Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Strahlentherapie

Präzision der mittels Cone Beam CT online mit 6 Freiheitsgraden (6-dof) geführten Strahlentherapie der Prostata mit Rektumballon: Evaluation der Abweichungen am dorsalen Zielvolumenrand mittels elastischer Deformation als Basis für eine adaptive Strahlentherapie

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Konstantinos Xydis
aus Athen
2019

DuEPublico
Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN
Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/71417
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20200609-103357-4

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1.Gutachter:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Stuschke
2. Gutachter:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. B. Hadaschik

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Januar 2020

Ergebnisse der Fragen aus der vorliegenden Arbeit sind auf dem Fachkongress vorgestellt worden, siehe folgende publizierte Poster:

24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) 21-24.06.2018 in Leipzig:
Präzision der mittels Cone Beam CT online mit 6 Freiheitsgraden (6-dof) geführten Strahlentherapie der Prostata mit Rektumballon: Evaluation der Abweichungen am dorsalen Zielvolumenrand mittels elastischer Deformation als Basis für eine adaptive Strahlentherapie.

Xydis K.[1], Abu Jawad J.[1], Pöttgen C.[1], Stuschke M.[1], Levegrün S.[1]

[1] Universität Duisburg – Essen, Strahlentherapie, Essen, Germany

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1	Prostatakarzinom und Strahlentherapie	5 - 7
1.2	Dosis-Eskalierung und Toxizität	8 - 10
1.3	IGRT und Adaptive Strahlentherapie	11-13
1.4	Bildregistrierung (Rigide und Elastische) für die Adaptive Strahlentherapie	14 - 16
1.5	Rektumballon	17 - 18
1.6	Strahlenbiologische Grundlagen (TCP/NTCP/γ50/EUD)	19 - 21
2.	MATERIAL UND METHODEN	22
2.1	Patienten	22
2.2	Methodik der Untersuchung und statistische Analyse	22 - 24
3.	ERGEBNISSE	25 - 40
4.	DISKUSSION	41 - 43
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45 - 57
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	58
8:	TABELLENVERZEICHNIS	59
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60-61
10:	DANKSAGUNG	62
11.	LEBENSLAUF	63

1. EINLEITUNG

1.1 Prostatakarzinom und Strahlentherapie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes über 50 Jahre und liegt an zweiter Stelle der männlichen Krebstodesfälle in Amerika und in fast allen europäischen Ländern.

Die Rolle der Strahlentherapie ist sowohl für die organbegrenzten sowie auch für die lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren bekannt. Eine Indikation zur radioonkologischen Behandlung des Prostatakarzinoms ist nicht nur auf die postoperative oder palliative Situation beschränkt, sondern auch als primäre Option beim organbegrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit kurativem Ansatz geeignet (D´Amico et al. 1998, S3-Leitlinie Deutsche Krebsgesellschaft). Somit stellt die moderne Strahlentherapie eine Behandlungsalternative zur Operation dar, die mit mehr Darmtoxizität nach 2-5 Jahren aber geringeren Inkontinenzraten nach 2-5 Jahren (Resnick, N Engl J Med 2013; 436-445) ein anderes Nebenwirkungs-spektrum als die Operation aufweist.

Unter Verwendung von unabhängigen Parametern wie Gleason Score, PSA-Wert und T-Kategorie wurden verschiedene mehrstufige Risikoklassifikations-systeme vorgeschlagen (D´Amico et al. 1998, Kattan et al. 2000, Roach III et al. 2000, NCCN-Leitlinie Prostatakarzinom), von denen die dreistufige Einteilung für die lokal begrenzten Prostatakarzinome nach D´Amico genannt werden soll, die auch in die interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (2019) aufgenommen wurde (Tab. 1).

In frühen Stadien sind durch die alleinige Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Gleason-Score mit oder ohne hormonelle Therapie hohe Heilungschancen zu erreichen (Bagshaw et al., 1990; Hanks et al., 1991). Das Risiko eines PSA-Rezidivs nach einer perkutanen Strahlentherapie liegt für Patienten in dieser Niedrigrisikogruppe bei etwa 2-18% innerhalb von 5-10 Jahren (Al Mamgani et al. 2010, Dearnaley et al. 2016, Lee et al. 2016).

Tabelle 1: Risikoklassifizierung (D' Amico)

Die Risikoklassifizierung nach D'Amico	
Niedriges Risiko:	PSA < 10ng/ml und Gleason Score ≤ 6 und Kategorie cT1- T2a (siehe auch RTOG Protokoll 0415-Selektionskriterien).
Mittleres Risiko:	kein hohes Risiko und Vorliegen von mindestens einem der Risikofaktoren: PSA >10 - 20 ng/ml, Gleason Score = 7, oder cT2b.
Hohes Risiko:	Vorliegen von mindestens einem der Risikofaktoren PSA > 20 ng/ml, Gleason Score > 8, cT2c, cT3,
Lokal fortgeschrittene Karzinome, sehr hohes Risiko:	cT3b-cT4, cN0, cM0

Für die fortgeschrittenen Stadien ist trotz erhöhter Heilungschancen eine deutlich höhere Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate zu beobachten. Risikofaktoren sind die schlechte histopathologische Differenzierung oder eindeutlich erhöhter prätherapeutischer PSA-Wert im Serum (>30 ng/ml) (Sands et al., 1995; Zagarset al. 1995). Durch die frühzeitige Kombination der Strahlentherapie mit einer Hormonentzugstherapie kann das Gesamtüberleben dieser Patienten verbessert werden (Bolla et al.,1997; Cellini et al., 1997).

Im postoperativen adjuvanten Setting liegen in der recherchierten Literatur verschiedene randomisierte Studien zur Fragestellung des Nutzens einer unmittelbaren Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom vor (Thompson et al. 2006 und 2009, Bolla et al. 2005, Wiegel et al. 2009, Swanson et al. 2005 und 2008).

Die Einschlusskriterien für die postoperative Strahlentherapie sind in den Studien unterschiedlich. Das Überleben nach 5-10 Jahren ohne PSA-Rezidiv wird durch die adjuvante Strahlentherapie der Prostataloge bis zu einer Gesamtdosis von 60-64 Gy in konventioneller Fraktionierung in den

verschiedenen Studien signifikant verlängert. In der EORTC-Studie wurde die Zeit bis zum klinisch oder biochemisch nachweisbaren Rezidiv signifikant verlängert, nicht aber das Gesamtüberleben. Dabei war der Behandlungseffekt tendenziell nach einer R1-Resektion und damit einem sehr hohen Lokalrezidivrisiko grösser als nach einer R0-Resektion (Bolla et al. 2005 und 2012). Ein tendenzieller Vorteil bezüglich des metastasenfreien Überlebens als primärer Endpunkt durch die adjuvante Strahlentherapie wurde im Langzeitverlauf in der nordamerikanischen SWOG-Studie bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,2 Jahren gefunden (Swanson et al. 2007). Ein überzeugender Vorteil auf das Gesamtüberleben wurde auch in dieser Studie zur alleinigen adjuvanten Strahlentherapie nach Prostatektomie nicht gefunden (Zakeri et al. 2013).

Zur Strahlentherapie plus Hormonentzugs- bzw. antiandrogener Therapie als Salvage-Maßnahme beim PSA-Rezidiv nach Prostatektomie existieren zwei Studien.

In der open-labeled, randomisierten Studie von Carrie et al., wurde bei Patienten mit pT2-pT4a Stadium und PSA 0.2 bis 2.0 ng/ml nach Strahlentherapie mit Hormonentzug (Goserelin) eine Verbesserung des Überlebens ohne Tumorprogress im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie nachgewiesen (Carrie Lancet Oncol 2016). In der Studie von Shipley et al. 2017 wurde bei Patienten mit PSA-Rezidiv (Werte von 0.2 – 4ng/ml) und pT2 (R1-Resektion) oder pT3 ein Gesamtüberlebens-Vorteil durch die simultan zur Radiatio über insgesamt 24-Monate applizierte antiandrogene Therapie mit Bicalutamid nachgewiesen (Shipley et al. 2017).

1.2 Dosis-Eskalation und Toxizität

Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Strahlentherapie ist die genaue Lagerung des Patienten mit exakter Repositionierung der Patientenorgane bei jeder Fraktion vor die Strahlungsfelder. Insbesondere systematische, aber auch zufällige Fehler können sich auf die klinischen Ergebnisse auswirken. In großen randomisierten Studien zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms konnte eine signifikante Abhängigkeit der Tumorkontrollraten nach Strahlentherapie von der applizierten Gesamtdosis nachgewiesen werden.

Die Genauigkeit der Radiotherapie hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) erlaubt es, die Fluenz innerhalb des Strahlenfeldes zu variieren und den Hochdosisbereich sehr konformal an konvex oder auch konkav begrenzte Zielvolumina anzupassen. Die Tumoren werden aus mehr als 5 Richtungen bestrahlt. Die Strahlendosis im Zielvolumen konnte dadurch weit über den Bereich der klassischen 64-72 Gy erhöht werden. Ein signifikanter Vorteil durch Dosiseskalation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens konnte nachgewiesen werden (Pollack et al. 2002, Dearnaley et al. 2007, Kuban et al. 2008, Peeters et al. 2008). In einer retrospektiven Analyse einer randomisierten Studie aus dem MD Anderson Cancer Center vermindert sich das Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben, durch die Steigerung der Dosis von 70.2 auf 79.2 Gy bei Patienten mit intermediärem Risiko oder hohem Risiko (Kuban et al. 2011), nicht aber die Gesamtsterblichkeit. Dies könnte daran gelegen haben, dass auch sieben Jahre nach der Therapie erst 3 Prozent der Patienten am Prostatakrebs gestorben waren. Bei der exploratorischen Auswertung des Krebsregisters National Cancer Data Base der USA fanden sich bei 16714 Patienten mit intermediärem Risiko und 13538 Patienten mit hohem Risiko jedoch deutliche Hinweise eines lebensverlängernden Effektes durch Dosiseskalation mit Hazard Ratios von 0.84 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0.80-0.88) und 0,82 (95%CI: 0.78-0.85) (Kalbasiet al. 2015).

Zusammenfassend kann man daraus ableiten, dass eine Dosiserhöhung um 2 Gy bei Tumoren mit intermediärem Risiko zu einer Zunahme der 7-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten um 7.8% und bei Tumoren mit hohem Risiko um 6.3% führt.

Gleichzeitig konnte eine Schonung von Risikoorganen wie Urethra, Rektum und Harnblase erreicht werden. In der Metaanalyse aller randomisierten Studien zur Dosiseskalation von Viani et al. 2009 waren die gastrointestinalen Spättoxizitäten signifikant erhöht, während die urogenitalen Spättoxizitäten nicht signifikant erhöht waren (s. Tab. 2). Dabei waren Techniken 3D-konformaler Strahlentherapie (z.B. 4-Felder Box-Technik) eingesetzt worden.

Tabelle 2: Gastrointestinale/ Urogenitale Toxizität (RTOG)

Definition der gastrointestinalen (GI) / urogenitalen (UG) Toxizität (nach RTOG)		
Graduierung	**GI**	**UG**
Grad 1	< 5 Stühle/Tag, geringer Blut- oder Schleimabgang, geringe Bauchkrämpfe.	Mikrohämaturie, geringe Schleimhautatrophie und Teleangiektasien
Grad 2	reduzierte Stuhlkonsistenz und mehr als 5 Stühle/Tag, Bauchkrämpfe, vermehrter Schleim und zeitweiliger Blutabgang	Moderate Pollakisurie (>1/h), gelegentliche Makrohämaturie, zahlreiche Teleangiektasien
Grad 3	massiv vermehrte wässrige Stühle, operationsbedürftige Stenosen, transfusionspflichtige Blutungen	schwere Pollakisurie (<1/h), schwere Dysurie, häufige Hämaturie, Harnblasen-kapazität unter 150 ml
Grad 4	Perforationen, Fisteln, lebensbedrohliche Blutungen, Nekrosen	Perforationen, Fisteln, schwere hämorrhagische Zystitis, Harnblasenkapazität unt er 100 ml
Grad 5	jede tödliche Komplikation	jede tödliche Komplikation

In der umfangreicheren Metaanalyse von Yu et al. (2016) wurde die Superiorität von IMRT gegenüber 3D-konformaler-RT im Hinblick auf eine Toxizitäts-Reduktion geprüft. Die verschriebene Dosis lag zwischen 70–85.3 Gy in der

IMRT-Gruppe und 55.8–84.8Gy in der Gruppe mit 3D-konformaler Strahlentherapie (3D-CRT). Durch IMRT konnte vor allem eine Senkung der akuten Grad 2-4 gastrointestinalen (RR = 0.59, 95%CI (0.44, 0.78)) Toxizität erreicht werden. Ebenso wurde eine Reduktion der Grad 2-4 gastrointestinalen Spättoxizität in allen Studien geprüft (RR = 0.54 ,95%CI (0.38, 0.78)). Diese war signifikant, sowohl nach Subgruppen-Analyse im ersten Jahr aber auch in den Jahren 5-10. Chronische rektale Blutungen wurden ebenfalls durch IMRT vermindert (RR = 0.48, 95%CI (0.27, 0.85)). Die akute rektale Toxizität sowie auch die urogenitale Spättoxizität waren für beiden Strahlentherapie-Techniken identisch. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle (RR = 1.17, 95% CI (1.08, 1.27)), allerdings ohne signifikante Besserung des Gesamtüberlebens (RR = 1.07, 95%CI (0.96, 1.19)).

1.3 IGRT und Adaptive Strahlentherapie

In der Ära der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT-Image guided Radiotherapy) ist eine hohe Genauigkeit bei der täglichen Bestrahlung durch die Anwendung bildgebender Verfahren zur Patientenpositionierung unmittelbar vor jeder einzelnen Fraktion zu erzielen. Ohne Bildführung wird der Patient bei jeder Bestrahlungssitzung anhand definierter externer Markierungen (z.B. auf der Haut oder auf der Maske) in Bestrahlungsposition gebracht. Diese Markierungen wurden anhand einer einmaligen Bildgebung vor Beginn einer Strahlentherapieserie, z.B. dem Bestrahlungsplanungs-CT, festgelegt. Die Korrelation dieser äußeren Marken mit der Prostataposition können im Einzelfall im Laufe einer Bestrahlungsserie sehr ungenau sein und die resultierende Abweichung von „Ist“ und „Soll“-Position der Prostata kann mehr als 1.5 cm betragen (Herman et al. 2003, Millender LE et al.Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004: 5-10). Dies kann bei der Therapieplanung durch Einführung eines Sicherheitssaumes um den Tumor berücksichtigt werden. In der Konsequenz erhält jedoch ein Gebiet, welches erheblich größer als der eigentliche Tumor ist, die geplante Zieldosis.

