in reduced treatment margins depending on the online imaging protocol (once a week or more frequently).

Background

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

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

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

As documented in a number of studies [8,9], an interfractional displacement of the prostate itself can occur during radiation therapy fractions relative to the bony structures of the pelvis. The feasibility of implanting markers for localization of the prostate recently has been demonstrated [10,11] and allows to utilize EPIDs to quantify the displacement of the

target [12,13]. With the improvement of online imaging quality, pretreatment localization and online protocols allowing positioning corrections without significant delay have gained feasibility [14].

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

Patients and methods

Verification and correction of treatment position by analysis of portal images and simulator control films were performed weekly for 23 patients with histologically confirmed prostate cancer treated from 1996 to 2000. The majority of patients were treated by a standard irradiation regimen in combination with regional hyperthermia in a phase II study as previously described [15]. Informed consent had been obtained from all patients.

Before treatment planning, three to five spherical gold (99.9% Au) markers with a diameter of 2.0 mm were inserted transrectally into the prostate of each patient using a modified biopsy needle under ultrasound guidance and local anaesthesia. Usually three markers were implanted, one into the apex, and two into the superior lateral parts of the prostate. Gold markers of this size can be visualized

using megavoltage beam detector systems of the first generation. No complications occurred in association with the implantation process as reported elsewhere

[10]. Note that the gold markers presently applied with kV X-ray tracking systems are < 1 mm in diameter and the implantation procedure is easier and more feasible.

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

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

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

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

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

For evaluation and quantification of uncertainties, two orthogonal sets of 2D projections were available, firstly as reference images simulator radiographs and, secondly, the corresponding portal images. The AP beam provided data to detect the position of the

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

Secondly, the differences of the marker positions relative to the isocenters result in the prostate motion $\Delta \mathbf{m}_{ij}$. Finally, the total displacement (setup error plus organ motion) of the target relative to the isocenter is calculated by $\Delta \mathbf{tot}_{ij} = \Delta \mathbf{s}_{ij} + \Delta \mathbf{m}_{ij}$.

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

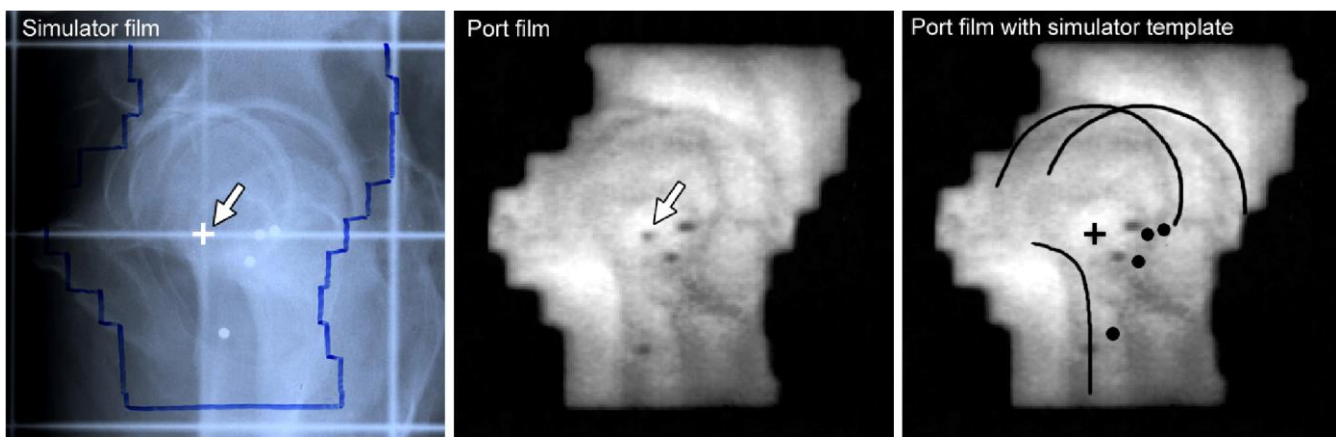


Figure 1

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

The evaluation procedure and the nomenclature are summarized in Figure 2. Firstly, we determined the vectorial displacements of the isocenters relative to the bony anatomy of the reference images $\Delta \mathbf{s}_{ij}$ for $j = 1 \dots 23$ patients and $i = 1 \dots 8$ weekly portal images per patient during the radiotherapy course yielding $8 \times 23 = 184$ setup errors (underlining identifying a vector).

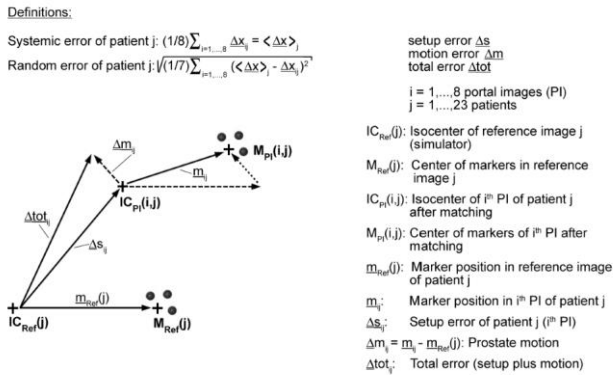


Figure 2

Basic definitions of the different error components:

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

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

Random errors $\sigma(j)$ for every patient j were calculated as standard deviations of the differences $\Delta s(j) - \Delta s_{ij}$ or $\Delta m(j) - \Delta m_{ij}$ or $\Delta tot(j) - \Delta tot_{ij}$ averaging

over $i = 1...8$ PIs. We can also determine the mean random error for the entire group of patients averaging $\sigma(j)$ over all $j = 1...23$ patients.

For correction of translational errors before treatment, we used an action level of 5 mm, i.e. all errors of 5 and more mm were corrected. The correction was performed on-line by repositioning the target according to the internal markers, moving the treatment couch manually. To calculate the minimum required margin width around the clinical target volume (CTV + margin = PTV), we utilized the prescription suggested by van Herk [18]. The margin around the clinical target volume (CTV) should be the sum of 2.5 times the standard deviation of the systematic total error (Σ) and 0.7 times the standard deviation of the random error (σ) to ensure a minimum dose of 95% to the clinical target volume for 90% of the fractions, i.e. allowing significant dose discrepancies in = 10% of sessions. If a position correction was performed (above the action level), we assume a residual error of = 3 mm [19] in all directions for the corrected fraction.

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

Results

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

As summarised in Table 1 we analysed all 184

Table 1: Setup error, motion error and total error

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

Measured deviations for all 184 ($= 23 \times 8$) portal imaging controls (averaged over $i = 1, \dots, 8$ weekly portal images in $j = 1, \dots, 23$ patients). Mean values $\langle \dots \rangle$ in all three directions (left-right LR, superior-inferior SI, anterior-posterior AP) \pm standard deviations SD and ranges, i.e. extremal deviations in \pm orientations of the axes, in LR, SI and AP direction for setup error $\langle \Delta s_{ij} \rangle$, prostate movement $\langle \Delta m_{ij} \rangle$ and total error $\langle \Delta_{tot_{ij}} \rangle$ are

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

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

For all 8 fractions per patient, the scatter (SD) about the individual averages (systematic errors) has been calculated providing the random errors for the

different error types (Table 3). As expected the random errors are larger than the systematic errors and finally amount to total random errors of ± 4 mm in SI and AP direction, but only ± 3 mm in LR direction. The extremes can approach 1–1.5 cm, but these are rare cases.

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

listed (see Fig. 2 for explanation of symbols).

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

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

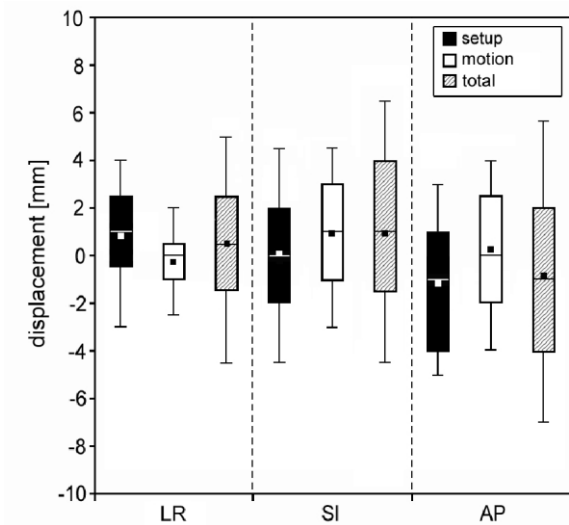


Figure 3

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

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

Discussion

Various techniques have been developed to locate the prostate position on-line such as implanted

fiducials (detected by X-rays), transabdominal ultrasound [20], electromagnetic tracking [21] and several kinds of inroom CT (e.g. [22]), in particular in conjunction with helical tomotherapy [23]. However, the highest precision is achieved by using intraprostatic markers.

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

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

Table 2: Systematic errors

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

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

and from repeated CT scans. The standard deviations

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

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

Table 3: Random errors

	Mean [mm] $j = 1..23$	Range [mm] $j = 1..23$
Random setup error		
Left-right	2.3	-7.9/7.4
Superior-inferior	2.7	-8.6/7.8
Anterior-posterior	2.7	-12.1/5.4
Random prostate movement		
Left-right	1.4	-5.5/6.3
Superior-inferior	2.3	-5.9/8.6
Anterior-posterior	2.7	-7.0/8.0

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

Random total error

Left-right	2.9	-8.0/6.6
Superior-inferior	3.9	-11.5/8.2
Anterior-posterior	4.3	-14.9/11.2

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

movement and total error (see Fig. 1 for explanation of symbols). The mean random errors after averaging over 23 patients and their range, i.e. maximum deviations in both orientations of the axes, are given in the table.

Table 4: Estimation of margins.

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

For our patient group the standard deviations of systematic errors (Σ) and random errors (σ) are listed in LR, SI and AP directions. Then the margins from CTV to PTV are calculated in all three directions according to the prescription $2.5 \times \Sigma + 0.7 \times \sigma$ [14] in order to consider these errors. The errors are summarized in the first line as derived from the weekly portal images without any correction. In the following lines the variation is reduced by controlling and correcting the position with increasing frequency per week (once, three times, every day). Correction is conducted if the threshold of 5 mm is crossed in any direction. After correction we assume a residual error of 3 mm in the respective direction. Under these circumstances the margins can be diminished from approximately 10 mm to 5 mm.

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

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

Both uncertainties, setup error and target motion can be split into random and systematic deviations. The systematic component of setup error is largely caused by the systematic error inherent to the use of a reference image obtained by use of the planning-CT. The random component of the setup error is mainly caused by uncertainties from utilisation of skin markers, while the random error of target position is mainly caused by organ movement, respectively. We found for setup, prostate location variation and combined error in general larger random errors than systemic errors, obviously due to the reduction of systematic errors by the weekly performed corrections.

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

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

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

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

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

Conclusion

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

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

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

Acknowledgements

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

References

1. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A: **Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**:67-74.
2. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA: **Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer.** *Semin Radiat Oncol* 2002, **12**:229-37.
3. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA, Ling CC: **Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **49**:685-98.
4. de Courvoisier R, Tucker SL, Dong L, et al.: **Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:965-973.
5. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV: **Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: Results from the Dutch Trial of 68 Gy versus 78 Gy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **67**:1418-1424.

6. Kim PJ, Parthasarathy A, Ho J, Tam B, Gee H, Lee JW: **Impact of rectal distension in IGRT for prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;7:15.
7. Chen J, Lee RJ, Handrahan D, Sause WT: **Intensity-modulated radiotherapy using implanted fiducial markers with daily portal imaging: assessment of prostate organ motion.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **68**:912-9.
8. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM: **Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**:800-11.
9. Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W, Horwitz E, Das I, Schultheiss TE, Hanks GE: **A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **43**:719-725.
10. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K: **Feasibility of insertion/ implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **56**:240-7.
11. Henry AM, Wilkinson C, Wylie JP, Logue JP, Price P, Khoo VS: **Trans-perineal implantation of radio-opaque treatment verification markers into the prostate: an assessment of procedure related morbidity, patient acceptability and accuracy.** *Radiother Oncol* 2004, **73**:57-9.
12. Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, TenHaken RK, Lam KL, Brock KK, Balter JM: **Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **52**:699-703.
13. Herman MG, Pisansky TM, Kruse JJ, Prisciandaro JJ, Davis BJ, Geyer SM, King BF: **Daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) using an electronic portal imaging device (EPID).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **57**:1131-40.
14. Beaulieu L, Girouard LM, Aubin S, Aubry JF, Brouard L, Roy-Lacroix L, Dumont J, Tremblay D, Laverdière J, Vigneault E: **Performing daily prostate targeting with a standard V-EPID and an automated radio-opaque marker detection algorithm.** *Radiother Oncol* 2004, **73**:61-64.
15. Tilly W, Gellermann J, Graf R, Hildebrandt B, Weissbach L, Budach V, Felix R, Wust P: **Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0.** *Strahlenther Onkol* 2005, **181**:35-41.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements: **Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.** ICRU Report 50. Bethesda, MD; 1993.
17. Gagel B, Schramm O, Harms W, Mulhern A, Wenz F, van Kampen M, Wannenmacher M, Eble MJ: **The electronic portal imaging system Siemens Beamview Plus versus the conventional verification films CEA-TVS and DuPont COL-7. A critical appraisal of visual image quality.** *Strahlenther Onkol* 2002, **178**:446-52.
18. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV: **The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **47**:1121-35.
19. Poulsen PR, Muren LP, Høyer M: **Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy.** *Radiother Oncol* 2007, **85**:201-6.
20. Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY, Fuller CD, Wong A, Kupelian PA, Thomas CR Jr: **Comparison of ultrasound and implanted seed marker localisation methods: Implications for image-guided radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **65**:378-387.
21. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, Kupelian PA: **Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:1084-90.
22. Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, Hurley ME, Meeks SL, Poole DO, Willoughby TR, Kupelian PA: **Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:1517-1524.
23. Kupelian PA, Lee C, Langen KM, Zeidan OA, Manon RR, Willoughby TR, Meeks SL: **Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**:1151-1157.
24. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, Liu YM, Pickett B, Shinohara K, Roach M 3rd: **(Non)-migration of radio-opaque prostate markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **56**:862-6.
25. Poggi MM, Gant DA, Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten-Haken RK, Lam KL, Brock KK, Balter JM: **Marker seed migration.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **52**:699-703.
26. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Sieverdsen JH: **Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**:406-17.
27. Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA: **Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**:876-82.
28. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ: **Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice.** *Radiother Oncol* 2001, **58**:105-20.
29. Langen KM, Jones DTL: **Organ Motion and its Management.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**:265-78.
30. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B: **Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers.** *Radiother Oncol* 1995, **37**:35-42.
31. Nederveen AJ, Dehnad H, Heide UA van der, van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendijk JJ: **Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials.** *Radiother Oncol* 2003, **68**:81-8.
32. Chung PV, Haycocks T, Brown T, Cambridge Z, Kelly V, Alasti H, Jaffray DA, Catton CN: **On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **60**:329-34.
33. Dehnad H, Nederveen AJ, Heide UA van der, van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendijk JJ: **Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation.** *Radiother Oncol* 2003, **67**:295-302.
34. Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, Warde P, Toi A, Catton C: **Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using online isocenter set-up verification and implanted prostate markers.** *Radiother Oncol* 2001, **61**:127-33.
35. Vigneault E, Pouliot J, Laverdière J, Roy J, Dorion M: **Electronic portal imaging device detection of radiopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: A clinical study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, **37**:205-12.
36. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari A, Fontenla E, Vijayakumar S, Chen GT: **Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **33**:1321-9.
37. Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV, van Herk M: **The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:1279-86.
38. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL: **Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: Treating a moving target.** *Semin Radiat Oncol* 2008, **18**:58-66.

