

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Strahlentherapie

Analyse der interfraktionellen Variabilität röntgendichter Marker
als Surrogat für die Position der Prostata
innerhalb der pelvinen Anatomie

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

Vorgelegt von
Michael Kammerer
aus Bruchsal

2021

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

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

DOI: 10.17185/duepublico/74824

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20211019-091647-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Ch. Pöttgen

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Th. Lauenstein

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Die Epidemiologie des Prostatakarzinoms	5
1.2	Ätiologie	5
1.3	Diagnostik, Screening	6
1.4	Stadieneinteilung	7
1.5	Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	7
1.6	Die Variabilität der Prostata in der Strahlentherapie	11
1.7	Ziele und Herausforderungen der Strahlentherapie	12
1.8	Der Einsatz von Rektumballons	13
2	Fragestellung.....	14
3	Methoden und Material	15
3.1	Patienten und Studiendesign	15
3.2	Marker Implantation	15
3.3	Simulation, Lagerung und Immobilisation	16
3.4	Bestrahlungsplanung, Zielvolumina	17
3.5	Risikoorgane	17
3.6	Bestrahlung und Bestrahlungstechnik	18
3.7	Qualitätssicherung	18
3.8	Datenerhebung und statistische Analyse	18
3.8.1	2D-Analysen (orthogonale kV-Bildgebung)	19
3.8.2	3D-Analysen (CBCTs)	21
3.9	Ausschluss von Messwerten und Patienten	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Patientenbezogene Informationen und Verlauf der Messungen	24
4.2	Die Variabilität der Marker.....	25
4.2.1	Untersuchung der Marker-Variabilität anhand der kV-Bilder	25
4.2.2	Untersuchung der Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf.....	27
4.2.3	Untersuchung der Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang.....	27
4.2.4	Untersuchung der Marker-Variabilität anhand der CBCT-Daten	31
4.2.5	Berechnung der systematischen und zufälligen Abweichungen	36
4.2.6	Die Migration der Marker im Gewebe der Prostata	38

5 Diskussion.....	39
Zusammenfassung	51
Abstract	52
Literaturverzeichnis	53
Tabellenverzeichnis	68
Abbildungsverzeichnis	69
Abkürzungsverzeichnis	70
Danksagung.....	71
Lebenslauf	72

1 Einleitung

1.1 Die Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist bei Männern der häufigste bösartige Tumor. Mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland stellt er die siebthäufigste Todesursache generell bei Männern dar. Als Krebstodesursache bei Männern steht das Prostatakarzinom an zweiter Stelle, hinter der Mortalität des Bronchialkarzinoms (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und Robert-Koch-Institut, 2017).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Angesichts der steigenden Lebenserwartung und des demographischen Wandels wird sich die Zahl neu diagnostizierter Prostatakarzinome in Zukunft vermutlich deutlich steigern (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Durch die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) werden insbesondere immer mehr frühe Stadien diagnostiziert (Bott et al., 2003).

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms ist enorm hoch. In Autopsiestudien konnte bei circa 55% der 80-jährigen ein histologisches Prostatakarzinom nachgewiesen werden (Scardino, 2000). Demgegenüber steht die Wahrscheinlichkeit von lediglich 10% ein symptomatisches Prostatakarzinom zu entwickeln und von nur 3% um an diesem zu versterben (Bott et al., 2003). Dies bedeutet, dass die meisten Patienten mit und nicht an ihrem Prostatakarzinom versterben.

1.2 Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist vornehmlich eine Erkrankung des höheren Alters. Mit jeder Lebensdekade steigt die Zahl der an Prostatakrebs erkrankten Männer. Die Inzidenz wurde in den USA zwischen dem 30.-34. Lebensjahr mit nahezu 0/100000 sowie zwischen dem 65.-69. Lebensjahr mit jährlich 905/100.000 Einwohnern angegeben (Ries et al., 2007).

Weiterhin kann, wie auch bei anderen Tumorerkrankungen, eine familiäre Häufung beobachtet werden. Insbesondere wenn der Vater oder Bruder betroffen ist, besteht ein

2- bis 3-fach höheres relatives Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Bruner et al., 2003).

1.3 Diagnostik, Screening

Das lange Intervall zwischen der Entstehung eines Prostatakarzinoms und dem Auftreten von Symptomen ermöglicht durch Screeninguntersuchungen Patienten in einem frühen, organbegrenzten und somit kurativen Stadium zu identifizieren.

Entsprechend der Empfehlung der aktuellen S3 Leitlinie soll allen Männern ab dem 45. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren eine Vorsorge angeboten werden. Dazu gehören eine digitale rektale Untersuchung sowie gegebenenfalls die Bestimmung des PSA und der transrektale Ultraschall. Insbesondere sollte hier auch auf die Nachteile und die begrenzte Aussagekraft der Untersuchungen hingewiesen werden (Maattanen et al., 2007; Mistry and Cable, 2003).

Die digitale rektale Untersuchung wird durch die Krankenkasse erstattet, bietet jedoch nur eine geringe Sensitivität von 10-15% bei Karzinomen mit einem PSA < 4 ng/ml. Zudem ist ein Teil der tastbaren Karzinome bereits organüberschreitend und somit lediglich palliativ zu behandeln (Luboldt et al., 2000; Mottet et al., 2017).

Die Bestimmung des PSA-Wertes ist primär zur Verlaufsbeobachtung von Prostatakarzinom-Patienten geeignet. Seit Ende der 80er Jahre wird sie auch zum Screening eingesetzt. Ab einem Wert von 4 ng/ml ist die Sensitivität der Untersuchung hoch. Die Spezifität sinkt jedoch mit zunehmendem Alter (Hayes and Barry, 2014).

Somit stehen der vermehrten Diagnosestellung immer mehr potentiell heilbarer Prostatakarzinome die Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie gegenüber (Carlsson et al., 2011). Studien konnten bisher keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die vermehrte Diagnostik belegen, da Prostatakarzinom-Patienten aufgrund des Alters hauptsächlich an anderen Erkrankungen versterben. Bezüglich der prostataspezifischen Mortalität zeigen sich in der Literatur uneinheitliche Ergebnisse (Labrie et al., 2004; Schroder et al., 2012).

Im Falle eines suspekten Screening-Ergebnisses sollte eine Stanzbiopsie der Prostata erfolgen. Dabei werden unter transrektal-sonografischer Kontrolle systematisch etwa 10-12 Proben fächerförmig entnommen. Aus palpatorisch oder sonografisch auffälligen Arealen können weitere Histologien entnommen werden (Kawachi et al., 2007).

1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung mittels der aktuellen UICC-Klassifikation (TNM-Klassifikation 8. Auflage; zum Zeitpunkt der Datenerhebung 7. Auflage). Das lokal begrenzte Prostatakarzinom entspricht den Stadien T1-2 N0 M0. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Im Fall einer Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung spricht man von einem fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom. Dies entspricht den Stadien N1-3 und/oder M1 (Wittekind, 2016).

Die Stadieneinteilung erfolgt mittels des Gleason-Scores entsprechend der histologischen Kriterien. Dieser unterscheidet von gut differenziertem (Grad 1) bis zu schlecht differenziertem Gewebe (Grad 5). Aus der Addition der zwei häufigsten Muster ergibt sich somit ein Score zwischen $1+1=2$ und $5+5=10$ (Epstein, 2010).

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird im Hinblick auf die Prognose in drei Risikogruppen eingeteilt. Dies geschieht mittels des PSA, des Gleason-Scores und der TNM-Klassifikation. Diese Einteilung dient sowohl der Therapiesteuerung als auch der Entscheidung zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik (D'Amico et al., 1998).

- niedriges Risiko: $PSA \leq 10$ ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , cT-Kategorie 1c oder 2a
- intermediäres Risiko: $PSA > 10-20$ ng/ml, Gleason-Score 7, cT-Kategorie 2b
- hohes Risiko: $PSA > 20$ ng/ml, Gleason-Score ≥ 8 , cT-Kategorie 2

Bei niedrigem oder intermediärem Risiko wird frühzeitig die Klärung der Lokalthherapie interdisziplinär entschieden. Bei hohem Risiko sollte vor der Therapie der Ausschluss einer Fernmetastasierung erfolgen.

1.5 Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Abhängig von Tumorstadium, Komorbiditäten, Lebenserwartung und Patientenwunsch besteht ein breites Spektrum an kurativen Therapieoptionen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

Operation und Strahlentherapie stellen alternative Verfahren der definitiven Lokalthherapie dar. Langzeitstudien zeigen, dass beide Therapieformen vergleichbare PSA-freie und Gesamt-Überlebenszeiten aufweisen (Ferrer et al., 2008; Hamdy et al., 2016; Namiki et al., 2009; Sanda et al., 2008). Die Therapien weisen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile und Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (meist erfasst mittels Health-Related Quality of Life (HRQoL)). Bei vergleichbarem Therapieerfolg kommt der differenzierten interdisziplinären Beratung des Patienten durch Urologen und Strahlentherapeuten eine immer größere Bedeutung zu. Nach der S3-Leitlinie wird für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren ein kurativer Therapieansatz empfohlen. Dabei sind folgende Therapieoptionen gegeneinander abzuwägen.

Aktive Überwachung (active surveillance)

Bei der aktiven Überwachung erfolgt eine engmaschige Kontrolle des Prostatakarzinoms. Im Fall einer Befundverschlechterung wird rasch eine lokale Therapie gestartet. Ziel der Strategie ist eine rechtzeitige kurative Behandlung zu ermöglichen, diese jedoch möglichst lange zu verzögern um mögliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität in Folge der Therapie zu vermeiden (Parker, 2004). Voraussetzung sind ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, ein Gleason-Score ≤ 6 sowie ein Stadium \leq cT2 (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019). Weiterhin sollte initial eine Bildgebung mittels MRT erfolgen (Nice-Guideline, 2019).

Unabhängig von der gewählten Therapieform ist die prostataspezifische Sterblichkeit niedrig. Dennoch ist die aktive Überwachung mit einer höheren Rate an Krankheitsprogression und Metastasierung vergesellschaftet (Hamdy et al., 2016). Eine Prostatektomie ist bei einem PSA < 10 ng/ml aus medizinischer Sicht vorzuziehen und führt erwiesenermaßen zu einer geringeren prostataspezifischen Mortalität (Namiki et al., 2009).

Prostatektomie

Die Prostatektomie kann retropubisch oder perineal offen sowie laparoskopisch oder roboterassistiert erfolgen. Das therapeutische Ergebnis scheint bei Durchführung durch einen erfahrenen Operateur gleichwertig auszufallen (Nuttall et al., 2004).

Komplikationen sind eine Minderung der Erektionsfähigkeit bis hin zur Impotenz sowie die Harninkontinenz. In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche statistische Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen (Ferrer et al., 2008).

Ein Review gibt für die Harninkontinenz eine Spannweite von 5-62% nach radikaler Prostatektomie und 2-23,9% nach Strahlentherapie an. Für die erektile Dysfunktion liegt die Rate bei < 5-86% nach OP gegenüber 77% nach Radiotherapie.

Darbeschwerden traten bei 15% nach OP sowie 31,8% nach Radiotherapie auf (Wilt et al., 2008). Metaanalysen und Studien wie die ProtecT Studie zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion und Harninkontinenz nach einer radikalen Prostatektomie gegenüber einer Radiatio auf. Darbeschwerden wie rektale Blutungen oder eine erhöhte Stuhlfrequenz treten häufiger nach einer Bestrahlung auf (Chen et al., 2017; Donovan et al., 2016; Wilt et al., 2008). Bei Betrachtung über einen längeren Zeitraum bessern sich die Beschwerden in beiden Therapiegruppen und kommen im Verlauf zu vergleichbaren HRQoL-Werten (erektiler Dysfunktion nach 5 Jahren, Harninkontinenz nach 15 Jahren). Lediglich die strahlentherapeutisch induzierten Darbeschwerden können, nach initialer Besserung über 6 Jahre, eine erneute anhaltende Verschlechterung aufweisen (Chen et al., 2017). Eine bereits präoperativ bestehende Dysurie oder eine Verengung der ableitenden Harnwege bessert sich meist direkt durch den Eingriff (Sanda et al., 2008). Durch die Entwicklung nervenschonender OP-Techniken konnte die Häufigkeit der operativ bedingten erektilen Dysfunktion deutlich reduziert werden. Die Indikation dazu muss jedoch individuell gestellt werden. Die Prostatektomie bietet nach der Durchführung an Zentren ein gutes Therapieergebnis und eine hohe Patientenzufriedenheit (Abraham et al., 2010; Sanda et al., 2008).

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Die IMRT stellt heutzutage das Standardverfahren der Strahlentherapie dar (Dang et al., 2018). Anhand einer Bildgebung und dem daraus resultierenden Bestrahlungsplan erfolgt die Bestrahlung mittels mehrerer Strahlenfelder aus verschiedenen Richtungen. Zusätzlich zur Feldebegrenzung (konformale Bestrahlung) wird auch die Fluenz der Bestrahlungsfelder während der Behandlung moduliert. Dies wird mehrheitlich durch den Einsatz von Multi-Leaf-Collimatoren erreicht. Mittels IMRT gelingt es am

Prostatakarzinom einen steileren Dosisgradienten zu erreichen als mit der konformalen Strahlentherapie (Bauman et al., 2012). Außerdem wird eine selektive Schonung gesunden Gewebes durch die Erzeugung konvex-konkaver Dosis-Verteilung ermöglicht, was besonders am Rektum Vorteile bietet (siehe Abbildung (Abb.) 1).

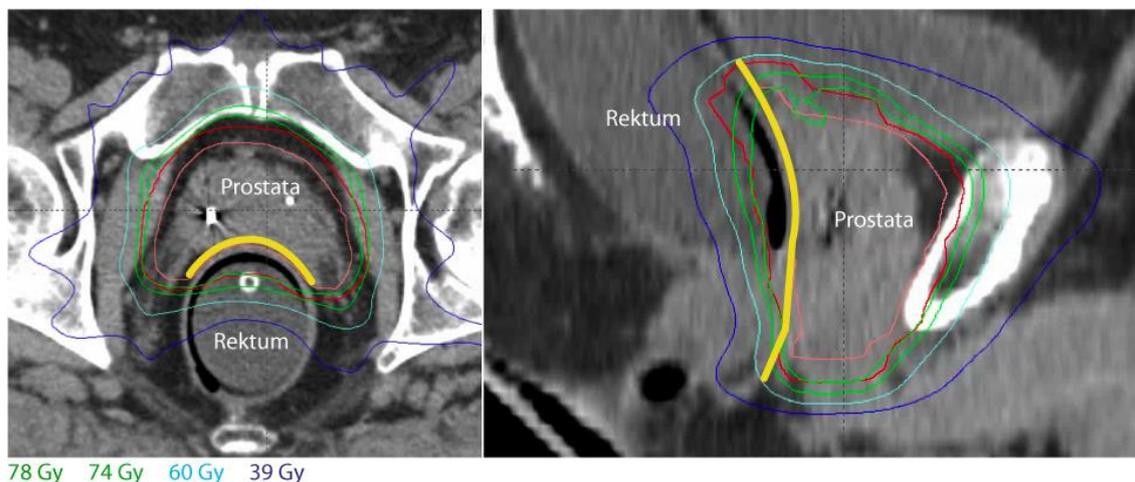


Abb. 1 konvex-konkave Dosis-Verteilung am Rektum

Abb. 1 stellt exemplarisch die konkav-konvexe Dosisverteilung an Rektum und Prostata dar. Die gelbe Linie verdeutlicht die anatomische Abgrenzung der Organe.

Beim Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil zeigt sich mit der IMRT eine signifikant bessere Tumorkontrolle und ein besseres krankheitsfreies und PSA-freies Überleben im Vergleich zur 3D-konformalen Strahlentherapie (Dolezel et al., 2015; Vora et al., 2007).

Bildgeführte Strahlentherapie

Zur Gewährleistung der Präzision bei hoch-konformaler Dosisverteilung erfolgt die perkutane Strahlentherapie unter der Kontrolle bildgebender Systeme, die heute meist als sogenanntes On-Board-Imaging, in den Linearbeschleuniger integriert, zur Verfügung stehen.

Die bildgeführte Strahlentherapie dient dazu, die Position der Tumorregion direkt zu lokalisieren und falls notwendig, Korrekturen der Patientenpositionierung durchzuführen. Dies geschieht mittels 2D-Bildgebung (orthogonale planare Kilovolt/Megavolt-Aufnahmen (kV/MV-Aufnahmen) oder 3D-Bildgebung (CBCT). Aufgrund der Weichteil-Röntgendichte der Prostata, ist diese auf den kV-Bildern selbst

nicht direkt identifizierbar. Die Einbringung röntgendichter Marker in die Prostata ist daher ein ergänzendes Verfahren um die Position der Prostata besser darzustellen und Lokalisierungsungenauigkeiten zu reduzieren (Schallenkamp et al., 2005).

Antihormonelle Therapie

Die Bedeutung der antihormonellen Therapie hat in den letzten Jahren, basierend auf neuen Studien, eine vermehrte Wertschätzung erfahren. Vor allem Patienten mit hohem und intermediärem Risikoprofil profitieren durch eine ergänzende hormonablativ Therapie (Bolla et al., 2002; Bolla et al., 2016; Hu et al., 2015)

1.6 Die Variabilität der Prostata in der Strahlentherapie

Die Prostata bewegt sich über den Verlauf der Strahlentherapie. Dies ist vor allem bedingt durch Organbewegungen und Volumenänderungen von Blase und Rektum (Ten Haken et al., 1991). Dabei hat das Rektum einen größeren Einfluss auf die Prostata-Variabilität. Vor allem die anterior-posteriore- (AP-) Variabilität der Prostata ist stark von der Füllung des Rektums abhängig (van Herk et al., 1995).

Die Beweglichkeit der Prostata kann in eine inter- und intrafraktionelle Variabilität eingeteilt werden. Interfraktionelle Bewegungen stellen Bewegungen dar, die zwischen Bestrahlungssitzungen auf einer täglichen Basis auftreten. Intrafraktionelle Bewegungen treten während einer Bestrahlungssitzung auf (Langen and Jones, 2001).