Die verschiedenen strahlentherapeutisch relevanten Volumina (klinisches Zielvolumen, Planungszielvolumen, Behandlungsvolumen) wurden durch die ICRU 62 definiert (ICRU 1999). Um zufällige und systematische Positionierungsfehler, u.a. durch Bewegungen des Tumors bzw. Prostata (gross tumor volume, GTV) verursacht, zu kompensieren, wird um das klinisch definierte Zielvolumen (clinical target volume, CTV) typischerweise ein Sicherheitsabstand („safetymargin“, Sicherheitssaum) hinzugefügt; das resultierende Volumen wird Planungszielvolumen (PTV) genannt.

Im ICRU Report 83 wurde dann der Begriff "adaptive Strahlentherapie" definiert als die Möglichkeit Änderungen in Position, Morphologie und Physiologie (z.B. Atmung, Tumoransprechen, Tumorbewegung, Gewichtsabnahme) zu bestimmen und die Strahlentherapie an diese Änderung anzupassen.

Jedoch wird nach Möglichkeiten der Reduktion der Sicherheitssäume zur Schonung von Rektum, Blase und der Schwellkörper des Penis gesucht. Dies

wird durch die bildgesteuerte Strahlentherapie mittels planarer Projektionsradiographie oder in jüngerer Zeit mittels Cone-Beam CT (CBCT) oder MRT auf dem Behandlungstisch des Linearbeschleunigers unterstützt.

Je besser eine tägliche Positionierung gelingt, desto kleiner kann der zusätzlich nötige PTV-Saum um den Tumor sein. Die planare Bildgebung, mit einer in den beweglichen Teil des Bestrahlungsgerätes (Gantry) integrierten Röntgenquelle mit Strahlungsenergien im kV- oder MV-Bereich, ist dann ein zuverlässiges Werkzeug zur schnellen und verlässlichen Bildgebung, wenn ausschließlich knöcherne Strukturen oder die Position von intraprostatischen Goldmarkern beurteilt werden müssen. Eine dreidimensionale Bildgebung kann auf der Basis von helikalem oder Cone Beam CT mit kV-Photonenexposition am Beschleuniger realisiert werden. Diese Verfahren gehen mit einem höheren Informationsgehalt (Weichteilkontrast, 3D-Darstellung) einher. Es können auch Deformationen der Prostata, Lageabweichungen der Samenblasen und differente Füllungszustände von Blase und Rektum beurteilt werden.

Vergleichende Untersuchungen zur Bildführung mittels Goldmarkern oder Cone Beam-CT's zeigen bezüglich der Beurteilung der Lage der Samenblasen Nachteile der Goldmarker, bezüglich der Lage der Prostata jedoch keine signifikante Unterschiede auf (Barnez et al 2011, Moseley et al 2007, Owen et al. 2011, Goff et al 2017). Mittels CBCT wurde nachgewiesen, dass es von täglicher Fraktion zur Fraktion zu deutlichen Deformationen der Prostata kommen kann (Maund et al. 2014, Palombarini et al. 2012, Pawloski et al. 2012, Boda-Heggemann et al. 2011). Li et al. 2017 fanden, dass bei 22 von 84 Fraktionen, bei denen die initiale Positionierung der Prostata nach Goldmarkern durchgeführt wurde, eine Verbesserung der Abdeckung des Zielvolumens oder eine Reduktion der Rektumbelastung mit dem Cone-beam-CT erreicht werden konnte.

Fiducial Markers und tägliche 2D-kV Bildgebung

Transrektal werden zwei bis vier Goldmarker (Länge 7 mm, Durchmesser 0,9 mm) ultraschallgestützt in die Prostata implantiert. Durch die Lokalisierung der

Goldmarker im Planungs-CT, bei der Simulation und der täglichen Therapie können die Bestrahlungskoordinaten mit größter Präzision an die aktuelle Prostataposition angepasst werden (Organ-Tracking). Vor jeder Behandlung werden orthogonale planare Kontrollaufnahmen (kV) durchgeführt und mit der gespeicherten Referenzaufnahme verglichen. Abweichungen der Lage der Prostata von ihrer Referenzposition werden so zuverlässig erkannt und noch vor der Bestrahlung (online-Verfahren) korrigiert. Nachteile dieser Methode sind deren Invasivität. Auch ist die Migration der Goldmarker während der Bestrahlungsserie beschrieben worden.

Tägliche Kontrolle mittels Cone Beam CT

Durch das CBCT ergibt sich die Möglichkeit einer Volumenrekonstruktion mit der dreidimensionalen Darstellung der Knochen- und Weichteilanatomie in transversalen, koronaren und sagittalen Schichten. Mit diesen Rekonstruktionen ist es möglich, das Zielvolumen unmittelbar vor der Behandlungssitzung zu lokalisieren und den Patientenbasierend auf dem Vergleich von CBCT und Bestrahlungsplanungs-CT korrekt zu positionieren. Auch kann das Planungs-CT elastisch auf das Cone-Beam CT deformiert werden und die Abweichungen von Ist- und Soll-Position der verschiedenen Organe und Zielvolumina im Becken quantifiziert werden.

Abweichungen der Zielposition können so vor jeder Behandlungsfraktion visualisiert und sofort korrigiert werden (online-Verfahren) oder der Sicherheitsabstand kann an die im Verlauf der Therapieserie geschätzte Charakteristik der Zielbewegung angepasst werden (Offline-Verfahren). Eine ungünstige Blasenfüllung oder Rektumballonlage kann vor der Bestrahlung identifiziert und korrigiert werden.

Insbesondere bei der Behandlung von Prostatakarzinomen konnte durch die Einleitung der IGRT der PTV-Sicherheitssaum in vielen Behandlungsserien von 10mm auf ≤5mm reduziert werden (Crehange et al 2012, Maund et al. 2014). In diesen Studien wurde die Präzision der täglichen Bestrahlung mittels CBCT

kontrolliert. Die Reduktion des Sicherheitssaumes von 10mm auf ≤5mm führte nicht zur Änderung des biochemischen Progressionsfreien-Überlebens.

1.4 Bildregistrierung (Rigide und Elastisch) für die Adaptive Strahlentherapie

Eine Bildregistrierung bedeutet die Anpassung von zwei Bild-Datasets in einem gemeinsamen Koordinatensystem mittels Abbildung von einem Set auf das andere (Abb. 1 und 2). Die Abbildung wird voxelweise durchgeführt. In der Strahlentherapie handelt es sich oft um ein “Treatment Image Set” sowie ein “Planning Image Set”.

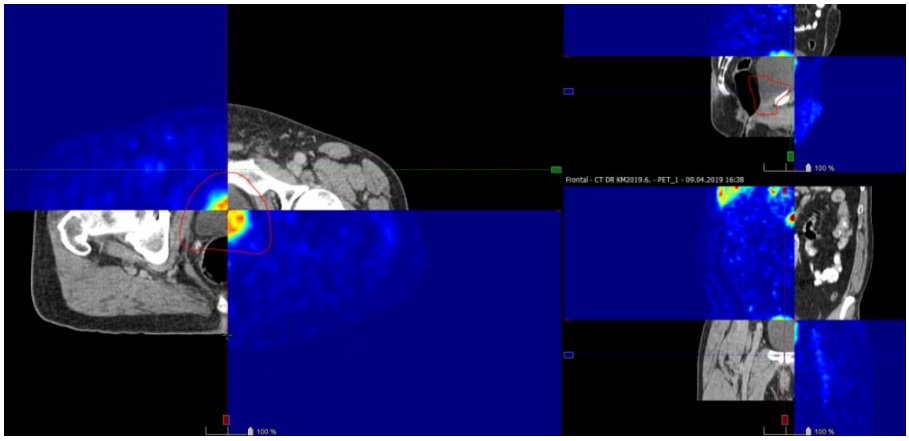

Abb.1: Überlagerungsansicht CT und PET

(Strahlentherapie - Uniklinik Essen)

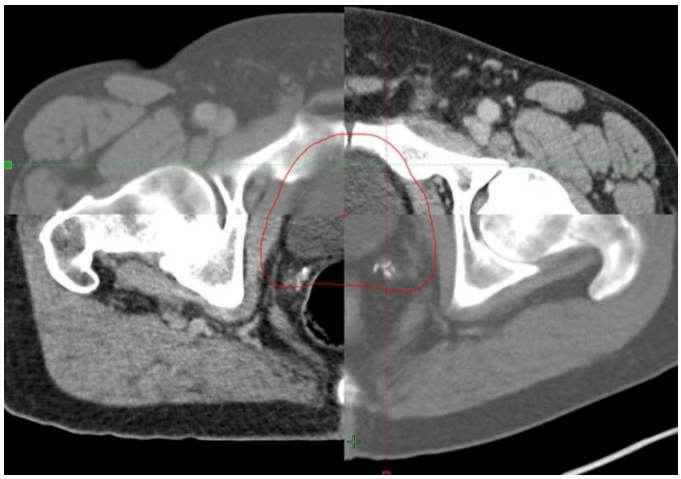

Abb.2: Korrigierte Überlagerungsansicht

(Strahlentherapie - Uniklinik Essen)

Die zwei am häufigsten angewendeten Registrierungen sind:

a) Rigide Registrierung

Bei der rigiden Fusion wird die Abbildungsrelation durch einen Translationsvektor in den drei Raumrichtungen und einen Rotationsvektor um die drei Raumwinkel definiert. Somit werden sechs Freiheitsgrade zur Definition und Korrektur von Abweichungen benützt. Alle Voxel werden gemeinsam nach dem gleichen 6D Vektor transformiert.

b) Elastische Deformation

Die elastische Deformation nutzt die Oberfläche oder zusätzlich auch innere Strukturen des Patienten oder Signalintensitätsgradienten innerhalb des Patienten um die aktuelle Bildserie mit einer vorherigen abzugleichen. Hierbei kann jedes Voxel durch einen anderen Vektor auf das Referenzbild transformiert werden. Eine weitere Klassifikation der deformierten Registrierung ist die parametrische oder model-based (wie z.B. B-spline, thin-plate spline und linear elastic finite element), und nicht-parametrische Registrierung (z.B. optical flow, viscous fluid).

Bewegungen innerer Organe zwischen Behandlungsfraktionen findet man vor allem im Becken- und Abdominalbereich. Die Lage des Darms durch peristaltische Bewegungen und Gastransport kann sich innerhalb von Minuten verändern, während sich das Darm und Blasenvolumen abhängig von der Nahrungsaufnahme ändert. Misst man die Lage der inneren Organe von Fraktion zu Fraktion, so kann man davon ausgehen, dass zwei aufeinanderfolgende Deformationszustände praktisch nicht korreliert sind. Auch die Prostata deformiert sich nicht-rigid (wegen z.B. der rektalen Füllung oder des unterschiedlichen endorektalen Ballon-Volumens) relativ zur Knochenstruktur um bis mehrere Millimeter.

In der Studie von Mayyas et al. wurden 200 CBCT-Images für 10 Patienten in der Planungs-CT-Images mittels B-spline elastische Registrierung angepasst. Die Deformation der Prostata vor allem ventral war 10mm, 5mm und 3mm in

1%, 17% und 76% der Fälle. Die Samenblasendeformation (vor allem dorsal) war die größte: >5 mm und>3 mm in 7.5% und 44.9% der Fälle. Ähnliche Studien überprüften dieser Deformationen (Nichol et al. 2007, Sehrawat et al. 2012). Auch die Rotation, die dominant in der mediolateralen Richtung ist, wurde ausführlich analysiert (Amro et al. 2013, Grafet al. 2012, Shanget al. 2013).

Elastische Deformationsverfahren zur Anpassung von Cone-beam-CT's mit inter- oder intrafraktionellen Organdeformationen sind notwendig. Planungsprogramme wie z.B. SmartAdapt von EclipseTM (Varian, USA), Pinnacle 16.0 (Philips, Holland), ProSoma (MedCom), MIM Maestro (MIM, USA), ImSimQA TM (OSL, England), ANACONDA (RaySearch Laboratories, USA), syngo.via RT Image Suite (Siemens, Deutschland) bieten elastische Deformation als Medizinprodukt an (Abb. 3).

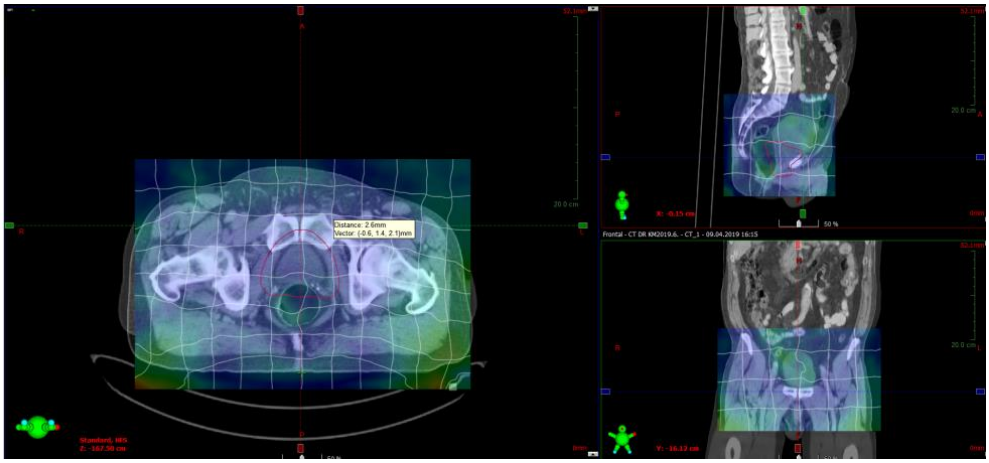

Abb.3: Elastische Deformation bei einem Patient mit Prostatakarzinom mit Rektumballon (Strahlentherapie - Uniklinik Essen)

1.5 Rektumballon

Eine Distanzierung der Rektumhinterwand sowie auch eine Reduktion der Dosisbelastung an der Rektumhinterwand können durch einen „Rektum-Ballon“ erzielt werden. Schon in der Arbeit von Shipley et al. in 1979 wurde eine endorektale Ballon-Anwendung beschrieben. Verschiedene endorektale Ballons wurde in der Literatur beschrieben, wie z.B. der von Medrad für MRT, der Ballon für Kolonkontrasteinlauf von Nordmann und EZ-EM, sowie Caddy™.