39. Melancon AD, O'Daniel JC, Zhang L, Kudchadker RJ, Kuban DA, Lee AK, Cheung RM, de Crevoisier R, Tucker SL, Newhauser WD, Mohan R, Dong L: **Is a 3-mm intrafractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer?** *Radiother Oncol* 2007, **85**:251-9.
40. McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, Harris EJ, Del-Acroix L, Smith E, Keane R, Khoo VS, Thompson AC, Dearnaley DP: **A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**:41-50.
41. Heuvel F Van den, Fugazzi J, Seppi E, Forman JD: **Clinical application of a repositioning scheme, using gold markers and electronic portal imaging.** *Radiother Oncol* 2006, **79**:94-100.
42. De Boer HC, Heijmen BJ: **A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**:1350-65.
43. de Boer HC, van Os MJ, Jansen PP, Heijmen BJ: **Application of the No Action Level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **61**:969-983.
44. Litzenberg DW, Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Ten Haken RK: **Retrospective analysis of prostate cancer patients with ild markers using off-line and adaptive therapy protocols.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**:123-33.

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

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

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK Your research papers will be: available free of charge to the entire biomedical community peer reviewed and published immediately upon acceptance cited in PubMed and archived on PubMed Central yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:

http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp

BioMedcentral

2.2. Zusammenfassung Publikation 2: Residuelle Verschiebungs- und Rotationsfehler nach KV-Bildgestützter Lagerungskorrektur der Prostata anhand interner röntgendichter Marker

Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P.

Residual translational and rotational errors after kV X-ray image-guided correction of prostate location using implanted fiducials. Strahlenther Onkol 2010;186(10):544-50.

2005 wurde in der Strahlenklinik der Charité ein dedizierter stereotaktischer Beschleuniger Novalis™ installiert, der darauffolgend auch für die intensitätsmodulierte dosiseskalierte und mittels implantierter intraprostatischer Marker bildgeführte Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms angewendet wurde. In das Novalis-Therapiesystem integriert ist das ExacTrac / Novalis Body™ KV-X-ray-Positionierungssystem (ET/NB), das in Verbindung mit dem Robotic Tilt Modul™ des Bestrahlungstisches Varian Exact Couch™ eine 6D Korrektur der Zielposition erlaubt. In Phantomstudien konnte das verwendete Röntgensystem nach Orientierung an implantierten Markern Einstellungsfehler bis zum Submillimeterbereich reduzieren. In der vorliegenden Arbeit sollten der residuale Lagerungsfehler und die erforderlichen Sicherheitsabstände in der bildgestützten Lokalisation und Positionskorrektur der Prostata ermittelt werden.

In einer Gruppe von 33 Patienten wurden röntgendichte Marker in die Prostata implantiert. Für die erste Serie von neun Patienten erfolgten tägliche Korrekturen des initialen Translationsfehlers in links-rechter, (LR) anterior-posteriorer (AP) sowie superior-inferiorer (SI) Richtung. Rotationsfehler um die seitliche (X), vertikale (Y) und longitudinale Achse (Z) wurden aufgezeichnet und seit 2007 für die übrigen 24 Patienten unter Verwendung des in den Drehachsen nachführbaren Bestrahlungstisches vor jeder Fraktion ausgeglichen. Nach der Positionierung erfolgte eine Verifikation der Patientenposition mittels stereoskopischer Röntgenkontrollaufnahmen. Noch bestehende residuelle Verschiebungs- und Drehfehler wurden aufgezeichnet und erneut winkelgetreu korrigiert. Der residuale translationale Fehler betrug

in LR, AP und SI (1 Standardabweichung [SD]) 1,3, 1,7 und 2,2 mm. Ermittelt wurden residuale Rotationsfehler (1SD) um x, y und z von 3,2°, 1,8° und 1,5°. Die erforderlichen Sicherheitsabstände zwischen klinischem Zielvolumen (CTV) und Planungszielvolumen (PTV) wurden in LR, AP und SI mit 2,3, 3,0 und 3,7 mm berechnet. Nach einem zweiten Korrekturschritt könnten diese Sicherheitsabstände (rechnerisch) auf 1,8, 2,1 und 1,8 mm verringert werden.

Auf der Grundlage der nach ein (oder zwei) Lagerungskorrekturen verbleibenden Restfehler der Patienten dieser Studie ist für das PTV ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 mm zum CTV erforderlich. Der Beitrag der intrafraktionalen Bewegung der Prostata für den Lokalisationsfehler verbleibt das Thema einer weiteren Untersuchung (Publikation 4).

Strahlenther Onkol 2010;186(10):544-50.

<https://doi.org/10.1007/s00066-010-2030-8>

2.3. Zusammenfassung Publikation 3: KV-Bildgestützte und markerbasierte Bestimmung der interfraktionellen Rotationsfehler der Prostata in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostata-karzinoms

Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P.

Interfraction rotation of the prostate as evaluated by kilovoltage X-ray fiducial marker imaging in intensity-modulated radiotherapy of localized prostate cancer.

Med Dosim 2012;37(4):396-400.

Das seit 2005 in der Strahlenklinik der Charité verwendete Positionierungssystem ExacTrac/Novalis Body™ X-ray Bildaufnahme- und Korrektursystems (ET/NB) bietet die Möglichkeit einer automatischen Korrektur aller Verschiebungsabweichungen. Nach Installation des Robotic Tilt Module™ und der Varian Exact Couch™ konnten erstmals auch sämtliche in den 3 Raumrichtungen auftretenden Rotationsabweichungen korrigiert werden. In vorliegender Arbeit sollten die Drehfehler von Patient und Drehfehler der Prostata analysiert werden. Bisher vorliegende Untersuchungen zu Rotationsfehlern lassen einen dadurch verursachten Verschiebungsfehler vermuten. Weiterhin wurde aufgrund von Beobachtungen anderer Forschungsgruppen befürchtet, dass durch eine Drehungskorrektur des Bestrahlungstisches um die Quer (X-) Achse eine Gegenbewegung des Patienten verursacht werden könnte, die einen systematischen Drehfehler induziert. Auch diese Fragestellung sollte in vorliegender Arbeit behandelt werden.

Von 2005 bis 2009 wurden bei 38 Patienten radiodense Marker transrektal in die Prostata implantiert. Die möglichen Drehfehler definierten wir in den drei Raumkoordinaten um die Achsen Y (anterior-posterior [AP] entsprechend einer Drehung des Behandlungstisches), Z (superior-inferior [SI] entsprechend einer Seitneigung) und X (links-rechts [LR] entsprechend einer Querneigung). Die täglichen Rotationsfehler der Prostata wurden im Verlauf der Behandlung unter Anwendung stereoskopischer KV-Bildgebung aufgezeichnet und bei Überschreitung eines Schwellenwertes von 1 mm und 1° anhand

der Markerposition mittels des Robotic-Neigungsmoduls und des Varian-Präzisionstisches korrigiert. Die Mittelwerte sowie die systematischen und zufälligen Fehler wurden angegeben.

Insgesamt wurden 993 softwaregestützte Korrekturen eines Rotationsfehlers durchgeführt. Der interfraktionelle Rotationsfehler der Prostata um die drei Achsen Y Z und X betrug im durchschnittlich $0,09^\circ$, $-0,52^\circ$ und $-0,01^\circ$ mit Standardabweichungen von $2,01^\circ$, $2,30^\circ$ und $3,95^\circ$. Der systematische Fehler für die Rotation der Prostata betrug $2,30^\circ$, $1,56^\circ$ und $4,13^\circ$ bei mittleren Zufallskomponenten von $1,81^\circ$, $2,02^\circ$ und $3,09^\circ$. Die größten Drehfehler traten um die X-Achse (Tischneigung) auf, jedoch ohne Bevorzugung einer bestimmten Orientierung. Obwohl der Drehfehler um die Z-Achse (Roller) im Schnitt durch eine Transformation innerhalb 4 Koordinaten kompensiert werden kann, verbleibt ein signifikanter Fehler um X, der nur durch vollständige Korrektur in 6 Raumkoordinaten ausgeglichen werden kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch tägliche 6D Online-Bildgebung signifikante interfraktionelle Drehfehler ermittelt werden können, die insbesondere um die X-Achse auftreten. Drehfehler verschlechtern möglicherweise die Dosisabdeckung des Zielvolumens und erfordern geeignete Korrekturstrategien.

Med Dosim 2012;37(4):396-400.

<https://doi.org/10.1016/j.meddos.2012.02.006>

2.4. Zusammenfassung Publikation

4: Bildgeführte Strahlentherapie mit implantierten Markern und KV-gestützter 6dimensionaler Positionskorrektur der intrafraktionellen Beweglichkeit der Prostata

Badakhshi H, Wust P, Budach V, Graf R.

Image-guided radiotherapy with implanted markers and kilovoltage imaging and 6dimensional position corrections for intrafractional motion of the prostate.

Anticancer Res 2013;33(9):4117-21.

In der darauffolgenden Arbeit sollten die intrafraktionellen Lageveränderungen von Patienten und Prostata evaluiert werden. Wir verwendeten das ExacTrac/Novalis Body™ KV-Bildaufnahme- und Positionierungssystem (ET/NB). Die Einstellung des Isozentrums erfolgte anhand implantierter Prostatamarker mittels eines robotgesteuerten Bestrahlungstisches in 6 Freiheitsgraden (6D). Mögliche Vorteile einer intrafraktionellen Neupositionierung bezüglich der Sicherheitsabstände wurden ermittelt.

Wir analysierten 427 Behandlungsfractionen in einer Patientenkohorte von 13 Patienten. Systematische und zufällige Fehler der intrafraktionellen Patienten- und Prostatabewegung wurden erhoben und zur Berechnung der erforderlichen Sicherheitsabstände verwendet. Die mögliche intrafraktionelle Reduktion von Sicherheitsabständen durch intrafraktionelle Neupositionierung durch Anwendung des ExacTrac Snap Überprüfungsmodus wurde in einer Simulationsrechnung quantifiziert. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 14,2 +/- 2,6 min. Standard Abweichungen (SD) der effektiven intrafraktionellen Positionsverschiebung in den superior-inferioren (SI) und anterior-posterioren (AP) Achsen waren 2,4 mm und 2,1 mm. Der systematische Fehler der Patientenbewegung betrug 1,8 und 1,7 mm. Die Komponente der Prostatabewegung verursachte etwas größere systematische Fehler von 2,1 und 2,0 mm in SI und AP. Die infolge intrafraktioneller Bewegung (ohne intrafraktionale Korrektur) erforderlichen Sicherheitsabstände waren 4,5 und 4,3 mm in SI und AP und könnten für simulierte Intervention innerhalb der Behandlung auf 2,9 mm und 2,8 mm in SI und AP reduziert werden.

Nach Positionierung anhand von implantierten Markern und trotz Korrektur von Verschiebungs- oder Drehfehlern können innerhalb der für die IMRT erforderlichen langen Bestrahlungszeiten wesentliche intrafraktionale Bewegungen auftreten, die für die Berechnung von Sicherheitsabständen Berücksichtigung finden sollten. Der mögliche Beitrag intrafraktionaler Korrekturmaßnahmen zur Verringerung der Sicherheitsabstände wurde abgeschätzt.

Anticancer Res 2013;33(9):4117-21.

<http://ar.iijournals.org/content/33/9/4117>

2.5. Zusammenfassung Publikation 5:

Geeignete Patienteninstruktionen können zu einer Reduktion der Prostatabeweglichkeit führen

Graf R, Boehmer D, Nadobny J, Budach V, Wust P.

Appropriate patient instructions can reduce prostate motion. RadiatOncol 2012;7:125.

Interfraktionelle Positionsveränderungen der Prostata können durch erhöhte Sicherheitsabstände kompensiert werden. Bei konstantem Füllungszustand von Mastdarm und Blase sollten vergleichsweise geringe Positionsverschiebungen der Prostata auftreten. Wir versuchten, die interfraktionellen Bewegungsfehler durch geeignete Instruktion der bestrahlten Patienten zu reduzieren.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengruppe umfasste 38 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Die Füllung von Darm und Blase sollten in dieser Patientengruppe (soweit möglich) kontrolliert werden. Die Planungs-Computertomographien erfolgten nach vollständiger Entleerung des Enddarms mittels Klyisma. Die Patienten wurden angehalten, den Darm (1 bis 4 h) vor jeder einzelnen Bestrahlungsfraction zu entleeren. Weiterhin entleerte jeder Patient 45 min. vor dem Planungs-CT die Harnblase und trank anschließend eine vorgegebene Flüssigkeitsmenge von 500 ml innerhalb 45 min. Das Blasenvolumen wurde im Planungs-CT gemessen und dem Patienten als Ziel vorgegeben. Die Kontrolle erfolgte durch vollständige Blasenentleerung unmittelbar nach dem Bestrahlungsvorgang in ein Messgefäß, wobei der Patient die Blasenfüllung täglich tabellarisch aufzeichnet. Bei der Mehrheit der Patienten pegelt sich durch dieses Regime ein Füllungszustand der Blase ein, der sich den im Planungs-CT gemessenen Werten annähert. Die Strahlenbehandlung erfolgte dosiseskaliert und intensitätsmoduliert. Die Patienten wurden zunächst nach Hautmarkierungen (vor)positioniert. Die Einstellung des Isozentrums erfolgte mittels des ET/NB KV-Bildaufnahme- und Korrektursystems, wobei zunächst die entsprechend der knöchernen Beckenanatomie resultierenden Verschiebewerte berechnet wurden. Die Einstellung des Isozentrums erfolgte dann anhand der Markerposition. Wir ermittelten die interfraktionelle Positionsverschiebung der Knochenstrukturen des Beckens, dann die

interfraktionelle Verschiebung der Prostata. 1252 Fraktionen wurden ausgewertet. Die nach jeweiliger Knochenfusion oder Mar

kernfusion resultierenden systematischen und zufälligen Einstellfehler wurden ermittelt und die jeweils erforderlichen Sicherheitsabstände berechnet.

In vorliegender Studie betrug die interfraktionelle Positionsverschiebung der Prostata (relativ zu den knöchernen Beckenstrukturen) <1 mm in Richtung LR und <2 mm in Richtung AP und SI. Systematische Fehler waren geringer als zufällige Fehler ($<1,5$ mm). Die Positionierung nach Hautmarkierungen führte zu höheren Ungenauigkeiten von $\pm 1,5$ bis 2 mm in LR und $\pm 2-2,5$ mm in den Richtungen AP und SI.

