

Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Abweichungen der Zielvolumendefinition von
Planungs-CT und Planungs- MRT bei Patienten mit Prostatakarzinom,
die sich einer definitiven Strahlentherapie unterziehen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctormedicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alice Szerdahelyi

aus München

Datum der Promotion:
25.06.2017

Inhalt

Abstract:	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Anatomie und Physiologie der Prostata	6
1.2.1 Prostataspezifisches Antigen.....	7
1.3 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und Gleason-Score	8
1.4 Therapie des Prostatakarzinoms.....	9
1.4.1 Active Surveillance	10
1.4.2 Watchful-Waiting	11
1.4.3 Radikale Prostatovesikulektomie.....	11
1.4.4 Definitive Strahlentherapie	12
1.4.4.1 Perkutane Strahlentherapie.....	12
1.4.4.2 Brachytherapie	13
1.5 Grundlagen der Computertomographie.....	14
1.5.1 Bestrahlungsplanungs-Computertomographie	14
1.6 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).....	15
1.6.1 Bestrahlungsplanungs-Magnetresonanztomographie	15
1.7 Zielvolumenbestimmung	16
1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1 Vorbereitung der Studie und Einwilligung der Patienten	18
2.2 Fallzahlermittlung	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.4 Bildgebung und Konturierung.....	20
2.5 Auswertung	21
2.6 Statistische Analyse	21
2.6.1 Mathematische Größen und statistische Testverfahren	21
2.6.2 Ermittlung der Ergebnisse durch statistische Testverfahren.....	22
2.7 Endgültige Bestrahlungsplanung und Therapie der eingeschlossenen Patienten	23
3. Ergebnisse.....	24
4. Diskussion	35
4.1. Vergleich mit ähnlichen Studien.....	35
4.2 Entwicklungsansätze.....	41
4.3 Limitationen und Kritik.....	42
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis.....	46
Eidesstattliche Versicherung	50

Lebenslauf.....51

Abstract:

Einleitung: Bisher wird zur Bestrahlungsplanung bei geplanter definitiver Strahlentherapie im Rahmen der Therapie eines Adenokarzinoms der Prostata nur die Computertomographie (CT) verwendet. Es wurde bereits mehrfach untersucht, ob die Magnetresonanztomographie (MRT) eine Präzisierung der Zielvolumenbestimmung durch die unterschiedliche physikalische Bildgenerierung ermöglicht.

Methodik: Diese Arbeit untersucht durch den Vergleich von in CT- und MRT-Bildern konturierten Zielvolumina von 15 Patienten durch vier verschiedene Auswerter, ob sich durch die MRT eine Veränderung der Konturen ergibt und welche Auswirkungen die intraindividuellen Volumenunterschiede der Auswerter auf das Ergebnis der Zielvolumenbestimmung haben. Die Daten von 15 Patienten gingen in die statistische Analyse ein. Es wurden die Konturierungsvolumina in den zwei Bildqualitäten in cm^3 verwendet und folgend Schnittmengen aller Volumina beider Bildgebungen und Auswerter berechnet um die örtliche Übereinstimmung im dreidimensionalen Raum mit einbeziehen zu können. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten und des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

Ergebnisse: Die Auswertung ergab nach Zusammenfassung aller Daten eine hohe bis sehr hohe Korrelation zwischen den beiden Bildqualitäten sowie zwischen allen Auswertern (Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten $ICC = 0.822$). Dennoch zeigte sich im Einzelnen ein statistisch signifikanter Größenunterschied bei den Konturierungen in der CT zwischen den Auswertern (rangierend zwischen $p = 0.001$ und $p = 0.02$). Die MRT ergab hier nur in Teilen einen statistisch signifikanten Unterschied (signifikant in zwei Fällen von $p = 0.036$ und $p = 0.015$, nicht signifikant in den drei anderen Vergleichen rangierend zwischen $p = 0.1$ und $p = 0.733$). Die Größe der CT-Konturierungsvolumina lag insgesamt nur in 40 Prozent der Fälle überhaupt über der der MRT, wobei sich auch in diesen Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bildqualitäten zeigte ($p = 0.910$).

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei der Einzelbetrachtung von Auswertern zwar, besonders bei der CT, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, sich aber mit steigender Patienten- und Auswerteranzahl die bisher immer als stark unterschiedlich eingeschätzten Volumina

der Bildqualitäten Computertomographie und Magnetresonanztomographie angleichen.

Introduction: Until lately when planning radiotherapy of prostate cancer only the computed tomography (CT) scans have been used to contour the prostate and its surrounding organs. There have been several studies questioning whether or not magnetic resonance imaging (MRI) could more precisely predict the clinical target volume (CTV) due to a different physical way of generating the picture.

Methods: This study shall investigate whether MRI-generated contours are different by comparing CT- and MRI-pictures of 15 patients contoured by 4 different observers and whether or not the intra-observer-variability changes the results of the CTV-contouring. 15 patients were included in the statistical analysis. The contours were measured in cm^3 in both CT and MRI and afterwards the intersecting volumes of all observers were calculated to include the three dimensional correlation. Intra class correlation (*ICC*) and Wilcoxon signed-rank test were used for statistical analysis.

Results: Global conclusion of all data showed high to very high correlation between the two different methods of picture generation as well as between all observers (*ICC* = 0.822) Looking at the CT separately there was a statistically significant difference between the observers (p ranging between $p = 0.001$ and $p = 0.02$). The MRI-data only showed significant differences in certain parts. Overall 40 percent of CT-contours were bigger than MRI-contours. There was no significant difference.

Conclusion: Overall the intra-observer-variability showed statistically significant differences especially in the CT-contours but when looking at the data of increasing patient and observer numbers CT and MRI approximate progressively even though so far studies showed very different CTVs.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Adenokarzinom der Prostata (Prostata-Ca) hat eine aktuelle jährliche Inzidenzrate von 111,4 pro 100.000 Einwohner (altersstandardisiert nach Europastandard) in Deutschland und steht derzeit an Platz eins der Krebsneuerkrankungen und an dritter Stelle der tumorbedingten Todesfälle bei Männern (Robert-Koch-Institut: Zahlen für das Jahr 2010, die Prognose der jährlichen Inzidenzrate für das Jahr 2014 liegt ebenfalls 111,4 pro 100.000 Einwohner, altersstandardisiert nach Europastandard) (1).

Bei etwa 17 Prozent aller Männer wird im Laufe ihres Lebens ein Prostata-Ca diagnostiziert. Allein in Deutschland kann man derzeit pro Jahr mit ca. 66.000 Neuerkrankungen rechnen und die Inzidenz nimmt jährlich zu (1). Trotz der steigenden Inzidenz zeigt sich aber keine Zunahme der Mortalität. Es gibt sogar Regionen, in denen diese gesunken ist. Dies lässt sich sowohl auf die Früherkennung wie auch auf die vielfältigen Möglichkeiten der kurativen Therapie und der Langzeiterfolge durch die Palliativmedizin zurückführen.

1.2 Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata ist ein etwa pyramidenförmiges Organ, welches aus dem Apex (Übergang in die Harnröhre) und der Basis (Übergang in die Harnblase) besteht. Sie liegt unterhalb der Harnblase vor dem Rektum. Die Prostata wiegt ungefähr 20g (Maße ca. 3 cm lang, 4 cm breit, 2 cm dick) wobei sowohl in Gewicht wie auch Größe erhebliche Schwankungen bestehen. An der Basis der Prostata liegen die Vesiculae seminales.

Durch die Prostata zieht die Pars prostatica der Harnröhre, in deren Mitte am Colliculus seminalis die paarigen Ductus ejaculatorii münden. Des Weiteren münden in die Pars prostatica der Harnröhre ungefähr 30 Prostatadrüsen mit jeweils einzelnen Ausführungsgängen. Umgeben ist die Prostata von einer derben Organkapsel, der Capsula prostatica. Apikal wird die Prostata von den paarigen Ligamenta. puboprostaticae am Schambein fixiert. Ventral wird die Prostata vom viszeralen Blatt der Fascia diaphragmatis pelvis superior überzogen. Dorsal bildet die Fascia rectoprostatica die Abgrenzung zum Rektum (2).

Unter embryologischen und pathologischen Gesichtspunkten kann die Prostata in drei beziehungsweise vier Zonen eingeteilt werden. Die periurethrale Mantelzone umgibt die Harnröhre zwischen Colliculus und Harnblasenhals. Die periurethrale Mantelzone stellt ungefähr fünf bis zehn Prozent der Prostatamasse. Die Innenzone der Prostata umgibt die Samenwege und stellt etwa 20 Prozent der Drüsen. Die Außenzone der Prostata beinhaltet 70 Prozent der Drüsen, sie bilden die peripheren Drüsenabschnitte der Prostata und umgeben die Harnröhre distal des Colliculus. fünf Prozent der Prostatamasse liegt ventral der periurethralen Mantelzone und enthält keine Prostatadrüsen. Dieser Teil wird als anteriores fibromuskuläres Stroma bezeichnet.

Histologisch besteht das Prostatagewebe aus tubuloalveolären Drüsen mit zwei- oder mehrreihigem Epithel, welches flach, isoprismatisch oder hochprismatisch sein kann. Zwischen den hochprismatischen Zellen mit apikalen Sekretgranula liegen Basalzellen, aus denen sich das Epithel ständig regeneriert.

Die Prostata bildet ein Sekret, welches ca. 30 Prozent des Ejakulatvolumens ausmacht. Es enthält Stoffe, die Beweglichkeit und Befruchtungsfähigkeit der Spermien beeinflussen (3). Die einzelnen Bestandteile sind Spermin für die Förderung der Motilität der Spermien, Spermidin und Prostaglandine zur Uterusstimulation, Zink, welches den Testosteronhaushalt der Prostata beeinflusst, Zitronensäure als Puffer der Flüssigkeit, Immunglobuline, sowie Proteasen und Phosphatasen zur Verflüssigung des Spermas (2). Eine Protease, welche insbesondere im Rahmen der Diagnostik und Nachsorge des Prostata-Ca und seiner Therapie sehr wichtig geworden ist, ist das prostataspezifische Antigen (PSA).

1.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA – formeller Name humanes Kallikrein 3 – ist ein Glykoprotein. Es wird in einer inaktiven Form aus der Prostata sezerniert und im Verlauf durch humanes Kallikrein 2 aktiviert. Primär bekannt ist es als Tumormarker des Prostata-Ca. Da es aber auch aus gesunden Zellen sezerniert werden kann, ist es nicht selektiv ein Tumormarker, sondern dient auch als Marker der Diagnose und Nachsorge von Prostatitiden sowie der benignen Prostata-Hyperplasie (4).

Als Tumormarker ist das PSA nur unter bestimmten Gesichtspunkten anzuwenden. Es müssen altersabhängige Grenzen, die Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) sowie das freie PSA (fPSA) berücksichtigt werden, um eine valide Aussage treffen zu können (5).

1.3 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und Gleason-Score

Das Prostata-Ca wird analog zur TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) wie folgt eingeteilt (6):

- T1 Nicht tast- oder sichtbar
- T1a <5 % oder weniger des Prostata-Volumens
- T1b >5 % oder mehr des Prostata-Volumens
- T1c Durch Nadelbiopsie diagnostiziert
- T2 Tumor auf die Prostata beschränkt ohne Überschreitung der Kapsel
- T2a weniger als 50 % eines Seitenlappens
- T2b mehr als 50 % eines Seitenlappens
- T2c beide Seitenlappen
- T3 Tumor überschreitet die Kapsel
- T3a Extrakapsulär ohne Befall der Samenbläschen
- T3b mit Befall der Samenbläschen
- T4 Tumor ist fixiert (unverschieblich) oder hat Nachbarstrukturen infiltriert
- N0 Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
- N1 Metastasen in den regionären Lymphknoten
- M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1 Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet
- M1a Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten)
- M1b Metastasen in den Knochen
- M1c Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

Die Stadieneinteilung erfolgt ebenfalls nach der Einteilung der UICC:

Stadium I T1, T2a N0

Stadium II T2b-2c N0

Stadium III T3 N0

Stadium IV T4 N0

jedes T N1

jedes T jedes N M1

Weiterhin werden prostataspezifisches Antigen sowie der Gleason-Score zur Stadieneinteilung hinzugezogen (7).