Die rektale Immobilisierung wurde in mehreren Studien untersucht. In der Analyse von Wang et al. (2011) wurde die Superiorität eines endorektalen Ballons im Sinne einer Reduktion der 3D-intrafraktionellen Prostatabewegung geprüft. Stuhl und Flatulenz (insbesondere ventral gelegen) können die intrafraktionelle Prostatastabilität beeinflussen (Wang et al.2014). D‘ Amico et al. untersuchten die intrafraktionelle Abweichung durch CT-Aufnahmen im Intervall von 1 Minute mit und ohne endorektalen Ballon. Eine Immobilisierung der Prostata war möglich und die interfraktionelle Bewegung wurde von 4mm zu <1mm reduziert. In der aktuellsten Studie von Joo et al. (2016) wurden 1348 CBCTs von 46 postoperativ bestrahlten Patienten analysiert. Die intrafraktionelle Prostatabewegung konnte mit einem Sicherheitssaum (PTV) von 5mm deutlich limitiert werden. Im Bereich der Samenblasen wurde jedoch gezeigt, dass die Dosis-Erfassung nach Anwendung von 3.0mm Sicherheitssaum bei fortgeschrittenen Fällen inadäquat war. Eine Erweiterung der Margins oder Optimierung der Organ-Immobilisierung (z.B. mittels Rektum-Ballon) wurde empfohlen (Melancon et al. 2007).

Ein weiterer erwähnenswerter Punkt in einigen Studien war die Toxizitätsanalyse nach Anwendung unterschiedlicher Image-Guidance-Konzepte. In der retrospektiven Studie von Wortel et al. (2017) wurde nach hypofraktionierter Strahlentherapie die gastrointestinale Toxizität und die anorektale Dosis in vier onkologischen Zentren analysiert. Von 572 Patienten erhielten 85 einen Rektumballon. Eine deutliche rektale Toxizitätsreduktion im Hinblick auf Inkontinenz, Diarrhoe, Blennorhoe und Unwohlsein wurde bei den mit Rektumballon bestrahlten Patienten beobachtet. Im Gegensatz zu diesen

Studien, zeigen andere Analysen keine Minderung der rektalen Toxizität. Es wurden keine dosimetrischen Konsequenzen nach Anwendung von IMRT und drei unterschiedlichen endorektalen Ballon-Volumen beobachtet (van Lin et al. 2005).

1.6 Strahlenbiologische Grundlagen (TCP/NTCP/γ_{50}/EUD)

Ein optimales therapeutisches Verhältnis aus Nutzen und Risiko ist einerseits abhängig von der Dosisverteilung im Tumor und anderseits vom Ausmaß der Belastung der umgebenden kritischen Normalgewebe. Es existiert eine nicht lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Dosisverteilung in einem Organ und dem Effekt einer Strahlentherapie. Hermann Holthusen beschrieb bereits 1936 diesen Zusammenhang:

a) die Tumor Control Probability (TCP) hängt von der homogen-applizierten oder biologisch effektiven Dosis im Tumor ab.

b) die Wahrscheinlichkeit normale Gewebe zu schädigen (Normal Tissue Complication Probability) hängt ebenfalls von der Dosis bei homogener Dosisverteilung ab; bei inhomogener Dosisverteilung wurde das Konzept der Effektiven uniformen Dosis eingeführt, der Dosis, die bei homogener Bestrahlung den gleichen Effekt auf den Tumor oder das Risikoorgan hat wie die inhomogene Bestrahlung. Zur Bewertung von Über und Unterdosierungen im Zielvolumen gibt es Modelle, die auf Zellüberlebenskurven zurückzuführen sind (Niemierko et al. 1993 und 1997). Die EUD ist dabei definiert als diejenige homogene Dosis, die zur selben Überlebensrate von klonogenen Zellen führt, wie die inhomogene Dosisverteilung. Weiter gibt es allgemeinere empirische Interpolationsmodelle, deren Parameter für bestimmte Organe aus klinischen Studien abgeschätzt werden müssen (Deasy 2002, Ghilezan 2004). In Realität gibt es keine Tumoren mit homogener Strahlensensibilität, aber auch keine homogene Dosisverteilung.

Bei der Abwägung von Nutzen und Risiko gibt es häufig eine Dosis, bei der die Wahrscheinlichkeit einer Tumorkontrolle ohne schwere Nebenwirkungen optimal ist (siehe Abb.4). Diese Optimiert die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle ohne schwere Nebenwirkungen.

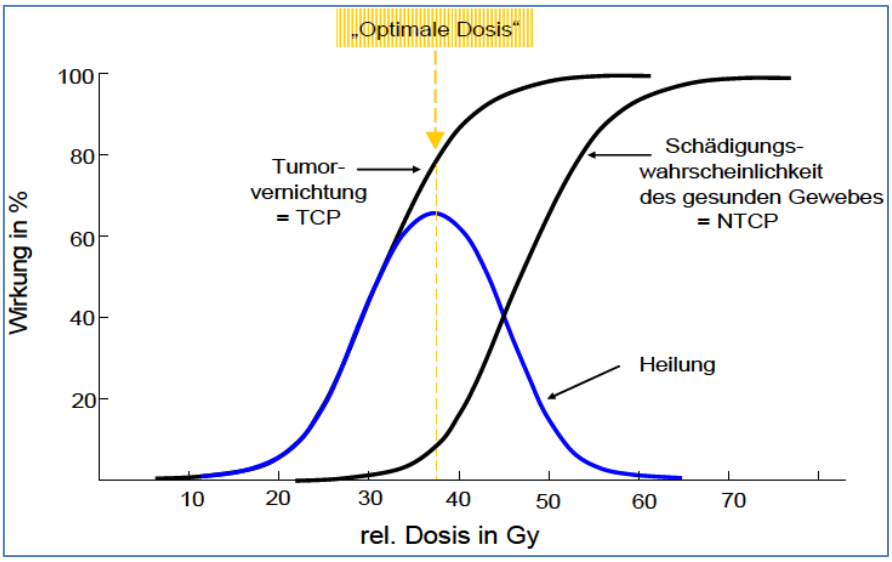

Abb.4: Sigmoidale Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit von Tumorkontrolle (TCP) und der Schädigungswahrscheinlichkeit (NTCP) von der Dosis

Nach der Poisson-Statistik kann die Wahrscheinlichkeit, dass alle klonogenen Zellen eines Tumors vernichtet werden nach folgender Formelbestimmt werden:

$$(1) \qquad TCP = exp\,[-N.\ p_s \cdot (D)]$$

wobei N der Anzahl der initalen klonogenen Zellen entspricht und $p_s(D)$ der Anteil der überlebenden Zellen nach Anwendung einer Dosis D ist (Warkentin et al. 2004)

Die Dosisabhängigkeit des zellulären Überlebens von Tumoren kann durch das linear-quadratische Modell beschrieben werden:

$$(2) \qquad p_s\,(D) = exp[-\alpha D - \beta D^2]$$

D_{50} (oder TCD50) ist die Dosis, die bei 50% des Patientenkollektivs zu einer lokalen Kontrolle des Tumors führt und γ_{50}die Steigung dieser sigmoidalen Dosis-Response-Kurve bei der Dosis D_{50}. Insgesamt gibt der γ-Wert den prozentuellen Anstieg der TCP bei einem Anstieg der Dosis von 1% an. Der γ_{50}-Wert liegt für Patientenkollektive mit verschiedenen Tumorentitäten bei definitiver Radiotherapie zwischen 0.9-4 (Quantec). D_{50}und γ_{50} sind spezifisch für die einzelnen Organe und können aus klinischen Daten berechnet werden. Je homogener ein Tumor ist, desto steiler ist die Kurve und desto größer ist die γ_{50}.

$$TCP = (½)^{\Sigma i,\, vi \cdot exp[2\gamma_{50} / \ln 2\,(1-D/D50)]}$$

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

In diese Studie wurden zwischen August 2017 und Mai 2018 16 konsekutive Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen. Acht Patienten davon wurden definitiv und acht postoperativ bestrahlt. Diese Studie wurde von der Ethikkomission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums bewertet, ein positives Votum liegt vor (AZ 18-8359-BO).

2.2Methodik der Untersuchung und statistische Analyse

Das PTV wurde als 6-7mm ventrale/laterale und 6 mm dorsale Expansion der Prostata definiert. Der Rektumballon wurde nach Gel-Benetzung ins Rektum eingelegt und mittels einer Spritze mit Luft gefüllt. Es wurden kleine Rektumballons mit 75 ml Volumen (10 cm Länge, 3,6 cm Durchmesser) und größere Rektumballons mit 125 ml Volumen (13,5 cm Länge und 4,6 cm Durchmesser) verwendet. Anschließend wurde der Ballon minimal zurückgezogen bis zum Wiederstand vom M. sphincter ani externus. Die IGRT erfolgte mittels täglicher dosis-reduzierter Cone Beam CTs (125 KV, CTDI Wert 1,5 mGy), die automatisiert innerhalb einer engen ROI (region of interest) um die Prostata (inklusiv ventraler Hälfte des Rektumballons nach dorsal, Symphysis pubis nach ventral, Bulbus penis kaudal, das periprostatische Gewebe und den Muskulus obturatorius internus nach lateral, sowie die Samenblasen nach kranial) mit dem Planungs-CT rigide automatisch registriert wurde. Der Korrekturvektor mit je drei Freiheitsgraden für die Translation und Rotation wurde dann zur Korrektur zu einer Tischverfahrung mit 6 Freiheitsgraden herangezogen. Auf Grundlage dieses "Online Matches" wurde offline eine Bildregistrierung des Planungs CT’s auf das Cone-beam CT mittels elastischer Deformation im Eclipse TM Modul SmartAdapt V13.5 durchgeführt. Über das berechnete Deformationsvektorfeld wurde für jeden Patienten die CTV-Kontur in das täglichen Cone-beam-CT propagiert (CTV_{CBCT}) und zur Analyse ins Planungs-CT herüberkopiert. Es wurde eine Serie von Evaluations-PTV‘s mit isotropen Expansionssäumen von 2-12mm (Schrittweite 1mm) um das CTV generiert (PTV_{xmm}). Auch das residuale Volumen der einzelnen

CTV_{CBCT} außerhalb dieser PTV_{xmm} im Überlappungsbereich Rektum+5mm wurde ermittelt.

Eine dosimetrische Bewertung von Unterdosierungen im Zielvolumen erfolgte durch Berechnung der Überlebensraten in den Voxeln dieser residualen Volumina bei jeder Fraktion unter Verwendung des Dosisgradienten außerhalb des PTV und einer Fraktionierungssensitivität der Prostatakarzinomzellen von α/β=2Gy. Das Absinken der Tumorkontroll-wahrscheinlichkeit (TCP) durch diese unterdosierten Volumenanteile außerhalb von PTV_{xmm} wurde für ein Standardszenario einer Prostata von 30ml Gesamtvolumen mit 10^8 klonogenen Zellen (Suit, 1992) unter Annahme von TCP=80% bei 39Fraktionen mit 2Gy homogen in der Prostata nach Bestimmung der äquivalenten uniformen Dosis (EUD) bei jeder Fraktion berechnet (Niemierko, 1997). Es wurde auch angenommen, dass die Tumorzellen sich auch in der peripheren Zone der Prostata befanden und gleichmäßig im gesamten CTV verteilt waren.

Die Dosisverteilung in den deformierten CTV_{CBCT} und in weiteren isolierten Punkten im CTV wurden in der initial berechneten Dosisverteilung evaluiert. Hierbei wurde die statischen Dose-Cloud-Approximierung vorausgesetzt, die postuliert, dass die Photonendosisverteilung nicht von geringen anatomischen Änderungen im Patientenkörper abhängt (Unkelbach et al. 2009).

Es wurde auch für jede Fraktion mittels EUD (deformiert und auf dem Planungs-CT) die relative Überlebenswahrscheinlichkeit der Tumorzellen in allen CTV_{CBCT} im Vergleich zum Planungs-CTV berechnet. Mittels dieser ‚Surviving-Fraction'-Analyse konnte nach der Poisson-Statistik der TCP-Abfall für die gesamte Bestrahlungsserie durch alle positionellen Abweichungen geschätzt werden.

Noch ein wichtiger Parameter dieser Analyse war die Dosis-Berechnung an dem Punkt im CTV mit der größten Positionsabweichung nach dorsal über alle CTV_{CBCT} unter Verwendung des Dosisgradienten außerhalb des CTV nach dorsal. Gerechnet war diese Dosis für das Spektrum 2-12mm Margin. Unter einem Worst-Case-Szenario wurde angenommen, dass der am weitesten dorsal gelegenen Punkt immer ein und derselber Punkt am dorsalen Rand des

PTV war. Lag der posteriorste Punkt innerhalb des PTV, dann wurde die relative Dosis mit 100% angenommen. Der PTV-Saum, der für eine Mindestdosis von 95% am Worst-Case-Point benötigt wurde, wurde linear aus den kumulierten Dosen am Worst-Case-Point und den benachbarten PTV Säumen mit x und x+1 berechnet. Die kumulierten Dosen am Worst-Case-Point war für den PTV-Saum mit x mm<95% und für den Saum mit x+1 mm >95% der Verschreibungsdosis.

Anschließend wurde eine empirische Verteilungsfunktion für die beiden Funktionsparameter EUD (i,j) und Volumen (i,j) von CTV_{CBCT} außerhalb des 2mm Sicherheitssaumes mittels Vergleich vom CBCT der i-ten Fraktion und Planungs-CT des j-ten Patienten generiert. Es wurde die Prozedur ‚NPAR1WAY' von SAS (SAS Institute, Cary NC) verwendet. Mit dem gleichen statistischen Tool wurden die Dispersions-Tests von Kruskal Wallis und Siegel-Tukey zum Vergleich der Lokalisierung und Verteilung dieser Parameter von unterschiedlichen Patienten untersucht. Korrelationen unter Parametern und Kovarianz-Analysen erfolgten mit den Prozeduren CORR und GLM (SAS). Die Zeitreihenanalysen wurden mit den Prozeduren ARIMA und SPECTRA (SAS) durchgeführt.

Zur Anonymisierung wurden Patienten-Identifikationen durch Zufallszahlen zwischen 0 und 9999 ersetzt (Proc rand (SAS)).