Bei adäquater Instruktion der Patienten hinsichtlich konstanter Organfüllung von Rektum und Blase würde die bildgeführte Patientenpositionierung unter Orientierung lediglich anhand der knöchernen Beckenstrukturen moderate CTV-PTV Sicherheitsabstände von 2 mm in LR, 4 mm in AP und 5 mm in Richtung SI erfordern. Im Vergleich dazu wurden in Studien, die bezüglich der Bestrahlungsmethodik die Patienteninstruktion nicht beschrieben, deutlich höhere Sicherheitsabstände von > 1 cm in Richtung AP und SI publiziert, die möglicherweise die angestrebte Dosisescalation limitieren.

Appropriate patient instructions can reduce prostate motion

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

Abstract

Background: Interfraction prostate motion must be compensated by increased safety margins. If filling status of rectum and bladder is constant, motion should be reduced. We attempted to reduce interfraction motion errors by proper patient instruction.

Method: In 38 patients pairs of radio-opaque fiducial markers were implanted prior to definitive radiotherapy. Patients were positioned either according to skin marks or infrared body marker. We measured prostate displacement, i.e. pelvic bones versus intraprostatic marker position, via ExacTrac (two orthogonal radiographies) in 1252 fractions. Systematic and random setup and displacement errors were determined and safety margins estimated.

Results: In our study interfraction prostate displacement is < 1 mm in RL direction, and < 2 mm in AP and SI direction. Systematic errors are slightly below random errors (< 1.5 mm). Positioning according skin marks results in higher inaccuracies of $\pm 1.5 - 2$ mm in RL and $\pm 2 - 2.5$ mm in AP/SI direction.

Conclusions: In case of appropriate patient instructions (constant organ filling) the positioning via bone fusion requires CTV-PTV margins of 2 mm in RL, 4 mm in AP, and 5 mm in SI direction. Studies without any description of patient instruction found much higher margins of > 1 cm in AP and SI direction. **Keywords:** Patient instruction, Fiducial markers, Prostate motion

Introduction

The dose–response relationship between long-term PSA control and radiation dose in the prostate is beyond controversy and validated by numerous studies and analyses, among them several randomized trials [1,2]. A minimum dose of 72 Gy (conventional fractionation) is required [3], but higher doses are desirable and further increase the rate and duration of PSA control. However, further increasing the dose towards 80 Gy elevates the dose in parts of the rectum and might be associated with late rectal toxicity [4].

The radiation exposure of the normal tissues surrounding the prostate, in particular the rectum,

is mainly determined by the CTV – PTV safety margins. These margins can be influenced by the positioning technique of the patient and all measures to cover the CTV with the prescribed dose as accurate as possible.

Two major sources of uncertainty have been identified. Firstly, setup errors describe the variation of bony landmarks relative to skin marks, utilizing either laser crosses or infrared body markers. These errors depend on the diligence of the patient positioning (using certain positioning devices), the setup-procedure and in particular of the patient's habitus. Employing modern image guidance such as portal images [5], MV-CT [6] or conebeam CT [7] in conjunction with bone fusion this kind of set-up certainties caused by the prostate movement might be significant requiring safety margins > 1 cm.

These errors

3

* Correspondence: peter.wust@charite.de

Department of Radiation Oncology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

error can be minimized. Secondly, prostate motion relative to the pelvic bones is the remaining and dominant error source with variations of the prostate position either between fractions (interfraction) or during the irradiation (intrafraction). In order to correct the isocentre with respect to these displacements intraprostatic implanted markers are used, in particular metallic markers (gold, titanium). Marker based corrections have shown in numerous studies (see discussion), that the unare severe obstacles to further escalate the dose and should be reduced. Therefore, most investigators recommend the use of intraprostatic markers to track the prostate in order to reduce safety margins.

Prostate position or displacement depend on organ filling or distension, in particular of the rectum and to a minor degree of the bladder. Theoretically, prostate displacement can be reduced and is possibly less important, if a constant and reproducible organ filling is maintained. A well-defined reference situation might be an empty rectum and a bladder filled with a given content of some hundred millilitres. Some authors mention this reference filling state, but often this patient-dependent factor is not specified. Elaborated examinations about the relationship between patient preparation and prostate displacement are missing to our knowledge, and marker implantation is recommended.

However under clinical conditions, marker implantation is not only an additional invasive procedure (with some additional risk), but also time-consuming and expensive. Therefore, the question is reasonable if prostate motion can be reduced (and to which extent) by appropriate patient education. In the present study interfractional prostate motion has been investigated for a patient group, which has been carefully trained to keep the organ filling constant.

Patients and methods

From 2005 – 2010 we offered patients with prostate carcinoma a definitive radiotherapy with an additional marker-based image guidance. All patients were irradiated by intensity-modulated radiotherapy technique (IMRT) at the dedicated stereotactic linear accelerator Novalis™ (Brainlab AG, Feldkirchen, Germany) adjusting the setup by the ExacTrac/Novalis Body (ETNB) Xray positioning system. On a routine basis an automatic bone fusion of the two non-coplanar oblique isocentric (stereoscopic) kV X-ray images with the corresponding digitally reconstructed radiographs (DRR) was executed. After marker implantation the correct setup (reference position) with respect to the prostate is achieved by manual fusion of the four marker end points adjusting the ETNB radiographs with the DRR. The marker end points have been specified in the planning CT during contouring of target volumes and normal tissues.

A total of 38 patients gave their informed consent to the marker implantation. We used either two stranded pairs of inactive marker seeds (until 2007, Isocord™, Eckert & Ziegler, Berlin, Germany) and later on two VisiCoil™ gold markers (Radiomed Corp Tyngsboro, MA, USA) with a length of 3 cm. The implantation was performed during a laparoscopic pelvic lymph node exploration without additional burden or during a minimalinvasive procedure via puncture through the perineum in local anaesthesia employing ultrasound and X-ray guidance. No grade 2 or higher complications were observed during/after the marker implantations.

For every patient, the planning CT was acquired in treatment position (head and neck support, knee and feet support) after a special patient instruction and preparation. The objective of this programme is a constant and reproducible filling of rectum and bladder, i.e. a rectum as empty as possible and a

bladder filled with approximately 200–300 ml fluid. In detail, information sheets were handed out to patients with instructions on how to avoid flatulent food, too many fibres, and to empty the rectum prior to the planning CT and every single radiotherapy fraction. In addition, prior to the planning CT an enema was applied. Patients are trained on how to fill the bladder prior to CT and radiotherapy by drinking and how to adapt the amount of fluid to the required volume (measured in the planning CT) depending on the actual volumes registered after every radiotherapy session in a special measuring container.

At first the patient is positioned in treatment position according to skin marks or infrared markers. Then the ETNB radiographs are shot, the automatic bone fusion is accomplished and the setup is corrected according to the skeleton. In a second step a manual fusion with respect to the gold markers head and bottom is conducted. The correcting vector describes the prostate motion (displacement relative to the pelvic bone). These prostate displacements in three axes (left-right, superior-inferior, anterior-posterior) were determined in 1252 fractions. In addition, we registered the correcting vectors either from the skin marks (270 fractions) or the infrared markers (247 fractions) to the internal markers for a subgroup of patients to get an impression of the setup errors arising from conventional positioning procedures.

The systematic error P of the whole sample is the standard deviation of the means of displacements per patient. The random error σ is defined as standard deviation of all displacements of the whole sample. From the systematic and random errors the required safety margins can be estimated according to statistical considerations [8]. We used the formula $2.5 P + 0.7 \sigma$ to assess the margin.

Results

The recommendations to keep the filling of rectum and bladder constant were accepted by all patients. Most patients demanded an exact timing of the radiotherapy session to achieve the reference volume in the bladder. The bladder size measured in the planning CT was communicated to the patient. Some discomfort arose from delays of the irradiation procedure, which is under clinical conditions sometimes inevitable. In consequence, patients assessed the desired bladder volume as difficult to achieve. On the other hand, defecation (emptying of the rectum) was estimated as easier because of increased stool frequency caused by mucosa irritation in most patients.

Systematic and random translational errors for the different setup procedures with respect to the marker-based reference positions are listed in Table 1. The lowest rubric (bone fusion) shows the prostate motion relative to the pelvic bone. As to expect the displacements averaged over all 1252 samples are near to zero (0.15 in LR, -0.64 in SI, -0.18 in AP direction). In our study with careful patient instruction and efforts the derived CTVPTV margins are < 2 mm in lateral, and < 5 mm in the other directions.

The positioning errors are clearly higher if the patients are aligned on the treatment table according to the laser crosses at the skin (see the upper rubric in table 1). Here, CTV-PTV margins of up to 8 mm are required. Interestingly, margins by use of infrared body marker (middle rubric) are small and of similar magnitude as the margins caused by prostate motion, at least for the AP and SI directions. Errors to the lateral directions are, however, higher by using body markers and require margins of 5 mm.

Discussion

Radiotherapy technology has further evolved during the last years. While the improvement of dose distributions by using IMRT is common since 1995 now the next technological step IGRT (image guided radiotherapy) is approaching routine use. IGRT basically increases the therapeutic ratio by reduction of the PTV, i.e. the CTV – PTV safety margin. In this way, either the surrounding tissues can be better spared or the dose in the prostate can be further escalated. However, no prospective randomized study has been conducted until now to validate that relevant clinical endpoints such as PSA-control and/or late toxicity are unequivocally improved by IGRT. Conversely, even some studies indicate that uncritical use of IGRT can impair PSA control. Heemsbergen et al. 2007 [9] found a loss of PSA control of the patient group with higher rectum extension during planning CT, but they had reduced the PTV and relied on bone fusion without intraprostatic markers and/or appropriate patient preparation regarding rectum filling. Interestingly, the reduced PSA control was only seen in the subgroup of patients with high risk of seminal vesicles involvement. Engels et al. 2009 [10] described a negative prognostic impact of a distended rectum on PSA control even in case of marker-based image guiding techniques, but again without documented patient education. In contrast, for a sufficiently sophisticated prostate tracking via ultrasound the outcome did not depend on rectum filling during planning CT [11]. On summary, IGRT guarantees not automatically better clinical results and an elaborated analysis how to use IGRT is desirable.

It is evident that precision of prostate cancer radiotherapy can be enhanced by daily positioning

control [12]. In order to reduce the geographic miss of the prostate fiducial intraprostatic markers are generally recommended. In several studies [8,13,14] large errors by interfractional prostate motion were found as summar-

Table 1 Systematic and random translational errors for conventional positioning with skin marks (laser crosses), infrared body markers and bone fusion (via ExacTrac/ Novalis Body X-ray system=ETNB) by using the markerbased prostate position as “correct” reference position

Setup	LR error [mm]	SI error [mm]	AP error [mm]
Skin marks			
Σ	1.56	2.46	1.87
σ	1.82	2.31	2.51
Margin	5.17	7.76	6.43
Infrared markers			
Σ	1.35	0.75	0.96
σ	1.73	1.10	1.71
Margin	4.59	2.64	3.60
Bone fusion (ETNB)			
Σ	0.53	1.38	1.10
σ	0.75	1.84	1.79
Margin	1.85	4.74	4.00

The recommended safety margins according to the formula of van Herk

(margin = 2.5 P + 0.7 σ , see text) along the three axes are given in the third line.

ized in Table 2. The LR displacements are consistently small, and the AP displacements are typically dominant. The SI displacements are in between, but can approach magnitudes near the AP movements. Authors explain the dominance of the AP direction with the variable filling of the rectum, and in fact sometimes found a bias of the ventral orientation. The variable rectum filling appears as major hindrance to further reduce the PTV.

If in marker-based studies displacements of prostate movements were investigated, different conclusions are possible. Most investigators recommend marker implantation to eliminate these errors caused by motion, but do not trouble much about the causes of these variations. In the present study we attempted to reduce prostate movements by keeping the organ filling as constant as possible by careful patient instructions – and to verify this reduction by measurements. Interestingly, patient instructions regarding the bowel are not mentioned in the other studies listed in Table 2 (right row) even though this appears to warrant additional accuracy during radiotherapy administration.

Our comparisons in Table 2 and 3 indicate that motion-induced errors might in fact be considerably

Table 2 Systematic and random translational errors attributed to interfractional prostate motion (see Table 1) for a selection of studies (lines 2–4) in comparison to residual errors (line 5: estimated by the deviations between two measurement methods of prostate position) and errors by intrafractional prostate motion (line 6)

Reference	Type of error	Left-Right (LR) [mm]	Sup-Inf (SI) [mm]	Ant-Post (AP) [mm]	Comments
Current study Interfraction motion	P= σ =	0.5 0.7	1.4 1.8	1.1 1.8	Bowel instructions
van Herk 2004 [8] Interfraction motion	P = σ =	0.9 0.9	1.7 1.7	2.7 2.7	Bowel instructions not mentioned
Soete et al. 2007 [13] Interfraction motion	P = σ =	1.3 1.6	4.2 2.3	4.3 2.8	Bowel instructions not mentioned
Tanyi et al. 2010 [14] Interfraction motion	P= σ =	0,5 0,4	2,9 2,3	3,4 2,5	Bowel instructions not mentioned
Tanyi et al 2010 Residual error	P= σ =	0.6 1.4	0.6 1.4	0.5 1.6	CBCT vs. Calypso
Tanyi et al 2010 Intrafraction motion	P = σ =	0.3 0.8	0.7 1.4	0.5 1.3	Calypso System

reduced by reasonable patient instruction. In par

ticular, the systematic errors in AP-direction are lowered by a factor of 2–4, and in consequence the CTV-PTV margins are more than halved. Smitsmans et al. 2008 found as well a trend of reduced interfraction prostate motion by a dietary protocol [15].

Therefore, instructions to empty the rectum and fill the bladder can at least partially replace marker based tracking. It is on the other hand probable, that routine use of intraprostatic markers can reduce setup errors, but would not completely prevent inaccuracies [10]. This has to be balanced with patient risk, patient burden and additional time, effort and costs – and therefore the overall benefit of marker based image guidance has to be considered with care.

One major concern is migration of markers. In several investigations inter-marker distances have been registered during a radiotherapy course [16]. The measured variations of intermarker-distances are compatible with zero. This is in agreement with a few checks we performed during our study by repetitive CT-scans.

Nevertheless, a residual error is still expected for marker-based localisation incorporating all remaining inaccuracies such as geometric/mechanic uncertainties, rotational errors and inaccuracies of the image processing. This residual error can be estimated if two different measurement methods are simultaneously adopted and compared such as marker-based cone-beam CT (CBCT) and a marker-based (transponder) electromagnetic localisation method (Calypso^W) [13]. Tables 2 and 3 (lines 5) demonstrate that the residual errors and the derived margins are only slightly below the errors and margins of our study. The advantage is at maximum 2 mm in SI direction (2.6 instead of 4.7 mm).