Typische interfraktionelle Bewegungen der Prostata im Bezug zum knöchernen System unter der Anwendung von Protokollen, liegen bei 0 bis 4 mm (Balter et al., 1995). Im Rahmen der Bestrahlung treten interfraktionelle Variationen der Prostataposition vor allem aufgrund von Organbewegungen und Setup-Ungenauigkeiten der Bestrahlungsplanung und Durchführung auf. Dazu zählen zum Beispiel Ungenauigkeiten der Patientenlagerung sowie Patienten- und Organbewegungen. Diese Abweichungen lassen sich in systematische und zufällige Fehler einteilen. Zufällige Fehler führen in der Summe zu einer unscharfen Aufweitung der Dosis-Gradienten um das Zielvolumen herum. Systematische Fehler hingegen führen zu einer kompletten Verschiebung des gesamten bestrahlten Volumens gegenüber dem zu bestrahlenden Zielvolumen (van Herk, 2004).

Die Variabilität der Prostata beeinflusst den bei der Planung zu berücksichtigenden Sicherheitssaum, der eine homogene Abdeckung des Zielvolumens sichert. Eine Vergrößerung des Sicherheitssaumes beeinflusst allerdings auch Dosis und Volumen des bestrahlten gesunden Gewebes.

1.7 Ziele und Herausforderungen der Strahlentherapie

Ziel der modernen Strahlentherapie ist eine möglichst präzise Bestrahlung, mit optimaler Begrenzung der Dosis im gesunden umliegenden Gewebe.

Bei der Bestrahlungsplanung werden deshalb gesunde Risikoorgane definiert, die eine geringere Strahlendosis erhalten sollen. Andererseits sind Unsicherheiten in der Kenntnis der mikroskopischen Tumorausbreitung, Setup-Fehler und die Prostata-Variabilität zu berücksichtigen. Dies geschieht durch die Erweiterung des klinischen Zielvolumens (CTV), welches den makroskopischen Tumor sowie das mikroskopische Tumorausbreitungsgebiet umfasst, um das Planungs-Zielvolumen (PTV), einen Sicherheitssaum, der gewährleistet, dass das CTV täglich die verschriebene Dosis erhält (ICRU 50).

Es besteht eine direkte Beziehung zwischen einer Erhöhung der Dosis im Zielvolumen und einer besseren Tumorkontrolle. Dabei profitiert die Gruppe der Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil am stärksten von einer Dosiserhöhung auf bis zu 78 Gray (Gy) durch eine Verlängerung des PSA freien Überlebens (Kuban et al., 2003). Ebenso wird die Zeit ohne klinische Progression verlängert (Kuban et al., 2008).

Patienten mit höheren Bestrahlungsdosen haben ein signifikant geringeres Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben (Kuban et al., 2011). Die S3-Leitlinie empfiehlt beim lokal begrenzten und beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom aller Risikogruppen eine Radiatio mit mindestens 74 bis 80 Gy (bei Verwendung einer Standardfraktionierung). Mit der Dosis steigt das Risiko strahleninduzierter Toxizität an Rektum und Blase (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019). Insbesondere Patienten mit gastrointestinalen Symptomen vor der Bestrahlung, abdominellen Eingriffen in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus und antihormoneller Behandlung weisen eine verminderte Toleranz gegenüber radiogener Toxizität auf (Peeters et al. 2005).

Durch die anatomische Nähe des Rektums zur Prostata kann eine Bestrahlung des Rektums im Hochdosisbereich meist nicht vermieden werden. 74% aller

Prostatakarzinomherde liegen in der peripheren Außenzone und somit in der Nähe des Rektums. Es ist also Sorgfalt geboten bei der Schonung des Rektums, damit der Tumor nicht unterdosiert wird (Chen et al. 2000).

Dosis-Volumen-Histogramme sind ein Instrument zur objektiven Beurteilung der Qualität eines Bestrahlungsplans und somit auch der Strahlenbelastung von Risikoorganen. Ein Dosis-Volumen-Histogramm beschreibt welcher Anteil eines Organvolumens mit welcher Strahlendosis bestrahlt wird. Unter Einhaltung der empfohlenen Dosis-Volumen-Beschränkungen lässt sich mittels 3D-konformaler Strahlentherapie und IMRT die Komplikationsrate stark reduzieren (Kuban et al., 2003; Kuban et al., 2008).

1.8 Der Einsatz von Rektumballons

Rektumballons werden bei der Bestrahlung der Prostata eingesetzt um die anorektale Toxizität zu reduzieren (Teh et al., 2001; van Lin et al., 2007). Dies ist möglich, indem der Rektumballon die dorsale Rektumwand vom Zielvolumen distanziert (Hille et al., 2005; Sanghani et al., 2004; Teh et al., 2005; Wachter et al., 2002). Weiterhin kann ein Rektumballon die intrafraktionelle Variabilität der Prostata reduzieren (D'Amico et al., 2001; Hung et al., 2011; McGary et al., 2002; Smeenk et al., 2012; Vargas et al., 2010).

2 Fragestellung

Bei der kurativen Radiatio des Prostatakarzinoms sind hohe Strahlendosen notwendig. Durch die unmittelbare Nähe der umliegenden Organe und den Einsatz eines Sicherheitssaumes können strahleninduzierte Nebenwirkungen eintreten. Ein wichtiges Ziel der Strahlentherapie ist die Präzision der Therapie zu verbessern indem die Prostata genauer lokalisiert wird.

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der interfraktionellen Variabilität von Goldmarkern als Surrogat für die Position der Prostata innerhalb des knöchernen Beckens bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, während der kurativ intendierten hoch-dosierten perkutanen Strahlentherapie.

3 Methoden und Material

3.1 Patienten und Studiendesign

Für die retrospektive Analyse wurden 31 Patienten ausgewählt die ein histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata und keinen nodalen Befall oder Metastasierungen aufwiesen. Die Patienten erhielten definitive Radiotherapie am Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie im Zeitraum zwischen Januar 2009 und August 2011.

3.2 Marker Implantation

Vor der Bestrahlungssimulation wurden den Patienten 2 bis 3 röntgendichte Goldmarker durch einen erfahrenen Urologen des Universitätsklinikums Essen implantiert. Dies erfolgte sonografiegestützt, perineal in Steinschnittlage unter perinealer Lokalanästhesie. Bei der Implantation wurden neun Mal Additec-Goldmarker (Gold Fiduciary Markers 1,2 mm x 3 mm, Additec), sowie 22 Mal ONC-Solutions Marker (0,85 mm x 2 cm X-MARK ULTRA, ONC-Solutions) verwendet. Beide wurden über das mitgelieferte Implantationsnadelsystem der Firma Additec eingebracht. Die Additec Marker wurden in den Seitenlappen, in der Nähe des Zentrums der Prostata nahe der Urethra und an der Basis implantiert (siehe Abb. 2.1).

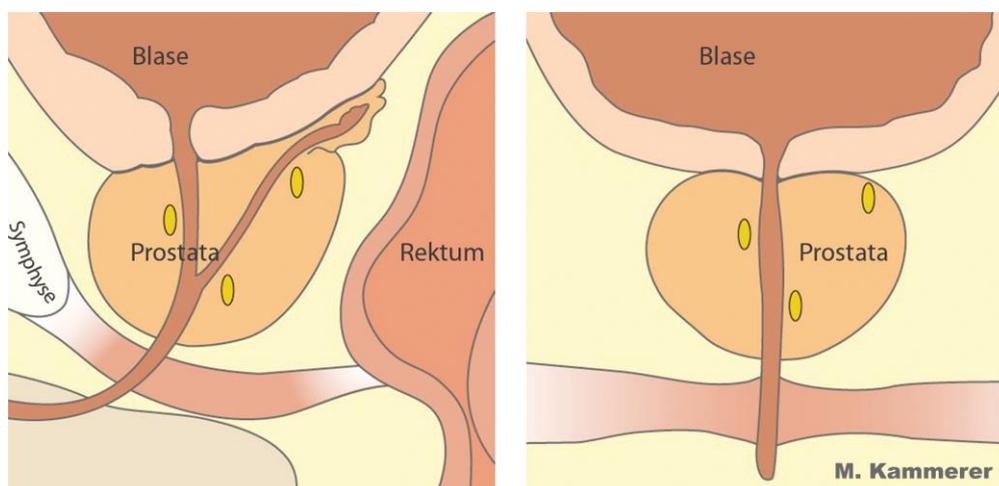


Abb. 2.1 Additec Goldmarker (links: seitliche Ansicht, rechts: AP-Ansicht)

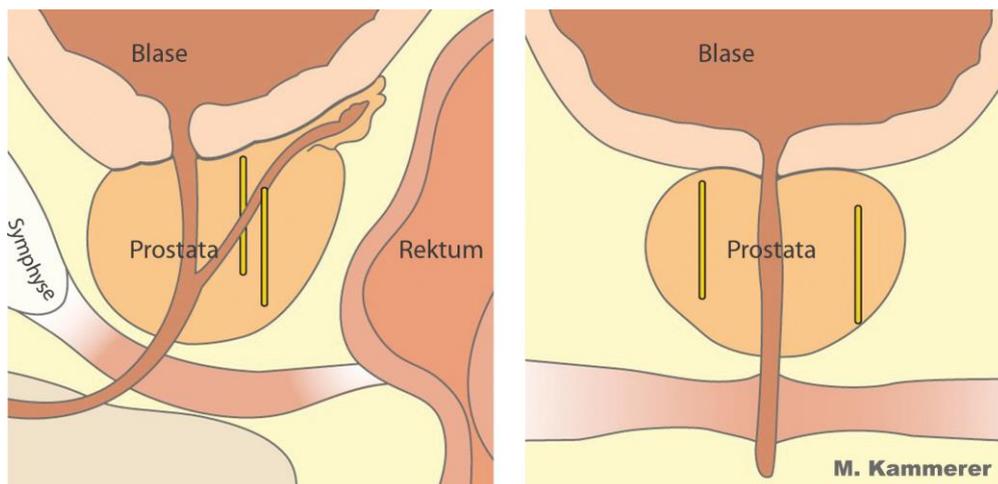


Abb.2.2 ONC-Solutions Marker (links: seitliche Ansicht, rechts: AP-Ansicht)

Abb. 2.1 - 2.2 stellen beispielhaft die Positionierung der Additec bzw. ONC-Solutions Marker innerhalb der Prostata dar.

Die Positionierung der ONC-Solutions Marker erfolgte in die Seitenlappen (siehe Abb. 2.2). Die Positionierung der Marker wurde abschließend nochmals per Ultraschall überprüft. Die Einbringung erfolgte mindestens 10 Tage vor dem Planungs-CT um die Rückbildung eines eingriffsbedingten Ödems sicherzustellen.

3.3 Simulation, Lagerung und Immobilisation

Alle Patienten wurden in Rückenlage und unter Fixierung mittels eines Kniekissens oder einer Beckenmaske simuliert und bestrahlt. Die Einstellung der Setup-Position war stets identisch und erfolgte mittels eines Laserkoordinatensystems und Hautmarkierungen. Sowohl bei der Simulation als auch bei allen Sitzungen waren die Patienten angewiesen ein entleertes Rektum und eine halb gefüllte Blase (circa 200ml) aufzuweisen, um die anatomischen Variationen zu minimieren. Bei Verwendung eines Rektumballons wurde ein standardisiertes Vorgehen gewählt. Nach abführenden Maßnahmen zur Entleerung der Rektumampulle wurde ein kommerziell erhältliches Kathetersystem mittels medizinischem Kondom abgedichtet, eingebracht und mit einem vorgegebenen Luft-Wasser-Gemisch befüllt. Die Repositionierbarkeit wurde mittels einer Markierung und einer Plexiglasscheibe, welche in der Rima ani zu liegen kam, sichergestellt.

3.4 Bestrahlungsplanung, Zielvolumina

Es wurden pro Patient zwei CTs in Behandlungsposition im Abstand von mindestens 5 Minuten erstellt. Das Spiral-CT wurde von der Beckenschaufel bis unterhalb der penilen Urethra, mit einer Schnittbilddicke von 3 mm rekonstruiert. Konturierung und Planung erfolgten mittels Eclipse (Varian, Palo Alto, USA). Die Konturierung erfolgte durch einen Facharzt für Strahlentherapie nach den Vorgaben des RTOG 0415 Protokolls. Bei Einsatz eines Rektumballons wurde je ein CT mit und ohne Rektumballon erstellt, um über dessen Nutzen beim jeweiligen Patienten zu entscheiden.

Die Zielvolumen waren definiert als:

- Makroskopisches Tumolvolumen: Das makroskopische Tumolvolumen bestand aus der Prostata, wie aus dem CT erkennbar. Der Apex der Prostata wurde großzügig einbezogen.
- Klinisches Zielvolumen (CTV): Das CTV setzte sich aus dem makroskopischen Tumolvolumen und der proximalen Samenblase über eine Länge von einem Zentimeter zusammen. Bestand der Verdacht auf einen Befall der Samenblase, so wurde die gesamte Samenblase einbezogen.
- Planungs-Zielvolumen (PTV): Das PTV setzte sich aus dem CTV zuzüglich eines Sicherheitssaumes von 6-7 mm nach dorsal und 10 mm in alle anderen Richtungen zusammen. Bei täglicher Online-Navigation auf die Goldmarker war eine Reduktion der PTV-Säume auf bis zu 4 mm erlaubt.

Die IMRT wurde nach ICRU83, Level 2 optimiert. Mindestens 90% des PTV sollten die Referenzdosis erhalten.

3.5 Risikoorgane

Es wurden Blase, Rektum (vom Anus bis zur rekto-sigmoidalen Flexur oder über eine Länge von 15 cm), Corpus bulbospongiosus, Femurköpfe und die Haut konturiert. Die Dosis-Volumen-Toleranzparameter richteten sich nach aktuellen evidenzbasierten Richtlinien. Die RTOG-Kriterien sollten deutlich unterschritten werden. Es wurde versucht Blase und Rektum maximal zu schonen.

3.6 Bestrahlung und Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden mittels IMRT konformal bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte mittels eines CBCT-fähigen Linearbeschleunigers (Clinac, Varian) unter täglicher orthogonaler kV-Bildgebung. Die so erstellten Bilder wurden mit aus den Planungs-CTs digital rekonstruierten Röntgenbildern, welche die Referenzlokalisierung der implantierten Marker und des knöchernen Systems enthielten, verglichen und falls notwendig die Position des Patienten durch Verschiebung des Bestrahlungs-Tisches korrigiert. Zusätzlich erfolgten bei einigen Patienten mehrfache Kontroll-CBCTs.

3.7 Qualitätssicherung

Sämtliche Felder wurden bei der Ersteinstellung nochmals durch den zuständigen Arzt und den Medizinphysiker online kontrolliert.

3.8 Datenerhebung und statistische Analyse

Zur vorliegenden Studie wurde ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission erteilt (Aktenzeichen 18-8170-BO).

Es wurde die interfraktionelle Variabilität der Marker innerhalb der pelvinen Anatomie untersucht. Weiterhin wurden Faktoren welche die Variabilität der Prostata beeinflussen könnten, wie die Körperkontur und die Verwendung eines Rektumballons erfasst. Die vorliegende Untersuchung gliedert sich in:

- 2D-Analysen der orthogonalen kV-Bildgebung
- 3D-Analysen der CBCTs

Mit Hilfe der ARIA Software konnten in den 2D- und 3D-Bildgebungen retrospektiv markante anatomische Referenzpunkte und die Goldmarker lokalisiert werden. Anhand visueller Messtools wurde die tägliche Markerposition in einem 3D-Koordinatensystem erfasst. Im Rahmen der Datenerhebung und Verarbeitung wurde folgende Software genutzt:

- Koordinatenerhebung anhand der kV-Bilder und CBCT-Fusionen: ARIA Software - Offline Review (Varian Medical Systems®)
- Statistik: Microsoft Excel, SAS-System Version 9.2
- Textverarbeitung: Microsoft Word

3.8.1 2D-Analysen (orthogonale kV-Bildgebung)

Aus dem Patientenkollektiv wurden an 28 Patienten Messungen an orthogonalen Röntgenaufnahmen des Beckens durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte an AP-Aufnahmen (siehe Abb. 3.1) sowie an seitlichen Aufnahmen (siehe Abb. 3.2).

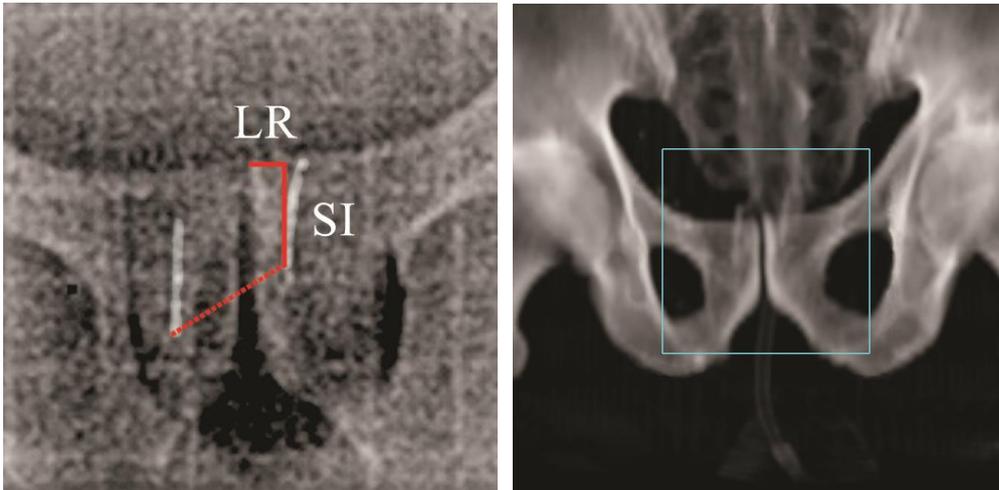


Abb. 3.1 AP-Ansicht (kV-Bildgebung)

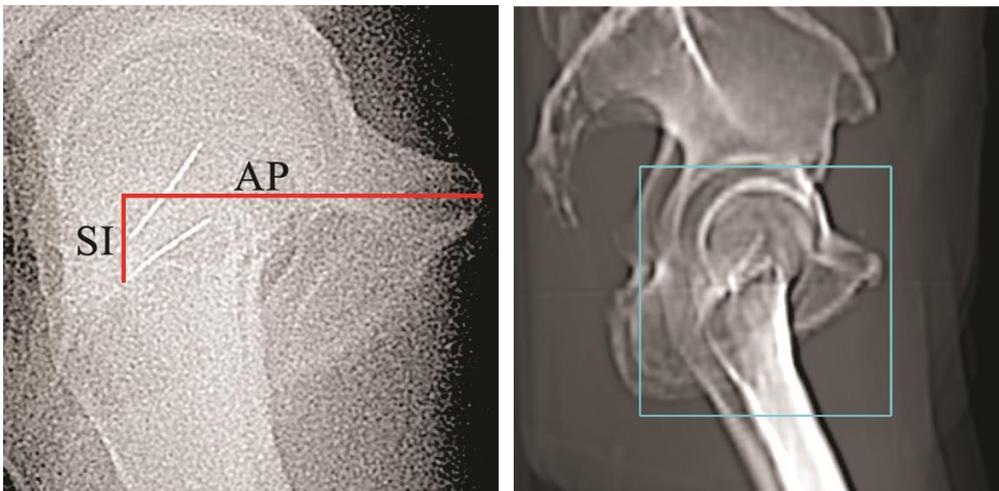


Abb. 3.2 seitliche Ansicht (kV-Bildgebung)

Abb. 3.1 und 3.2 stellen die Methodik zur Erhebung der Markerposition im Bezug zum knöchernen Becken dar. Es wurden drei Richtungskoordinaten, ausgehend von einem Fixpunkt des knöchernen Skeletts, zum caudalen Ende eines Markers erhoben.

Abkürzungen: AP: anterior-posterior, SI: superior-inferior, LR: links-rechts

Bei jedem Patienten wurden gut abgrenzbare knöcherne Strukturen wie z.B. die Symphysenkanten ausgewählt, die als Referenzpunkt dienten. Von dort wurde jeweils

die Distanz zum caudalen Ende eines Markers (rote Linien) gemessen. In den AP-Aufnahmen ergaben sich die Richtungskomponenten links-rechts (LR) und superior-inferior (SI). In den seitlichen Aufnahmen ergaben sich die Richtungskomponenten AP und SI. Zusätzlich wurde der Abstand zwischen den eingebrachten Markern gemessen (rote Strichlinie) um indirekt die Migration der Marker innerhalb der Prostata zu beobachten sowie indirekt Informationen über die Rotationsbewegung der Marker und somit der Prostata zu erhalten.

Aus den Daten wurde für jeden Patient der Mittelwert aller Prostatapositionen berechnet (Referenzpunkt M) (siehe Abb. 4).

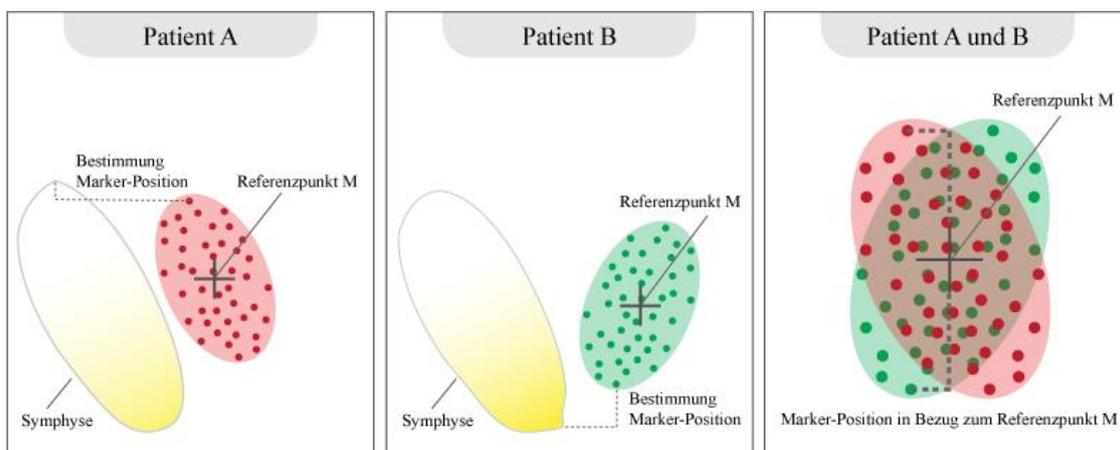


Abb. 4 Marker-Variabilität im Bezug zum Referenzpunkt M

Abb. 4 stellt die Methodik zur Bestimmung der interfraktionellen Marker-Variabilität im Bezug zum Referenzpunkt M dar. Die einzelnen Markerpositionen wurden von einer gut abgrenzbaren knöchernen Struktur bestimmt. Die Markerpositionen ergeben eine Punktwolke deren Mittelpunkt der Referenzpunkt M ist. Durch den gemeinsamen Referenzpunkt M sind die Werte zwischen verschiedenen Patienten vergleichbar.

Um zwischen Patienten vergleichbare Werte zu erhalten (bei unterschiedlichen Referenzpunkten) wurde für jeden Koordinatenpunkt ein Differenzvektor zu Referenzpunkt M berechnet.

Die so beobachtete Prostata-Variabilität im Bezug zu Referenzpunkt M wurde bei unterschiedlichen Patientengruppen verglichen (Patienten mit und ohne Rektumballon sowie Patienten mit geringerem und höherem Leibesumfang; die Aufteilung erfolgte anhand des Medians der Leibesumfänge auf Höhe der Spina iliaca anterior superior).

Aus den Messwerten wurde für die jeweilige Gruppe die Standardabweichung der Marker-Variabilität berechnet.

Weiterhin wurden Mittelwert und Standardabweichung des Betrags für Patienten mit und ohne Rektumballon berechnet um Aussagen über die Variabilität ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtung zu treffen.

Statistische Vergleiche erfolgten mittels des nonparametrischen Wilcoxon Tests.

Weiterhin wurden die erhobenen Messwerte über den zeitlichen Verlauf mittels Fehlerbalken-Diagrammen analysiert, indem die tägliche Prostata-Variabilität gegen die Zeit aufgetragen wurde.

3.8.2 3D-Analysen (CBCTs)

Aus dem Patientenkollektiv wurden bei 19 Patienten CBCTs analysiert. Untersucht wurde die Variabilität der Marker innerhalb des knöchernen Systems, ausgehend von der Setup-Position. Bei der Erstellung der Kontroll-CBCTs im Verlauf der Bestrahlung war in der Regel eine Translation der knöchernen Strukturen und der Marker zu deren Position im Planungs-CT zu beobachten. Die CBCTs der jeweiligen Sitzung wurden mit dem Planungs-CT fusioniert. Es erfolgten getrennte Fusionen für das knöcherne System (siehe Abb. 5.1 - Seite 22) sowie für die Marker (siehe Abb. 5.2). Aus der Differenz der Translationsvektoren zwischen beiden Messungen ließ sich die Marker-Variabilität innerhalb des fixen knöchernen Systems ableiten. Die Position der Marker im Planungs-CT stellte den Referenzpunkt dieser Marker-Variabilität dar. Gerätetechnisch betrachtet ergaben sich die folgenden Richtungskomponenten: AP, SI, LR und Rotation (Rtn), wobei diese entlang der AP-Achse betrachtet wurde.

Zur Begrenzung der Streuung wurden zusätzliche Analysen der Variabilität unter Ausschluss von Ausreißern (Marker-Variabilität > 5 mm) durchgeführt. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für Patienten mit und ohne Rektumballon gebildet und miteinander verglichen.

Um die 2D und 3D-Daten direkt vergleichen zu können, wurden für alle CBCT-Daten die Vektoren im Bezug zu Referenzpunkt M berechnet (wie zuvor bei den 2D-Daten – siehe Seite 20).

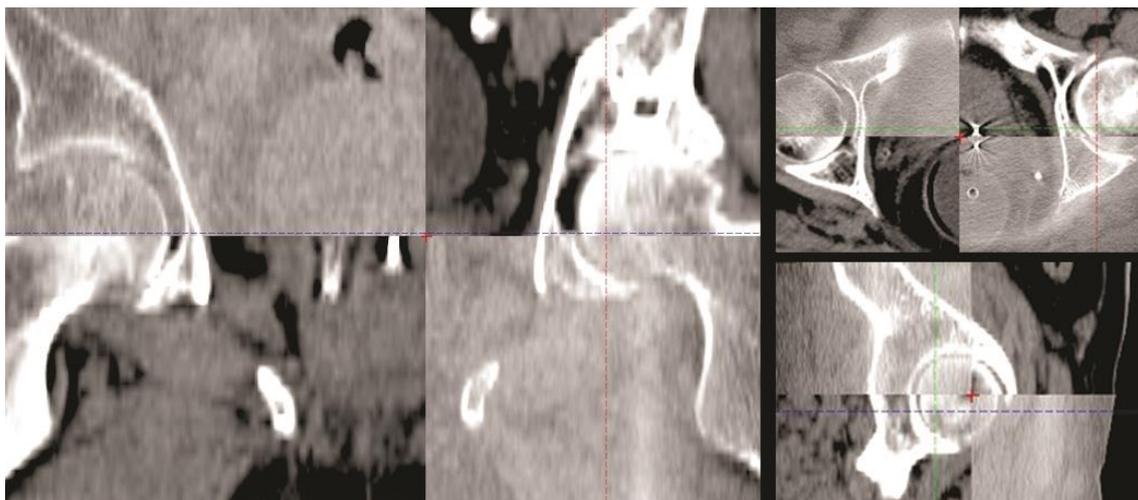


Abb. 5.1 Knochensfusion (links: AP-Ansicht, rechts oben: SI-Ansicht, rechts unten: seitliche Ansicht)

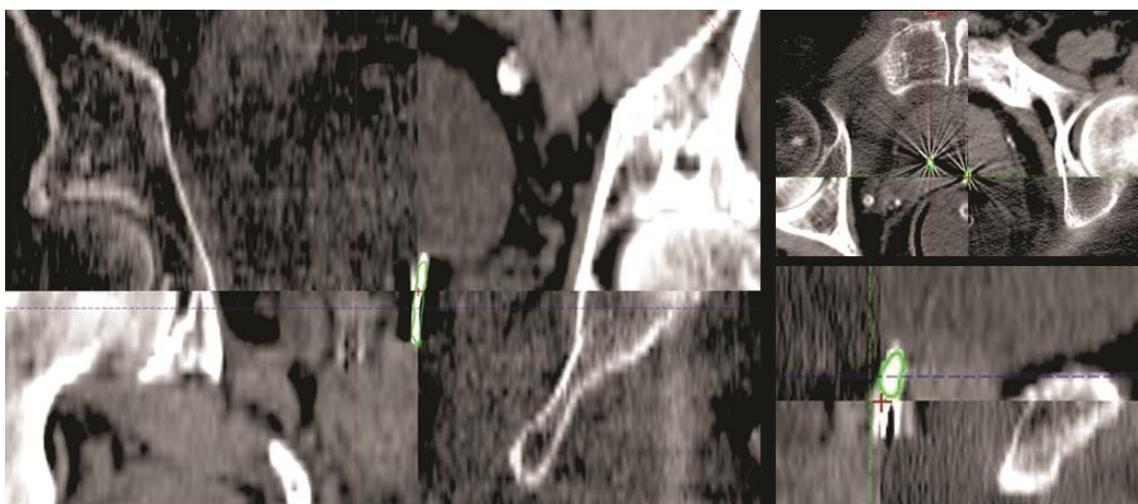


Abb. 5.2 Markerfusion (links: AP-Ansicht, rechts oben: SI-Ansicht, rechts unten: seitliche Ansicht)

Abb. 5.1 und 5.2 stellen die Fusion des Planungs-CTs mit einem Kontroll-CBCT dar. Sowohl das knöcherne Beckens als auch die Marker wurden separat so fusioniert, dass Sie möglichst deckungsgleich waren. Die jeweils diagonal gegenüberliegenden Abschnitte innerhalb der Bilder stammen aus den Planungs-CTs, beziehungsweise aus den täglich angefertigten Kontroll-CBCTs. Die Versetzung zwischen Abb. 5.1 und Abb. 5.2 ergibt die Marker-Bewegung innerhalb des knöchernen Systems.

Anhand der CBCT-Daten erfolgte eine Fehlerberechnung für die Marker- und Knochen-Variabilität sowie für die Marker-Variabilität innerhalb des fixen knöchernen Systems (die sich zuvor aus der Addition der Marker- und Knochen-Variabilität errechnet hatte). Für alle gemessenen Werte wurden der Gruppenmittelwert M , die Standardabweichung

des systematischen Fehlers Σ und die Standardabweichung des zufälligen Fehlers σ nach van Herk berechnet (van Herk, 2004). M ergab sich aus dem Mittelwert aller Patientenmittelwerte. Als Schätzwert für die Standardabweichung des systematischen Fehlers Σ diente die Standardabweichung aller Mittelwerte der Patienten. Der zufällige Fehler σ wurde beschrieben indem der quadratische Mittelwert der Standardabweichungen aller Patienten gebildet wurde.

3.9 Ausschluss von Messwerten und Patienten

Bei der Datenerhebung der kV-Bilder wurden sämtliche Fraktionen ausgeschlossen, bei denen das knöcherne Skelett nicht sicher abgrenzbar war. Messpunkte die nicht eindeutig identifizierbar waren, wurden nicht verwendet.

Es wurden nur CBCTs von Patienten gesichtet, die mindestens 2 CBCTs erhielten.

Es erfolgte ein Review aller Befunde durch einen Facharzt für Strahlentherapie.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenbezogene Informationen und Verlauf der Messungen

Die Patientendemographie ist in Tabelle 1 beschrieben. Alle 31 Patienten wurden mit 15 MV Photonen, sowohl als konformale 3D-Technik (3 Patienten), als IMRT mit 7 Feldern (21 Patienten) sowie einer Kombination beider Techniken (7 Patienten) bestrahlt. Es erfolgten eine Bestrahlungssitzung pro Tag und 5 Sitzungen pro Woche, mit Fraktionierungen von 1,8-2 Gy und einer medianen Gesamtdosis von 76 Gy im Referenzpunkt (Spannweite 72-78 Gy).

Tabelle 1	
Patientendemographie	n (%)
	31 (100)
Alter (Jahren)	
Median (Spannweite)	70 (54-81)
Klinisches Stadium	
T1b	1 (3,2%)
T1c	8 (25,8%)
T2a	9 (29,0%)
T2b	1 (3,2%)
T2c	7 (22,6%)
T3	5 (16,1%)
PSA (ng/ml)	
Mittelwert (Spannweite)	13,3 (0,2–39.5)
Gleason score	
5	1 (3,2%)
6	14 (45,2%)
7	10 (32,3%)
8	5 (16,1%)
9	1 (3,2%)
Malignitätsgrad	
2	15
3	14
Keine Daten vorhanden	1
Risikoklasse	
Niedrig	7 (23,6%)
Intermediär	14 (45,2%)
Mittel-Hoch	3 (9,7%)
Hoch	7 (23,6%)
Antihormonelle Therapie	21 (67,7%)

Bei 17 Patienten wurde ein Rektumballon während der Bestrahlung verwendet. Die Einbringung des Rektumballons erfolgte standardisiert (siehe Methoden und Material). Bei drei Patienten trat ein Goldmarkerverlust durch Abgang über die Harnröhre ein. Ein Patient wurde aufgrund schlechter Abgrenzbarkeit der Strukturen aus der Analyse der kV-Bilder ausgeschlossen.

4.2 Die Variabilität der Marker

4.2.1 Untersuchung der Marker-Variabilität anhand der kV-Bilder

Insgesamt wurden 914 Sitzungen analysiert (1828 kV-Bilder), bei durchschnittlich 34 Fraktionen pro Patient und 4246 Messwerte erhoben.

Tabelle 2 (Seite 26) beschreibt die Variabilität der Marker in Bezug zum Referenzpunkt M für Patienten mit und ohne Rektumballon. In beiden Gruppen zeigten sich Marker-Bewegungen hauptsächlich in der AP- und SI-Richtung. Dabei war die Variabilität in der SI-Richtung minimal größer als in der AP-Richtung. Insgesamt war die Variabilität in beiden Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied. Patienten mit Rektumballon wiesen eine minimal größere Variationsbreite auf. In der AP- und SI-Ebene lag die Differenz der Standardabweichungen für beide Gruppen bei 0,7 mm und in der LR-Ebene bei 0,2 mm.

Mittelwert und Standardabweichung der Streuung zeigten, dass eine durchschnittliche tägliche Variabilität von 1,8 mm in der AP- und 2,1 mm in der SI-Richtung für Patienten mit Rektumballon auftrat. In der Gruppe ohne Rektumballon trat eine durchschnittliche tägliche Variabilität von 1,2 mm in der AP- und 1,7 mm in der SI-Richtung auf.

Zwei Patienten mit Rektumballon wiesen eine besonders hohe und häufige Marker-Variabilität im Vergleich zu den restlichen Patienten auf. Hier betragen die Standardabweichungen der AP-, SI- und LR-Werte 3,4 / 4,4 / 1,0 mm sowie 5,3 / 5,2 / 1,0 mm. Nahezu durch sie allein entstand die etwas größere Marker-Variabilität der Patienten mit Rektumballon.

In Abb. 6.1 und 6.2 (Seite 28) sowie 7.1 und 7.2 (Seite 29) sind alle Messwerte der seitlichen und AP-Bildgebung dargestellt. Die größere Streuung der Patienten mit Rektumballon war fast gänzlich den zwei zuvor genannten Patienten zuzuschreiben.

Tabelle 2

Interfraktionelle Marker-Variabilität (anhand der kV-Daten)
im Bezug zum Referenzpunkt M

Unter Verwendung eines Rektumballons

	ohne	mit	p-Wert
Standardabweichung			
AP	± 1,8 mm	± 2,5 mm	0,67
SI	± 2,1 mm	± 2,8 mm	0,89
LR	± 1,0 mm	± 1,2 mm	0,93
Mittelwert ± Standardabweichung der Streuung			
AP	1,2 ± 1,1 mm	1,8 ± 1,7 mm	0,67
SI	1,7 ± 1,3 mm	2,1 ± 1,9 mm	0,89
LR	0,7 ± 0,7 mm	0,9 ± 0,8 mm	0,93
Spannweite			
AP	-7,1 bis 6,4 mm	-12,1 bis 12,5 mm	
SI	-5,6 bis 6,9 mm	-15,9 bis 8,4 mm	
LR	-4,4 bis 5,8 mm	-4,5 bis 5,4 mm	
Standardabweichungen der Markerabstände (indirekte Betrachtung der Rotation)			
Mittelwert	± 0,8 mm	± 0,8 mm	
Spannweite	± 0,5 bis ± 1,3 mm	± 0,4 bis ± 1,4 mm	

Tabelle 2 beschreibt die interfraktionelle Variabilität der Marker um den Referenzpunkt M für Patienten mit und ohne Rektumballon. Mittelwert ± Standardabweichung der Streuung aller Messwerte beschreiben dieselbe Beweglichkeit, jedoch ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtung innerhalb der Achsen. Der Mittelwert der Standardabweichungen der Markerabstände vergleicht die Markerabstände aus der AP-Bildgebung und lässt indirekt Schlüsse auf die Rotationen sowie die Markerwanderung innerhalb der Prostata zu. Die Prüfung auf Signifikanz eines Unterschieds zwischen den Gruppen mit und ohne Rektumballon erfolgte mittels des nonparametrischen Wilcoxon Tests. Signifikanz bestand für $p < 0,05$.
Abkürzungen: AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior; LR, links-rechts
Referenzpunkt M: patienteneigener Mittelwert aller Markerpositionen innerhalb des knöchernen Systems (siehe Seite 16)

4.2.2 Untersuchung der Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf

Die Abb. 8.1 bis 8.4 (Seite 30) zeigen die Variabilität der Marker über den zeitlichen Verlauf der Sitzungen anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte der jeweiligen Sitzung. Es ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Variabilität der Marker und dem zeitlichen Verlauf der Sitzungen erkennen.

4.2.3 Untersuchung der Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang

Der Vergleich der Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang der Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt. In beiden Gruppen zeigte sich eine geringe Variabilität. Die Variabilität war für Patienten mit geringem Leibesumfang in der AP- und SI-Richtung größer und vergleichbar in der LR-Richtung. Insbesondere in der SI-Richtung zeigte sich die Variabilität mit 2,9 gegenüber 2,1 mm Standardabweichung um 38% ausgeprägter für Patienten mit geringem Leibesumfang. In der AP-Richtung war die Standardabweichung mit einem Unterschied von 2,5 gegenüber 2,0 mm um 25% größer. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 3
Interfraktionelle Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang

	≤ Median Umfang	> Median Umfang	p-Wert
Standardabweichung			
AP	± 2,5 mm	± 2,0 mm	0,49
SI	± 2,9 mm	± 2,1 mm	0,66
LR	± 1,0 mm	± 1,2 mm	0,92

Tabelle 3 beschreibt die interfraktionelle Variabilität der Marker um den Referenzpunkt M für Patienten mit geringerem und höherem Leibesumfang. Die Gruppen wurden anhand des Medians der Leibesumfänge auf Höhe der Spina Iliaca anterior superior erstellt (104,1cm). Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mittels des nonparametrischen Wilcoxon Tests. Signifikanz bestand für $p < 0,05$.
Abkürzungen: AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior; LR, links-rechts
Referenzpunkt M, patienteneigener Mittelwert aller Markerpositionen innerhalb des knöchernen Systems (siehe Seite 20)

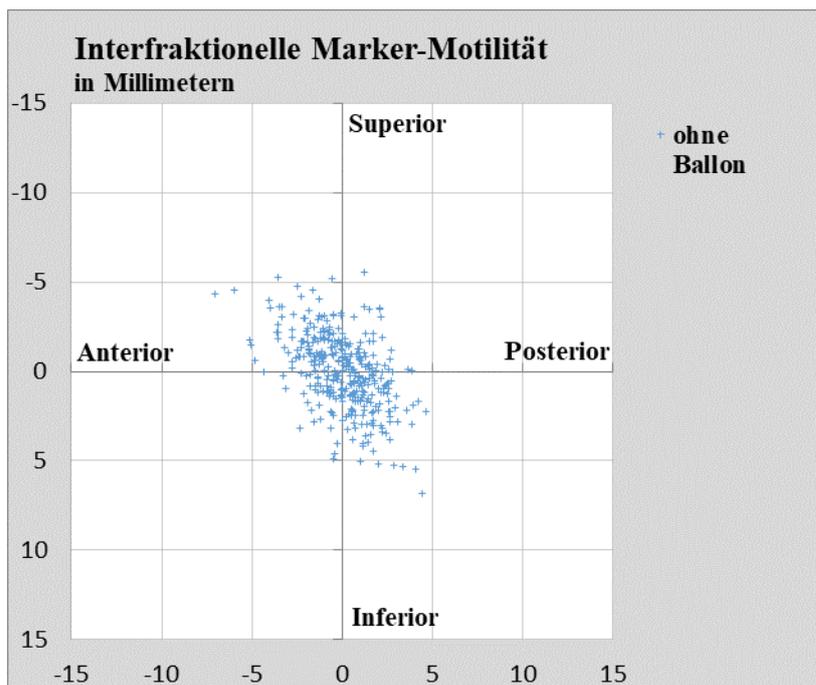


Abb. 6.1 Marker-Variabilität ohne Rektumballon (kV-Bildgebung), seitliche Ansicht

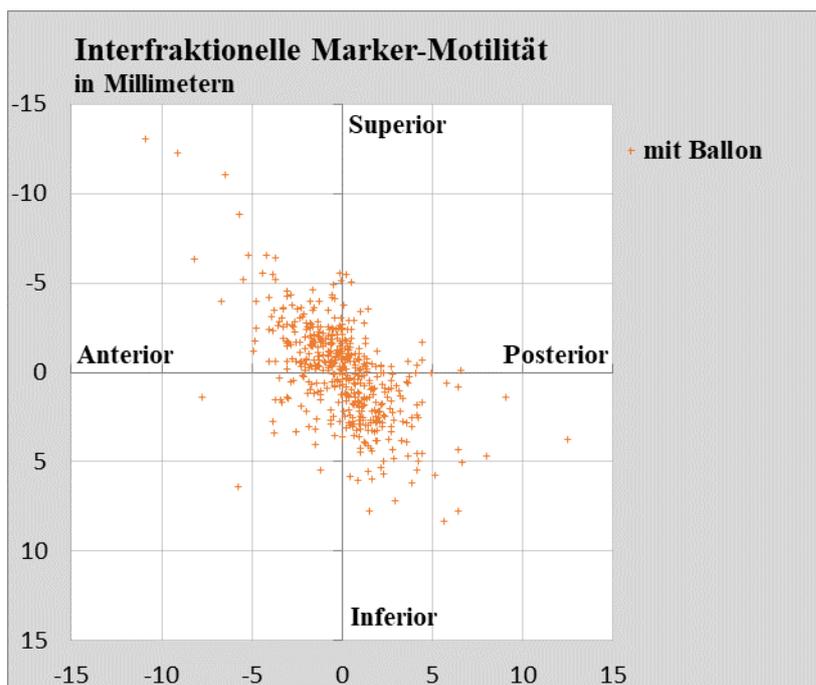


Abb. 6.2 Marker-Variabilität mit Rektumballon (kV-Bildgebung), seitliche Ansicht

Abb. 6.1 und 6.2 stellen die Scatterplots der interfraktionellen Marker-Variabilität aller Patienten mit und ohne Rektumballon, innerhalb des knöchernen Beckens dar. Der gemeinsame Nullpunkt aller Patienten ist der Referenzpunkt M. Es zeigte sich eine Korrelation der Messwerte zwischen der AP- und SI-Richtung. Cranial gelegene Messwerte tendierten nach ventral und caudal gelegene Werte nach dorsal.

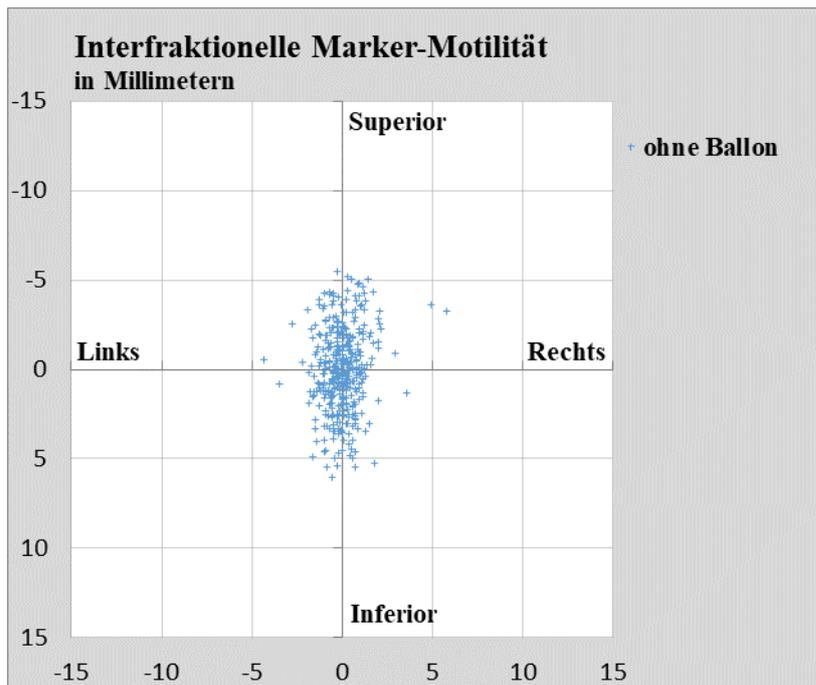


Abb. 7.1 Marker-Variabilität ohne Rektumballon (kV-Bildgebung), AP-Ansicht

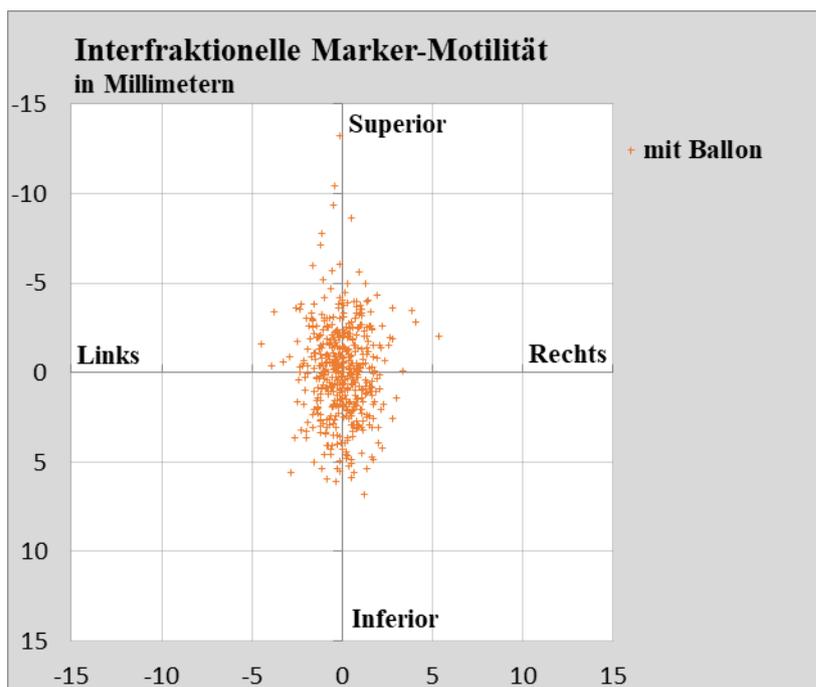


Abb. 7.2 Marker-Variabilität mit Rektumballon (kV-Bildgebung), AP-Ansicht

Abb. 7.1 und 7.2 stellen die Scatterplots der interfraktionellen Marker-Beweglichkeit aller Patienten mit und ohne Rektumballon, innerhalb des knöchernen Beckens dar. Der gemeinsame Nullpunkt aller Patienten ist der Referenzpunkt M.

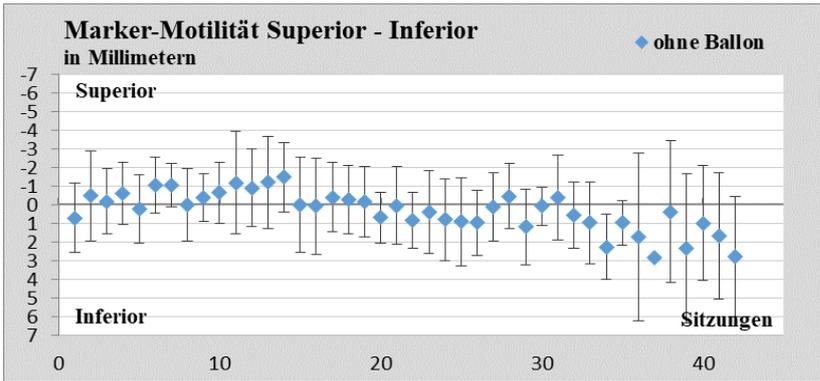


Abb. 8.1

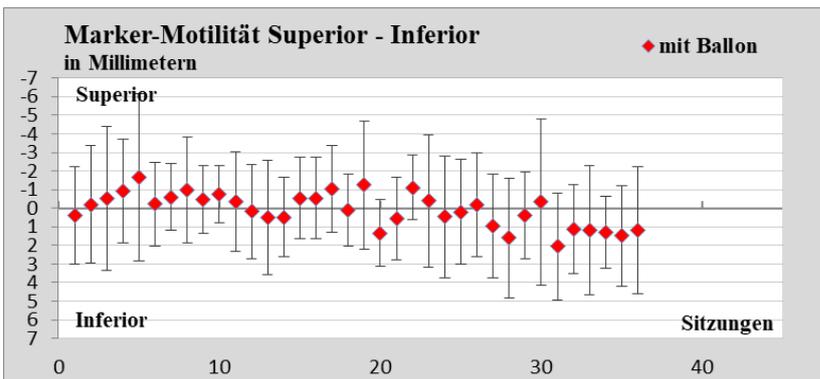


Abb. 8.2

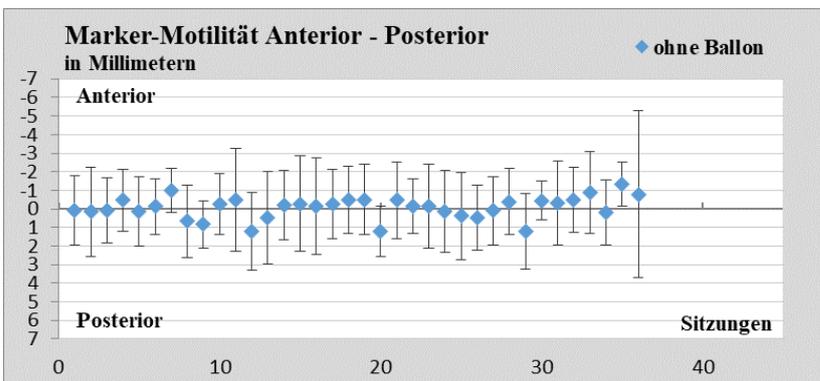


Abb. 8.3

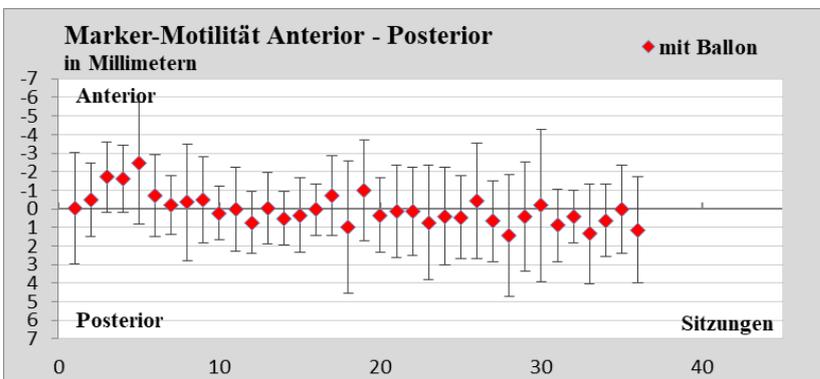


Abb. 8.4

Abb. 8.1 - 8.4 zeigen die interfraktionelle Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf der Bestrahlungssitzungen. Die dargestellten Messpunkte sind Gruppenmittelwerte der jeweiligen Sitzung. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. Es zeigte sich kein eindeutiger Bewegungstrend im Verlauf der Sitzungen.

4.2.4 Untersuchung der Marker-Variabilität anhand der CBCT-Daten

Insgesamt wurden 85 CBCT-Sitzungen analysiert und 680 Messwerte erhoben.

Tabelle 4 beschreibt die Beweglichkeit der Marker im Bezug zum knöchernen System, mit der Position der Marker im Planungs-CT als Nullpunkt.

Tabelle 4			
Interfraktionelle Marker-Variabilität (anhand der CBCT-Daten)			
im Bezug zum Planungs-CT			
Unter Verwendung eines Rektumballons			
	ohne	mit	p-Wert
Mittelwert \pm Standardabweichung			
AP	0,2 \pm 4,1 mm	0,3 \pm 7,1 mm	0,93
SI	0,7 \pm 4,2 mm	-3,2 \pm 5,7 mm	0,001
LR	-0,3 \pm 1,1 mm	0,5 \pm 1,5 mm	0,01
Rotation	1,0 \pm 4,3 °	1,4 \pm 0,8 °	0,03
M \pm SD des Betrags			
AP	2,7 \pm 3,1 mm	5,5 \pm 4,6 mm	
SI	2,9 \pm 3,1 mm	5,1 \pm 4,1 mm	
LR	0,8 \pm 0,7 mm	1 \pm 1,3 mm	
Rotation	2,5 \pm 3,7 °	0,8 \pm 1,3 °	
Spannweite			
AP	-10 bis 11 mm	-11 bis 19 mm	
SI	-5 bis 17 mm	-16 bis 7 mm	
LR	-2 bis 2 mm	-2 bis 8 mm	
Rotation	-2,3 bis 7 °	-8,3 bis 20,4 °	

Tabelle 4 beschreibt die Variabilität der Marker für Patienten mit und ohne Rektumballon innerhalb des knöchernen Systems. Die Markerposition des Planungs-CTs diente als Nullpunkt. Mittelwert \pm Standardabweichung des Betrags beschreiben die gleiche Beweglichkeit, jedoch ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtung innerhalb der Achsen. Die Rotation erfolgte um die AP-Achse.

Abkürzungen: AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior; LR, links-rechts; mm, Millimeter

In allen drei Ebenen lag eine größere Marker-Variabilität für die Gruppe der Patienten mit Rektumballon vor. Die Variabilität in der AP- und SI-Richtung war in beiden Gruppen deutlich größer als in der LR-Richtung.

Der Betrag aller Messwerte beschreibt die Beweglichkeit ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtung innerhalb der Achsen. Die Analyse der Messwerte zeigte, dass in der Patientengruppe mit Rektumballon durchschnittliche tägliche Abweichungen der Marker von der Position im Planungs-CT von 5,5 mm in der AP- und 5,1 mm in der SI-Richtung auftraten. Die Rotation um die AP-Achse war gering in beiden Gruppen und etwas größer für die Patienten ohne Rektumballon.

Tabelle 5 beschreibt die Variabilität der Marker im Bezug zum Referenzpunkt M anhand der CBCT-Daten. Die Berechnung erfolgte somit auf identische Art wie zuvor für die kV-Bilder. Es zeigte sich eine nahezu identische Marker-Variabilität für die CBCT- und kV-Daten (siehe Tabelle 2 - Seite 26, eine Gegenüberstellung aller Werte findet sich in Tabelle 8 - Seite 40/41). Lediglich in der AP-Richtung trat bei Patienten ohne Rektumballon eine größere Standardabweichung von 3,1 mm gegenüber 1,8 mm im Datensatz der kV-Bilder auf.

Tabelle 5		
Interfraktionelle Marker-Variabilität (anhand der CBCT-Daten) im Bezug zum Referenzpunkt M		
Unter Verwendung eines Rektumballons		
	ohne	mit
Mittelwert ± Standardabweichung		
AP	± 3,1 mm	± 2,4 mm
SI	± 2,2 mm	± 2,8 mm
LR	± 1,0 mm	± 1,2 mm

Tabelle 5 beschreibt die interfraktionelle Variabilität der Marker anhand der BCT-Daten für Patienten mit und ohne Rektumballon innerhalb des knöchernen Systems in Bezug zum Referenzpunkt M.

Abkürzungen: AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior; LR, links-rechts;

Referenzpunkt M, patienteneigenen Mittelwert aller Markerpositionen (siehe Seite 20)

In Abb. 9.1 - 9.6 (Seite 34/35) sind alle Markerpositionen der CBCTs für die Gruppen mit und ohne Rektumballon dargestellt. Die Messwerte haben als gemeinsamen Nullpunkt die Position der Marker im Planungs-CT und stehen im Bezug zum knöchernen System. Eine Abweichung von mehr als 5 mm wurde als interventionsbedürftig definiert.

Drei Patienten wiesen eine nahezu konstant interventionsbedürftige Verschiebung sämtlicher Markerpositionen in die gleiche Richtung auf (siehe Abb. 9.2 - Patienten: 3, 5 und 6; sowie Abb. 9.4 - Patienten: 5 und 6). Bei diesen Patienten zeigten sich relativ lineare Verläufe über die Sitzungen. Dies entspricht Patienten mit einer stabilen interfraktionellen Markerposition im knöchernen Becken, bei konstantem Abstand zur Markerposition im Planungs-CT. Im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv ergaben sich für diese Patienten deutlich höhere Mittelwerte bei einer geringen Standardabweichung. Alle 3 Patienten waren Patienten mit Rektumballon und im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv durch viele Messwerte repräsentiert. Die genannten Patienten hatten deshalb einen relevanten Einfluss auf die interfraktionelle Marker-Variabilität (siehe Tabelle 4 – Seite 31). Auch im Rahmen der Analyse der kV-Daten waren zwei der Patienten bereits durch hohe Abweichungen aufgefallen (Patienten 2 und 5). In der Einzelfallbetrachtung zeigten sich bei einem der drei Patienten wiederholt große Blasenfüllungsvariationen im Vergleich zum Planungs-CT. Bei einem anderen Patienten traten Blasenfüllungsvariationen und Darmrohrvariationen auf. Diese entstanden am ehesten durch eine nicht konstante Positionierbarkeit des Rektumballons. Der Rektumballon konnte nur unter optimalem Zug stets in der gewünschten Position platziert werden. Bei allen 3 Patienten erfolgte die Positionierung der Marker auffällig weit cranial bzw. in der Nähe der Basis der Prostata.

Einzelne Patienten wiesen gehäuft eine interventionsbedürftige Marker-Variabilität ohne bestimmte Richtung auf (siehe Seite 34, Abb. 9.1 – Patienten: 14, 16 und 18; Abb. 9.2 – Patient: 7; Abb. 9.3 – Patienten: 17, 18; sowie Abb. 9.4 – Patienten: 3, 7 und 8). In der Einzelfallbetrachtung zeigten sich bei dem Patienten mit Rektumballon auffällige Darmrohrvariationen. Bei einem Patienten ohne Rektumballon traten bei der Lagerung Rotationsfehler im Becken auf. Dies war am ehesten durch eine Hüfttotalendoprothese des Patienten zu erklären. Bei den restlichen vier Patienten zeigte sich eine erhöhte

Rektum-Motilität in mehreren Sitzungen wenn die initiale Blasenfüllung nicht reproduzierbar war.

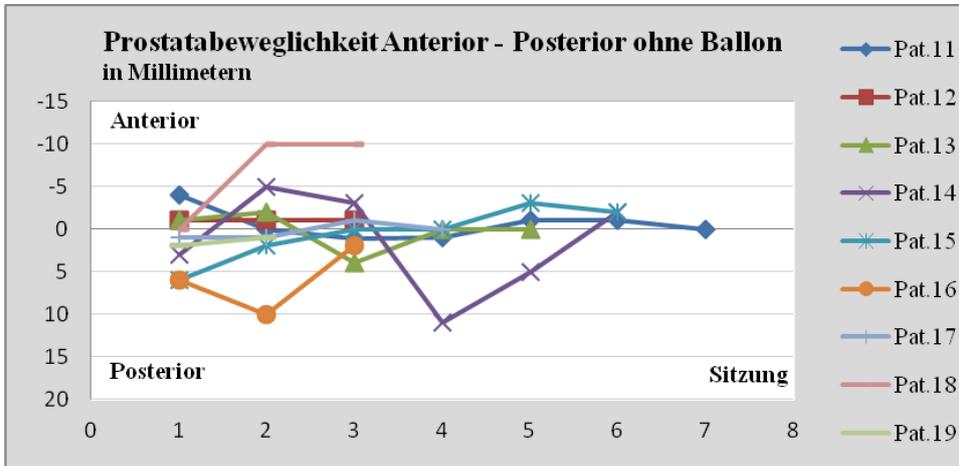


Abb. 9.1

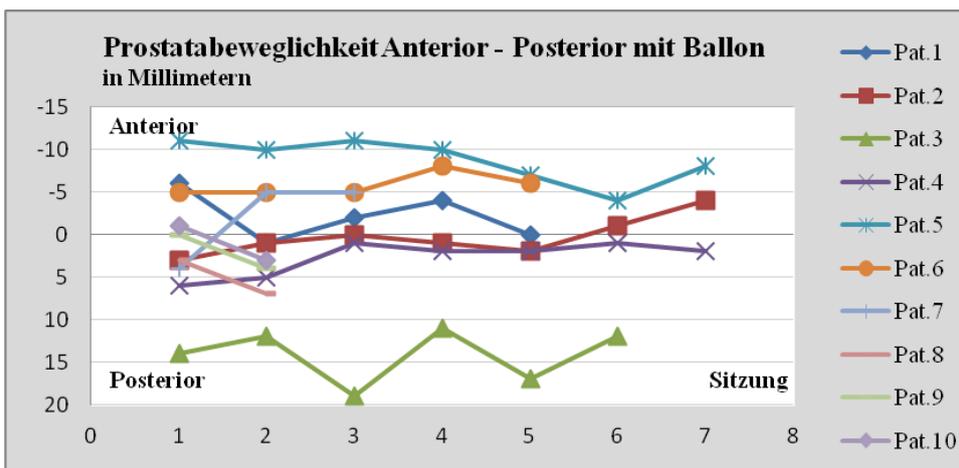


Abb. 9.2

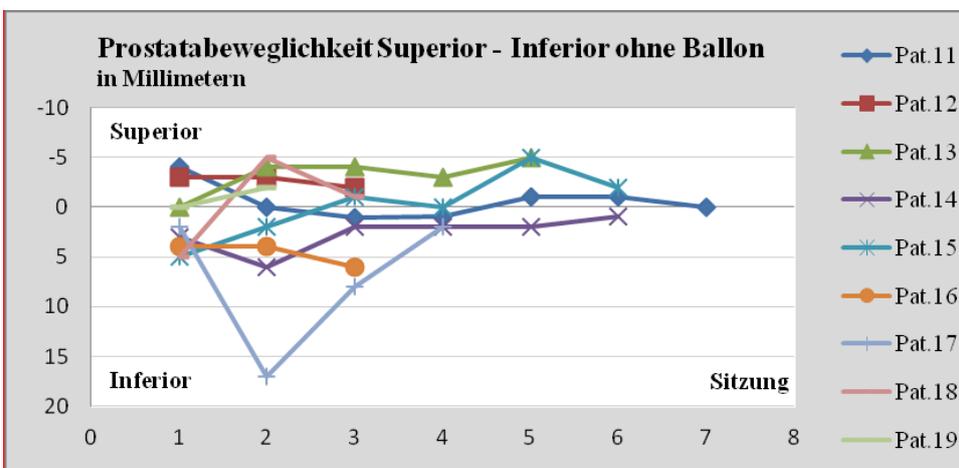


Abb. 9.3

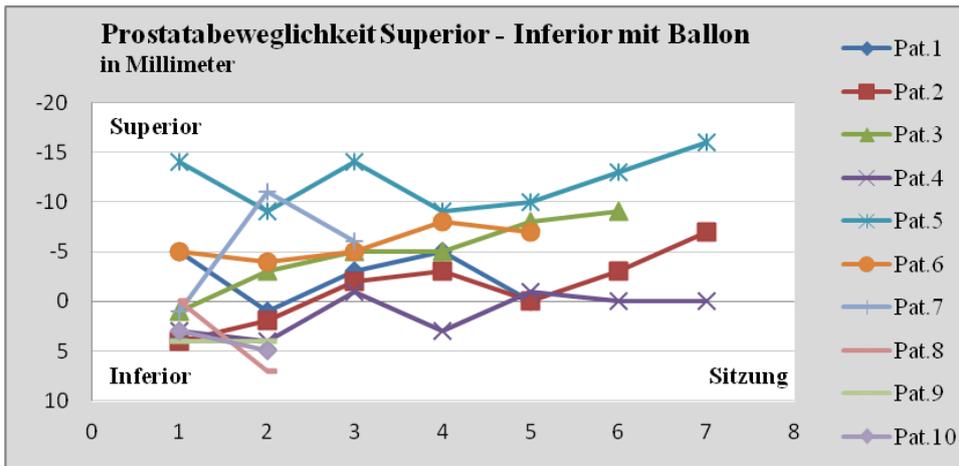


Abb. 9.4

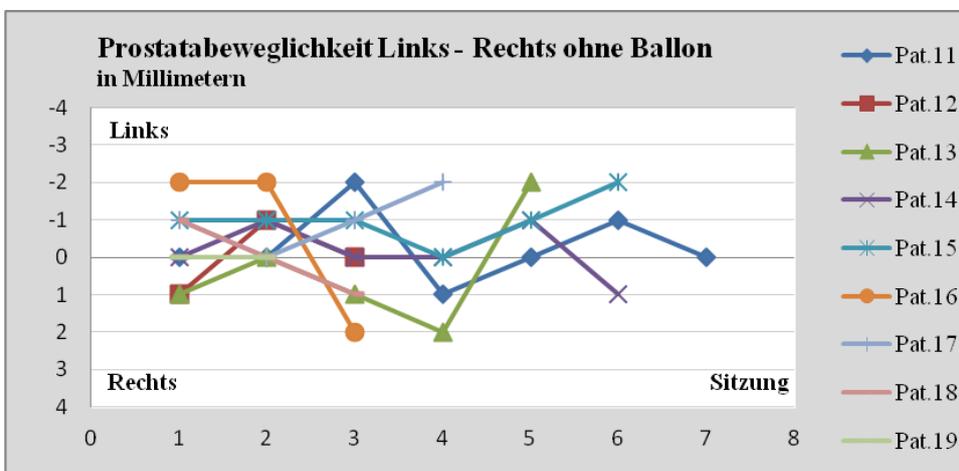


Abb. 9.5

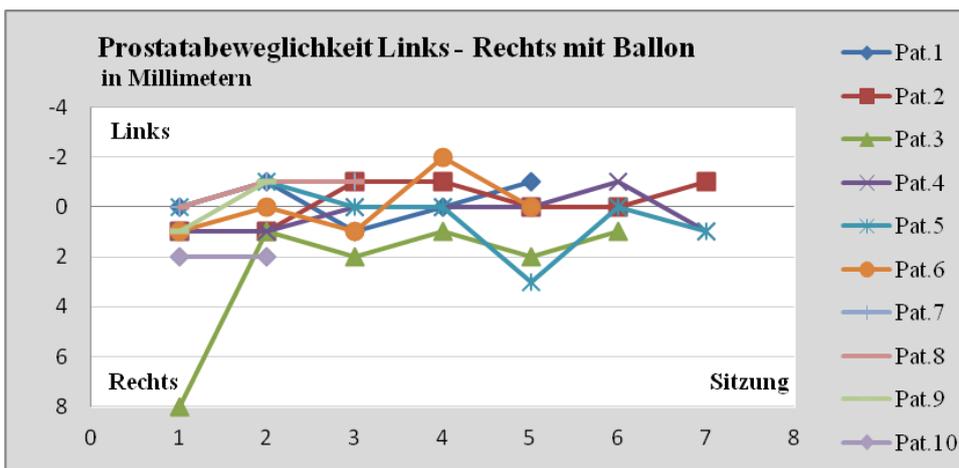


Abb. 9.6

Abb. 9.1 - 9.6 stellen die Marker-Variabilität innerhalb des knöchernen Systems bei Patienten mit und ohne Rektumballon dar. Die Nulllinie entspricht der Markerposition im Planungs-CT.

Abkürzungen: AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior; LR, links-rechts

Da mehrere Patienten eine Häufung an interventionsbedürftigen Messwerten (> 5 mm) aufwiesen, wurden die CBCT-Daten unter Auslassung der Ausreißerwerte erneut analysiert. Insgesamt trat bei 29,5% aller Bestrahlungssitzungen eine Interventionsbedürftigkeit auf. Dabei waren 20,5% ($n= 39$) der Sitzungen ohne Rektumballon und 36,7% ($n= 46$) der Sitzungen mit Rektumballon.

Unter Ausschluss der interventionsbedürftigen Abweichungen ergab sich in der Gruppe ohne Rektumballon eine Verringerung der Marker-Variabilität in der AP-Richtung von 4,1 auf 3,2 mm, in der SI-Richtung von 4,2 auf 2,5 mm und in der in der LR-Richtung von 1,1 auf 1,0 mm. In der Gruppe mit Rektumballon verringerte sich die Variabilität in der AP-Richtung von 7,1 auf 2,9 mm, in der SI-Richtung von 5,7 auf 3,1 mm und in der in der LR-Richtung von 1,4 auf 0,9 mm.

4.2.5 Berechnung der systematischen und zufälligen Abweichungen

Tabelle 6 (Seite 37) zeigt die Ergebnisse der Fehlerberechnung für die Marker-Variabilität im Bezug zur Setup-Position sowie die Variabilität der knöchernen Landmarken im Bezug zur Setup-Position. Aus beiden Werten zusammen addiert ergibt sich die Marker-Variabilität innerhalb des knöchernen Skeletts im Bezug zur Setup-Position. Es wurden der Gruppenmittelwert (M), die Standardabweichung der systematischen Abweichung (Σ) und der zufälligen Abweichung (σ) dargestellt. Wie aus der Tabelle hervorgeht war die Marker-Variabilität innerhalb des knöchernen Skeletts für beide Gruppen vergleichbar und gering. Der Gruppenmittelwert M war vergleichbar in beiden Gruppen und kleiner als 1 mm. Lediglich in der SI-Richtung lag er bei Patienten mit Rektumballon mit 1,9 mm höher. Die Standardabweichung der systematischen Abweichung Σ betrug 6,3 mm in der AP- und 5,3 in der SI-Richtung in der Gruppe mit Rektumballon respektive 3,3 und 3,4 mm in der Gruppe ohne Rektumballon. Die Standardabweichung des zufälligen Fehlers σ reichte von 3,3 bis 1,2 mm bei Patienten mit und 3,5 bis 1,3 mm bei Patienten ohne Rektumballon und war in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 6

Systematische und zufällige Fehler

(in Millimetern)

	AP		SI		LR		Rotation	
Unter Verwendung eines Rektumballons								
	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
Marker-Variabilität innerhalb des knöchernen Systems								
<i>M</i>	0,6	0,2	-1,9	0,7	0,5	-0,3	0°	1°
<i>Σ</i>	6,3	3,3	5,3	3,4	1,0	0,5	1°	3°
<i>σ</i>	± 2,9	± 3,5	± 3,3	± 3,4	± 1,2	± 1,3	± 1°	± 4°
Marker-Variabilität im Bezug zur Setup-Position								
<i>M</i>	-0,7	-0,4	1,0	-0,7	0,2	0,1	0°	1°
<i>Σ</i>	3,9	2,2	2,6	2,0	1,2	0,6	2°	3°
<i>σ</i>	± 3,1	± 2,7	± 3,5	2,7	± 1,2	± 1,2	± 1°	± 4°
Knochen-Variabilität im Bezug zur Setup-Position								
<i>M</i>	-0,1	-0,2	-0,9	1,6	0,7	-0,2	0°	1°
<i>Σ</i>	3,2	2,9	3,7	2,5	1,0	0,4	1°	2°
<i>σ</i>	± 2,5	± 3,3	± 3,2	± 3,1	± 1,2	± 1,3	± 1°	± 1°

Tabelle 6 beschreibt die systematischen und zufälligen Fehler für die Position der Marker vom fixen knöchernen Skelett aus sowie für die Position des knöchernen Skeletts und der Marker von der Setup-Position des Patienten aus. Die Rotation erfolgte um die AP-Achse.

Abkürzungen: ***M***, Gruppenmittelwert; ***Σ***, Standardabweichung des systematischen Fehlers;

σ, Standardabweichung des zufälligen Fehlers; AP, anterior-posterior; SI, superior-inferior;

LR, links-rechts

4.2.6 Die Migration der Marker im Gewebe der Prostata

Die Migration der Marker innerhalb der Prostata wurde indirekt durch die Variabilität der Markerabstände beobachtet und ist in Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7

Migration der Marker innerhalb der Prostata

Standardabweichungen der Markerabstände

Mittelwert $\pm 0,8$ mm

Spannweite $\pm 0,4$ bis $\pm 1,4$ mm

Tabelle 7 beschreibt die interfraktionelle Migration der Marker innerhalb der Prostata. Diese wurde indirekt anhand des Mittelwerts der Standardabweichungen der Markerabstände beobachtet. Die Spannweite beschreibt die geringste und die höchste Standardabweichung die ein Patient aufgewiesen hat.

Der Mittelwert aller Standardabweichungen der Markerabstände betrug 0,8 mm (0,7 mm für die Additec Marker und 0,8 mm für die ONC-Solutions Marker). Die kleinste Standardabweichung lag bei 0,4 und die größte bei 1,4 mm. Bei drei von 22 Patienten, bei denen die fadenförmigen ONC-Solutions Marker eingesetzt wurden, trat ein spontaner Markerverlust mit Abgang über die Harnröhre ein. Es konnte keine Markerwanderung vor dem Verlust beobachtet werden.

5 Diskussion

In dieser Studie wurde die interfraktionelle Variabilität von Goldmarkern als Surrogat für die Position der Prostata innerhalb des knöchernen Systems untersucht.

Die Untersuchung der interfraktionellen Prostata-Variabilität hat bisher eine große Spannweite an Ergebnissen geliefert. Eine Publikation, die aus 18 anderen Arbeiten Daten zur Standardabweichung der Marker-Variabilität bei 310 Patienten gesammelt hatte, nannte Werte von 1,5 bis 4,1 mm in der AP-, 0,9 bis 4,5 mm in der SI- und 0,7 bis 1,9 mm in der LR-Richtung für Patienten ohne Rektumballon (Langen and Jones, 2001). Ein Vergleich der Daten erfolgte nur bedingt, da unterschiedliche Bezugspunkte und Protokolle in Bezug auf Lagerung sowie Blasen- und Rektumfüllung angewandt wurden. Diese Faktoren haben einen relevanten Einfluss auf die Variabilität der Prostata (Langen and Jones, 2001). Die große Spannweite der Werte zeigt jedoch gut, in welchem Ausmaß Bewegungen auftreten können.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine geringe Marker-Variabilität anhand der kV-Bildgebung (AP / SI / LR - ohne RB: 1,8 / 2,1 / 1,0 mm - mit RB: 2,5 / 2,8 / 1,2 mm). Die gemessenen Werte waren in guter Übereinstimmung mit den Werten anderer Studien.

Tabelle 8 (Seite 40/41) bietet eine Übersicht über die Werte einiger ausgewählter Arbeiten von Patienten mit und ohne Rektumballon deren Messwerte unter ähnlichen Bedingungen wie die der vorliegenden Arbeit erhoben wurden. Weiterhin sind die Werte der vorliegenden Arbeit dargestellt (siehe ergänzend Tabelle 2 - Seite 26 und Tabelle 4 – Seite 31). In den hier genannten Arbeiten kam es bei Patienten ohne Rektumballon zu einer minimalen und maximalen Standardabweichung der Marker-Bewegungen von 1,5 bis 3,5 mm in der AP-, 1,4 bis 3,6 in der SI- und 0,2 bis 1,9 mm in der LR-Richtung.

Die Standardabweichungen der meisten genannten Studien (Stroom et al., 1999; van Herk et al., 1995; Vigneault et al., 1997; Wu et al., 2001) lag mit 2,7 bis 3,5 mm in der AP-Richtung, 1,7 bis 3,6 mm in der SI-Richtung und 0,9 bis 1,9 mm in der LR-Richtung meistens gering über den Werten der vorliegenden Arbeit. In einigen der Arbeiten bestand eine größere Fehleranfälligkeit der Messungen durch einen geringeren Stichprobenumfang.

Eine Arbeit beobachtete geringe Standardabweichungen von 0,4; 1,8 und 0,4 mm in der AP-, SI- und LR-Richtung (McGary et al. 2002). Dies wurde durch die Autoren auf die Anwendung eines Lagerungsprotokolls in Bauchlage und Anwendung einer Vakuum Lock Matratze zurückgeführt.

Tabelle 8					
Interfraktionelle Marker-Variabilität (in Millimetern)					
Untersucher	Wert	AP	SI	LR	Anmerkungen
ohne Rektumballon					
(Seo et al. 2014)	M ± SD S	2,1 ± 1,7 0 – 10,5	2 ± 1,4 0 – 6,4	0,3 ± 0,2 0 - 1,3	15 Pat., Einlauf vor jeder Bestrahlungssitzung
(Stroom et al. 1999)	SD S	± 2,8 0 – 8,9	± 2,8 0 – 7,2	± 0,6 0 – 1,1	15 Pat., Laxatieneinsatz nur im Planungs-CT
(Vigneault et al. 1997)	M ± SD	0,5 ± 3,5	0,7 ± 3,6	0,3 ± 1,9	11 Pat., Marker in der Nähe des Apex implantiert
(Rastogi et al., 2017)	M ± SD	4,1 ± 2,3	2,3 ± 1,5	1,1 ± 1,7	17 Pat.,
(Althof et al. 1996)	± SD	± 1,5	± 1,7	± 0,8	9 Pat., keine Instruktion für Blase, Messung ca. 2 Jahre nach Bestrahlung
(van Herk et al. 1995)	± SD	± 2,7	± 1,7	± 0,9	11 Pat., gemessen wurde die relative Marker-Variabilität zwischen 2 Scans
(Wu et al., 2001)	M ± SD S	0,7 ± 2,8 0 – 9,2	1,0 ± 2,4 0 – 12,9		13 Pat., keine Instruktion für Blase
(van Lin et al., 2005b)	σ M Σ	± 4,3 -0,6 1,5	± 2,3 0,2 1,3	± 2,8 -0,3 1,6	22 Pat. mit RB, 30 ohne RB, volle Blase, konkaver 80ml RB
(Smeenk et al., 2012)	σ M Σ	± 3,8 -0,4 5,6	± 2,7 0,6 5,3	± 5,4 -2,2 3,8	15 Pat. mit RB, 15 ohne RB, 100ml RB
Werte der vorliegenden Arbeit:					
Daten der CBCTs	M ± SD S	0,2 ± 4,1 0 – 11	0,7 ± 4,2 0 – 17	0,3 ± 1,1 0 – 2	
	± SD	± 3,1	± 2,2	± 1,0	in Bezug zum Referenzpunkt M
Daten der täglichen kV-Bildgebung	± SD S	± 1,8 0 – 7,1	± 2,1 0 – 6,9	± 1,0 0 – 5,8	in Bezug zum Referenzpunkt M

Tabelle 8

Interfraktionelle Marker-Variabilität (in Millimetern)

Untersucher	Wert	AP	SI	LR	Anmerkungen
mit Rektumballon					
(McGary et al., 2002)	M ± SD	0,4 ± 0,4	0,9 ± 1,8	0,8 ± 0,4	10 Pat., Bauchlage, Vakuum Lock Matratze, keine Angaben zur Blase, RB 100 ml, nur CT-Bilder
(Stockham et al. 2013)	M ± SD S	1,9 ± 1,3 0 – 4,8	2,6 ± 2,0 0 – 7,5	0,8 ± 0,6 0 – 2,2	7 Pat., RB 100 - 120 ml
(El-Bassiouni et al. 2006)	M ± SD	3,8 ± 4,0	2,4 ± 2,2	2,1 ± 1,2	15 Pat., RB 60 ml
(van Lin et al., 2005b)	σ M Σ	± 4,7 -0,4 1,8	± 2,6 1,3 1,8	± 3,1 0 1,3	22 Pat. mit RB, 30 ohne RB, volle Blase, konkaver 80ml RB
(Smeenk et al., 2012)	σ M Σ	± 3,9 -2,6 6,7	± 3,0 1,5 3,2	± 6,3 -0,8 3,9	15 Pat. mit RB, 15 ohne RB, 100ml RB
Werte der vorliegenden Arbeit:					
Daten der CBCTs	M ± SD S	0,3 ± 7,1 0 – 19	3,2 ± 5,7 0 – 16	0,5 ± 1,5 0 – 8	
	± SD	± 2,4	± 2,8	± 1,2	in Bezug zum Referenzpunkt M
Daten der täglichen kV-Bildgebung	± SD S	± 2,5 0 – 12,5	± 2,8 0 – 8,4	± 1,2 0 – 5,4	in Bezug zum Referenzpunkt M

Tabelle 8 beschreibt die interfraktionelle Marker-Variabilität von Patienten mit und ohne Rektumballon. Alle Messwerte wurden im Bezug zum knöchernen System erhoben und alle Patienten wurden, wenn nicht anders angegeben, in Rückenlage gelagert. Besonderheiten und Unterschiede zu den anderen Arbeiten finden sich in den Anmerkungen.

Abkürzungen: AP, anterior-posterior / SI, superior-inferior / LR, links-rechts / M, Mittelwert / ± SD, Standardabweichung / S, Spannweite / O, Standardabweichung des zufälligen Fehlers / M, Gruppenmittelwert / Σ, Standardabweichung des systematischen Fehlers / Pat., Patienten / RB, Rektumballon / im Bezug zum Referenzpunkt M, Messwerte wurden im Bezug zum patienteneigenen Mittelpunkt aller Markerpositionen berechnet

Die vorliegende Untersuchung der CBCT-Daten, im Bezug zur Markerposition im Planungs-CT und im Bezug zum knöchernen System, entspricht dem gängigsten Verfahren der Prostata-Variabilitätsbestimmung. Es lag eine leicht größere Marker-Variabilität in allen drei Ebenen für die Gruppe der Patienten mit Rektumballon vor (AP / SI / LR - ohne RB: $0,2 \pm 4,1 / 0,7 \pm 4,2 / 0,3 \pm 1,1$ mm - mit RB: $0,3 \pm 7,1 / -3,2 \pm 5,7 / 0,5 \pm 1,5$ mm) (siehe Tabelle 8 – Seite 40/41 und Tabelle 4 – Seite 31).

Die gemessene Marker-Variabilität war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (El-Bassiouni et al., 2006; Vigneault et al., 1997). Größtenteils war sie gering ausgeprägter als in anderen Studien (siehe Tabelle 8).

Bei 20,5% der Sitzungen ohne Rektumballon und 36,7% der Sitzungen mit Rektumballon trat ein Interventionsbedarf ein. Im Rahmen der Einzelfallbetrachtung zeigte sich, dass diese Verteilung hauptsächlich durch 4 Patienten verursacht wurde. Sowohl die höhere Marker-Variabilität der Patienten mit Rektumballon als auch die etwas höhere Marker-Variabilität der CBCT-Daten im Vergleich zu den anderen Studien ließ sich durch eine hohe Anzahl an Messwerten bei diesen 4 Patienten erklären. Die Betrachtung der CBCT-Daten unter Ausschluss der interventionsbedürftigen Sitzungen zeigte dementsprechend vergleichbare Werte in beiden Gruppen auf (AP / SI / LR - ohne RB: $3,2 / 2,5 / 1,0$ mm - mit RB: $2,9 / 3,1 / 0,9$ mm). Die Werte waren in guter Übereinstimmung mit den Werten der anderen Autoren.

In der Gegenüberstellung der kV- und CBCT-Messreihen zeigte sich die anhand der CBCT-Bildgebung ermittelte Marker-Variabilität etwas größer. Auch dies ließ sich durch die Häufung interventionsbedürftiger Sitzungen bei einzelnen Patienten erklären, bei denen eine systematische Abweichung der Messwerte beobachtet wurde.

Die Betrachtung der CBCT-Daten berechnet anhand desselben Bezugssystems wie die kV-Daten (im Bezug zum Referenzpunkt M) bestätigte dies, da sich hier eine nahezu identische Marker-Variabilität für die kV- und CBCT-Daten zeigte und der Einfluss systematischer Fehler geringer war (siehe Tabelle 5 - Seite 32 und Tabelle 2 – Seite 26).

Die Beobachtung der Rotation der Prostata mittels der Marker, erfolgte bei den kV-Bildern (AP-Aufnahmen) anhand der Standardabweichungen der Markerdistanzen

(siehe Tabelle 2 – Seite 26). Die Messung enthält nur indirekt Informationen über die Rotation entlang der SI-Achse, die sich nicht direkt quantifizieren lässt. Anhand der CBCT-Daten konnte die Rotation entlang der AP-Achse analysiert werden (siehe Tabelle 4 - Seite 31). In beiden Untersuchungen zeigte sich eine vergleichbare und geringe Rotation für beide Gruppen. Der Rektumballon scheint keinen relevanten Einfluss auf die Rotation in der AP- oder SI-Richtung auszuüben. Die Daten sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeiten (van Lin et al., 2005b). So wurden Standardabweichungen der Rotation entlang der AP-Achse von $0,2^\circ$ (Balter et al., 1995) und $0,9^\circ$ (Stroom et al., 1999) beobachtet. In einer weiteren Studie wurde der zufällige Fehler der Rotation für Patienten ohne Rektumballon mit $1,3^\circ$ und für Patienten mit Rektumballon mit $1,7^\circ$ angegeben (Smeenk et al., 2012).

Die Analyse der zufälligen Abweichung σ stellt eine alternative Betrachtungsweise der Marker-Variabilität dar. Auch hier zeigte sich eine geringe und vergleichbare Marker-Variabilität bei Patienten mit und ohne Rektumballon (AP / SI - ohne RB: 3,5 / 3,4 mm - mit RB: 2,9 / 3,3 mm). Die Ergebnisse waren gut vereinbar mit den Fehlerberechnungen anderer Untersucher (Dehnad et al., 2003; Smeenk et al., 2012; Stroom et al., 1999; van Lin et al., 2005b).

Generell unterlagen die vorliegenden Messungen anhand der CBCT-Daten einigen potentiellen Störgrößen. Mögliche Ungenauigkeiten entstanden durch die CT-Schnittbilddicke von 3 mm und der Erfassung aller Messwerte in 1 mm Schritten sowie durch die geringere Anzahl an Messwerten im Vergleich zu den kV-Daten.

Zusammenfassend aus allen erhobenen Messungen lässt sich sagen, dass die Marker-Variabilität in der AP- und SI-Richtung am größten war. Die durchschnittliche tägliche Variabilität der Marker im Bezug zum knöchernen System war gering und vergleichbar bei Patienten mit und ohne Rektumballon. Einzelne Patienten wiesen gehäuft eine Interventionsbedürftigkeit auf. Die prospektive Identifikation dieser Patienten stellt im Rahmen der täglichen Online-Navigation eine besondere Herausforderung dar.

Bei Betrachtung der Patienten mit gehäufter Interventionsbedürftigkeit ließen sich zwei Patientengruppen identifizieren:

- a) Patienten mit konstant hoher Marker-Variabilität ohne bestimmte Richtung
- b) Patienten mit konstant hoher Marker-Variabilität in die gleiche Richtung

Bei den unter b) genannten Patienten trat eine systematische Abweichung auf (siehe Seite 34/35 Abb. 9.2 – Patienten: 3, 5 und 6; sowie Abb. 9.4 – Patienten: 5 und 6).

Die Reproduzierbarkeit der Situation im Planungs-CT ist für die Bestrahlung von hoher Bedeutung. Die aufgezeigte systematische Abweichung kann für eine nicht den gewöhnlichen Aufenthaltsort der Marker repräsentierende Markerlokalisierung zum Zeitpunkt der Erstellung des Planungs-CTs sprechen. Dies würde die höhere Standardabweichung des Patientenkollektivs mit Rektumballon im Rahmen der CBCT-Daten und insbesondere die vergleichsweise hohe AP-Beweglichkeit erklären.

Die Betrachtung der Marker-Variabilität über alle Sitzungen (Abb. 9.1-9.6) sowie der Fehlerberechnung (siehe Tabelle 6 - Seite 37) bestätigten die Beobachtung. Die

Standardabweichung der systematischen Abweichung Σ fiel bei Patienten mit Rektumballon größer aus (AP / SI - mit RB: 6,3 / 5,3 mm - ohne RB: 3,3 / 3,4 mm).

Systematische Abweichungen vom Planungs-CT können z.B. durch die initiale Verformung, Rotation und Deplatzierung der Prostata durch einen anderen Füllungszustand von Rektum und/oder Blase zum Zeitpunkt der Erstellung des Planungs-CTs auftreten (Heemsbergen et al., 2007; Maggio et al., 2017).

Eine ähnliche Abweichung einzelner Patienten im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv konnte in einer Studie mit 15 Patienten beobachtet werden. Das gesamte Patientenkollektiv wies einen typischen Bewegungsumfang auf, während einzelne Individuen kontinuierlich große Abweichungen vom restlichen Patientenkollektiv aufzeigten (Chen et al., 2000). Auch in anderen Arbeiten konnten ähnliche Ausreißer der Marker-Variabilität bei einzelnen Patienten gehäuft beobachtet werden. Es wurden Einzelbewegungen von bis zu 7,5 mm (Balter et al., 1995), von bis zu 10,5 mm (Seo et al., 2014) und von bis zu 16 mm in der AP-, 9 mm in der SI- und 15 mm in der LR-Richtung beobachtet (Schallenkamp et al., 2005). Keine der Arbeiten konnte eine ersichtliche Ursache der vermehrten Variabilität identifizieren. Es wurde bereits durch diverse Autoren diskutiert, dass Organbewegungen und Volumenänderungen von Blase und Rektum die Marker-Variabilität beeinflussen (Seo

et al., 2014; Ten Haken et al., 1991; Vigneault et al., 1997). Auch bei Vorhandensein eines Rektumballons wurde die interfraktionelle Variabilität bereits auf das Vorhandensein von Gas und Stuhl neben dem Rektumballon zurückgeführt und liefert einen mögliche Erklärungsansatz (van Lin et al., 2005a).

In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls Blasen- und Darmfüllungsvariationen, sowie Schwierigkeiten bei der Positionierung des Rektumballons und die Positionierung der Marker in der Nähe der Basis der Prostata als mögliche Ursache der erhöhten Marker-Variabilität identifiziert. Durch die periphere Positionierung der Marker könnte eine höhere Fehleranfälligkeit im Rahmen der Variabilitätsbestimmung eingetreten sein (siehe Abb. 10). Die Analyse der Röntgenbilder ließ auf eine vermehrte Variabilität der Prostata im cranialen Anteil der Prostata (Basis) schließen.