3. ERGEBNISSE

Die folgenden Tabellen stellen die Charakteristika der bestrahlten Patienten dar:

Tabelle 3a: Patientencharakteristika unter definitiver Strahlentherapie

Patienten mit Prostatakarzinom unter definitiver Strahlentherapie	
Alter (median, range) [J]	73.4 (57.0 – 80.3)
PSA vor Radiatio (≤10,>10 - 20, >20 ng/ml)	3 / 3 / 2
cT1b / cT1c /cT2a / cT2b-c	1 / 4 / 1 / 2
Gleason-Score 6 / 7a / 7b / 8+	2 / 5 / 0 / 1
EndokrineTherapie (ja /nein)	4 / 4
Risiko Gruppe (niedrig, mittleres, hoch)	1 / 5 / 2
CTV (median, range) [cm^3]	78.0 (41.1 – 133.1)
Harnblase-Volumen (median, range) [cm^3]	174.9 (104.3 – 460.1)
Darmrohr-Volumen (median, range) [cm^3]	67.8 (40.2 – 99.5)

Tabelle 3b: Patientencharakteristika unter postoperativer Strahlentherapie

Patienten mit Prostatakarzinom unter postoperativer Strahlentherapie	
Alter (median, range) [J]	68.1 (48.7 – 75.9)
pT2 / pT3a / pT3b	3 / 4 / 1
Gleason-Score 6 / 7a / 7b / 8+	2 / 4 / 1 / 1
EndokrineTherapie (ja /nein)	6 / 2
PSA Rezidiv / adjuvant / R1	6 / 2
CTV (median, range) [cm^3]	108.8 (56.8 – 153.1)
Harnblase-Volumen (median, range) [cm^3]	216.5 (134.9 – 536.8)
Darmrohr-Volumen (median, range) [cm^3]	60.7 (54.0 – 126.1)

Analysiert wurden 16 Patienten nach Alter, klinischer und pathologischer T-Klassifikation, präoperativem PSA-Wert, Gleason Score, Harnblase- und Darmrohr-Volumen, CTV-Volumen, endokriner Therapie (Ja/Nein) und postoperativem Status (adjuvant, PSA-Rezidiv, additive Therapie nach R1-Resektion). In der Tabelle 3a und 3b werden die vollständigen Daten aller Patienten repräsentiert.

Die Dosisexposition bei der Aufnahme der Cone-beam-CT's auf dem Behandlungstisch mit CTDI-Werten von 1.5 mGy waren nach visueller Inspektion für den on-line Abgleich mit dem Planungs-CT und für die elastische Deformation des Planungs-CT's auf das Cone-beam-CT des Tages ausreichend. Die Übereinstimmung der Luftkavitäten der Rektumballons von Planungs- und Cone-beam CT als Hochkontraststrukturen waren nach visueller Inspektion durchweg gut, ebenso die der knöchernen Beckenstrukturen.

Die definitiv bestrahlten Patienten bei erhaltener Prostata hatten mittlere und mediane Hausdorff-Abweichungen nach dorsal von unter 5 mm bis auf Patient 3969 mit einer medianen Abweichung von 7,5 mm. Die mittlere Abweichung in y-Richtung nach dorsal des Punktes im CTV mit der größten dorsalen Abweichung über alle Fraktionen betrug für die Patienten unter definitiver Strahlentherapie immer < 5 mm. Für die Patienten mit postoperativer Strahlentherapie und also fehlender Prostata wurden größere Abweichungen in den Hausdorff-Distanzen nach dorsal gesehen als bei den Patienten mit erhaltener Prostata (Tabelle 4, n1=226 Fraktionen bei 8 Patienten und definitiver Strahlentherapie und n2=263 Fraktionen bei 8 Patienten und postoperativer Strahlentherapie, $p<0.0001$, Wilcoxon Test). Dies kann durch die größere Deformierbarkeit des Prostatabettes durch unterschiedliche Blasenfüllung und Balloneinlage von Tag zu Tag bei Patienten nach Prostatektomie erklärt werden.

Die Abbildung 5 zeigt die kumulativen Häufigkeitsverteilungen der Hausdorff-Abweichungen des CTV_{CBCT} nach dorsal der 8 Patienten mit definitiver Strahlentherapie (a) und der 8 Patienten mit postoperativer Strahlentherapie

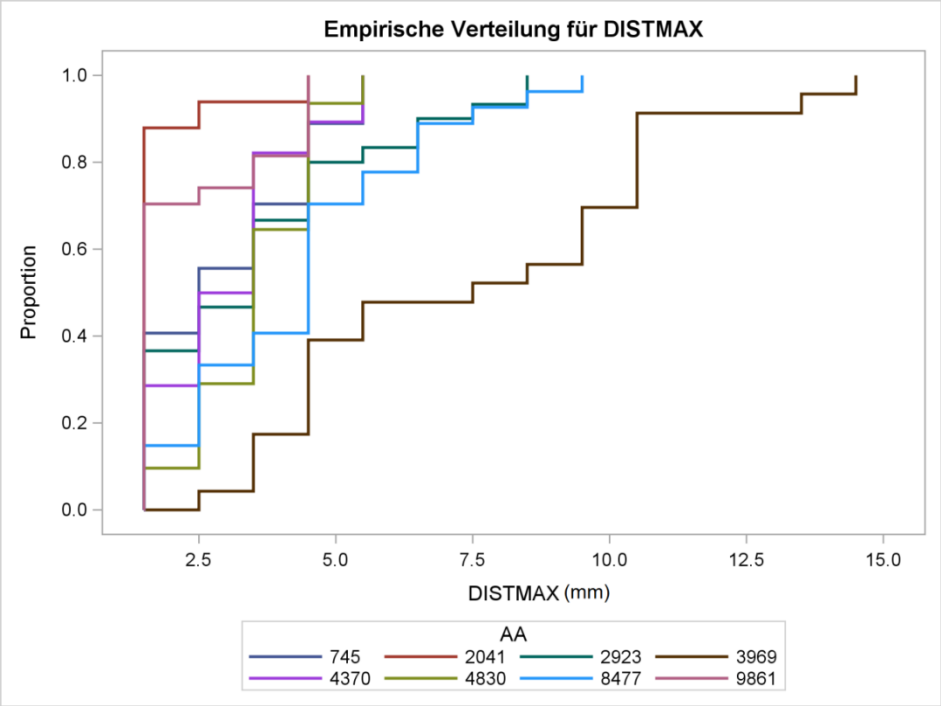

Abb 5 a). Kumulative Häufigkeitsverteilung der Hausdorff-Distanzen des CTV nach dorsal über alle Fraktionen für die definitiv bestrahlten Patienten

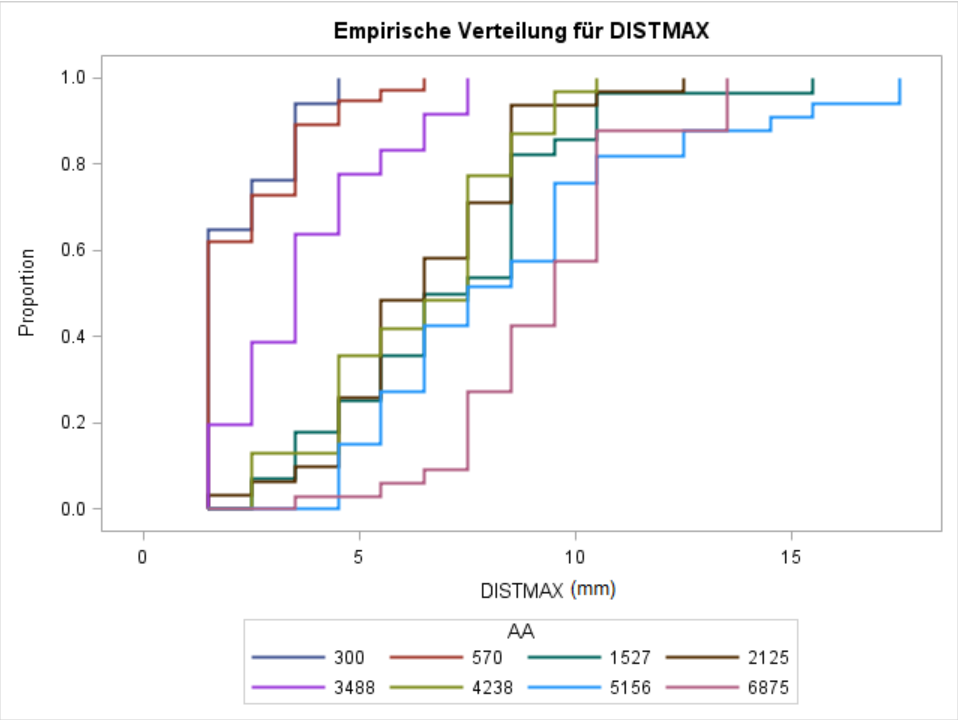

Abb 5 b). Kumulative Häufigkeitsverteilung der Hausdorff-Distanzen des CTV nach dorsal über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten

Tabelle 4: Maximale Abweichungen (Hausdorff-Abstand) und Verteilung dieser Abstände über alle Fraktionen

Patient Nr.	Anzahl von CBCT's	$Dist_{max,}$= maximaler Hausdorff Abstand zwischen CTV_{plan} und CTV_{CBCTi} über alle Fraktionen [mm] in y Richtung	$Dist_{max,}$= maximaler Hausdorff Abstand zwischen CTV_{plan} und CTV_{CBCTi} über die ersten 5 Fraktionen [mm] in y Richtung	Dist $0.1cc_{max}$= Saum um CTVplan so dass 0.1 cc von CTV_{CBCTi} außerhalb des Saumes ist [mm], Maximum über alle Fraktionen	Verteilung von Hausdorff Abständen zwischen CTV_{plan} und CTV_{CBCTi} für alle Fraktionen Mean[mm]	Verteilung von Hausdorff Abständen zwischen CTV_{plan} und CTV_{CBCTi} für alle Fraktionen σ[mm]	Verteilung von Hausdorff Abständen zwischen CTV_{plan} und CTV_{CBCTi} für alle Fraktionen 95% quantile[mm]
300	30-<35	4.5	3.5	2.5	2.1	1.0	4.5
570	35-<40	6.5	6.5	4.5	2.3	1.3	5.5
745	25-<30	5.5	4.5	3.5	2.9	1.5	5.5
1527	25-<30	15.5	8.5	13.5	7.2	2.9	10.5
2041	30-<35	4.5	2.5	3.5	1.7	0.8	4.5
2125	30-<35	12.5	8.5	10.5	6.6	2.4	10.5
2923	30-<35	8.5	3.5	6.5	3.5	2.2	8.5
3488	35-<40	7.5	4.5	5.5	3.8	1.9	7.5
3969	20-<25	14.5	14.5	12.5	7.6	3.6	13.5
4238	30-<35	10.5	7.5	8.5	6.4	2.3	9.5
4370	25-<30	5.5	5.5	3.5	3.0	1.3	5.5
4830	30-<35	5.5	5.5	4.5	3.5	1.1	5.5
5156	30-<35	17.5	9.5	14.5	8.7	3.7	17.5
6875	30-<35	13.5	10.5	12.5	9.5	2.3	13.5
8477	25-<30	9.5	8.5	7.5	4.4	2.2	8.5
9861	25-<30	4.5	4.5	1.5	2.2	1.2	4.5

Die maximale, nach 5 Fraktionen festgestellte Hausdorff-Abweichung nach dorsal korrelierte stark mit der maximalen Hausorff-Abweichung über die gesamte Serie (Spearman Korrelationskoeffizient r_s=0.85, p<0.0001). Die Verteilung des dorsalen Hausdorff-Abstandes wurde als Zeitreihenanalyse für zwei Patienten, jeweils ein Patient mit definitiver und einer mit postoperativer Strahlentherapie und mit der größten mittleren Hausdorff-Abweichung in dieser Gruppe in Abb.6 dargestellt. Diese sind Patient 3969 nach definitiver Strahlentherapie und Patient 6875 nach postoperativer Strahlentherapie. Schon früh, innerhalb der ersten fünf Fraktionen ist zu sehen, dass bei beiden Patienten Hausdorff-Abweichungen über 8.5 mm vorkommen. Damit kann adaptiv darauf reagiert werden und individuell die PTV-Säume angepasst werden. Sind die Hausdorff-Abweichungen größer als Tumorentitäts-spezifische Interventionsschwellen, dann können Sicherheitssäume vergrößert werden.

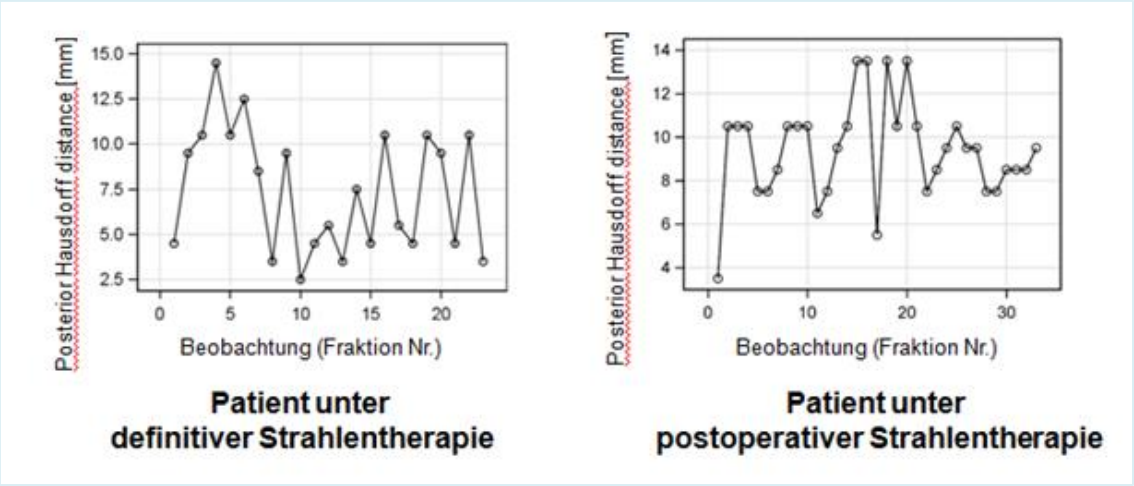

Abb.6: Zeitreihenanalyse des dorsalen Hausdorff-Abstandes
für die zwei Patienten mit maximalem $Dist_{max}$

Der Punkte am Rand des Zielvolumens mit dem größten dorsalen Hausdorff-Abstand über alle Fraktionen wurde als P_Worst benannt und identifiziert. Bei zwei Drittel der Patienten lag P_Worst an der dorsalen CTV-Grenze in Höhe der Samenblasen oder des Samenbalsenbetts. Bei 15% der Patienten lag P-Worst in Höhe des Apex der Prostata. Die Verteilungen der Abweichungen des Worst-

Case-Point (P_Worst) in allen Dimensionen (x, y und z) ist in der Tabelle 5 für alle 16 Patienten dargestellt. Erwartungsgemäß waren die größten Variationen in y-Richtung unter allen Patienten und Fraktionen und zwar mit Standardabweichung (SD) in y=4.37 mm (Mittelwert 1.81mm) im Vergleich zu SD in x= 2.43 mm (Mittelwert 0.47mm) und z= 2.98 mm (Mittelwert = -0.58 mm). Abbildung 7 zeigt die kumulativen Häufigkeitsverteilungen dorsalen Verschiebungen des Punktes P_Worst für die 8 Patienten mit definitiver (a) und postoperativer (b) Strahlentherapie.