Rapid intrafractional movements are additional sources of errors, which are inevitable and therefore a limiting factor. The errors and resulting margins (lines 6 in Tables 2–3) are even higher than the residual errors and approach the values in our study. Intrafraction motion of prostate has been investigated in various series [17], and the standard deviations are quite comparable ranging around 1 mm in LR-direction and between 1 – 3 mm in SI or AP direction. The derived safety margins are approximately 3 mm in all directions and appear as a lower threshold. By statistical reasons the most important error components, i.e. inter-fraction and intrafraction motion, should be of comparable size.

Table 3 illustrates that margins induced by interfraction motion in conjunction with patient instructions (line 1) and intrafraction motion (line 6) are close together with 1 mm or less difference.

Under these circumstances the inter-fraction motion is the dominant error source with a combined margin (estimated as the root of the quadratic

sum) 3.3 mm in LR, 6.0 mm in SI, and 5.1 mm in AP direction. If we attempt to eliminate the inter-fraction motion error by marker implantation and marker-based localisation (CBCT or ExacTrac) a residual margin (line 5 in Table 3) will still remain and add to the intra-fraction motion error. Then the combined margin would be estimated as 3.8 mm in LR,

Table 3 Safety margins attributed to interfractional prostate motion (see Table 1) calculated with the van Herk formula (margin=2.5 P+0.7 σ)

Reference	Margin [mm] LR	Margin [mm] SI	Margin [mm] AP
Current study Interfraction motion	1.8	4.7	4.0
van Herk 2004 [8] Interfraction motion	2.9	5.4	8.6
Soete et al 2007 [13] Interfraction motion	4.4	12.1	12.7
Tanyi et al 2010 [14] Interfraction motion	1.6	8.9	10.2
Tanyi et al 2010 Residual error	2.5	2.6	2.3
Tanyi et al 2010 Intrafraction motion	2.8	3.7	3.2

LR = left-right, SI = superior-inferior, AP = anterior-posterior.

The results of the current study are compared with other published data (Σ = systematic error, σ = random error).

4.5 mm in SI, and 3.9 mm in AP direction. Therefore in our study the margin reduction caused by marker implantation is only in the range of one millimetre. This is in fact quite unspectacular and must be charged against the disadvantages of marker implantation. If however large variations of rectum content (lines 2–4, Table 3) are tolerated, the required margins are clearly too large, and marker-based image guidance appears inevitably.

Intrafraction motion can only be corrected by a marker-based on-line tracking system e.g. the Cyberknife. However this leads to a completely different radiotherapy schedule based on hypofractionation, which should primarily be investigated in studies. It should be noted that measures to reduce the interfraction motion will also reduce the intrafraction motion, because in the empty and relaxed intestine the peristalsis is reduced as well. Therefore, the suggested margins might be even too pessimistic.

Conclusions

Careful patient instruction in order to achieve a constant anatomy (filling status of rectum and bladder) might be a successful strategy to permit reasonably low safety margins for IMRT/IGRT of prostate cancer. This procedure might be nearly as good as marker-based image guidance. Further marker-based studies are needed to specify the optimum strategy to minimize inter- and intrafraction movement and to clarify the role of IGRT technology to improve clinical outcome.

Competing interests

There are no competing interests of the authors.

Authors' contributions

RG analysed the portal images, determined the errors, performed the statistical analysis and summarized the results in tables. PW initiated the study, treated the patients (together with RG), interpreted and compared the data with literature and drafted the manuscript. VB participated in designing the study and approved the treatment concepts. DB coordinated the recruitment of patients and data acquisition. JN performed treatment planning, preparation of data sets for IGRT as well as quality control and data analysis. All authors participated in the critical discussion of the data and their statistical analysis. All authors improved the manuscript and approved the final version.

Acknowledgements

The authors thank the Berliner Sparkassenstiftung Medizin for valuable support of the Prostate Centre.

Received: 2 April 2012 Accepted: 17 July 2012 Published: 1 August 2012

References

1. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005, 294:1233–1239.
2. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al: Dose–response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006, 24:1190–1196.
3. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58(1):25–33.
4. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC: Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61(4):1019–1034.
5. Martin JM, Bayley A, Bristow R, Chung P, Gospodarowicz M, Menard C, Milosevic M, Rosewall T, Warde PR, Catton CN: Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. *Radiat Oncol* 2009, 4:50.
6. Rochet N, Sterzing F, Jensen A, Dinkel J, Herfarth K, Schubert K, Eichbaum M, Schneeweiss A, Sohn C, Debus J, Harms W: Helical tomotherapy as a new treatment technique for whole abdominal irradiation. *Strahlenther Onkol* 2008, 184(3):145–149.
7. Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT: Imageguided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 80(1):301–305.
8. Van Herk M: Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004, 14(1):52–64.
9. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV: Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 67:1418–1424.
10. Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G: Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74:388–391.
11. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A: Impact of image guidance on outcomes after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70:1146–1150.
12. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D: Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2009, 4:13.
13. Soete G, De Cock M, Verellen D, et al: X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: Comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 67(3):823–827.
14. Tanyi JA, Tongming HE, Summers PA, et al: Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 78(5):1579–1585.
15. Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV, van Herk M: The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71:1279–1286.
16. Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL, et al: Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: Monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:1291–1296.
17. Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A, et al: Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol* 2010, 5:52.

doi:10.1186/1748-717X-7-125

Cite this article as: Graf et al.: Appropriate patient instructions can reduce prostate motion. *Radiation Oncology* 2012 7:125.

3. DISKUSSION

In der EBRT des lokalisierten Prostatakarzinoms hängt die Strahlenbelastung der umgebenden Normalgewebe hauptsächlich von der Größe des Sicherheitsabstandes zwischen CTV und PTV ab. Die Größe dieses Sicherheitssaumes ist institutionsspezifisch und wird üblicherweise der Genauigkeit der angewandten Positionierungstechnik angepasst. Dosiseskalierte Behandlungsschemata sind nur unter Verwendung kleiner Sicherheitssäume möglich [76], wobei deren Anwendung durch bildgestützte Bestrahlungsverfahren erleichtert wird [52].

Es lassen sich zwei Hauptquellen der Positionierungsungenauigkeiten beschreiben: Setupfehler bezeichnen die Lagerungsungenauigkeit der Knochenstrukturen in Bezug auf Hautmarkierungen. Diese Fehler hängen von der Art des Setup-Verfahrens, Sorgfalt der Patientenlagerung, und auch von der Körperform des Patienten ab. Studien mit wiederholtem elektronischem Portal Imaging zeigten zunächst, dass die Lage der Prostata schlecht mit Hautmarkierungen korreliert [77, 78]. Häufig kann diese Art der Einstellungenauigkeit bereits ohne Markeranwendung durch KV/MV-Bildgebung von knöchernen Strukturen [79, 80] oder Darstellung des Weichteilkontrastes mittels KV-CBCT [81, 82] oder MVCT [83] reduziert werden.

Die Lagevariabilität der Prostata relativ zu den Beckenknochen, oft auch als Prostatabeweglichkeit bezeichnet, ist die verbleibende wesentliche Fehlerquelle. Die Prostataposition kann sich entweder zwischen den Bestrahlungsfractionen (interfraktionell) oder während der Bestrahlung (intrafraktionell) verändern [84, 85]. Diese Unsicherheiten erfordern teilweise signifikante Sicherheitsabstände (> 1 cm) [86, 87]. Die Lageveränderungen finden sich insbesondere in Abhängigkeit des Füllungszustandes von Rektum [88] oder der Blase [89]. Anatomische Variationen wie rektale Distension oder großer Mastdarm im Planungs-CT können einen systematischen Fehler verursachen, wenn die Lage der Prostata weiter ventral erwartet wird. Systematische Fehler stellen die wesentliche Art des Fehlers dar und beeinflussen maßgebend die Größe der Sicherheitssäume. Ein distendiertes Rektum kann somit die bFS signifikant reduzieren [90].

Die beschriebenen Fehler erschweren die weitere Dosisescalation und ihre Reduktion wird angestrebt. Häufig werden bildgestützte Verfahren für die Beurteilung der Patientenposition sowie zur Korrektur der Lagerungsfehler in der kurativ intendierten Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms verwendet [91]. Die Anwendung der Bildführung verringert die gastrointestinale Akuttoxizität [92] und erleichtert damit

die Anwendung dosiseskaliertter Protokolle. Weiterhin wies eine mit IGRT (vs. IMRT) behandelte Patientengruppe später eine verbesserte PSA-Kontrolle auf [52].

In der Regel werden intraprostatisch implantierte Marker, insbesondere metallische Marker (Gold, Titan) verwendet und viele Untersucher empfehlen die Anwendung von Korrekturprotokollen, die die Verwendung von intraprostatischen Markern vorsehen [93]. Insbesondere Verfahren der KV- oder MV-Bildgebung sind derzeit in den meisten kommerziell erhältlichen Linearbeschleunigern integriert und werden genutzt, um die Verschiebung des Zielobjektes selbst zu sichtbar zu machen und zu korrigieren [64, 94]. Die Analyse selbst ist standardisiert oder automatisiert, so dass die Interobserver-Variabilität gering ist. Daher werden implantierte Marker und Methoden zur Positionierung auf Basis von EPID in der Strahlentherapie von Prostatakrebs mit zunehmender Häufigkeit verwendet. Anhand von Trackingdaten wurden die zufällige Natur des Bewegungsfehles erkannt [94, 95], der zuverlässig nur durch -im Allgemeinen empfohlene- tägliche Kontrollen korrigiert werden kann. Mit der Verbesserung der EPID-Bildqualität haben Online-Protokolle, die die Position der Prostata unmittelbar vor Bestrahlungsbeginn darstellen und die Repositionierung ohne wesentliche zeitliche Verzögerung vor der einzelnen Bestrahlungsfraction ermöglichen, an Machbarkeit gewonnen [96]. Verschiedene Gruppen registrierten die im Vergleich höchste Präzision durch die Verwendung intraprostatischer Marker [63, 97, 98]. Konkurrierend werden volumetrische Darstellungen der Prostata zur Einstellung anhand des Weichteilkontrastes, speziell mittels KV-CBCT- oder MVCT verwendet [61]. Diese sind jedoch hinsichtlich der Genauigkeit markerbasierten Verfahren unterlegen [83].

Die Überlegenheit von bildgestützten Behandlungsverfahren betreffs der bFS jedoch trotz Vorliegen von ermutigenden Daten noch nicht evidenzbasiert erwiesen [52]. Beobachtet wurden z.B. auch Irrtümer [99] durch unkritische Anwendung der Bildsteuerung bei stark reduzierten Sicherheitsmargen.

Um die Anwendbarkeit und Sicherheit eines Protokolls zur markerbasierten bildgestützten Positionierungskorrektur der Prostata zu prüfen, sollte eine prospektive Studie an einer Gruppe von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und 3D-konformaler Strahlentherapie durchgeführt werden (Publikation 1). Für beide Variablen, Verschiebungswerte der knöchernen Beckenstruktur und Variabilität der Prostataposition, konnten statistische Daten bestimmt werden und die für die ausreichende Dosisabdeckung des Zielvolumens notwendigen Sicherheitsabstände

berechnet werden. Die Verschieblichkeit der Marker wurde anhand einer Stichprobe von Patienten mittels wiederholten CT-Kontrollen überprüft und ausgeschlossen [siehe auch 100].

Eine Übersicht über von anderer Gruppen beobachtete Setupfehler publizierten Hurkmans et al. [101]. Es wurden sowohl Daten aus wiederholter Simulationen als auch aus Aufnahmen mit EPID oder aus wiederholt durchgeführten Computertomographien zitiert. Die Standardabweichungen der Setupfehler reichen von 1 bis 4 mm, und stimmen damit mit unseren Ergebnissen von Standardabweichungen unter 4 mm überein. Die Analyse des Beitrags zum Gesamtfehler zeigt, dass Setupfehler etwa die Hälfte der gesamten Einstellungsaußgenauigkeit verursachen und damit ein wesentliches Verbesserungspotenzial der Zielpositionierung bieten.

Eine Übersicht von Studien zur interfraktionellen Prostatabewegung relativ zum knöchernen Skelett wurde in einem Artikel von Langen et al. [102] vorgestellt. Zusammenfassend liegen sich die (als SDs der Prostatabeweglichkeit) beobachteten Werte in der LR-Richtung im Bereich von 0,7 bis 1,9 mm, in SI von 1,7 bis 3,6 mm und AP 1,5 bis 4,0 mm. Wir fanden für die Prostataverschiebung in LR, SI und AP Standardabweichungen von 1,8, 2,8 und 3,5 mm, und obwohl wir einige Extreme der Bewegung bei einzelnen Patienten registrierten, ergab sich bezüglich unserer Ergebnisse im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung mit der Literatur [59, 80, 103, 104]. Beispielsweise betrug 90% der beobachteten Verschiebungen 7 mm oder weniger.

Wir fanden die größten Fehler für Setup sowie Prostatabewegung in Richtung AP, gefolgt von den Richtungen in SI und LR. Dies ist so auch von anderen Gruppen beschrieben worden [90, 102, 105]. Entlang der Querachse ist die Verschieblichkeit der Prostata im Becken beschränkt und veröffentlichte Daten zeigen nur kleine Abweichungen in dieser Richtung. Auch die Beiträge von Setupfehler und Organbewegung zum Gesamtfehler liegen in unserer Studie im Bereich der veröffentlichten Werte [88].

Beide Unsicherheiten, Setupfehler und Prostatabewegung, beinhalten zufällige und systematische Abweichungen. Der systematische Bestandteil des Setupfehlers wird weitgehend durch den systematischen Fehler verursacht, der auf der Anwendung eines Referenzbildes unter Verwendung des Planungs-CT beruht. Die Zufallskomponente des Setupfehlers wird vor allem durch Unsicherheiten verursacht,

die aus der Orientierung an Hautmarkierungen resultieren, während der Zufallsfehler der Zielposition vor allem durch Organbewegung verursacht wird. Interessanterweise waren bei uns sowohl für Setup als auch für Prostatabeweglichkeit und den Gesamtfehler die zufälligen Fehlerkomponenten größer sind als die systematischen Fehler, offensichtlich aufgrund der Verringerung der systematischen Fehlern durch die wöchentlich durchgeführte Korrekturen. Die effektive Reduktion von systematischen Fehlern scheint somit von der Häufigkeit der Bildgebung abzuhängen. Dieser Zusammenhang wurde auch von anderen beschrieben [106].

In unserer Studie berechneten wir die notwendigen CTV-PTV Sicherheitsabstände (ohne Korrektur) von 7,0 bis 9,5 mm (LR, SI und AP Richtung). Ähnliche Sicherheitsabstände (ohne Korrektur) werden von Kupelian [106] mit 10, 10 und 12 mm vorgeschlagen. McNair et al. [107] empfahlen mit 5, 7,5 und 11 mm und van den Heuvel et al. [108] mit 9,5, 8,6 und 10 mm vergleichbar große Sicherheitsabstände in den drei Raumrichtungen.