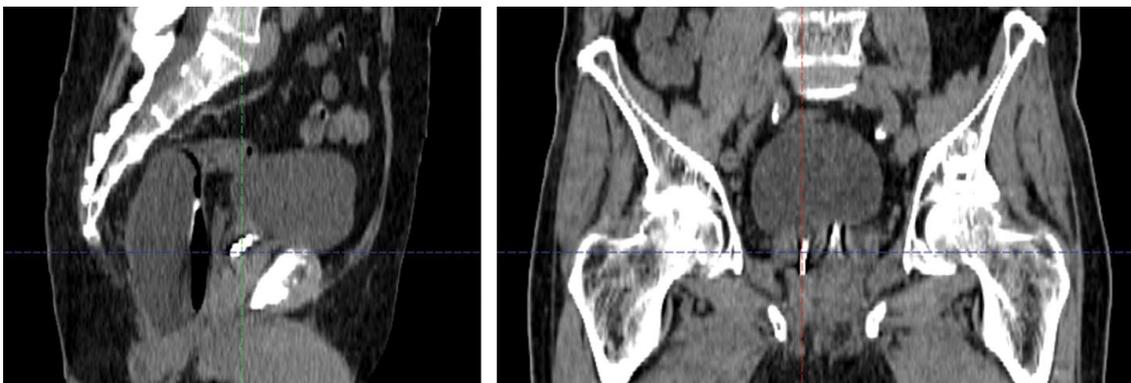


Abb. 10 exemplarische Darstellung einer basisnahen Marker-Platzierung

Abb. 10 stellt exemplarisch die Positionierung der Marker in der Nähe der Basis der Prostata als mögliche Ursache einer erhöhten Marker-Variabilität dar

Bei nahezu allen Patienten ließen sich Variabilitäten der Rektum-Vorderwand beobachten. Das Punctum Maximum der Darmfüllung wies eine Standardabweichung der Variabilität von 4,6 mm in AP- und 5,7 mm in SI-Richtung auf während einzelne Patienten eine ausgeprägtere Variabilität aufwiesen (Maximum 18,9 mm in AP- und 25,6 mm in SI-Richtung). Weiterhin schien eine Hüfttotalendoprothese die interfraktionelle Reproduzierbarkeit der Patientenpositionierung zu beeinflussen.

Wie aus den CBCT- und kV-Daten hervorgeht, war die durchschnittliche Marker-Variabilität gering und der Einsatz einer 2D-Bildgebung scheint bei den meisten Patienten praktikabel.

Einzelne Patienten können gehäuft eine höhere Marker-Variabilität als das durchschnittliche Patientenkollektiv oder eine systematische Abweichung aufweisen.

Dies kann unerwünschte Auswirkungen auf die Dosisverteilung bewirken.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfolgte die Identifikation dieser Patienten anhand der täglichen kV-Bildgebung und weniger CBCTs. Aufgrund der in der 2D-Bildgebung eingeschränkten Weichteildarstellung von Prostata, Blase und Rektum stellt eine verlässliche Identifikation der Organkonturen eine Herausforderung dar. Generell ist somit, aufgrund des höheren Informationsgehaltes, eine vermehrte 3D-Bildgebung empfehlenswert um Patienten mit systematischen Abweichungen und (möglichen ursächlichen) anatomischen Variationen frühzeitig zu erkennen.

Auch andere Autoren empfehlen eine vermehrte 3D-Bildgebung. Die Arbeitsgruppe um Fonteyne berichtete diesbezüglich, dass insbesondere ein großes initiales

Rektumvolumen zu einem schlechteren Therapieergebnis führen kann und empfahlen einen vermehrten CBCT-Einsatz auch bei Vorhandensein von Goldmarkern (Fonteyne et al., 2012). Anatomische Variationen wie Prostatadeformationen und Rektums- sowie Blasenfüllungsvariationen können mittels CBCT auf einer täglichen Basis erkannt und Organkonturen direkt fusioniert werden (Moseley et al., 2007). Insbesondere bei Organdeformationen und Abweichungen mehrerer zu fusionierender Organkonturen ist eine 3D-Bildgebung von Vorteil. Mit den aktuell verfügbaren IGRT-Optionen ist es wahrscheinlich, dass durch eine Kombination von Goldmarkern und CBCTs die bestmögliche Erfassung der Prostataposition sowie von Organverformungen und Organbewegungen der Risikoorgane erreicht wird (O'Neill et al., 2016).

Anhand einer MRT-gestützten Bildgebung kann aufgrund der besseren Weichteilauflösung eine exaktere Abgrenzbarkeit (Konturierung) der Prostata und der Risikoorgane erfolgen (Parker et al., 2003). Zusätzlich zur interfraktionellen Variabilität lässt sich anhand von 4D-MRTs auch die Realzeit und somit intrafraktionelle Variabilität (ohne Strahlenbelastung für den Patienten) beobachten (Dang et al., 2018). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bieten sich jedoch für derartige MRTs noch zum Teil ungelöste Probleme durch mögliche Bewegungsartefakte, Feldverzerrungen,

Ungenauigkeiten bei der Übertragung der MRT-Daten in die CT-Bildgebung sowie die Schwierigkeit den Linearbeschleuniger mit der MR-Technologie zusammen zu betreiben. Deshalb wird eine MRT-gestützte Bestrahlung in absehbarer Zeit nicht flächendeckend verfügbar sein (Goyal and Kataria, 2014; Roberson et al., 2005).

Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit mögliche Einflussgrößen auf die Marker-Variabilität untersucht. Es wurden der Einfluss des Rektumballons, des Hüftumfangs, der Markerwanderung innerhalb des Gewebes der Prostata sowie mögliche Bewegungstrends der Marker über den zeitlichen Verlauf aller Sitzungen analysiert.

Die Verwendung von Goldmarkern wurde bereits in vielen Arbeiten beschrieben und ist als eine praktikable Methode etabliert worden (Dehnad et al., 2003; McGary et al., 2002; Pouliot et al., 2003; Schallenkamp et al., 2005; van Lin et al., 2005a).

Anhand der Variabilität der Abstände zwischen den Markern wurde indirekt die Migration der Marker im Gewebe der Prostata untersucht. Die geringe Variabilität, die sich in der vorliegenden Untersuchung zeigte, lässt auf eine geringe Wanderung der Marker innerhalb der Prostata schließen. Die Verwendung unterschiedlicher Marker-Fabrikate scheint keine Vor- oder Nachteile bezüglich der Variabilität zu bieten.

Die gemessenen Werte (Mittelwert der Standardabweichungen der Markerdistanzen: 0,8 mm) (siehe Tabelle 7 - Seite 38) waren in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher. So wurden in der Literatur Markerwanderungen von weniger als einem mm, über einen Beobachtungszeitraum von 7 Wochen beschrieben (van Lin et al., 2005b)(n = 22 Patienten). Die Arbeitsgruppe um Pouliot errechnete einen Mittelwert der Standardabweichungen der Markerdistanzen von 1,3 mm (Pouliot et al., 2003)(n = 11 Patienten). Weitere Studien fanden Standardabweichungen von 0,5 mm (Dehnad et al., 2003)(n = 10 Patienten), von weniger als einem mm bei 79% und weniger als 1,5 mm bei 96% der Patienten (Schallenkamp et al., 2005)(n = 22 Patienten).

Die Beobachtung der Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf aller Sitzungen

zeigte in der vorliegenden Arbeit keine Bewegungstrends der Marker auf. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (Balter et al., 1995; Bylund et al., 2008; Stroom et al., 1999; van Lin et al., 2005b).

Einzelne Studien beobachteten eine Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf. Diese waren jedoch stets mit Änderungen von Rektum- und Blasen volumina verknüpft (Crook et al., 1995; Zellars et al., 2000).

Die Untersuchung der Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang ergab, dass bei einem geringeren Leibesumfang eine höhere Marker-Variabilität in der AP- und SI-Richtung und eine minimal geringere in der LR-Richtung vorlag (SI: 38% größer, AP: 25% größer) (siehe Tabelle 3 – Seite 27). Somit zeigte sich bei schmalere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Interventionsbedarfs während der Bestrahlung. Der Unterschied wies keine Signifikanz auf.

Der Einfluss des Leibesumfangs auf die Marker-Variabilität wurde in der Literatur bisher mit dem Body-Mass-Index (BMI) korreliert. Die Forschungsgruppe um Wong konnte eine generell größere Variabilität bei Übergewichtigen (BMI 25-30) aufzeigen. Signifikanz bestand jedoch nur für die LR-Richtung (Wong et al., 2008). Zwei weitere Studien stützten die Beobachtung einer vermehrten LR-Variabilität bei Übergewichtigen (Millender et al., 2004). Während eine der Studien zusätzlich eine verringerte interfraktionelle Variabilität der AP- u SI-Richtung beobachtete (Wong et al., 2009). Die Arbeitsgruppe um Buttler konnte eine minimal geringere interfraktionelle Variabilität bei hohem BMI feststellen. Diese war jedoch nicht signifikant (Butler et al., 2012). Eine weitere Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem hohen BMI und einer Reduktion der interfraktionellen Marker-Variabilität in allen Richtungen nachweisen (Maruoka et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Daten der genannten Untersuchungen. Männliche Fettleibigkeit ist häufig mit Fettansammlung am Rumpf vergesellschaftet. Die zuletzt genannte Studie stellte die Vermutung auf, dass in Rückenlage das vermehrte Fett die Prostata in eine caudale und posteriore Position drängt und somit fixiert (Maruoka et al., 2015). Dies liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Als Resultat kann eine Anpassung der Sicherheitssäume in Betracht gezogen werden wenn die Navigation täglich mittels Goldmarkern erfolgt.

Bei Betrachtung der entsprechenden Literatur besteht keine Einigkeit bezüglich der interfraktionellen Reduktion der Marker-Variabilität durch die Verwendung eines Rektumballons (Smeenk et al., 2010).

Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei Anwesenheit eines Rektumballons eine Verringerung der AP-Variabilität eintrete (Wachter et al., 2002). Die Arbeitsgruppe um Stockham berichtete von einer Reduktion der interfraktionellen Variabilität der Marker sowohl in der Häufigkeit als auch im Ausmaß. Es wurde keine statistische Signifikanz angegeben (Stockham et al., 2013). In einer weiteren Studie wurde die interfraktionelle Fixation in der AP- und LR-Richtung mittels Rektumballon als gelungen beschrieben (McGary et al., 2002). Die Patienten waren im Gegensatz zum Patientenkollektiv der vorliegenden Studie in Bauchlage und unter Fixation mittels einer Vakuummatratze behandelt worden.

Die Arbeitsgruppe um Hung konnte anhand von täglichen kV-Bildern eine geringe Reduktion der Marker-Variabilität für Patienten mit Rektumballon nachweisen (Hung et al., 2011). Die Ergebnisse wiesen keine statistische Signifikanz auf. Im Rahmen der Studie konnte eine deutliche intrafraktionelle Reduktion der AP-Variabilität nachgewiesen werden.

Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein Rektumballon keine interfraktionell stabilisierenden Eigenschaften besitzt (El-Bassiouni et al., 2006; Smeenk et al., 2012; van Lin et al., 2005a; van Lin et al., 2005b).

Anhand des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs zeigte sich keine interfraktionelle Stabilisation der Marker-Variabilität durch die Verwendung eines Rektumballons.

In der Zusammenschau der verschiedenen Arbeiten zeigt sich, dass ein Fazit über die interfraktionell stabilisierenden Eigenschaften von Rektumballons schwierig ist. Dies begründet sich insbesondere durch Anwendung unterschiedlicher Ballontypen und Volumina, sowie methodischer und qualitativer Unterschiede zwischen den Studien bei

meist fehlender Signifikanz der Arbeiten, die sich für eine interfraktionell-stabilisierende Eigenschaft aussprechen.

Ungeachtet dessen ist der Einsatz von Rektumballons bei ausgewählten Patienten zu empfehlen.

Bei Einsatz Luft gefüllter Rektumballons ergibt sich durch den Rektumballon eine klare Abgrenzbarkeit der Rektumvorderwand. Dies erleichtert die Identifikation der Prostatahinterwand im Rahmen der täglichen Online-Korrektur (Teh et al., 2005).

Weiterhin führt es zu einem verbesserten Setup und erleichtert die Kontrolle der korrekten PTV-Positionierung (Ciernik et al., 2002).

Zudem besteht ein Konsens, dass Rektumballons in der Lage sind die intrafraktionelle Prostata-Variabilität zu reduzieren (D'Amico et al., 2001; Hung et al., 2011; McGary et al., 2002; Smeenk et al., 2012; Vargas et al., 2010).

Zusammenfassung

Analyse der interfraktionellen Variabilität röntgendichter Marker als Surrogat für die Position der Prostata innerhalb der pelvinen Anatomie

Ziel: Analyse der interfraktionellen Variabilität von Goldmarkern als Surrogat für die Position der Prostata innerhalb des knöchernen Beckens bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, während der kurativ intendierten perkutanen Strahlentherapie.

Methoden und Material: Bei 31 Patienten, die eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie erhielten, erfolgte die Bestimmung der interfraktionellen Prostata-Variabilität. Die Position der Prostata wurde anhand implantierter Goldmarker und täglicher orthogonaler Kilovolt- (kV-) Aufnahmen sowie Cone Beam CTs (CBCTs) in 3 Ebenen erfasst. Die Messung erfolgte in Relation zur knöchernen Anatomie des Beckens. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde ein Rektumballon genutzt. Anschließend wurden die Werte für Patienten mit und ohne Rektumballon sowie abhängig von weiteren Parametern miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die Marker-Variabilität in Bezug zum patienteneigenen Mittelpunkt aller Markerpositionen betrug in anterior-posteriorer (AP), superior-inferiorer (SI) und seitlicher (LR) Richtung $\pm 1,8$ mm, $\pm 2,1$ mm und $\pm 1,0$ mm bei Patienten ohne Rektumballon sowie $\pm 2,5$ mm, $\pm 2,8$ mm und $\pm 1,2$ mm bei Patienten mit Rektumballon für die kV-Aufnahmen. Im Rahmen der CBCT-Bildgebung lag die Marker-Variabilität im Mittel bei $0,2 \pm 4,1$ mm, $0,7 \pm 4,2$ mm und $0,3 \pm 1,1$ mm für Patienten ohne Rektumballon sowie bei $0,3 \pm 7,1$ mm, $-3,2 \pm 5,7$ mm und $0,5 \pm 1,5$ mm für Patienten mit Rektumballon. Dabei war in der Verteilung eine Häufung ventro-cranialer sowie dorso-caudaler Messpunkte zu beobachten. Die Untersuchung der Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang ergab, dass bei einem geringeren Leibesumfang eine höhere Marker-Variabilität in AP- und SI-Richtung sowie eine minimal geringere in LR-Richtung vorlag (geringerer Umfang: AP $\pm 2,5$ mm, SI $\pm 2,9$ mm; höherer Umfang AP $\pm 2,0$ mm, SI $\pm 2,1$ mm). Es zeigte sich kein systematischer Trend der Marker-Variabilität über den zeitlichen Verlauf aller Sitzungen. Bei einzelnen Patienten trat eine Häufung interventionsbedürftiger Marker-Abweichungen (> 5 mm) auf. Als mögliche Ursachen wurden Blasen- und Darmfüllungsvariationen, sowie Schwierigkeiten bei der Positionierung des Rektumballons sowie die Positionierung der Marker in der Nähe der Basis der Prostata identifiziert.

Schlussfolgerung: Die durchschnittliche tägliche Variabilität der Marker in Bezug zum knöchernen Becken ist gering und der Einsatz einer 2D-Bildgebung in Kombination mit Markern scheint bei den meisten Patienten praktikabel, während einzelne Patienten gehäuft eine Interventionsbedürftigkeit aufweisen können. Da sich die prospektive Identifikation dieser Patienten mittels 2D-Bildgebung schwierig gestaltet, ist der vermehrte Einsatz einer 3D-Bildgebung zu empfehlen, um unerwünschte Auswirkungen auf die Dosisverteilung zu reduzieren.

Bei Verwendung eines Rektumballons sind bestimmte Voraussetzungen zu beachten. Dennoch ist sein Einsatz bei vorselektierten Patienten zu empfehlen.

Abstract

Analysis of interfraction variability of radiopaque markers as a surrogate for prostate position relative to pelvic bony anatomy

Purpose: Analysis of interfraction variability of intraprostatic gold markers relative to pelvic bony anatomy in patients receiving curative external beam radiotherapy for localized prostate cancer.

Methods and Materials: In 31 patients irradiated with intensity-modulated radiation therapy the interfraction prostate variability was measured. The prostate position was localized by implanted gold markers and captured in three orthogonal directions with daily kilovolt x-ray images and cone beam computed tomographies (CBCTs) parameters.

Results: The marker variability in relation to the center of all marker positions of the individual patient was $\pm 1,8$ mm, $\pm 2,1$ mm and $\pm 1,0$ mm in anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) and lateral (LR) direction in patients without a rectal balloon and $\pm 2,5$ mm, $\pm 2,8$ mm and $\pm 1,2$ mm in patients with a rectal balloon for the x-ray images. The CBCT marker variability was found to be $0,2 \pm 4,1$ mm, $0,7 \pm 4,2$ mm and $0,3 \pm 1,1$ mm in patients without a rectal balloon and $0,3 \pm 7,1$ mm, $- 3,2 \pm 5,7$ mm and $0,5 \pm 1,5$ mm in patients with a rectal balloon. The distribution showed an accumulation of ventro-cranial and dorso-caudal measurements. Analysis of marker variability relative to abdominal circumference showed an increased variability in the AP and SI direction for patients with a lower girth and a slightly decreased variability in the LR direction (lower girth AP $\pm 2,5$ mm, SI $\pm 2,9$ mm; higher girth AP $\pm 2,0$ mm, SI $\pm 2,1$ mm). The marker variability showed no systematic trend in any direction over the whole radiation course. A few patients showed an accumulation of measurements requiring intervention (> 5 mm). Variations in the filling of the bladder and the bowel as well as problems with the positioning of the rectal balloon and marker positioning near the prostatic base were identified to be a possible cause.