Tabelle 5: Verteilung der Lokalisationsabweichungen von P_Worst (Punkt im CTV mit der größten Dorsalverlagerung während der gesamten Bestrahlungsserie) über alle Fraktionen in x (medio-lateral), y (ventro-dorsal) und z (cranio-caudal) Richtung

Patient Nr.	Anzahl von CBCT's	Verteilung der Worst-Punkt x-Abweichungen in CTV_{CBCT_i} von CTV_{plan} über alle Fraktionen Mean, σ, max,95% quantile [mm]	Verteilung der Worst-Punkt y-Abweichungen in CTV_{CBCT_i} von CTV_{plan} über alle Fraktionen Mean, σ , max, 95% quantile [mm]	Verteilung der Worst-Punkt z-Abweichungen in CTV_{CBCT_i} von CTV_{plan} über alle Fraktionen Mean, σ , max,95% quantile [mm]
300	30-<35	0.81 I0.93I 3.20 I 2.40	-0.60I2.06I 3.70I3.60	-0.01 I1.49 I 2.80I 2.50
570	35-<40	-3.81 I0.78I 1.40I 1.20	-5.57 I3.34I 6.80I 2.80	-1.02 I1.72I 3.20I 1.30
745	25-<30	-1.48I0.81 I-0.04I -0.05	0.35 I 1.95 I 3.80I 3.60	1.49 I 0.96 I 3.90I2.70
1527	25-<30	7.94 I7.80I 14.30I 13.20	0.64 I 4.80I 9.50 I 8.70	-4.34 I2.17I -0.50I -0.70
2041	30-<35	-1.00 I 0.82I 0.20 I 0.20	0.47 I 1.32I 5.30 I 2.60	-1.88 I 1.04I 0.50 I 0.00
2125	30-<35	-0.36 I0.72I 1.40I 0.90	5.25 I3.35I 13.90I 10.90	2.49 I1.64I 5.80I 5.70
2923	30-<35	0.09 I 0.89I 1.40 I 1.30	-0.26 I 2.24I 6.60 I 3.60	0.19 I 2.08I 3.40 I 3.20
3488	35-<40	-0.04 I0.90I 1.90I 1.90	2.97 I2.15I 7.60I 6.60	0.64 I1.62I 3.60I 3.30
3969	20-<25	-0.19 I 1.31I 2.40 I 1.80	3.53 I 3.50I 12.00 I 11.00	-4.35 I 4.12I 4.70 I 2.90
4238	30-<35	2.14I0.98I 4.00I3.80	1.72 I2.39I 5.90I 5.80	4.36 I2.65I 8.40I 8.00
4370	25-<30	-1.02 I 1.04I 0.60I 0.40	0.95 I 1.58I 3.60I 3.50	-1.04 I 1.53 I 1.90I 1.10
4830	30-<35	1.98 I 1.02 I 4.10I 3.30	1.96 I 1.36I 5.10I 3.80	-1.55 I 1.36 I 2.40 I 0.70
5156	30-<35	0.23 I 1.306I 3.10 I 2.20	7.72 I 4.26I 18.50 I 18.10	-0.97 I 3.53I 8.70 I 4.50
6875	30-<35	0.01 I 1.66I 2.80 I 2.20	8.18 I 2.74I 13.00 I 12.60	-2.81 I 2.28I 5.00 I 1.50
8477	25-<30	0.08 I 1.96 I 4.20I 4.10	2.19 I 3.69I 9.90I 9.20	-0.90 I 2.12I 5.30I 3.00
9861	25-<30	-1.01 I 0.93 I 0.80I 0.30	0.07 I 0.89 I 1.70I 1.10	-0.77 I 1.53 I 2.10I 2.00

Die Abbildungen 7 zeigen die kumulativen Häufigkeitsverteilungen für die y-Abweichungen von P_Worst über alle Fraktionen für die definitive bestrahlten Patienten (a) und die postoperativen Patienten (b).

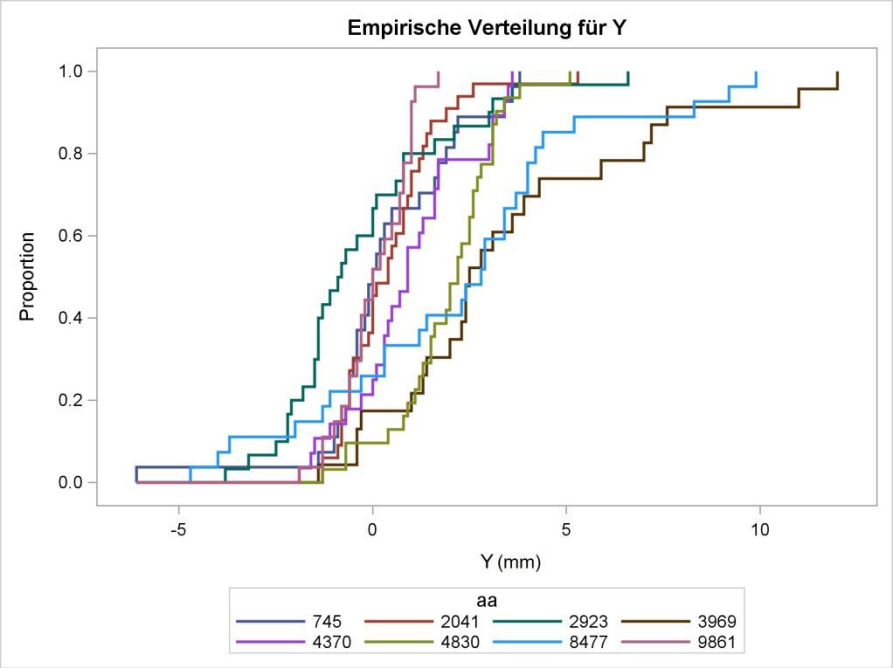

Abb 7 a) Kumulative Häufigkeitsverteilung der Verschiebungen von P_Worst im CTV nach dorsal (+y) über alle Fraktionen für die definitiv bestrahlten Patienten

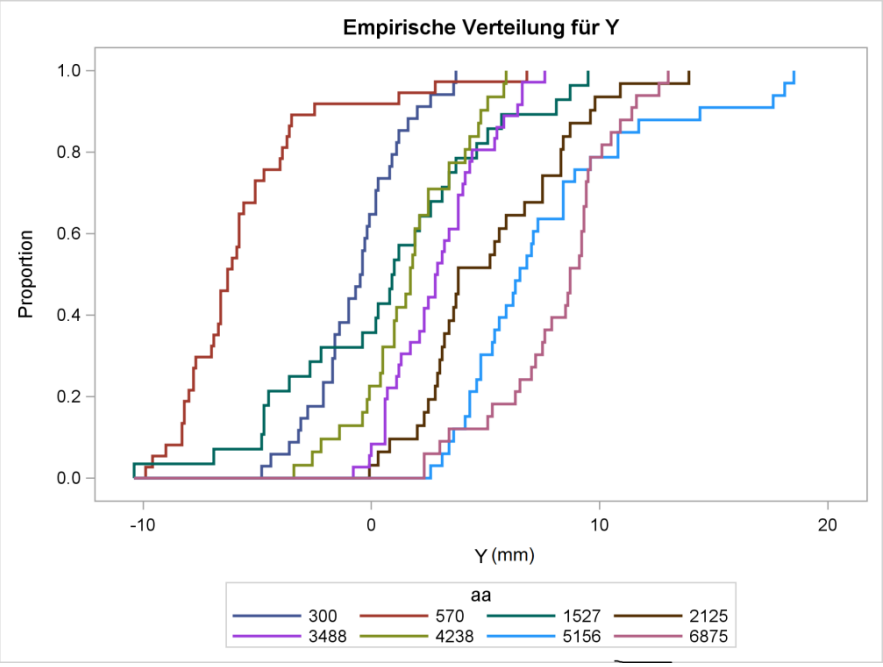

Abb 7 b) Kumulative Häufigkeitsverteilung der Verschiebungen von P_Worst im CTV nach dorsal (+y) über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten.

Für die zwei Patienten 3969 und 6875 wurde eine Zeitreihenanalyse der dorsalen Abweichungen (P_Worst) über die erfassten Fraktionen generiert (Abb.8). Bei dem Patienten unter definitiver Strahlentherapie kam es zu einer Deviation von mehr als 10mm in nur zwei Fraktionen bei dem Patienten 6875 in 6 Fraktionen. Insgesamt konnte die Hypothese des weissen Rauschens in den Abweichungen bei keinem Patienten abgelehnt werden (p>0.5, Barelett's Kolomogorv-Smirnov test statistic, ProcSpectra, SAS).

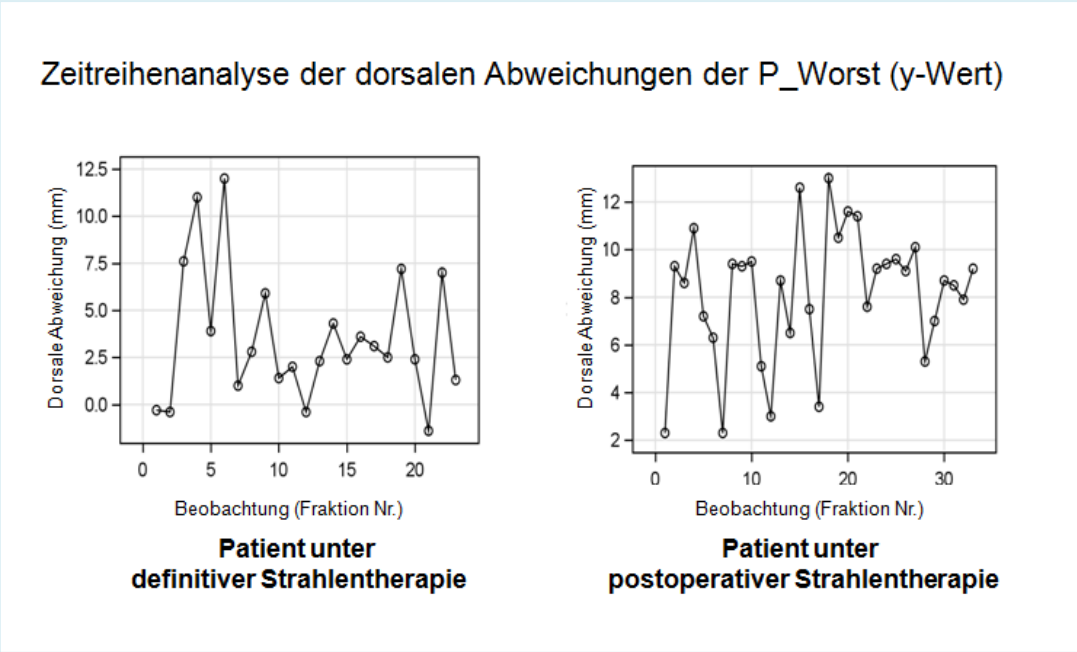

Abb.8: Worst-Punkt-Abweichungen (y-Wert) über alle Fraktionen der zwei Patienten mit maximalem Hausdorff-Abstand

Nach der van Herk Ableitung (van Herk 2000) kann aus dem Standardfehler der mittleren systematischen Lageabweichungen des Zielvolumens über die gesamte Serie von Patient zu Patient (Σ), der zufälligen Lageabweichungen des Zielvolumens über seinen durchschnittlichen Aufenthalt von Fraktion zu Fraktion (σ) und des Dosisgradientens am Zielvolumenrand (σ_p) der notwendige Sicherheitssaum (PTV-Saum) um das CTV berechnet werden, damit bei 90% der Patienten die minimale akkumulierte Gesamtdosis im CTV nicht unter 95% der spezifizierten Zielvolumendosis sinkt. Voraussetzung bei der Ableitung waren eine Normalverteilung der Lageabweichungen. Da hier kleine Deformationen des Zielvolumens vorliegen und keine alleinigen Translationen

des Zielvolumens als Restfehler, wurde die Lageabweichungen von P_Worst als worstcase Szenario herangezogen, um die PTV-Säume nach van Herk zu berechnen. Für die 8 Patienten mit definitiver Strahlentherapie betrug Σ =1.29 mm und σ 2.18 mm. Das σ_p für den dorsalen Dosisgradienten betrug im Durchschnitt über alle Patienten 4.12 mm. Nach der van Herk Formel beträgt dann der dorsale Rand 2.5*Σ + 1,64* σ' -1.64* σ_p beträgt, wobei $\sigma'^2 = \sigma^2 + \sigma_p^2$ ist. Dieser liegt dann für die Patienten mit definitiver Strahlentherapie bei 4.11 mm. Über alle hier eingeschlossene Patienten liegt Σ bei 3.32 mm und σ bei 2.76 mm. Der PTV-Saum wird dann nach der van Herk Formel zu 13,20 mm berechnet. Für die 8 Patienten mit postoperativer Strahlentherapie sind Σ mit 4.57 mm und σ mit 3.18 mm größer. Der Sicherheitssaum für diese Patienten wird dann nach der van Herk Formel zu 9,67 mm berechnet. Da die maximale dorsale Hausdorff-Abweichung nach 5 Fraktionen stark mit der Hausdorff-Abweichung über die gesamte Serien korrelierte wurde weiter untersucht, wie groß der dorsale PTV-Sicherheitssaum für die 63% der aller Patienten mit einer maximalen Hausdorff-Distanz <8.5 mm nach 5 Fraktionen ist. Für diese 14 Patienten liegt Σ bei 1.13 mm und σ bei 2.05 mm und damit beträgt der dorsale PTV-Saum nach van Herk hier 3.62 mm.

Der Dorsale Sicherheitssaum nach van Herk ist eine worst-case Abschätzung und soll mittels Dosisakkumulation weiter untersucht werden.

Van Herk fordert, das die kumulative Minimumsdosis> 95% der spezifizierten Dosis im CTV ist.

Ein alternatives Kriterium ist, dass die kumulative effektive uniforme Dosis im CTV über die gesamt Bestrahlungsserie nicht unter 95% der spezifizierten Dosis abfällt. Die Steilheit der Dosiswirkungsbeziehung beim Prostatakarzinom kann nach einer Metaanalyse randomiserter Dosis-Eskalationsstudien auf $\gamma 50$ = 0.87 geschätzt werden (Vogelius Bentzen 2018). Fällt die EUD um 5.5% ab, so nimmt der Erwartungswert für die Tumorkontrollrate nach dem zellulären Modell um weniger als 5% von 80% auf 75,2% für einzelne Patienten mit derartigen Dosisabweichungen ab, was als tolerabel eingeschätzt wird. Als Surrogat für

die kumulierte Minimumdosis im Zielvolumen wird die Dosis über die gesamte Bestrahlungsserie an P_Worst akkumuliert. P_Worst ist der Punkt mit der größter Lageabweichung nach dorsal. Die Verteilung der relativen Dosis an P_Worst im Vergleich zur Dosis im PlanungsCT an diesem Punkt wird in Tabelle 6 angegeben. Hier werden die mittlere und minimale relative Dosis in P_Worst, die Standardabweichung der relativen Dosisabweichung und die 5% Percentile angegeben. Nur einer der 16 Patienten, Pat. 4830, hatte eine mittlere Dosisabweichung in P_Worst von über 5.5%.

Tabelle 6: EUD an Hausdorff Distribution

Patient Nr.	Anzahl von CBCT's	Worst-Case Punkt Mean Dosis über alle Fraktionen (relative Dosis im Vergleich zu Dosis am selben Punkt)	Standardabweichung der relativen Dosis am Worst-Case Punkt über alle Fraktionen σ [%]	Minimale relative Dosis am Worst-Case Punkt über alle Fraktionen	5% quantile der relativen Dosis über Fraktionenverteilung
300	30-<35	100.51	1.09	98.37	98.57
570	35-<40	101.89	1.00	99.29	99.49
745	25-<30	100.71	0.89	99.39	99.49
1527	25-<30	95.88	3.59	85.31	86.22
2041	30-<35	100.01	1.01	94.64	99.32
2125	30-<35	94.69	5.51	80.83	85.70
2923	30-<35	98.52	3.17	83.13	97.12
3488	35-<40	98.59	1.59	93.71	95.33
3969	20-<25	95.63	6.63	67.76	91.77
4238	30-<35	100.53	1.95	91.48	98.90
4370	25-<30	100.43	0.45	99.31	99.61
4830	30-<35	98.40	2.25	90.07	92.08
5156	30-<35	93.96	7.04	70.68	72.70
6875	30-<35	95.28	7.65	68.14	74.95
8477	25-<30	98.66	1.92	92.94	94.33
9861	25-<30	100.42	0.56	99.49	99.79

Abbildung 9a und 9b zeigen die kumulativen Häufigkeitsverteilungen für die relative Dosis pro Fraktion an P_Worst für die Patienten mit definitiver Strahlentherapie (a) und postoperativer Strahlentherapie (b) wobei der Patient 3969 unter den definitiv und die Patienten 6875 und 5156 unter den postoperativ bestrahlten Patienten die größten Abweichungen zeigten.

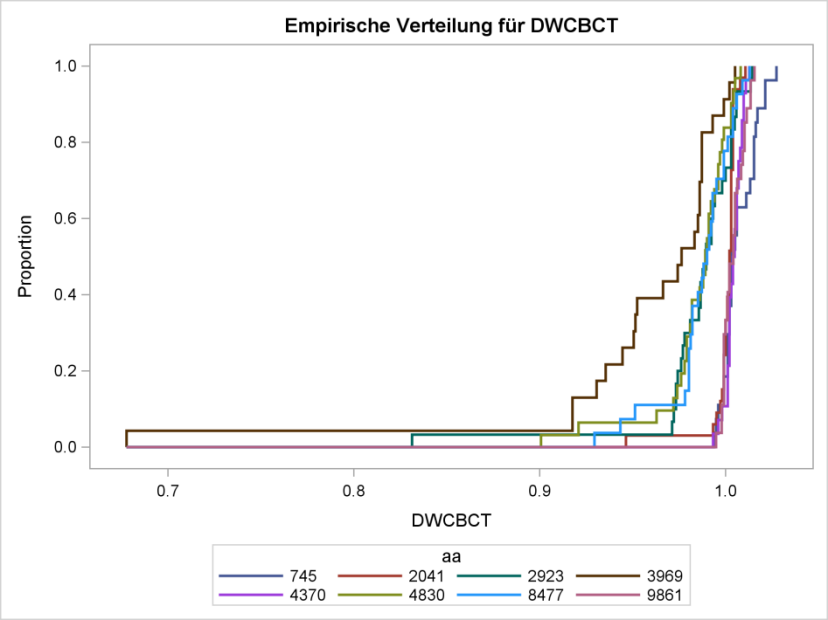

Abb 9 a) Kumulative Häufigkeitsverteilung der relativen Dosis an P_Worst über alle Fraktionen für die definitiv bestrahlten Patienten

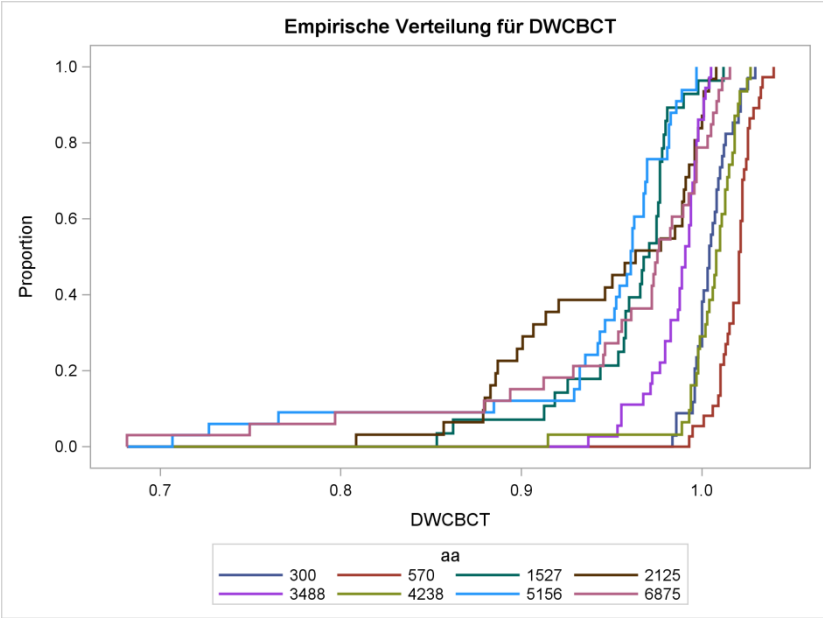

Abb 9 b) Kumulative Häufigkeitsverteilung der relativen Dosis an P_Worst über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten.

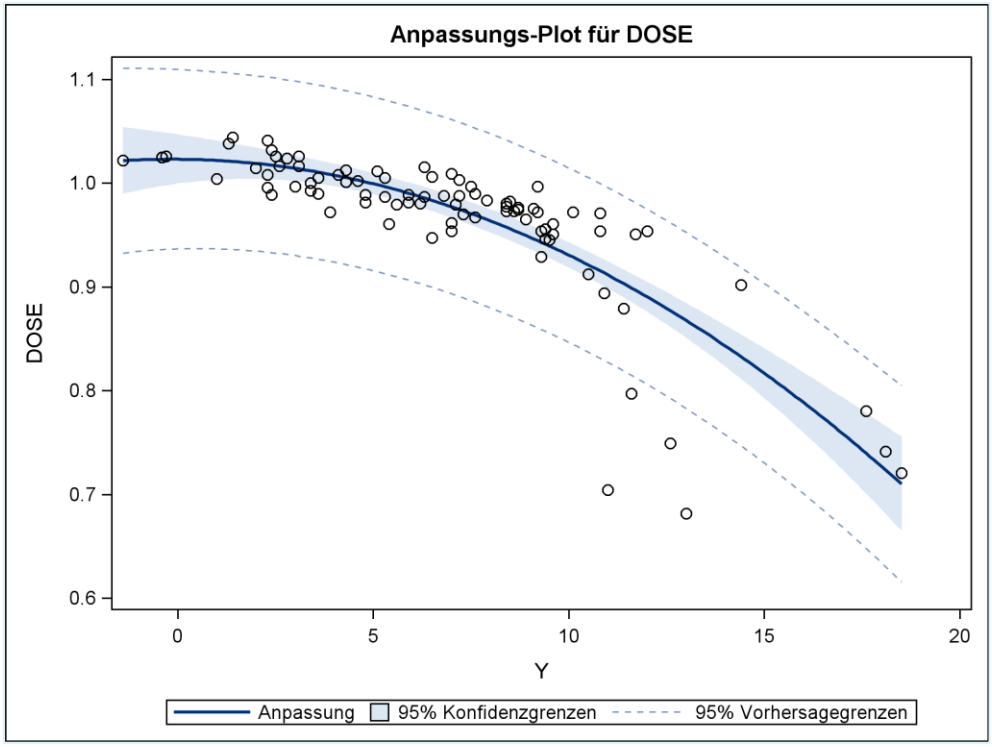

Abb.10: Abhängigkeit der Dosis in P_Worst relativ zur Dosis im PlanungsCT von der Verschiebung in y-Richtung durch die Deformation des CTV auf das Cone-beam CT über alle Fraktionen für die Patienten 3969, 6875 und 5156 in einer Abbildung. Insgesamt gehen in dieser Abbildung Daten von 89 Fraktionen ein.

Als nächstes erfolgte eine Korrelationsanalyse der relativen Dosis in P_Worst in Abhängigkeit von der Verschiebung in Y-Richtung. Die relative Dosis ist der Koeffizient der Dosis in P_Worst zur Dosis im Planungs-CT. Hier wurden Daten aus 89 Fraktionen analysiert. Mit einem Spearman-Korrelationskoeffizient von –0.87 wurde hier eine negative Korrelation festgestellt ($p<0.0001$).

Der 95% Vorhersageintervall wurde berechnet und graphisch in Abbildung 10 dargestellt. Erst ab einer Y-Verschiebung von 7,5 mm unterschreitet die untere Grenze des Vorhersageintervalls die relative Dosis von 90%. Der Konfidenzintervall wurde ebenfalls ermittelt und in Abbildung 10 dargestellt. Erst ab einer Y-Verschiebung von 10 mm unterschreitet die untere Grenze des Konfidenzintervall die relative Dosis von 95%, und ab einer Y-Verschiebung von 12,5 mm die relative Dosis von 90%.

Von den 89 Fraktionen sind nur 4 Ausreißer außerhalb des Vorhersage-Intervalls.

Abbildung 11 zeigt die Zeitreihendarstellung der Dosis an P_Worst für die Patienten 3969 und 6875.

Additive Ausreißer, die nicht durch das zufällige weisse Rauschen erklärt werden können, fanden sich bei Fraktion 4 des Patienten 3969 ($p<0.001$, Proc ARIMA, SAS) und bei Fraktion 18-21 bei Patient 6875.

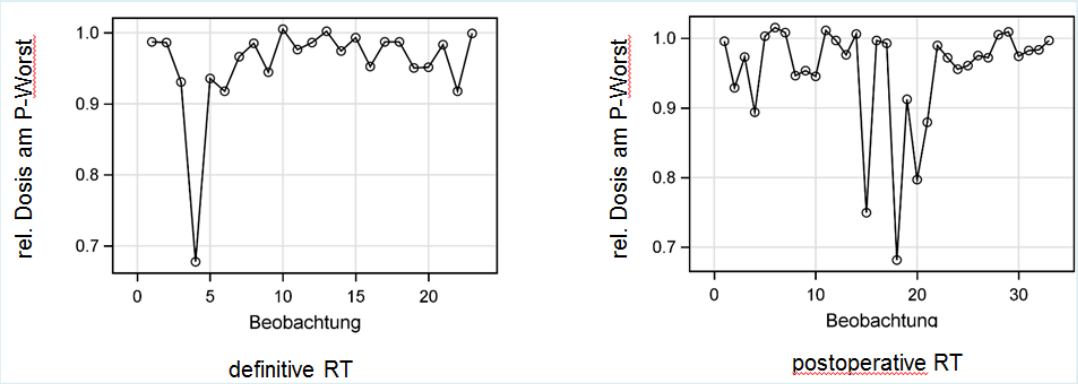

Abb.11: Zeitreihenanalyse der relativen Dosis für die zwei Patienten (Pat. 3969 und 6875) mit großem $Dist_{max}$-Dispersion

In einem letzten Schritt wurden die Dosisverteilungen im CTV über alle Fraktionen für einzelne Patienten akkumuliert. Da dies nicht in dem klinisch eingesetzten Planungssystem Eclipse von Varian unterstützt wird, wurde dieses in dem Planungssystem Raystation (RaySearch laboratories, Stockholm, Sweden, software version V7) durchgeführt. Hierzu wurde das PlanungCT mit dem in Raystation implementierten elastischen Hybrid Deformations-algorithmus auf die Cone-beam CT's deformiert (Weistrand et al. 2015). Aus den akkumulierten Dosis-Verteilungen wurden EUD für das CTV kalkuliert unter der Annahme des gleichen Effektes pro Fraktion. Die Annahme des gleichen Effektes für jede Fraktion repräsentiert eine ‚Worst-Case'-Abschätzung, weil bei linear-quadratischer Überlebensfunktion bei gleicher akkumulierter Dosis jede Heterogenität im Effekt pro Fraktion das Überleben im Vergleich mit dem gleichen Effekt pro Fraktion vermindert.

Tabelle 7: EUD an Hausdorff Distribution

Patient Nr.	Klin.Plan wie geplant D_{Mean} in CTV und 1% Percentile	Klin.Plan akkumuliert über alle CBCT D_{Mean} in CTV und 1% Percentile	rel. ΔEUD(a/b, SF2) klin. Plan	rel. ΔgEUD (a=-20) klin. Plan
516	101.80 / 97.55	101.46 / 95.83	-0.34 %	-0.38%
687	101.97 / 96.36	101.97 / 95.09	-0.19%	-0.31%
3969	100.67 / 98.44	100.44 / 96.69	-0.23%	-0.26%

Die kumulativen Dosisverteilungen für das CTV wurden mit dem EUD Modell nach Niemierko et al. 1997, basierend auf einem Zellüberlebensmodell mit den Parametern SF2=0.60, alpha/beta=2 Gy (Niemierko et al. 1997) sowie demgeneralisierte EUD Modell (Deasy et al. 2002) unter Einsatz des Parameters a=-20 für das Prostatakarzinom (Ghilezan et al. 2004) bewertet. Die Abweichungen der EUD blieben nach beiden Modellen deutlich unter 1% und damit im gut tolerablen Bereich für diese 3 Patienten mit den größten mittleren Hausdroff-Abweichungen des CTV bei den definitiv und postoperativ bestrahlten Patienten. Somit sind nach den dosimetrischen Analysen der kumulativen Dosisverteilungen im CTV als auch der Kumulativen Dosen an P_Worst sicherheitssäume von 6 mm auch für die Patienten mit postoperativer Strahlentherapie ausreichend. Bei den definitiv bestrahlten Patienten besteht das Potential zur Verkleinerung der Sicherheitssäume und ggf. adaptiver Anpassung im Verlauf der Bestrahlungsserie bei Detektion größerer Abweichungen.

Bei mindestens einjähriger Nachsorgeperiode wurde bei keinem der Patienten chronische gastrointestinale Nebenwirkungen vom Grad $\geq$2 nach RTOG beobachtet.

4. DISKUSSION

Low-Dose Cone-Beam-Computertomographien mit 1.5 mSv CTDI-Wert ermöglichten bei Verwendung eines luftgefüllten Rektumballons eine ausreichend Bildqualität für die Bildführung. On-Line Match und elastische Deformation des PlanugsCT's auf das Cone-beam-CT ließen sich gut durchführen. Die hier verwendeten CTDI-Expositionswerte liegen um einen Faktor 11-17 unter dem in anderen Studien zur Bildführung beim Prostatakarzinom (Loutfi-Krauss B, et al., 2015, Werlé F, et al., 2014).

Nach 6D-Bildführung auf dem Behandlungstisch wurden die größten Deformationen des CTV, P_Worst, in Höhe der Samenblasen oder des Samenblasenbetts nach Einlegen des Rektumballons gefunden. Die hohe Variabilität der Lage der Samenblasbasis, die nicht durch Einlegen von Goldmarkern erkannt werden, wurde auch in anderen Studien beobachtet. Dorsale PTV-Sicherheitssäume von 10 mm wurden für zu klein bei 7% der Fraktionen in der Studie von Frank et al. gefunden. Meijer et al. und Smitsmans et al. fanden einen PTV Saum von 8 mm um die Samenblasen für adäquat, der auch unseren Säumen über das gesamte Patientenkollektiv an P-worst mit 9.7 mm ähnlich ist. Das Einführen des Rektumballons mag zu leicht größeren Deformation der Samenblasenregion von Fraktion zu Fraktion führen als bei Bestrahlung ohne Rektumballon beobachtete. Auf der anderen Seite führt er zu einer Separation der Rektumvorder- und Hinterwand um 3.6 cm.

Postoperativ bestrahlte Patienten hatten in dieser Studie eine größere Variabilität der dorsalen CTV-Grenzen als definitiv bestrahlte Patienten. Dies ist durch die fehlende Stabilisierung des Prostatabetts durch die weniger elastische Prostata und Füllung der Prostataloge durch Blasenwand und Lumen bedingt. Unterschiedlichen Blasenfüllungen können zu Deformation des postoperativen Tumorbettes führen. PTV-Säume von 5 mm in der postoperativen Situation bei Verwendung eines Prostataballons wurden in der Studie von Orlandini et al. bei drei von 14 Patienten nach Dosisakkumulation als zu klein erachtet, was ein dosimtrisches Kriterium für die erhöhte Variabilität des CTV-Randes von Fraktion zu Fraktion darstellt.

In der definitiven Situation betrug der anhand von P-worst nach van Herk berechnete Sicherheitssaum hier 4.1 mm. Ähnliche Sicherheitssäume von 6 mm Meijer et al. (2008) und von 5.2 mm Beltran et al. (2008) wurden beobachtet.

Insgesamt wurde eine deutliche interindividuelle Variabilität der Restdeformationen der Prostata oder des Prostatabetts von Patient zu Patient gefunden. Bei den Patienten mit den größten Hausdorff-Abweichungen, wurde eine Dosisakkumulation mit dem Raysearch Planungs-CT durchgeführt. Unter Verwendung des gEUD-Modells mit a=-20 war nach dosimetrischen Kriterien ein Sicherheitssaum von 6 mm auch bei den ungünstigsten Patienten ausreichend. Der Vergleich aus den Sicherheitssäumen, die nach der Van Herk Formal aus den Verlagerungen von P-Worst notwendig wären, zeigt, dass die nach van Herk berechneten Sicherheitssäume eher zu groß sind und dosimetrisch nicht notwendig sind. Die über die gesamte Serie akkumulierte effektive Dosis sank um weniger als 1% bei Verwendung der klinischen Sicherheitssäume von 6 mm durch die beobachteten Deformationen. Insgesamt gibt es nur einige wenige Studien beim Prostatakarzinom, die die notwendigen Sicherheitssäume mittels Dosisakkumulation aus Veralufs-CT's unter Strahlentherapie bestimmten. Während ein 3-4 mm PTV_Saum in den Studien von Orlandini 2017, Qin 2015 und Thrönquist 2013 als zu klein eingeschätzt wurde, wurde dieser in den Studien von Moteabbed 2018 und Rijkhorst 2009 als für ausreichend gefunden. Letztere Studien setzten keinen Rektumballon ein.

Die maximale dorsale Hausdorff-Abweichung nach 5 Fraktionen korrelierte über alle hier untersuchten Patienten stark mit der maximalen Hausdorff-Abweichung über die gesamte Serie. So lassen sich Patienten mit größeren Deformationen des CTV von Fraktion zur Fraktion schon nach 5 Fraktionen gut identifizieren. Für Patienten mit einer maximalen Hausdorff-Distanz <8.5 mm nach 5 Fraktionen beträgt der dorsale PTV-Saum nach van Herk in dieser Studie 3.6 mm. Somit sind hier auch kleinere PTV-Säume als die derzeit in der Klinik verwendeten 6 mm möglich. Bei den Patienten mit größeren Hausdorff-Abweichungen besteht dann die Möglichkeit die PTV-Säume für die darauffolgenden Fraktionen zu vergrößern oder bei systematischen

Deformationen der Prostata das PTV adaptiv an die Einhüllende der deformierten CTV anzupassen. Derartige adaptive Strategien rücken von einem einheitlichen PTV-Saum für die gesamte Indikationsgruppe hin zu individualisierten Säumen ab, was die Belastung der umgebenden Normalgewebe im gesamtkollektiv senken kann. Derartige adaptive Strategien sind unterwegs, in die Klinik eingeführt zu werden (Ciarmatori A. et al., 2019, Kim et. al., 2019, Antico et. al., 2019)

In der Studie von Keall et al. (2015) wurden Bewegungen der Prostata nach Implantation von Markern während der Bestrahlung verfolgt. Mittels intrafraktionellem kV-Monitoring und Multilamellenkollimatoren-Tracking soll eine Verbesserung der PTV-Erfassung und Reduktion der Organentoxizität erzielt werden. Zur Evaluation der klinischen Ergebnisse wurden eine Phase-II Studie mit 48 Patienten initiiert (TROG 15.01 SPARK, Keall et al., 2017). Die Anwendung von MRT-geführter stereotaktischer Strahlentherapie für abdominalen Tumoren wurde in einer weiteren Studie beschrieben (Henke et al. 2018). Hier wurde ein individueller Bestrahlungsplan auf die anatomische Situation des Tages individuelle neu optimiert, falls anatomische Abweichungen einen Schwellenwert überschritten haben.

Insgesamt liefert die Auswertung der täglichen low-dose Cone-beam-CT’s vor Applikation der Bestrahlungsfraktion ausreichend Information, die PTV-Sicherheitssäume für einen großen Anteil der Patienten zu reduzieren und für Patienten mit größeren Organdeformationen individuell zu erweitern. Uniforme PTV Säume von 6 mm zeigten sich bei Verwendung eines Rektumballons als ausreichend.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die bildgeführte Strahlentherapie in Kombination mit einer elastischen Bildregistrierung bildet die Grundlage für eine adaptive Strahlentherapie. In dieser Dissertation wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen ein Rektumballon mit Luft verwendet wurde, die dorsalen Sicherheitssäume nach bildgeführter Strahlentherapie untersucht und in Hinblick auf eine adaptive Strategie bewertet.

Verglichen wurden mittels Cone-Beam Computertomographie deformierten klinischen Zielvolumina von acht definitiv und acht postoperativ bestrahlten Patienten wobei bei den letztgenannten größere Deformationen bei deutlichen interindividuellen Unterschieden beobachtet wurden. 6 mm Planungs-Zielvolumina-Säume waren für die definitiv bestrahlten Patienten ausreichend. Nach dosimetrischen Kriterien waren diese Planungs-Zielvolumina-Säume auch für Patienten in der postoperativen Situation adäquat.

Schon nach 5 Fraktionen lassen sich Patienten mit großen Deformationsabweichungen über die gesamte Serie erkennen, was die Möglichkeit adaptiver Replanungen im Intervall zwischen den Fraktionen eröffnet. Die Dosisakkumulation im klinischen Zielvolumen während der Strahlentherapie wurde als wichtiges Instrument der Qualitätssicherung beim Prostatakarzinom entwickelt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Acharya, S., Fischer-Valuck, B.W., Kashani, R., Parikh, P., Yang, D., Zhao, T. et al. Online magnetic resonance image guided adaptive radiation therapy: first clinical applications. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016; 94: 394–403.
2. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, et al. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomised dose-escalation trial. Radiother. Oncol 2010; 96: 13-18.
3. Amro H., D. A. Hamstra, D. L. McShan, H. Sandler, K. Vineberg, S. Hadley, D. Litzenberg. The dosimetric impact of prostate rotations during electromagnetically guided external-beam radiation therapy. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2013.
4. Antico M, Prinsen P, Fracassi A, Isola AA, Cobben D, Fontanarosa D. Real-time adaptive planning method for radiotherapy treatment delivery for prostate cancer patients, based on a library of plans accounting for possible anatomy configuration changes. PLoS One. 2019 Feb 28;14(2).
5. Bagshaw M.A., R.S. Cox, J.E.Ramback Radiation therapy for localized prostate cancer: Justification by longterm follow-up. UrolClin North Am 17 (1990) 787 – 802.
6. Barney B.M., R.J. Lee, D. Handrahan, K.T. Welsh, J.T. Cook, W.T. Sause. 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., 80 (2011), pp. 301-305.
7. Beltran C, Herman MG, Davis BJ, et al. 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: 289-295.

8. Boda-Heggemann J., Lohr F., Wenz F., Flentje M., Guckenberger M. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. Strahlenther. Onkol 2011; 187: 284–91.
9. Bolla M., D. Gonzalez, P. Warde, J.B. Dubois, R.O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, T. Gil, L. Collette, M. Pierart Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 337 (1997) 295 – 300.
10. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2012; 380: 2018–27.
11. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, PierartM. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005;366(9485):572-8.
12. Both S, Wang KK, Plastaras JP, et al. Real-time study of prostate intrafraction motion during external beam radiotherapy with daily endorectal balloon. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.2010.
13. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:747–756.
14. Cellini N., S. Luzi, A.G. Morganti, M. Balducci, M. Caiazza, G. Salvi, L. Trodella, V. Valentini. Neoadjuvant combined hormonal therapy and radiotherapy with external beam irradiation in prostatic carcinoma. Radiol Med (Torino) 93 (1997) 446 – 450.

15. Choi B. and J. O. Deasy, “The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning,”Phys. Med.Biol.47 (20) 2002, 3579–3589.
16. Chow JC, Leung MK, Islam MK et al. Evaluation of the effect of patient dose from cone beam computed tomography on prostate IMRT using Monte Carlo simulation. Med Phys 2008;35:52-60.
17. Ciarmatori A, Maffei N, Mistretta GM, et al. Evaluation of the effectiveness of novel single-intervention adaptive radiotherapy strategies based on daily dose accumulation. Med Dosim 2019 Mar 12. pii: S0958-3947(19)30027-5.
18. Craig T., J. Battista, and J. Van Dyk. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. I. The effect of shift in variance. Med. Phys., 30(8):2003; 2001–2011.
19. Crehange G. , C. Mirjolet, M. Gauthier, et al. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. RadiotherOncol, 103 (2012), pp. 244-246.
20. D´Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz, D., Tomaszewski J.E., Kaplan I., Berad C.J., Wein A. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280: 969-974.
21. D’Amico A.V., J. Manola, M. Loffredo, et al. A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 51 (2001), pp. 1431-1436.
22. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomized, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol 2016; 17:1047-1060.

23. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007;8:475-87.
24. Frank SJ, Dong L, Kudchadker RJ, et al. Quantification of prostate and seminal vesicle intrafraction variation during IMRT. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 71: 813-820.
25. Ghilezanet M et. al., “Online image-guided intensity-modulated radio-therapy for prostate cancer: How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery,” Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.60, 1602–1610 (2004).
26. Goff G.,L.B. Harrison, E. Furhang, Evan Ng, S. Bhatia, F. Trichter, R. Ennis. 2D kV orthogonal imaging with fiducial markers is more precise for daily image guided alignments than soft-tissue cone beam computed tomography for prostate radiation therapy Advances in Radiation Oncology Volume 2, Issue 3, July–September 2017, Pages 420-4.
27. Graf R., D. Boehmer, V. Budach, P. Wust 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.
28. Hanks G.E. External beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of Care studies in the United States. Monogr Natl Cancer Inst 7 (1991) 75 – 84.
29. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG et al. 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 78Gy. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007;67: 1418-24.

30. Henke, L., Kashani, R., Robinson, C., Curcuru, A., DeWees, T., Bradley, J. et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. Radiother Oncol. 2018.
31. Herman M., T.M. Pisansky, J.J. Kruse, et al.Technical aspects of daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy using an electronic portal imaging device. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 57 (2003), pp. 1131-1140.
32. ICRU Report 62, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume os32, Issue 1, 1 November 1999. ICRU Report 83, Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010).
33. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 5.0 – April 2018 AWMF.
34. Jones B, Gan G, Kavanagh B, Miften M. Effect of endorectal balloon positioning errors on target deformation and dosimetric quality during prostate SBRT Phys Med Biol 2013;58:7995–8006.
35. Joo JH, Kim YJ, Kim YS, Cho YP, Lee HY, Jeong CY, et al. Analysis of prostate bed motion using an endorectal balloon and cone beam computed tomography during postprostatectomy radiotherapy. Onco Targets Ther. 2016; 9: 3095–3100.
36. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, Small DS, Mitra N, Bekelman JE. Dose-escalated irradiation and overall survival in men withnon-metastatic prostate cancer. JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):897-906.
37. Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A., Scardino P.T., Fuks Z., Leibel S.A. (2000) Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-

dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J.Clin.Oncol.18: 3352-3359.

38. Keall P., J. Aun Ng, R. O'Brien, E. Colvill, C.-Y. Huang, P. Rugaard Poulsen, W. Fledelius, P. Juneja, E. Simpson, L. Bell, F. Alfieri, T. Eade, A. Kneebone, J. T. Booth, The first clinical treatment with kilovoltage intrafraction monitoring (kim): A real-time image guidance method, Medical Physics 42 (1) (2015) 354–358 (2015).
39. Keall P, Nguyen DT, O'rien R, Booth J, Greer P, Poulsen P, et al. Stereotactic prostate adaptive radiotherapy utilising kilovoltage intrafraction monitoring: the TROG 15.01 SPARK trial. BMC Cancer 2017; 17: 180.
40. Kim JL, Park JM, Choi CH, et al. Retrospective study comparing MR-guided radiation therapy (MRgRT) setup strategies for prostate treatment: repositioning vs. Replanning. Radiat Oncol 2019; 14: 139.
41. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the m. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2008;70:67-74.
42. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. (2011) Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. (2011; 79:1310-1317.
43. Levegrün S, Jackson A, Zelefsky M J et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. Radiother. Oncol. 2001. 63(1):11–26.
44. Li W, Lu L, Stephans KL, et al. Volumetric-based image guidance is superior to marker-based alignments for stereotactic body radiotherapy of prostate cancer. J ApplClin Med Phys 2018; 19: 198-203.

45. Loutfi-Krauss B, Köhn J, Blümer N, Freundl K, Koch T, Kara E, et al. Effect of dose reduction on image registration and image quality for cone-beam CT in radiotherapy. Strahlenther Onkol 2015; 191: 192–200.
46. Maund IF, Benson RJ, Fairfoul J, Cook J, Huddart R, Poynter A. Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. Br J Radiol. 2014;87(1044).
47. Mayyas E, Kim J, Kumar S, Liu C, Wen N, Movsas B, et al. A novel approach for evaluation of prostate deformation and associated dosimetric implications in IGRT of the prostate. MedPhys 2014;41.
48. Meijer GJ, De Klerk J, Bzdusek K, et al. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.2008; 72: 1416-1425.
49. 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 intra-fractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer? RadiotherOncol.; 85(2):251-259.
50. Millender LE, Aubin M, Pouliot J, et al. Daily electronic portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.2004; 59: 6–10.
51. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M, III, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005;62(1):3-19.

52. Moseley D.J, E.A. White, K.L. Wiltshire, *et al.* Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 67 (2007), pp. 942-953.
53. Moteabbed M, Trofimov A, Kahn FH, et al. Impact of interfractional motion on hypofractionated pencil beam scanning proton therapy and VMAT delivery for prostate cancer. Med Phys 2018;45(9):4011-9.
54. Nichol AM, Brock KK, Lockwood GA, et al. A magnetic resonance imaging study of prostate deformation relative to implanted gold fiducial markers. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.2007;67:48 –56.
55. Niemierko, A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. Med. Phys. 24, 1997, S. 103-110.
56. Niemierko A. and M. Goitein, ‘‘Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor,’’ Radiother. Oncol. 29, 140–147 (1993).
57. Orlandini LC, Coppola M, Fulcheri C, et al. Dose tracking assessment for image-guidd radiotherapy of the prostate bed and the impact on clinical workflow. Radiat Oncol 2017:12:78.
58. Owen R., T. Kron, F. Foroudi, *et al.* Comparison of CT on rails with electronic portal imaging for positioning of prostate cancer patients with implanted fiducial markers. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 74 (2009), pp. 906-912.
59. Palombarini M, Mengoli S, Fantazzini P, Cadioli C, DegliEsposti C, Frezza GP. Analysis of inter-fraction setup errors and organ motion by daily kilovoltage cone beam computed tomography in intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. Radiat. Oncol. 2012;7:56.
60. Pawlowski JM, Yang ES, Malcolm AW, Coffey CW, Ding GX. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer patients via image-

guided radiation therapy. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 2010;76(3):924–34.

61. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC 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 ClinOncol. 2006;24:1990-6.
62. Pollack A., Zagrs G.K., Strakschall G., Antolak J.A., Lee J.J., Huang E., von Eschenbach A.C., Kuban D.A., Rosen I. (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson Phase III randomised trial. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.53: 1097-1105.
63. Potters L, Gaspar LE, Kavanagh B, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT). Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 010;76: 319-325.
64. Qin A, Sun Y, Liang J, Yan D. Evaluation of online/offline image guidance/adaptation approaches for prostate cancer radiation therapy. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015;91(5):1026-33.
65. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional out-comes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med2013;368:436–45.
66. Rijkhorst EJ, Lakeman A, Nijkamp J, et al. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(4):1254-60.
67. Roach III M., Lu J., Pielepich M.V., Asvell S.O., Mohuidden M., Terry R., Grignon D. (2000) Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radition Therapy Oncology Group clinical trials. Int J RadiatOncolBiol Phys 47: 609-615.

68. Sehrawat A., K. Shimada, Y. Rabin, Generating prostate models by means of geometric deformation for the application of computerized training of cryosurgery, Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. 8 (2) (2012) 301-312.
69. Shang Q., L. J. Sheplan Olsen, K. Stephans, R. Tendulkar.Prostate rotation detected from implanted markers can affect dose coverage and cannot be simply dismissed. J. Appl. Clin. Med. Phys., 2013.
70. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med 2017;376: 417–28.
71. Shipley WU, J.E. Tepper, G.R. Prout Jr., etal.Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. JAMA, 241 (1979), pp. 1912-1915.
72. Smeenk RJ, Teh BS, Butler EB, van Lin EN, Kaanders JH (2010) Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. Radiother Oncol 95(3): 277–282.
73. Smitsmans MHP, De Bois J,Sonke JJ, et al. Residual seminal vesicle displacement in marker-based image-guided radiotherapy for prostate cancer and the impact on margin design. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 80:590-596.
74. SSK 2010. Strahlenhygienische Anforderungen an IGRT (image guided radiotherapy / bildgeführte Strahlentherapie).
75. Suit, H., Skates, S., Taghian, A., Okunieff, P. & Efird, J. T. Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy. Radiother. Oncol.25, 251–260 (1992).
76. Suit H., Steven Skates, Alphonse Taghian, Paul Okunieff and Jimmy T. Efird, Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy, Radiotherapy and Oncology, 25 (1992) 251-260.

77. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J ClinOncol 2007; 25:222–9.
78. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 181: 956-962.
79. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2006;296(19):2329-35.
80. Thörnqvist S, Hysing LB, Zolnay AG, et al. Treatment simulations with a statistical deformable motion model to evaluate margins for multiple targets in radiotherapy for high-risk prostate cancer. Radiother Oncol 2013;109(3):344-9
81. Unkelbach J., T. Bortfeld, B.C. Martin, M. Soukup. Reducing the sensitivity of IMPT treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning. Med Phys, 36 (2009), pp. 149-163.
82. van Herk M, P. Remeijer, C. Rasch, and J. V. Lebesque, “The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy,” Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 47(4), 1121–1135 (2000).
83. van Lin E.N., L.P. van der Vight, J.A. Witjes, H.J. Huisman, J.W. Leer, A.G. Visser. The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 61 (2005), pp. 278-288.
84. van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME et al. Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with

endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007; 67: 799–811.

85. Varadhan R, Karangelis G, Krishnan K, Hui S. A framework for deformable image registration validation in radiotherapy clinical applications. J ApplClinMedPhys 2013;14:192e211.
86. 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.
87. Vogelius IR, Bentzen SM (2018) Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.100(4):858–865.
88. Wang KK, Vapiwala N, Deville C et al. A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intrafraction motion management. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011.
89. Wang KK., Vapiwala N., Bui V., et al. 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.
90. Warkentin B, Stavrev P, Stavreva N, Field C, Fallone BG: A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. J ApplClinMedPhys 2004, 5**:** 50-63.
91. Weistrand O, Svensson S. The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. Med Phys. 2015;42:40–53.
92. Werlé F, Buffard E, Brune K, et al. Evaluation and choice of imaging protocols on the Elekta XVI(®) kilovoltage cone-beam computed tomography imaging system. Cancer Radiother 2014; 18:47-54).
93. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stockle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller

K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27(18):2924-30.

94. Wong AT, Schreiber D, Agarwal M, et al. Impact of the use of an endorectal balloon on rectal dosimetry during stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. Practical radiation oncology 2015.
95. Wortel RC, Heemsbergen WD, Smeenk RJ, et al. Local protocol variations for image-guided radiotherapy in the multicenter Dutch hypofractionation (HYPRO) trial: impact of rectal balloon and MRI delineation on anorectal dose and gastrointestinal toxicity levels. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 2017.
96. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002 Jan 1; 52(1):224-35.
97. Yu T., Q. Zhang, T. Zheng, *et al.* The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures, PLoS One, 11 (2016),
98. Zagars G.K., A. Pollack, V.S. Kavadi, A.C. von Eschenbach Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32 (1995b) 293 – 306.
99. Zakeri K, Brent S, Rose, M, SachinGulayaBS, Anthony V, D'Amico and Loren K, Mell, Competing event risk stratification may improve the design andefficiency of clinical trials: Secondary analysis of SWOG 8794. ContempClin Trials 2013 January; 34(1): 74–79.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CBCT	Cone Beam Computer-Tomographie
CT	Computertomographie
CTV	Cinical Target Volume - Klinisches Zielvolumen
CTDI	Computer Tomography Dose Index
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
dof	degrees of freedom
EUD	Equivalent Uniform Dose
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray, Einheit der Strahlen- bzw. Energiedosis
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IGRT	Image guided Radiotherapy
kV	Kilovolt
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning Target Volume - Planungs-Zielvolumen
TCP	Tumor Control Probability
RTOG	Radiaton Therapy Oncology Group
SWOG	Southwest Oncology Group

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Risikoklassifizierung (D' Amico)	Seite 6
Tabelle 2	Gastrointestinale/ Urogenitale Toxizität (RTOG)	Seite 9
Tabelle 3a	Patientencharakteristika unter definitiver Strahlentherapie	Seite 25
Tabelle 3b	Patientencharakteristika unter postoperativer Strahlentherapie	Seite 25
Tabelle 4	Maximale Abweichungen (Hausdorff-Abstand) und Verteilung dieser Abstände über alle Fraktionen	Seite 28
Tabelle 5	Verteilung der Lokalisationsabweichungen von P_Worst (Punkt im CTV mit der größten Dorsalverlagerung während der gesamten Bestrahlungsserie) über alle Fraktionen in x (medio-lateral), y (ventro-dorsal) und z (cranio-caudal) Richtung	Seite 31
Tabelle 6	EUD an Hausdorff Distribution	Seite 36
Tabelle 7	EUD an Hausdorff Distribution	Seite 40

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Überlagerungsansicht CT und PET (Strahlentherapie - Uniklinik Essen)	Seite 14
Abbildung 2	Korrigierte Überlagerungsansicht (Strahlentherapie - Uniklinik Essen)	Seite 14
Abbildung 3	Elastische Deformation bei einem Patient mit Prostatakarzinom mit Rektumballon (Strahlentherapie - Uniklinik Essen)	Seite 16
Abbildung 4	Sigmoidale Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit von Tumorkontrolle (TCP) und der Schädigungs-wahrscheinlichkeit (NTCP) von der Dosis	Seite 20
Abbildung 5 a)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der Hausdorff-Distanzen des CTV nach dorsal über alle Fraktionen für die definitiv bestrahlten Patienten	Seite 27
Abbildung 5 b)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der Hausdorff-Distanzen des CTV nach dorsal über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten	Seite 27
Abbildung.6	Zeitreihenanalyse des dorsalen Hausdorff-Abstandes für die zwei Patienten mit maximalem Distmax	Seite 29
Abbildung 7 a)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der Verschiebungen von P_Worst im CTV nach dorsal (+y) über alle Fraktionen für die definitiv bestrahlten Patienten	Seite 32
Abbildung 7 b)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der Verschiebungen von P_Worst im CTV nach dorsal (+y) über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten.	Seite 32
Abbildung.8	Worst-Punkt-Abweichungen (y-Wert) über alle Fraktionen der zwei Patienten mit maximalem Hausdorff-Abstand	Seite 33
Abbildung 9 a)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der relativen Dosis an P_Worst über alle Fraktionen für die definitiv	Seite 37

	bestrahlten Patienten	
Abbildung 9 b)	Kumulative Häufigkeitsverteilung der relativen Dosis an P_Worst über alle Fraktionen für die postoperativ bestrahlten Patienten.	Seite 37
Abbildung.10	Abhängigkeit der Dosis in P_Worst relativ zur Dosis im PlanungsCT von der Verschiebung in y-Richtung durch die Deformation des CTV auf das Cone-beam CT über alle Fraktionen für die Patienten 3969, 6875 und 5156 in einer Abbildung. Insgesamt gehen in dieser Abbildung Daten von 89 Fraktionen ein.	Seite 38
Abbildung.11	Zeitreihenanalyse der relativen Dosis für die zwei Patienten (Pat. 3969 und 6875) mit großem Distmax-Dispersion	Seite 39

10. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. Stuschke, ärztlicher Direktor und Leiter der Klinik für Strahlentherapie, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. C. Pöttgen für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung, sowie auch die Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Auch möchte ich mich bei vielen Mitarbeiter/Innen der Klinik für Strahlentherapie bedanken.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Ehefrau Georgia Chinari und meine Kinder Maria und Sofia, für ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

11. Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.