Die durch den resultierenden Gesamtfehler erforderlichen Sicherheitsabstände konnten nach einer einmal wöchentlich durchgeführten Korrektur auf 6,7, 8,2 und 8,7 mm gesenkt werden. Wir führten Simulationsberechnungen für 3 mal wöchentliche und tägliche vor jeder Behandlung erfolgte Korrekturen durch und berechneten, dass die Sicherheitsabstände (bei täglicher Korrektur und 3-mm-Interventionsschwelle) von bis zu 4,9, 5,1 und 4,8 mm gesenkt werden könnten. Kupelian et al. [106] berechnete Sicherheitsabstände für 8 verschiedene Korrekturprotokolle, darunter auch Low-Workload Protokolle. Für ein Online-Protokoll das eine wöchentliche Korrektur (mit 3-mm-Korrekturschwelle) vorsieht, empfahl er Sicherheitsabstände von 8, 8 und 6 mm (LR, SI und AP). Diese Margen stimmen damit ganz gut mit unseren Ergebnissen überein. Eine routinemäßige tägliche Lagekorrektur ist unter Verwendung der neuen Generation von Linearbeschleunigern mit Bildführung (On-Board-Imaging-oder X-ray Tracking) möglich. Mit Hilfe dieser Techniken kann der Restfehler weiter auf bis zu 3 mm reduziert werden und die erforderlichen Sicherheitsabstände auf bis zu 3 mm (unveröffentlichte Daten) reduziert werden.

Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse wurde die Implantation der Marker und ihre Verwendung zur Positionsbestimmung der Prostata wurden als praktikabel und sicher befunden und konnte in die klinische Anwendung der Strahlenklinik der Charité implementiert werden. Die aufgrund der beobachteten Einstellungsauigigkeit mögliche Reduktion der Sicherheitsabstände erschien plausibel und wird hinsichtlich der

Größenordnung von anderen Forschungsgruppen gestützt. Online durchgeführte Korrekturprotokolle –trotz verbundener Verlängerung der Behandlungsdauer pro Fraktion- können damit sowohl den systematischen Fehler wie auch den Zufallsfehler reduzieren und stellen reduzierte Spättoxizität bei gleicher Kontrollrate in Aussicht.

2005 wurde in der Strahlenklinik der Charité der dedizierte stereotaktische Linearbeschleuniger Novalis™ für die Hochpräzisionsbestrahlung implementiert und darauffolgend auch für die intensitätsmodulierte dosiseskalierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms nutzbar gemacht. In das Novalis-Therapiesystem integriert ist das ExacTrac/Novalis Body™ X-ray-Positionierungssystem (ET/NB), das in Verbindung mit dem Robotic Tilt Modul™ in Kombination mit dem steuerbaren Behandlungstisch Varian Exact Couch™ durch Ausgleich der Rotationsfehler eine 6D Korrektur der Zielposition erlaubt und nach Implantation intraprostatischer Marker die bildgeführte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erleichtert. In Phantomstudien [109, 110] reduzierte das verwendete Röntgensystem nach Positionierung anhand implantierter Marker Fehler und Unsicherheiten im Submillimeterbereich. Verschiedene Autoren demonstrierten die klinische Anwendbarkeit dieses Verfahrens [111, 112], das anhand berechneter Verschiebungs- und Rotationswerte eine Repositionierung des Patienten vor jeder Bestrahlungsfraktion erlaubt [111]. In der Genauigkeit war das ET/NB System dem Cone-beam CT überlegen [113] und es erfordert zudem geringeren zeitlichen Aufwand. Diese Methode ist bedeutend genauer als Positionierungsverfahren nach Hautmarkierungen, die in der Vergangenheit der Standard waren. Graf et al. [114, Publikation 1] beobachteten damals zufällige Gesamtfehler von 3-4 mm in allen Richtungen (X, Y, Z) mit maximalen Abweichungen von 8-15 mm.

Generell waren residuelle Verschiebungsfehler klein und traten vorwiegend um die LR-Richtung auf. Die tägliche Online-Bildgebung reduziert überwiegend den systematischen Fehler [106], die deshalb zur Berechnung der Sicherheitsabstände in einer Größenordnung von weniger als 1 mm beitragen. Zufallsfehler tragen in etwa 2 mm zu den Lokalisationsfehlern bei. Auch andere Autoren fanden nach täglicher Online-Kontrolle im Vergleich zu systematischen Fehlern vergleichsweise höhere Zufallsfehler. So berichteten Chung et al. [103], McNair et al. [107] und Alonso-Arrizabalaga et al. [93] Zufallsfehler in SI und AP die um das Zweifache größer als systematischen Komponenten waren, bei Enmark et al. [115] sogar um das Dreifache. In unserer Studie erforderten Restfehler von <3 mm nach der ersten ET-geführten Patienteneinstellung Sicherheitsabstände von 3-4 mm. Ein zweiter Korrekturschritt,

der nach einem Interventionslevel von 2 mm in ungefähr 10% der Fraktionen, erforderlich war, senkte der Restfehler von <1 mm und führte zu benötigten Margen von lediglich 2 mm.

Restfehler können durch Ungenauigkeiten bei der Bildgebung und Neupositionierung verursacht werden, aber nach Phantommessungen liegen sie unter einem mm. Patientenbezogene Beiträge wie (zufällige) Bewegung des Patienten oder intrafraktionelle Prostata-Bewegung [116] bleiben mögliche Fehlerquellen. Restfehler, die nach dem ersten Korrekturschritt, der typischerweise im Zentimeterbereich liegt, auftreten, übertreffen die Interventionsschwelle von 2 mm in lediglich 10% der Einstellungen. Diese Ausreißer könnte durch spontane Bewegungen des Patienten zu Beginn des Positionierungsverfahren erklärt werden, die wahrscheinlich durch umfangreichere Tischbewegungen und -drehungen verursacht werden. Im Vergleich beträgt der zweite Korrekturschritt nur wenige Millimetern und wird durch den Patienten beinahe nicht bemerkt. Demzufolge erwarten wir nur minimale Patientenbewegung, und die verbleibende Restfehler sind gering (<1 mm).

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um unter Anwendung der IGRT- die für den verbleibenden Restfehler die Sicherheitsabstände zu berechnen. Litzenberg et al. [77] fanden nach Ausrichtung mit Transpondern anhand implantierter Marker erforderliche Margen von 1,8, 7,1 und 5,8 mm in den Richtungen LR, SI und AP, mit kontinuierlicher Tracking Abstände von 1,3, 1,5, und 1,5 mm, diese deckten auch die intrafraktionellen Verschiebungen ab. Alonso-Arrizabalaga et al. [93] halten bei täglicher markerbasierte Online-Korrektur Sicherheitsabstände von 1,9, 6,2 und 4,7 mm in LR, SI und AP für ausreichend. Scarbrough et al. [60] empfahlen für markerabhängige Positionierung mit ET/ENB Sicherheitsabstände in der Größenordnung von 3 mm. Poulsen et al. [117] schlugen Sicherheitsabstände von 3,5 mm in SI und 3,6 mm in AP vor. Andere Autoren berechneten sogar kleinere Sicherheitsabstände bei täglichen Online-Korrektur [115, 106]. Nach markerbasierter Repositionierung betrug in vorliegender Untersuchung der residuelle Verschiebungsfehler in LR, AP und SI (1 SD) 1,3, 1,7 und 2,2 mm. Die zur Kompensation erforderlichen minimalen Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV wurden in LR, AP und SI mit 2,3, 3,0 und 3,7 mm berechnet.

Nach einem zweiten markerbasierten Korrekturschritt würden in unserer Studie rechnerisch nach der von van Herk et al. [75] vorgeschlagenen Formel Minimalwerte von etwa 2 mm (1,8, 2,1 und 1,8 mm) ausreichen, wenn andere Fehlerquellen

zuverlässig ausgeschlossen würden. Dieser Wert stellt jedoch nur einen Mittelwert dar und ist, wie wir zeigen konnten, darüber hinaus nicht für jeden Patienten ausreichend. Interessanterweise sind größere Restfehler (über der Interventionsschwelle) nicht gleichmäßig in alle Patienten verteilt. Anhand erhobener Daten war es möglich, durch die Ermittlung der residuellen Fehler eine Untergruppe von 15% der Patienten zu identifizieren, die größere Sicherheitsabstände benötigt. Während in der Mehrzahl der Patienten die Fehlerrate deutlich unter 10% liegt, beträgt in einer bestimmten Patientengruppe (ca. 15% der Patienten) die Fehlerrate $> 15\%$ bis zu einem Höchstsatz von 22% in unserer Studie. Deshalb müssen wir bei bestimmten Patienten eine höhere Tendenz der intrafraktionellen Bewegung erwarten. Es erscheint sinnvoll, diese Patienten zu charakterisieren und entweder Strategien zur Minimierung der Schwankungen in dieser speziellen Gruppe zu entwickeln oder für diese Gruppe die Sicherheitsabstände zu erhöhen. In der neueren Literatur zur Anwendung der IGRT in der Strahlentherapie des Prostatakarzioms sind wenige Studien publiziert worden, die CTV-PTV Sicherheitsabstände von weniger als 4 Millimetern anwenden [118]. Die zitierte Studie fand in einer multivariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sicherheitsabständen von 3mm (sowie der IGRT generell) und der bFS. Gesteigerte interfraktionelle Ungenauigkeiten erwarteten Munk et al. nach Modellrechnungen [119] bei erhöhtem Body-Mass-Index, großem Rektumvolumen und hoher Blasenfüllung als Risiken. Hier ist unsere Untersuchung anhand möglicher korrelierender, aber damals nicht zusätzlich erhobener klinischer Daten limitiert. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass anhand unserer Daten auch durch eine täglich vorgenommene Repositionierung allein nach anatomischen Strukturen unter Verzicht auf tägliche Markerkorrektur eine wesentliche Reduktion der Sicherheitsabstände zu erreichen wäre [siehe auch 107, 120]. Darauf wird später unter 3.5 erneut eingegangen.

Handelsübliche Bestrahlungstische unterstützen translationale Korrekturen und die Einstellung der Tischwinkel um die Vertikalachse (Y). Die Korrektur von beliebigen Verschiebungen, einschließlich Rotationen des Zielvolumens, erfordert komplexe und zeitraubende Strategien [121]. Mittlerweile sind innovative Bestrahlungstische verfügbar, die zusätzlich Drehfehler in 3 Dimensionen ausgleichen [122, 123] Nichtlineare Bewegungen sind jedoch im Allgemeinen und ihrer klinischen Relevanz noch wenig untersucht. Wir erhoben in nachfolgender Arbeit Daten über die Korrektur von Drehfehlern unter Anwendung des ET/NB-Systems in Verbindung mit der

robotgesteuerten Behandlungsliege, die Korrekturen in 6 Freiheitsgraden ermöglicht (Publikation3).

Wir fanden interfraktionelle Drehfehler der Prostata von durchschnittlich $\pm 2^\circ$ um die Y- und Z-Achse sowie höhere Abweichungen von etwa $\pm 4^\circ$ um die X-Achse. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Gruppen. Aubry et al. [124] beobachteten Drehfehler mit Standardabweichungen von etwa 2.0° , 2.3° , und 4.0° um die 3 Achsen (Y, Z, X). Nach Aufschlüsselung unterteilten wir in systematische Komponenten (gemittelt über alle Patienten) von (1SD) 2.3° , 1.6° , und 4.1° und Zufallskomponenten von 1.8° , 2.0° und 3.1° . Damit fügen sich unsere Ergebnisse in den oberen Bereich der insgesamt publizierten Daten ein, die systematische Komponenten von 0.8° bis 2.3° um Y, 1.0° bis 2.7° um Z und 3.6° bis 5.1° um X sowie Zufallskomponenten von 0.9° bis 2.0° um Y, 1.5° bis 2.8° um Z und 3.1° bis 6.1° um X beschreiben. Unter den Anwendern des ET/NB Systems fanden Linthout et al. [125] Drehfehler von -4.1° bis 2.9° (um Y), -7.0° bis 5.6° (um Z) und -7.7° bis 2.5° (um X), wobei unsere Werte eine im Vergleich größere Spannweite abbilden.

In allen Studien dominieren die gesamten Drehfehler rund um die LR (X-Achse), dies trifft auch für sowohl die systematischen als auch zufälligen Fehler zu und steht im Einklang mit unseren Ergebnissen von durchschnittlichen Standardabweichungen von 4.0° (systematische Fehler oder Zufallsfehler). Dem Überwiegen der Drehfehler um die X-Achse wurde von mehreren Forschern der variable Füllzustand des Rektums ursächlich zugeordnet. Hoogeman et al. [126] fanden eine signifikante Korrelation zwischen Änderungen der Drehwinkel um die Achse LR in sich wiederholenden Computertomographien und dem Planungs-CT gemessenen Rektumvolumen. Van Herk et al. [54] bestätigt die Abhängigkeit des rektalen Volumens auf Translationsbewegung in AP und Drehung um die X-Achse der Prostata. Aubry et al. [124] postulierten, dass eine erhöhte rektale Füllung Druck auf die Prostata von posterior ausübt und bewirkt, dass die Spitze der Prostata sich bewegt und Samenblasen sich von posterior nach anterior drehen.

Systematische Fehler werden als schwerwiegender als zufällige Fehler angesehen, da sie sich während der gesamten Bestrahlungsserie ausbilden und stärker als die zufälligen Fehler in die erforderlichen Sicherheitsabstände einfließen [75]. Im Vergleich der systematischen und zufälligen Komponente der Rotation um LR, überwiegt die systematische Komponente die zufälligen Fehler um etwa 30%. Wir bestätigen damit die Ergebnisse von [126], die eine 40% höhere systematische Komponente

beschrieben. In unserer Studie erwarteten wir eine stärkere Reduktion der systematischen Fehler infolge der unserer Politik des sorgfältiger Darmmanagements. Unerwartet konnten wird darüber hinaus offenbar auch durch die tägliche (online) Bildführung den Beckenknochen den systematischen Drehfehler nicht reduzieren. Auch die Positionierung nach Hautmarkierungen erschien weniger anfällig für systematische Fehler, die dann etwas größer als der Zufallsfehler sind [106]. Diese systematischen Fehler können von einer systematischen Diskrepanz der Füllung führender Beckenorgane in jeder Fraktion resultieren (verglichen mit der ursprünglichen Einstellung beim Planungs-CT) [127]. Zum Beispiel könnte ein systematischer Fehler entstehen, wenn das Planungs-CT wird unter künstlichen Bedingungen mit ein perfekt leerem Rektum durchgeführt wird, während dieses den Füllungszustandwährend der Bestrahlungsserie nicht wieder erreicht. Diese Abweichung hat offenbar für jeden Patienten eine bestimmte spezifische Richtung und erklärt die systematischen Fehler in unserer Studie.