Der Gleason-Score ist die histologische Einteilung bzw. das histologische Grading des Prostata-Ca. Er umfasst fünf Grade, wobei Grad 1 das am besten differenzierte

Gewebe und Grad 5 das am schlechtesten differenzierte Gewebe im Tumor beschreibt. Die Grade 2 bis 4 liegen mit ihrer histologischen Differenzierung dazwischen. Der Score wird bei der Stanzbiopsie aus zwei der Grad-Einteilungen gebildet, wobei der zuerst genannte Grad den häufigsten vorkommenden Grad und der zweite den zweithäufigsten Grad beschreibt. Ist die gesamte Prostata entfernt worden, so wird der Gleason-Score mit Hilfe der beiden häufigsten Gleason-Grade ermittelt. Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, wird die Gradzahl verdoppelt.

In diesem System beschreibt der Score $1 + 1 = 2$ die am besten differenzierten Tumoren, der Score $5 + 5 = 10$ stellt die am schlechtesten differenzierten Tumoren dar (8).

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs der Erkrankung und der Einschätzung des Rückfallrisikos nach einer definitiven Therapie (Operation oder Bestrahlung) werden in der Praxis in Deutschland meist die D'Amico-Klassifikation und in den USA auch die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Einteilung oder der CAPRA-Score eingesetzt. Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der verschiedenen Systeme.

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Auswahl der Therapie des Prostata-Ca richtet sich nach dem Alter des Patienten, der TNM-Tumorklassifikation (6), dem Gleason-Score, dem PSA Wert sowie

Tabelle 1: Risikogruppeneinteilung nach NCCN, nach D'Amico sowie CAPRA

Risikogruppe	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
NCCN (1)			
Tumorstadium	cT1c – cT2a und	cT2b – 2c oder	cT3a oder
PSA-Wert	< 10.0 ng/ml und	>10.0-20.0 oder	> 20.0 ng/ml oder
Gleason-Score	< 7	=7	8 – 10
D'Amico (2)			
Tumorstadium	1c – 2a und	2b und/oder	cT2c-cT3 oder
PSA-Wert	< 10.0 ng/ml und	>10.0-20.0 und/oder	> 20.0 ng/ml oder
Gleason-Score	< 7	=7	8 – 10
CAPRA (3)			
	0-2	3-5	6

NCCN = National Comprehensive Cancer Network, cT-Stadium = klinisches Tumorstadium

allgemeinen Faktoren wie Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und dem Wunsch des Patienten.

Nach der aktuellen Datenlage ergeben sich für die kurativen Therapiemethoden radikale Prostatektomie und Radiotherapie etwa gleiche Raten der Tumorrezidivfreiheit für alle Tumorstadien (9, 10). Dies gilt bei entsprechender Therapieindikation sowohl für lokal begrenzte als auch lokal fortgeschrittene Tumoren. Maßgeblich für die Entscheidung zu einer der beiden Behandlungsmethoden sind häufig die Operationsfähigkeit des Patienten (primäre Radiatio bei medizinischer Inoperabilität), der Patientenwunsch sowie psychologische Faktoren (Angst vor „Strahlen“, Angst vor „Inkontinenz“, etc.).

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wird nach einer Operation häufig eine adjuvante- oder Salvage-Strahlentherapie notwendig. Als adjuvante Therapie bezeichnet man eine geplante Anschlusstherapie an eine vorherige Therapie, in diesem Fall die Operation. Die Salvage-Therapie wird zum Beispiel als „Rettung“ bei erneutem PSA-Anstieg nach Operation eingesetzt. Dies bedeutet also, dass die Therapie nicht eingeplant war, dann aber bei Tumorprogress oder Rezidiv notwendig wird.

Neben den kurativen Therapieoptionen radikale Prostatektomie oder primäre lokale bzw. lokoregionäre Strahlentherapie ggf. mit einer hormonablativen Therapie sind alternativ engmaschige Kontrollen (Active Surveillance) oder ein abwartendes Verhalten möglich.

1.4.1 Active Surveillance

Bei Tumoren mit geringen Risikofaktoren besteht die Möglichkeit des Zuwartens unter regelmäßigen klinischen und PSA-Kontrollen. Dies begründet sich durch den hohen Prozentsatz an Karzinomen (bis zu 70 Prozent) (11, 12), die im weiteren Verlauf nicht klinisch manifest werden.

Für Patienten mit klinischem Niedrigrisiko-Karzinom (PSA < 10 ng/ml und Gleason-Summe <7 und Tumorstadium T1-T2a und weniger als vier tumorbefallene Stanzbiopsien mit weniger als 50 Prozent Tumorbefall der einzelnen Stanze) wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften die Active-Surveillance-Strategie empfohlen, da ein Vorteil der radikalen Therapien (Operation oder Bestrahlung) für diese Patientengruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Hierbei werden regelmäßige PSA-Kontrollen und Prostatastanzbiopsien durchgeführt. Im Falle einer progredienten Erkrankung (PSA, Gleason Summe oder Anzahl der positiven

Stanzbiopsien) wird eine definitive Therapie empfohlen (12, 13, 14, 15). Albertsen et al. geben bei diesem Vorgehen in ihrer Arbeit eine ca. 10%ige krankheitsbedingte Mortalität nach 15 Jahren an (15). Bei jüngeren Patienten sollte diese „Therapieoption“ demnach nur nach oben genannten Voraussetzungen gewählt werden.

1.4.2 Watchful-Waiting

Abzugrenzen von der oben genannten Methode ist die Watchful-Waiting-Strategie. Hierbei wird bei diagnostiziertem Prostatakarzinom aufgrund des Alters oder der Lebenserwartung ein abwartendes Verhalten ohne Einleitung einer Therapie verstanden. Erst bei Auftreten von Symptomen (z. B. Knochenschmerzen) wird eine Behandlung, meist als medikamentöse Therapie eingeleitet. Es wird also im Gegensatz zur Active Surveillance auf die regelmäßigen Kontrollen von PSA und Stanzbiopsien verzichtet. Man kann diese Strategie als rein palliatives Vorgehen bezeichnen. Es geht lediglich um den Erhalt der Lebensqualität bis zum gegebenenfalls tumorunabhängigen Tod. Eine kurative Behandlung wird durch die Entscheidung zu dieser Strategie bereits direkt nach Diagnose des Karzinoms ausgeschlossen (16).

1.4.3 Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesikulektomie ist ein Eingriff welcher transperineal oder supra- bzw. retropubisch durchgeführt wird. Operationstechnisch unterscheidet man die offene radikale Prostatovesikulektomie, die konventionell laparoskopische und die Roboter-assistierte Operation. Dabei werden die Prostata, die Samenblasen beidseits sowie die pelvinen Lymphknoten (bei Patienten mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko) entfernt und die Harnblase mit der Urethra anastomosiert. Die Anastomose wird mit einem Blasenkatheter geschient, der nach drei bis sechs Tagen wieder entfernt wird.

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Operation sind die erektile Dysfunktion und die Harninkontinenz, welche durch die Schädigung beziehungsweise Durchtrennung des Nervenplexus entstehen.

Eine nervenschonende Operation ist nach Huland et al. möglich, wenn in nur einem Stanzzyylinder Karzinomzellen gefunden wurden und der PSA-Wert unter 10 ng/l sowie der Gleason-Score < 7 liegen. Dann besteht eine nahezu 90%ige Wahrscheinlichkeit, dass ein organbegrenzt Stadium vorliegt (17).

Die Operation wird bei lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumoren (bis zum Stadium cT4) ohne Fernmetastasierung eingesetzt. Ohne bestehende Fernmetastasierung ist auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ein kuratives Ergebnis möglich. Liegt bereits eine Fernmetastasierung vor, kann die Operation dennoch sinnvoll sein, um zum Beispiel die lokale Tumorlast zu reduzieren oder lokalen Beschwerden (z. B. Blutungen) vorzubeugen. Hier können dann eventuell Operationen mit geringerem Ausmaß (nervenschonend, ohne Lymphadenektomie) durchgeführt werden um die postoperativen Probleme zu reduzieren (siehe oben). Eine pelvine Lymphadenektomie sollte besonders bei hohem Gleason-Score, hohen PSA-Werten und lokal fortgeschrittenem Karzinom in Erwägung gezogen werden um die lymphogene Metastasierung abzuklären.

Als kurative Methode sollte die Operation nur eingesetzt werden, wenn die Lebenserwartung des Patienten noch mindestens zehn Jahre beträgt. Andernfalls würden die Risiken dem Nutzen der Operation nicht entsprechen. Dem Erhalt der Lebensqualität würden bei kurzer Lebenserwartung wie bereits oben erläutert andere Strategien besser entsprechen (12).

1.4.4 Definitive Strahlentherapie

Als weitere Therapieoption steht die Strahlentherapie zur Verfügung. Diese kann als perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie appliziert werden. Auch eine Kombination beider Therapien ist möglich (16).

1.4.4.1 Perkutane Strahlentherapie

Unter perkutaner Strahlentherapie versteht man eine Bestrahlung von außen mit in einem Linearbeschleuniger erzeugten Photonen oder Protonen. Die Photonentherapie wird derzeit klinisch umgesetzt als konformale, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) (18). Um die gegebenenfalls geänderte Position des Patienten auf dem Bestrahlungstisch im Gegensatz zur Bestrahlungsplanungs-CT zu berücksichtigen werden teilweise bildgebende Verfahren wie die CT in den Beschleuniger integriert (IGRT: image guided radiotherapy). Diese können dann computergesteuert die Position des Behandlungstisches / Patienten durch den Vergleich der Position zur Bestrahlungsplanung mit der täglich aktuellen Position (19) vergleichen und, wenn nötig, die Tischposition nachjustieren.

Generell werden je nach Tumorstadium Gesamtdosen von mehr als 74 Gy empfohlen. Diese Dosis ermöglicht eine gute Balance zwischen Heilungschancen und Nebenwirkungen (20, 21). Allerdings wird besonders bei höheren Tumorstadien beziehungsweise hohen Risikofaktoren die perkutane Strahlentherapie nicht als Monotherapie sondern meist in Kombination mit einer hormonablativen Therapie empfohlen

1.4.4.2 Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine Methode, bei der die Bestrahlung von innen, also durch in die Prostata implantierte Strahlenträger (Seeds) appliziert wird. Man unterscheidet die Low-Dose-Rate (permanente Implantation radioaktiver Seeds, meist Iod-125 oder Palladium-103) und die High-Dose-Rate (temporäre Einbringung von Hohlnadeln in die Prostata und Bestrahlung mit einer radioaktiven Quelle, meist Iridium-192) Brachytherapie. Bei beiden existieren Kontraindikationen, bei denen sich eine Implantation verbietet. Dazu gehören die Medikation mit Gerinnungshemmern (sollten sie nicht pausiert werden können), eine frühere transurethrale Prostataresektion mit großem Volumendefekt der Prostata (kein ausreichendes Gewebe vorhanden zur Implantation) oder eine sehr große Prostata (Volumen >60 ml) (22, 23).

Der Vorteil, insbesondere der Low-Dose-Rate-Brachytherapie, besteht in der geringen Invasivität des Eingriffs im Vergleich zur Operation mit dem daraus resultierenden meist sehr kurzen Krankenhausaufenthalt, wenn nicht sogar einer ambulanten Behandlung.

Beide Therapieoptionen sind insbesondere bei geringen Tumorstadien als alleinige Therapie auch mit kurativem Ansatz möglich. Laut der Literatur sind die onkologischen Ergebnisse der Low-Dose-Rate-Brachytherapie vergleichbar mit der perkutanen Radiatio oder der Operation (24, 25). Bei höheren Tumorstadien kann die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und High-Dose-Rate-Brachytherapie eingesetzt werden. Dattoli et al. beschreiben zum Beispiel bei intermediärem Tumorstadium noch ein PSA-rezidivfreies Überleben von 87 Prozent nach 14 Jahren mit dieser Kombination (26).

Viele weitere Therapiemethoden werden zur Primärbehandlung eingesetzt (hoch intensiver, fokussierter Ultraschall, Thermotherapie, Kryotherapie, etc.). Vergleichbare onkologische Ergebnisse zur Operation und Strahlentherapie liegen

nicht vor, weshalb diese Therapien gemäß der Leitlinien nicht als Standardverfahren eingesetzt werden und im Folgenden nicht weiter ausgeführt werden.

1.5 Grundlagen der Computertomographie

Die CT basiert auf Absorptionsprofilen, die aus 360°-Umläufen um das zu messende Objekt erstellt werden. Der Computer kann dann mittels Messung der einzelnen Strahlungsdosen, die bei den verschiedenen Aufnahmen vom Detektor aufgenommen wurden, jedem Volumenanteil (sogenannte Voxel) einen Absorptionsgrad zuordnen. Er wird bei der CT mit Grauwerten dargestellt und mit der sogenannten Hounsfield-Skala angegeben. Luft hat zum Beispiel –1000 Hounsfield-Units, Wasser liegt auf der Skala bei 0 und Metall hat Werte von über 1000. Haben nun benachbarte Strukturen durch ihre ähnliche Zusammensetzung einen gleichen Absorptionsgrad – zum Beispiel Samenblasen und Prostata – weist der Computer ihnen dieselben Graustufen zu und sie werden in der CT identisch dargestellt. Die Unterscheidung erweist sich dann als äußerst schwierig, die Grenzen können nur näherungsweise gezogen werden. Dies kann unter Umständen dazu führen, dass das Zielvolumen als zu groß oder zu klein eingeschätzt wird und durch die Strahlentherapie die Strahlenbelastung der umliegenden, gesunden Organe höher als nötig ist, beziehungsweise das Zielvolumen unterdosiert wird (27).

1.5.1 Bestrahlungsplanungs-Computertomographie

Derzeitiger Goldstandard ist die Computertomographie (CT) als Basis zur Zielvolumenbestimmung und damit zur Bestrahlungsplanung. Der genaue Ablauf und die Durchführung werden unter Punkt 2.4 erläutert.

Berücksichtigt man aber die physikalischen Grundlagen der CT, ergeben sich die im Abschnitt 1.5 genannten Probleme bei der exakten Abgrenzung der umgebenden Gewebe. Dies ist äußerst relevant für die behandelten Patienten, da eine ungenaue Bestrahlungsplanung ein zu großes Zielvolumen erzeugt und damit eine zu hohe Strahlendosis mit möglicher Erhöhung bleibender Schäden der Nachbarorgane resultieren kann. Zusätzlich kann sich mit steigendem Volumen das Risiko der Entstehung von Zweittumoren erhöhen. Auf der anderen Seite könnte ein zu klein gewähltes Zielvolumen zu einer zu geringen Strahlendosis führen, welche dann nicht ausreichend für den Behandlungserfolg wäre.

Es ist demnach also sinnvoll, die CT mit einem weiteren bildgebenden Verfahren, das andere physikalische Grundlagen und damit eine andere

Darstellungsmöglichkeit hat, zu kombinieren, um die Zielvolumenbestimmung zu präzisieren.

1.6 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT arbeitet nicht mit Röntgenstrahlung, sondern nutzt die magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffkernen. Diese Kerne haben einen Eigendrehimpuls (Spin) und sind dadurch magnetisch. In der MRT werden diese Kerne in ein starkes statisches Magnetfeld gebracht und erzeugen dann eine messbare Magnetisierung in Richtung des angelegten Magnetfeldes. Durch ein zweites magnetisches hochfrequentes Wechselfeld kann die Magnetisierung aus der Richtung des statischen Feldes ausgelenkt werden. Durch diese Auslenkung beginnt die Magnetisierung um die Feldrichtung des statischen Magnetfeldes zu präzedieren. Diese Präzessionsbewegung kann durch eine in einer Spule induzierte Spannung gemessen werden. Wird in der Folge das Wechselfeld abgeschaltet, richten sich die Spins wieder parallel zum statischen Magnetfeld aus. Je nachdem, in welcher chemischen Verbindung und molekularen Umgebung sich der Wasserstoffkern befindet, braucht er eine bestimmte Relaxationszeit für diesen Vorgang. Dadurch lassen sich die Gewebe bei der MRT mittels ihrer ganz charakteristischen Signale und der daraus resultierenden Helligkeiten im berechneten Bild unterscheiden. Das Bild wird also nicht durch Gewebedichte berechnet und erlaubt dadurch eine völlig andere Darstellung (27).

1.6.1 Bestrahlungsplanungs-Magnetresonanztomographie

In der aktuellen Deutschen Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Version 2.0/Aktualisierung 2011) (16) kann zusätzlich zur CT die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Vorbereitung der Bestrahlung durchgeführt werden.

Folgende Zitate sind im Wortlaut der Leitlinie entnommen:

1. **Empfehlung 4.18:** Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Prostata-Ca und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.

Hintergrundtext zu 4.18: Bei der Bestrahlung steht das Operationspräparat als histologischer Gold-Standard nicht als Therapiehilfe zur Verfügung. Daher soll auf nicht invasive Verfahren mit den besten Testgüteparametern zurückgegriffen werden, wenn vom Stagingergebnis (Ermittlung der Tumorausdehnung) das Therapieausmaß abhängt. Von den in Frage kommenden diagnostischen Verfahren DRU, TRUS und MRT hat die MRT die besten Testgüteparameter [163-167].

2. **Hintergrundtext:** ...Bei der Ermittlung der Tumorausdehnung werden mit der MRT bessere Werte als mit dem transrektalen Ultraschall mittels Graustufentechnik erreicht [146; 169]...

1.7 Zielvolumenbestimmung

Nach der Durchführung einer Bestrahlungsplanungs-Computertomographie ist der nächste Schritt die Zielvolumenbestimmung der zu bestrahlenden Region.

Das Zielvolumen wird festgelegt, indem durch erfahrene Radioonkologen in einem speziellen Computerprogramm das zu bestrahlende Gewebe in jeder einzelnen CT-Schicht markiert bzw. konturiert wird. Aus der Summe der Konturen in jeder CT-Schicht ergibt sich dann ein dreidimensionales Objekt des Zielgebietes, aber auch der gesunden umgebenden Organe, den so genannten Risikoorganen.

In mehreren kleinen Studien zum Vergleich von CT und MRT bei der Zielvolumenbestimmung konnte schon gezeigt werden, dass die MRT eine präzisere Darstellung der Prostataanatomie erlaubt. Die Zielvolumina wurden in der MRT um bis zu 30 Prozent kleiner eingezeichnet als in der CT. Zum Beispiel war die Lokalisierung des Apex in der MRT wesentlich weiter kranial gelegen als in der CT. Ebenso erschienen die posterioren Anteile der Prostata in der MRT zum umliegenden Gewebe genauer abgrenzbar zu sein als in der CT. Allerdings waren die Patientenzahlen der Studien sowie die Anzahl der Auswerter der Bildgebung gering (28, 29, 30). In der Diskussion wird noch detailliert auf diese Studien eingegangen.

1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ist eine genauere Zielvolumendarstellung mittels MRT in der Lage die Präzision der Bestrahlung zu verbessern, wenn verschiedene Untersucher die Zielgebietsdefinition vornehmen?

Ziel dieser Arbeit ist die systematische Ermittlung der Unterschiede der Zielvolumenbestimmung mittels CT und MRT in der Bestrahlungsplanung beim Prostata-Ca.

Analysiert werden sowohl die Unterschiede zwischen den Auswertern (Inter-Observer-Variability), wie auch die Unterschiede der Volumenbestimmung bei jedem einzelnen Auswerter (Intra-Observer-Variability).

2. Material und Methoden

2.1 Vorbereitung der Studie und Einwilligung der Patienten

Zusätzlich zur üblichen Bestrahlungsplanung mittels Planungs-CT sollten die Patienten in dieser Studie eine Planungs-MRT erhalten. Bei geplanter zusätzlicher Durchführung einer für den Patienten unter bestimmten Umständen potenziell gefährlichen Untersuchung wurde entschieden, eine Beurteilung der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin einzuholen. Hierfür wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben ein Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, welches nicht die klinische Prüfung eines Arzneimittels beinhaltet, eingereicht. Nach ausführlicher Prüfung des Antrags und einer Anhörung vor der Ethikkommission erfolgte der billigende Entscheid der Ethikkommission.

Des Weiteren erhielt jeder Patient vor der Teilnahme an der Studie ein Informationsschreiben, welches den Ablauf, Inhalt sowie die Risiken der Studie genau beschrieb. Darüber hinaus wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Einverständnis in Form einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Studie, die weder dem Arzneimittelgesetz noch dem Medizinproduktegesetz unterliegt, vorlag.

2.2 Fallzahlermittlung

Um bereits zu Beginn der Studie eine Mindestfallzahl für die statistische Auswertung bestimmen zu können, wurde von einem externen Statistiker eine statistische Voranalyse auf Basis der bereits existierenden Literatur eingeholt. Es wurden folgende Berechnungen angestellt:

„Das diskutierte Design entspricht einem Cross-Over mit zwei unterschiedlichen Methoden (CT bzw. MRT) bei jeweils vier Wiederholungen (vier Untersucher). Die statistische Analyse führt zu einer (nicht-parametrischen) zweifaktoriellen multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen [1. (abhängiger) Faktor: Methode (CT, MRT), 2. (abhängiger) Faktor: Messwiederholungen (Radioonkologen)]. Mit dieser Analyse gewinnt man Aussagen über Unterschiede zwischen den Methoden (über die Wiederholungen), Unterschiede zwischen den Wiederholungen (über die Methoden) (Inter-Rater-Differenzen) und den Wechselwirkungen zwischen beiden. Der zweifaktoriellen Analyse schließen sich

zwei (für jede Methode) einfaktorielle Analysen in Bezug auf die Messwiederholungen zur Beurteilung der Interrater-Variabilität der einzelnen Methoden an. Da eine Fallzahlplanung für ein multivariates Design mit zwei abhängigen Faktoren zurzeit nicht möglich ist, orientieren wir uns an einem gepaarten t-Test auf Unterschiede zwischen den Methoden CT und MRT (in erster Näherung unter Vernachlässigung der Interrater-Variabilität). Für das Organvolumen erhalten wir dabei mit einem Mittelwert von 135.9 ± 58.3 (Standardabweichung) für CT bzw. von 81.6 ± 42.1 für MRT eine (grob geschätzte) Fallzahl von mindestens $N = 9$ Patienten und für das Zielvolumen mit einem Mittelwert von 258.3 ± 127.1 (Standardabweichung) für CT bzw. von 245.3 ± 101.3 für MRT eine (grob geschätzte) Fallzahl von mindestens $N = 11$ Patienten (Angaben aus Literatur Nr. 30). Unter Berücksichtigung der sicher nicht zu vernachlässigenden Interrater-Variabilität und von Drop-Outs erscheint eine Verdoppelung dieser Fallzahl auf $N = 20$ durchaus berechtigt.“ (Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Sophisticated Statistical Analyses).

Die Studienaufnahme der Patienten erfolgte in den Sprechstunden der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie und des ambulanten medizinischen Versorgungszentrums Strahlentherapie am Standort Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Es wurden 16 Patienten primär in die Studie eingeschlossen. 15 davon gingen in die statistische Analyse ein. Ein Patient musste während des Verfahrens ausgeschlossen werden, da er wegen Klaustrophobie die MRT-Untersuchung nicht abschließen konnte. Die in der statistischen Voranalyse genannte Mindestfallzahl von 20 Patienten konnte auf Grund von Verfügbarkeitsproblemen des MRT-Gerätes nicht erreicht werden, die Fallzahlberechnung nach Krempien wurde jedoch übertroffen (11 versus 15 Patienten).

Der jüngste Patient war 65, der älteste 83 Jahre alt. Die Tumorstadien rangierten von cT1a bis cT3b. Die PSA-Level reichten von 3,6 bis 10,3ng/ml (ein Ausreißer mit 93,19 mg/ml) und der Gleason-Summen-Score lag median bei 7.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten ein histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom und die Entscheidung zur definitiven perkutanen Strahlentherapie. Ausschlusskriterien waren ein voroperierter Tumor oder eine vorherige Bestrahlung

der betroffenen Region, um bereits im Vorfeld veränderte Prostata-Volumina auszuschließen. Patientenalter, PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium waren für die Auswahl irrelevant.

2.4 Bildgebung und Konturierung

Jeder Patient erhielt im Rahmen der geplanten Strahlentherapie eine Planungs-CT und zusätzlich im Rahmen der Studie eine MRT der Prostataregion. CT und MRT wurden unabhängig voneinander nach Terminmöglichkeiten durchgeführt.

Die zusätzliche MRT fand vor der ersten Bestrahlung statt, um bereits eingetretene Veränderungen nicht in der Bildkonturierung und Auswertung berücksichtigen zu müssen.

Die CT wurde mit einem Siemens Somatom plus 16-Zeilen mit 2 mm Schichtdicke etc. durchgeführt. Die MRT wurde mit einem Siemens Symphony1.5 T MR-Tomographen gemacht. Die zur Auswertung verwendete MRT-Sequenz war eine T1-gewichtete fett supprimierte MRT-Sequenz.

Die Lagerung der Patienten erfolgte bei beiden Bildgebungsverfahren in Bestrahlungsposition (Rückenlage mit Knie- und Fußfixation, siehe Abbildung 2), um eine einheitliche Bildgebung zu gewährleisten.



Abbildung 2: Lagerung in der Bestrahlungsposition und zur Bildakquisition (Charité Campus Virchow Klinikum[®]) unter Verwendung einer Kniefix® - Fußfix® Kombination (Unger-Medizintechnik, Deutschland) (31)

Zusätzlich wurde versucht, eine identische Blasen- und Rektumfüllung, bzw. – entleerung durch den Patienten zu gewährleisten. Danach erfolgte der Transfer der Daten zum Bestrahlungsplanungsrechner. Nach der Bildakquisition wurden die Bilder

der Patienten von jeweils vier erfahrenen Radioonkologen konturiert. Als „erfahren“ wurde die mindestens siebenjährige Tätigkeit als Facharzt definiert (Auswerter 2). Drei der Auswerter hatten bereits eine über 20 Jahre lange Erfahrung als Facharzt in der Radioonkologie (Auswerter 1, 3 und 4). In CT und MRT wurde in jeder Schicht die Prostata konturiert. Dies wurde in der Bestrahlungsplanungssoftware (Eclipse, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) durchgeführt. Ob CT oder MRT zuerst konturiert wurden, blieb den Auswertern selbst überlassen. Es durften aber niemals von einem Patienten beide Bildgebungen an einem Tag bearbeitet werden, um eine Beeinflussung der Beurteilung durch die Kenntnis des anderen Bildes zu vermeiden. Das Ansehen der Konturierungen der Kollegen war ebenso untersagt.

2.5 Auswertung

Nach der Konturierung erfolgte die Bildauswertung. Zu jeder Konturierung jedes Radioonkologen wurde das Gesamtvolumen in Kubikzentimetern berechnet. Da sich bei der Auswertung das Problem ergab, dass Volumina von zwei Auswertern zwar durchaus gleich groß sein konnten, sich im dreidimensionalen Raum des Körpers aber nicht unbedingt an derselben Stelle befinden mussten, wurden Schnittmengen aller Volumina beider Bildgebungen und Auswerter berechnet, um die örtliche Übereinstimmung mit einbeziehen zu können.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 durchgeführt. Für die erhobenen Werte wurden Unterschiede errechnet. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ angenommen. Weiterhin wurde untersucht, in wieweit die erhobenen Ergebnisse miteinander korrelieren. Hierzu wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Ab einem Wert von 0.5 wurde eine hohe Korrelation und ab einem Wert von 0.8 eine sehr hohe Korrelation angenommen.

2.6.1 Mathematische Größen und statistische Testverfahren

Median: Grenze zwischen zwei gleich großen Hälften von Messwerten.

Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (*ICC*): Ein statistisches Verfahren zur Quantifizierung der Übereinstimmung/ Korrelation zwischen mehreren Beurteilern in Bezug auf mehrere Beobachtungsobjekte.

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Statistischer Test, der anhand von zwei verbundenen Stichproben, deren Werte nicht normalverteilt sind, nicht nur Differenzen, sondern auch die Größe der Differenzen beurteilt und als Signifikanz ausdrückt.

2.6.2 Ermittlung der Ergebnisse durch statistische Testverfahren

Im Hinblick darauf, dass die Prostata je nach Alter, Tumorgröße und individueller Konstitution jedes Patienten in der Größe sehr variabel ist, sagt das konturierte Volumen selbst nichts über die Qualität der Auswertung aus. Um diesen Umstand zu relativieren, wurden die jeweiligen Mediane der CT- und MRT-Volumina aller Auswerter über alle Patienten sowie die der einzelnen Auswerter selbst zu jedem Patienten berechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit aller Werte zu erreichen. Es wurde der Median im Gegensatz zum Mittelwert als Größe gewählt, um Ausreißer mathematisch besser auszugleichen. Aus diesen Median-Werten wurde zur Überprüfung der Korrelation der Bildqualitäten der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient berechnet, sowohl zwischen den Medianen der Volumina aller Patienten und Auswerter, wie auch zwischen den beiden Medianen der Volumina eines Auswerter.

In Bezug auf einen Auswerter ist dies hier anwendbar, wenn man davon ausgeht, dass der Auswerter zweimal konturiert hat, quasi als zwei unterschiedliche Personen. Bis hierhin wurde bei der statistischen Auswertung zu Gunsten der Übereinstimmung gewichtet. Um nun genauer auf die Unterschiede der Auswerter einzugehen, wurden die Volumina mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf statistische Signifikanz überprüft. Hierfür wurden die Absolutzahlen der Volumina verwendet.

Weiterhin wurden die Absolutwerte der Volumina beider Bildqualitäten verwendet, um eine Rangliste der Auswerter nach Größenverhältnissen der Konturierungen zu erstellen. Hierfür wurden immer zwei Auswerter verglichen. Die größere Zahl erhielt den Wert 1, die kleinere den Wert 0. Dann wurde nach Anzahl von 1 und 0 gewichtet. Im Endeffekt lässt sich hieraus eine Rangliste aller Auswerter zu den beiden Bildqualitäten erstellen.

Zur Darstellung der örtlichen Übereinstimmung der Konturierungen wurden jeweils die prozentualen Anteile der Schnittmengen von CT- und MRT eines Auswerters mit den jeweiligen Volumina der beiden Bildqualitäten berechnet. Zum zusätzlichen Vergleich der örtlichen Übereinstimmung aller Auswerter untereinander wurden ebenfalls die prozentualen Anteile der Schnittmengen der CT- und MRT-Konturierungen der Auswerter untereinander zu den Konturierungen der einzelnen Auswerter berechnet.

Alle Zahlen in Kubikzentimetern und alle Prozentzahlen wurden zur besseren Übersicht auf eine Dezimalstelle gerundet.

2.7 Endgültige Bestrahlungsplanung und Therapie der eingeschlossenen Patienten

Alle Patienten wurden mit der Zielvolumendefinition bestrahlt, welche die behandelnde Ärztin/ der behandelnde Arzt festgelegt hatte. Die MRT-Sequenzen wurden in die Therapieplanung mit einbezogen.

3. Ergebnisse

Die Absolutzahlen der Konturierungsvolumina sind in Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 3 zeigt die Median-Werte der jeweiligen Patienten zu den beiden Bildqualitäten.

Tabelle 2: Volumina in cm³

Patienten	Auswerter 1 CT	Auswerter 1 MRT	Auswerter 2 CT	Auswerter 2 MRT	Auswerter 3 CT	Auswerter 3 MRT	Auswerter 4 CT	Auswerter 4 MRT
1	32,2	29,5	42,3	40,7	39,4	34,7	35,8	43,7
2	23,5	27,2	19,6	28,6	25,4	22,2	21,6	25,1
3	55,1	63,1	76,3	75,9	70,8	66,4	51,2	51,7
4	36,8	32,4	35,6	42,7	37,0	32,4	29,0	24,0
5	40,8	30,0	50,0	40,7	46,7	28,6	40,5	29,2
6	110,8	77,3	112,3	74,2	105,3	76,6	96,6	57,8
7	105,0	89,0	129,4	81,2	123,9	83,7	106,2	79,6
8	28,9	26,2	24,0	24,4	18,1	12,3	22,6	30,9
9	34,7	45,4	44,7	60,7	45,0	53,6	40,9	55,0
10	31,6	32,2	38,8	47,5	37,0	50,7	31,2	39,8
11	46,9	49,9	59,5	47,0	56,5	52,2	46,9	38,2
12	33,3	42,8	47,2	45,5	40,1	45,9	37,9	44,7
13	32,2	30,4	48,3	35,4	35,1	36,3	39,5	32,8
14	20,9	30,9	21,9	32,6	22,1	40,6	18,2	34,9
15	41,1	47,3	49,1	51,4	49,3	57,1	38,0	46,4

Tabelle 3: Mediane Volumina in cm³

Patienten	Median CT	Median MRT
1	37,6	37,7
2	22,5	26,2
3	63,0	64,7
4	36,2	32,4
5	43,8	29,6
6	108,0	75,4
7	115,1	82,5
8	23,3	25,3
9	42,8	54,3
10	34,3	43,6
11	51,7	48,5
12	39,0	45,1
13	37,3	34,1
14	21,4	33,7
15	45,1	49,4

Aus den Median-Werten wurde der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (*ICC*) berechnet. Es ergab sich ein Wert von 0.822. Betrachtet man die Höhe der Korrelation der Definition entsprechend, ergibt sich eine sehr hohe Korrelation. Das bedeutet, dass CT- und MRT-Volumina, initial bereits in den Median-Werten unter sich zusammengefasst und bezogen auf alle Patienten und Auswerter untereinander, in ihrer Größe sehr gut miteinander korrelieren. Dies spiegelt sich auch in der Berechnung mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wieder. Es ergibt sich für die Mediane ein p-Wert von $p = 0.910$. Es besteht also zwischen den Median-Werten kein statistisch signifikanter Unterschied. Um die vorliegende Studie mit anderen Studien vergleichbar zu machen wurde dennoch berechnet in wieviel Prozent der

Fälle die CT größer oder kleiner konturiert wurde. In 60 Prozent der Konturierungen wurde das Prostatavolumen in der CT kleiner konturiert als in der MRT.

Bei der Berechnung des *ICC* der einzelnen Auswerter ergaben sich je Auswerter 1/2/3/4 jeweils die Werte 0.874/0.75/0.81/0.72. Daraus resultiert, dass Auswerter 1 und 3 in beiden Bildqualitäten sehr ähnlich konturiert haben. Auswerter 2 und 4 haben immer noch eine hohe Korrelation zwischen den CT- und MRT-Konturierungen, liegen aber mit der Vergleichbarkeit hinter den beiden anderen Auswertern zurück. Berechnet man dies als Abweichung in cm³ und als prozentuale Abweichung zwischen den CT- und MRT-Konturierungen eines Auswerter, ergibt sich für Auswerter 1 eine durchschnittliche Abweichung von 8,3 cm³ (im Schnitt 15,6 Prozent), für Auswerter 2 12,0 cm³ (im Schnitt 18,5 Prozent), für Auswerter 3 11,2 cm³ (im Schnitt 20,0 Prozent) und für Auswerter 4 11,5 cm³ (im Schnitt 22,3 Prozent). Die durchschnittliche Abweichung zwischen den CT- und MRT-Konturierungen aller Auswerter liegt damit bei 19,1 Prozent. Allerdings zeigt dies nur, dass ein Unterschied besteht, nicht jedoch, dass eine Bildqualität generell größer als die andere ist. In manchen Konturierungsvergleichen war die CT-Konturierung größer, in anderen die MRT-Konturierung. Die geringere klinische Erfahrung von Auswerter 2 lässt sich mit dieser Berechnung nicht sicher nachweisen. Auswerter 4 zeigte trotz längerer Erfahrung eine größere Abweichung.

Die Berechnung der Differenzen und deren gegebenenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den absoluten Volumina der Konturierungen der einzelnen Auswerter mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Betrachtet man die Zahlen für die CT-Konturierung in Tabelle 4, zeigt sich, dass zwischen allen Auswertern ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, außer zwischen Auswerter 1 und 4. Dies bedeutet, dass alle Auswerter untereinander in der Größe der Konturierung stark variieren und nur Auswerter 1 und 4 die Prostata generell eher gleich groß eingeschätzt haben. Bei den Volumendifferenzen ist in allen Vergleichen zwischen den Auswertern eine inhomogene Verteilung der jeweils größer eingeschätzten Konturierung zu sehen. Mal hat der erstgenannte Auswerter die Prostata größer konturiert, mal der zweitgenannte Auswerter. Im Vergleich der absoluten Volumina und der Gewichtung nach Größe ergibt sich aber im Durchschnitt für die CT-Konturierung die Reihenfolge Auswerter 4 → 1 → 3 → 2 von „kleinste Kontur“ zu „größte Kontur“. Hier liegt Auswerter 2 mit der geringsten klinischen Erfahrung am Ende der Reihenfolge und

konturierte am größten, was gegebenenfalls ein Hinweis auf den Einfluss der klinischen Erfahrung sein kann.

Tabelle 4: Vergleich der absoluten Volumina mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als p -Werte

Vergleich zwischen	Volumenunterschiede CT	Volumenunterschiede MRT
Auswerter 1 und 2	0.005	0.036
Auswerter 1 und 3	0.02	0.14
Auswerter 1 und 4	0.427	0.733
Auswerter 2 und 3	0.027	0.233
Auswerter 2 und 4	0.001	0.015
Auswerter 3 und 4	0.008	0.100

Bei der MRT-Konturierung zeigt sich ein etwas anderes Bild. Hier sind lediglich die Unterschiede zwischen Auswerter 1 und 2 und 2 und 4 statistisch signifikant. Alle anderen Vergleiche ergaben, dass sich die Volumina statistisch gesehen gleichen. Auch hier muss erwähnt werden, dass bei allen Vergleichen keiner der zwei berücksichtigten Auswerter generell größer als der andere konturiert hat. Erneut zeigte sich eine inhomogene Verteilung. Dennoch lässt sich durch die absoluten Volumina auch hier eine grobe Größen-Reihenfolge erstellen. Von „kleinste Kontur“ zu „größte Kontur“ ergibt sich hier die Reihenfolge Auswerter 4 → 1 → 2 → 3. Auswerter 2 liegt hier nicht an letzter Stelle, was eher gegen den Einfluss der klinischen Erfahrung spricht, oder dafür, dass die Prostata im MRT sicherer einzuschätzen ist.

Tabelle 5 zeigt die Schnittmengen (überlappendes Prostatavolumen in der CT- und MRT-Konturierung) der einzelnen Auswerter. Tabelle 6 zeigt als Weiterführung der Schnittmengen den prozentualen Anteil der Schnittmengen an den jeweiligen Volumina der zwei Bildqualitäten jedes Auswerter. Dies bedeutet zum Beispiel, dass bei Auswerter 1 die CT-Konturierung zu 64,9 Prozent in der Schnittmenge enthalten ist und die MRT-Konturierung zu 71 Prozent. Hier zeigt sich, dass insgesamt die CT- und MRT-Konturierungen eines Auswerter durchschnittlich zu mehr als 72 Prozent

miteinander übereinstimmen. Dies bedeutet, dass nicht nur eine hohe Korrelation der Volumina in cm^3 selbst vorliegt, sondern gleichzeitig auch eine örtliche Übereinstimmung der Konturierungen in beiden Bildqualitäten vorhanden ist.

Tabelle 5: Schnittmengen (SM) von CT und MRT der Auswerter in cm^3

Patienten	Auswerter 1	Auswerter 2	Auswerter 3	Auswerter 4
1	20,9	31,6	31,2	30,9
2	20,9	17,6	18,1	16,4
3	48,8	63,6	54,3	36,0
4	25,4	30,0	25,6	18,6
5	28,1	27,3	26,3	23,2
6	74,2	71,8	67,9	51,1
7	81,7	76,9	77,7	73,4
8	21,6	11,0	8,4	18,0
9	31,9	36,9	33,9	34,8
10	21,8	32,7	33,5	26,8
11	36,7	33,3	41,0	29,4
12	30,2	38,4	34,4	34,5
13	21,2	29,6	25,6	25,0
14	19,8	20,4	21,7	17,6
15	36,1	40,3	42,2	34,1

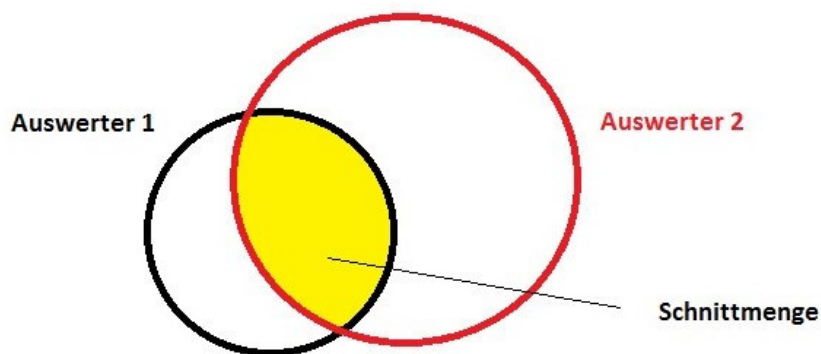
Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Schnittmengen von CT und MRT der einzelnen Auswerter an den jeweiligen CT- und MRT-Konturierungen

Patient	Auswerter 1		Auswerter 2		Auswerter 3		Auswerter 4	
	CT	MRT	CT	MRT	CT	MRT	CT	MRT
1	64,9	71,0	74,8	77,7	79,1	89,9	86,5	70,8
2	89,1	76,9	89,6	61,4	71,5	81,7	76,1	65,4
3	88,6	77,5	83,4	83,8	76,6	81,7	70,3	69,5
4	69,0	78,5	84,2	70,3	69,0	78,9	64,1	77,4
5	68,8	93,6	54,6	67,1	56,3	91,8	57,3	79,4
6	67,0	96,0	63,9	96,8	64,5	88,7	52,9	88,5
7	77,8	91,8	59,4	94,7	62,7	92,7	69,1	92,2
8	74,8	82,5	45,8	45,0	46,3	68,2	79,7	58,4
9	92,0	70,4	82,5	60,7	75,3	63,3	85,1	63,3
10	69,0	67,6	84,4	68,9	90,4	65,9	86,1	67,5
11	78,1	73,4	55,9	70,8	72,5	78,4	62,7	77,0
12	90,6	70,4	81,4	84,6	86,0	75,0	91,1	77,2
13	65,7	69,6	61,3	83,7	72,8	70,6	63,3	76,2
14	94,6	63,9	93,3	62,6	98,5	53,5	96,4	50,4
15	87,9	76,4	82,1	78,4	85,6	73,9	89,7	73,5
Durchschnitt	78,5	77,3	73,1	73,8	73,8	76,9	75,4	72,4

Tabelle 7 und 8 zeigen die Schnittmengen der CT-Konturierungen zwischen den einzelnen Auswertern und die jeweiligen prozentualen Anteile der Schnittmengen an den CT-Konturierungen der jeweiligen Auswerter. Dies bedeutet auf Tabelle 8 bezogen, dass zum Beispiel die CT-Konturierung von Auswerter 1 zu 94,6 Prozent in der Schnittmenge von den CT-Konturierungen von Auswerter 1 und 2 enthalten ist. Die CT-Konturierung von Auswerter 2 ist dagegen zu 72,1 Prozent enthalten (siehe Grafik 1).

Tabelle 7: Schnittmengen zwischen den CT-Konturierungen aller Auswerter in cm³

Patienten	Auswerter 1 und 2	Auswerter 1 und 3	Auswerter 1 und 4	Auswerter 2 und 3	Auswerter 2 und 4	Auswerter 3 und 4
1	30,5	29,7	27,3	34,4	30,7	30,8
2	15,4	20,0	17,6	16,6	14,6	19,2
3	54,0	51,5	42,2	67,7	48,4	47,2
4	31,7	31,8	26,6	32,1	26,5	27,8
5	33,4	38,1	31,0	36,7	35,2	34,0
6	92,8	87,7	84,0	89,3	83,0	80,7
7	99,0	94,1	87,5	113,1	99,7	98,7
8	8,8	12,8	14,2	11,7	14,9	12,1
9	30,1	32,0	29,2	39,7	35,4	35,8
10	28,9	27,4	25,4	33,1	26,8	27,3
11	42,0	40,6	34,9	48,5	42,2	42,1
12	32,4	29,8	29,5	38,4	34,7	31,9
13	31,3	26,6	26,6	31,6	32,9	26,0
14	18,8	18,1	15,0	17,7	14,3	16,2
15	38,0	37,5	32,6	42,1	34,3	36,0



Grafik 1: Konturierungen und deren Schnittmenge mit unterschiedlichem prozentualem Anteil an den Konturierungen von zwei Auswertern (32)

Tabelle 8: Prozentualer Anteil der Schnittmengen zwischen den CT-Konturierungen der Auswerter an den CT-Konturierungen der Auswerter selbst

Pat.	Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an	
	AW1	AW2	AW 1	AW3	AW1	AW4	AW2	AW3	AW2	AW4	AW3	AW4
1	94,6	72,1	92,2	75,4	84,6	76,3	81,4	87,3	72,7	86,0	78,1	86,1
2	65,8	78,6	85,1	78,7	75,1	81,5	84,7	65,6	74,1	67,4	75,5	88,6
3	98,0	70,9	93,5	72,8	76,6	82,5	88,7	95,5	63,5	94,7	66,6	92,2
4	86,1	89,0	86,2	85,8	72,3	91,9	90,1	86,7	74,2	91,3	75,0	95,8
5	81,8	66,7	93,3	81,5	76,0	76,7	73,4	78,6	70,5	87,1	72,8	84,1
6	83,7	82,6	79,1	83,3	75,8	86,9	79,5	84,8	73,9	85,8	76,7	83,5
7	94,3	76,5	89,7	76,0	83,3	82,3	87,4	91,3	77,1	93,9	79,7	93,0
8	30,4	36,6	44,3	70,5	49,0	62,6	48,9	64,7	62,1	65,8	66,5	53,3
9	86,8	67,4	92,2	71,0	84,2	71,4	88,9	88,2	79,3	86,6	79,5	87,6
10	91,6	74,6	86,9	74,1	80,5	81,4	85,3	89,3	69,1	85,8	73,6	87,4
11	89,4	70,5	86,6	71,9	74,3	74,4	81,4	85,8	70,8	89,9	74,4	89,7
12	97,5	68,7	89,4	74,3	88,7	78,0	81,4	96,0	73,4	91,6	79,5	84,1
13	97,2	64,7	82,7	75,8	82,6	67,4	65,3	89,8	68,1	83,3	74,0	65,9
14	89,9	85,8	86,6	81,9	71,6	82,0	80,9	80,2	65,5	78,6	73,3	88,7
15	92,4	77,3	91,3	76,1	79,3	85,7	85,7	85,4	69,9	90,3	73,1	94,8
a	85,3	72,1	85,3	76,6	76,9	78,7	80,2	84,6	70,9	85,2	74,6	85,0

a = Durchschnitt AW= Auswerter Pat. = Patient

Hier zeigt sich, dass generell alle CT-Konturierungen mindestens zu 70 Prozent übereinstimmen. Größtenteils liegt die Übereinstimmung sogar bei über 75 Prozent. Am schlechtesten stimmen Auswerter 2 und 4 überein (als durchschnittliche anteilige Schnittmenge von Auswerter 2 und 4 an der Konturierung von Auswerter 2), welches sich schon bei der Größeneinschätzung der Prostata selbst zeigte. Da sich die Schnittmengen teilweise durch die Größeneinschätzung bedingen, lässt sich erneut kein sicherer Nachweis für den Einfluss der klinischen Erfahrung erbringen.

Tabelle 9 und 10 zeigen konsekutiv dazu die MRT-Daten in derselben Auswertungsart.

Tabelle 9: Schnittmengen zwischen den MRT-Konturierungen aller Auswerter in cm³

Patienten	Auswerter 1 und 2	Auswerter 1 und 3	Auswerter 1 und 4	Auswerter 2 und 3	Auswerter 2 und 4	Auswerter 3 und 4
1	28,2	20,3	27,1	27,4	34,3	30,4
2	21,6	19,7	22,1	17,3	22,2	18,5
3	59,4	57,1	48,6	61,3	48,7	48,7
4	29,2	28,3	20,8	29,7	23,3	22,1
5	27,6	24,8	25,0	27,3	27,2	25,5
6	67,8	67,3	56,9	66,2	54,5	55,7
7	77,6	75,8	74,7	74,0	73,2	71,0
8	21,0	11,5	23,3	11,0	21,7	10,1
9	42,8	40,2	41,7	49,5	52,0	46,2
10	30,7	31,6	30,5	42,1	35,9	37,5
11	41,8	44,0	34,6	44,1	35,9	36,8
12	39,1	38,5	39,0	41,0	40,5	39,7
13	28,1	28,6	26,9	31,3	30,5	29,6
14	28,7	29,0	28,0	30,8	28,3	32,9
15	41,1	44,3	38,4	45,0	43,0	43,2

Hier zeigt sich eine örtliche Übereinstimmung von mindestens 78 Prozent, größtenteils aber von über 84 Prozent. Bei dieser Auswertung zeigte sich zwar erneut ein Vergleich mit Auswerter 2 als am schlechtesten (als durchschnittliche anteilige Schnittmenge von Auswerter 1 und 2 an der Konturierung von Auswerter 2), jedoch liegt auch diese Übereinstimmung bei über 79 Prozent, sodass die klinische Erfahrung hier sicherlich erneut nicht ins Gewicht fällt.

Diese hohe Übereinstimmung zeigte sich bereits auch bei der Überprüfung auf Signifikanz mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Tabelle 10: Prozentualer Anteil der Schnittmengen zwischen den MRT-Konturierungen der Auswerter an den MRT-Konturierungen der Auswerter selbst

Pat.	Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an		Anteil an	
	AW1	AW2	AW 1	AW3	AW1	AW4	AW2	AW3	AW2	AW4	AW3	AW4
1	95,8	69,4	68,8	58,5	91,9	61,9	67,3	78,9	84,4	78,6	87,8	69,6
2	79,5	75,5	72,6	88,9	81,3	87,9	60,5	78,0	77,6	88,4	83,4	73,7
3	94,2	78,3	90,5	85,9	77,0	93,8	80,8	92,3	64,1	94,0	73,4	94,2
4	90,2	68,4	87,4	87,3	64,4	86,8	69,5	91,6	54,7	97,1	68,3	92,1
5	92,1	67,8	82,7	86,7	83,2	85,5	67,1	95,5	66,8	93,3	89,2	87,5
6	87,7	91,4	87,0	87,8	73,6	98,4	89,2	86,4	73,5	94,3	72,7	96,4
7	87,2	95,6	85,2	90,4	84,0	93,8	91,2	88,3	90,2	91,9	84,7	89,2
8	80,0	85,9	44,1	93,8	88,9	75,5	45,1	89,6	89,0	70,4	82,2	32,8
9	94,4	70,5	88,7	75,1	92,0	75,9	81,5	92,4	85,6	94,6	86,3	84,1
10	95,3	64,7	98,1	62,3	94,8	76,8	88,8	83,0	75,5	90,1	74,0	94,3
11	83,8	89,0	88,2	84,3	69,2	90,5	93,8	84,4	76,4	93,9	70,5	96,3
12	91,3	86,0	89,9	83,8	91,0	87,2	90,2	89,3	89,0	90,6	86,4	88,8
13	92,5	79,5	94,1	78,9	88,4	82,0	88,4	86,2	86,3	93,1	81,6	90,3
14	92,7	87,9	93,9	71,5	90,6	80,3	94,3	75,8	86,8	81,1	81,1	94,4
15	87,0	80,0	93,7	77,6	81,3	82,8	87,4	78,8	83,7	92,7	75,6	93,1
a	89,6	79,3	84,3	80,9	83,4	83,9	79,7	86,0	78,9	89,6	79,8	85,1

a = Durchschnitt AW= Auswerter Pat. = Patient

Die Ergebnisse zeigen zusammenfassend, dass in der untersuchten Population CT und MRT gut miteinander korrelieren, wenn man alle Auswerter mit einbezieht. Auch die Auswerter im Selbstvergleich zeigen eine hohe bis sehr hohe Korrelation.

Vergleicht man die Konturierungsvolumina der einzelnen Auswerter untereinander, zeigt sich hier allerdings ein größtenteils statistisch signifikanter Unterschied in der Bildbeurteilung der CT-Bilder. Bei der MRT besteht immer noch teilweise ein statistisch signifikanter Unterschied, der Anteil ist aber wesentlich kleiner. Dies spiegelt sich auch in der Berechnung der Ortsübereinstimmung wieder. Die CT-Volumina haben eine geringere Übereinstimmung bei der Fusion der Bilder als die MRT-Volumina.

Überträgt man die Ergebnisse auf den klinischen Alltag, zeigt die vorliegende Untersuchung, dass sich mit steigender Patienten- und Auswerteranzahl die Volumina der Bildqualitäten Computertomographie und Magnetresonanztomographie angleichen. Die rein optische Bildbeurteilung bei der Konturierung pro Patient ist jedoch sehr auswerterabhängig, bei der CT stärker als bei der MRT.

4. Diskussion

4.1. Vergleich mit ähnlichen Studien

Die Computertomographie ist aktuell der Goldstandard zur Bestrahlungsplanung bei Prostata-Ca. Auf Grund der physikalischen Grundlagen lässt sich mit den erstellten Bildern unter Verwendung einer speziellen Berechnungssoftware ein Bestrahlungsplan erstellen, der auf den Grauwerten der CT beruht. Die Magnetresonanztomographie lässt dies wegen der völlig anderen Bilderstellung nicht ohne weiteres zu. Dennoch gibt es bereits Bestrebungen, die MRT auf Grund der möglicherweise genaueren Organdarstellung und besseren Abgrenzung zu den Nachbarorganen in den Prozess der Bestrahlungsplanung mit einzubeziehen.

In dieser Arbeit wurde versucht, den ersten Schritt der Bestrahlungsplanung, die Organkonturierung, zwischen den beiden Bildqualitäten zu vergleichen und herauszuarbeiten, ob ein genereller Unterschied in der Größendarstellung besteht.

Die Fallzahl von 16 primär eingeschlossenen Patienten erscheint zunächst gering. Auch veranschlagte die statistische Voranalyse eine notwendige Fallzahl von 20 Patienten. Da es aber nur eine geringe Drop-out-Rate (ein Patient) gab, blieb das endgültige Kollektiv von 15 Patienten weit über der Mindestfallzahl von elf Patienten, berechnet nach Krempien et al. (30). Zusätzlich wurde durch die Beteiligung von vier erfahrenen Radioonkologen ein hohes Maß an klinischer Erfahrung eingebracht. Da allerdings ein Auswerter mit sieben Jahren Facharzterfahrung in starkem Kontrast zu den drei anderen Auswertern mit über 20 Jahren Facharzterfahrung steht, kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse durch den großen Erfahrungsunterschied nicht ausgeschlossen werden. Jedoch zeigten sich die Ergebnisse von Auswerter 2 als „unerfahrenem“ Radioonkologen nicht immer mit den größten Abweichungen zum Mittelwert aller Auswerter, was die Übereinstimmung mit den anderen Auswertern oder zwischen den Bildqualitäten betrifft, sodass in der Zusammenschau der Ergebnisse eine sichere Abhängigkeit von der klinischen Erfahrung nicht nachzuweisen ist.

Insgesamt ist die Datenlage zum Vergleich des CT und des MRT bei der Konturierung der Prostata schlecht. Die Literatursuche ergab nur fünf Untersuchungen, die eine vergleichbare Evaluation zur genannten Fragestellung durchgeführt haben. Die vorliegende Arbeit versucht erstmals eine systematische

Analyse der Problematik der Vergleichbarkeit der Bildqualitäten CT und MRT zu erreichen. Im Folgenden werden die Literaturdaten vergleichend dargestellt.

Sannazzari et. al. (29) verglichen im Rahmen ihrer Studie ebenfalls Prostata-Volumina bei Patienten mit Prostata-Ca. Es wurde wie in der vorliegenden Studie eine gleiche Lagerungsposition bei CT und MRT durchgeführt. Allerdings wurde statt Fußfix und Fersenfix ein thermoplastischer Kunststoffcast für jeden Patienten hergestellt, der die gleiche Lagerung gewährleistete. In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass die CT in der Regel ein um 34 Prozent größeres Prostata-Volumen ergab als die MRT ($p < 0.01$). Die aktuell durchgeführte Studie zeigte hingegen kein generell größeres Volumen in der CT ($p = 0.910$). Die CT-Kontur zeigte sogar nur in 40 Prozent der Fälle ein größeres Volumen der Prostata. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich zum Beispiel durch die unterschiedliche Patientenzahl von acht (29) zu 15 Patienten in der vorliegenden Arbeit erklären. Außerdem konturierte bei Sannazzari et. al. nur ein Radioonkologe, wohingegen in der vorliegenden Studie vier Auswerter beteiligt waren und damit die Konturierungseigenheiten des Einzelnen weniger ins Gewicht fielen. Als weiterer Unterschied sei zusätzlich noch erwähnt, dass Sannazzari et. al. nicht die Prostata alleine, sondern zusätzlich die Samenbläschen konturieren ließen. In der vorliegenden Studie wurde auf die Konturierung der Samenbläschen ausdrücklich verzichtet. Der Fokus der Arbeit sollte exakt auf der Problematik der Konturierung der Prostata liegen.

Jedoch sollte im Vergleich dieser beiden Arbeiten noch erwähnt werden, dass Sannazzari et. al. bei der Konturierung nicht nur das Gesamtvolumen verglichen haben, sondern auch jeweils in einzelnen Schichten die Abstände zwischen den lateralen Prostatagrenzen, der anterior-posterioren sowie in der superior-inferioren Ausdehnung der Prostata. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen CT und MRT bei der Vermessung der lateralen Abstände. Außerdem wurde ebenfalls der Vergleich der örtlichen Übereinstimmung gemacht. Als Maß wurde eine Verschiebung der Konturierung nach anterior in Millimetern in der MRT angegeben. Generell zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur CT. Eine genauere Betrachtung der einzelnen Abschnitte der Prostata ergab einen größeren Unterschied an der Basis und im Zentrum der Prostata. Ob hier ein statistisch signifikanter Unterschied vorgelegen hat, lässt sich aus der Studie nicht sicher entnehmen. Die Studie zeigt also im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, dass

zumindest die örtliche Übereinstimmung, betrachtet man die Prostata im Ganzen, ebenfalls stark zwischen CT- und MRT-Konturierungen korreliert.

Die Arbeitsgruppe von Hentschel et. al. (33) konturierte ebenso die Prostata in CTs und MRTs. Auf die Konturierung der Samenbläschen wurde auch hier verzichtet. Es wurde ein im Vergleich zu anderen Studien sehr großes Patientenkollektiv von 294 Patienten eingeschlossen. Die Lagerung der Patienten bei der Bildgebung wurde vereinheitlicht durch eine Rolle unter dem Knie sowie eine Knöchelfixation mit einem Klettstreifen. Dies entspricht einer ähnlichen Lagerung wie in der vorliegenden Studie, allerdings sind Rolle und Klettstreifen anfälliger für eine Lagerungsänderung als eine straffe Fixierung in Fußfix[®] und Kniefix[®], was gegebenenfalls einen Einfluss auf die Position der Beckenorgane (Zielvolumen und Risikoorgane) und deren Konturierung im Bild hat. Das Ergebnis zeigte wie bereits bei Sannazzari et. al. größere CT-Volumina. Ausgedrückt wurde dies als prozentualer Unterschied der gemessenen Kubikzentimeter. Es zeigte sich, dass die in der MRT konturierten Volumina im Schnitt 35 Prozent kleiner waren als in der CT ($p < 0.001$). Zusätzlich erfolgte eine zweidimensionale Auswertung. In den Bildern wurde die Prostata jeweils in sechs verschiedenen Ebenen vermessen. Das Ergebnis war, dass die CT-Konturierungen in 85,6 Prozent in allen sechs Ebenen die MRT-Konturierungen vollständig umschlossen. Eine Angabe zur statistischen Signifikanz in diesem Zusammenhang wurde nicht erwähnt. Allerdings wurde auch in dieser Studie die Bildauswertung nur von einer Person durchgeführt, sodass erneut die Konturierungseigenschaften eines einzelnen Untersuchers das Ergebnis stark beeinflussten. Es zeigt sich also im Vergleich zur vorliegenden Studie wieder ein Unterschied zwischen CT und MRT, welcher sich gegebenenfalls durch eine Erhöhung der Anzahl der Auswerter relativieren würde.