Conclusions: The average interfractional marker variability relative to pelvic bony anatomy is low and the application of 2D imaging combined with intraprostatic markers seems to be reasonable in most patients. Some Patients show an accumulation of measurements requiring intervention. Because the prospective identification of these patients remains challenging with 2D imaging alone, we recommend an increased application of 3D imaging, in order to maintain the desired dose distribution. When using a rectal balloon certain conditions should be considered. Nevertheless its application is recommended for preselected patients using simulation both with and without a rectal balloon

Literaturverzeichnis

1. Abraham, N.E., Makarov, D.V., Laze, J., Stefanovics, E., Desai, R., and Lepor, H. (2010). Patient centered outcomes in prostate cancer treatment: predictors of satisfaction up to 2 years after open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 184, 1977-1981.
2. Balter, J.M., Sandler, H.M., Lam, K., Bree, R.L., Lichter, A.S., and ten Haken, R.K. (1995). Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 113-118.
3. Bauman, G., Rumble, R.B., Chen, J., Loblaw, A., Warde, P., and Members of the, I.I.E.P. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24, 461-473.
4. Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R.O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C. (2002). Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet (London, England)* 360, 103-106.
5. Bolla, M., Maingon, P., Carrie, C., Villa, S., Kitsios, P., Poortmans, P.M., Sundar, S., van der Steen-Banasik, E.M., Armstrong, J., Bosset, J.F. (2016). Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 34, 1748-1756.
6. Bott, S.R., Birtle, A.J., Taylor, C.J., and Kirby, R.S. (2003). Prostate cancer management: an update on localised disease. *Postgraduate medical journal* 79, 575-580.

7. Bruner, D.W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J., and Engstrom, P. (2003). Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 107, 797-803.
8. Butler, W.M., Morris, M.N., Merrick, G.S., Kurko, B.S., and Murray, B.C. (2012). Effect of body mass index on intrafraction prostate displacement monitored by real-time electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84, e173-179.
9. Bylund, K.C., Bayouth, J.E., Smith, M.C., Hass, A.C., Bhatia, S.K., and Buatti, J.M. (2008). Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 949-956.
10. Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P., Stranne, J., and Hugosson, J. (2011). The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 47, 545-553.
11. Chen, C., Chen, Z., Wang, K., Hu, L., Xu, R., and He, X. (2017). Comparisons of health-related quality of life among surgery and radiotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8, 99057-99065.
12. Chen, M.E., Johnston, D.A., Tang, K., Babaian, R.J., and Troncoso, P. (2000). Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 89, 1800-1809.

13. Ciernik, I.F., Baumert, B.G., Egli, P., Glanzmann, C., and Lutolf, U.M. (2002). On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 65, 39-45.
14. Crook, J.M., Raymond, Y., Salhani, D., Yang, H., and Esche, B. (1995). Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 37, 35-42.
15. D'Amico, A.V., Manola, J., Loffredo, M., Lopes, L., Nissen, K., O'Farrell, D.A., Gordon, L., Tempany, C.M., and Cormack, R.A. (2001). A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51, 1431-1436.
16. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280, 969-974.
17. Dang, A., Kupelian, P.A., Cao, M., Agazaryan, N., and Kishan, A.U. (2018). Image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Translational andrology and urology* 7, 308-320.
18. Dehnad, H., Nederveen, A.J., van der Heide, U.A., van Moorselaar, R.J., Hofman, P., and Lagendijk, J.J. (2003). Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation.

Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 67, 295-302.

19. Deutsche Krebsgesellschaft, A. (2019). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. Leitlinienprogramm Onkologie
20. Dolezel, M., Odrazka, K., Zouhar, M., Vaculikova, M., Sefrova, J., Jansa, J., Paluska, P., Kohlova, T., Vanasek, J., and Kovarik, J. (2015). Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 191, 338-346.
21. Donovan, J.L., Hamdy, F.C., Lane, J.A., Mason, M., Metcalfe, C., Walsh, E., Blazeby, J.M., Peters, T.J., Holding, P., Bonnington, S. (2016). Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375, 1425-1437.
22. El-Bassiouni, M., Davis, J.B., El-Attar, I., Studer, G.M., Lutolf, U.M., and Ciernik, I.F. (2006). Target motion variability and on-line positioning accuracy during external-beam radiation therapy of prostate cancer with an endorectal balloon device. *Strahlenther Onkol* 182, 531-536.
23. Epstein, J.I. (2010). An update of the Gleason grading system. *J Urol* 183, 433-440.
24. Ferrer, M., Suarez, J.F., Guedea, F., Fernandez, P., Macias, V., Marino, A., Hervas, A., Herruzo, I., Ortiz, M.J., Villavicencio, H. (2008). Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external

beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 421-432.

25. Fonteyne, V., Ost, P., Villeirs, G., Oosterlinck, W., Impens, A., De Gersem, W., De Wagter, C., and De Meerleer, G. (2012). Improving positioning in high-dose radiotherapy for prostate cancer: safety and visibility of frequently used gold fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, 46-52.

26. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und Robert-Koch-Institut (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014* (Berlin: RKI).

27. Goyal, S., and Kataria, T. (2014). Image guidance in radiation therapy: techniques and applications. *Radiology research and practice* 2014, 705604.

28. Hamdy, F.C., Donovan, J.L., Lane, J.A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T.J., Turner, E.L., Martin, R.M. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375, 1415-1424.

29. Hayes, J.H., and Barry, M.J. (2014). Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 311, 1143-1149.

30. Heemsbergen, W.D., Hoogeman, M.S., Witte, M.G., Peeters, S.T., Incrocci, L., and Lebesque, J.V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67, 1418-1424.

31. Hille, A., Schmidberger, H., Tows, N., Weiss, E., Vorwerk, H., and Hess, C.F. (2005). The impact of varying volumes in rectal balloons on rectal dose sparing in conformal radiation therapy of prostate cancer. A prospective three-dimensional analysis. *Strahlenther Onkol* 181, 709-716.
32. Hu, J., Xu, H., Zhu, W., Wu, F., Wang, J., Ding, Q., and Jiang, H. (2015). Neoadjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol* 13, 73.
33. Hung, A.Y., Garzotto, M., and Kaurin, D. (2011). Minimal benefit of an endorectal balloon for prostate immobilization as verified by daily localization. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 36, 195-199.
34. Kawachi, M.H., Bahnson, R.R., Barry, M., Carroll, P.R., Carter, H.B., Catalona, W.J., Epstein, J.I., Etzioni, R.B., Hemstreet 3rd, G.P., and Howe, R.J. (2007). Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 5, 714.
35. Kuban, D., Pollack, A., Huang, E., Levy, L., Dong, L., Starkschall, G., and Rosen, I. (2003). Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57, 1260-1268.
36. Kuban, D.A., Levy, L.B., Cheung, M.R., Lee, A.K., Choi, S., Frank, S., and Pollack, A. (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* 79, 1310-1317.

37. Kuban, D.A., Tucker, S.L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E.H., Cheung, M.R., Lee, A.K., and Pollack, A. (2008). Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70, 67-74.
38. Labrie, F., Candas, B., Cusan, L., Gomez, J.L., Belanger, A., Brousseau, G., Chevrette, E., and Levesque, J. (2004). Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate* 59, 311-318.
39. Langen, K.M., and Jones, D.T. (2001). Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50, 265-278.
40. Luboldt, H.J., Husing, J., Altwein, J.E., Bichler, K.H., Czaja, D., Fornara, P., Jockel, K.H., Schalkhauser, K., Weissbach, L., Wirth, M. (2000). Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. Early Detection Project Group. *Urologe A* 39, 330-333.
41. Maattanen, L., Hakama, M., Tammela, T.L., Ruutu, M., Ala-Opas, M., Juusela, H., Martikainen, P., Stenman, U.H., and Auvinen, A. (2007). Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 96, 56-60.
42. Maggio, A., Gabriele, D., Garibaldi, E., Bresciani, S., Delmastro, E., Di Dia, A., Miranti, A., Poli, M., Varetto, T., Stasi, M. (2017). Impact of a rectal and bladder preparation protocol on prostate cancer outcome in patients treated with external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 193, 722-732.

43. Maruoka, S., Yoshioka, Y., Isohashi, F., Suzuki, O., Seo, Y., Otani, Y., Akino, Y., Takahashi, Y., Sumida, I., and Ogawa, K. (2015). Correlation between patients' anatomical characteristics and interfractional internal prostate motion during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Springerplus* 4, 579.
44. McGary, J.E., Teh, B.S., Butler, E.B., and Grant, W., 3rd (2002). Prostate immobilization using a rectal balloon. *J Appl Clin Med Phys* 3, 6-11.
45. Millender, L.E., Aubin, M., Pouliot, J., Shinohara, K., and Roach, M., 3rd (2004). Daily electronic portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59, 6-10.
46. Mistry, K., and Cable, G. (2003). Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice* 16, 95-101.
47. Moseley, D.J., White, E.A., Wiltshire, K.L., Rosewall, T., Sharpe, M.B., Siewerdsen, J.H., Bissonette, J.P., Gospodarowicz, M., Warde, P., Catton, C.N. (2007). Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67, 942-953.
48. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71, 618-629.

49. Namiki, S., Ishidoya, S., Ito, A., Tochigi, T., Numata, I., Narazaki, K., Yamada, S., Takai, Y., and Arai, Y. (2009). Five-year follow-up of health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39, 732-738.
50. Nice-Guideline (2019). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In Prostate cancer: diagnosis and management (London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)).
51. Nuttall, M., van der Meulen, J., Phillips, N., Sharpin, C., Gillatt, D., McIntosh, G., and Emberton, M. (2004). A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 172, 2145-2152.
52. O'Neill, A.G., Jain, S., Hounsell, A.R., and O'Sullivan, J.M. (2016). Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol* 89, 20160296.
53. Parker, C. (2004). Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 5, 101-106.
54. Parker, C.C., Damyanovich, A., Haycocks, T., Haider, M., Bayley, A., and Catton, C.N. (2003). Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 66, 217-224.
55. Pouliot, J., Aubin, M., Langen, K.M., Liu, Y.M., Pickett, B., Shinohara, K., and Roach, M., 3rd (2003). (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line

localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, 862-866.

56. Rastogi, M., Nanda, S.S., Gandhi, A.K., Dalela, D., Khurana, R., Mishra, S.P., Srivastava, A., Farzana, S., Bhatt, M.L.B., and Husain, N. (2017). Pelvic bone anatomy vs implanted gold seed marker registration for image-guided intensity modulated radiotherapy for prostate carcinoma: Comparative analysis of inter-fraction motion and toxicities. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 29, 185-190.

57. Ries, L., Melbert, D., Krapcho, M., Mariotto, A., Miller, B., Feuer, E., Clegg, L., Horner, M., Howlader, N., and Eisner, M. (2007). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer. Retrieved 04.12.2018, Online-Publikation;
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf

58. Roberson, P.L., McLaughlin, P.W., Narayana, V., Troyer, S., Hixson, G.V., and Kessler, M.L. (2005). Use and uncertainties of mutual information for computed tomography/ magnetic resonance (CT/MR) registration post permanent implant of the prostate. *Med Phys* 32, 473-482.

59. Sanda, M.G., Dunn, R.L., Michalski, J., Sandler, H.M., Northouse, L., Hembroff, L., Lin, X., Greenfield, T.K., Litwin, M.S., Saigal, C.S. (2008). Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 358, 1250-1261.

60. Sanghani, M.V., Ching, J., Schultz, D., Cormack, R., Loffredo, M., McMahon, E., Beard, C., and D'Amico, A.V. (2004). Impact on rectal dose from the use of a prostate

immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy. *Urol Oncol* 22, 165-168.

61. Scardino, P.T. (2000). The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 111, 201-241.

62. Schallenkamp, J.M., Herman, M.G., Kruse, J.J., and Pisansky, T.M. (2005). Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 800-811.

63. Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M. (2012). Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 366, 981-990.

64. Seo, Y.E., Kim, T.H., Lee, K.S., Cho, W.Y., Lee, H.S., Hur, W.J., and Choi, Y. (2014). Interfraction prostate movement in bone alignment after rectal enema for radiotherapy. *Korean J Urol* 55, 23-28.

65. Smeenk, R.J., Louwe, R.J., Langen, K.M., Shah, A.P., Kupelian, P.A., van Lin, E.N., and Kaanders, J.H. (2012). An endorectal balloon reduces interfraction prostate motion during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, 661-669.

66. Smeenk, R.J., Teh, B.S., Butler, E.B., van Lin, E.N., and Kaanders, J.H. (2010). Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 95, 277-282.

67. Stockham, A.L., Djemil, T., Stephans, K.L., and Xia, P. (2013). Interfraction Prostate Motion With Endorectal Balloon Placement. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 87, S674-S675.
68. Stroom, J.C., Koper, P.C., Korevaar, G.A., van Os, M., Janssen, M., de Boer, H.C., Levendag, P.C., and Heijmen, B.J. (1999). Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 51, 237-248.
69. Teh, B.S., Dong, L., McGary, J.E., Mai, W.Y., Grant, W., 3rd, and Butler, E.B. (2005). Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 30, 25-30.
70. Teh, B.S., Mai, W.Y., Uhl, B.M., Augspurger, M.E., Grant, W.H., 3rd, Lu, H.H., Woo, S.Y., Carpenter, L.S., Chiu, J.K., and Butler, E.B. (2001). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49, 705-712.
71. Ten Haken, R.K., Forman, J.D., Heimburger, D.K., Gerhardtsson, A., McShan, D.L., Perez-Tamayo, C., Schoepel, S.L., and Lichter, A.S. (1991). Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20, 1317-1324.
72. van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14, 52-64.

73. van Herk, M., Bruce, A., Kroes, A.P., Shouman, T., Touw, A., and Lebesque, J.V. (1995). Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33, 1311-1320.
74. van Lin, E.N., Hoffmann, A.L., van Kollenburg, P., Leer, J.W., and Visser, A.G. (2005a). Rectal wall sparing effect of three different endorectal balloons in 3D conformal and IMRT prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 565-576.
75. van Lin, E.N., Kristinsson, J., Philippens, M.E., de Jong, D.J., van der Vight, L.P., Kaanders, J.H., Leer, J.W., and Visser, A.G. (2007). 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* 67, 799-811.
76. van Lin, E.N., van der Vight, L.P., Witjes, J.A., Huisman, H.J., Leer, J.W., and Visser, A.G. (2005b). 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, 278-288.
77. Vargas, C., Saito, A.I., Hsi, W.C., Indelicato, D., Falchook, A., Zengm, Q., Oliver, K., Keole, S., and Dempsey, J. (2010). Cine-magnetic resonance imaging assessment of intrafraction motion for prostate cancer patients supine or prone with and without a rectal balloon. *Am J Clin Oncol* 33, 11-16.
78. Vigneault, E., Pouliot, J., Laverdiere, J., Roy, J., and Dorion, M. (1997). Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37, 205-212.

79. Vora, S.A., Wong, W.W., Schild, S.E., Ezzell, G.A., and Halyard, M.Y. (2007). Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68, 1053-1058.
80. Wachter, S., Gerstner, N., Dorner, D., Goldner, G., Colotto, A., Wambersie, A., and Potter, R. (2002). The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 91-100.
81. Wilt, T.J., MacDonald, R., Rutks, I., Shamliyan, T.A., Taylor, B.C., and Kane, R.L. (2008). Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 148, 435-448.
82. Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* (John Wiley & Sons).
83. Wong, J.R., Gao, Z., Merrick, S., Wilson, P., Uematsu, M., Woo, K., and Cheng, C.W. (2009). Potential for higher treatment failure in obese patients: correlation of elevated body mass index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1,465 computed tomographic images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75, 49-55.
84. Wong, J.R., Gao, Z., Uematsu, M., Merrick, S., Machernis, N.P., Chen, T., and Cheng, C.W. (2008). Interfractional prostate shifts: review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 1396-1401.

85. Wu, J., Haycocks, T., Alasti, H., Ottewell, G., Middlemiss, N., Abdoell, M., Warde, P., Toi, A., and Catton, C. (2001). Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 61, 127-133.

86. Zellars, R.C., Roberson, P.L., Strawderman, M., Zhang, D., Sandler, H.M., Ten Haken, R.K., Osher, D., and McLaughlin, P.W. (2000). Prostate position late in the course of external beam therapy: patterns and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47, 655-660.

Tabellenverzeichnis

	Seite:
Tabelle 1 - Patientendemographie	24
Tabelle 2 - Marker-Variabilität (kV-Daten) im Bezug zum Referenzpunkt M	26
Tabelle 3 - Marker-Variabilität abhängig vom Leibesumfang	27
Tabelle 4 - Marker-Variabilität (CBCT-Daten) im Bezug zum Planungs-CT	31
Tabelle 5 - Marker-Variabilität (CBCT-Daten) im Bezug zum Referenzpunkt M	32
Tabelle 6 - Systematische und zufällige Fehler	37
Tabelle 7 - Migration der Marker innerhalb der Prostata	38
Tabelle 8 - Übersichtstabelle (Daten anderer Untersucher und vorliegende Arbeit)	40/41

Abbildungsverzeichnis

	Seite:
Abb. 1 - konkav-konvexer Strahlengang	10
Abb. 2.1 und 2.2 - Positionierung der Additec bzw. ONC-Solutions Marker	15/16
Abb. 3.1 und 3.2 - Erhebung der Markerposition (kV-Bildgebung)	19
Abb. 4 - Marker-Variabilität im Bezug zum Referenzpunkt M	20
Abb. 5.1 - Fusion der Planungs-CTs mit den Kontroll-CBCTs, Knochenfusion	22
Abb. 5.2 - Fusion der Planungs-CTs mit den Kontroll-CBCTs, Markerfusion	22
Abb. 6.1 und 6.2 - Marker-Variabilität (kV-Bildgebung), seitliche Ansicht	28
Abb. 7.1 und 7.2 - Marker-Variabilität (kV-Bildgebung), AP-Ansicht	29
Abb. 8.1 bis 8.4 - Marker-Variabilität über den Verlauf der Bestrahlungen	30
Abb. 9.1 bis 9.6 - Marker-Variabilität der einzelnen Patienten	34/35
Abb. 10 - exemplarische Darstellung einer basisnahen Marker-Platzierung	45

Abkürzungsverzeichnis

AP	anterior-posterior
BMI	Body-Mass-Index
CBCT	Cone Beam Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume - klinisches Zielvolumen
Gy	Gray
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
kV	Kilovolt
LR	links-rechts
Pat.	Patienten
PSA	prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume - Planungs-Zielvolumen
RB	Rektumballon
Rtn	Rotation
SI	superior-inferior

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Pöttgen für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der Erstellung meiner Dissertation.

Meiner Frau möchte ich für ihre moralische Unterstützung danken. Weiterhin danke ich ihr, dass Sie mich so oft zeitlich entlastet hat, damit ich neben der Arbeit im Krankenhaus und der Zeit mit meinem Sohn dieses Projekt realisieren konnte.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern danken, dass Sie mich immer unterstützt haben. Ich widme ihnen diese Arbeit.

Lebenslauf

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