Durch Drehen der Couch um die X- und Y-Achsen können Patienten auf dem Bestrahlungstisch verrutschen. Es wurde befürchtet, dass Lagerungskorrekturen, die mit einer Kippung des Tisches einhergehen, (Neigung und Rollen mit dem ET/NB-System) eine Gegenreaktion des Patienten verursachen können, die zu einer sekundären Patientenbewegung führt und in einer Fehlrotation resultiert. Dieses Problem wurde im Detail von Linthout et al. [125] untersucht. Die Mehrheit der gemessenen Sekundärbewegungen lag innerhalb der Toleranzgrenzen und der Mittelwert der Drehung um X betrug $-0,3^\circ$. Wir konnten ebenfalls nicht erkennen, dass diese sekundäre Patientenbewegung einen systematischen Fehler provoziert, da die Restfehler nach dem ersten Korrekturschritt fast immer sehr klein waren. Zusätzlich war auch bei uns der Mittelwert der Drehfehler nicht signifikant unterschiedlich von Null. Li et al. [128] werteten Tracking-Ergebnisse innerhalb 775 Fraktionen bei 105 Patienten aus und berichteten eine mittlere intrafraktionelle Prostatadrehung um LR von $1,5^\circ$ (SD $5,2^\circ$), vor allem in Richtung nach ventral, in der Ausprägung ähnlich unserer Ergebnisse von $1,8^\circ$ und $3,6^\circ$. Eine Modellrechnung zeigte, dass jeder Grad des Drehfehlers der Prostata einen Verschiebungsfehler von 0,3 mm induzierte und die Autoren folgerten, dass die Korrektur des intrafraktionellen Drehfehlers der Prostata eine signifikante Reduktion der Sicherheitsabstände erlaubte. Die von Soete et al. gemessenen Daten bestätigen diese Ergebnisse [129]. Eine Korrektur der Translations- und Rotationsfehler in einer Gruppe von Patienten erwies sich günstig

für die Korrektur von systematischen und zufälligen Einstellfehler im Vergleich zur Korrektur der translatorischen Fehler allein [128, 130]. Dieses Ergebnis unterstützt die von uns beobachtete erhöhte Deckungsgleichheit von Markern wie im Röntgenbild vs. der digital rekonstruierten Röntgenbilder dargestellt nach Implementation der 6D-Korrektur in unserer Klinik.

Intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken erfordern lange Behandlungszeiten und geben zur Sorge um die Verschiebung der Zielposition während der Applikation einer Bestrahlungssitzung Anlass (siehe Kapitel 1.5). In der darauffolgenden Studie (Publikation 4) ermittelten wir deshalb die durchschnittliche Bestrahlungsdauer, intrafraktionale Patienten- und Prostata-Positionsverschiebung sowie den Gesamtfehler, den wir mittels des beschriebenen ET/NB Positionierungssystems aufzeichneten und in 6D korrigierten. Die Behandlungsdauer in intensitätsmodulierter Weise einschließlich der Bildsteuerung betrug für eine Fraktion durchschnittlich 14.2 ± 2.6 min. Die gesamte intrafraktionale Verschiebung war gering mit Standardabweichungen von etwa 2 mm in SI und AP bei einer systematischen Komponente von etwa 1 mm in SI und AP, wobei Patienten- und Prostata-Bewegungen jeweils etwa hälftig Anteil hatten.

Im Vergleich mit anderen Publikationen berichten Skarsgard et al. SDs von 1,9 und 2,1 mm in SI und AP [131], vergleichbar mit unseren Daten. Die zitierte Arbeit gibt auch einen Überblick über die vorhandene Literatur und veröffentlicht dazu die SDs der beobachteten intrafraktionalen Verschiebungen in den drei Raumkoordinaten. Diese Daten wurden überwiegend durch den Vergleich von prä- und posttherapeutischer Bildgebung gewonnen. Unsere Daten gruppieren sich dabei in die obere Hälfte der veröffentlichten Werte [132]. Mit dem Ziel, die zufälligen und systematischen Komponenten der intrafraktionalen Verschiebung zu erheben, wurde eine Patientengruppe von 108 Patienten von Mutanga [133] ausgewertet. Im Durchschnitt der dort (zu einem vergleichsweise früheren Zeitpunkt (11,1 min vs. 14,2 min hier) angefertigten "posttherapeutischen" KV-Aufnahmen zeigten sich größere systematischen Fehler von 1,4 und 1,7 mm in SI und AP (gegenüber 1,1 und 1,2 mm hier). Die zufälligen Fehler mit SDs von 1,9 und 1,8 (vs. 2,2 und 1,5 hier) unterschieden sich nicht wesentlich zu unseren. Eine große Gruppe von 427 Patienten wurde von Kotte [134] ausgewertet und zeigte für beide Komponenten einen (unkorrigierten) Gesamtfehler mit vergleichsweise kleinen SDs von 0,8 und 0,8 für eine systematische und 1,4 und 1,6 mm für zufällige Abweichungen in SI bzw. AP. Diese Werte wurden

allerdings innerhalb einer (im Vergleich zu hier kurzdauernden) Bestrahlungsfraction von 5 bis 7 min zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnen.

Interessanterweise ist neben der intrafractionellen Verschiebung der Prostata auch die intrafractionelle Patientenbewegung eine substantielle Fehlerquelle. Wir fanden Werte von (1SD) 2.3 und 1.3 mm in SI und AP für den Patienten und 2.3 und 2.0 mm für die Prostata. Wenige Arbeiten schlüsseln die jeweiligen Beiträge der intrafractionellen Patientenbewegung und Prostatabewegungen zum Gesamtfehler auf. Soete et al. [84] fand in einem Zeitrahmen von etwa $7,5 \pm 3$ min vergleichsweise geringe systematische Fehlerkomponenten von 1.1 mm (SI) und 0.8 mm (AP) für die Prostatabeweglichkeit (im Vergleich zu 2.1 mm für SI und 2.0 mm in AP für die Prostata hier). Boda-Heggemann et al. untersuchten eine kleinere Kohorte und sahen SDs von 1,6 mm und 4,3 mm für Patient und 3.7 und 4.8 für die Prostata in den jeweiligen Richtungen [135].

Von Tracking-Daten ist gut bekannt, dass sich die Verschiebung der Prostata in Abhängigkeit von der Behandlungszeit erhöht. In einer Studie von Shimizu war bei 35% der Patienten eine Neupositionierung durch eine intrafractionellen Bewegung von mehr als 5 mm mindestens einmal in einem Zeitraum von 10 min [136] erforderlich. Interessanterweise wäre eine Positionierungskorrektur innerhalb der Fraction ("mid-session") nach Beobachtungen von Boda-Heggemann et al. [135]. mit einer nur minimalen Verlängerung der Behandlungsdauer möglich. Die nach intrafractioneller Repositionierung mögliche Reduktion der Sicherheitsabstände schätzten Litzenberg et al. auf 0,3 bis 0,8 mm in SI und AP [77]. Wir berechneten durch Simulation eines Korrekturschrittes in der Mitte einer Fraction in unserer Studie eine mögliche Reduzierung der Sicherheitssäume um etwa 1,5 mm. Eine Positionskorrektur nach einem Feld (interportal adjustment) könnte bei einem Aktionslevel von 2 mm 10% der Felder [136] betreffen.

Unsere Studie ist aufgrund der Art der Datenerhebung, insbesondere durch das Fehlen einer kontinuierlichen Aufzeichnung [137] hinsichtlich der Aussagekraft limitiert. Wir analysierten intrafractionelle Bewegung mittels des Vergleichs von Bildern von vor und nach der Behandlung. Noel et al. weist darauf hin, dass die Sensitivität von prä- und posttherapeutischer Bildgebung bei der Bestimmung der intrafractionellen Prostatabewegung mehr als 5 mm für einen Zeitraum von 30 Sekunden nur etwa 50% beträgt [138]. Einschränkend kann anhand von Tracking-Daten in der Veröffentlichung von Li et al. [128] abgeleitet werden, dass die Parameter Σ und σ , die zur Berechnung

von Sicherheitsabständen verwendet werden, zumindest für die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit und ohne intrafraktionales Tracking ähnlich groß sind. Die intrafraktionelle Bewegung kann nur durch ein korrigierendes markerbasiertes Online-tracking System, z.B. das Cyberknife™ oder Calypso™ ausgeglichen werden.

In der folgenden Arbeit versuchten wir, die interfraktionellen Positionsverschiebungen der Prostata mittels geeigneter Patienteninstruktionen zu reduzieren. Die bei Bestrahlung des Prostatakarzinoms verbreitete Anwendung der Bildführung im Behandlungsraum (EPID-Systeme oder CBCT) nimmt häufig Bezug auf die Knochenstruktur und beseitigt die Einstellungsungenauigkeiten, die aus der Einstellung nach Hautmarkierungen resultieren würden. Der zusätzliche Vorteil der Zielführung auf das bestrahlte und mobile Organ der Prostata erfordert einen darüber hinausgehenden Aufwand der invasiven Implantation von internen Markern. Der Wert einer bildgestützten Bestrahlungsmethode hinsichtlich relevanter klinische Endpunkte wie PSA-Kontrolle und/oder Spättoxizität ist bisher nicht eindeutig (durch z.B. eine prospektiv randomisierte Studie) belegt [139]. Die routinemäßige Verwendung von intraprostatischen Marker würde den Einstellungsfehler reduzieren, aber Ungenauigkeiten nicht völlig verhindern [118]. Weiterhin deuten Modellrechnungen [140] und Auswertung von durch Tracking erhobener Daten [128] darauf hin, dass nur eine (kleine) Gruppe von Patienten von einer Markerimplantation profitieren würde. Gut belegt ist, dass die unkorrigierte interfraktionelle Prostatabewegung zu substantiellen Fehlern führen kann [84, 85, 141]. Die Verschiebungen in LR-Richtung sind durchweg klein, in der Regel überwiegen die Verschiebungen in AP. Die Verschiebungen in SI liegen zwischen beiden Werten, können aber die Größenordnung der Verschiebungen in AP erreichen. Van Herk [141] beschrieb interfraktionelle Bewegungen von (Σ , σ) von 0,9 und 0,9 mm (LR), 1,7 und 1,7 mm (SI) und 2,7 und 2,7 mm (AP). Soete et al. [84] stellten interfraktionelle Bewegung (Σ , σ) von 1,3 und 1,6 mm (LR), 4,2 und 2,3 mm (SI) und 4,3 und 2,8 mm (AP) fest. Tanyi et al. [85] berichteten über interfraktionelle Bewegung von (Σ , σ) 0,5 und 0,4 mm (LR), 2,9 und 2,3 mm (SI) und 3,4 sowie 2,5 mm (AP). Das auch von anderen Autoren beobachtete Überwiegen der Prostatabewegung in der AP-Richtung mit der variablen Füllung des Rektums erklärt und in der Tat finden sich manchmal eine bevorzugte Bewegung nach ventral [128]. Auch Anwender von intrafraktionellen Trackingsystemen beschreiben den Zusammenhang von Organfüllung und Ausmaß und Richtung der Prostatabewegung mit Überwiegen in AP und SI [142]. Der variable

Füllungszustand des Rektums erschien schon früh als großes Hindernis für die weitere Verringerung der PTV, wobei Versuche einer reproduzierbaren Füllung mittels Ballonkatheter nicht zuverlässig waren [143]. Neuere Publikationen berichten den Wert von Bemühungen um die klinische Kontrolle von Rektum- und Blasenfüllung hinsichtlich der Prostataverschiebung [119, 144, 145, 146, 147]. Diese Möglichkeiten einer verbesserten Genauigkeit findet in anderen Studien hingegen keine Erwähnung [84, 85, 141].

Auch die unkritische Verwendung von IGRT kann andererseits die PSA -Kontrolle beeinträchtigen. Heemsbergen et al. stellten eine unerwartet geringe Senkung des PSA-Wertes bei der Patientengruppe mit ausgeprägter Erweiterung des Rektums (wie im Planungs-CT erkennbar) fest [148]. Erklärt wurde diese Beobachtung mit einer Reduktion der CTV-PTV Sicherheitsabstände mit Einstellung nach Knochenstrukturen ohne Anwendung intraprostatischer Marker und/oder entsprechende Vorbereitung des Patienten bezüglich der Rektumfüllung. Interessanterweise wurde die reduzierte PSA-Kontrolle nur in der Untergruppe der Patienten mit hohem Risiko für den Befall der Samenbläschen gesehen. Engels et al. [118] beschrieben eine in der multivariaten Analyse negative prognostische Bedeutung eines aufgetriebenen Rektums auf die PSA-Kontrolle auch bei markerbasierten Bildführungstechniken, Auch in dieser Publikation findet wiederum in der beschriebenen Methodik eine dokumentierte Patientenanleitung keine Erwähnung.

In der vorliegenden Studie (Publikation 5) versuchten wir, die Lageveränderungen der Prostata zu reduzieren indem wir anstrebten, durch sorgfältige Patientenanleitung die Rektum- und Blasenfüllung so konstant wie möglich zu gestalten. Diese in der Strahlenklinik der Charité angewandte Methodik wurde unter 2.5 beschrieben. Die von uns (ohne Berücksichtigung von Markern) erhobenen Abweichungen von (Σ , σ) 0.5 und 0.7mm (LR), 1.4 und 1.8mm (SI) und 1.1 und 1.8 mm (AP) deuten darauf hin, dass durch Prostatabewegung induzierte Fehler durch sorgfältige Instruktion der Patienteninformation reduziert werden können. Insbesondere die systematischen Fehler in AP-Richtung reduzierten sich um den Faktor 2 bis 4, und in der Folge konnten die CTV-PTV Sicherheitsabstände mehr als halbiert werden. Der Effekt der Darmentleerung vor Bestrahlungsbeginn auf die Prostatabeweglichkeit wurde kürzlich bestätigt [144, 146]. Anweisungen, das Rektum zu leeren und die Blase zumindest teilweise zu füllen, konnten auch in einer anderen Arbeit die Orientierung an implantierten Markern teilweise ersetzen [149]. Smitsmans et al. [150] sahen ebenfalls

einen Trend der Reduktion interfraktionellen Prostatabelastung in Abhängigkeit von diätetischen Vorschriften.