Khoo et. al. (28) verglichen ebenfalls CT und MRT bei der Konturierung der Prostata. Ein genereller Vergleich zwischen der aktuellen Studie und der von Khoo et. al. lässt sich nicht ziehen, da sie statt des Volumens der Konturierung die Güte der Abgrenzbarkeit zu den umgebenden Organen mit Hilfe eines selbst erstellten Scores verglichen. Der Score wurde errechnet mit einem 5-Punkte-System (vergeben jeweils von drei Auswertern) von „0 = keine Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe“ bis „4 = exzellente Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe“. Als Bewertungskriterien der Abgrenzbarkeit wurden 1. die mögliche Konturierungsgenauigkeit zwischen Prostata und umgebenden Organen, 2. der Kontrast zwischen Beckenfett und

Weichteilen als Hilfe bei der Konturierung und 3. die Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion verwendet. Zusätzlich wurde hier das CT statt mit einer MRT-Sequenz mit vier MRT-Sequenzen verglichen. Dafür wurden, wie in der vorliegenden Studie, mehrere Auswerter, in diesem Fall drei, einbezogen. Daraus ergibt sich der bereits zuvor genannte Vorteil der weniger ins Gewicht fallenden Konturierungseigenschaften der einzelnen Auswerter. Hier zeigte sich, dass die drei Auswerter sich untereinander in der Einschätzung nicht unterschieden, aber erneut die MRT als genauer eingestuft wurde als die CT. Dies wurde angenommen bei im Schnitt höheren Score-Werten. Allerdings ist eine genaue statistische Analyse nicht erfolgt, aufgrund der geringen Patientenzahl (fünf) und der vielen Variablen, die untersucht wurden. Die oben genannten Ergebnisse sind lediglich Trends, die sich bei der Auswertung zeigten. Interessant ist hier im Vergleich der Ergebnisse, dass die vorliegende Studie das Gegenteil ergab- mit größtenteils statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Auswertern ($p < 0.05$), aber nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Bildqualitäten ($p = 0.910$). Zusätzlich sollte beim Vergleich der Studie von Khoo et al. mit der vorliegenden Studie bedacht werden, dass die Bildgebung bei Khoo et al. zwar in Rückenlage erfolgte, eine Angabe zu weiteren Fixierungsmaßnahmen des Patienten zur Vergleichbarkeit der Bildqualitäten aber nicht erwähnt wurde. Bei Nichtvorliegen einer exakten Befixierung kann sich dies durchaus auf die Vergleichbarkeit von Position der Beckenorgane und Zielvolumen ausgewirkt haben und somit zu einer größeren Streuung der Ergebnisse geführt haben, im Gegensatz zur vorliegenden Studie.

Krempien et. al. (30) beschäftigten sich ebenfalls in ihrer Studie mit der Problematik des Vergleichs von CT und MRT bei Prostata-Ca. Dies war allerdings nur ein Teil der Studie. Es wurden ebenfalls Patienten mit Hirntumoren wie auch Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht, da sich die grundlegende Fragestellung darauf bezog, ob die MRT generell ein Zugewinn bei der Bestrahlungsplanung von Patienten mit Karzinomen ist. Auf diese Patienten und das daraus resultierende Ergebnis wird im Folgenden aber nicht weiter eingegangen, um den Fokus auf der Prostata-Fragestellung zu belassen. Krempien et. al. wendeten den von Khoo et. al. erstellten Score mit einer kleinen Änderung an, um ebenfalls die CT und verschiedene MRT-Sequenzen bezüglich der Abgrenzbarkeit der Prostata zu den umgebenden Organen zu vergleichen. Das dritte Bewertungskriterium des veränderten Scores zur Abgrenzbarkeit der umgebenden Organe war nicht die

Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion, sondern der Kontrast zwischen der Prostata und dem umliegenden Gewebe. Die Auswerteranzahl lag erneut bei drei. Auch hier wurde dargelegt, dass die MRT-Sequenzen eine offensichtlich bessere Abgrenzung zulassen als die CT. Zusätzlich wurde aber noch bei den Patienten das Prostata-Volumen (zuzüglich dem Volumen der Samenbläschen) zwischen den zwei Bildqualitäten verglichen. Es ergab sich wie bereits bei Sannazzari et. al. (29) ein um ca. 40 Prozent kleineres Volumen wenn die MRT verwendet wurde ($p < 0.001$). Hier sei erneut darauf hingewiesen, dass, in der vorliegenden Studie in 40 Prozent der Fälle ein größeres, in 60 % der Fälle aber ein kleineres Volumen bei der CT gemessen wurde. Die Studie von Krempien et al. lässt sich jedoch auf Grund der vollständig anderen Fragestellung nicht gut mit der vorliegenden Arbeit vergleichen. Die Volumenberechnung war nur eine zusätzliche Fragestellung und ist als Vergleich schwierig, da die Prostata gemeinsam mit den Samenbläschen beurteilt wurde. Weiterhin wurde offensichtlich auch hier, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, keine bestimmte Lagerung der Patienten bei der Bilderstellung durchgeführt. Es wurde laut der Studie lediglich eine der CT entsprechende MRT-Trage hergestellt, um die Lagerung angleichen zu können.

Bei Betrachtung der zwei zuletzt beschriebenen Studien stellt sich die Frage, ob die zur vorliegenden Studie differenten Ergebnisse dem erstellten Score sowie der gegebenenfalls nicht einheitlichen Lagerung geschuldet sind. Es stellt sich weiterhin die Frage, ob die Auswerter der vorliegenden Studie mit dem Bildmaterial der diskutierten Studien zum gleichen Ergebnis kämen, oder ob die zu Grunde liegenden Daten tatsächlich unterschiedlich sind.

Eine Studie von Rosewall et. al. (34) kommt ebenfalls zu der Aussage, dass die Volumina in der CT generell größer sind als in der MRT (allerdings aus anderen Gründen als die bisher genannten, siehe unten). Durch die Auswahl ausschließlich von Patienten mit beidseitigen Hüftendoprothesen konnte gezeigt werden, dass die MRT in die Bestrahlungsplanung integriert werden sollte. Die Lagerung erfolgte einheitlich in CT und MRT mit Hilfe eines vorgeformten Vakuumkissens. Ein Verändern der Lage durch den Patienten war also, vergleichbar mit der Fuß- und Kniefixierung in der vorliegenden Arbeit, eingeschränkt möglich. Die größten Unterschiede im Volumen sowie der Interobserver-Variabilität zwischen CT und MRT wurden bei Patienten mit den größten Prothesen gemessen. Diese zeigten offensichtlich in der MRT wesentlich weniger bis gar keine Verzerrungen bzw.

Artefakte im Vergleich zur CT. Da Hüftendoprothesen im Kollektiv der Patienten mit Prostata-Ca auf Grund des in der Regel höheren Alters keine Seltenheit sind, sollte dieser Umstand bei der Bestrahlungsplanung beachtet werden. Die Daten sind aufgrund des ausgewählten Patientenkollektivs mit der vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar, da keiner der untersuchten Patienten eine Prothese hatte. Bei Rosewall et. al. wurde der Fokus auf den Einfluss von Hüftendoprothesen auf die Bilddarstellung und die daraus resultierende veränderte Beurteilbarkeit gelegt.

Zuletzt sei noch die Studie von Debois et al. (35) genannt. Hier wurde untersucht, ob mit Hinzunahme der MRT die Genauigkeit der Lokalisation von Apex der Prostata und anteriorer Rektumwand zunimmt (berechnet als Abweichungen untereinander in cm). Zusätzlich sollte eruiert werden, ob sich dadurch die Strahlendosis für das Rektum verändert. Dafür wurden zehn Patienten mittels CT und MRT untersucht und alle Bilddaten wurden durch jeweils drei Auswerter konturiert. Die Lagerung erfolgte in beiden Bildgebungen einheitlich mit Kopffixierung und Fußfixierung. Eine Kniefixierung wurde nicht angewandt. Es wurden alle Auswerter untereinander verglichen. Dann erfolgte eine Berechnung der Strahlendosis auf Basis der jeweiligen Konturierungen. Es zeigte sich, dass in der CT der Apex der Prostata in der Regel weiter kaudal als in der MRT gesehen wurde. Eine genaue statistische Analyse bezüglich Signifikanz lässt sich nicht sicher aus der Studie ableiten. Bezüglich der Lokalisation der anterioren Rektumwand zeigte sich eine zunehmende Ungenauigkeit in der CT je weiter kaudal an der Prostata man sich befand. Hier bestand im Gegensatz zur MRT ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.00004$) zwischen den CT-Konturierungen. Betrachtet man nun die Strahlendosen, berechnet nach CT- und MRT-Konturierungen, ergab sich in der Studie bei acht von zehn Patienten eine geringere Dosis durch die MRT. Zwei Patienten hätten durch die MRT eine höhere Strahlendosis auf das Rektum bekommen. Statistisch gesehen war der Unterschied signifikant ($p = 0.004$).

Als Nebenberechnung wurde bei einem Auswerter das Prostatavolumen in allen Konturierungen der Patienten von CT und MRT bestimmt. Es zeigte sich bei neun von zehn Patienten ein kleineres Volumen in der MRT ($p = 0.004$).

Der genaue Vergleich zur vorliegenden Studie gelingt nur bei der Volumenbestimmung. Allerdings wurde nur der Datensatz eines Auswerter verwendet, was das differente Ergebnis erklären könnte, ebenso wie die fehlende Kniefixierung im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Bezüglich der

Lokalisationsgenauigkeit lässt sich kein genauer Vergleich herstellen, da Debois et al. bestimmte Prostataareale betrachteten und die vorliegende Studie sich auf das Gesamtvolumen und dessen Lokalisation fokussierte.

Würde man das Verfahren von Debois et al. auf den hier verwendeten Datensatz anwenden, gäbe es gegebenenfalls andere Zahlen.

Zusammenfassend und im Gegensatz zur Literatur konturierten die Radioonkologen in der vorliegenden Studie die Prostata in der CT nicht größer als in der MRT ($p = 0.91$). Der regelmäßige Einsatz der MRT als Hilfsmittel zur Bestrahlungsplanung führte bei den Untersuchern möglicherweise durch ihre Erfahrung zu einer „realistischeren“ Größeneinschätzung der Prostata in der CT.

4.2 Entwicklungsansätze

Neben der vorliegenden Arbeit findet sich in der aktuellen Literatur keine Studie, die eine Untersuchung zum CT-MRT Vergleich unter Berücksichtigung der Inter-Oberserver-Variabilität an einer ausreichenden Patientenzahl untersucht hat. Wir konnten zeigen, dass sich mit steigender Patienten- und Auswerteranzahl die bisher immer als stark unterschiedlich eingeschätzten Volumina der Bildqualitäten Computertomographie und Magnetresonanztomographie angleichen. Dies zeigt im Umkehrschluss aber auch, dass im Einzelnen die Konturierung sehr stark durch den ausführenden Radioonkologen beeinflusst wird.

Überträgt man dieses Ergebnis auf den klinischen Alltag, würde das bedeuten, dass bei jedem Patienten mehrere Radioonkologen an der Konturierung beteiligt sein sollten, um eine möglichst objektive Beurteilung der Bilder schon bei nur einer Bildqualität zu erlangen (bei der CT stärker als bei der MRT). Ein solcher Ansatz ist in der Praxis unmöglich unter Routinebedingungen durchzuführen.

Obwohl die oben genannten Maßnahmen schwer in den Klinikalltag integrierbar erscheinen (aufgrund von Zeitdruck und Personalengpässen), erscheint die MRT als Hilfsmittel bei der Bestrahlungsplanung wegen geringerer Abweichungen bei der Konturierung sinnvoll zu sein.

Um diese Aussagen durch weitere Daten zu verifizieren, sollten zukünftige Studien mit einer größeren Zahl an Patienten und Auswertern durchgeführt werden.

Eine praktikable Lösung des Problems könnte mit einem Teaching Programm in greifbare Nähe rücken: Khoo et al. (36) veröffentlichten dazu im Jahr 2012 eine

Studie. Es wurden fünf Radioonkologen zur Konturierung von CTs und MRTs der Prostata von insgesamt drei Patienten ausgewählt. Vier Wochen später erfolgte eine erneute Konturierung der Bilder durch die gleichen Radioonkologen. In der Zwischenzeit hatten alle fünf Radioonkologen drei Schulungen durchlaufen, bei denen auf die Anatomie der Prostata sowie die Grundlagen der Bildgebung von CT und MRT und ihre Darstellung eingegangen wurde. Die Auswertung wurde anhand des Verhältnisses vom Gesamtvolumen aller Konturierungen eines Patienten zur Schnittmenge der Konturierungen gemessen. Nach der Schulung ergab sich für die Interobserver-Variabilität bei der CT eine Reduktion (=Verbesserung) um 15 Prozent und bei der MRT um 40 Prozent. Die Intraobserver-Variabilität reduzierte sich ebenfalls (9 Prozent bei der CT und 16 Prozent bei der MRT).

Parallel existieren erste Forschungen zur Integration einer MRT-basierten Strahlentherapieplanung (37, 38). Es ist nach derzeitigem Forschungsstand aber nicht zu erwarten, dass eine MRT-Bestrahlungsplanung in den nächsten Jahren in die Routine integriert werden wird.

Sollte dies irgendwann erreicht werden, könnten weitere Studien geplant werden (wie bereits Debois et al. (35) versucht haben), um die Auswirkungen der veränderten Bestrahlungsvolumina auf die Ergebnisse der Bestrahlung zu erforschen. Denn eine genauere Konturierung der Prostata hat zwar eine geringere Strahlenbelastung der umgebenden Gewebe zum Ziel, gleichzeitig könnte dies aber auch bedeuten, dass eine geringere Strahlendosis im periprostatistischen Bereich zu vermehrten Rezidiven führt. Schließlich besteht die Möglichkeit, dass gerade die durch eine CT-Planung eventuell größeren Zielvolumina die guten Ergebnisse der Vergangenheit erst ermöglicht haben.

4.3 Limitationen und Kritik

Kritisch zu sehen ist in der vorliegenden Arbeit, trotz der im Vergleich zu anderen Untersuchungen höheren Patientenzahl, dass dennoch ein eher kleines Patientenkollektiv in die Auswertung eingegangen ist. Da sich diese Zahl aber durch statistische Vorberechnungen ergab, ist dies ein streitbarer Kritikpunkt.

Zusätzlich wurden die Auswerter als „erfahren“ bezeichnet, es war im Vorfeld aber keine genaue Definition des Terminus „erfahren“ erfolgt. Es gab keine genaue Anzahl an bereits geleisteten Konturierungen, die im Vorfeld zu erfüllen waren. Aber

alle Untersucher hatten eine abgeschlossene Facharztausbildung und anschließend eine mindestens siebenjährige Berufserfahrung (Median: ca. 15 Jahre).

Weiterhin wurde die MRT-Konturierung nur anhand einer MRT-Sequenz (T1-gewichtete fett supprimierte MRT-Sequenz) beurteilt. Gegebenenfalls hätte der Vergleich der CT mit anderen MRT-Sequenzen ein anderes oder detaillierteres Ergebnis erbracht. Es ist anhand der vorliegenden Arbeit nicht zu ermessen, welche Mindestpatientenzahlen und Mindestuntersucherzahlen benötigt werden, um verlässliche Ergebnisse der Konturierung der Prostata zu erhalten. Dies liegt vorrangig an den großen individuellen Unterschieden der Einschätzung der Prostatagröße in jeder CT- oder MRT-Schicht. Am ehesten wird eine Reduktion der interindividuellen Abweichungen noch durch eine Schulung der Untersucher verbessert, wie oben zitiert wurde. Ein solcher Ansatz wird in Deutschland bisher nur im Rahmen von Konturierungskursen der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) verfolgt. Diese stellen aber derzeit keinen vorgeschriebenen und verpflichtenden Teil der Facharztausbildung dar.

Positiv zu bewerten ist die einheitliche Positionierung der Patienten bei beiden Bildgebungen, was nicht in allen Studien in der Literatur erfolgt war. Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit von den CT- und MRT-Bildern und verringerte den Einfluss der Lagerung des Patienten auf die Position der Beckenorgane.

Auch eine vergleichbar große Anzahl an Messungen der intra- und interindividuellen Konturierungsabweichungen ist in der Literatur bisher nicht veröffentlicht.

5. Zusammenfassung

Bisher wird zur Bestrahlungsplanung bei geplanter definitiver Strahlentherapie im Rahmen der Therapie eines Adenokarzinoms der Prostata (Prostata-Ca) nur die Computertomographie (CT) verwendet. Es wurde bereits mehrfach untersucht, ob die Magnetresonanztomographie (MRT) eine Präzisierung der Zielvolumenbestimmung ermöglicht, infolge genauerer Konturierungsmöglichkeiten bedingt durch eine andere physikalische Bilddarstellung. Diese Arbeit untersucht mit dem Vergleich von in CT- und MRT-Bildern konturierten Zielvolumina von 15 Patienten durch vier verschiedene Auswerter, ob sich durch die MRT eine Veränderung der Konturen ergibt und welche Auswirkungen die persönlichen Unterschiede der Auswerter auf das Ergebnis der Zielvolumenbestimmung haben. Ein Votum der lokalen Ethikkommission liegt vor. 15 Patienten gingen in die statistische Analyse ein, ein Patient musste wegen Klaustrophobie im MRT die Studie abbrechen. Die endgültige Bestrahlungsplanung für die Therapie erfolgte auf Basis der Computertomographie, die MRT-Sequenzen wurden mit berücksichtigt. Es wurden die Konturierungsvolumina in den zwei Bildqualitäten in cm^3 verwendet und dann Schnittmengen aller Volumina aller Bildgebungen und Auswerter berechnet, um die örtliche Übereinstimmung im dreidimensionalen Raum mit einbeziehen zu können. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten und des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Die Auswertung ergab nach Zusammenfassung aller Daten eine hohe bis sehr hohe Korrelation zwischen den beiden Bildqualitäten sowie zwischen allen Auswertern ausgedrückt mit einem Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten von 0.822. Dennoch zeigte sich im Einzelnen ein statistisch signifikanter Größenunterschied bei den Konturierungen in der CT zwischen den Auswertern (rangierend zwischen $p = 0.001$ und $p = 0.02$ mit einer Ausnahme von $p = 0.427$). Die MRT ergab hier nur in Teilen einen statistisch signifikanten Unterschied (signifikant in zwei Fällen von $p = 0.036$ und $p = 0.015$, nicht signifikant in den drei anderen Vergleichen rangierend zwischen $p = 0.1$ und $p = 0.733$). Die Größe der CT-Konturierungsvolumina lag insgesamt nur in 40 % der Fälle überhaupt über der der MRT, wobei sich auch in diesen Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bildqualitäten zeigte ($p = 0.910$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei der Einzelbetrachtung von Auswertern zwar, besonders bei der CT, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, sich aber mit steigender Patienten- und

Auswerteranzahl die bisher immer als stark unterschiedlich eingeschätzten Volumina der Bildqualitäten Computertomographie und Magnetresonanztomographie angleichen. Eine Verbesserung der Zielvolumendefinitionen ließe sich erreichen, wenn die ausführenden Radioonkologen besonders geschult werden (36).

6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert-Koch-Institut: Zahlen 2010, Stand 13.12.2013. URL: <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebsnode.html> (Datum der Online-Recherche 04.12.2014).
- 2 www.urologielehrbuch.de: Prostatazonen nach McNeal (1988) in der Sagittalebene. URL: <http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie.html> (Datum der Online-Recherche 11.06.2016)
- 3 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. In: Prometheus LernAtlas der Anatomie Hals und Innere Organe. Periurethrale Lage der Prostata (Text). Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2005.
- 4 Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. J Urol. 1999 Aug;162(2):293-306.
- 5 Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. EurUrol.2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9.
- 6 Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumore. 7. Auflage. UICC. Weinheim, Wiley-VCH, 2010.
- 7 Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual.7th ed. Berlin; Heidelberg; New York, Springer 2010.
- 8 Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. In: Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.Band 17, Nummer 3, März 2004.
- 9 Pierorazio PM, Gorin MA, Ross AE, et al. Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30-year experience. Prostate. 2013 Nov;73(15):1673-80.
- 10 Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high-dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-9.
- 11 Adolfsson J, Steinbeck G, Hedlung PO. Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer: actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. Urology. 1997 Nov;50(5):722-6.

12 Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1144-54.

13 Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology.* 1989 Oct;34(4 Suppl):10-2; discussion 46-56.

14 Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):242-8.

15 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 Sep 16;280(11):975-80.

16 S3 Leitlinie Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html> (Datum der Onlinerecherche 21.04.2014).

17 Huland H. Radical prostatectomy: options and issues. *EurUrol.* 2001;39 Suppl 1:3-9.

18 Zimmermann F, Geinitz H, Molls M. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Praxis (Bern 1994).* 2001 Sep 20;90(38):1632-40.

19 Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *SeminRadiatOncol.* 2008 Jan;18(1):58-66.

20 Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiationtherapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1998 Jun 1;41(3):491-500.

21 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1097-105.

22 Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *RadiotherOncol.* 2000 Dec;57(3):315-21.

23 Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, et al. Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 2008 Mar;47(3):284-90. doi: 10.1007/s00120-008-1634-4.

24 Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcomes for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seedimplantation. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):327-33. Epub 2006 Nov 2.

25 Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiationtherapy oncology group 98-05). *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2007 Jan 1;67(1):39-47. Epub 2006 Nov 2.

26 Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. *Cancer.* 2007 Aug 1;110(3):551-5.

27 Debus J, Kuhn FP, Reiser M. In *Duale Reihe Radiologie.* 3. Auflage. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2011.

28 Khoo VS, Padhani AR, Tanner SF, et al. Comparison of MRI with CT for the radiotherapy planning of prostate cancer a feasibility study. *Br J Radiol.* 1999 Jun;72(858):590-7.

29 Sannazzari GL, Ragona R, RuoRedda MG, et al. CT-MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol.* 2002 Jul;75(895):603-7.

30 Krempien RC, Schubert K, Zierhut D, et al. Open low-field magnetic resonance imaging in radiation therapy treatment planning. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1350-60.

31 Lagerung in der Bestrahlungsposition und zur Bildakquisition unter Verwendung einer Kniefix® - Fußfix® Kombination (Unger-Medizintechnik, Deutschland), mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Campus Virchow Klinikum®

32 Konturierungen und deren Schnittmenge mit unterschiedlichem prozentualem Anteil an den Konturierungen von zwei Auswertern, Grafik erstellt durch Autor

33 Hentschel B, Oehler W, Strauss D, Ulrich A, Malich A. Definition of the CTV Prostate in CT and MRI by Using CT-MRI Image Fusion in IMRT Planning for Prostate Cancer. *StrahlentherOnkol.* 2011 Mar; 187(3):183-90.

34 Tara Rosewall, Vickie Kong, Danny Vesprini, et al. Prostate delineation using CT and MRI for radiotherapy patients with bilateral hip prostheses. *RadiotherOncol*. 2009 Mar;90(3):325-30.

35 Debois M, Oyen R, Maes F, Verswijvel G, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1999 Nov 1;45(4):857-65.

36 Khoo EL, Schick K, Plank AW, et al. Prostate contouring variation: can it be fixed? *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1923-9.

37 Walker A, Liney G, Metcalfe P, Holloway L. MRI distortion: considerations for MRI based radiotherapy treatment planning. *AustralasPhys Eng Sci Med*. 2014 Mar;37(1):103-13.

38 Eilertsen K, Nilsen Tor Arne Vestad L, Geier O, Skretting A . A simulation of MRI based dose calculations on the basis of radiotherapy planning CT images. *Acta Oncologica* 2008,47:7,1294 — 1302.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alice Szerdahelyi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Abweichungen der Zielvolumendefinition von Planungs-CT und Planungs- MRT bei Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer definitiven Strahlentherapie unterziehen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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