Die anhand unserer Datenauswertung notwendigen Sicherheitsabstände (ohne Markeranwendung) würden 1.8, 4.7 und 4.0 mm in den drei Raumrichtungen betragen. Andere Autoren fordern (ohne Markerkorrektur) teilweise höhere Sicherheitsabstände. Van Herk empfiehlt für interfraktionelle Ungenauigkeiten 2.9, 5.4, und 8.6 mm [141]; Soete et al. für interfraktionelle Verschiebung von 4.4, 12.1 und 12.7 mm [84]; Tanyi et al. für interfraktionelle Unsicherheiten 1.6, 8.9 und 10.2 mm [85]. Die in den angeführten Studien nach markerbasierter Positionierung aufgetretenen Restfehler und die daraus abgeleiteten Sicherheitsabstände liegen damit nur leicht unter den Fehlern und Sicherheitsabstände unserer Studie: der Vorteil beträgt maximal 2 mm in SI (2,6 statt 4,7 mm). Vergleichsweise geringe Sicherheitssäume nach Patienteninstruktion berichten auch Wu et al. [65]. Auch nach markerbasierter Einstellung stellen schnelle Bewegungen [142] zusätzliche intrafraktionelle Fehlerquellen dar, die nicht beeinflussbar sind und daher einen limitierenden Faktor darstellen. Diese Fehler und die daraus resultierenden Sicherheitsabstände für die intrafraktionelle Beweglichkeit (Tanyi et al.: (Σ , σ) 0.3 und 0.8 mm [LR], 0.7 und 1.4 mm [SI] und 0.5 und 1.3 mm [AP]) und daraus resultierende Sicherheitsabstände (von 2.8, 3.7 und 3.2 mm) sind in zitierten Studien sogar noch höher als der Restfehler in unserer Studie ermittelten Werte für die interfraktionelle Verschiebung (ohne Anwendung der Markerkorrektur). Eine Übersicht über die intrafraktionelle Bewegung der Prostata wurde kürzlich publiziert [131], Die berichteten Standardabweichungen sind durchaus vergleichbar und betragen zwischen etwa 1 mm in LR-Richtung und zwischen 1 -3 mm in SI oder AP-Richtung. Die daraus berechneten Sicherheitsabstände von etwa 3 mm in allen Richtungen erscheinen eine untere Schwelle darzustellen. Aus statistischen Gründen sollten die wichtigsten Fehlerkomponenten, d.h. interfraktionelle und intrafraktionelle Bewegung von vergleichbarer Größe sein. Zwischen den Sicherheitsabständen, die in unserer Studie aufgrund von interfraktioneller Bewegung in Verbindung mit Patientenanleitung erforderlich wurden (1,8 mm in LR 4.7 mm in SI, 4,0 mm in AP) und den Sicherheitsabständen, die in anderen Studien aufgrund intrafraktioneller Bewegung angegeben wurden (z.B. [99]: 2,8, 3,7 und 3,2 mm) besteht ein Unterschied von einem mm oder weniger. Eine Genauigkeit von 5 mm unter Verwendung eines MV-CT konnte übrigens auch in einer anderen Erhebung ohne Verwendung von intraprostatischen Marker erreicht werden [106]. Unter diesen Umständen stellt die

interfraktionelle Bewegung die dominante Fehlerquelle dar mit kombinierten Sicherheitsabständen (wie die geschätzte Wurzel der Quadratsumme) von 3,3 mm in LR, 6,0 mm in SI und 5,1 mm in AP-Richtung.

Unveränderte, nicht korrigierte Restfehler werden auch bei markerbasierter Lokalisierung erwartet, wenn alle verbleibenden Ungenauigkeiten wie geometrische/mechanische Unsicherheiten, Drehfehler und Ungenauigkeiten der Bildverarbeitung einbezogen werden. Dieser Restfehler kann ermittelt werden, wenn zwei verschiedene Messmethoden gleichzeitig angewendet und, wie wenn z.B. in einer Studie ein Vergleich zwischen markerbasiertem CBCT und markerbasierter elektromagnetischer Lokalisierung (Transponder, Calypso™) vorgenommen wird [142]. Nach Verzicht auf Markerimplantation beträgt der kombinierte Sicherheitsabstand für Restfehler und intrafraktionelle Bewegung etwa 3,8 mm (LR) 4,5 mm (SI) und 3,9 mm (AP). In der hier untersuchten Patientengruppe konnte durch Implantation von Markern eine Reduktion dieses Sicherheitsabstandes erreicht werden. Die durch Markerimplantation mögliche Reduktion liegt aber, wie gezeigt, im Bereich von nur einem Millimeter. Dieser Gewinn wäre in der Tat recht unspektakulär und muss den Nachteilen der Marker Implantation gegenübergestellt werden [152]. Weiterhin sollte erwähnt werden, dass die Maßnahmen zur Reduktion der interfraktionellen Beweglichkeit auch die intrafraktionelle Beweglichkeit verringern, denn ein leerer und entspannter Darm induziert ebenso wenig Peristaltik und verringert per se die intrafraktionelle Beweglichkeit [153]. Daher könnten die von uns vorgeschlagenen Sicherheitsabstände (für einzelne Patienten) sogar zu pessimistisch sein. Wenn jedoch große Unterschiede der Rektumfüllung toleriert werden [84, 85, 141], werden die erforderlichen Sicherheitsabstände (in Relation zur Dosishöhe) deutlich zu groß und die markerbasierte Bildführung scheint unvermeidlich.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinomen kann derzeit in einem früheren Risikostadium beginnen und mit vergleichsweise höherer Wahrscheinlichkeit zur Kuration führen. Die angestrebte langfristige PSA-Kontrolle des Prostatakarzinoms erfordert die Anwendung hoher Strahlendosen, die jedoch durch die Dosisbelastung der Nachbarorgane limitiert werden. Ein wesentlicher Parameter ist der Sicherheitsabstand zwischen PTV und CTV. Dieser wiederum kann durch eine hochpräzise Positionierungstechnik reduziert werden. Insbesondere bildgestützte Bestrahlungsverfahren sind dazu geeignet und genügen dadurch den modernen Ansprüchen einer dosiseskalierten nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode. Dabei ist die Lagerungsgenauigkeit des Patienten alleine häufig nicht ausreichen, weil auch die Prostatabewegung signifikant zu Ungenauigkeiten beiträgt.

An der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité sollte ein Protokoll zur Lagerungskontrolle implementiert werden, um dessen Anwendbarkeit und Sicherheit zu prüfen und die institutionsspezifische Positionierungsgenauigkeit zu bestimmen. In einer Gruppe von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit 3D-konformer Strahlentherapie behandelt wurden, implantierten wir dazu intraprostatische Goldmarker. Die Bildführung erfolgte mittels MV-Portal-Imaging. Wir konnten die problemlose Durchführbarkeit der gewählten Methodik aufzeigen. Für den unkorrigierten Gesamtfehler berechneten wir die notwendige CTV-PTV Sicherheitssäume von 7,0 mm (LR), 9,5 mm (SI) und 9,5 mm (AP). Durch wöchentliche Korrektur ließen sich die die Sicherheitsabstände auf 6,7, 8,2 und 8,7 mm reduzieren. Für simulierte tägliche Kontrollen könnten diese darüber hinaus bis auf 4,9, 5,1 und 4,8 mm gesenkt werden.

Analysen einer weiteren Patientenkohorte erfolgten nach täglicher vor Bestrahlungsbeginn Online vorgenommener Repositionierung anhand interner Marker über ein implementiertes röntgenbasiertes automatisiertes Repositionierungssystem (ET/NB). Dadurch ließ sich der Restfehler auf <2 mm verringern. Der verbleibende Restfehler entsteht durch intrafraktionelle Bewegung der Prostata sowie durch verbleibende Ungenauigkeiten wie geometrische / mechanische Unsicherheiten, Drehfehler und Ungenauigkeiten der Bildverarbeitung. Unsere Analyse der Restfehler zeigte, dass diese individualisiert (Patientenabhängig / Institutsabhängig) auftreten

können. Die vorliegende Arbeit ermöglichte eine Reevaluation der Sicherheitsabstände und konsekutiv deren deutliche Verringerung.

Drehfehler können komplizierend hinzu. Diese folgen in der untersuchten Patientenkohorte annähernd einer Standardverteilung und korreliertennicht signifikant mit Verschiebungsfehlern. Anhand unserer Messungen konnten wir einen, durch das verwendete Positionierungssystem induzierten systematischen Fehler ausschließen, der zunächst in der Literatur vermutet worden war.

Die in unserer Institution als Standard implementierte bildgestützte dosiseskalierte intensitätsmodulierte Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms erfordert Behandlungszeiten von etwa 15 min. und die Rolle der intrafraktionellen Beweglichkeit gewann Bedeutung. Wir untersuchten in einer weiteren Patientengruppe die intrafraktionell auftretenden Fehler. Diese entstehen nach initialer Korrektur der Verschiebungs- und Drehfehler, betragen etwa 2 mm, und weisen wesentliche individuelle Unterschiede auf. Dieser Fehler lässt sich nur aufwendig, z.B. durch Trackingmethoden oder robotassistierte hypofraktionierte Bestrahlungstechniken korrigieren und muss durch Anpassung der Sicherheitssäume ausgeglichen werden.

Die Lage des Zielorgans der Prostata und dessen Verschiebung hängen von der Position der umgebenden Organe ab, die in hohem Masse von Füllung oder Dehnung, insbesondere des Mastdarms und in einen geringen Grad der Blase beeinflusst wird. Theoretisch könnte die Verlagerung der Prostata reduziert werden kann und an Bedeutung verlieren, wenn eine konstante und reproduzierbare Organfüllung aufrechterhalten werden könnte. Wir etablierten durch sorgfältige Patienteninstruktion eine gut definierte Referenzsituation von entleertem Mastdarm und reproduzierbarer Blasenfüllung von einigen hundert Milliliter. In der Literatur zur IGRT der Prostata werden diese patientenabhängigen Faktoren häufig nicht angegeben, damit fehlen Daten zur Abhängigkeit der Prostataverschiebung von der Patientenvorbereitung. Unter klinischen Bedingungen ist die Markerimplantation nicht nur ein zusätzliches invasives Verfahren (mit zusätzlichem Risiko), sondern auch zeitaufwendig und teuer. Wir untersuchten deshalb in einer nächsten Arbeit die die Frage, ob und in welchem Umfang die Prostatabewegung durch entsprechende Anleitung der Patienten reduziert werden kann. Wir berechneten die Sicherheitsabstände für bildgestützte Bestrahlung alleinig anhand der knöchernen Beckenstrukturen auf 2 mm in RL, 4 mm in AP, und 5 mm in SI. Dieses Verfahren erwies sich damit als beinahe so erfolgreich wie die markerbasierte Führung. Weitere markerbasierte Studien sind erforderlich, um die

optimale Strategie zur Minimierung der inter-und intrafraktionellen Bewegung und die Rolle der IGRT zu klären und Methoden oder Technologien zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse zu entwickeln. Zusammenfassend erlaubt die bildgestützte Bestrahlungsmethode mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie dosisesskalierte Schemata bei geringeren Sicherheitsabständen. Der Nachweis signifikanter Unterschiede bezüglich des biochemische Rezidivfreiheit oder der Spättoxizität stehen noch aus.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9th ed. Berlin:RKI;2013.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
- [3] Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3167-72.
- [4] Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3):S14-9.
- [5] Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2141-9.
- [6] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirsh R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220-41.
- [7] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-903.
- [8] Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012;60(1):59-74.
- [9] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111(5):753-60.
- [10] Chun FK, Briganti A, Jeldres C, Erbersdobler A, Schlomm T, Steuber T, Gallina A, Walz J, Perrotte P, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI. Zonal origin of localized prostate cancer does not affect the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(4):949-55.
- [11] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours* 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.

[12] Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, Enke CA, George D, Horwitz EM, Huben RP, Kantoff P, Kawachi M, Kuettel M, Lange PH, Macvicar G, Plimack ER, Pow-Sang JM, Roach M 3rd, Rohren E, Roth BJ, Shrieve DC, Smith MR, Srinivas S, Twardowski P, Walsh PC. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.

[13] Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267(16):2191-6.

[14] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-80.

[15] Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167(3):1231-4.

[16] Kollmeier MA, Zelefsky MJ. How to select the optimal therapy for early-stage prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84 Suppl 1:e6-e15.

[17] Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869-75.

[18] Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer 043-022OL. Version 2.0–1. Aktualisierung 2011.

[19] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-37.

[20] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM. AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-31.

[21] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional

analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-33.

[22] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18.

[23] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8.

[24] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104-11.

[25] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33.

[26] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.

[27] Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PIA competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. *Eur Urol* 2011;59(1):88-95.

[28] Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):287-92.

[29] Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21(5):580-97.

[30] Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):71-7.

[31] Smit WG, Helle PA, van Putten WL, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):23-9.

[32] Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2740-6.

[33] Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3904-11.

[34] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105.

[35] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.

[36] Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.

[37] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.

[38] Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.

[39] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876-81.

[40] Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019-34.

[41] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.

[42] Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T, Mohan R, Bortfeld T, Reinstein L, Spirou S, Wang XH, Wu Q, Zelefsky M, Fuks Z. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):721-30.

[43] Burman C, Chui CS, Kutcher G, Leibel S, Zelefsky M, LoSasso T, Spirou S, Wu Q, Yang J, Stein J, Mohan R, Fuks Z, Ling CC. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):863-73.

[44] Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 2000;89:1800-9.

[45] Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, Skwarchuk M, Leibel SA. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):241-9.

[46] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1111-6.

[47] Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shippey A. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1028-33.

- [48] De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, Lummen N, De Neve WJ. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007;82(2):160-6.
- [49] Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):82-6.
- [50] Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):48-57.
- [51] Kupelian] PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):16-22.
- [52] Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, Carver B, Coleman J, Lovelock M, Hunt M. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9.
- [53] Kupelian P, Meyer JL. Image-guided, adaptive radiotherapy of prostate cancer: toward new standards of radiotherapy practice. *Front Radiat Ther Oncol* 2011;43:344-68.
- [54] Van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1311-20.
- [55] Melancon AD, O'Daniel JC, Zhang L, Kudchadker RJ, Kuban DA, Lee AK, Cheung RM, de Crevoisier R, Tucker SL, Newhauser WD, Mohan R, Dong L. Is a 3-mm intrafractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer? *Radiother Oncol* 2007;85(2):251-9.
- [56] Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe MB, Zafar Jafri S, Vicini FA, Matter RC, Brabbins DS, Martinez AA. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):406-17.
- [57] Soete G, Verellen D, Storme G. Image guided radiotherapy for prostate cancer. *Bull Cancer* 2008;95(3):374-80.
- [58] Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, Lyass O, Happersett L, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, Bull S, Kooy HM, van Herk M, Kutcher GJ. Quantification and predictors of

prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50(2):225-34.

[59] Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B: Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995, 37(1):35-42.

[60] Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY, Fuller CD, Wong A, Kupelian PA, Thomas CR Jr. Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):378-87.

[61] Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, Flentje M, Guckenberger M. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol* 2011;187(5):284-91.

[62] Langen KM, Lu W, Willoughby TR, Chauhan B, Meeks SL, Kupelian PA, Olivera G. Dosimetric effect of prostate motion during helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1134-42.

[63] Ng M, Brown E, Williams A, Chao M, Lawrentschuk N, Chee R. Fiducial markers and spacers in prostate radiotherapy: current applications. *BJU Int* 2014;113 Suppl 2:13-20.

[64] Herman MG, Pisansky TM, Kruse JJ, Prisciandaro JI, Davis BJ, King BF. Technical aspects of daily Online positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy using an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):1131-40.

[65] Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, Warde P, Toi A, Catton C. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiother Oncol* 2001;61(2):127-33.

[66] Chen J, Lee RJ, Handrahan D, Sause WT. Intensity-modulated radiotherapy using implanted fiducial markers with daily portal imaging: assessment of prostate organ motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):912-9.

[67] Herman MG, Pisansky TM, Kruse JJ, Prisciandaro JI, Davis BJ, Geyer SM, King BF: Daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) using an electronic portal imaging device (EPID). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1131-40.

[68] Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K: Feasibility of insertion/ implantation of 2.0-mm-diameter gold internal

fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):240-7.

[69] Gill S, Li J, Thomas J, Bressel M, Thursky K, Styles C, Tai KH, Duchesne GM, Foroudi F. Patient-reported complications from fiducial marker implantation for prostate image-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 2012;85(1015):1011-7.

[70] Herman MG. Clinical use of electronic portal imaging. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(3):157-67.

[71] Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M 3rd, Skrumeda LL, Balter JM, Litzenberg DW, Hadley SW, Wei JT, Sandler HM. Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):528-34.

[72] Seisen T, Drouin SJ, Phé V, Parra J, Mozer P, Bitker MO, Cussenot O, Rouprêt M. Current role of image-guided robotic radiosurgery (Cyberknife®) for prostate cancer treatment. *BJU Int* 2013;111(5):761-6.

[73] Gordon JJ, Crimaldi AJ, Hagan M, Moore J, Siebers JV. Evaluation of clinical margins via simulation of patient setup errors in prostate IMRT treatment plans. *Med Phys* 2007;34(1):202-14.

[74] Van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1407–22.

[75] Van Herk M, Remeijer P, Rasch, C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1121–35.

[76] Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):686-92.

[77] Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HM, Willoughby TR, Kupelian PA, Levine L. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):548-53.

[78] Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):800-11.

[79] Johnston ML, Vial P, Wiltshire KL, Bell LJ, Blome S, Kerestes Z, Morgan GW, O'Driscoll D, Shakespeare TP, Eade TN. Daily online bony correction is required

for prostate patients without fiducial markers or soft-tissue imaging. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(7):454-9.

[80] Nederveen AJ, Dehnad H, Heide UA van der, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ: Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol* 2003, 68(1):81-8.

[81] Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, Bissonnette JP, Gospodarowicz M, Warde P, Catton CN, Jaffray DA. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):942-53.

[82] Mayyas E, Chetty IJ, Chetvertkov M, Wen N, Neicu T, Nurushev T, Ren L, Lu M, Stricker H, Pradhan D, Movsas B, Elshaikh MA. Evaluation of multiple image-based modalities for image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate carcinoma: a prospective study. *Med Phys* 2013;40(4):041707.

[83] Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, Hurley ME, Meeks SL, Poole DO, Willoughby TR, Kupelian PA. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1517-24.

[84] Soete G, De Cock M, Verellen D, Michielsen D, Keuppens F, Storme G. X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):823-7.

[85] Tanyi JA, He T, Summers PA, Mburu RG, Kato CM, Rhodes SM, Hung AY, Fuss M. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1579-85.

[86] Beltran C, Herman MG, Davis BJ. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):289-95.

[87] Nairz O, Merz F, Deutschmann H, Kopp P, Schöller H, Zehentmayr F, Wurstbauer K, Kametrise G, Sedlmayer F. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2008;184(12):663-7.

[88] Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari CA, Fontenla E, Vijayakumar S, Chen GT. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1321-9.

- [89] Mechalakos JG, Mageras GS, Zelefsky MJ, Lyass O, van Herk M, Kooy HM, Leibel SA, Ling CC. Time trends in organ position and volume in patients receiving prostate three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62(3):261-5.
- [90]. De Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):965-73.
- [91] De Los Santos J, Popple R, Agazaryan N, Bayouth JE, Bissonnette JP, Bucci MK, Dieterich S, Dong L, Forster KM, Indelicato D, Langen K, Lehmann J, Mayr N, Parsai I, Salter W, Tomblyn M, Yuh WT, Chetty IJ. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):33-45.
- [92] Sandler HM, Liu PY, Dunn RL, Khan DC, Tropper SE, Sanda MG, Mantz CA. Reduction in patient-reported acute morbidity in prostate cancer patients treated with 81-Gy Intensity-modulated radiotherapy using reduced planning target volume margins and electromagnetic tracking: assessing the impact of margin reduction study. *Urology* 2010;75(5):1004-8.
- [93] Alonso-Arrizabalaga S, Brualla González L, Roselló Ferrando JV, Pastor Peidro J, López Torrecilla J, Planes Meseguer D, García Hernández T. Prostate planning treatment volume margin calculation based on the ExacTrac X-Ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):936-43.
- [94] Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten-Haken RK, Lam KL, Brock KK, Balter JM. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):699-703.
- [95] Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):58-66.
- [96] Beaulieu L, Girouard LM, Aubin S, Aubry JF, Brouard L, Roy-Lacroix L, Dumont J, Tremblay D, Laverdière J, Vigneault E: Performing daily prostate targeting with a standard V-EPID and an automated radio-opaque marker detection algorithm. *Radiother Oncol* 2004;73:61.
- [97] Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT. Image guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):301-5.

- [98] Deegan T, Owen R, Holt T, Fielding A, Biggs J, Parfitt M, Coates A, Roberts L. Assessment of cone beam CT registration for prostate radiation therapy: Fiducial marker and soft tissue methods. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;12197 [Epub ahead of print].
- [99] Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):388-91.
- [100] Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL, Forbes A, Wagner T, Maach M, Langen KM. Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1291-6.
- [101] Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58(2):105-20.
- [102] Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):265-78.
- [103] Chung PW, Haycocks T, Brown T, Cambridge Z, Kelly V, Alasti H, Jaffray DA, Catton CN: On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 60(1):329-34.
- [104] Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67(3):295-302.
- [105] Vigneault E, Pouliot J, Laverdiere J, Roy J, Dorion M. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: A clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):205-12.
- [106] Kupelian PA, Lee C, Langen KM, Zeidan OA, Mañon RR, Willoughby TR, Meeks SL. Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1151-7.
- [107] McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, Harris EJ, Del-Acroix L, Smith E, Keane R, Khoo VS, Thompson AC, Dearnaley DP. A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and

an evaluation of the potential benefit of Online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):41-50.

[108] Heuvel F Van den, Fugazzi J, Seppi E, Forman JD: Clinical application of a repositioning scheme, using gold markers and electronic portal imaging. *Radiother Oncol* 2006;79(1):94-100.

[109] Verellen D, Soete G, Linthout N, Van Acker S, De Roover P, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Storme G. Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. *Radiother Oncol* 2003;67(1):129-41.

[110] Yan H, Yin F, Kim J. A phantom study on the positioning accuracy of the Novalis Body System. *Med Phys* 2003;30(12):3052–60.

[111] Soete G, Verellen D, Michielsen D, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Van den Berge D, De Roover P, Keuppens F, Storme G. Clinical use of stereoscopic X-ray positioning of patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):948-52.

[112] Shi C, Tazi A, Fang DX, Iannuzzi C. Study of ExacTrac X-ray 6D IGRT setup uncertainty for marker-based prostate IMRT treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13(3):3757.

[113] Kudo T, Ono K, Furukawa K, Fujimoto S, Akagi Y, Koyama T, Hirokawa Y. Comparison of setup accuracy between ExacTrac X-ray 6 dimensions and cone-beam computed tomography for intracranial and pelvic image-guided radiotherapy. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2012;68(12):1644-51.

[114] Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2009;4:13.

[115] Enmark M, Korreman S, Nyström H. IGRT of prostate cancer; is the margin reduction gained from daily IG time-dependent? *Acta Oncol* 2006;45(7):907-14.

[116] Poli ME, Parker W, Patrocinio H, Souhami L, Shenouda G, Campos LL, Podgorsak EB. An assessment of PTV margin definitions for patients undergoing conformal 3D external beam radiation therapy for prostate cancer based on an analysis of 10,327 pretreatment daily ultrasound localizations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1430-7.

[117] Poulsen PR, Muren LP, Høyer M. Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;85(2):201–6.

- [118] Engels B, Tournel K, Soete G, Storme G. Assessment of rectal distention in radiotherapy of prostate cancer using daily megavoltage CT image guidance. *Radiother Oncol* 2009;90(3):377-81.
- [119] Munck af Rosenschöld P, Desai NB, Oh JH, Apte A, Hunt M, Kalikstein A, Mechalakos J, Happersett L, Deasy JO, Zelefsky MJ. Modeling positioning uncertainties of prostate cancer external beam radiation therapy using pre-treatment data. *Radiother Oncol* 2014;110(2):251-5.
- [120] O'Daniel JC, Dong L, Zhang L, Wang H, Tucker SL, Kudchadker RJ, Lee AK, Cheung R, Cox JD, Kuban DA, Mohan R. Daily bone alignment with limited repeat CT correction rivals daily ultrasound alignment for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):274-80.
- [121] Boda-Heggemann J, Köhler F, Wertz H, Welzel G, Riesenacker N, Schäfer J, Lohr F, Wenz F. Fiducial-based quantification of prostate tilt using cone beam computer tomography (CBCT). *Radiother Oncol* 2007;85(2):247-50.
- [122] Kim J, Wen N, Jin JY, Walls N, Kim S, Li H, Ren L, Huang Y, Doemer A, Faber K, Kunkel T, Balawi A, Garbarino K, Levin K, Patel S, Ajlouni M, Miller B, Nurushev T, Huntzinger C, Schulz R, Chetty IJ, Movsas B, Ryu S. Clinical commissioning and use of the Novalis Tx linear accelerator for SRS and SBRT. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13(3):3729.
- [123] Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Baier K, Sauer O, Flentje M. Precision of image-guided radiotherapy (IGRT) in six degrees of freedom and limitations in clinical practice. *Strahlenther Onkol* 2007;183(6):307-13.
- [124] Aubry JF, Beaulieu L, Girouard LM, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, Vigneault E. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):30-9.
- [125] Linthout N, Verellen D, Tournel K, Reynders T, Duchateau M, Storme G. Assessment of secondary patient motion induced by automated couch movement during on-line 6 dimensional repositioning in prostate cancer treatment. *Radiother Oncol* 2007;83(2):168-74.
- [126] Hoogeman MS, van Herk M, de Bois J, Lebesque JV. Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):177-85.
- [127] Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006;78(2):119-22.

- [128] Li JS, Jin L, Pollack A, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Price RA Jr., Ma CM. Gains from real-time tracking of prostate motion during external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1613-20.
- [129] Soete G, Verellen D, Tournel K, Storme G. Setup accuracy of stereoscopic X-ray positioning with automated correction for rotational errors in patients treated with conformal arc radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;80(3):371-3.
- [130] Amro H, Hamstra DA, Mcshan DL, Sandler H, Vineberg K, Hadley S, Litzenberg D. The dosimetric impact of prostate rotations during electromagnetically guided external-beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):230-6.
- [131] Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A, Pearcey R, Tai P, Pervez N, Wu J. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol* 2010;5:52.
- [132] Thomas SJ, Ashburner M, Tudor GS, Treeby J, Dean J, Routsis D, Rimmer YL, Russell SG, Burnet NG. Intra-fraction motion of the prostate during treatment with helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2013;109(3):482-6.
- [133] Mutanga TF, de Boer HC, Rajan V, Dirkx ML, Incrocci L, Heijmen BJ. Day-to-day reproducibility of prostate intrafraction motion assessed by multiple kV and MV imaging of implanted markers during treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):400-7.
- [134] Kotte AN, Hofman P, Lagendijk JJ, van Vulpen M and Heide UA. Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):419-25.
- [135] Boda-Heggemann J, Köhler FM, Wertz H, Ehmann M, Hermann B, Riesenacker N, Küpper B, Lohr F, Wenz F. Intrafraction motion of the prostate during an IMRT session: a fiducial-based 3D measurement with Cone-beam CT. *Radiat Oncol* 2008;3:37.
- [136] Shimizu S, Osaka Y, Shinohara N, Sazawa A, Nishioka K, Suzuki R, Onimaru R, Shirato H. Use of implanted markers and interportal adjustment with real-time tracking radiotherapy system to reduce intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):393-9.
- [137] Su Z, Zhang L, Murphy M, Williamson J. Analysis of prostate patient setup and tracking data: potential intervention strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):880-7.
- [138] Noel C, Parikh PJ, Roy M, Kupelian P, Mahadevan A, Weinstein G, Enke C, Flores N, Beyer D, Levine L. Prediction of intrafraction prostate motion: accuracy of

pre- and post-treatment imaging and intermittent imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):692-8.

[139] Zhong Q, Gao H, Li G, Xiu X, Wu Q, Li M, Xu Y. Significance of image guidance to clinical outcomes for localized prostate cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:860639.

[140] Tudor GS, Rimmer YL, Nguyen TB, Cowen MA, Thomas SJ. Consideration of the likely benefit from implementation of prostate image-guided radiotherapy using current margin sizes: a radiobiological analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1017):1263-71.

[141] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14(1):52-64.

[142] Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, Kupelian PA. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1084-90.

[143] Pinkawa M. Spacer application for prostate cancer radiation therapy. *Future Oncol*. 2014;10(5):851-64.

[144] Choi Y, Kwak DW, Lee HS, Hur WJ, Cho WY, Sung GT, Kim TH, Kim SD, Yun SG. Effect of rectal enema on intrafraction prostate movement during image-guided radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;12239. [Epub ahead of print].

[145] Bell LJ, Cox J, Eade T, Rinks M, Kneebone A. The impact of rectal and bladder variability on target coverage during post-prostatectomy intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110(2):245-50.

[146] Seo YE, Kim TH, Lee KS, Cho WY, Lee HS, Hur WJ, Choi Y. Interfraction prostate movement in bone alignment after rectal enema for radiotherapy. *Korean J Urol* 2014;55(1):23-8.

[147] Wang KK, Vapiwala N, Bui V, Deville C, Plastaras JP, Bar-Ad V, Tochner Z, Both S. The impact of stool and gas volume on intrafraction prostate motion in patients undergoing radiotherapy with daily endorectal balloon. *Radiother Oncol* 2014;112(1):89-94.

[148] Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5):1418-24.

[149] Yahya S, Zarkar A, Southgate E, Nightingale P, Webster G. Which bowel preparation is best? Comparison of a high-fibre diet leaflet, daily microenema and no preparation in prostate cancer patients treated with radical radiotherapy to assess the

effect on planned target volume shifts due to rectal distension. *Br J Radiol* 2013;86(1031):20130457.

[150] Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV, van Herk M. The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1279–86.

[151] Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S, Enke C, Solberg T, Flores N, Liu D, Beyer D, Levine L. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1088-98.

[152] Van der Meer S, Bloemen-van Gurp E, Hermans J, Voncken R, Heuvelmans D, Gubbels C, Fontanarosa D, Visser P, Lutgens L, van Gils F, Verhaegen F. Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers. *Med Phys* 2013;40(7):071707.

[153] McNair HA, Wedlake L, McVey GP, Thomas K, Andreyev J, Dearnaley DP. Can diet combined with treatment scheduling achieve consistency of rectal filling in patients receiving radiotherapy to the prostate? *Radiother Oncol* 2011;101(3):471-8.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med Dr. h.c. Volker Budach danke ich für die Möglichkeit zur Habilitation und für seine verständnisvolle Förderung.

Mein Interesse an wissenschaftlicher Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Wust, der mich bei meinen Publikationen wesentlich unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihren zuverlässigen und andauernden Rückhalt.

Erklärung

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

Hiermin erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift