

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Analyse der interfraktionellen Bewegung von Harnblase, Rektum und Prostata bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Alexandra Albanis
aus Steinheim, Westfalen

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.11.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Graefen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Cordula Petersen

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Das Prostatakarzinom.....	6
1.1.1 Anatomie und Pathohistologie der Prostata.....	6
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Ätiologie	8
1.1.4 Klinik.....	9
1.1.5 Diagnostik	10
1.1.5.1 Früherkennungsuntersuchungen.....	10
1.1.5.2 Bildgebende Verfahren im Rahmen der Primärdiagnostik	12
1.1.5.3 Prostatastanzbiopsie	14
1.1.5.4 Staging	14
1.1.5.5 Gleason-Score.....	17
1.1.5.6 Risikostratifizierung nach D'Amico	18
1.1.5.7 Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings.....	18
1.1.6 Therapie	19
1.1.6.1 Operative Therapie	20
1.1.6.2 Strahlentherapie	21
1.1.6.3 Toxizität der Strahlentherapie.....	25
1.1.6.4 Active Surveillance	29
1.1.6.5 Watchful Waiting.....	30
1.1.6.6 Hormontherapie.....	30
1.1.7 Rezidiv	31
1.2 Ziele dieser Arbeit	32
2 Material und Methoden.....	34
2.1 Datengewinnung und Auswertung	34
2.1.1 Einschlusskriterien	35
3 Ergebnisse	36
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	36
3.1.1 Strahlentherapie.....	36
3.1.2 Alter.....	36
3.1.3 Gleason-Score	36
3.1.4 TNM-Stadium.....	37
3.1.5 Initialer PSA-Wert.....	38
3.1.6 Risikogruppen nach D'Amico.....	38
3.1.7 Hormontherapie und Potenz	38
3.1.8 Transurethrale Resektion und Lymphadenektomie	38
3.1.9 Nebendiagnosen	39
3.2 Konturierung	39

3.3	Volumina von Prostata, Harnblase und Rektum	41
3.4	Schwerpunktverschiebungen der Prostata und PTV	64
3.5	Nachsorge.....	73
3.5.1	Akut- und Spättoxizitäten nach Bestrahlung	74
3.5.2	Rezidive und Überleben.....	75
3.5.3	PSA-Nadir	76
4	Diskussion.....	77
4.1	Volumina	77
4.2	Toxizitäten und Rezidive.....	84
4.3	Schwerpunktverschiebungen der Prostata und PTV	89
4.4	Limitation.....	94
4.5	Fazit	95
5	Zusammenfassung	97
6	Abstract	99
7	Abkürzungsverzeichnis	101
8	Literaturverzeichnis.....	103
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	114
10	Danksagung	119
11	Lebenslauf	120
12	Eidesstattliche Versicherung.....	121

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Anatomie und Pathohistologie der Prostata

Die Prostata gehört mit der paarig angelegten Bläschendrüse, der Glandula vesiculosa, und der paarig angelegten Cowperschen Drüse, der Glandula bulbourethralis, zu den akzessorischen, exokrinen Geschlechtsdrüsen des Mannes (Benninghoff und Drenckhahn, 2003). Die Prostata liegt als unpaariges Organ subperitoneal im kleinen Becken zwischen Harnblase und Beckenboden und umgibt die proximale Harnröhre.

Die Prostata ist ein kastanienförmiges Organ mit einem Gewicht von 20-25 Gramm, welches von einer festen Organkapsel umgeben wird. Kranial ist die breite Basis eng verwachsen mit dem Harnblasenboden. Die nach unten gerichtete kegelförmig zulaufende Spitze sitzt dem Diaphragma urogenitale auf. Ventral wird die Prostata durch das Ligamentum puboprostaticum am Schambein fixiert, dorsal liegt das Rektum an. Prostata und Rektum sind durch die Fascia retroprostatica getrennt. Durch die Prostata verläuft der Anfangsteil der Harnröhre, die Pars prostatica urethrae. Die terminalen Samenleiter, die Ductus ejaculatorii, dringen von dorsokranial in die Prostata ein.

Die Prostata ist eine tubuloalveoläre Drüse, die in ein fibromuskuläres Stroma eingebettet ist. Sie besteht aus 40-50 Läppchen, die über etwa 15-30 Ausführungsgänge in die Pars prostatica der Urethra münden (Welsch, 2010). Das Organ wird klinisch in fünf verschiedene Zonen gegliedert:

Die periurethrale Mantelzone umgibt manschettenartig die Harnröhre. Die anteriore Zone ist eine schmale drüsenfreie Zone, welche sich ventral der Harnröhre befindet und vor allem aus Bindegewebe besteht. Die Transitionszone geht von der periurethralen Mantelzone aus und besteht aus Drüsengewebe. Die keilförmige Innenzone, welche die Ductus ejaculatorii miteinschließt, macht ca. 25% des Organvolumens aus. Die große, zirkuläre Außenzone, welche mit etwa 70% den größten Anteil ausmacht, liegt der bindegewebigen Kapsel an.

Die Prostata produziert ein saures Sekret, welches 15-30% des Ejakulats ausmacht. Es ist dünnflüssig, farblos und enthält unter anderem Zitronensäure, Prostaglandine, saure Phosphatase, Proteasen, Immunoglobuline und Zink. Im Sekret ist außerdem eine Serinprotease, das prostataspezifische Antigen (PSA), enthalten. Diese Protease spielt eine große Rolle in der Diagnostik von Erkrankungen der Prostata.

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ. Sie nimmt das Androgen Testosteron über das Blut auf und überführt es mittels 5 α -Reduktase in das stärker wirksame Dihydrotestosteron, welches die Drüsenfunktion der Prostata erhält. 85% der Prostatakarzinome treten in der peripheren Zone auf, der Rest in der Transitionalzone (Schmelz, Sparwasser und

Weidner, 2014). Die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome machen epitheliale Adenokarzinome aus, selten kommen beispielsweise Urothelkarzinome, Sarkome, kleinzellige, muköse oder duktales Prostatakarzinome vor.

1.1.2 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste maligne Neubildung des Mannes (Abbildung 1).

Im Jahr 2014 sind nach Schätzung des Robert-Koch-Institutes in Deutschland insgesamt rund 476.000 Krebserkrankungen neu diagnostiziert worden, davon waren 249.200 Männer und 227.000 Frauen betroffen (Robert-Koch-Institut, 2017).

Die Zahl der Neuerkrankungen am Prostatakarzinom liegt hierbei bei 57.370, das macht 23% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern aus.

Im Jahr 2014 sind laut Robert-Koch-Institut in Deutschland insgesamt 13.704 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms verstorben. Das Prostatakarzinom war somit mit 11,3% die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes im Jahre 2014 in Deutschland. Bei den tödlich verlaufenden Krebserkrankungen bei Männern steht das Bronchialkarzinom mit 24,4% in Deutschland an erster Stelle (Robert-Koch-Institut, 2017).

Das Prostatakarzinom stellt eine Erkrankung des älteren Mannes dar, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt es selten auf. Das Risiko für einen 75-jährigen Mann, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, liegt bei 5,4%, das eines 35-jährigen Mannes hingegen unter 0,1%. Das Lebenszeitrisiko in Deutschland an einem Prostatakarzinom zu erkranken betrug 2014 11,9%, das Risiko daran zu versterben bei 3,3%.

Das Prostatakarzinom hat mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 91% eine insgesamt gute Prognose. Annähernd 75% der Tumoren werden in einem frühen Stadium (T1 oder T2) diagnostiziert (Robert-Koch-Institut, 2017).

Weltweit gesehen haben Australien und Neuseeland die höchsten Inzidenzraten, gefolgt von Nord-/Westeuropa und den Vereinigten Staaten (Bray *et al.*, 2018). Die niedrigsten Inzidenzen findet man im südlichen Asien. Insgesamt wird das Prostatakarzinom als die zweithäufigste Krebsart und fünfhäufigste Krebstodesursache bei Männern eingestuft (Bray *et al.*, 2018).

Im Vergleich mit anderen Ländern in Europa weist Deutschland 2014 eine vergleichsweise niedrige Inzidenz auf. Es zeigt sich innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle. So betrug die Inzidenz in Schweden über 150 Erkrankte pro 100.000 Einwohner, in Deutschland hingegen etwa 90 Erkrankte pro 100.000 Einwohner.

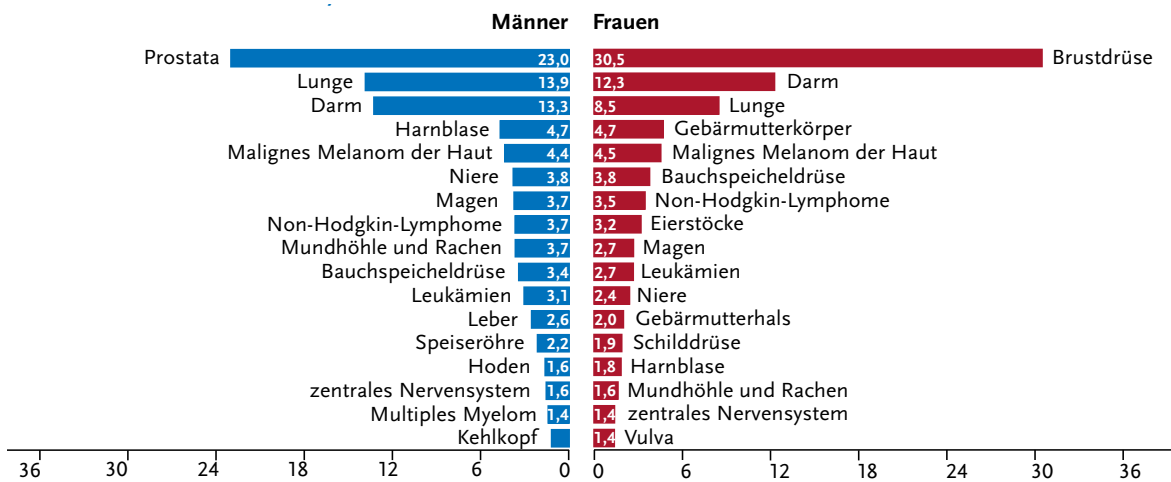


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (Robert-Koch-Institut, 2017).

1.1.3 Ätiologie

Über die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist, obwohl es eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung hat, relativ wenig bekannt (Michel *et al.*, 2016).

Das Lebensalter gilt als gesicherter Hauptrisikofaktor. Laut Angaben des Robert-Koch-Institutes liegt die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland in der Altersgruppe von 45-59 Jahren bei 17,3/100.000 Männern, während der Gipfel der Inzidenz bei den über 85-Jährigen mit annähernd 700/100.000 Männern erreicht wird (Robert-Koch-Institut, 2017). Eine Häufung der Erkrankung unter nahen Angehörigen ist ebenfalls als Risikofaktor belegt. Metaanalysen konnten zeigen, dass die familiäre Vorbelastung in Bezug auf das Prostatakarzinom ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist (Johns und Houlston, 2003; Zeegers, Jellema und Ostrer, 2003). Ist ein Verwandter ersten Grades an einem Prostatakarzinom erkrankt, verdoppelt sich das Risiko für ein Prostatakarzinom, bei drei betroffenen Verwandten ersten Grades ist das Risiko bis zu 17-fach erhöht (Hemminki, 2012). Die zugrundeliegenden genetischen Faktoren sind jedoch noch unbekannt.

Männer sollen laut aktueller S3-Leitlinie darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Alter und die familiäre Prädisposition die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms sind (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). S3-Leitlinien sind evidenz- und konsensbasierte Handlungsempfehlungen mit der höchsten Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik.

Die global betrachteten unterschiedlichen Inzidenzen des Prostatakarzinoms mit einem Nord-Süd- und West-Ost-Gefälle lassen an einen Einfluss von unterschiedlichen Ernäh-

rungsgewohnheiten und soziökonomischen Faktoren denken. So sind die Menschen in asiatischen und südeuropäischen Ländern seltener betroffen als in Nordamerika und Nordeuropa (Bray *et al.*, 2018).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es auch Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Ursprüngen gibt: In den USA weisen schwarze Männer afrikanischer Abstammung im Vergleich zu weißen Männern europäischer Abstammung eine höhere Inzidenz von Prostatakrebs auf (Morton, 1994; Merrill und Sloan, 2012). Das Lebenszeitrisiko für einen Mann, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt 15,7% für Weiße und 18,5% für Schwarze in den Vereinigten Staaten.

Weitere mögliche Risikofaktoren stellen die Ernährung, die körperliche Bewegung und die Lebensweise dar. Aber auch hierzu gibt es wenig gesicherte Erkenntnisse. Diese Unsicherheiten spiegeln sich auch in der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie über eine gesunde, sehr allgemein gehaltene Lebensweise dar. Männer sollen lediglich über einen gesunden Lebensstil in Bezug auf die Ernährung, die körperliche Bewegung und die psychosoziale Situation beraten werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Studien konnten zeigen, dass eine lycopenenreiche Kost eine protektive Rolle bei der Prävention von Prostatakarzinomen spielen könnte. Dieser Effekt ist jedoch mäßig und auf eine hohe Tomatenaufnahme beschränkt (Etminan, Takkouche und Caamano-Isorna, 2004; Wertz, Siler und Goralczyk, 2004).

Auch chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Krankheiten scheinen die Karzinomentstehung zu begünstigen.

Die Chance, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist bei Vorliegen einer Prostatitis um das 1,6-fache und bei anderen Geschlechtskrankheiten wie z.B. Syphilis um das 1,5-fache im Vergleich zu Patienten ohne Prostatitis oder Geschlechtskrankheiten erhöht.

Der Mechanismus, durch den die Prostatitis oder z.B. die Häufigkeit sexueller Aktivitäten mit der Karzinombegünstigung zusammenhängen, ist noch unklar (Dennis und Dawson, 2002; Dennis, Lynch und Torner, 2002).

1.1.4 Klinik

Das Prostatakarzinom zeigt meist erst im lokal fortgeschrittenen Stadium klinische Symptome, da es überwiegend peripher in der Prostata lokalisiert ist (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014). Es kann daher schon vor Symptomentwicklung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung mittels der digital-rektalen Untersuchung (DRU) oder im Rahmen anderer Früherkennungsuntersuchungen, wie dem PSA-Test, entdeckt werden. Symptome des Primärtumors können obstruktive oder irritative Miktionsbeschwerden sein, welche hinweisend auf eine Infiltration von Blasenhalss oder Urethra sein könnten. Eine Hämatospermie oder

ein vermindertes Ejakulationsvolumen können auf eine Infiltration der Ductus ejaculatorii oder der Samenblasen hindeuten. Bei Befall des neurovaskulären Bündes kann es zu einer erektilen Dysfunktion kommen. Eine Infiltration der Harnblasenostien kann zu Harnstauungen bis hin zu einer Niereninsuffizienz führen. Das Prostatakarzinom metastasiert zunächst lokal in die pelvinen und retroperitonealen Lymphknotenstationen (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014). Die hämatogene Organmetastasierung erfolgt vor allem in die Knochen, später aber auch in Lunge, Gehirn, Haut, Harnblase, Leber und Nebennieren. Die Metastasen bilden multiple kleine Knoten oder diffuse lymphatische Infiltrate, weniger großvolumige Herde. Die Metastasen können zu verschiedenen Symptomen führen. Der Befall der pelvinen Lymphknoten kann zu Lymphödem der unteren Extremität führen. Patienten mit Knochenmetastasen klagen häufig über Knochenschmerzen, vor allem im lumbosakralen Bereich. Knochenmetastasen können pathologischen Frakturen zur Folge haben, die zum Beispiel im Bereich der Wirbelsäule zur Kompression des Rückenmarks mit neurologischen Symptomen führen können. Zudem kann es durch die metastatische Infiltration des Knochenmarks zu einer Anämie kommen (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014). Eine B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsabnahme oder auch Nachtschweiß kann ebenfalls auftreten. Sehr selten lassen sich paraneoplastische Syndrome, wie eine ektope ACTH-Produktion oder eine disseminierte intravasale Gerinnung, finden.

1.1.5 Diagnostik

Zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms gehören eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung (DRU) sowie die PSA-Bestimmung im Blut. Ein ergänzender transrektaler Ultraschall kann ebenfalls in der Primärdiagnostik eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Die definitive Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms erfolgt anhand der Pathologie einer Stanzbiopsie oder eines OP-Präparates (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014). Die Indikation zur Prostatabiopsie wird vor allem durch die digital-rektale Untersuchung und den PSA-Bluttest gestellt.

1.1.5.1 Früherkennungsuntersuchungen

In Deutschland kann jeder Mann ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich eine gesetzliche Früherkennungsuntersuchung auf Krebserkrankungen der Prostata und der äußeren Geschlechtsorgane in Anspruch nehmen. Männer mit familiärer Vorbelastung haben bereits ab dem 40. Lebensjahr einen Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung.

Diese Untersuchung beinhaltet eine Anamnese mit Fragen nach Beschwerden, eine Inspektion und Palpation der äußeren Geschlechtsorgane, eine Tastuntersuchung der Prostata vom After aus und eine Palpation der inguinalen Lymphknoten. Anschließend sollte eine Befundmitteilung mit anschließender Beratung stattfinden (Bundesausschuss, 2018; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Ziel der Früherkennung ist es, aggressive Tumoren, die auf die Prostata begrenzt sind, bei Männern ohne Symptome mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn bis fünfzehn Jahren zu erkennen. Nur in diesem organbegrenztem Stadium ist eine kurative Behandlung möglich. Man geht davon aus, dass ein frühzeitig entdeckter Prostatakrebs, der nicht erst durch die Symptome auffällig wird, erfolgreicher behandelt werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Das Wachstum des Prostatakarzinoms verläuft prinzipiell eher protrahiert. Die betroffenen, meist älteren Männer versterben zum Teil vor Erreichen eines symptomatischen Stadiums aus anderen gesundheitlichen Gründen. Obduktionsstudien konnten zeigen, dass die Zahl der latenten Prostatakarzinome höher ist als die Zahl derer, die an einem Prostatakarzinom versterben (Sakr *et al.*, 1993).

Die Problematik der Früherkennung ist, dass die Suche nach kurativen Prostatakarzinomen auch zu Überdiagnosen und Übertherapien mit den damit verbundenen Kosten und Nebenwirkungen, wie Impotenz oder Inkontinenz, führt. Diese Übertherapien können die Lebensqualität der betroffenen Personen erheblich einschränken. Daher sollen die Männer, die sich nach einer Früherkennung erkundigen, auch über die Vor- und Nachteile mit Überdiagnosen und -therapien informiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Als Früherkennungsmaßnahme wird aktuell die Bestimmung des PSA-Wertes im Blut empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Die alleinige digital-rektale Untersuchung (DRU) wird zur Früherkennung bei deutlich niedrigerer Sensitivität im Vergleich zur PSA-Bestimmung als nicht geeignet angesehen. Bildgebende Verfahren seien ebenfalls nicht als primäre Früherkennungsuntersuchungen geeignet.

Der positive prädiktive Wert, also die Wahrscheinlichkeit bei einer positiven DRU tatsächlich an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, liegt laut Naji *et al.* bei 0,41 (Naji *et al.*, 2018). Das bedeutet, dass bei 41% der Patienten mit auffälliger DRU tatsächlich ein Prostatakarzinom vorliegt. Im Vergleich mit der PSA-Bestimmung im Blut werden durch die DRU fast 30% weniger Prostatakarzinome entdeckt. Durch die Kombination der beiden Methoden kann die Prostatakarzinom-Detektionsrate auf bis zu 78% gesteigert werden im Vergleich zur DRU alleine (Catalona *et al.*, 1994).

Der PSA-Test im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung und keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Sie muss von den gesetzlich krankenversicherten

Patienten selbst bezahlt werden. Das Prostata-spezifische Antigen ist eine Serinprotease, welche im Drüsenepithel der Prostata gebildet wird und der Verflüssigung des Ejakulates dient (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014). Es wird ausschließlich durch die Prostata gebildet und stellt somit einen organspezifischen, aber nicht karzinomspezifischen Marker dar. Der PSA-Wert dient als Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom sowie als Verlaufsparemeter in der Therapie des Prostatakarzinoms. Die Höhe des PSA-Wertes wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Er steigt mit dem Alter und der Größe der Prostata an. Außerdem kann er bei Karzinomen, bei der benignen Prostatahyperplasie, Entzündungen der Prostata und nach Manipulationen an der Prostata erhöht sein. Der Grenzwert des PSA-Wertes im Blut liegt bei 4 ng/ml (Catalona *et al.*, 1994).

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Erstbestimmung des PSA-Wertes bei Männern ab 45 Jahren mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von über 10 Jahren, die Intervalle der Nachuntersuchungen hängen vom aktuellen PSA-Wert und dem Alter ab (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Zunächst sollte eine direkte Kontrolle und Bestätigung jedes auffälligen PSA-Wertes erfolgen.

Liegt der Wert unter 1 ng/ml, wird eine Wiederholung der PSA-Bestimmung nach vier Jahren empfohlen. Ist der Patient über 70 Jahre alt, wird von einer wiederholten PSA-gestützten Früherkennung abgeraten. Liegt der PSA-Wert zwischen 1–2 ng/ml, ist eine Kontrolle nach zwei Jahren ausreichend.

Sollte der PSA-Wert größer als 2 ng/ml sein, sollte eine jährliche PSA-Bestimmung erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Generell sollten laut aktueller Leitlinie verschiedene Faktoren bei der Interpretation des PSA-Wertes berücksichtigt werden. Hierzu zählen die Prostatagröße, Infektionen oder Erkrankungen der Prostata. Diese können den PSA-Wert erhöhen, ohne dass automatisch ein Prostatakarzinom vorliegt. Um unnötige Prostatabiopsien zu vermeiden, kann zum Beispiel eine transrektal-sonografische Bestimmung der Prostatagröße hilfreich sein.

1.1.5.2 Bildgebende Verfahren im Rahmen der Primärdiagnostik

Der transrektale Ultraschall ist eine weitere, ergänzende Möglichkeit zur Darstellung von Prostataveränderungen und zur Beurteilung des Durchbruchs von Tumorgewebe durch die Kapsel. Die Untersuchung ermöglicht jedoch keine sichere Aussage bezüglich der Dignität, da das maligne Gewebe oft isoechogen ist. Zu den Malignitätskriterien zählen eine verstärkte Durchblutung, eine Ausdehnung der Veränderung an die Außenseite der peripheren Zone, eine nodulare oder Cluster-Auffälligkeit und eine unregelmäßige Begrenzung (Lee *et al.*, 2009).

Zur Früherkennung wird der transrektale Ultraschall von den Autoren der Leitlinien nicht empfohlen, die sonographischen Veränderungen seien nicht spezifisch genug, um ein Prostatakarzinom zu detektieren.

Die Computertomographie (CT) wird vor allem zur Beurteilung von Fernmetastasen oder zur Bestrahlungsplanung verwendet, sie eignet sich weniger zur Darstellung der lokalen Ausbreitung des Prostatakarzinoms und zur Diagnose der Organüberschreitung. Zudem wird die CT im Rahmen der bildgeführten Strahlentherapie (Image-Guided-Radiotherapy, IGRT) genutzt (s.1.1.6.2).

Die Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) und die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung werden nicht als Primärdiagnostikum empfohlen, ebenso wie die Ultraschall-Elastographie oder der computergestützte Ultraschall (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Die multiparametrische Prostata-MRT (mpMRT) hat sich in den letzten Jahren zu einem wertvollen Bestandteil in der Diagnostik des Prostatakarzinoms entwickelt. Es ist derzeit das beste bildgebende Verfahren zur Erkennung eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (Drost *et al.*, 2019). Im Rahmen der Primärdiagnostik können so karzinomsuspekte Herdbefunde genau detektiert und lokalisiert werden, was eine gezielte Biopsie ermöglicht. Zusätzlich kann eine genaue Beurteilung der Lokalisation, Größe, Multifokalität und Ausdehnung (T-Staging) des Prostatakarzinoms erfolgen. Eine MRT ist zudem auch nach einer negativen systematischen Biopsie bei fortbestehendem Karzinomverdacht indiziert. Die MRT nach geltenden Qualitätsstandards kann in der Primärdiagnostik eingesetzt werden, wird jedoch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Sie ist kein Teil der Routinediagnostik. In der aktuellen S3-Leitlinie wird empfohlen, die MRT der Prostata multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Dies beinhaltet eine ausführliche Anamnese, eine adäquate Untersuchungsterminierung und -vorbereitung, ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll und eine MRT-gestützte-Biopsie (Franiel *et al.*, 2021). Das standardisierte Untersuchungsprotokoll der mpMRT besteht aus morphologischen und funktionellen Sequenzen. Die genaueste Bestimmung der Morphologie und Struktur der Prostata wird mit T2-gewichteten-Sequenzen erreicht. Mittels Diffusionsbildgebung (DWI) wird die Zelldichte und mittels Perfusionsbildgebung (DCE) die Perfusion und Gefäßdichte der Prostata beurteilt.

Die in der mpMRT beschriebenen karzinomsuspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden, hierbei sollte im Rahmen der Erstbiopsie zusätzlich eine systematische Biopsie erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Eine systematische Übersichtsarbeit

konnte zeigen, dass bei der Kombination aus mpMRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie mehr Prostatakarzinome detektiert werden konnten als bei den jeweiligen Methoden allein (Drost *et al.*, 2019).

1.1.5.3 Prostatastanzbiopsie

Die Prostatastanzbiopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und dient der Sicherung oder dem Ausschluss eines Prostatakarzinoms.

Im Rahmen der Früherkennung empfehlen die Autoren der aktuellen Leitlinie eine Prostatastanzbiopsie bei einem PSA-Wert über 4 ng/ml bei einer erstmaligen Früherkennungsuntersuchung, einer karzinomverdächtigen digital-rektalen Untersuchung oder einem auffälligen PSA-Anstieg (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle und antibiotischem Schutz erfolgen, palpatorisch auffällige Bereiche können zusätzlich fingergeführt gezielt biopsiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Es sollen etwa zehn bis zwölf Gewebezylinder für die Untersuchungen entnommen werden. Die Gewinnung der Proben erfolgt nach einem festen Schema. Sie werden parasagittal und lateral aus Basis, Mittelzone und dem Apex auf jeder Seite entnommen. Eine Stanzbiopsie kann auch perineal unter digital-rektaler Kontrolle durchgeführt werden.

Nach der Biopsie können als Komplikationen Blutungen, Infektionen, eine vasovagale Reaktion oder ein Harnverhalt auftreten (Schmelz, Sparwasser und Weidner, 2014).

Bei unauffälliger systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei weiterhin bestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT und anschließender gezielter Biopsie auffälliger Areale erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

1.1.5.4 Staging

Die Tumorausdehnung und das Krankheitsstadium des Adenokarzinoms der Prostata werden anhand der TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (UICC) erfasst und beurteilt (Wittekind, 2010; Wittekind, Asamura und Sobin, 2014).

Die Klassifikation umfasst die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (*T*, Tabelle 1), das Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (*N*, Tabelle 2) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (*M*, Tabelle 3). Als regionale Lymphknoten werden die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens betrachtet, vor allem unterhalb der Bifurkation der Aa. iliaca communes (Wittekind, 2010; Wittekind, Asamura und Sobin, 2014).

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst T1 und T2. Dieses kann nach D'Amico in drei verschiedene Gruppen bezüglich des Rezidivrisikos eingeteilt werden (s. Kap. 1.1.5.6). Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3 und T4. Metastasen liegen hier nicht vor. Sobald regionale Lymphknoten- und Fernmetastasen nachweisbar sind, handelt es sich um ein metastasiertes Prostatakarzinom.

Mithilfe der TNM-Klassifizierung lässt sich das Prostatakarzinom in vier verschiedene Stadien einteilen (Tabelle 4).

Tabelle 1: Einteilung des Primärtumors des Prostatakarzinoms (T) (Wittekind, Asamura und Sobin, 2014).

T - Stadium	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der nicht tastbar oder in bildgebenden Verfahren sichtbar ist <ul style="list-style-type: none"> • T1a: Tumor in 5% oder weniger des resezierten Gewebes • T1b: Tumor in 5% oder mehr des resezierten Gewebes • T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata, Prostatakapsel intakt <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Befall < 50% eines Seitenlappens • T2b: Befall > 50% eines Seitenlappens • T2c: Befall beider Seitenlappen
T3	Extraprostatisches Tumorwachstum, Tumor durchbricht die Prostatakapsel <ul style="list-style-type: none"> • T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung mit mikroskopischer Blasenhalsoinfiltration • T3b: Samenblaseninfiltration
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen über die Samenblase hinaus, wie Rektum, Harnblase, Sphinkter, Levatormuskeln oder Beckenwand

Tabelle 2: Einteilung des regionalen Lymphknotenstatus des Prostatakarzinoms (N) (Wittekind, Asamura und Sobin 2014).

N - Stadium	Beschreibung
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar

Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasen des Prostatakarzinoms (M) (Wittekind, Asamura und Sobin 2014).

M - Stadium	Beschreibung
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar <ul style="list-style-type: none"> • M1a: extraregionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar • M1b: Knochenmetastasen nachweisbar • M1c: Andere Lokalisation(en)

Tabelle 4: UICC Klassifikation des Prostatakarzinoms (Wittekind, Asamura und Sobin 2014).

UICC-Stadium	TNM
Stadium I	Bis T2a
Stadium II	T2b oder T2c
Stadium III	T3
Stadium IV	T4 oder N1 oder M1

1.1.5.5 Gleason-Score

Der Gleason-Score ist ein histologisches Maß für die Differenzierung des Adenokarzinoms der Prostata und wird als prognostischer Faktor verwendet. Dieses weltweit etablierte Gradierungssystem wurde erstmals 1966 durch D.F. Gleason beschrieben und seitdem mehrmals modifiziert, zuletzt 2014 durch die „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) (Epstein *et al.*, 2015).

Bei der Gleasonklassifikation wird die Drüsenmorphologie des Tumors in fünf verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt (Abbildung 2). Dies geschieht ausschließlich durch eine histopathologische Beurteilung. Zytologische oder molekulare Aspekte der Tumorzellen werden in diesem Klassifizierungssystem komplett vernachlässigt. Ein Gleason-Grad von 1 entspricht einer gut differenzierten Drüsenarchitektur, ein Gleason-Grad von 5 dagegen einer undifferenzierten Morphologie, die Herkunft des Gewebes ist nicht mehr erkennbar. Für den Gleason-Score werden zwei Gleason-Grade addiert, wodurch sich Werte von 2 (1+1) bis 10 (5+5) ergeben.

Bei der Prostatastanzbiopsie werden der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zusammengezählt. Anders erfolgt die Berechnung des Gleason-Scores bei einem Präparat nach einer Prostataktomie: Hier werden der häufigste und zweithäufigste vorkommende Gleason-Grad zusammengefasst.



Abbildung 2: Gleason-Score des Prostatakarzinoms modifiziert nach ISUP (Epstein *et al.*, 2015).

1.1.5.6 Risikostratifizierung nach D'Amico

Prostatakarzinome können anhand ihres Risikos für ein Rezidiv in Abhängigkeit von PSA-Wert, T-Stadium und Gleason-Score in drei Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 5).

Voraussetzung dafür ist, dass es sich um einen lokal begrenzten Tumor ($T < 3$) handelt, keine Lymphknoten (N0) befallen sind und es keine Fernmetasten (M0) gibt. Der Tumor gilt automatisch als Hochrisikotumor, sobald einer dieser Punkte nicht erfüllt ist (D'Amico *et al.*, 1998). Die Risikostratifizierung nach D'Amico findet Anwendung in der Entscheidung über das weitere Therapievorgehen bei lokal begrenzten Tumoren.

Tabelle 5: Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms nach D'Amico.

Risiko	Kriterien
gering	PSA-Wert < 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und T-Stadium $\leq T2a$
mittel	PSA-Wert 10-20 ng/ml oder Gleason-Score = 7 oder T-Stadium = T2b
hoch	PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder T-Stadium = T2c

1.1.5.7 Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings

Das T-Stadium, also die lokale Tumorausdehnung, wird mithilfe der DRU, der histopathologischen Untersuchung des Biopsiepräparates und der bereits durchgeführten bildgebenden Primärdiagnostik (TRUS, MRT) bestimmt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Ein sicheres N-Staging erfolgt durch eine operative Lymphadenektomie, mittels Bildgebung ist eine sichere Beurteilung der Lymphknoten nicht immer möglich. Die operative Entfernung der Lymphknoten sollte allerdings nur erfolgen, wenn dadurch die Therapieentscheidung beeinflusst wird. Knochenmetastasen machen den größten Anteil der Fernmetastasen aus. Somit kann das M-Stadium vor allem durch eine Knochenszintigraphie identifiziert werden.

Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom der Low-Risk-Gruppe (Tabelle 5) wird keine weitere bildgebende Diagnostik, wie z.B. eine Skelettszintigraphie oder MRT, empfohlen, da sich dadurch nur sehr selten eine Änderung der Therapiestrategie ergibt (Manikandan *et al.*, 2007; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Für Patienten mit einem Prostatakarzinom der mittleren Risikogruppe (Tabelle 5) gibt es aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage keine evidenzbasierte Empfehlung zur bildgebenden Diagnostik im Rahmen des Stagings.

Laut aktueller Leitlinie zum Prostatakarzinom sollen Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 vor der Entscheidung über eine Therapiestrategie eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Eine Skelettszintigraphie zum Nachweis ossärer Metastasen wird bei Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert > 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8 , einem T-stadium cT3/ T4 oder Knochenschmerzen durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die Prävalenz von Knochenmetastasen bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml nur 2,3% beträgt, sodass hier die Indikation für eine Knochenszintigraphie nicht gegeben ist (Abuzallouf, Dayes und Lukka, 2004).

Sollten sich bei der Szintigraphie stabilitätsgefährdende Metastasen oder andere unklare Befunde ergeben, wird eine weitere Bildgebung empfohlen.

1.1.6 Therapie

Zur Therapie des Prostatakarzinoms gibt es je nach Erkrankungsstadium verschiedene Optionen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021):

Bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit einem PSA < 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≤ 6 und cT1/T2a können Arzt und Patient insgesamt zwischen vier Behandlungsoptionen wählen. Zum einen stehen die zwei gleichberechtigten, kurativen Optionen zur Verfügung: die radikale Prostatovesikulektomie und die perkutane Strahlentherapie. Diese zwei Therapieoptionen sind primäre Therapieoptionen für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen. In der randomisierten ProtecT-Studie konnte gezeigt werden, dass es zwischen diesen beiden Behandlungsoptionen keinen signifikanten Unterschied in der prostatakrebspezifischen Mortalität nach 10 Jahren gibt (Hamdy et al., 2016). Hinsichtlich der Nebenwirkungen führte die Bestrahlung im Gegensatz zur Operation zu signifikant weniger Blaseninkontinenzen und Einschränkungen der Potenz (Donovan et al., 2016). Bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (pT2) kann dem Patienten bei multifokalpositivem Schnittrand (R1) nach der operativen Prostatovesikulektomie und einem Gleason-Score von 8-10 eine adjuvante perkutane Strahlentherapie als Option angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollte zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablativ Therapie von 4-6 Monaten erfolgen. Bei hohem Risikoprofil sollte die hormonablativ Therapie 24-36 Monate betragen. Alternativ kann beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe eine primäre kombinierte perkutane Strahlentherapie plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost

in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden.

Für Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico (Tabelle 5) stehen außerdem zwei weitere primäre Therapieoptionen zur Verfügung: die Low-Rate-Dose-Brachytherapie mit Implantation von ¹²⁵Iod-Seeds und die Active Surveillance.

Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit einem PSA > 10 ng/ml, einem Gleason Score > 6, cT2b oder cN1 sind die radikale Prostatovesikulektomie und die perkutane Strahlentherapie die beiden Therapieoptionen. Für dieses Patientenkollektiv gibt es bisher im Gegensatz zu den Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom keine Daten aus randomisierten Studien zum Vergleich der zwei Strategien. Die Prostatovesikulektomie erfolgt meist zusammen mit einer Lymphadenektomie, wobei hier als Folgen Lymphozelen, Lymphödeme und Thrombosen auftreten können. Hier muss zwischen dem kurativ diagnostischen Nutzen und den Nebenwirkungen der Lymphknotenentfernung abgewogen werden. Deshalb wird in der aktuellen S3-Leitlinie keine generelle Empfehlung zur Lymphadenektomie gegeben. Bei Lymphknotenbefall sollte eine adjuvante Hormontherapie erfolgen.

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einem Gleason-Score von 8-10 sollte nach der operativen Prostatektomie unabhängig vom Ergebnis der Schnittränder eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiko als Option angeboten werden.

Zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung als primäre Therapieoption des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms erfolgt für 2-3 Jahre eine Hormontherapie. Alternativ ist bei Patienten mit einem T-Stadium cT3 statt der Hormontherapie eine High-Rate-Dose-Brachytherapie möglich.

Zu den palliativen Therapieoptionen gehören das „Watchful Waiting“ und die Hormontherapie mit Androgendeprivation. Diese nicht kurativen Therapien sind angezeigt bei Wunsch des Patienten, Metastasen, einem hohen Progressionsrisiko oder einer geschätzten Lebenserwartung < 10 Jahren. Zusätzlich kann hier noch eine palliative Behandlung und Vorbeugung von Symptomen erfolgen, z.B. in Form einer adäquaten Schmerztherapie oder einer Bestrahlung von Knochenmetastasen.

1.1.6.1 Operative Therapie

Die radikale Prostatovesikulektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sowie lokal fortgeschrittenem Prosta-

takarzinom und kann offen über einen retropubischen oder perinealen Zugang, roboterassistiert-laparoskopisch oder laparoskopisch durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Ziel der Operation ist eine komplette Exstirpation der Prostata unter Schonung der Harnkontinenz und der Potenz.

Hierbei erfolgt eine Entfernung der Prostata, der Samenblasen und der prostatanahen Anteile der Samenleiter mit dem Ziel der tumorfreien Resektionsränder. Anschließend wird der Blasenhals mit dem Harnröhrenstumpf anastomosiert. Meist erfolgt zusätzlich eine pelvine Lymphadenektomie. Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko kann darauf jedoch verzichtet werden. Als Komplikationen der Prostatovesikulektomie können eine Stressinkontinenz, eine erektile Dysfunktion, Anastomosenstrikturen und -insuffizienzen auftreten. Es besteht bei den Männern immer eine Sterilität nach dieser Art der Operation.

1.1.6.2 Strahlentherapie

In der Strahlentherapie macht man sich die Eigenschaften der ionisierenden Strahlung zu Nutze. Durch gezieltes Abtöten der Tumorzellen aufgrund von DNA-Schäden soll die Tumorerkrankung geheilt oder das Fortschreiten dieser Erkrankung verzögert werden. Hierbei wird das Zielvolumen gleichmäßig und mit einer möglichst hohen Dosis bestrahlt. Gleichzeitig soll die Dosis im umgebenden Normalgewebe möglichst gering und unterhalb der Toleranzdosis gehalten werden, um die toxischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie gering zu halten. Die dabei vom Zielgebiet absorbierte Energie gibt man als Energiedosis in Gray an (Christiansen und Bremer, 2018).

Generell können in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie unterschieden werden (Michel *et al.*, 2016; Christiansen und Bremer, 2018).

Die perkutane Bestrahlung erfolgt von außen durch die Haut mithilfe eines Linearbeschleunigers. Die Strahlen wirken aus unterschiedlichen Richtungen auf den Zielbereich ein. Der Schnittpunkt der Strahlen wird als Isozentrum bezeichnet.

Bei der 3D-konformalen perkutanen Strahlentherapie wird das Strahlenfeld exakt (konformal) an die Form und Größe des Tumors, das sogenannte Zielvolumen, angepasst. Hierbei wird zum Schutz des umliegenden Normalgewebes und der Risikoorgane ein patientenindividueller Plan auf der Basis eines Planungs-CT erstellt. Anschließend erfolgt anhand einer Planungssoftware die Planung der Bestrahlung mit der Berechnung der optimalen Dosisverteilung. Hier werden Form und Anzahl der Bestrahlungsfelder sowie die Einstrahlrichtungen berechnet und festgelegt. Strahlentherapeuten und Medizinphysiker erstellen für je-

den Patienten einen exakten Bestrahlungsplan mit dem Ziel einer gleichmäßigen und konformalen Strahlendosis in Prostata und Samenblasen mit maximaler Reduzierung der Strahlung in den Risikoorganen.

Durch eine Fraktionierung, also die Aufteilung der Gesamtdosis auf tägliche Einzeldosen von meist 1,8-2,0 Gy, soll dem Auftreten von akuten und späten Nebenwirkungen vorgebeugt werden. Hierbei werden sich verschiedene Reparaturmechanismen der physiologischen Zelle zu Nutze gemacht, um eine optimale Schonung des Normalgewebes im Vergleich zu den Tumorzellen zu erreichen. Hierdurch kann die maximal tolerierte Gesamtdosis des Normalgewebes und die toxische Wirkung am Tumor gesteigert werden.

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Bestrahlung. Bei dieser Technik wird zusätzlich zur Einstrahlrichtung und Form des Bestrahlungsfeldes auch die Dosisverteilung innerhalb des Bestrahlungsfeldes an das Zielvolumen exakt angepasst, wodurch unterschiedliche Areale abgestufter Bestrahlungsintensität entstehen (Wannenmacher, Wenz und Debus, 2013). Dadurch soll die Strahlung möglichst nur auf den Tumor begrenzt und die Risikoorgane weiter geschont werden. Damit ist die IMRT besonders für Regionen geeignet, in denen das Tumolvolumen nahe an Risikoorganen bestrahlt wird. Es konnte gezeigt werden, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie bei gleicher Strahlendosis im Gegensatz zur 3D-konformalen Bestrahlung zu weniger Toxizitäten führt, was die IMRT-Technik zur empfohlenen Bestrahlungsmodalität des Prostatakarzinoms macht (Wortel *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2016). Diese Technik bietet insgesamt eine verbesserte Tumorkontrolle, da sie bei gleicher Nebenwirkungswahrscheinlichkeit die Applikation höherer Dosen als bei der herkömmlichen 3D-konformalen Strahlentherapie erlaubt (Zelefsky *et al.*, 2001). In der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sind aufgrund der unmittelbaren Nähe zur Prostata vor allem Harnblase und Rektum von den Toxizitäten betroffen.

Bei der Bestrahlungsplanung sollte eine Strahlendosis gewählt werden, die eine langfristige Rezidivfreiheit gewährt und wenig Nebeneffekte am gesunden Gewebe mit sich bringt. Hier kommt es jedoch zu einem Konflikt: Höhere Dosen verlängern signifikant das progressionsfreie Überleben, bringen aber auch mehr Toxizitäten am Normalgewebe mit sich (Pollack *et al.*, 2000; Al-Mamgani *et al.*, 2008). Technologische Fortschritte wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) konnten die Tumorkontrolle bereits erheblich verbessern und die Toxizitäten verringern (Yu *et al.*, 2016).

Die Prostata und die Samenblasen liegen zwischen Harnblase und Rektum. Durch die variierenden Füllzustände von Blase und Rektum unterliegen alle diese Organe einer Bewegung (Roeske *et al.*, 1995). Die Genauigkeit der Bestrahlung kann durch die Verschieblichkeit des Zielvolumens, z.B. durch Füllung von Hohlorganen, beeinflusst werden. Mittels der „Image-Guided-Radiotherapy“ (IGRT) werden für die korrekte Positionierung des Patienten

und die tägliche Reproduzierbarkeit der Bestrahlung vor jeder Therapiesitzung die exakte Lagerung des Patienten und die Position des Tumors kontrolliert. Hierfür kommen Linearbeschleuniger mit integrierter CT-Bildgebung mit Kegelstrahltechnik (Cone Beam-CT, CBCT) zum Einsatz. Die Bestrahlungsplanung erfolgt auf der Grundlage eines Planungs-CT, welches zeitnah vor der Bestrahlung aufgenommen wird und unter anderem der reproduzierbaren Lage und Position des Patienten für die folgende Strahlentherapie dient. In diesem CT-Datensatz werden sowohl das Zielgebiet mit Prostata und Samenblasen als auch die Risikoorgane, also die zu schonenden Organe, konturiert und mit entsprechenden Strahlendosen versehen. Das Zielvolumen der Bestrahlung besteht aus dem GTV (Gross Tumor Volume) mit dem sichtbaren Tumoranteil inklusive Lymphknoten und Metastasen, dem CTV (Clinical Target Volume) mit dem mikroskopischen Tumorausbreitungsgebiet sowie dem PTV (Planning Target Volume) mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum, um Unsicherheiten wie z.B. technische Ungenauigkeiten, Größenänderung, Bewegung und Verformung des Tumors zu berücksichtigen sowie zum Ausgleich der täglichen Lageunsicherheit des Patienten (Abbildung 3). Das PTV beinhaltet gesundes Gewebe und unbeteiligte Strukturen, zudem gewährleistet es eine korrekte Dosisabdeckung des GTV und CTV (ICRU, 1993, 1999). Am Universitätsklinikum Eppendorf beträgt der Sicherheitssaum um die Prostata 8 mm, im dorsalen Bereich in Angrenzung an das Rektum 6-7 mm.

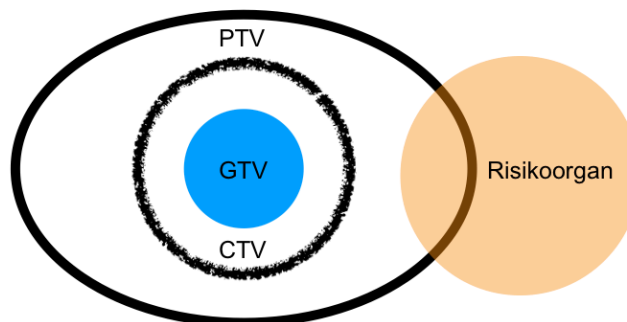


Abbildung 3: Darstellung der für die Bestrahlungsplanung erforderlichen Volumenbegriffe.

Unmittelbar vor der Bestrahlung des Prostatakarzinoms im Rahmen einer IGRT wird die Position der Prostata täglich anhand einer Bildgebung mittels CBCT verifiziert und die Patientenlagerung dementsprechend angepasst, um die Dosislokalisierung zu verbessern. Es konnte gezeigt werden, dass durch die IGRT trotz Dosissteigerung die Rate an Toxizitäten

reduziert und eine gute biochemische Rezidivkontrolle erreicht wird (Gill *et al.*, 2011; Park *et al.*, 2012; Zelefsky *et al.*, 2012; Becker-Schiebe *et al.*, 2016).

Zudem verbessert eine tägliche Bildführung das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben sowie die rektale Toxizität signifikant im Vergleich zu einer wöchentlichen, bildgeführten Kontrolle (de Crevoisier *et al.*, 2018).

Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sowie lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Laut aktueller Leitlinie soll die perkutane Strahlentherapie in IMRT-Technik unter Einsatz bildgestützter Bestrahlung (IGRT) durchgeführt werden. Dabei soll mit einer Standardfraktionierung und einer Gesamtdosis von 74 bis ca. 80 Gy bestrahlt werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich als primäre Therapieoption für die perkutane Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich eine hormonablative Therapie für 24-36 Monate erhalten.

Bei der Brachytherapie steht die Bestrahlungsquelle im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie in direktem Kontakt zum Zielvolumen. Die Therapie wird entweder mit Seeds (LDR-Brachytherapie) oder mit einem Afterloading-Gerät (HDR-Brachytherapie) durchgeführt. Die permanente, interstitielle Low-Dose-Rate(LDR)-Brachytherapie kann als alleinige Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil eingesetzt werden, Patienten mit einem Prostatakarzinom mit hohem Risiko sollten keine LDR-Monotherapie erhalten (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Hier wird die Strahlung über einen längeren Zeitraum mit einer niedrigen Dosisrate abgegeben. Es werden mittels Ultraschall transperineal radioaktive γ -Strahler in Form von ^{125}Jod - oder $^{103}\text{Palladium}$ -Seeds in die Prostata eingebracht. Die Dosis für die Jod-Seeds beträgt 145 Gy und für die Palladium-Seeds 125 Gy. Die Brachytherapie gewährleistet eine hohe Bestrahlungsdosis am Zielvolumen sowie durch einen steilen Dosisgradienten eine Schonung des umliegenden Gewebes. Ein weiterer Vorteil der LDR-Brachytherapie ist das minimalinvasive Vorgehen.

Bei der temporären High-Dose-Rate(HDR)-Brachytherapie in Afterloading-Technik wird unter transrektaler Ultraschallkontrolle temporär eine Iridium-192-Quelle über Führungsnadeln in die Prostata eingebracht. Iridium-192 gibt in kurzer Zeit eine relativ hohe Bestrahlungsdosis ab, hat aber eine kurze Reichweite, sodass das umliegende Gewebe geschont wird. In der Regel erfolgen zwei Sitzungen gefolgt von einer perkutanen Strahlentherapie. Die HDR-Brachytherapie ist eine Option zur Dosiserhöhung für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mittleren und hohen Risikos sowie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Christiansen und Bremer, 2018; Leitlinienprogramm Onkologie der

AWMF, 2021). Eine Empfehlung bezüglich der HDR-Brachytherapie bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 wird von den Autoren der Leitlinie bei fehlender Datenlage nicht ausgesprochen.

1.1.6.3 Toxizität der Strahlentherapie

Die Toxizitäten der Strahlentherapie können in akute (< 90 Tage nach Therapiebeginn) und chronische Nebenwirkungen (> 90 Tage nach Therapiebeginn) unterschieden werden. Beim Prostatakarzinom sind vor allem Haut, der Urogenital- und Gastrointestinaltrakt betroffen.

Akute Strahlenreaktionen gleichen abakteriellen Entzündungen, betreffen vor allem hochproliferative Gewebe und sind abhängig von der Bestrahlungsdosis, -frequenz und -dauer (Sauer, 2010; Michel *et al.*, 2016). Sie treten während der Bestrahlung auf und klingen in der Regel rasch und vollständig wieder ab. Typische akute Beschwerden sind z.B. Dysurie, Pollakisurie, proktitische Beschwerden mit Stuhunregelmäßigkeiten sowie Hautirritationen. Die späten Strahlenfolgen, wie z.B. Fibrosen, persistierende Stuhunregelmäßigkeiten und Teleangiektasien, treten Monate bis Jahre später auf und sind in der Regel irreversibel. Sie betreffen Zellen mit einer langsamen Teilung und lang andauernden Zellzyklen. Die beste Prophylaxe späterer Folgen der Bestrahlung ist die Schonung der Risikoorgane.

Akute und chronische Nebenwirkungen können anhand ihrer Lokalisation und ihrer Schweregrade eingeteilt werden (Tabelle 6-12). Für die Akuttoxizitäten wird im Allgemeinen die Klassifikation nach dem Common Toxicity Criteria Score (CTC-Score) des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI) verwendet (NCI, 2017). Die Beurteilung der Spättoxizitäten erfolgt nach dem „RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring-Schema“ (Cox, Stetz und Pajak, 1995). In dieser Arbeit wird nur Bezug auf die Haut, den Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt als Lokalisation der Spättoxizitäten genommen.

Zu den Spätfolgen zählen ebenfalls durch die Strahlentherapie induzierte Sekundärmalignome (Brenner *et al.*, 2000; Baxter *et al.*, 2005).

Tabelle 6: Toxizitätsbewertung nach CTCAE-Einteilung (NCI, 2017).

Grad	Beschreibung
0	Normalzustand
I	Geringe/leichte Toxizität
II	Mäßige/deutliche Toxizität
III	Stärkere/ausgeprägte Toxizität
IV	Lebensbedrohliche Toxizität
V	Tod

Tabelle 7: Klassifikation von Akuteffekten des Gastrointestinaltraktes nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Erhöhung < 4 Stühle/d über Normalfrequenz, geringer Anstieg der Stuhlmenge, geringe Abdominalschmerzen, geringe symptomatische Mukositis/Kolitis, gelegentliche Obstipation, Stuhlinkontinenz mit gelegentlichem Gebrauch von Windeln
II	Erhöhung 4-6 Stühle /d über Normalfrequenz, mäßiger Anstieg der Stuhlmenge, mäßige Abdominalschmerzen, symptomatische Mukositis/Obstruktion/Kolitis/Fisteln, Schleim und Blut im Stuhl, mäßige Obstipation mit regelmäßigem Gebrauch von abführenden Maßnahmen, Stuhlinkontinenz mit täglichem Gebrauch von Windeln
III	Erhöhung > 7 Stühle/d über Normalfrequenz, schwerwiegender Anstieg der Stuhlmenge, starke Abdominalschmerzen, schwere symptomatische Mukositis/Obstruktion/Kolitis/Blutung/Fisteln/Stuhlinkontinenz (Intervention angezeigt), Ileus, peritoneale Zeichen, Obstipation mit manueller Entleerung
IV	Diarrhoen/Obstruktion/Kolitis/Ileus/Fisteln/Obstipation/Blutung/Stuhlinkontinenz: Lebensbedrohliche Folgen, Intervention dringlich angezeigt
V	Tod

Tabelle 8: Klassifikation von Akuteffekten des Urogenitaltraktes nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Mikrohämaturie, gelegentliche Stressinkontinenz (z.B. Niesen), minimaler Anstieg der Harnfrequenz/Dringlichkeit/Dysurie/Nykturie, Neubeginn einer Inkontinenz, asymptomatische Harnwegsobstruktion
II	Moderate Hämaturie, mäßiger Anstieg der Harnfrequenz/Dringlichkeit/Dysurie/Nykturie/Inkontinenz, Notwendigkeit eines Urinkatheters oder einer Blasen-spülung, mäßige, symptomatische Harnwegsobstruktion
III	Makrohämaturie, transfusionsbedürftige Blutung, abakterielle Zystitis: Notwendigkeit einer endoskopischen, radiologischen oder operativen Intervention, symptomatische Harnwegsobstruktion mit veränderter Organfunktion (z. B. Hydronephrose,renale Dysfunktion): elektive radiologische, endoskopische oder operative Intervention angezeigt
IV	Abakterielle Zystitis/ Harnwegsobstruktion/Fisteln: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende radiologische oder operative Intervention angezeigt
V	Tod

Tabelle 9: Klassifikation von Akuteffekten der Haut nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Geringes Erythem, trockene Desquamation, Hyper-, Hypopigmentierung oder Teleangiektasien < 10% KOF, leichter Hautschmerz, minimale, nicht auffallende Alopezie
II	Mäßiges bis ausgeprägtes Erythem, ungleichmäßige feuchte Desquamation, überwiegend auf Hautfalten beschränkt, mäßiges Ödem, Hyper-, Hypopigmentierung oder Teleangiektasien < 10% KOF, mäßiger Hautschmerz, mäßige, von außen erkennbare Alopezie
III	Ausgeprägtes Erythem, feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten, erhöhte Blutungsneigung durch geringes Trauma oder Abschürfung, starker Hautschmerz
IV	Lebensbedrohliche Auswirkungen, Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Kutis, spontane Blutungen des betroffenen Gebietes, Hauttransplantation indiziert
V	Tod

Tabelle 10: Klassifikation von Spättoxizitäten des Gastrointestinaltraktes nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Leichte Diarrhoe, leichte Krämpfe, Stuhlgang \leq 5 mal täglich, geringer rektaler Stuhlverlust oder Blutungen
II	Deutliche Diarrhoe und Koliken, Stuhlgang $>$ 5 mal täglich, deutlicher Schleimabgang oder intermittierende Blutungen
III	Obstruktion oder Blutungen, die eine Operation erfordern
IV	Darmnekrose, Perforation oder Fistel
V	Tod

Tabelle 11: Klassifikation von Spättoxizitäten des Urogenitaltraktes nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Leichte epitheliale Atrophie, geringfügige Teleangiektasien, Mikrohämaturie
II	Mäßig erhöhte Harnfrequenz, generalisierte Teleangiektasien, intermittierende Makrohämaturie
III	Hohe Harnfrequenz und Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangiektasien (oft mit Petechien), häufige Hämaturie, Reduzierung der Blasenkapazität auf $<$ 150 ml
IV	Nekrose/ Schrumpfblase (Kapazität $<$ 100 ml), schwere hämorrhagische Zystitis
V	Tod

Tabelle 12: Klassifikation von Spättoxizitäten der Haut nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).

Grad	Symptomatik
0	Keine
I	Leichte Atrophie, vermehrte Pigmentierung, leichter Haarausfall
II	Fleckenförmige Atrophien, mäßige Teleangiektasien, totaler Haarausfall
III	Deutliche Atrophien, schwere Teleangiektasien
IV	Ulzerationen
V	Tod

1.1.6.4 Active Surveillance

Bei der Active Surveillance handelt es sich um ein zunächst abwartendes Verhalten mit regelmäßigen Untersuchungen des Patienten mit kurativer Intention. Die Therapie wird vorerst aufgeschoben und erst bei relevanter Progression der Krankheit eingeleitet, wodurch die Patienten zunächst nicht den unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen Therapie ausgesetzt sind. Somit besteht bei der Active Surveillance jedoch auch ein gewisses Risiko der nicht-rechtzeitigen Therapie, worüber die Patienten aufgeklärt werden müssen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). Die Indikation zur Active Surveillance ist bei lokal begrenzten Tumoren und kleiner Tumormasse gegeben. Weitere Voraussetzungen sind ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, ein Gleason-Score ≤ 6 und ein T-Stadium $\leq T2a$, Tumor in weniger als 2 Stanzen und weniger als 50% Tumor pro Stanze. Patienten, die eine Active Surveillance erwägen, sollten vor Indikationsstellung eine multiparametrische MRT erhalten, um die Sicherheit zu erhöhen, dass kein Tumor mit höherem Risikoprofil in der systematischen Biopsie übersehen wurde (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Es werden in den ersten zwei Jahren der Behandlung alle drei Monate eine DRU und eine PSA-Bestimmung im Blut durchgeführt, danach bei stabilen PSA-Werten in halbjährlichen Abständen. Die erste Kontrollbiopsie sollte nach sechs Monaten erfolgen. Die anschließenden Biopsien in den ersten drei Jahren alle 12-18 Monate, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.

Die Active Surveillance erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Betreuung. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Beendigung der Active Surveillance, sobald die Einschlusskriterien in einem Punkt nicht mehr erfüllt sind oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt.

1.1.6.5 *Watchful Waiting*

Das Watchful Waiting ist als palliatives Therapiekonzept von der Active Surveillance abzugrenzen. Hierbei wird zunächst abgewartet und beobachtet, bei Beschwerden erfolgt eine palliative und symptomorientierte Therapie (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021). So können schmerzende, ossäre Metastasen bestrahlt oder eine palliative TUR-P bei Blasenentleerungsstörungen durchgeführt werden.

Eine kurative Therapie kommt bei den Patienten wegen der fortgeschrittenen Erkrankung, des höheren Alters oder schwerwiegenden Begleiterkrankungen nicht in Frage. Durch die Watchful Waiting-Strategie können unerwünschte Therapiefolgen und somit ein Verlust an Lebensqualität vermieden werden. Es handelt sich beim Prostatakarzinom um eine meist langsam progrediente Erkrankung, die nicht unbedingt die Lebenserwartung beeinflusst, sodass die Patienten auch ohne therapeutische Intervention mehrere Jahre überleben können.

1.1.6.6 *Hormontherapie*

Die Hormontherapie macht sich die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms zu Nutze. Androgene stimulieren das Wachstum und erhalten die Funktion der Prostatazellen. Wird diesen Zellen die androgene Stimulation entzogen, wird der programmierte Zelltod eingeleitet und somit das Tumorwachstum gebremst (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Die Androgenablation bedeutet die Durchführung eines biochemischen oder chirurgischen Testosteronentzuges.

Im Rahmen der medikamentösen Hormontherapie werden, um in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis einzugreifen, GnRH-Analoga oder GnRH-Blocker eingesetzt, die zu einer verminderten Androgenproduktion in den Leydig-Zellen führen. Zudem werden steroidale oder nicht-steroidale Antiandrogene eingesetzt, welche direkt die Androgen-Rezeptoren auf der Prostata blockieren. Eine vollständige Androgenblockade ist durch die Kombination von GnRH-Analoga/Blockern und Antiandrogenen möglich. Eine Alternative zur medikamentösen Therapie ist die operative Kastration, also die bilaterale Orchiektomie.

Zusätzlich zur Hormontherapie kann eine Chemotherapie mit Docetaxel erfolgen, da diese das Gesamtüberleben verlängern kann (James *et al.*, 2016).

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollte zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablative Therapie von 4-6 Monaten erfolgen. Bei hohem Risikoprofil sollte die hormonablative Therapie

24-36 Monate betragen. Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante Hormontherapie angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

1.1.7 Rezidiv

In der Nachsorge des Prostatakarzinoms wird der PSA-Wert zur Überprüfung des Therapieansprechens und zur Remissionskontrolle eingesetzt, wobei ein Anstieg des PSA-Wertes für ein Lokalrezidiv oder für eine systemische Progression sprechen kann. Die Rezidivdiagnose erfolgt vor allem durch den biochemischen Nachweis eines PSA-Anstiegs im Blut (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

Ein biochemisches Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie ist laut Leitlinien durch einen mindestens zweimal gemessenen PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml definiert. Bei einem biochemischen Rezidiv nach einer primären Strahlentherapie liegt der PSA-Wert in mindestens zwei Messungen mehr als 2 ng/ml über dem postradiotherapeutischen PSA-Nadir.

Zur Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv sollen laut Leitlinien die PSA-Verdopplungszeit, die Zeitspanne zwischen Therapie und Auftreten des PSA-Rezidivs und der Gleason-Score herangezogen werden. Ein kurzes Intervall zwischen Therapie und Rezidiv, ein hoher Gleason-Score des Ersttumors und eine kurze PSA-Verdopplungszeit machen eine systemische Progression mit Metastasen wahrscheinlicher.

Die Autoren der Leitlinien empfehlen keine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach einer radikalen Prostatektomie, bei Patienten nach Strahlentherapie kann eine Biopsie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.

Bildgebende Verfahren wie z. B. die Skelettszintigrafie werden beim PSA-Rezidiv nur bei symptomatischen Patienten oder bei PSA-Werten > 10 ng/ml empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2021).

1.2 Ziele dieser Arbeit

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste maligne Neubildung des Mannes (Robert-Koch-Institut, 2017). Mit der perkutanen Strahlentherapie und der radikalen Prostatovesikulektomie stehen zwei gleichermaßen wirksame, primäre Therapien zur Verfügung (Donovan et al., 2016; Hamdy et al., 2016). Das Ziel der Strahlentherapie ist die Zerstörung der Tumorzellen unter Schonung des gesunden, umliegenden Normalgewebes. In der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sind aufgrund der unmittelbaren Nähe zur Prostata vor allem Harnblase und Rektum von den Toxizitäten betroffen, was die Lebensqualität des Patienten zum Teil stark beeinflussen und mindern kann. Diese Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von der Dosis und Bewegungen der Organe. Jeder Einstellungsfehler und jede Prostatabewegung kann das Risiko einer Strahlentoxizität erhöhen und die lokale Tumorkontrolle vermindern. Mit zunehmender Dosis wird es immer wichtiger, die Prostata genau zu lokalisieren, um die Tumorkontrolle zu gewährleisten und Toxizitäten zu vermeiden. Die genaue Positionierung des Patienten ist daher ein unerlässlicher Schritt während der Therapie, um die akuten als auch die späten strahlenbedingten Effekte zu minimieren. Die Einführung der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) ermöglichte eine Reduzierung der Größe des PTV ohne das progressionsfreie Überleben oder die Rate an Spättoxizitäten negativ zu beeinflussen (Nijkamp *et al.*, 2008; Crehange *et al.*, 2012; Maund *et al.*, 2014). Außerdem konnte die Rate an Toxizitäten trotz Dosissteigerung reduziert werden (Gill et al., 2011; Zelefsky et al., 2012; Becker-Schiebe et al., 2016). Durch eine tägliche Bildführung kann zudem das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben sowie die rektale Toxizität im Vergleich zur wöchentlichen, bildgeführten Kontrolle signifikant verbessert werden (de Crevoisier et al., 2018).

Mittels der IGRT werden für die Reproduzierbarkeit der Bestrahlung vor jeder Therapiesitzung die exakte Lagerung des Patienten und die Position des Tumors kontrolliert. Ein herausfordernder Aspekt ist hierbei die Prostatabewegung zwischen den Fraktionen, die hauptsächlich durch die Schwankungen der Blasen- oder Rektumfüllung beeinflusst wird, wobei die Füllung des Rektums hauptsächlich für die Bewegung der Prostata während der Strahlentherapie verantwortlich zu sein scheint (Padhani *et al.*, 1999; Mah *et al.*, 2002).

In dieser Arbeit sollen retrospektiv die interfraktionellen Volumenänderungen von Harnblase, Rektum und Prostata sowie die Verschiebungen der Prostataschwerpunkte von 20 Patienten mit Prostatakarzinom während der perkutanen Bestrahlung untersucht werden. Es sollen außerdem die akuten Nebenwirkungen während der Bestrahlung als auch die Spättoxizitäten betrachtet werden. Die Bewegungsparameter der Prostata und die Volumina der Organe über die Behandlungsdauer werden bestimmt und im Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet. Für jeden Patienten soll überprüft werden, ob die Prostatabe-

wegung innerhalb des geplanten Sicherheitssaums stattfindet und ob eine eventuelle Verkleinerung dieses Saumes möglich wäre, um gesundes Gewebe zu schonen und so möglicherweise die Häufigkeit und Schwere von Toxizitäten zu senken.

2 Material und Methoden

2.1 Datengewinnung und Auswertung

Zunächst wurden 20 männliche Patienten, die am UKE aufgrund eines Prostatakarzinoms eine perkutane Bestrahlung erhalten haben, ausgewählt. Die perkutane Bestrahlung war bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits abgeschlossen, sodass alle Daten für eine retrospektive Betrachtung vorlagen.

Bei diesen 20 Patienten wurden manuell in jeder einzelnen Schicht die Prostata mit Samenblasen als CTV sowie die Risikoorgane Harnblase und Rektum in den vor jeder Bestrahlungssitzung erhobenen CBCT konturiert (Abbildung 4). Dazu wurde das Eclipse™ Bestrahlungsplanungssystem (Version 13, Varian Medical Systems) verwendet. Das ursprüngliche PTV wurde nicht manuell angepasst.

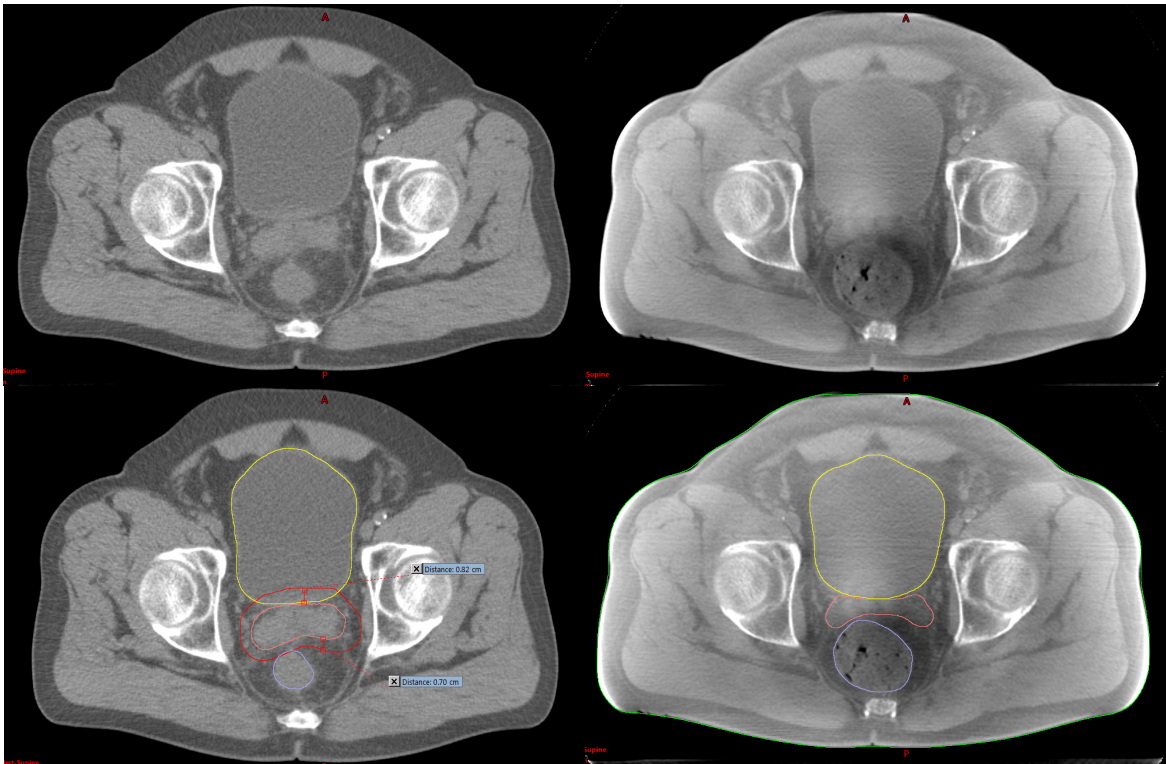


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung eines Transversalschnittes auf Höhe der Capita femorum. Im Vergleich zum Planungs-CT oben links ist die schlechtere Bildqualität des CBCT oben rechts zu erkennen. Unten Links und unten rechts sind dieselben Transversalschnitte mit Organkonturierungen sowie veränderter Lage und Form des CTV durch die Volumenänderungen zu erkennen. Die gelbe Kontur stellt die Blase, die rosa Kontur die Prostata mit Samenblasen und die lila Kontur das Rektum dar. Die rote Linie zeigt das PTV.

Nach der Konturierung wurden mithilfe der Software Eclipse™ die Organvolumina der CBCT und des Planungs-CT sowie die Schwerpunktverschiebungen der Prostata im Vergleich zum Planungs-CT berechnet. Diese Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingepflegt und mithilfe von Microsoft Excel deskriptiv ausgewertet.

Die Patientendaten zu Bestrahlungsdosen, Alter, Gleason-Score, TNM-Stadium, initialem PSA-Wert, der Risikogruppe nach D'Amico, einer adjuvanten Hormontherapie, TUR, Lymphadenektomie, Potenz vor Therapie und Nebendiagnosen wurden den Patientenakten entnommen und in eine Microsoft Excel-Tabelle übertragen. Ebenfalls wurden aus den Patientenakten die Nachsorgeuntersuchungsdaten entnommen. Die Patienten erhielten eine Abschlussuntersuchung direkt nach Bestrahlungsende sowie ein erstes Follow-up nach spätestens 12 Wochen. Hier wurde die Verträglichkeit der Strahlentherapie und akute Nebenwirkungen nach CTCAE an Haut, Rektum und Harnblase erfragt sowie der PSA-Wert bestimmt.

Die anschließenden Nachsorgeuntersuchungen sollten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Bestrahlungsende vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr alle sechs Monate und ab dem 5. Jahr in jährlichen Abständen wiederholt werden. Diese Termine und Zeitintervalle wurden nicht von allen Patienten eingehalten, teilweise fand die Nachsorge bei ambulanten Urologen statt.

In diesen wiederholten Nachsorgeuntersuchungen wurde der PSA-Wert bestimmt sowie die strahlenassoziierten Spätveränderungen nach RTOG an Haut, Darm und Harnblase erhoben. Anhand dieser Nachuntersuchungen wurde überprüft, ob sich der Patient in Remission befand und der Behandlungserfolg überwacht, um möglichst früh Rezidive zu identifizieren. Die letzte Aktualisierung dieser Patientendaten erfolgte im Mai 2019.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die retrospektive Studie wurden Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata, welche als primäre Therapie eine perkutane Strahlentherapie in Form einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) erhielten, eingeschlossen. Eine Prostatektomie als primäre Therapie führte zum Ausschluss ebenso wie eine Vorbestrahlung der Prostataloge. Die zu konturierenden CBCT mussten eine ausreichende Qualität haben und frei von Artefakten sein.

Eine Einwilligung des Patienten zur wissenschaftlichen Auswertung seiner Daten musste vorliegen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 20 männliche Patienten, die zwischen November 2014 und Februar 2016 am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg aufgrund ihres Prostatakarzinoms perkutan bestrahlt wurden, ausgewählt.

3.1.1 Strahlentherapie

Die betrachteten 20 Patienten wurden in Form einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit einer Fraktionierung von 5 x 1,8 Gy pro Woche perkutan bestrahlt. Das Zielvolumen waren die Prostata und die Samenblasen.

Zehn Patienten (50%) wurden mit einer Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie von 50,4 Gy und sechs Patienten (30%) mit einer Gesamtdosis von 80 Gy bestrahlt. Bei drei Patienten (15%) betrug die Gesamtdosis 73,8 Gy und bei einem Patienten (5%) 75,6 Gy.

Neun der zehn Patienten, welche mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt wurden, erhielten zusätzlich eine HDR-Brachytherapie mit Iridium-192, der zehnte Patient erhielt eine zusätzliche Bestrahlung einer ossären Metastase. Die HDR-Brachytherapie wurde in zwei Sitzungen mit einem Zeitabstand von einer Woche und einer Einzeldosis von 9 Gy durchgeführt.

Zwei Patienten (10%) erhielten eine additive Bestrahlung des Beckens. Bei einem Patienten wurde hierbei eine ossäre Metastase im Os Pubis und bei dem anderen Patienten die pelvinen Lymphabflusswege bestrahlt.

Insgesamt sechs (30%) der 20 Patienten wurde zusätzlich ein integrierter Boost verabreicht.

3.1.2 Alter

Der Altersdurchschnitt der 20 ausgewählten Patienten lag bei 71,8 Jahren. Der jüngste Patient war am Ende der primären Strahlentherapie 55 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt. Das mediane Alter aller Patienten betrug 72 Jahre. 70% der Patienten waren jünger als 75 Jahre und 30% waren 75 Jahre oder älter.

3.1.3 Gleason-Score

Insgesamt konnte man im betrachteten Patientenkollektiv Gleason-Scores von 6, 7 und 9 finden. Andere Werte traten nicht auf. Der mediane Gleason-Score lag bei 7.

13 Patienten wiesen einen Gleason-Score von 7 auf. Einen Gleason-Score von 6 hatten vier Patienten, bei drei Patienten lag ein Gleason-Score von 9 vor (Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeiten bezogen auf den Gleason-Score.

Gleason-Score	Anzahl Patienten (n)	Prozent (%)
6	4	20
7	13	65
9	3	15
Gesamt	20	100

3.1.4 TNM-Stadium

Insgesamt kamen bei den betrachteten Patienten die T-Stadien T1c bis T3b vor. Die meisten Patienten (40%) wiesen ein T1c-Stadium auf.

Es gab keinen Patienten mit einem T2b- oder T4-Stadium. Die restlichen Verteilungen der T-Stadien sind in Tabelle 14 dargestellt. Bei einem Patienten waren die regionären Lymphknoten befallen, es lag also einmal im Patientenkollektiv ein N1-Stadium vor. Bei drei weiteren Patienten konnte keine Aussagen bezüglich des N-Stadiums gemacht werden. Die restlichen 16 Patienten waren frei von Lymphknoten-Metastasen, wodurch sich 16 Mal ein N0-Stadium ergibt. Bei einem Patienten waren Fernmetastasen bei Bestrahlungsbeginn nachweisbar. Es lag also insgesamt einmal ein M1-Stadium vor.

Tabelle 14: Häufigkeiten bezogen auf das T-Stadium.

T-Stadium	Anzahl Patienten (n)	Prozent (%)
T1c	8	40
T2	2	10
T2a	4	20
T2b	0	0
T2c	2	10
T3a	3	15
T3b	1	5
Gesamt	20	100

3.1.5 Initialer PSA-Wert

Der Mittelwert der PSA-Werte des Patientenkollektives vor Therapiebeginn lag bei 15,4 ng/ml. Der niedrigste Wert betrug 3,1 ng/ml, der höchste gemessene Wert lag bei 94,47 ng/ml. Der mediane PSA-Wert betrug 9,2 ng/ml. Über die Hälfte der untersuchten Patienten hatte einen initialen PSA-Wert < 10 ng/ml (Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeiten bezogen auf initialen PSA-Wert.

PSA initial (ng/ml)	Anzahl Patienten (n)	Prozent (%)
< 10	12	60
10-20	6	30
> 20	2	10
Gesamt	20	100

3.1.6 Risikogruppen nach D'Amico

Ein Patient (5%) hatte ein niedriges Risikoprofil nach D'Amico (Tabelle 5). Für elf Patienten (55%) ergab sich ein mittleres Risikoprofil und acht Patienten (40%) wurden in die Hochrisiko-Gruppe eingeteilt.

3.1.7 Hormontherapie und Potenz

Vier Patienten (20%) bekamen zusätzlich zu der primären Strahlentherapie eine kontinuierliche Hormontherapie. Die Dauer der Hormontherapie betrug bei zwei Patienten jeweils neun beziehungsweise drei Monate, bei den zwei weiteren Patienten war die Dauer der Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung unklar. Bei einem Patienten war die Potenz vor der Hormontherapie voll und bei einem Patienten schwach erhalten, bei den zwei anderen Patienten war dies unbekannt.

Vor der Bestrahlung war bei acht Patienten (40%) die Potenz noch erhalten. Bei zwei Patienten (10%) war der Status der Potenz unklar. Bei sechs Patienten (30%) bestand eine schwache Potenz, vier Patienten (20%) waren impotent vor Beginn der Bestrahlung.

3.1.8 Transurethrale Resektion und Lymphadenektomie

Ein Patient (5%) hatte eine transurethrale Resektion (TUR) der Prostata erhalten, wobei der zeitliche Abstand zur Strahlentherapie zwölf Jahre beträgt. Eine Lymphadenektomie wurde bei keinem der 20 Patienten durchgeführt.

3.1.9 Nebendiagnosen

Die Krankenakten der 20 betrachteten Patienten wurden auf Nebendiagnosen untersucht, wobei hier nur die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen und Sigmadivertikulitiden berücksichtigt wurden.

Bei 15 Patienten (75%) wurde eine arterielle Hypertonie als Nebendiagnose detektiert. Sechs Patienten (30%) hatten einen Diabetes mellitus. Sieben Patienten (35%) litten an einer Gefäßerkrankung wie zum Beispiel einer koronaren Herzerkrankung. Ein Patient (5%) litt an einer Sigmadivertikulitis.

3.2 Konturierung

Es wurden bei 20 Patienten in insgesamt 607 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata mit Samenblasen konturiert. Im nachfolgenden Ergebnisteil werden die Samenblasen auch ohne konkrete Nennung immer zum Prostatavolumen mitgezählt, außerdem ist mit dem Begriff „Prostata“ stets das CTV gemeint.

Das mediane Harnblasenvolumen des Patientenkollektives während der Therapie betrug $151,8 \text{ cm}^3$, das mediane Rektumvolumen $49,4 \text{ cm}^3$ und das mediane Prostatavolumen $93,7 \text{ cm}^3$. Bei Patient 1 wurde mit 676 cm^3 das größte Harnblasenvolumen konturiert. Hier war auch die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens über die gesamte Bestrahlung mit $575,5 \text{ cm}^3$ am größten. Das kleinste Harnblasenvolumen hatte Patient 9 mit 50 cm^3 . Patient 5 hatte mit einer Spannweite von $107,5 \text{ cm}^3$ das konstanteste Harnblasenvolumen über die Therapie.

Das größte Rektumvolumen hatte Patient 15 mit $201,9 \text{ cm}^3$ ebenso wie die größten Volumenschwankungen. Die Schwankungsbreite des Rektumvolumens während der gesamten Therapie betrug hier $168,6 \text{ cm}^3$. Das kleinste Rektumvolumen wurde bei Patient 14 mit 22 cm^3 konturiert. Bezogen auf das Rektumvolumen hatte Patient 6 während der Bestrahlung die geringsten Schwankungen. Die Spannweite lag hier bei $32,5 \text{ cm}^3$.

Die größte Prostata mit $183,9 \text{ cm}^3$ hatte Patient 12, die kleinste mit $58,2 \text{ cm}^3$ Patient 6.

Das Prostatavolumen von Patient 1 war den wenigsten Schwankungen unterlegen. Hier lag die Spannweite bei $14,6 \text{ cm}^3$. Bei Patient 12 war die Schwankungsbreite des Prostatavolumens über die gesamte Bestrahlung mit $49,8 \text{ cm}^3$ am größten.

Im Median lag die Spannweite des Harnblasenvolumens aller Patienten bei $241,6 \text{ cm}^3$ (Abbildung 5). Der Mittelwert lag bei $278,4 \text{ cm}^3$, die Standardabweichung bei $134,6 \text{ cm}^3$. Das Harnblasenvolumen unterlag somit den größten Schwankungen im Vergleich zu Rektum und Prostata. Bei 50% der Patienten lag die Spannweite des Harnblasenvolumens zwischen $182,5$ und 362 cm^3 . Die mediane Schwankungsbreite des Rektumvolumens betrug

51,8 cm³, der Mittelwert 73,8 cm³. Die Standardabweichung lag hier bei 40,7 cm³. Die Spannweite des Rektumvolumens lag bei 50% der Patienten zwischen 40 und 97,8 cm³. Der Mittelwert der Spannweiten der Prostata volumina lag bei 30,4 cm³. Im Median lag die Schwankungsbreite des Prostata volumens bei 28,2 cm³ (Abbildung 5). Die Standardabweichung betrug 9,6 cm³. Bei 50% der Patienten lag die Spannweite des Prostata volumens zwischen 24,5 und 33,7 cm³.

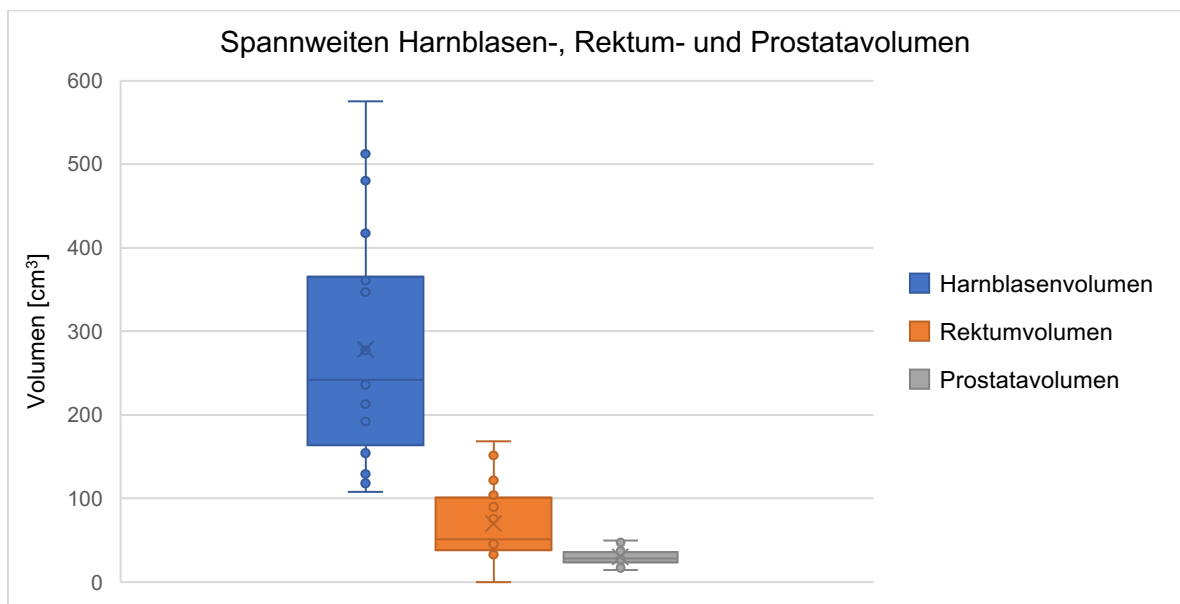


Abbildung 5: Darstellung der Voluminaspannweiten von Harnblase, Rektum und Prostata aller Patienten über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

3.3 Volumina von Prostata, Harnblase und Rektum

Bei Patient 1 wurden in insgesamt 28 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata konturiert (Abbildung 6). Der Patient wies im Planungs-CT ein Harnblasenvolumen von 466 cm^3 auf. Das maximale Volumen der Harnblase während der Bestrahlung betrug 676 cm^3 , das minimale Volumen lag bei $100,3 \text{ cm}^3$. Das minimale Volumen entspricht weniger als einem Viertel des Planungswertes. Die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens betrug $575,7 \text{ cm}^3$. Bei 19 Fraktionen erreichte die Harnblase weniger als die Hälfte der während des Planungs-CT erfassten Füllung. Patient 1 hatte insgesamt das größte Harnblasenvolumen und die größten Schwankungen bezogen auf das Harnblasenvolumen während der Therapie. Das mediane Harnblasenvolumen betrug 200 cm^3 (Abbildung 27).

Das Volumen des Rektums betrug im Planungs-CT $58,9 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte schwankten zwischen 36 cm^3 und $113,5 \text{ cm}^3$. Ab dem 17. Bestrahlungstag unterlag das Rektumvolumen weniger Schwankungen. Die Schwankungsbreite für die Fraktionen 1-16 lag bei $77,5 \text{ cm}^3$, ab Fraktion 17 betrug sie nur noch $19,4 \text{ cm}^3$. Im Median lag das Rektumvolumen bei $44,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 29).

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $94,9 \text{ cm}^3$. Insgesamt unterlag sie mit einer Spannweite von $14,6 \text{ cm}^3$ den wenigsten Schwankungen im Vergleich zu den anderen Patienten. Während der Bestrahlung zeigte sich ein Minimum von $66,8 \text{ cm}^3$ und ein Maximum von $81,4 \text{ cm}^3$. Das mediane Prostatavolumen lag bei $72,5 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

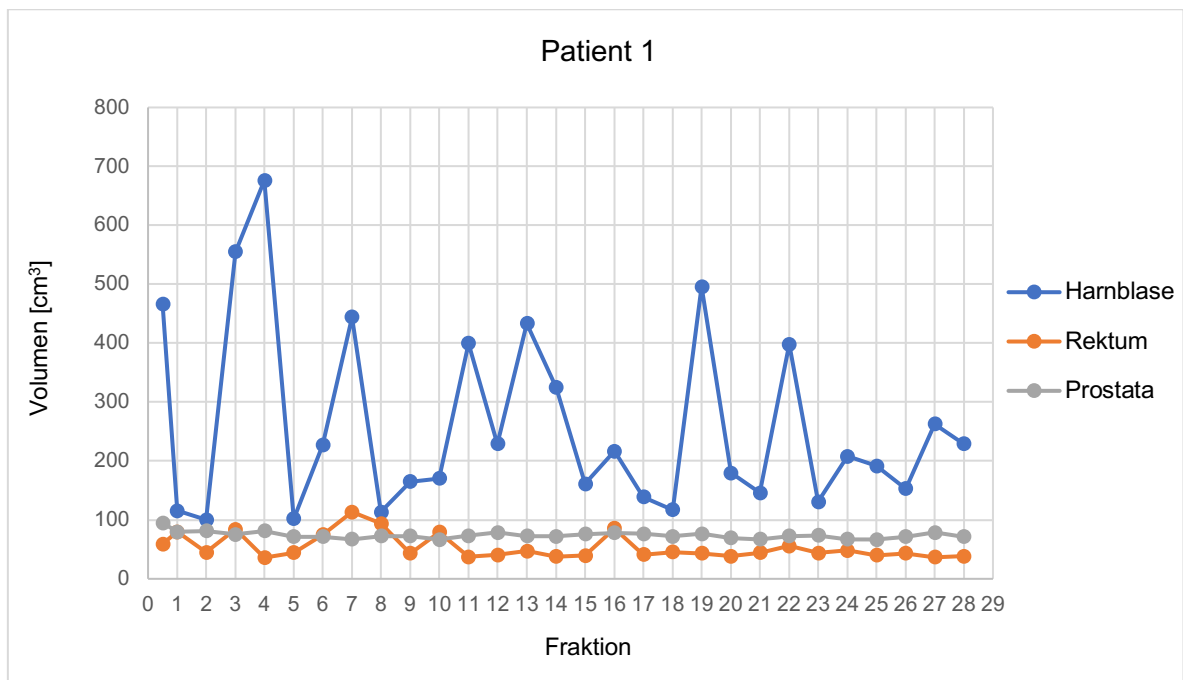


Abbildung 6: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 1 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 2 wurden 28 Fraktionen konturiert. Auch hier war das Blasenvolumen größeren Schwankungen unterworfen (Abbildung 7). Beim Planungs-CT betrug das Blasenvolumen $363,6 \text{ cm}^3$. Das minimale Volumen betrug $82,2 \text{ cm}^3$ und das maximale $442,8 \text{ cm}^3$. An 20. Bestrahlungstagen betrug das Harnblasenvolumen weniger als 75% des Planungswertes. Im Median lag das Harnblasenvolumen bei $221,7 \text{ cm}^3$ (Abbildung 27).

Auch das Rektum unterlag größeren Schwankungen. Im Planungs-CT betrug das Volumen $83,6 \text{ cm}^3$. Das Volumen erreichte in der 2. Fraktion sein Maximum mit einem Wert von $160,9 \text{ cm}^3$. Das Minimum mit $56,9 \text{ cm}^3$ wurde in der vorletzten Fraktion erreicht. Die Schwankungsbreite des Rektumvolumens lag bei 104 cm^3 im oberen Bereich. Das mediane Rektumvolumen betrug $80,6 \text{ cm}^3$ (Abbildung 29).

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $104,6 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte schwankten zwischen $80,3$ und $120,2 \text{ cm}^3$, die Spannweite betrug $39,9 \text{ cm}^3$. Im Median lag das Prostatavolumen bei $94,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

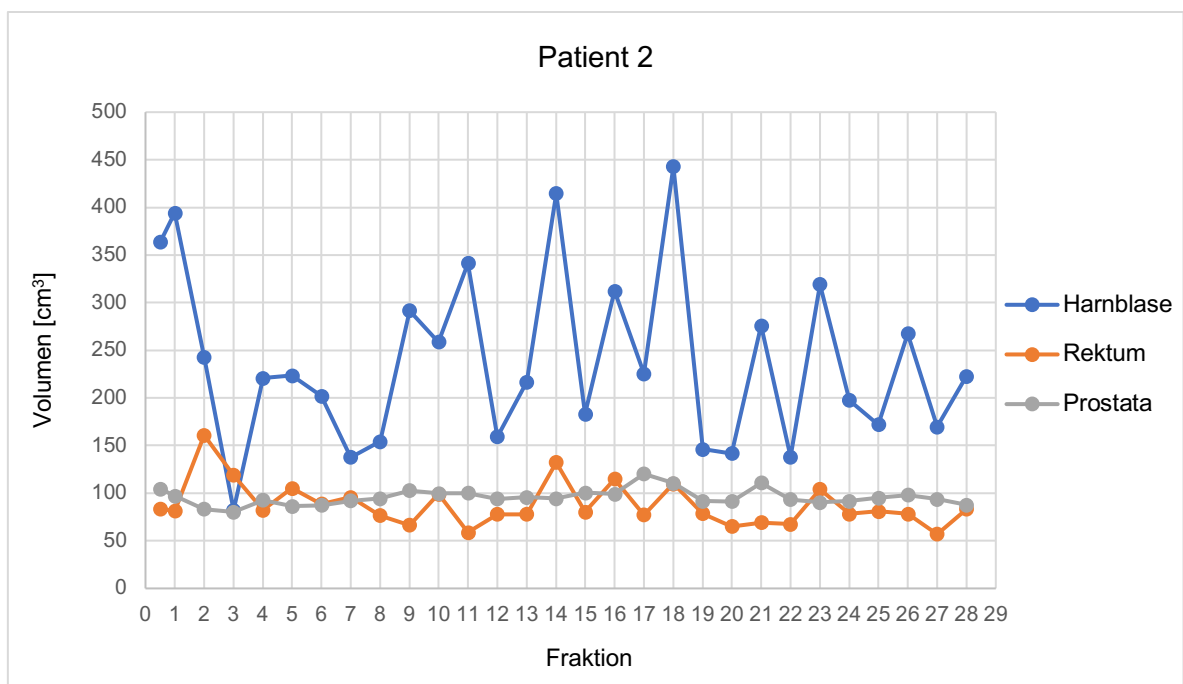


Abbildung 7: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 2 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Patient 3 wurde mit insgesamt 33 Fraktionen bestrahlt, es konnten aber nur in 30 CBCT die Organe konturiert werden (Abbildung 8). In Fraktion 12, 19 und 20 wurden Harnblase, Rektum und Prostata aufgrund von Artefakten und einer schlechten Bildqualität nicht konturiert. Das Harnblasenvolumen im Planungs-CT betrug $360,8 \text{ cm}^3$. Im Median lag die Füllung der Harnblase bei 351 cm^3 (Abbildung 27). Die täglichen Werte während der Bestrahlung schwankten zwischen $124,5$ und $636,8 \text{ cm}^3$, die Spannweite lag mit $512,3 \text{ cm}^3$ im oberen Bereich. Das maximale Harnblasenvolumen betrug fast das 1,8-fache im Vergleich zum Planungswert.

Das Rektum hatte im Planungs-CT ein Volumen von 60 cm^3 und während der Bestrahlung Werte zwischen $40,5$ und $90,7 \text{ cm}^3$ in den einzelnen Fraktionen. Die Schwankungsbreite lag hier bei $50,2 \text{ cm}^3$. Das mediane Rektumvolumen lag bei $50,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 29). In 76% der Fraktionen war das Rektumvolumen geringer im Vergleich zum Planungswert.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $94,8 \text{ cm}^3$. Die Spannweite lag bei $36,8 \text{ cm}^3$. Über die gesamte Bestrahlungsdauer zeigte sich ein Minimum von $89,4 \text{ cm}^3$ und ein Maximum von $126,2 \text{ cm}^3$. Das mediane Prostatavolumen betrug $106,2 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

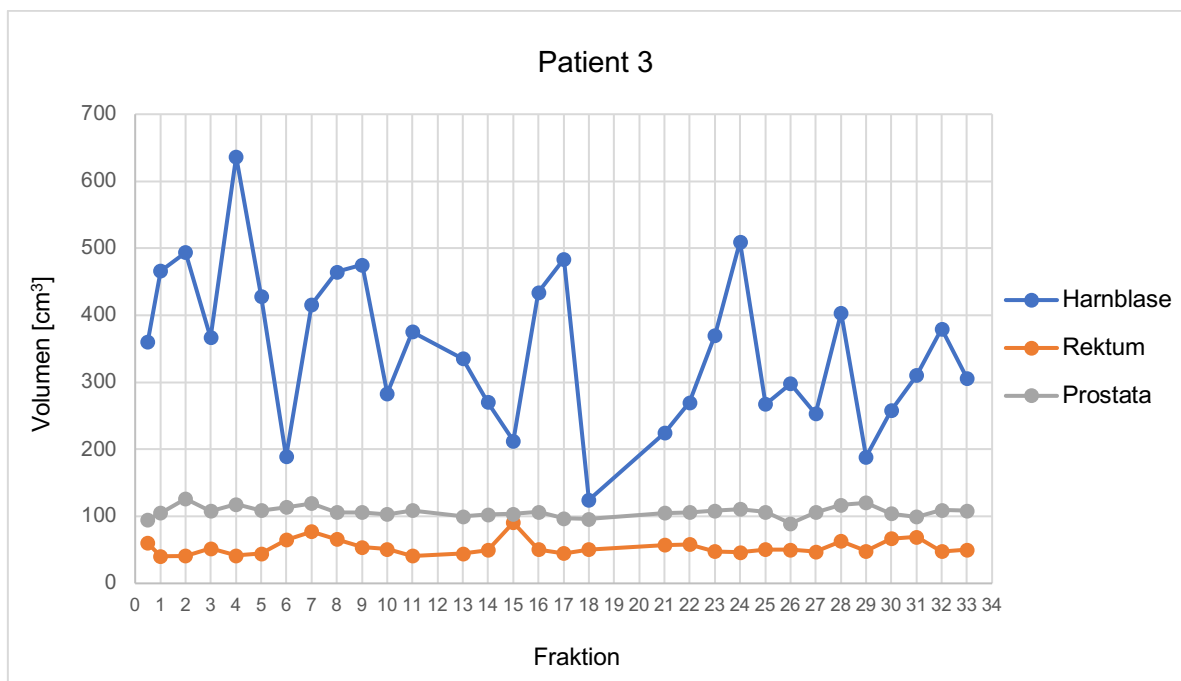


Abbildung 8: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 3 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 4 konnten alle 33 Fraktionen konturiert werden (Abbildung 9). Beim Planungs-CT betrug das Harnblasenvolumen $320,7 \text{ cm}^3$, bei den nachfolgenden Fraktionen war dieses systematisch kleiner: Der minimale Füllungswert betrug $72,6 \text{ cm}^3$ und der maximale $195,2 \text{ cm}^3$. Die Schwankungsbreite war mit $122,6 \text{ cm}^3$ relativ klein. Im Median betrug das Harnblasenvolumen $129,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 27). Nur bei drei Fraktionen lag die Blasenfüllung bei mehr als 50% des Planungswertes. Bei den restlichen 30 CBCT und somit bei 90,9% der Fraktionen war die Harnblase im Vergleich zum Planungs-CT weniger als die Hälfte gefüllt. Bei 9 Fraktionen erreichte die Harnblase weniger als ein Drittel der während des Planungs-CT erfassten Füllung.

Das Volumen des Rektums lag im Planungs-CT bei $40,6 \text{ cm}^3$. Das Rektumvolumen erreichte in Fraktion 3 sein Maximum bei $123,9 \text{ cm}^3$, hier lag eine Verdreifachung des ursprünglichen Planungswertes vor. Der minimale Wert lag in Fraktion 29 bei $34,3 \text{ cm}^3$. Die Spannweite betrug $89,6 \text{ cm}^3$, das mediane Rektumvolumen 42 cm^3 (Abbildung 29).

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $71,6 \text{ cm}^3$. Insgesamt unterlag das Volumen mit einer Spannweite von $22,7 \text{ cm}^3$ wenig Schwankungen. Während der Strahlentherapie zeigte sich ein Minimum von $75,9 \text{ cm}^3$ und ein Maximum von $98,6 \text{ cm}^3$. Im Median lag das Prostatavolumen bei $82,8 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

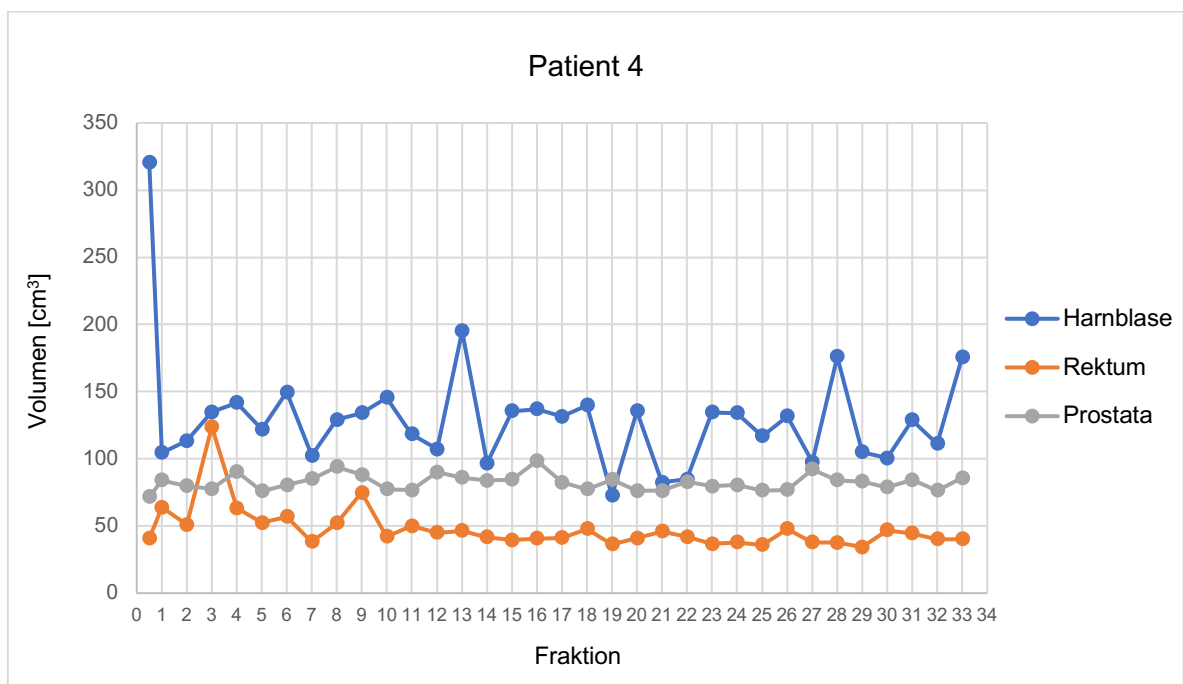


Abbildung 9: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 4 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 5 konnten von den insgesamt 33 CBCT die Organe in den Fraktionen 7, 26, 28, 31 aufgrund von Artefakten nicht konturiert werden. Das Harnblasenvolumen betrug im Planungs-CT 117,1 cm³ (Abbildung 10). Das mediane Harnblasenvolumen betrug 104,4 cm³ (Abbildung 27). Die Spannweite der Volumina über die gesamte Therapiedauer lag bei 107,5 cm³ mit einem Maximum von 178,7 cm³ und einem Minimum von 71,2 cm³. Patient 5 hat im Vergleich zu den anderen Patienten das konstanteste Harnblasenvolumen über die gesamte Therapiedauer.

Für das Rektum ließ sich im Planungs-CT ein Volumen von 163,3 cm³ bestimmen, während der Bestrahlungen lagen die Werte zwischen 56,8 cm³ und 190,3 cm³. Mit einer Spannweite von 133,5 cm³ unterlagen die Volumina des Rektums einer größeren Schwankung. Nur in 3 Fraktionen war das Rektumvolumen größer als der Planungswert. In den restlichen 26 Fraktionen, also bei insgesamt 90% der Fraktionen, war das Rektum weniger gefüllt im Vergleich zum Planungs-CT. Das mediane Rektumvolumen lag bei 105,9 cm³ (Abbildung 29).

Das Prostatavolumen im Planungs-CT lag bei 110 cm³. Das maximale Volumen wies der Patient bei Fraktion 6 mit 111,5 cm³ auf, das Minimum 78,9 cm³ bei Fraktion 21. Die Spannweite des Prostatavolumens betrug hier 32,6 cm³. Im Median lag das Prostatavolumen bei 92,9 cm³ (Abbildung 31).

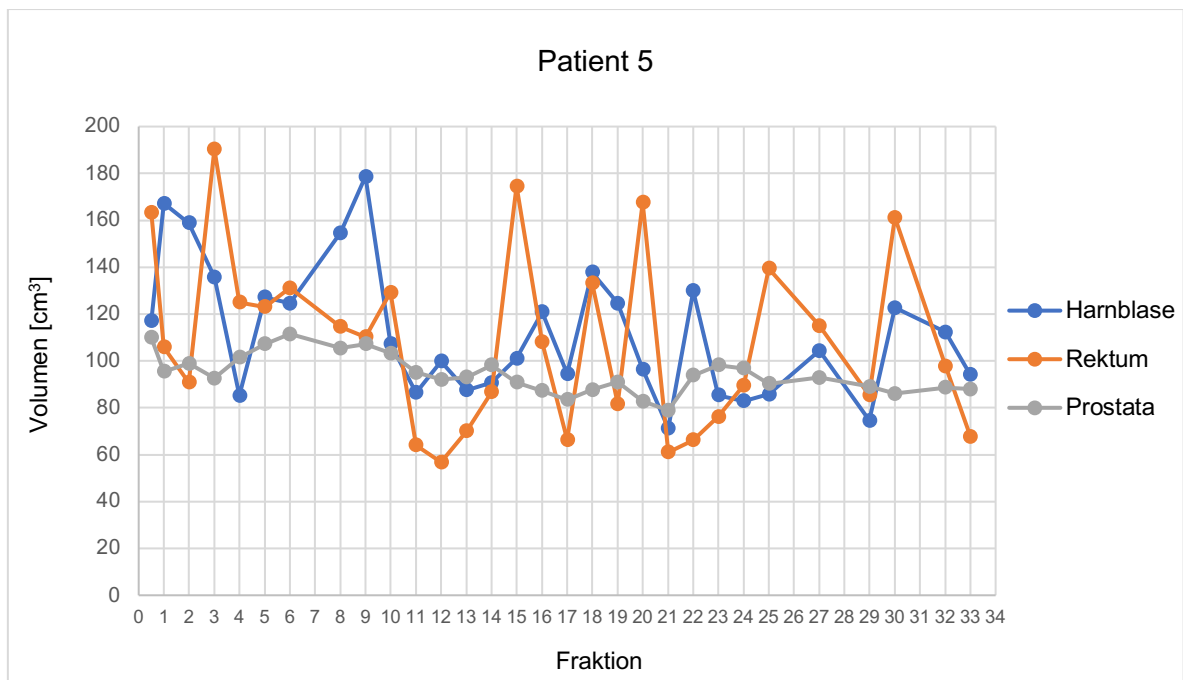


Abbildung 10: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 5 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 6 wurden in insgesamt 28 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata konturiert (Abbildung 11). Der Patient wies im Planungs-CT ein Harnblasenvolumen von 449,2 cm³ auf. Das maximale Volumen der Harnblase während der Bestrahlung betrug 506,1 cm³, das minimale Volumen lag bei 223,7 cm³. Die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens betrug 282,4 cm³ und lag damit im mittleren Bereich. Im Median betrug die Harnblasenfüllung 380,2 cm³ (Abbildung 27). In 27 der 28 Fraktionen, also in 96,4% der Fraktionen, war die Harnblase weniger gefüllt als im Planungs-CT. Insgesamt zeigt sich im Verlauf der Bestrahlungsserie eine leicht steigende Tendenz der Harnblasenfüllung.

Das Volumen des Rektums betrug beim Planungs-CT 46,6 cm³ und bei den folgenden Bestrahlungen minimal 36,3 cm³ und maximal 68,8 cm³. Das mediane Rektumvolumen betrug 43 cm³ (Abbildung 29). In 23 Fraktionen, also bei insgesamt 82%, nahm das Volumen stets Werte zwischen 36 und 50 cm³ an. Die Schwankungsbreite mit 32,5 cm³ ist die insgesamt kleinste des Patientenkollektivs. An 82% der Bestrahlungstage, also in 23 Fraktionen, wies das Rektum eine geringere Füllung im Vergleich zum Planungs-CT auf.

Das Prostatavolumen unterlag ebenso wenig Schwankungen. Im Planungs-CT betrug das Volumen 63,1 cm³. Das Volumen erreichte in der 10. Fraktion sein Maximum mit einem Wert von 75 cm³. Das Minimum mit 58,2 cm³ wurde in der 23. Fraktion erreicht. Dieses Volumen war das insgesamt kleinste konturierte Prostatavolumen des Patientenkollektivs. Die Schwankungsbreite des Prostatavolumens lag bei 16,8 cm³. Das mediane Prostatavolumen betrug 62,7 cm³ (Abbildung 31).

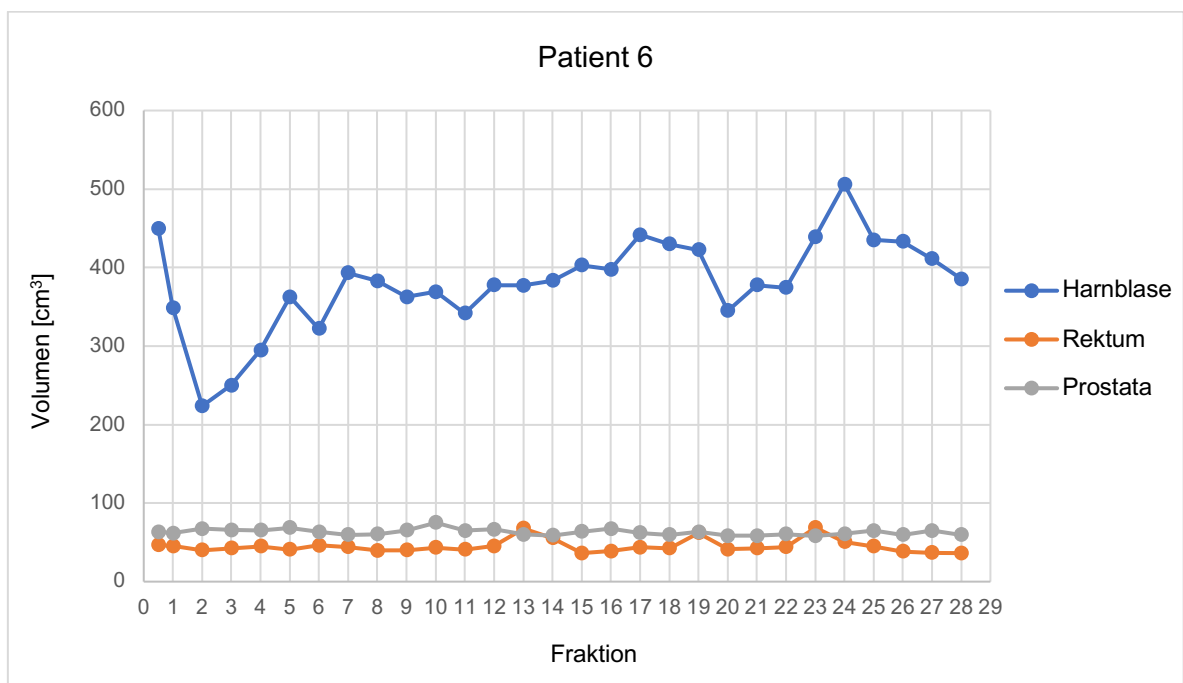


Abbildung 11: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 6 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 7 konnten in einer (Fraktion 4) von insgesamt 33 Fraktionen die Organe aufgrund von schlechter Bildqualität nicht konturiert werden. Beim Planungs-CT betrug das Harnblasenvolumen $371,9 \text{ cm}^3$, bei den nachfolgenden Fraktionen war dieses systematisch kleiner: Der minimale Füllungswert betrug $90,6 \text{ cm}^3$ und der maximale $284,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 12). Die Schwankungsbreite lag bei $193,5 \text{ cm}^3$. Bei insgesamt 7 Fraktionen lag die Blasenfüllung bei über 50% des Planungswertes. Bei den restlichen 25 CBCT, also bei 78,1%, war die Harnblase im Vergleich zum Planungs-CT weniger als die Hälfte gefüllt. Im Median betrug das Harnblasenvolumen $135,6 \text{ cm}^3$ (Abbildung 27).

Das Volumen des Rektums betrug im Planungs-CT $62,7 \text{ cm}^3$. Insgesamt lag die Spannweite der Volumina bei $41,6 \text{ cm}^3$, welche im Vergleich zum Patientenkollektiv eher gering war. Während der Strahlentherapie zeigte sich ein Minimum von $29,8 \text{ cm}^3$ und ein Maximum von $71,4 \text{ cm}^3$. Das mediane Rektumvolumen betrug 45 cm^3 (Abbildung 29). Nur an einem Bestrahlungstag war das Rektum gefüllter als zum Zeitpunkt des Planungs-CT. Die restlichen Fraktionen wiesen eine geringere Füllung auf.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $78,8 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte schwankten zwischen $76,5$ und $99,9 \text{ cm}^3$, die Spannweite betrug $23,4 \text{ cm}^3$. Insgesamt unterlag die Prostata damit wenig Volumenschwankungen. Im Median lag das Prostatavolumen bei $86,9 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

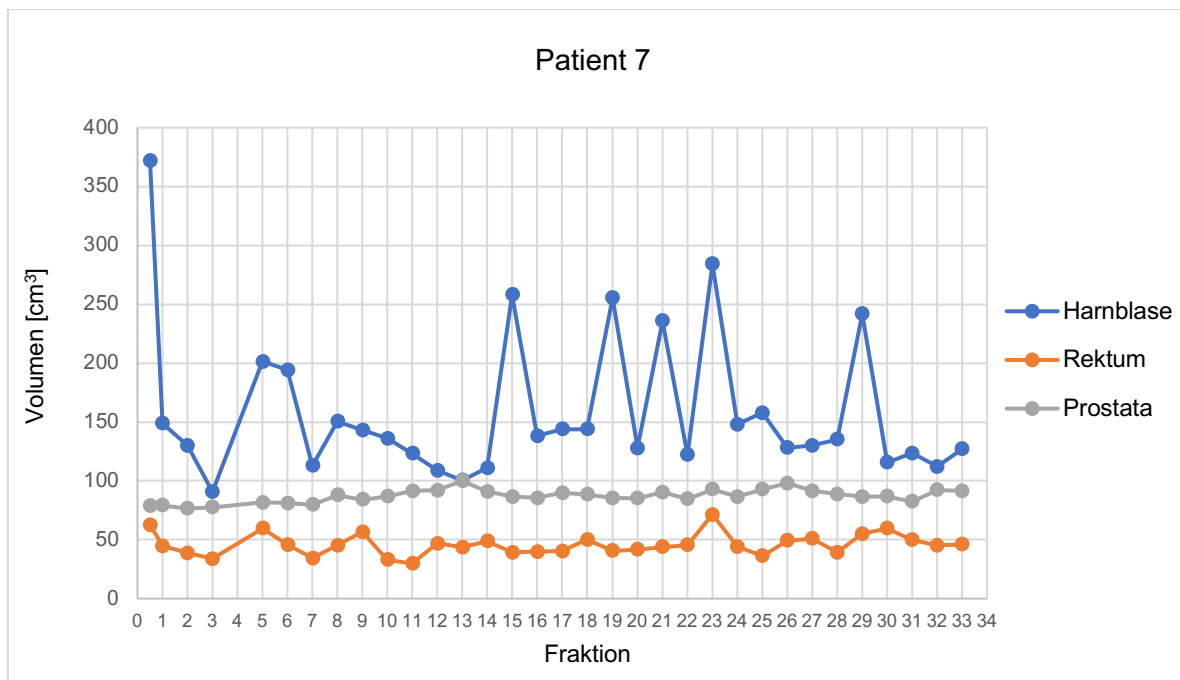


Abbildung 12: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 7 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Die in 28 CBCT konturierten Volumina von Patient 8 sind in Abbildung 13 dargestellt. Der Patient wies im Planungs-CT ein Harnblasenvolumen von 255,1 cm³ auf. Das maximale Volumen der Harnblase während der Bestrahlung an Tag 21 betrug 541,2 cm³, wobei sich das Volumen im Vergleich zum Planungs-CT mehr als verdoppelt hat. Das minimale Volumen lag an Tag 7 bei 61,1 cm³. Das entspricht weniger als einem Viertel der während des Planungs-CT erfassten Füllung. Insgesamt unterlag das Harnblasenvolumen mit einer Spannweite von 480,1 cm³ größeren Schwankungen. Im Median lag das Harnblasenvolumen bei 171,3 cm³ (Abbildung 27).

Das Rektumvolumen im Planungs-CT betrug 75,3 cm³. Die täglichen Werte während der Bestrahlung schwankten zwischen 47,9 und 93,5 cm³, die Spannweite lag bei 45,6 cm³. Das mediane Rektumvolumen lag bei 54,2 cm³ (Abbildung 29). In 26 Fraktionen, also bei 93%, war das Rektum im Vergleich zum Planungswert weniger gefüllt.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT 140,6 cm³. Es zeigte sich während der Therapie ein Minimum von 112,9 cm³ und ein Maximum von 140,8 cm³. Insgesamt lag die Spannweite des Prostata Volumens mit 27,9 cm³ im mittleren Bereich. Das mediane Prostata Volumen betrug 125 cm³ (Abbildung 31).

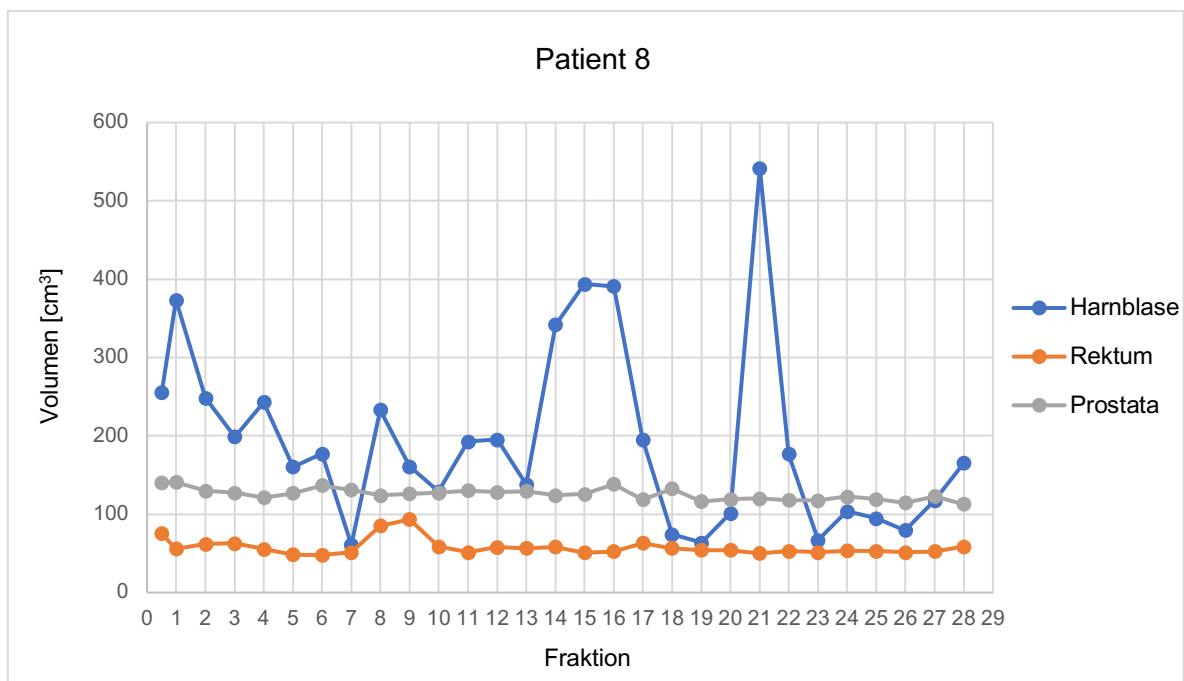


Abbildung 13: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 8 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 9 wurden in insgesamt 28 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata konturiert (Abbildung 14). Der Patient wies im Planungs-CT ein Harnblasenvolumen von $253,1 \text{ cm}^3$ auf. Das maximale Volumen der Harnblase während der Bestrahlung betrug 242 cm^3 . Im Median lag die Harnblasenfüllung bei $112,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 27). Patient 9 hatte mit einem minimalen Volumen von 50 cm^3 die geringste Harnblasenfüllung aller Patienten. Die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens lag mit 192 cm^3 im mittleren Bereich. Bei 25 Fraktionen erreichte die Harnblase weniger als 75% der während des Planungs-CT erfassten Füllung. An 17 Bestrahlungstagen, also 60,7%, betrug die Blasenfüllung weniger als die Hälfte des Planungswertes.

Das Volumen des Rektums betrug im Planungs-CT $46,5 \text{ cm}^3$. Das mediane Rektumvolumen betrug $42,6 \text{ cm}^3$ (Abbildung 29). Die täglichen Werte schwankten zwischen 28 cm^3 und $79,8 \text{ cm}^3$. Die Schwankungsbreite lag bei $51,8 \text{ cm}^3$.

Der Patient wies im Planungs-CT ein Prostatavolumen von $128,5 \text{ cm}^3$ auf. Während der Strahlentherapie zeigte sich ein Minimum von $110,5 \text{ cm}^3$, ein Maximum von 139 cm^3 und ein Median von $125,6 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31). Insgesamt unterlag das Prostatavolumen Schwankungen von $28,5 \text{ cm}^3$.

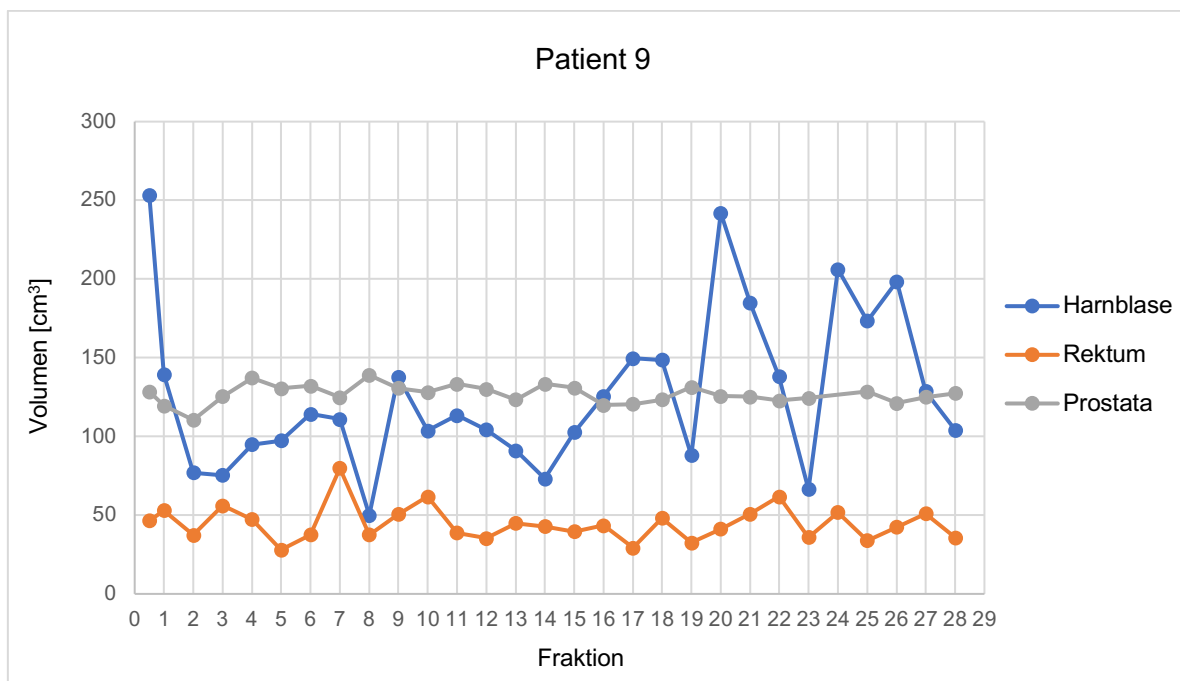


Abbildung 14: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 9 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 10 wurden 28 Fraktionen konturiert. Das Blasenvolumen war mit einer Spannweite von $366,5 \text{ cm}^3$ größeren Schwankungen unterworfen (Abbildung 15). Beim Planungs-CT betrug das Blasenvolumen $310,5 \text{ cm}^3$. Das minimale Volumen betrug $73,1 \text{ cm}^3$ und das maximale $439,6 \text{ cm}^3$, der Median lag bei $159,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 27). In 23 Fraktionen, also 82,1%, war die Harnblase weniger gefüllt als im Planungs-CT.

Patient 10 wies im Planungs-CT ein Rektumvolumen von $115,9 \text{ cm}^3$ auf. Während der Bestrahlung war das Rektumvolumen systematisch kleiner: Es erreichte in der 5. Fraktion sein Maximum mit einem Wert von $114,7 \text{ cm}^3$. Das Minimum mit $39,2 \text{ cm}^3$ wurde in der 15. Fraktion erreicht. Die Schwankungsbreite des Rektumvolumens lag bei $75,5 \text{ cm}^3$ im mittleren Bereich. Das mediane Rektumvolumen betrug $51,9 \text{ cm}^3$ (Abbildung 29). Vor allem in der ersten Hälfte der Bestrahlung unterlag das Rektum größeren Schwankungen. Die Schwankungsbreite der Fraktionen 14-28 lag bei $52,7 \text{ cm}^3$.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $84,4 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte schwankten zwischen $69,2$ und $101,4 \text{ cm}^3$, die Spannweite betrug $32,2 \text{ cm}^3$. Das mediane Prostatavolumen betrug $76,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 31).

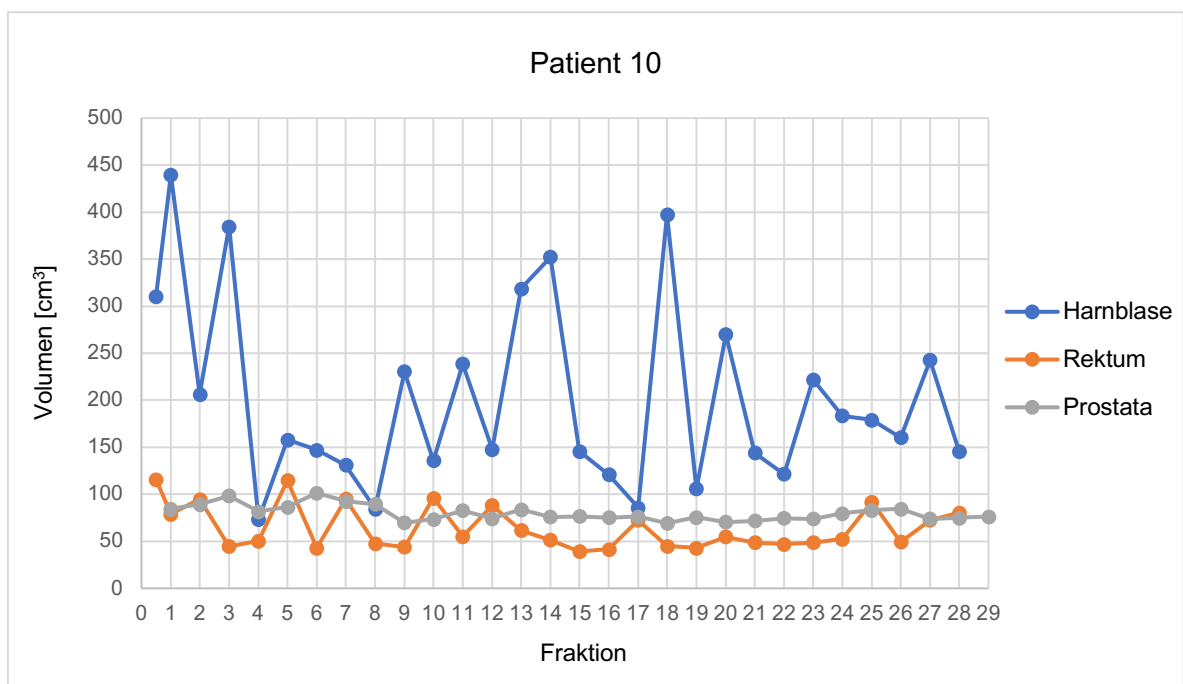


Abbildung 15: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 10 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 11 konnten alle 33 Fraktionen konturiert werden (Abbildung 16). Beim Planungs-CT betrug das Harnblasenvolumen $137,1 \text{ cm}^3$. Der maximale Füllungswert mit $260,9 \text{ cm}^3$ in Fraktion 4 hat sich im Vergleich zum Planungswert fast verdoppelt. Das minimale Harnblasenvolumen betrug $106,6 \text{ cm}^3$. Die Schwankungsbreite war mit $154,3 \text{ cm}^3$ relativ klein. Ohne die „Ausreißer“ in Fraktion 4 und 19 läge die Spannweite des Volumens über die gesamte Therapiedauer bei $79,4 \text{ cm}^3$. Das mediane Harnblasenvolumen lag bei $138,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 28).

Das Volumen des Rektums lag im Planungs-CT bei $51,5 \text{ cm}^3$. Das Rektumvolumen erreichte in Fraktion 20 sein Maximum bei $161,7 \text{ cm}^3$, hier lag mehr als eine Verdreifachung des ursprünglichen Planungswertes vor. Der minimale Wert lag in Fraktion 5 bei 50 cm^3 . Die Spannweite lag mit $111,7 \text{ cm}^3$ im eher oberen Bereich. Das mediane Rektumvolumen betrug $92,5 \text{ cm}^3$ (Abbildung 30). An 31 Bestrahlungstagen, also bei 93,9% der Fraktionen, wies das Rektum ein größeres Volumen als im Planungs-CT auf.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $94,5 \text{ cm}^3$. Insgesamt unterlag das Volumen mit einer Spannweite von $24,9 \text{ cm}^3$ wenig Schwankungen. Während der Bestrahlungstherapie zeigte sich ein Minimum von $81,9 \text{ cm}^3$ und ein Maximum von $106,8 \text{ cm}^3$. Im Median lag das Prostatavolumen bei $97,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 32).

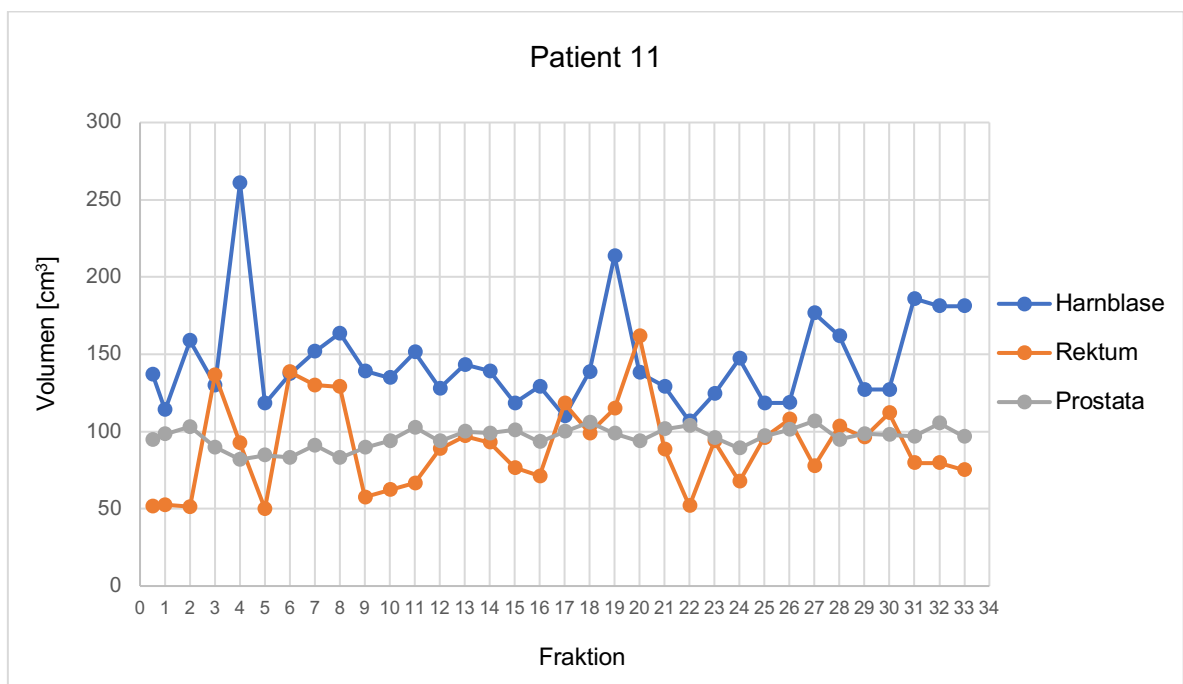


Abbildung 16: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 11 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Die Volumina der 33 Fraktionen von Patient 12 sind in Abbildung 17 dargestellt. Das Volumen der Blase betrug im Planungs-CT 195,2 cm³. Während der Bestrahlung war das Volumen systematisch kleiner: An allen Bestrahlungstagen war die Blase weniger gefüllt als zum Zeitpunkt des Planungs-CT. In 54% der Fraktionen war die Harnblase im Vergleich zum Planungs-CT weniger als die Hälfte gefüllt. Das mediane Harnblasenvolumen betrug 81,6 cm³ (Abbildung 28). Die täglichen Werte schwankten zwischen 58,8 und 176,9 cm³. Mit einer Spannweite von 118,1 cm³ unterlag das Harnblasenvolumen insgesamt wenig Schwankungen.

Der Patient wies im Planungs-CT ein Rektumvolumen von 55 cm³ auf. In Fraktion 29 war das Volumen des Rektums mit 66,3 cm³ am größten, in Fraktion 1 mit 28 cm³ am kleinsten. Der Median betrug 36,8 cm³ (Abbildung 30). Das Rektumvolumen blieb während der Bestrahlung mit einer Schwankungsbreite von 38,3 cm³ relativ konstant. Nur an einem Bestrahlungstag wies das Rektum ein größeres Volumen im Vergleich zum Planungs-CT auf. In den anderen 32 Fraktionen war das Volumen stets kleiner.

Bei Patient 12 zeigte sich die größte Schwankung des Patientenkollektives in Bezug auf das Prostatavolumen. Hier betrug die Spannweite 49,8 cm³. Im Planungs-CT betrug das Volumen 142,7 cm³. Während der Bestrahlungstherapie zeigte sich ein Minimum von 134,1 cm³ und ein Maximum von 183,9 cm³ mit einer fallenden Tendenz im Verlauf der Therapie. Patient 12 hatte das größte konturierte Prostatavolumen des gesamten Patientenkollektives. Das mediane Prostatavolumen betrug 168,1 cm³ (Abbildung 32).

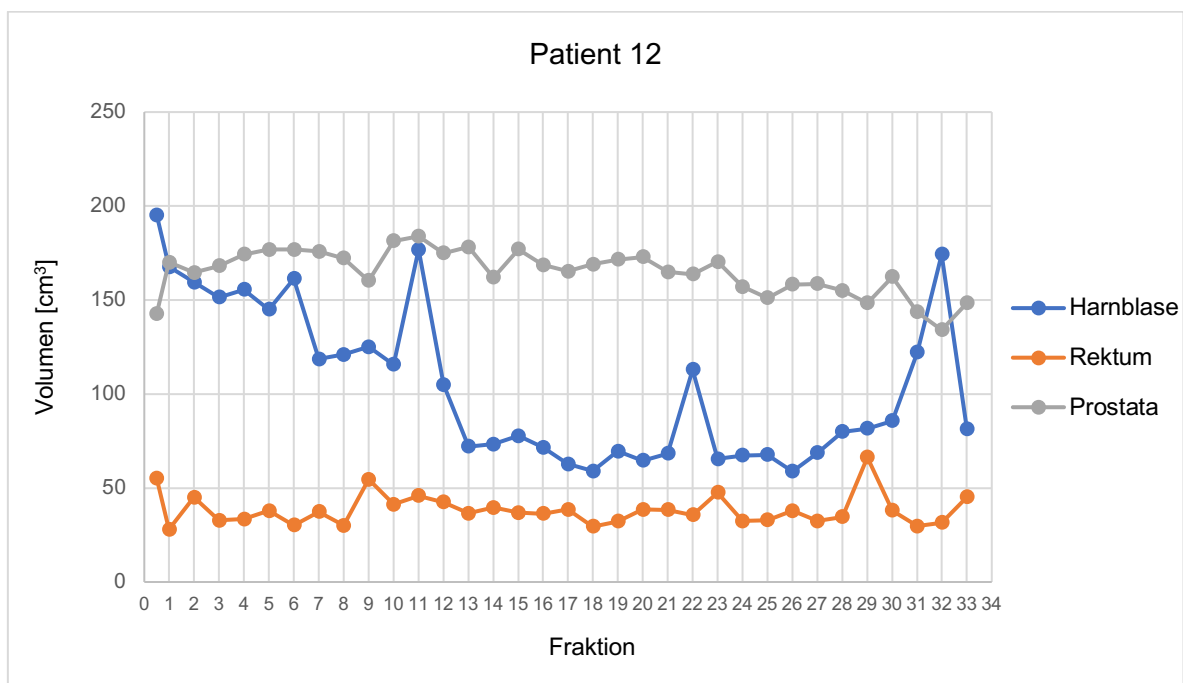


Abbildung 17: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 12 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 13 wurden in insgesamt 28 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata konturiert (Abbildung 18). Der Patient wies im Planungs-CT ein relativ kleines Harnblasenvolumen von $140,3 \text{ cm}^3$ auf. Das maximale Volumen der Harnblase während der Bestrahlung betrug $330,8 \text{ cm}^3$, das minimale Volumen lag bei $53,7 \text{ cm}^3$ und der Median bei $128,7 \text{ cm}^3$ (Abbildung 28). Im Vergleich zum Planungswert hat sich das Harnblasenvolumen um 136% vergrößert. Die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens betrug $277,1 \text{ cm}^3$. Insgesamt zeigt sich im Verlauf der Bestrahlungsserie eine leicht steigende Tendenz der Harnblasenfüllung.

Das Volumen des Rektums betrug beim Planungs-CT 109 cm^3 und bei den folgenden Bestrahlungen minimal $38,8 \text{ cm}^3$ und maximal $160,4 \text{ cm}^3$. In 15 Fraktionen, also bei insgesamt 54%, war das Rektum im Vergleich zum Planungswert weniger als die Hälfte gefüllt. Die Spannweite lag mit $121,6 \text{ cm}^3$ im oberen Bereich. Das mediane Rektumvolumen betrug 50 cm^3 (Abbildung 30).

Das Prostatavolumen unterlag größeren Schwankungen. Im Planungs-CT betrug das Volumen $88,9 \text{ cm}^3$. Das Volumen erreichte in der 2. Fraktion sein Maximum mit einem Wert von $107,9 \text{ cm}^3$. Das Minimum mit $59,8 \text{ cm}^3$ wurde in der letzten Fraktion erreicht. Die Schwankungsbreite des Prostata volumens lag bei $48,1 \text{ cm}^3$, der Median bei $75,2 \text{ cm}^3$ (Abbildung 32).

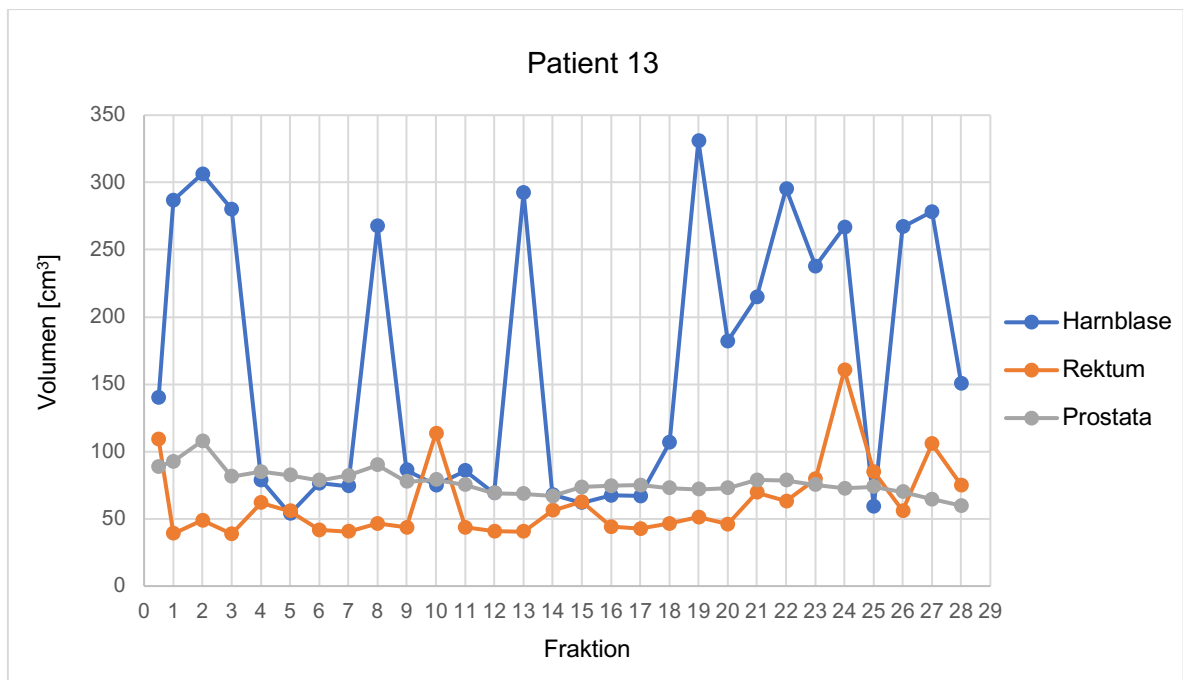


Abbildung 18: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 13 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 14 konnten in einer (Fraktion 14) von insgesamt 33 Fraktionen die Organe aufgrund von Artefakten nicht konturiert werden (Abbildung 19). Beim Planungs-CT betrug das Harnblasenvolumen $429,9 \text{ cm}^3$, bei den nachfolgenden Fraktionen war dieses systematisch kleiner: Der minimale Füllungswert betrug $100,5 \text{ cm}^3$ und der maximale $313,2 \text{ cm}^3$. Das mediane Harnblasenvolumen betrug $136,9 \text{ cm}^3$ (Abbildung 28). Die Schwankungsbreite lag mit $212,7 \text{ cm}^3$ im mittleren Bereich. Nur bei drei Fraktionen lag die Blasenfüllung bei mehr als 50% des Planungswertes. Bei den restlichen 29 CBCT und somit bei 90,6% der Fraktionen war die Harnblase im Vergleich zum Planungs-CT weniger als die Hälfte gefüllt. Bei 18 Fraktionen erreichte die Harnblase weniger als ein Drittel der während des Planungs-CT erfassten Füllung.

Das Rektumvolumen betrug im Planungs-CT 104 cm^3 . Während der Strahlentherapie war das Volumen bei den nachfolgenden Fraktionen systematisch kleiner: Der minimale Füllungswert betrug 22 cm^3 , der maximale $67,3 \text{ cm}^3$ und der Median $30,2 \text{ cm}^3$ (Abbildung 30). Das minimale Rektumvolumen des Patienten war auch das kleinste innerhalb des Patientenkollektives. Die Schwankungsbreite lag bei $45,3 \text{ cm}^3$ und damit eher im unteren Bereich. In insgesamt 27 Fraktionen lag die Füllung des Rektums bei unter 50% des Planungswertes.

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $86,7 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte schwankten zwischen $99,6$ und $120,2 \text{ cm}^3$, die Spannweite betrug $20,6 \text{ cm}^3$. Insgesamt unterlag die Prostata damit wenig Volumenschwankungen. Das mediane Prostatavolumen lag bei $109,3 \text{ cm}^3$ (Abbildung 32).

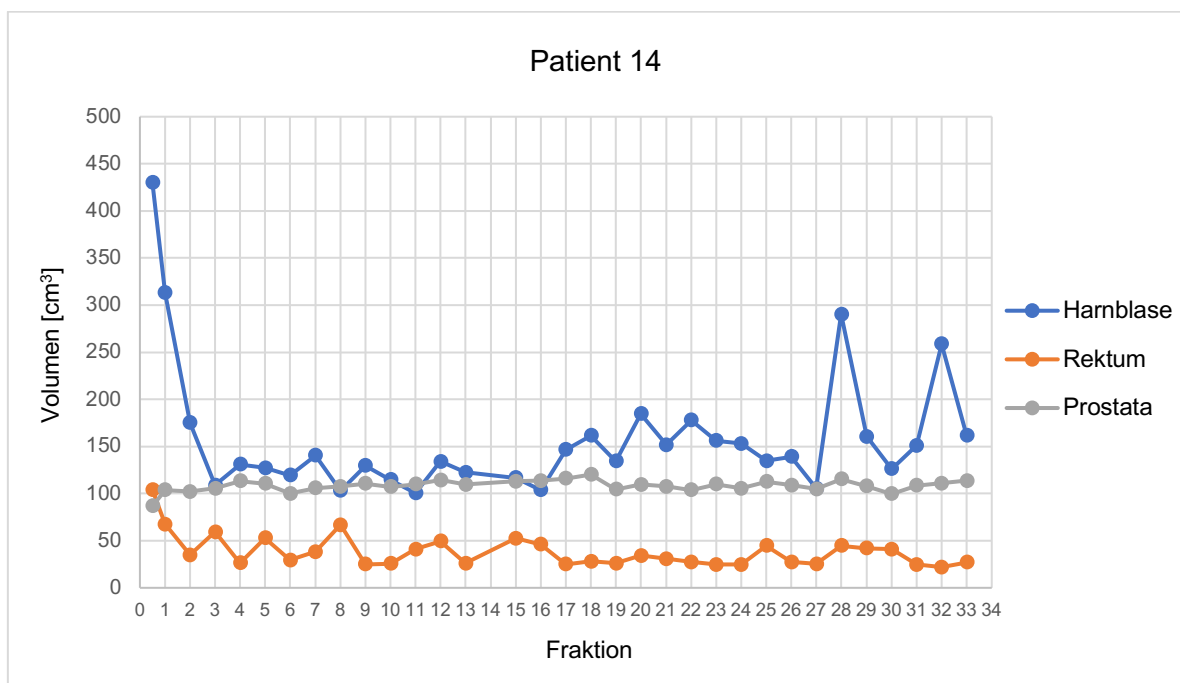


Abbildung 19: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 14 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 15 konnten von insgesamt 28 CBCT in nur 27 CBCT die Organe konturiert werden, da in Fraktion 13 Artefakte vorlagen. Im Planungs-CT wies der Patient eine Harnblasenfüllung von 173,2 cm³ auf (Abbildung 20). Über die gesamte Bestrahlungsdauer schwankte das Harnblasenvolumen zwischen 83,9 und 320 cm³. Das mediane Harnblasenvolumen lag bei 166,2 cm³ (Abbildung 28). Im Vergleich zum Planungswert entspricht der maximale Wert einer Volumenzunahme von 85%. Insgesamt lag die Spannweite von 236,1 cm³ im mittleren Bereich. Es zeigte sich bei der Harnblasenfüllung eine insgesamt fallende Tendenz über die Dauer der Therapie.

Mit einem Rektumvolumen von 201,9 cm³ in Fraktion 25 hatte Patient 15 das größte konturierte Rektumvolumen des gesamten Patientenkollektives. Im Planungs-CT betrug das Volumen 70,8 cm³, was knapp einem Drittel des Maximums entspricht. Die geringste Füllung wies das Rektum an Tag 14 mit 33,3 cm³ auf. Insgesamt unterlag das Rektumvolumen des Patienten im Vergleich zu den anderen beobachteten Patienten den größten Schwankungen mit 168,8 cm³. Ohne den „Ausreißer“ in Fraktion 25 läge die Schwankungsbreite mit 48,1 cm³ im mittleren Bereich. Das mediane Rektumvolumen lag bei 43,3 cm³ (Abbildung 30). Das Rektum hatte in 24 Fraktionen, also in 88,9%, ein kleineres Volumen als das Rektum des Planungs-CT.

Patient 15 wies größere Schwankungen des Prostata volumens auf. Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT 90,6 cm³. Während der Bestrahlungen schwankten die Werte zwischen 76,7 und 123,8 cm³, die Spannweite betrug 47,1 cm³. Im Median lag das Prostata volumen bei 93,2 cm³ (Abbildung 32).

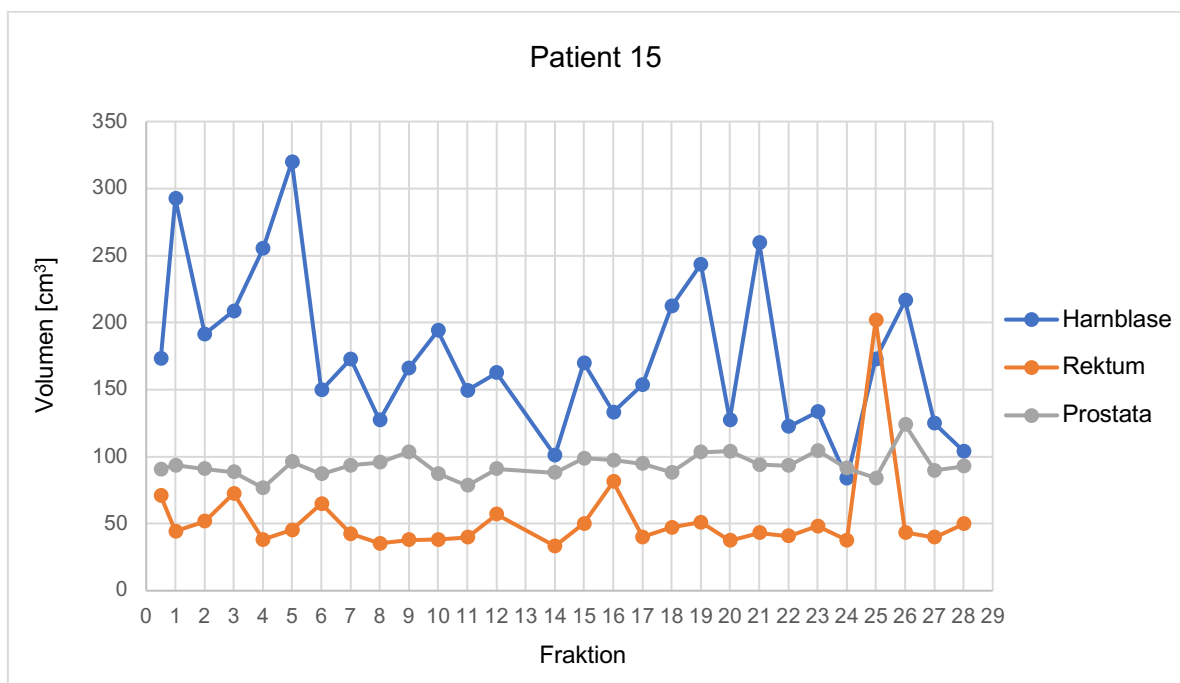


Abbildung 20: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 15 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Die Volumina der 33 konturierten CBCT von Patient 16 sind in Abbildung 21 dargestellt. Die Füllung der Harnblase war mit einer Spannweite von 129,1 cm³ relativ konstant: Im Planungs-CT ließ sich ein Harnblasenvolumen von 151,7 cm³ bestimmen, während der Bestrahlungen lagen die Werte zwischen 86,4 und 215,5 cm³. Außer in drei Fraktionen war die Harnblase immer zwischen 100 und 200 cm³ gefüllt. Ohne den „Ausreißer“ in Fraktion 15 wäre die Schwankungsbreite mit 103,9 cm³ noch kleiner gewesen. Im Median betrug das Volumen 125,6 cm³ (Abbildung 28).

Auch das Rektumvolumen unterlag mit einer Schwankungsbreite von 37,5 cm³ wenig Schwankungen. Das Volumen betrug im Planungs-CT 40,1 cm³, während der Bestrahlungen zeigten sich ein Minimum von 33,7 cm³ und ein Maximum von 71,2 cm³. Das mediane Rektumvolumen lag bei 45,7 cm³ (Abbildung 30).

Der Patient wies im Planungs-CT ein Prostata volumen von 127,4 cm³ auf. Während der Bestrahlung schwankten die Werte zwischen dem Minimum 144,5 cm³ in Fraktion 1 und dem Maximum 176 cm³ in Fraktion 10. Im Median lag das Volumen bei 157,1 cm³ (Abbildung 32).

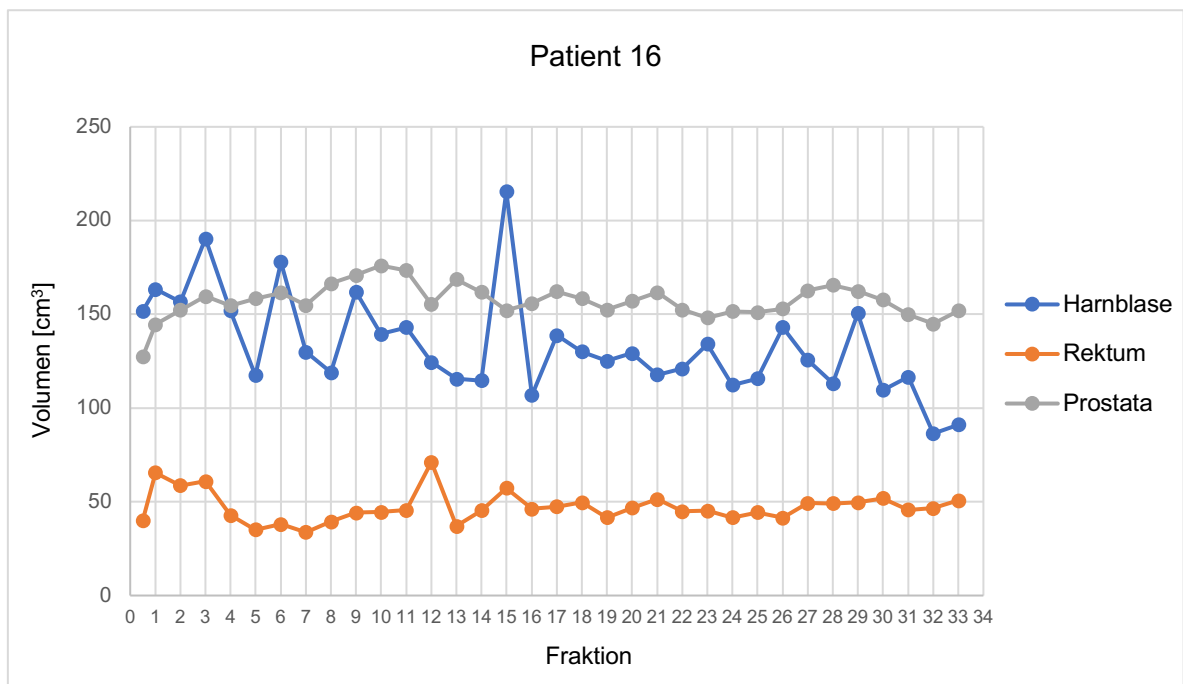


Abbildung 21: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 16 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 17 konnten in einer (Fraktion 20) von insgesamt 33 Fraktionen die Organe aufgrund von Artefakten nicht konturiert werden (Abbildung 22). Im Planungs-CT ließ sich ein Harnblasenvolumen von 257,9 cm³ bestimmen, während der Bestrahlungen lagen die Werte zwischen 136,8 und 379,9 cm³. An 29 Bestrahlungstagen, also 90,6%, wies die Harnblase eine geringere Füllung im Vergleich zum Planungswert auf. Die Spannweite des Harnblasenvolumens mit 243,1 cm³ lag im mittleren Bereich. Ohne die „Ausreißer“ in den Fraktionen 5 und 32 wäre das Harnblasenvolumen mit einer Schwankungsbreite von 123,1 cm³ relativ konstant. Das mediane Harnblasenvolumen betrug 197 cm³ (Abbildung 28).

Das Rektumvolumen war größeren Schwankungen unterlegen: Die Schwankungsbreite betrug hier 151,4 cm³. Das konturierte Volumen betrug im Planungs-CT 74,5 cm³. Die täglichen Werte während der Bestrahlung schwankten zwischen 39 und 190,4 cm³. Im Median lag das Rektumvolumen bei 73 cm³ (Abbildung 30).

Das Volumen der Prostata war über die Bestrahlung relativ konstant mit einer Schwankungsbreite von 28,8 cm³. Das Prostatavolumen im Planungs-CT betrug 72,9 cm³. Das Minimum wurde in Fraktion 22 mit 62,2 cm³, das Maximum in Fraktion 32 mit 91 cm³ erreicht. Das mediane Prostatavolumen lag bei 79,5 cm³ (Abbildung 32).

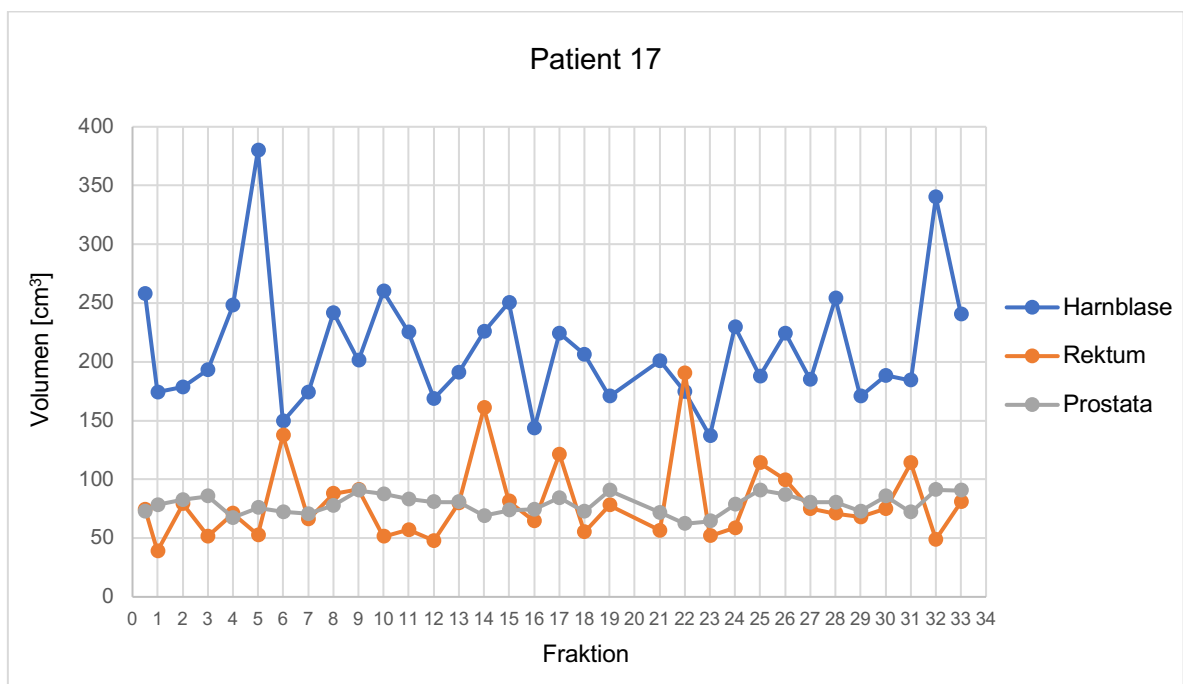


Abbildung 22: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 17 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 18 wurden 33 Fraktionen konturiert. Die Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens lag mit 240 cm^3 im mittleren Bereich. Beim Planungs-CT betrug das Blasenvolumen $203,1 \text{ cm}^3$ (Abbildung 23). Das minimale Volumen betrug 75 cm^3 , das maximale 315 cm^3 und der Median $146,5 \text{ cm}^3$ (Abbildung 28). In 27 Fraktionen, also in 82% der Fraktionen, lag das Harnblasenvolumen zwischen 100 und 250 cm^3 . In 25 Fraktionen, also in 75,8% wies die Harnblase eine geringere Füllung im Vergleich zum Planungswert auf.

Patient 18 wies im Planungs-CT ein Rektumvolumen von $58,4 \text{ cm}^3$ auf. Das Volumen erreichte in der 12. Fraktion sein Maximum mit einem Wert von $136,1 \text{ cm}^3$. Das entspricht einer Vergrößerung von 133% im Vergleich zum Planungswert. Das Minimum mit $44,5 \text{ cm}^3$ wurde in der 9. Fraktion erreicht. Die Schwankungsbreite des Rektumvolumens lag bei $91,6 \text{ cm}^3$ im eher oberen Bereich. Das mediane Rektumvolumen betrug $63,2 \text{ cm}^3$ (Abbildung 30).

Das Volumen der Prostata betrug im Planungs-CT $119,6 \text{ cm}^3$. Die täglichen Werte während der Bestrahlung schwankten zwischen $96,9$ und $123,7 \text{ cm}^3$, die Spannweite betrug $26,8 \text{ cm}^3$. Im Median lag das Volumen bei $109,4 \text{ cm}^3$ (Abbildung 32).

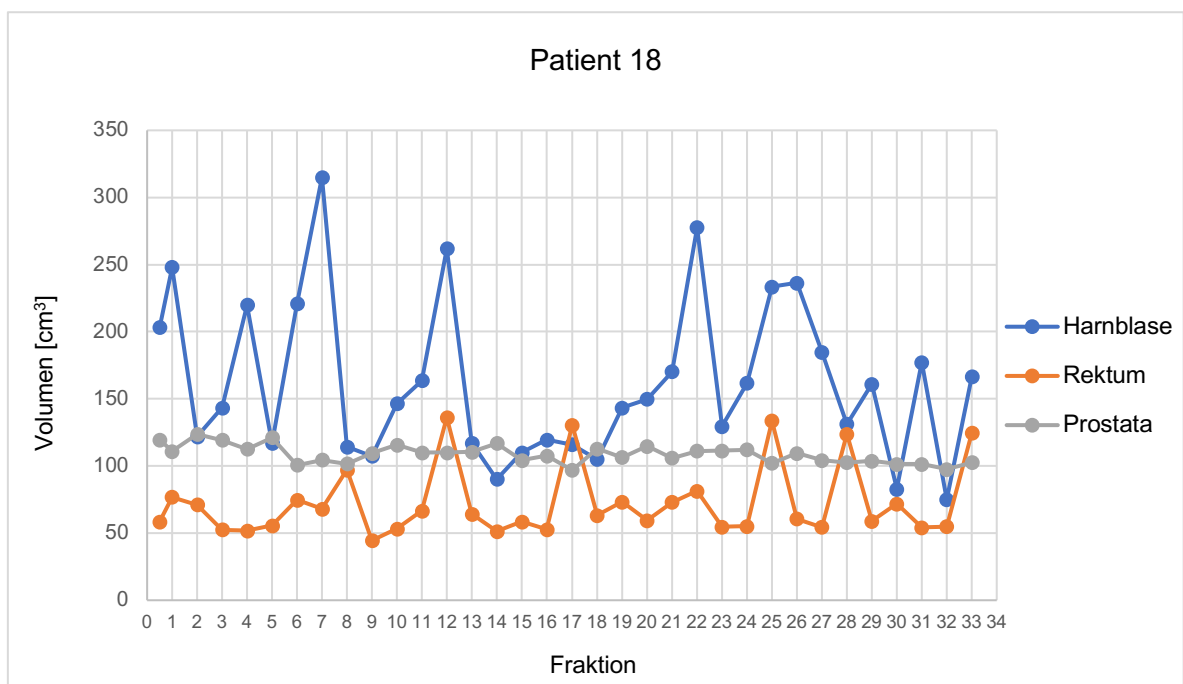


Abbildung 23: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 18 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 19 konnten in einer (Fraktion 26) von insgesamt 28 Fraktionen die Organe aufgrund von schlechter Bildqualität nicht konturiert werden. Beim Planungs-CT betrug das Harnblasenvolumen 481,4 cm³ (Abbildung 24). Während der Bestrahlung war die Harnblase nur in 3 Fraktionen gefüllter als im Planungs-CT, in den restlichen 24 Fraktionen war das Volumen stets kleiner als der Planungswert. Der minimale Füllungswert betrug 154,1 cm³, der maximale 571,4 cm³ und der Median 312,6 cm³ (Abbildung 28). Das Volumen wies mit einer Spannweite von 417,3 cm³ stärkere Schwankungen auf.

Das Volumen des Rektums zeigte über die Bestrahlungsdauer eher wenig Schwankungen: Die Spannweite betrug hier 34,1 cm³. Das Rektumvolumen betrug im Planungs-CT 44,8 cm³, die täglichen Werte schwankten zwischen 29,6 und 63,7 cm³. Das mediane Rektumvolumen betrug 33,7 cm³ (Abbildung 30). In 22 Fraktionen, also in 81,5% der Fraktionen, war das Rektumvolumen kleiner als das konturierte Rektumvolumen im Planungs-CT. Das Prostatavolumen unterlag ebenfalls wenig Schwankungen. Im Planungs-CT wies der Patient ein Volumen von 100,1 cm³ auf. Während der Bestrahlungstherapie zeigte sich ein Minimum von 78,4 cm³ und ein Maximum von 104,6 cm³. Im Median betrug das Volumen 91,3 cm³ (Abbildung 32). Insgesamt unterlag das Prostatavolumen Schwankungen von 26,2 cm³.

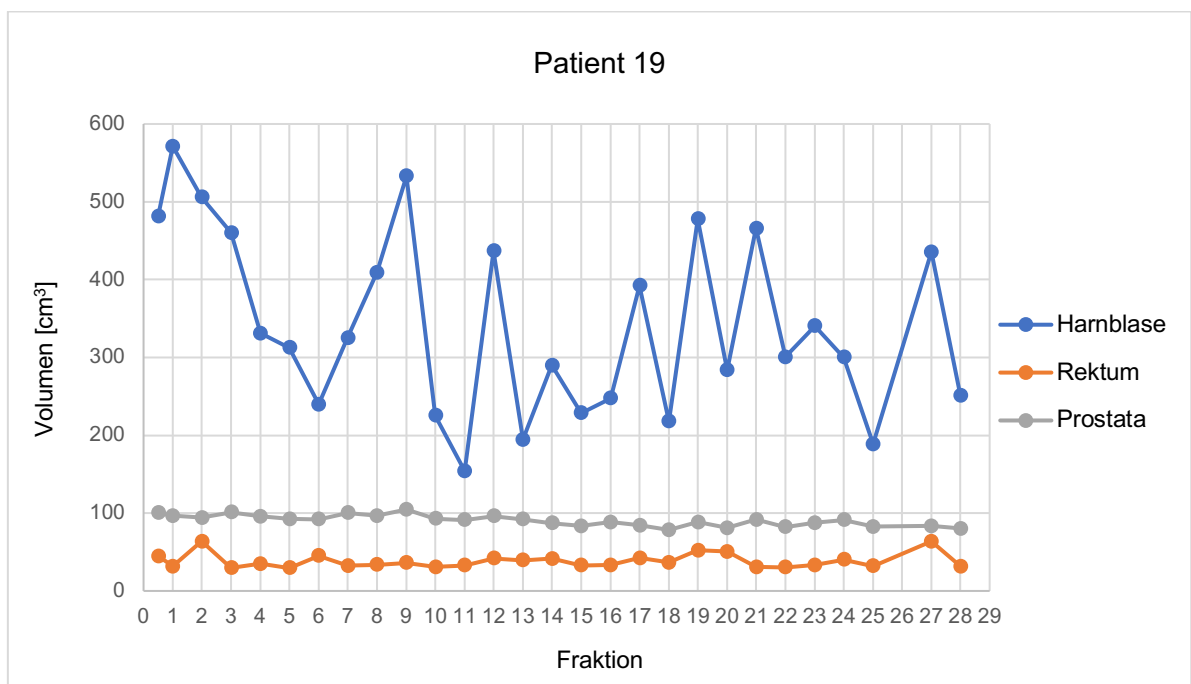


Abbildung 24: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 19 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

Bei Patient 20 wurden in insgesamt 27 CBCT Harnblase, Rektum und Prostata konturiert (Abbildung 25). Fraktion 22 konnte aufgrund von Artefakten nicht konturiert werden.

Im Planungs-CT ließ sich ein Harnblasenvolumen von 120,2 cm³ bestimmen, während der Bestrahlungen lagen die Werte zwischen 50,5 und 397,2 cm³. Das mediane Harnblasenvolumen betrug 136 cm³ (Abbildung 28). Die Spannweite des Harnblasenvolumens lag mit 346,7 cm³ im oberen Bereich. In 14 Fraktionen war die Harnblase gefüllter als im Planungs-CT, in den restlichen 13 Fraktionen war sie im Vergleich zum Planungswert weniger gefüllt. Ohne den „Ausreißer“ in der 1. Fraktion läge die Spannweite mit 188,1 cm³ im unteren Bereich.

Das Volumen des Rektums war mit einer Schwankungsbreite von 33,4 cm³ relativ konstant. Im Planungs-CT ließ sich ein Rektumvolumen von 53,8 cm³ bestimmen. Während der Bestrahlung zeigte sich ein Minimum von 27,8 cm³, ein Maximum von 61,2 cm³ und ein Median von 31,7 cm³ (Abbildung 30). Nur in 2 Fraktionen war das Rektum gefüllter als im Planungs-CT. In den restlichen Fraktionen, also in 92,6% der Fraktionen, wies das Rektum eine geringere Füllung auf.

Der Patient wies im Planungs-CT ein Prostatavolumen von 90,1 cm³ auf. Während der Bestrahlung schwankten die Werte zwischen dem Minimum 75 cm³ in Fraktion 16 und dem Maximum 102,9 cm³ in Fraktion 4. Die Schwankungsbreite betrug hier 27,9 cm³. Das mediane Prostatavolumen betrug 87,7 cm³ (Abbildung 32).

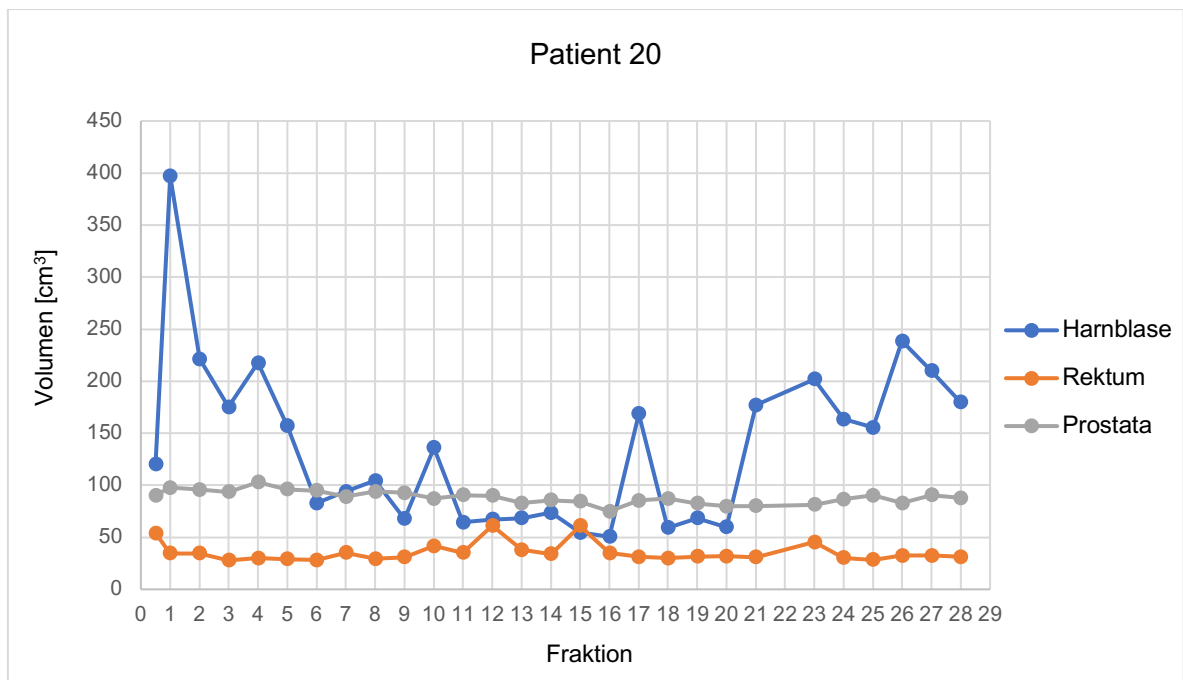


Abbildung 25: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 20 über alle Bestrahlungssitzungen. Die erste Fraktion steht für das Volumen während des Planungs-CT.

In Abbildung 26 bis Abbildung 32 sind zusammenfassend die Beziehungen zwischen Pla-
nungs- und Organvolumina aller Patienten dargestellt.

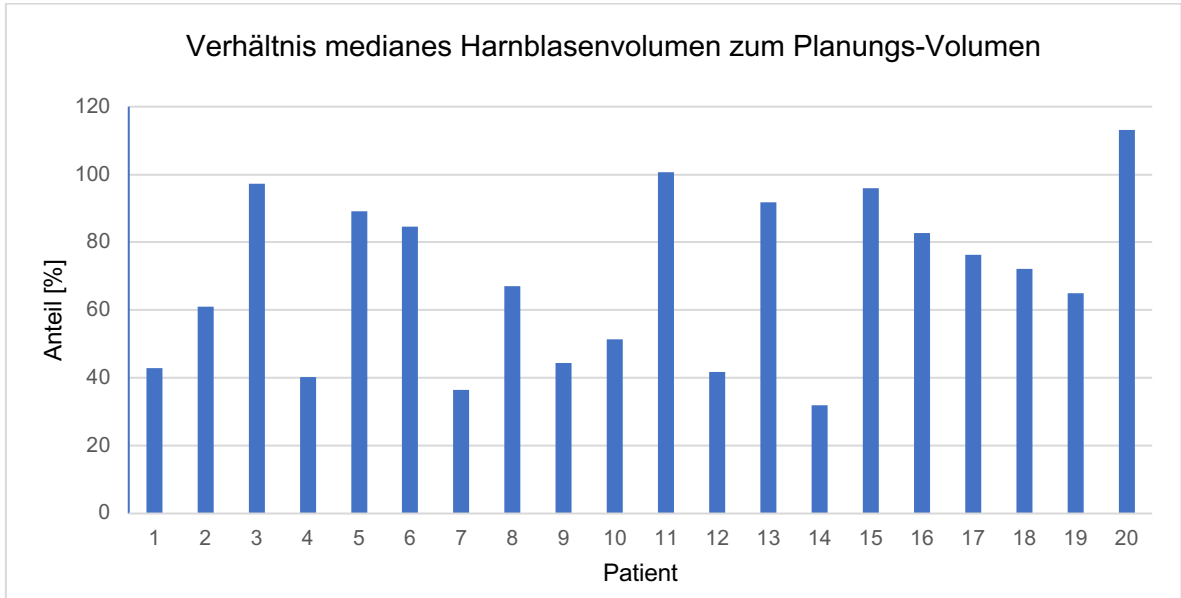


Abbildung 26: Darstellung der Verhältnisse vom medianen Harnblasenvolumen während der Thera-
pie zum Planungs-Volumen der Harnblase.

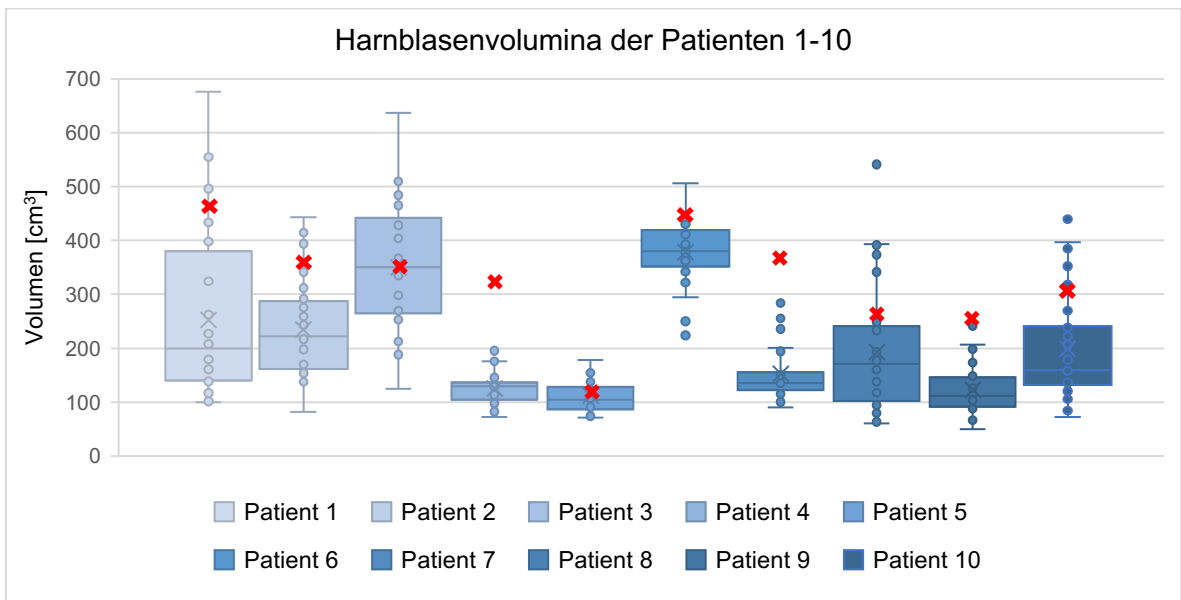


Abbildung 27: Darstellung der Harnblasenvolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzun-
gen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mit-
telwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

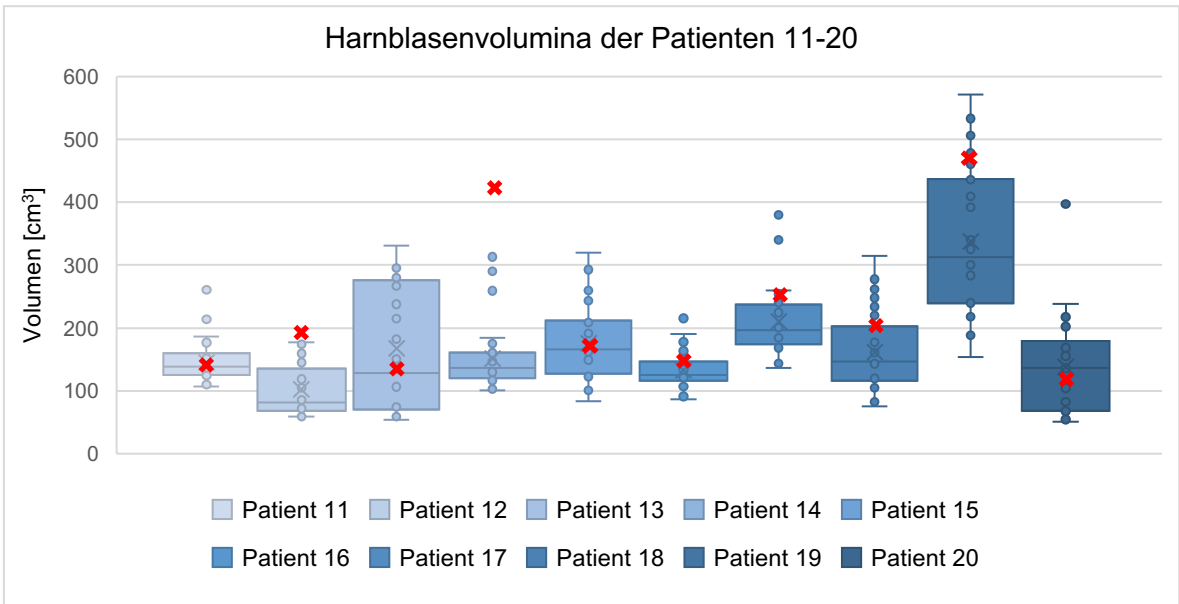


Abbildung 28: Darstellung der Harnblasenvolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mittelwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

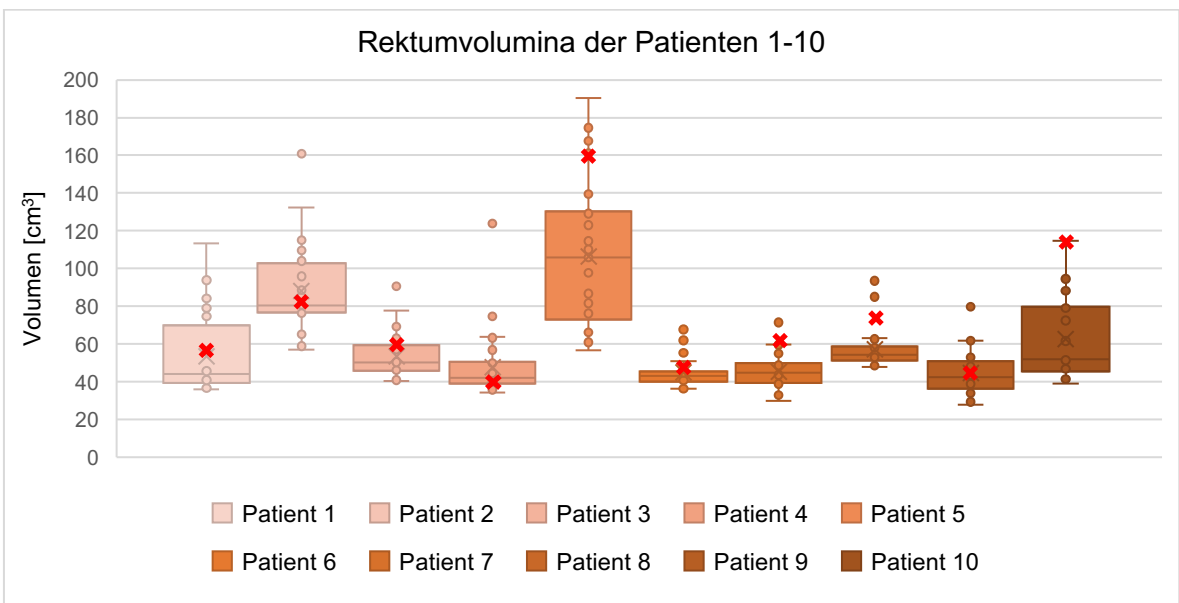


Abbildung 29: Darstellung der Rektumvolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mittelwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

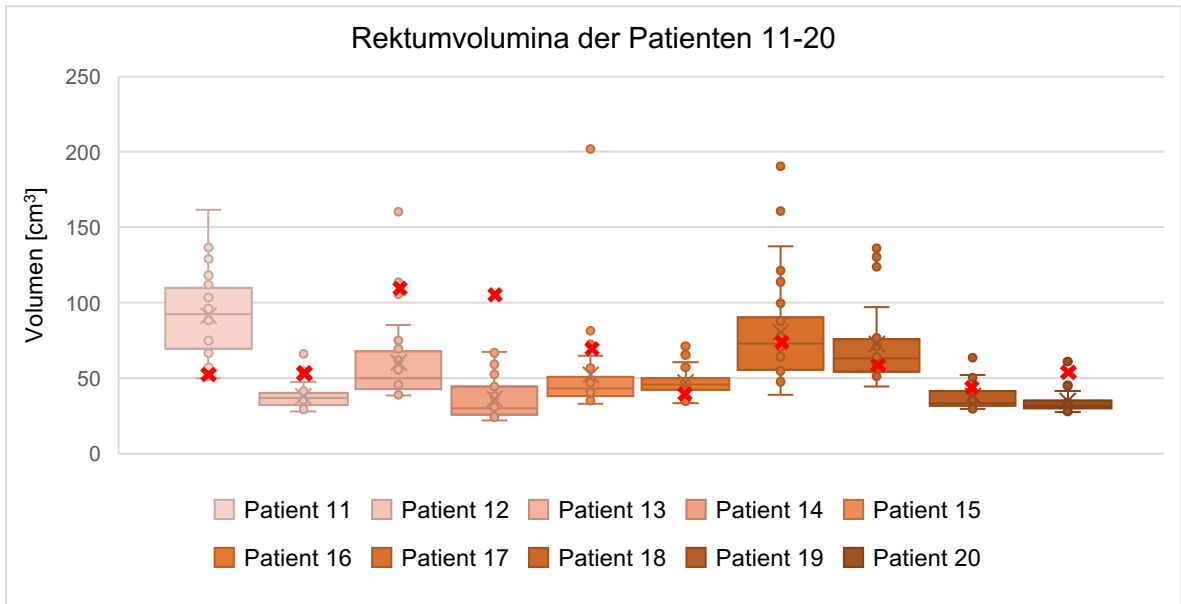


Abbildung 30: Darstellung der Rektumvolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mittelwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

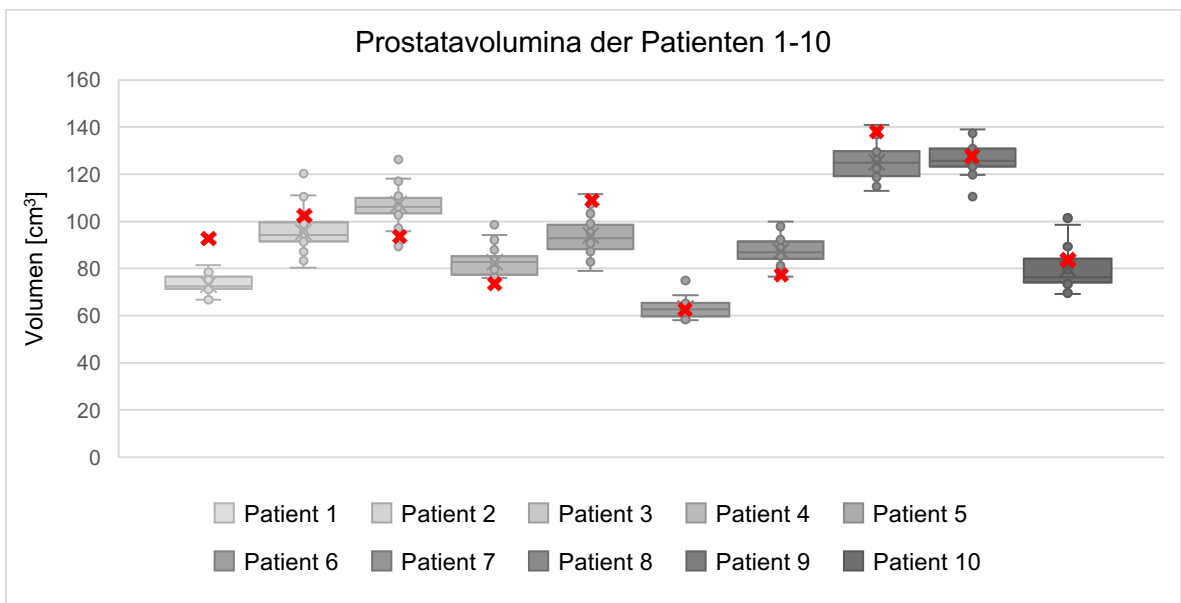


Abbildung 31: Darstellung der Prostatavolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mittelwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

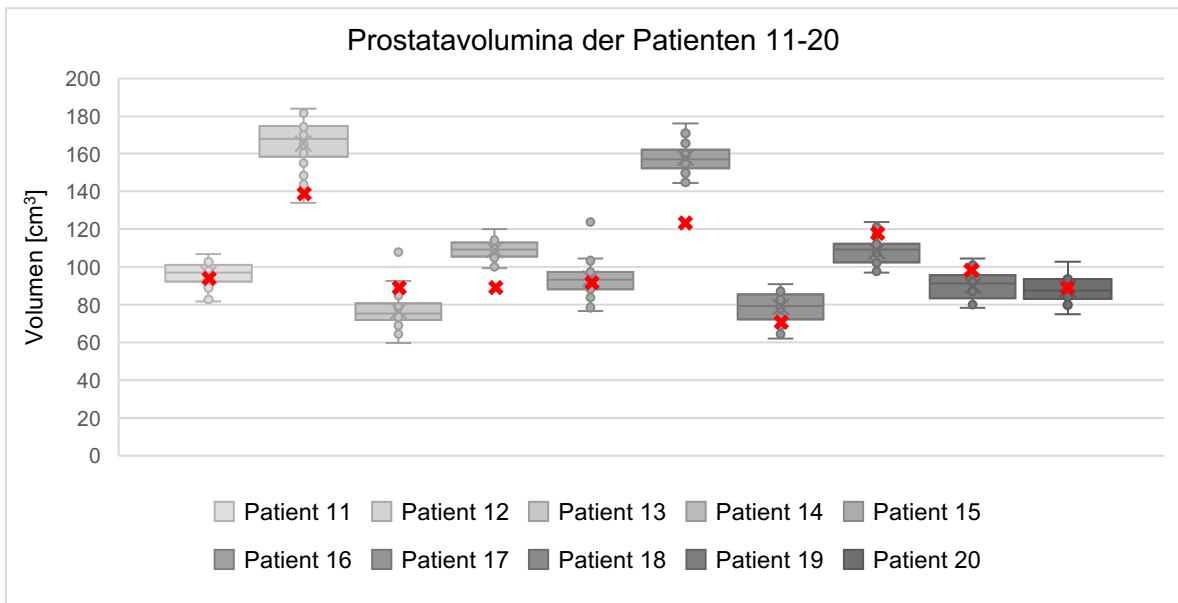


Abbildung 32: Darstellung der Prostatavolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das schwarze „x“ kennzeichnet den Mittelwert. Das rote „x“ stellt das Volumen des Planungs-CT dar.

3.4 Schwerpunktverschiebungen der Prostata und PTV

Abbildung 33 zeigt die Spannweiten der Prostataschwerpunktverschiebung aller Patienten bezogen auf die ganze Bestrahlungsdauer.

Die X-Achse ist hierbei als links-rechts-, die Y-Achse als posterior-anteriore und die Z-Achse als kranio-kaudale Achse definiert. Die mediane Schwerpunktverschiebung der Prostata (± 1 Standardabweichung) für das gesamte Kollektiv betrug $-0,01 \pm 0,09$ cm, $0,09 \pm 0,41$ cm und $-0,08 \pm 0,3$ cm in links-rechts, posterior-anteriorer und kranio-kaudaler Richtung. Die größte einzeln gemessene Verschiebung betrug nach rechts 0,38 cm (Patient 12), nach posterior 1,52 cm (Patient 13) und nach kaudal 0,89 cm (Patient 5).

Die größte Bewegung der Prostata auf der X-Achse hatte Patient 12 mit einer Spannweite von insgesamt 0,45 cm. Am wenigstens hat sich in X-Richtung die Prostata von Patient 8 mit einer Spannweite von 0,11 cm bewegt. Insgesamt fand auf der X-Achse die geringste Verschiebung statt. Im Median hat sich die Prostata auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,26 cm bewegt. Der Mittelwert betrug hier ebenfalls 0,26 cm mit einer Standardabweichung von 0,1 cm.

Auf der Y-Achse fand insgesamt die größte Bewegung während der Bestrahlung statt. Bei Patient 5 betrug die Spannweite der Verschiebung auf der Y-Achse 1,65 cm. Die Prostata von Patient 20 hat sich während der Bestrahlung innerhalb eines Bereiches von 0,5 cm bewegt, welches die kleinste Spannweite des gesamten Patientenkollektives bezogen auf

die Verschiebung auf der Y-Achse war. Bei 50% der Patienten hat sich die Prostata während der Bestrahlung innerhalb eines Bereiches auf der Y-Achse von 0,55 cm bewegt. Die mediane Spannweite der Prostatabewegung auf der Y-Achse lag bei 0,94 cm. Der Mittelwert betrug hier 0,96 cm mit einer Standardabweichung von 0,36 cm.

Patient 5 konnte mit 1,46 cm ebenfalls die größte Spannweite der Verschiebung auf der Z-Achse vorweisen. Den kleinsten Bewegungsumfang der Prostata auf der Z-Achse hatte Patient 2 mit einer Spannweite von 0,41 cm. Im Median hat sich die Prostata auf der Z-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,7 cm bewegt. Der Mittelwert betrug hier 0,75 cm, die Standardabweichung lag bei 0,26 cm.

Bei 11 Patienten (55%) hat sich der Schwerpunkt des Prostata-CTV weniger als 0,8 cm bzw. nach posterior weniger als 0,6 cm verschoben, wobei der Sicherheitssaum (PTV) um die Prostata herum 0,8 cm und im dorsalen Bereich in Angrenzung an das Rektum 0,6-0,7 cm beträgt. Bei insgesamt 9 Patienten (45%) fand in 27 Fraktionen (4,5%) eine anteriore bzw. kranio-kaudale Verschiebung des Schwerpunktes von $\geq 0,8$ cm und in 57 Fraktionen (9,4%) eine posteriore Verschiebung $\geq 0,6$ cm statt. Insgesamt wurde also in 84 Fraktionen (13,8%) von insgesamt 607 Fraktionen eine Bewegung des Schwerpunktes ermittelt, die $\geq 0,8$ cm in anteriorer bzw. kranio-kaudaler Richtung oder $\geq 0,6$ cm in posteriorer Richtung beträgt.

Bei den Patienten 4 und 14 wurden dabei die meisten relevanten Schwerpunktsverschiebungen in insgesamt 17 Fraktionen gemessen.

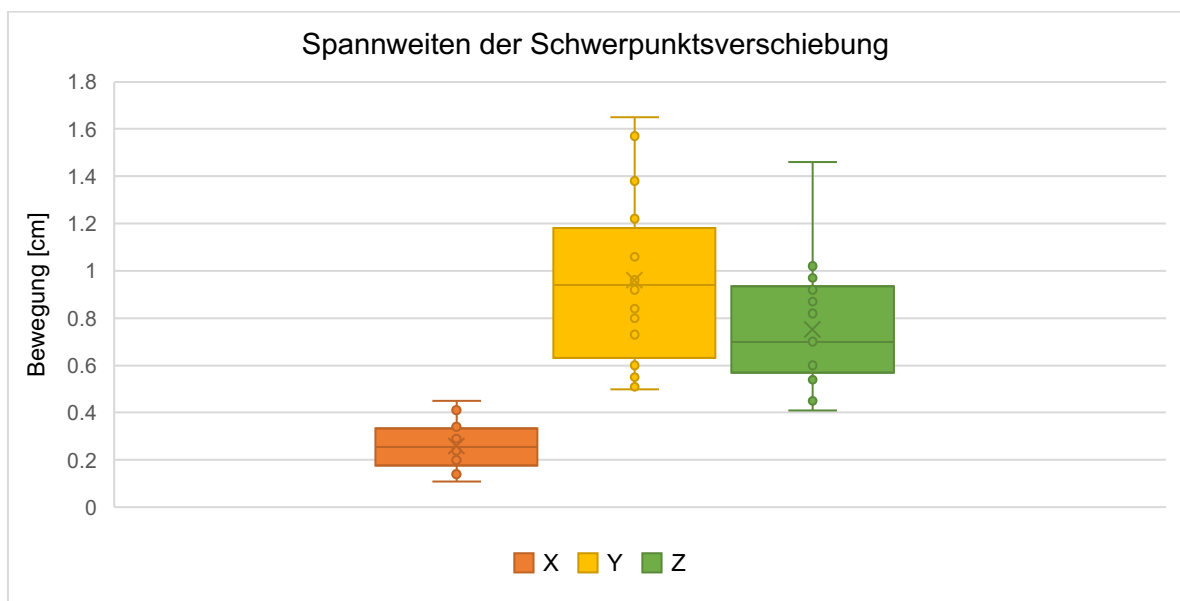


Abbildung 33: Darstellung der Spannweiten der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse aller Patienten über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

In Abbildung 34 sind die Schwerpunktbewegungen der Prostata der Patienten 1-3 während der Strahlentherapie dargestellt. Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 1 auf der X-Achse lag bei 0,31 cm, auf der Y-Achse bei 1,07 cm und auf der Z-Achse bei 0,6 cm. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0,02 cm, in Y-Richtung -0,01 cm und in Z-Richtung -0,39 cm.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 2 lag für die X-Achse bei 0,24 cm, für die Y-Achse bei 0,58 cm und für die Z-Achse bei 0,41 cm. Die Prostata von Patient 2 hatte somit die kleinste Spannweite der Bewegung auf der Z-Achse. Im Median hat sich die Prostata auf der X-Achse um -0,07 cm, auf der Y-Achse um 0,17 cm und auf der Z-Achse um 0,13 cm bewegt.

Die Prostata von Patient 3 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,35 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 0,73 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 0,61 cm bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,04 cm, in Y-Richtung 0,16 cm und in Z-Richtung -0,01 cm.

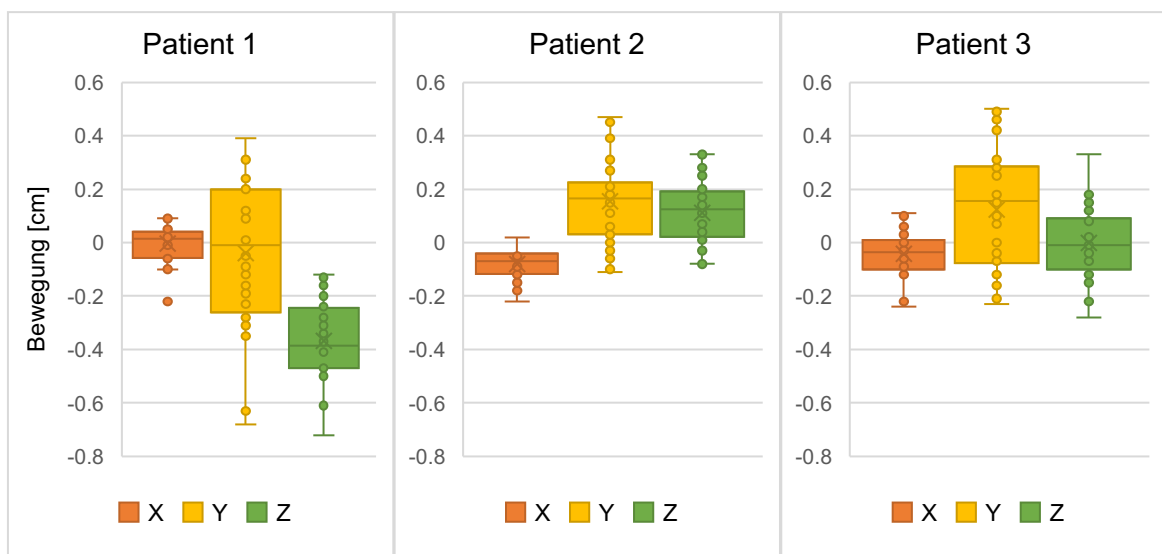


Abbildung 34: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 1-3 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

Die Schwerpunktbewegungen der Prostata der Patienten 4-6 während der Strahlentherapie sind in Abbildung 36 dargestellt.

Die Prostata von Patient 4 hat sich während der Bestrahlung innerhalb eines Bereiches von 0,17 cm auf der X-Achse, 1,22 cm auf der Y-Achse und 0,94 cm auf der Z-Achse bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0,01 cm, in Y-Richtung -0,8 cm und in Z-Richtung -0,14 cm.

Abbildung 35 zeigt für Patient 4 beispielhaft die Fraktionen 4, 11 und 20 mit einer anterioren Schwerpunktsverschiebung der Prostata auf der Y-Achse von jeweils 1,43, 1,33 und 1,25 cm. Das CTV befand sich nicht mehr vollständig innerhalb des PTV. Patient 4 hatte an insgesamt 17 Bestrahlungstagen eine anteriore Verschiebung in Y-Richtung $\geq 0,8$ cm.

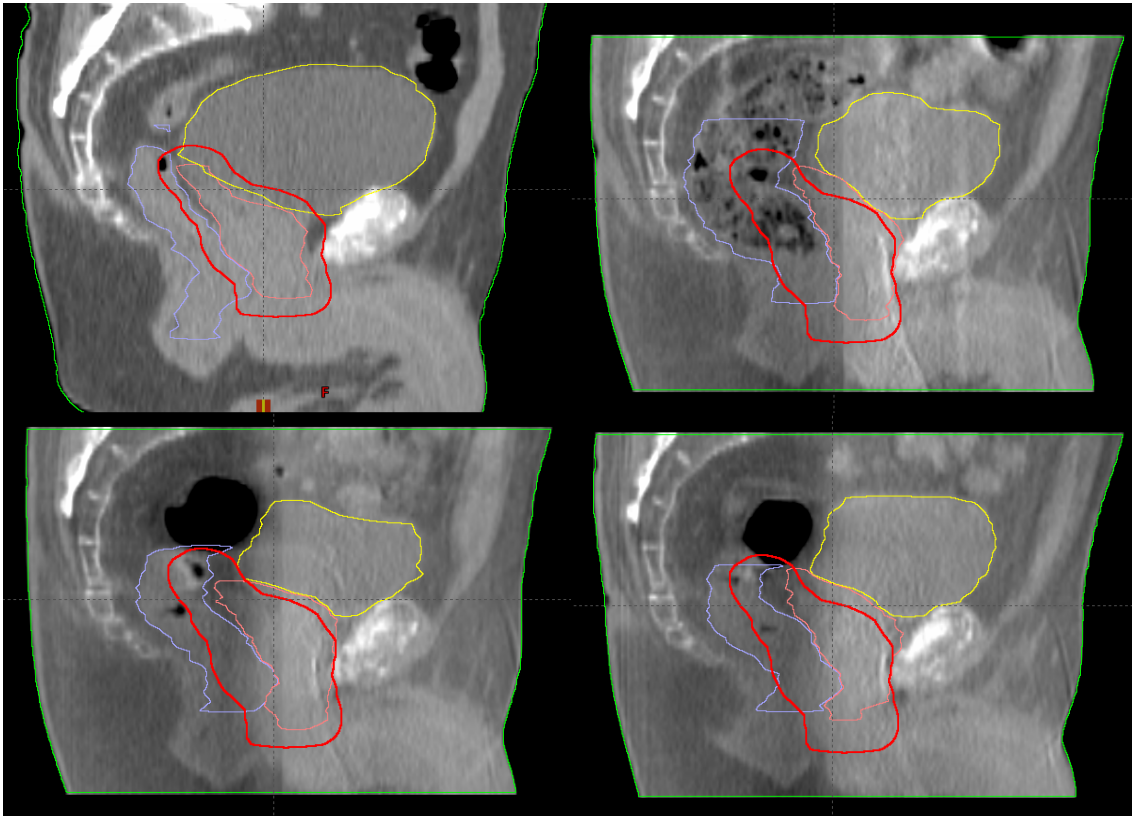


Abbildung 35: Beispielhafte Darstellung des Sagittalschnittes von Patient 4 auf Höhe des Os Sacrum. Im Vergleich zum Planungs-CT oben links befindet sich das CTV in Fraktion 3 (oben rechts), 11 (unten links) und 20 (unten rechts) nicht mehr komplett innerhalb des PTV. Die gelbe Kontur stellt die Blase, die rosa Kontur die Prostata mit Samenblasen und die lila Kontur das Rektum dar. Die rote Linie zeigt das PTV.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 5 lag für die X-Achse bei 0,41 cm, für die Y-Achse bei 1,65 cm und für die Z-Achse bei 1,46 cm. Die Prostata von Patient 5 hatte im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv den größten Bewegungsradius auf der Y- und Z-Achse. Im Median hat sich die Prostata auf der X-Achse um 0,03 cm, auf der Y-Achse um 0,07 cm und auf der Z-Achse um -0,43 cm bewegt. Bei Patient 5 hat sich der Prostataschwerpunkt insgesamt einmal in anteriorer, einmal in posteriorer und zweimal in kaudaler Richtung $\geq 0,8$ cm bewegt.

Die Prostata von Patient 6 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,2 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 1,06 cm und auf der Z-Achse

innerhalb von 0,97 cm bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0 cm, in Y-Richtung 0,23 cm und in Z-Richtung -0,12 cm.

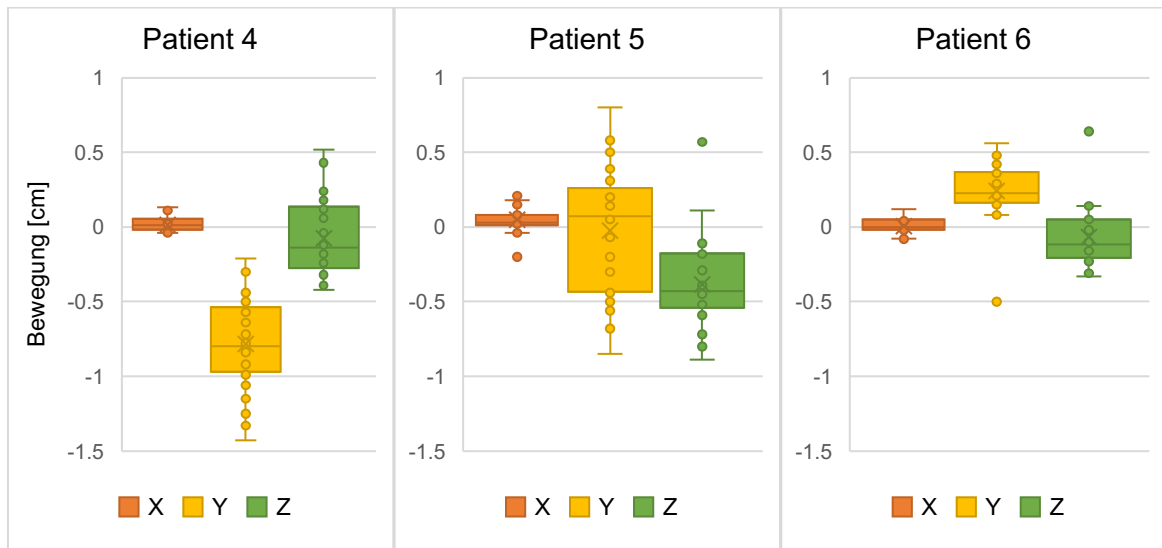


Abbildung 36: Darstellung der Schwerpunktverschiebung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 4-6 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

In Abbildung 37 sind die Schwerpunktverschiebungen der Prostata der Patienten 7-9 während der Strahlentherapie dargestellt.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 7 auf der X-Achse lag bei 0,15 cm, auf der Y-Achse bei 0,51 cm und auf der Z-Achse bei 0,54 cm. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,05 cm, in Y-Richtung 0,07 cm und in Z-Richtung -0,3 cm.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 8 lag für die X-Achse bei 0,11 cm, für die Y-Achse bei 0,84 cm und für die Z-Achse bei 0,57 cm. Die Prostata von Patient 8 hatte somit die kleinste Spannweite der Bewegung auf der X-Achse. Im Median hat sich die Prostata auf der X-Achse um 0,06 cm, auf der Y-Achse um -0,1 cm und auf der Z-Achse um -0,34 cm bewegt.

Die Prostata von Patient 9 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,14 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 0,55 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 0,60 cm bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0,01 cm, in Y-Richtung 0,03 cm und in Z-Richtung 0,05 cm.

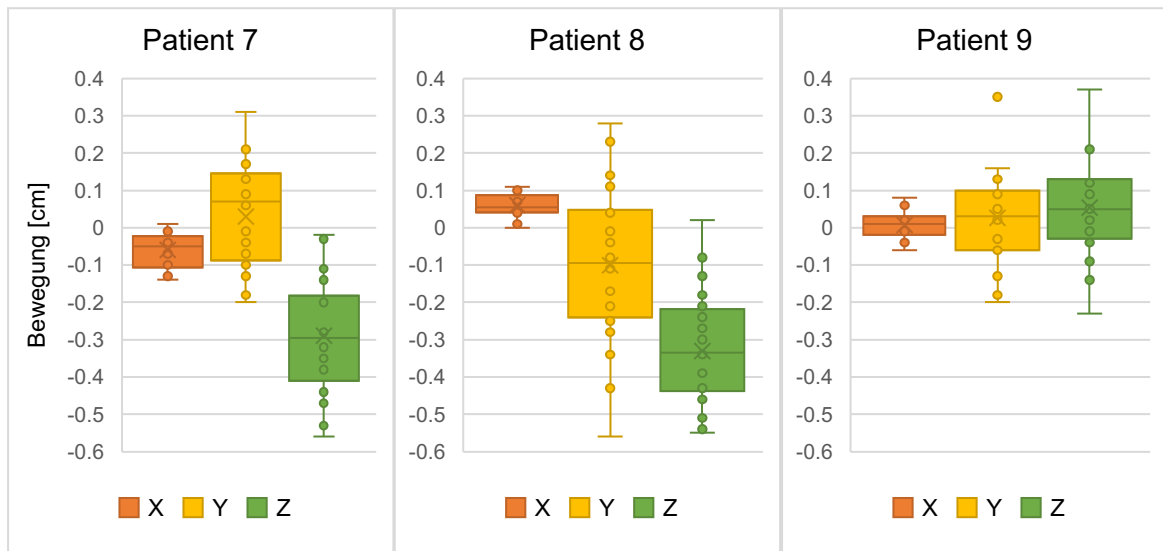


Abbildung 37: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 7-9 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

Die Spannweite der Prostatabewegung über alle Bestrahlungssitzungen von Patient 10 auf der X-Achse lag bei 0,31 cm, auf der Y-Achse bei 0,92 cm und auf der Z-Achse bei 0,9 cm (Abbildung 38). Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0,03 cm, in Y-Richtung 0,31 cm und in Z-Richtung 0,01 cm. Bei Patient 10 hat sich der Schwerpunkt der Prostata an Bestrahlungstag 3 um 0,64 cm und an Bestrahlungstag 9 um 0,81 cm nach posterior bewegt.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 11 lag für die X-Achse bei 0,2 cm, für die Y-Achse bei 0,74 cm und für die Z-Achse bei 0,7 cm (Abbildung 38). Im Median hat sich die Prostata während der Therapie auf der X-Achse um 0,07 cm, auf der Y-Achse um -0,03 cm und auf der Z-Achse um -0,04 cm bewegt.

Die Prostata von Patient 12 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,45 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 0,8 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 0,92 cm bewegt (Abbildung 38). Die Prostata von Patient 12 hatte im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv den größten Bewegungsradius auf der X-Achse. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,06 cm, in Y-Richtung -0,43 cm und in Z-Richtung -0,01 cm. Bei Patient 12 wurde an Bestrahlungstag 26 eine anteriore Verschiebung von 0,85 cm gemessen.

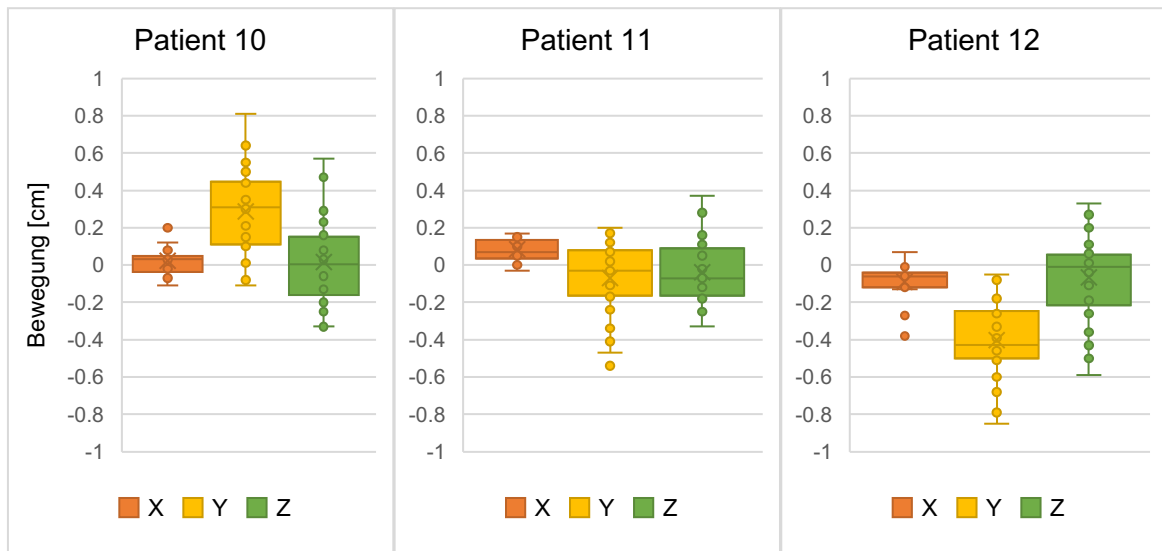


Abbildung 38: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 10-12 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

In Abbildung 39 sind die Schwerpunktbewegungen der Prostata der Patienten 13-15 während der Strahlentherapie dargestellt.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 13 auf der X-Achse lag bei 0,3 cm, auf der Y-Achse bei 1,59 cm und auf der Z-Achse bei 0,94 cm. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,07 cm, in Y-Richtung 0,67 cm und in Z-Richtung -0,43 cm. Patient 13 hatte an insgesamt 12 Bestrahlungstagen eine Verschiebung in Y-Richtung $> 0,8$ cm. Bei Patient 13 wurde in 15 Fraktionen eine Verschiebung des Prostataschwerpunktes $\geq 0,6$ cm in die posteriore Richtung ermittelt.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 14 lag für die X-Achse bei 0,34 cm, für die Y-Achse bei 0,98 cm und für die Z-Achse bei 0,45 cm. Im Median hat sich die Prostata während der Therapie auf der X-Achse um 0,02 cm, auf der Y-Achse um 0,61 cm und auf der Z-Achse um 0,58 cm bewegt. Patient 14 hatte an insgesamt 10 Bestrahlungstagen eine Verschiebung in Y-Richtung $> 0,8$ cm. Bei Patient 14 fand an 17 Bestrahlungstagen eine posteriore Bewegung $\geq 0,6$ cm statt, außerdem wurde in 5 Fraktionen eine kraniale Bewegung von $\geq 0,8$ cm ermittelt.

Die Prostata von Patient 15 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,36 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 1,38 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 1,02 cm bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug 0,07 cm, in Y-Richtung 0,39 cm und in Z-Richtung -0,14 cm. Insgesamt hat sich der Schwerpunkt der Prostata von Patient 15 in 9 Fraktionen $\geq 0,6$ cm in die posteriore Richtung bewegt.

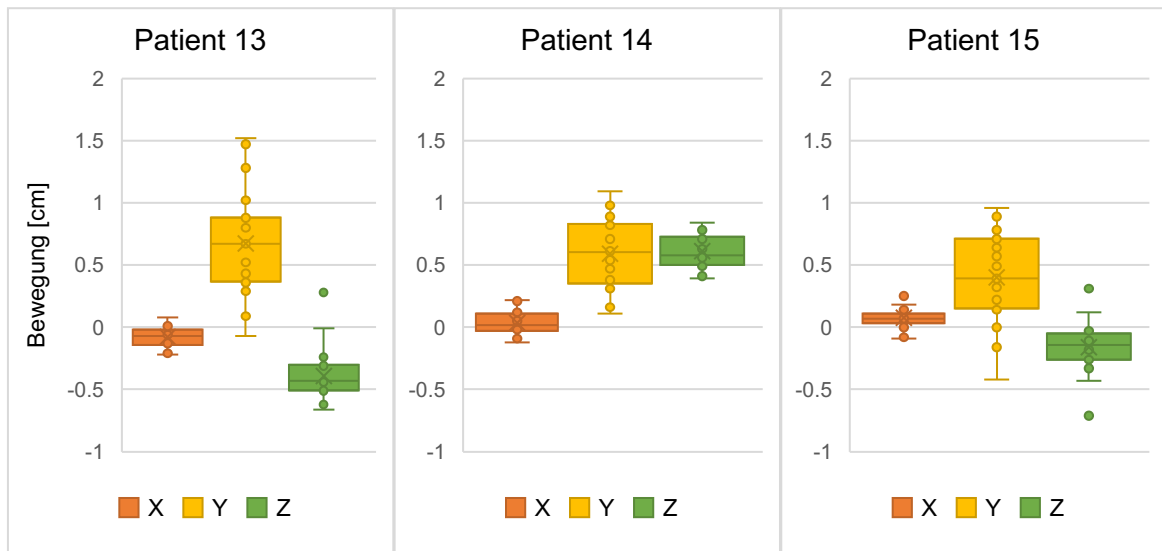


Abbildung 39: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 13-15 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

Die Spannweite der Prostatabewegung über alle Bestrahlungssitzungen von Patient 16 auf der X-Achse lag bei 0,21 cm, auf der Y-Achse bei 0,97 cm und auf der Z-Achse bei 0,7 cm (Abbildung 40). Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,13 cm, in Y-Richtung 0,48 cm und in Z-Richtung 0,39 cm. Bei Patient 16 wurde in 11 Fraktionen eine Prostataschwerpunktsbewegung $\geq 0,6$ cm nach posterior ermittelt.

Die Prostata von Patient 17 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,27 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 1,57 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 0,87 cm bewegt (Abbildung 40). Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,04 cm, in Y-Richtung 0,1 cm und in Z-Richtung 0,02 cm. Bei Patient 17 hat sich der Schwerpunkt der Prostata an einem Bestrahlungstag $\geq 0,8$ cm in anteriore Richtung bewegt.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 18 lag für die X-Achse bei 0,29 cm, für die Y-Achse bei 0,96 cm und für die Z-Achse bei 0,82 cm (Abbildung 40). Im Median hat sich die Prostata während der Therapie auf der X-Achse um -0,03 cm, auf der Y-Achse um 0,25 cm und auf der Z-Achse um 0 cm bewegt.

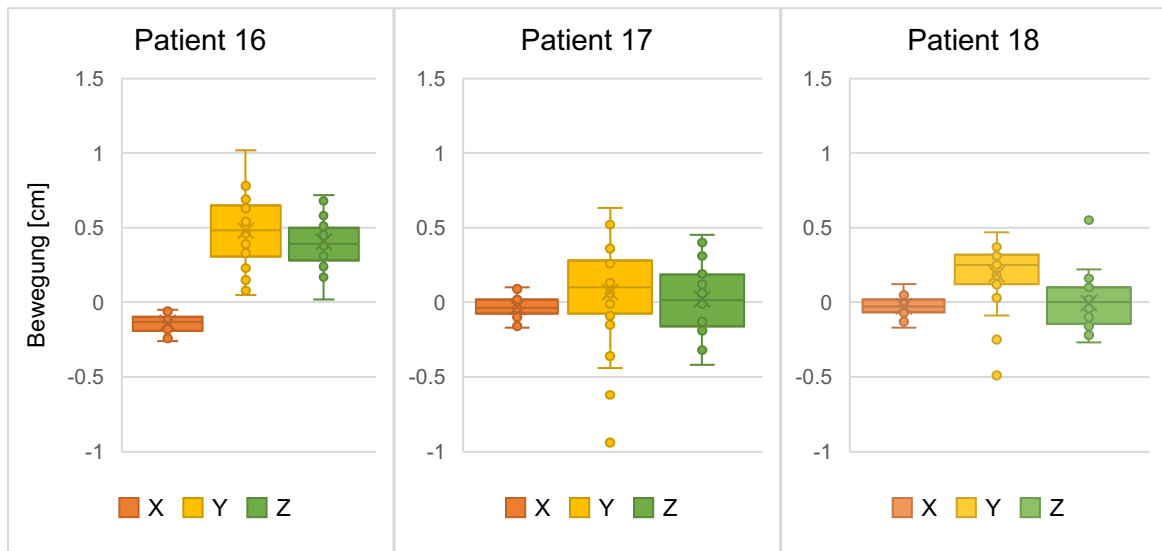


Abbildung 40: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 16-18 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

In Abbildung 41 sind die Schwerpunktsbewegungen der Prostata der Patienten 19 und 20 während der Strahlentherapie dargestellt.

Die Prostata von Patient 19 hat sich während der Bestrahlung auf der X-Achse innerhalb eines Bereiches von 0,15 cm, auf der Y-Achse innerhalb von 0,6 cm und auf der Z-Achse innerhalb von 0,45 cm bewegt. Der Median für die Verschiebung in X-Richtung betrug -0,05 cm, in Y-Richtung -0,03 cm und in Z-Richtung -0,12 cm.

Die Spannweite der Prostatabewegung von Patient 20 lag für die X-Achse bei 0,21 cm, für die Y-Achse bei 0,5 cm und für die Z-Achse bei 0,57 cm. Die Prostata von Patient 20 hat sich von allen Patienten über alle Bestrahlungssitzungen auf der Y-Achse am wenigsten bewegt. Im Median hat sich die Prostata während der Therapie auf der X-Achse um 0,07 cm, auf der Y-Achse um -0,07 cm und auf der Z-Achse um -0,02 cm bewegt.

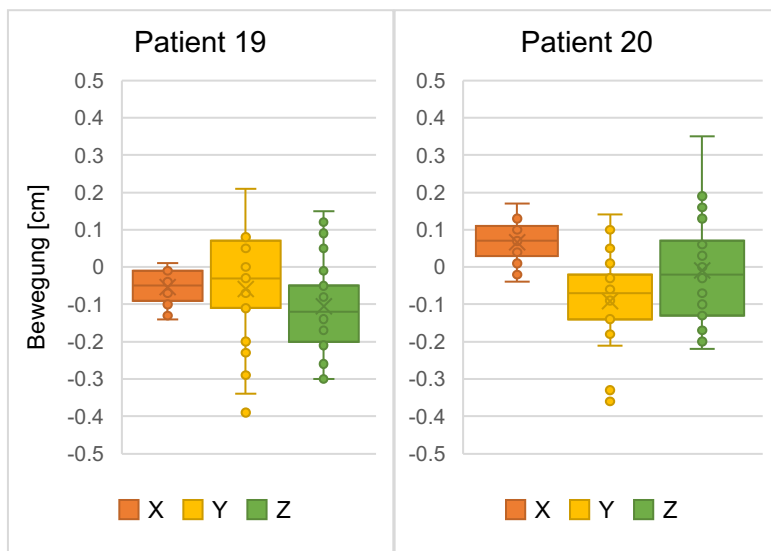


Abbildung 41: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 19 und 20 über alle Bestrahlungssitzungen. Die Linie innerhalb des Kastens steht für den Median, das „x“ kennzeichnet den Mittelwert.

3.5 Nachsorge

Die Datenerfassung endete im Mai 2019. Das mediane Follow-up lag zu diesem Zeitpunkt bei 25 Monaten. Der kürzeste Zeitraum der Nachsorge betrug zwei Monate nach Ende der Strahlentherapie, der längste 39 Monate. Bezogen auf den gesamten Zeitraum der Nachsorge ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 16: Häufigkeiten der gesamten Nachsorgezeiträume.

Gesamter Zeitraum der Nachsorge in Monaten	Anzahl Patienten	Prozent (%)
1-10	5	25
11-20	3	15
21-30	6	30
31-40	6	30
Gesamt	20	100

3.5.1 Akut- und Spättoxizitäten nach Bestrahlung

Akuttoxizitäten während oder in den ersten 90 Tagen nach der Bestrahlung traten in den Schweregraden 0-2 auf (Tabelle 17).

Insgesamt waren elf Patienten frei von gastrointestinalen Nebeneffekten. Eine gastrointestinale Toxizität Grad 1 trat bei 8 Patienten und eine Toxizität Grad 2 bei einem Patienten auf.

Die urogenitalen Toxizitäten waren in den Schweregraden 0-2 vorhanden. Bei 15 Patienten konnte ein Nebeneffekt Grad 1 und bei vier Patienten ein Nebeneffekt Grad 2 aufgezeichnet werden. Ein Patient litt unter keiner Akuttoxizität des Urogenitaltraktes.

Bei 16 Patienten wurden keine Akuteffekte der Haut beobachtet. Bei vier Patienten waren Grad 1 Nebeneffekte der Haut diagnostizierbar. Eine Akuttoxizität Grad 2 der Haut trat bei keinem Patienten auf.

Tabelle 17: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten.

Grad Organ	Grad 0 Patienten (%)	Grad 1 Patienten (%)	Grad 2 Patienten (%)	Grad 3 Patienten (%)	Grad 4 Patienten (%)
Rektum	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	0	0
Harnblase	1 (5%)	15 (75%)	4 (20%)	0	0
Haut	16 (80%)	4 (20%)	0	0	0

In Tabelle 18 sind die Spättoxizitäten der Patienten nach der Strahlentherapie dargestellt. Insgesamt sind bei den Spättoxizitäten die Schweregrade 0-2 vertreten. Bei 13 Patienten traten keine Nebeneffekte am Gastrointestinaltrakt auf. Unter einem Nebeneffekt Grad 1 litt ein Patient, ein weiterer Patient wies eine Spättoxizität Grad 2 auf.

Urogenitale Spättoxizitäten waren in den Graden 0-1 vertreten. Bei 14 Patienten traten keine Spättoxizitäten auf. Bei einem Patient stellte sich eine Spättoxizität Grad 1 des Urogenitaltraktes dar.

Insgesamt 15 Patienten waren frei von Spättoxizitäten der Haut, es konnte kein Nebeneffekt Grad 1 oder Grad 2 der Haut gefunden werden.

Bei insgesamt drei Patienten traten nach der Bestrahlung Spättoxizitäten auf, die sich jedoch im Verlauf wieder zurück gebildet haben.

Bei einem Patienten wurde zwölf Monate nach Ende der Bestrahlung in der Nachsorge eine gastrointestinale Spättoxizität Grad 1 dokumentiert. In der Nachsorgeuntersuchung acht Monate später, also nach insgesamt 20 Monaten, fand sich keine Spättoxizität mehr.

Ein weiterer Patient litt 14 Monate nach Bestrahlung unter einer Spättoxizität Grad 1 im Urogenitaltrakt, welche jedoch in der Nachsorgeuntersuchung nach insgesamt 26 Monaten nicht mehr zu finden war. In der Nachsorgeuntersuchung 38 Monate nach Bestrahlung wurde bei diesem Patienten eine Spättoxizität Grad 1, eine Proktitis, dokumentiert.

Ein weiterer Patient berichtete in der Nachsorge 15 Monate nach Bestrahlungsende über eine Spättoxizität des Urogenitaltraktes Grad 1. Dieser Nebeneffekt war 13 Monate später, also nach insgesamt 28 Monaten, nicht mehr vorhanden.

Bei fünf Patienten lagen keine Nachsorgedaten, die später als 90 Tage nach Bestrahlungsende dokumentiert wurden, vor. Somit konnte bei diesen fünf Patienten keine Aussage zu den Spättoxizitäten gemacht werden.

Tabelle 18: Spättoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten.

Grad Organ	Grad 0 Patienten (%)	Grad 1 Patienten (%)	Grad 2 Patienten (%)	Grad 3 Patienten (%)	Grad 4 Patienten (%)
Rektum	13 (65%)	1 (5%)	1 (5%)	0	0
Harnblase	14 (70%)	1 (5%)	0	0	0
Haut	15 (75%)	0	0	0	0

3.5.2 Rezidive und Überleben

Ein Rezidiv trat bei 18 Patienten (90%) nicht auf, sie waren in Remission. Ein Patient litt bereits vor der Bestrahlung an einem metastasierten Prostatakarzinom (T3bN1M1), sodass bei diesem Patienten eine Remission nicht zu erwarten war.

Bei einem Patienten hatte sich in der ersten Nachsorgeuntersuchung zwei Monate nach Bestrahlungsende ein PSA-Wert von 0,1 ng/ml gezeigt. In der anschließenden Nachsorge zwölf Monate später, also nach insgesamt 14 Monaten, lag der PSA-Wert bei 13,01 ng/ml. In der PET-CT konnten parailiakale und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen detektiert werden, zudem wurden in der Skelettszintigraphie ossäre Metastasen entdeckt. Dieser Patient wurde anschließend palliativ mit einer Hormontherapie behandelt.

Bisher ist keiner der 20 betrachteten Patienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben.

3.5.3 PSA-Nadir

Der Mittelwert der PSA-Nadire der 19 Patienten des Patientenkollektives nach der Bestrahlung lag bei 0,25 ng/ml. Der niedrigste Wert betrug 0,01 ng/ml, der höchste gemessene Wert lag bei 4,36 ng/ml. Der PSA-Nadir lag im Median bei 0,15 ng/ml. Bei einem Patienten wurde kein PSA-Wert nach Ende der Strahlentherapie dokumentiert.

4 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste bösartige Neubildung des Mannes (Robert-Koch-Institut, 2017). Mit der perkutanen Strahlentherapie und der radikalen Prostatovesikulektomie stehen für diese maligne Erkrankung zwei gleichermaßen wirksame, primäre Therapien zur Verfügung (Donovan *et al.*, 2016; Hamdy *et al.*, 2016). Die perkutane Bestrahlung ist hierbei eine vergleichbar effektive, bezogen auf die Nebenwirkungen aber schonungsvollere Option, da sie mit einer weniger starken Beeinträchtigung der Sexual- und Harnwegsfunktion einhergeht. Dennoch treten auch bei der perkutanen Strahlentherapie unerwünschte Nebeneffekte auf, welche vor allem Harnblase und Rektum betreffen und die Lebensqualität des Patienten zum Teil stark beeinflussen und mindern können. Diese Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von der Dosis und Bewegungen der Organe.

Durch die Einführung der Strahlentherapie mit täglicher Bildführung (IGRT) konnte die Rate an Toxizitäten trotz Dosissteigerung reduziert werden (Gill *et al.*, 2011; Zelefsky *et al.*, 2012; Becker-Schiebe *et al.*, 2016). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass im Vergleich zur wöchentlichen, bildgeführten Kontrolle eine tägliche Bildführung das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben sowie die rektale Toxizität signifikant verbessert (de Crevoisier *et al.*, 2018).

In dieser Arbeit wurden die interfraktionellen Volumenänderungen von Harnblase, Rektum und Prostata sowie die Verschiebungen der Prostataschwerpunkte von 20 bestrahlten Patienten mit Prostatakarzinom untersucht. Für jeden Patienten wurde überprüft, ob die Prostatabewegung innerhalb des PTV stattfindet und ob eine eventuelle Verkleinerung dieses Saumes möglich wäre, um gesundes Gewebe zu schonen und so möglicherweise die Häufigkeit und Schwere von Toxizitäten zu senken.

4.1 Volumina

Insgesamt unterlagen die Harnblasenvolumina der Patienten während der Therapie den größten Schwankungen im Vergleich zu den Rektum- und Prostatavolumina. Im Median lag die Spannweite des Harnblasenvolumens aller Patienten bei $241,6 \text{ cm}^3$ mit einer maximalen Schwankung von $575,5 \text{ cm}^3$ und einer minimalen von $107,5 \text{ cm}^3$. Die Spanne zwischen den Harnblasenvolumina der Patienten ist bemerkenswert: Das größte Harnblasenvolumen von 676 cm^3 hatte Patient 1, im Gegensatz hierzu betrug das Harnblasenvolumen von Patient 9 nur 50 cm^3 , das entspricht 7,4% des Volumens von Patient 1. Das mediane Harnblasenvolumen aller Patienten während der Therapie betrug $151,8 \text{ cm}^3$, das mediane Rektumvolumen $49,4 \text{ cm}^3$. Auch in der Literatur sind ähnliche Werte zu finden: So betrug in einer

Arbeit von Pang et al. bei 60 mit einer IMRT behandelten Patienten das mediane Harnblasenvolumen $139,7 \text{ cm}^3$ und das Rektumvolumen $53,3 \text{ cm}^3$ (Pang et al., 2018).

In dieser Arbeit lag bei insgesamt 13 Patienten (65%) die Harnblasenfüllung des Planungs-CT über dem oberen Quartil, was bedeutet, dass 75% der Fraktionen eine geringere Harnblasenfüllung im Vergleich zum Planungs-CT hatten. Interessant ist, dass die Harnblase zum Zeitpunkt des Planungs-CT immer gefüllter im Vergleich zum Median der Harnblasenvolumina während der Therapie war und nie weniger gefüllt war. Bei den Patienten 3, 5, 11, 13, 15 und 20 (30%) lag der Planungswert des Harnblasenvolumens im Bereich der medianen Harnblasenvolumina während der Therapie. Nur bei 8 Patienten (40%) betrug das mediane Harnblasenvolumen während der Therapie mehr als 80% der Harnblasenfüllung im Planungs-CT, bei 7 Patienten (35%) betrug es weniger als 60% des Planungs-Volumens (Abbildung 26).

Die Patienten 1, 14 und 19 sind als drei negative Extrembeispiele des Patientenkollektives zu nennen: Die Spannweiten der Harnblasenvolumina von Patient 1 und 19 waren mit $575,7$ und $481,4 \text{ cm}^3$ sehr groß, noch dazu unterlagen die einzelnen Fraktionen einer großen Streuung. Zusätzlich war die Harnblase im Planungswert gefüllter als in 75% der Fraktionen. Die Spannweite und vor allem die Streuung der Harnblasenvolumina von Patient 14 während der Therapie sind deutlich kleiner im Vergleich zu den Patienten 1 und 19, hier weicht der Planungswert der Harnblasenfüllung jedoch massiv ab: Das mediane Harnblasenvolumen während der Therapie betrug nur 31,8% des Planungswertes. Die Harnblase im Planungs-CT war gefüllter als zu jedem Zeitpunkt der Bestrahlung. Patient 5 hingegen ist als positives Beispiel zu nennen: Hier waren Spannweite mit $107,5 \text{ cm}^3$ und Streuung der Harnblasenvolumina über die Therapiedauer gering. Auch das mediane Harnblasenvolumen mit $107,5 \text{ cm}^3$ weicht nur wenig vom Planungswert mit $117,1 \text{ cm}^3$ ab.

Auch die Volumina des Rektums unterlagen größeren Schwankungen, jedoch weniger als die Harnblasenvolumina. Im Median lag die Spannweite der Rektumvolumina aller Patienten bei $51,8 \text{ cm}^3$. Insgesamt lagen 50% der Patienten mit ihrer Spannweite zwischen 40 und $97,8 \text{ cm}^3$, wohingegen die Hälfte aller Spannweiten der Harnblasenvolumina in einem Bereich von $182,5$ bis 362 cm^3 streuten. Der Bereich, in dem 50% der Spannweiten der Rektumvolumina liegen, entspricht mit $57,8 \text{ cm}^3$ nur einem Drittel des Bereiches der Harnblasenvoluminaspannweiten mit $179,5 \text{ cm}^3$. Das mediane Rektumvolumen aller Patienten während der Therapie betrug $49,4 \text{ cm}^3$. Auch beim Rektumvolumen ist die Differenz zwischen dem Maximum und dem Minimum bemerkenswert: Das größte Rektumvolumen von $201,9 \text{ cm}^3$ hatte Patient 15, im Gegensatz hierzu hatte das kleinste Rektum bei Patient 14 nur ein Volumen von 22 cm^3 , das entspricht 10,9% des Volumens von Patient 15.

Aber auch beim Volumen des Rektums gab es Diskrepanzen zwischen dem ursprünglichen Planungswert und den Fraktionen: Bei insgesamt 14 Patienten (70%) lag das Rektumvolumen des Planungs-CT nicht innerhalb der oberen und unteren Quartile, was bedeutet, dass das Rektum während des Planungs-CT ein größeres oder kleineres Volumen als in 50% der Fraktionen hatte. Im Gegensatz zur Harnblase war das Rektum im Planungs-CT jedoch auch bei zwei Patienten weniger gefüllt als in 75% der Fraktionen.

Die Patienten 5, 10 und 11 sind bezogen auf das Rektumvolumen als negative Beispiele zu nennen.

Bei den Patienten 5 und 10 unterlagen die Werte der Rektumvolumina einer großen Streuung im Vergleich zu z.B. den Patienten 4, 6, 7 und 8. Außerdem war das Rektum im Planungs-CT gefüllter als in 75% der Bestrahlungssitzungen. Die Streuung der Rektumvolumina ist bei Patient 11 etwas kleiner, allerdings war hier das Rektum während des Planungs-CT weniger gefüllt als in 93,9% der Fraktionen.

Interessant ist, dass bei Patient 5 das Harnblasenvolumen relativ konstant war und das Planungs-CT gut mit den folgenden Fraktionen übereinstimmte, das Rektumvolumen während der Therapie aber extremen Schwankungen und Abweichungen im Vergleich zum Planungswert ausgesetzt war. Im Vergleich hierzu verhält es sich bei Patient 19 mit einem konstanten Rektumvolumen, aber sehr schwankendem Harnblasenvolumen genau umgekehrt.

Im Median lag die Spannweite des Prostata volumens während der Therapie bei $28,2 \text{ cm}^3$, wobei bei 50% der Patienten das Prostata volumen in einem Bereich von sogar nur $9,13 \text{ cm}^3$ schwankte. Diese Gleichmäßigkeit des Prostata volumens kann ein Hinweis für eine gute und konstante Konturierung sein. Bei einigen Patienten (z.B. Patient 1, 12, 16) weicht das Planungsvolumen der Prostata von dem Median des Volumens während der Therapie ab. Die Organe im Planungs-CT wurden von verschiedenen Ärzten der Abteilung für Strahlentherapie konturiert, wohingegen die Konturen in den CBCT nur von einer Person ausgeführt wurden. Hier wäre es denkbar, dass sich Unterschiede in der Konturierung ergeben haben. Weiterhin kann die unterschiedliche Qualität der Bilder im Planungs-CT und in den CBCT zu Differenzen in den Konturierungen geführt haben. Es gibt bisher wenig Studien zu den Veränderungen der Prostatamorphologie während der Strahlentherapie. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Größe der Prostata in der ersten Woche nach Beginn der konventionell fraktionierten Strahlentherapie leicht zunimmt und dann während der Behandlung erheblich abnimmt und bis zum Ende der Behandlung unter den Ausgangswert sinkt (King *et al.*, 2011). In diesem Patientenkollektiv ist das Prostata volumen im Planungs-CT zum Teil größer, aber auch kleiner als im Median während der Therapie, was ebenfalls für Unterschiede in der Konturierung spricht.

Es ist allgemein bekannt, dass sich während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sowohl das Rektum- als auch das Blasenvolumen ändern. Roeske et al. beobachteten, dass das Blasen- und Rektumvolumen während der Bestrahlung im Vergleich zum Planungsvolumen um $\pm 30\%$ variierte (Roeske *et al.*, 1995). Huang et al. verwendeten CBCT, um die Bestrahlungsdosen und Volumina von Prostata, Blase und Rektum während der Strahlentherapie mit den geplanten Dosen des Planungs-CT zu vergleichen. Die Unterschiede der Volumen und Strahlendosis von Therapie und Planungs-CT betragen (\pm Standardabweichung) 44% (± 41) und 18% (± 17) für die Blase sowie 36% (± 29) und 22% (± 15) für das Rektum (Huang *et al.*, 2015).

Auch in der Arbeit von Kupelian et al. mit einer täglichen Lokalisierung der Prostata durch den Einsatz von intraprostatatischen Markern bei einer Tomotherapie wurde gezeigt, dass Rektum- und Blasenfüllung und die damit verbundenen Bestrahlungsdosen täglichen Schwankungen unterlagen und die tatsächlich abgegebenen Strahlendosen in der großen Mehrheit der Fraktionen nicht mit dem Behandlungsplan übereinstimmten, wohingegen die Abdeckung der Prostata korrekt war (Kupelian *et al.*, 2006).

Bezüglich der Einflüsse der Organfüllungen auf die korrekte Bestrahlungsdosis der Prostata sind in der Literatur widersprüchliche Arbeiten zu finden:

Sripadam et al. stellten fest, dass die rektale Füllung während der Behandlung bei Prostatakarzinompatienten Auswirkungen auf die CTV-Abdeckung und die rektale Bestrahlungsdosis hat, weswegen sie Maßnahmen für die Erhaltung eines konstanten Rektumvolumens über die Therapie empfehlen (Sripadam *et al.*, 2009). Chen et al. hingegen haben gezeigt, dass die Volumenänderung der Blase während der Therapie für den Prostatakrebspatienten signifikanter als die des Rektums ist (Chen *et al.*, 2016).

Insgesamt ist in dieser Arbeit zu erkennen, dass das Harnblasenvolumen mehr Schwankungen als das Rektumvolumen ausgesetzt ist, was sich mit den Beobachten von Huang et al. deckt (Huang *et al.*, 2015). Es ist anzunehmen, dass es dem Patienten leichter fallen sollte, das Harnblasenvolumen als das Rektumvolumen über die Therapie konstant zu halten können, da die Harnblase viel unmittelbarer und schneller auf die Aufnahme von Nahrungsmitteln und Getränken reagiert.

Aktuell gibt es im klinischen Alltag in der Strahlentherapie am UKE keine standardisierten Essens- oder Trinkprotokolle für die Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt werden sollen. Die Patienten werden angewiesen vor der Bestrahlung so viel zu trinken, bis die Blase voll sei. Dies ist jedoch ein subjektives Gefühl und kann für das eher ältere Patientenkontingent schwierig sein. Oft haben diese Patienten ohnehin Probleme mit einer ausreichenden Trinkmenge pro Tag, zusätzlich liegen häufig vor der Bestrahlung bereits urogenitale Probleme, wie Inkontinenzen oder Blasenentleerungsstörungen, vor. Ein

weiteres Problem ist sicherlich, dass bis zu 80% der Patienten an akuten urogenitalen Nebenwirkungen während der Strahlentherapie leiden (Becker-Schiebe *et al.*, 2016). Durch diese Irritationen im Urogenitaltrakt kann das subjektive Gefühl einer vollen Blase getäuscht werden, wodurch sich im Verlauf der Therapie die Füllungstendenz der Harnblase ändern kann. Nakamura *et al.* konnten während der Strahlentherapie eine Reduzierung des Harnblasenvolumens beobachten (Nakamura *et al.*, 2010). In dieser Arbeit zeigen sich beispielsweise bei den Patienten 5, 12, 13, 15, 16 und 19 im Verlauf der Bestrahlungsserie fallende Tendenzen der Harnblasenfüllung, wohingegen die Blasenfüllung von Patient 6 und Patient 9 im Verlauf der Therapie eher zunimmt.

Es wäre sicherlich einfacher sowohl für die Planung der Therapie als auch für die Patienten selbst, wenn man den Patienten Trinkprotokolle mit konkreten Mengenangaben vorgibt. Die Patienten hätten dadurch eine Anweisung, an die sie sich halten könnten und müssten nicht auf ihr subjektives Gefühl vertrauen. Auch O'Doherty *et al.* konnten zeigen, dass die Patienten ohne konkretes Protokoll ihr Blasenvolumen nicht konstant über die Therapie halten konnten und es deutlich vom Planungsvolumen abwich. Durch die anschließende Verwendung schriftlicher Trinkanweisungen konnten die Patienten die durchschnittliche Blasenfüllung während der Therapie konstanter und näher am Planungsvolumen halten (O'Doherty *et al.*, 2006).

Mehrere Studien, wie die von Hatton *et al.* (2011) und Maggio *et al.* (2017), haben die Auswirkungen von Trink- und Ernährungsprotokollen auf das Blasen- und Rektumvolumen und auf die Bestrahlungsdosen untersucht. Hierbei ergeben sich jedoch deutliche Differenzen: Maggio *et al.* konnten zeigen, dass Rektum- und Blasen-Vorbereitungsprotokolle auch ohne tägliche Bildführung mit einer Zunahme des prostatakarzinomspezifischen, klinischen und biochemischen krankheitsfreien Überlebens verbunden sind (Maggio *et al.*, 2017). Im Gegensatz hierzu haben Hatton *et al.* beobachtet, dass die Prostata trotz Verwendung von Protokollen nicht mit der gesamten Dosis bestrahlt wurde und die Bestrahlungsdosen von Rektum und Blase zu hoch waren (Hatton *et al.*, 2011). Die Arbeit von Hatton *et al.* zeigt, dass die tägliche Bildgebung auch bei Einsatz von Protokollen weiterhin einen hohen Stellenwert hat.

Selbst die Verwendung von endorektalen Ballons kann die Organbewegungen nicht gänzlich verhindern, sodass selbst hier eine tägliche Lageüberprüfung trotzdem empfohlen wird (van Lin *et al.*, 2005).

In einer Studie von Heng, Low und Sivamany erhielten Prostatakarzinompatienten, welche mit einer IMRT behandelt wurden, Anweisungen für eine Blasen- und Rektumvorbereitung. Es zeigte sich auch hier, dass diese Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Schwankungen in ihren Rektum- und Harnblasenvolumina über die gesamte Therapie-dauer hatten. Diese Daten bestätigen, dass Rektum- und Blasenvorbereitungsprotokolle in

Kombination mit der täglichen Bildführung die Behandlungsgenauigkeit sowohl bezogen auf die Volumina als auch auf die Kontinuität der Dosis-Volumen-Histogramme verbessern können (Heng, Low und Sivamany, 2015).

Insgesamt muss man in dieser Arbeit jedoch auch zwischen zwei Problemen unterscheiden: Zum einen die Volumenschwankungen der Organe während der Therapie, die sicherlich durch standardisierte Protokolle kleiner gehalten werden können. Zum anderen der extreme Unterschied zwischen den Volumina des Planungs-CT und den Fraktionen während der Therapie. Es müsste mehr auf eine Kongruenz der Organvolumina vor und während der Therapie geachtet werden. Auch dies könnte man sicherlich gut durch standardisierte Protokolle erreichen, die der Patient dann bereits für das Planungs-CT nutzen sollte. Die Zeit bis zum Erreichen des optimalen Blasenvolumens ist jedoch sehr unterschiedlich bei den Patienten und ein individuelles und zeitintensives Eingehen auf den Patienten erscheint in einer hochfrequentierten Abteilung schwierig (Holden *et al.*, 2014). Man könnte jedoch die täglichen Überprüfungen der Harnblasenvolumina, die den größten Schwankungen unterlegen waren, mittels eines Ultraschallgerätes wie dem BladderScan® BVI 6100, durchführen (Hynds *et al.*, 2011). Es konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede in der Messung der Harnblasenvolumina zwischen Ultraschall und CT bestehen (Mullaney *et al.*, 2018). Dies wäre eine einfache und strahlungsfreie Methode zur Messung des Blasenvolumens ohne invasive Eingriffe zur Implantation von z.B. Markern, die man noch vor der Lagerung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch durchführen könnte. Man könnte den Patienten dann gegebenenfalls anweisen noch etwas zu trinken oder auf die Toilette zu gehen, wodurch der Behandlungsablauf weniger gestört werden würde, da sich der Patient noch nicht auf dem Bestrahlungstisch befände. Nathoo *et al.* konnten zeigen, dass die sonographische Kontrolle der Blasenfüllung ein wertvolles Instrument zur Gewährleistung einer reproduzierbaren Blasenfüllung bei der Behandlung ist (Nathoo *et al.*, 2018). Pang *et al.* empfehlen für das Planungs-CT ein Blasenvolumen $> 200 \text{ cm}^3$ und während der Therapie eine tägliche Füllung zwischen 82 und 113% des Planungsvolumens, was die Bewegung der Prostata zwischen den Fraktionen verringere (Pang *et al.*, 2018).

Die Vorbereitung der Harnblase und des Rektums hat entscheidenden Einfluss auf die Rate an urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. In der Literatur sind hierzu weitere Arbeiten mit Empfehlungen zur optimalen Harnblasenfüllung während einer Strahlentherapie zu finden:

Pinkawa *et al.* haben beobachtet, dass eine Blasenfüllung von mindestens 180 ml ausreicht, um eine niedrigere Blasen- und Darmtoxizität zu erzielen (Pinkawa, Fishedick, *et al.*, 2006). Dies deckt sich mit der Arbeit von Grün *et al.*: Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an akuten urogenitalen Nebenwirkungen während einer hochdosierten IMRT der

Prostata durch ein Harnblasenvolumen von mindestens 180 ml, welches während der Therapie in jeder Fraktion annähernd reproduziert wird, gesenkt werden kann (Grün *et al.*, 2018).

Interessanterweise haben Pinkawa *et al.* beobachtet, dass es statistisch keinen signifikanten Unterschied in der Verschiebung der Prostata in Abhängigkeit von unterschiedlichen Befüllungszuständen der Blase während einer Strahlentherapie gibt. Allerdings erhalten im Fall einer leereren Harnblase größere Anteile des Organs eine höhere Dosis, was die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit zunehmen lässt (Pinkawa, Asadpour, *et al.*, 2006). Auch Chen *et al.* konnten zeigen, dass eine Erhöhung des Blasenvolumens um 10% zu einer Reduzierung der mittleren Harnblasendosis um 5,6% führt (Chen *et al.*, 2016).

In einer Arbeit von Mullaney *et al.* führte das Trinkprotokoll mit der kleineren Menge (540 ml) zu weniger Schwankungen im Harnblasenvolumen als das Protokoll mit 1080 ml, ohne dass die Toxizität für die Prostatapatienten anstieg (Mullaney *et al.*, 2014). Im Gegensatz hierzu konnten Tsang und Hoskin in einer neueren Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen gefüllten und leeren Harnblasen während der Strahlentherapie bezogen auf die gastrointestinalen und urogenitalen Toxizitäten finden (Tsang und Hoskin, 2017).

In dieser Arbeit hatten 14 Patienten (70%) während der Therapie ein medianes Harnblasenvolumen $< 180 \text{ cm}^3$. Nur die Patienten 1, 2, 3, 6, 17 und 19 lagen im Median über diesem Wert.

Insgesamt ist es wichtig, die Organschwankungen klein zu halten, damit sie wenig im Bereich der Hochdosisbestrahlung liegen. Vor allem für das Rektum konnte ein Zusammenhang der erhöhten Dosis mit vermehrten Toxizitäten nachgewiesen werden. Es wurde beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit einer gastrointestinalen Toxizität Grad ≥ 2 zunimmt, je größer das Rektumvolumen ist, das hohe Dosen ($> 40 \text{ Gy}$), insbesondere 70 Gy, erhält (Vargas *et al.*, 2005; Pederson *et al.*, 2012). Hinsichtlich der Blase fanden nur wenige Studien Dosis-Volumen-Beziehungen, die mit dem Risiko einer urogenitalen Toxizität assoziiert sind (Carillo *et al.*, 2014).

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die derzeitige Patientenweisung, so viel zu trinken, bis die Blase voll sei, nicht ausreicht, um wirklich sicherzustellen, dass die Blase adäquat gefüllt ist. Für eine genaue Strahlentherapie ist eine Methode zur schnellen Beurteilung des Blasenvolumens erforderlich, um die genaue Dosisabgabe sicherzustellen und die Blase zu schonen, wobei dies im klinischen Alltag natürlich schwierig ist. Eine schnelle, unkomplizierte Beurteilung des Blasenvolumens ohne zusätzliche Strahlendosis für den Patienten sowie Essens- und Trinkprotokolle wären eine gute Option für ein hochfrequentiertes Zentrum.

4.2 Toxizitäten und Rezidive

Bisher stellen akute sowie chronische gastrointestinale und urogenitale Toxizitäten bestrahlter Prostatakrebspatienten eines der größten Probleme der sonst gut verträglichen Therapie dar. Diese schwerwiegenden und behandlungsbedingten Nebenwirkungen können die Compliance und somit auch das korrekte Verhalten des Patienten während der Therapie beeinflussen, was sich negativ auf den Erfolg der Behandlung auswirken kann. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie der Patienten werden vor allem durch die eingesetzte Bestrahlungstechniken und -dosen beeinflusst.

Es ist bekannt, dass höhere Bestrahlungsdosen signifikant das progressionsfreie Überleben verlängern, aber auch mehr Toxizitäten am Normalgewebe mit sich bringen (Al-Mamgani et al., 2008). Die Raten an akuten und späten Toxizitäten nach definitiver Radiotherapie variieren gemäß den veröffentlichten Studien, da sie sich im Hinblick auf die Anzahl der Patienten, den Studienprotokollen und den Bestrahlungsdosen unterscheiden.

In dieser Arbeit traten Akuteffekte im Bereich des Urogenitaltraktes vom Grad 1 bei 75% und vom Grad 2 bei 20% der Patienten auf.

Im Bereich des Gastrointestinaltraktes waren 40% der Patienten von einer Akuttoxizität Grad 1 und 5% von einer Toxizität Grad 2 betroffen. Bei 20% der Patienten traten im Verlauf der Therapie Akuteffekte Grad 1 der Haut auf.

Die Verteilung der Akuttoxizitäten des Patientenkollektives deckt sich auch mit der Literatur: Wie in den meisten anderen Arbeiten zu Nebeneffekten der Strahlentherapie war die akute urogenitale Toxizität ausgeprägter als die gastrointestinale Toxizität und trat insgesamt als häufigster Nebeneffekt auf (Beckendorf et al., 2004; De Meerleer et al., 2004; Lips et al., 2008; Gill et al., 2011). Das ist höchstwahrscheinlich auf die erheblichen Volumenschwankungen der Harnblase während der Therapie, welche sich auch in diesem Patientenkollektiv gezeigt haben, zurückzuführen. Der intraprostatistische Teil der Harnröhre befindet sich zudem innerhalb des PTV und kann daher nicht geschont werden, was ebenfalls zu Irritationen führen kann.

Lips et al. behandelten 331 Patienten mit hochdosierter IMRT mit Positionsverifikation der Prostata und berichteten ebenfalls, dass die akuten Urogenitaltoxizitäten am häufigsten auftraten (Lips et al., 2008). Akute urogenitale- und gastrointestinale Nebeneffekte Grad 2 traten bei 47% bzw. 30% der Patienten auf und nur 3% der Patienten entwickelten eine akute Toxizität Grad 3 des Urogenitaltraktes. Eine akute gastrointestinale Toxizität \geq Grad 3 trat nicht auf.

Die Auswirkungen der Strahlentherapie wurden auch von Zelefsky et al. untersucht: In dieser Studie mit 186 Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms mit einer IGRT behandelt wurden, litten 23,1% an gastrointestinalen Nebeneffekten Grad 1 und 1,1% an einer gastrointestinalen Toxizität Grad 2. Akuteffekte im Bereich des Urogenitaltraktes vom Grad 1

traten bei 61,8% und vom Grad 2 bei 18,4% der Patienten auf. Akute gastrointestinale oder urogenitale Nebeneffekte \geq Grad 3 traten bei keinem Patienten auf (Zeleftsky *et al.*, 2012). Im Vergleich zum vorliegenden Patientenkollektiv traten in der Arbeit von Zeleftsky *et al.* weniger Toxizitäten Grad 1 und Grad 2 auf.

In einer vergleichbaren, neueren Arbeit von Becker-Schiebe *et al.* fanden sich insgesamt höhere Toxizitäten (Becker-Schiebe *et al.*, 2016): Hier traten von 102 Patienten, welche mit einer IGRT behandelt wurden, bei 57% akute gastrointestinale Nebeneffekte Grad 1 und bei 19% Grad 2 auf. Die Rate an urogenitalen Nebeneffekten Grad 1 lag bei 80% und an Grad 2-Toxizitäten 34%. In dieser Arbeit traten auch urogenitale und gastrointestinale Toxizitäten \geq Grad 3 mit jeweils 5% auf.

Die Inzidenz der in unserer Patientengruppe festgestellten akuten Toxizitäten befindet sich im Vergleich mit der Literatur im mittleren Bereich. Akute Toxizitäten Grad 2 waren erfreulicherweise selten und insbesondere die Nebeneffekte Grad \geq 3 waren geringer als in der Literatur angegeben.

Weiterhin traten im gesamten Patientenkollektiv wenig und vor allem keine hochgradigen Spättoxizitäten auf. Nur drei Patienten (15%) litten an einer Spättoxizität: Ein Patient (5%) litt an einer urogenitalen Spättoxizität Grad 1, ein anderer Patient (5%) an einer gastrointestinalen Spättoxizität Grad 1 und der dritte Patient (5%) an einer gastrointestinalen Spättoxizität Grad 2. Die restlichen Patienten waren frei von späten Nebenwirkungen. Das mediane Follow-up beträgt in dieser Arbeit allerdings nur 25 Monate. Zudem gibt es von 5 Patienten (25%) keine Daten zu den Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie, da die Patienten nicht zu den Kontrolluntersuchungen erschienen sind oder die Untersuchung beim niedergelassenen Urologen haben durchführen lassen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass die wirkliche Anzahl an Spättoxizitäten höher ist, wobei im Median nach 14,3 Monaten gastrointestinale Spättoxizitäten \geq Grad 3 und nach 22,7 Monaten urogenitale Spättoxizitäten \geq Grad 2 auftreten (Schultheiss *et al.*, 1997).

Eine ähnlich niedrige Rate an vor allem höhergradigen Spättoxizitäten ist auch in der Literatur zu finden:

Schiller *et al.* konnten zeigen, dass bei Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms mit einer IMRT behandelt wurden, keine urogenitale oder gastrointestinale Spättoxizität $>$ Grad 2 auftraten (Schiller *et al.*, 2019). Nach 60 Monaten litten 10% der Patient an einer Spättoxizität des Urogenitaltraktes Grad 2 und 13% an einer gastrointestinalen Spättoxizität Grad 2 im Vergleich zu dieser Arbeit mit 5% und 0%. Das mediane Follow-up beträgt bei Schiller *et al.* jedoch 66 Monate. Bei Lips *et al.* betragen die urogenitalen und gastrointestinalen Grad 2 Spättoxizitätsraten 21% bzw. 9%, hier traten allerdings auch \geq Grad 3 Spättoxizitäten mit 4% und 1% auf (Lips *et al.*, 2008). Auch hier war das mediane Follow-up mit 47 Monaten höher als in dieser Arbeit.

Zelevsky et al. konnten zeigen, dass bei einem medianen Follow-up von 33,6 Monaten die Rate an urogenitalen Spättoxizitäten \geq Grad 2 bei 186 mit einer IGRT behandelten Patienten bei 10,4% lag. Insgesamt litten 1% der Patienten an einer gastrointestinalen Toxizität \geq Grad 2 (Zelevsky *et al.*, 2012). In der Arbeit von Detti et al. traten bei einem medianen Follow-up von 80,4 Monaten weniger als 5% an sowohl gastrointestinalen als auch urogenitalen Spättoxizitäten \leq Grad 2 auf. Eine Spättoxizität des Urogenitaltraktes Grad 3 trat bei 0,2% der Patienten auf, eine Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes Grad 3 bei keinem Patienten (Detti *et al.*, 2019).

Insgesamt ist die Rate an Spättoxizitäten bei der perkutanen Strahlentherapie erfreulicherweise niedrig, wobei im Patientenkollektiv dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur eine geringere Rate an Spättoxizitäten zu finden ist. Insgesamt ist der Vergleich jedoch schwierig und die Ergebnisse zu Spättoxizitäten sind zunächst erstmal als vorläufig zu betrachten, da sich in der Literatur längere Nachbeobachtungszeiten finden lassen.

Bei genauerer Betrachtung der Patienten fällt auf, dass Patient 8 der einzige Patient des gesamten Kollektives ohne einen akuten urogenitalen Nebeneffekt ist, obwohl sein Blasen-volumen mit $480,1 \text{ cm}^3$ während der Therapie größeren Schwankungen unterlag. Im Median lag sein Harnblasenvolumen bei $171,3 \text{ cm}^3$, das sind 67,2% seines Planungsvolumens. Die medianen Schwerpunktbewegungen der Prostata auf den drei Achsen lagen innerhalb des Sicherheitssaumes von 0,8 cm.

Die Patienten 6, 7, 11 und 20 litten als einzige Patienten an einer akuten urogenitalen Toxizität Grad 2, Patient 20 zusätzlich noch an einer gastrointestinalen Toxizität Grad 2.

Eine späte urogenitale Toxizität Grad 1 zeigte Patient 11, eine späte Toxizität Grad 1 des Gastrointestinaltraktes Patient 12 und Patient 20 litt an einer gastrointestinalen Spättoxizität Grad 2.

Die Harnblasen der Patienten 6 und 7 wiesen während der Therapie mit Ausnahme einer Fraktion eine geringere Füllung im Vergleich zum Planungs-CT auf. Bei Patient 7 waren 78,1% der Fraktionen sogar weniger als die Hälfte gefüllt im Vergleich zum Planungswert. Es ist denkbar, dass die Harnblase aufgrund der Volumenschwankungen einer höheren Strahlenbelastung während der Therapie ausgesetzt war, was letztlich zu den Toxizitäten geführt haben kann. Auch die Prostataschwerpunkte unterlagen großen Bewegungen: Bei Patient 6 hat sich die Prostata in anterior-posteriorer und kranio-kaudaler Richtung in einem Bereich von etwa 1 cm und bei Patient 7 in einem Bereich von etwa 0,5 cm bewegt, es wurde allerdings an keinem Bestrahlungstag eine größere Bewegung als 0,8 cm festgestellt, sodass nie der Sicherheitssaum überschritten wurde und die Prostata immer mit voller Dosis bestrahlt wurde.

Die Harnblasenvolumina von Patient 11 und Patient 20 unterlagen hingegen insgesamt eher wenig Schwankungen, beide Prostataschwerpunkte haben sich innerhalb des Sicherheitssaumes bewegt. Die Spannbreite des Rektumvolumens von Patient 20 war über die Bestrahlungsdauer relativ konstant, das Rektumvolumen von Patient 11 unterlag jedoch größeren Schwankungen. In 93,9% der Fraktionen wies das Rektum von Patient 11 ein größeres Volumen als im Planungs-CT auf. Interessanterweise wurde im gesamten Patientenkollektiv nur bei Patient 11 ein PEG Hydrogel Spacer zur Schonung des Rektums verwendet. Patient 12 hatte während der Therapie ein systematisch kleineres Harnblasenvolumen als im Planungs-CT: Das mediane Harnblasenvolumen betrug $81,6 \text{ cm}^3$ im Vergleich zum Planungswert mit $195,2 \text{ cm}^3$, was mehr als einer Verdopplung entspricht. Das Rektumvolumen von Patient 12 war über die Behandlungsdauer relativ konstant und unterlag wenig Schwankungen.

Interessanterweise litt Patient 11 mit einem relativ konstanten Harnblasenvolumen, aber schwankendem Rektumvolumen an einer urogenitalen Spättoxizität. Patient 12 hingegen litt an einer gastrointestinalen Spättoxizität, wobei sein Rektumvolumen eher konstant war, sein Harnblasenvolumen hingegen wich während der Therapie systematisch vom Planungswert ab. Diese Volumenschwankungen könnten dazu geführt haben, dass sowohl Rektum als auch Harnblase durch die direkten und indirekten Organbewegungen mit einer höheren Dosis bestrahlt wurden als vorhergesehen war. Grün et al. konnten zeigen, dass die Rate an akuten urogenitalen Nebenwirkungen \geq Grad 2 während einer hochdosierten IMRT der Prostata durch ein Harnblasenvolumen von mindestens 180 ml, welches während der Therapie in jeder Fraktion annähernd reproduziert wird, gesenkt werden kann (Grün *et al.*, 2018). Bei den vier Patienten dieser Arbeit mit einer urogenitalen Toxizität Grad 2 lag nur Patient 6 im Planungs-CT und im Median deutlich über 180 cm^3 , das mediane Harnblasenvolumen der anderen drei Patienten lag unter 180 cm^3 . Im Gegensatz hierzu haben z.B. die Patienten 4, 5, 9 und 14 ebenfalls ein geringes medianes Harnblasenvolumen, jedoch ohne den Nachweis einer akuten urogenitalen Toxizität \geq Grad 2.

Letztlich kann an dieser Stelle kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Akuttoxizitäten und den Volumenschwankungen hergestellt werden, da Patient 8 mit einer größeren Schwankung keine Toxizität und Patient 20 mit wenig Harnblasenschwankungen höhergradige Toxizitäten hatte. Bei Patient 4 war die Harnblase in 90,9% der Fraktionen im Vergleich zum Planungs-CT weniger als die Hälfte gefüllt, das Harnblasenvolumen von Patient 1 unterlag den größten Schwankungen im gesamten Kollektiv. Beide Patienten erlitten maximal eine Akuttoxizität Grad 1. Es sind sicherlich nicht die Volumenschwankungen der Organe alleine für die Toxizitäten verantwortlich, es spielen auch individuelle Faktoren der Patienten eine Rolle, wobei das an dieser Stelle mit den vorliegenden Daten nicht zu klären ist.

Dies zu analysieren wäre ein interessantes und wichtiges Forschungsfeld für künftige wissenschaftliche Arbeiten.

Xu et al. (2011) konnten zeigen, dass das Alter ein Prädiktor für die akute Toxizität des Urogenitaltraktes ist (Xu, Rossi und Jani, 2011). In dieser Arbeit sind die vier Patienten mit den höhergradigen urogenitalen Akuttoxizitäten jedoch zwischen 55 und 77 Jahre alt, wobei der 55-Jährige Patient der jüngste und der 77-Jährige der zweitälteste des gesamten Kollektives ist. Hier ist ein Zusammenhang zwischen Alter und Akuttoxizität also eher unwahrscheinlich.

Interessant ist, dass Patient 20 als einziger sowohl unter einer gastrointestinalen als auch einer urogenitalen Toxizität Grad 2 litt und auch der einzige Patient ist, bei dem in der Nachsorge ein Rezidiv auftrat. Inwiefern und ob hier ein Zusammenhang besteht, ist allerdings unklar.

Erwähnenswert ist auch, dass bei 2/3 der Patienten mit Spättoxizitäten vorher Akuttoxizitäten Grad 2 beobachtet wurden. Auch in der Literatur ist der Zusammenhang zwischen akuten und späten Nebenwirkungen zu finden: In einer Studie der Trans-Tasman Radiation Oncology Group war die akute Toxizität \geq Grad 2 mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer späten Toxizität assoziiert (O'Brien *et al.*, 2002). Diese Beobachtung deckt sich auch mit der Arbeit von Zelefsky et al.: In dieser Studie war eine Akuttoxizität \geq Grad 2 ein Prädiktor für eine Spättoxizität \geq Grad 2 (Zelefsky *et al.*, 2008). Es lässt sich hier erkennen, dass die Organe einer zu hohen Strahlenbelastung während der Therapie ausgesetzt waren.

Erfreulicherweise ist keiner der behandelten Patienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben und 90% der Patienten waren bei Abschluss der Datenerhebung rezidivfrei: Nur ein Patient (5%) erlitt nach Abschluss der Therapie ein Rezidiv, ein Patient hatte bereits vor der Therapie Metastasen.

Bei Patient 20 wurde zunächst ein biochemisches Rezidiv 14 Monate nach Therapieende mit einem PSA-Wert von 13,01 ng/ml (PSA-Nadir 0,12 ng/ml) festgestellt. Anschließend wurden zusätzlich ossäre und Lymphknotenmetastasen festgestellt. Patient 20 hatte zu Beginn der Therapie ein intermediäres Risiko nach D'Amico, was einer Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von 25-50% in den ersten fünf Jahren nach Therapie entspricht (D'Amico *et al.*, 1998).

Die rezidivfreien Überlebensraten von 772 mit einer IMRT behandelten Patienten nach 3 Jahren mit einem geringem, mittleren und hohen Risikoprofil nach D'Amico betragen 92%, 86% und 81% (Zelefsky *et al.*, 2002).

Im Vergleich hierzu lagen diese Raten nach einem Nachbeobachtungszeitraum von acht Jahren für dieselben Risikoprofile bei 85%, 76% und 72% (Zelefsky *et al.*, 2006), weswegen

man die Rezidivrate dieses Patientenkollektives nur als vorläufig betrachten sollte (Zelevsky *et al.*, 2006).

Insgesamt zeigt das Patientenkollektiv dieser Arbeit sehr wenige höhergradige Fälle von akuten und späten Nebeneffekten der Therapie sowie einer niedrigen Rezidivrate. Bei einer noch kurzen Nachbeobachtungszeit ist dies ein erfreuliches Ergebnis, die Ergebnisse können unter diesen Umständen jedoch nur vorsichtig und vorläufig interpretiert werden.

4.3 Schwerpunktsverschiebungen der Prostata und PTV

Mittels der „Image-Guided-Radiotherapy“ (IGRT) werden für die Reproduzierbarkeit der Bestrahlung vor jeder Therapiesitzung die exakte Lagerung des Patienten und die Position des Zielvolumens kontrolliert. Ein herausfordernder Aspekt ist hierbei die Prostatabewegung zwischen den Fraktionen, die hauptsächlich durch die Schwankungen der Blasen- oder Rektumfüllung beeinflusst wird, wobei die Füllung des Rektums hauptsächlich für die Bewegung der Prostata während der Strahlentherapie verantwortlich zu sein scheint (Padhani *et al.*, 1999; Mah *et al.*, 2002).

Eine Vergleichsarbeit verschiedener Studien konnte zeigen, dass die Bewegung des Schwerpunktes der Prostata in anterior-posterior und kranio-kaudaler Richtung am größten und in lateraler Richtung am geringsten ist. Der Vergleich gestaltet sich durch die verschiedenen Faktoren wie unterschiedliche Studienprotokolle, Bestrahlungstechniken, Patientenzahl und -lagerung sowie Studienendpunkten schwierig, eine Tendenz ist trotzdem erkennbar. Die Standardabweichungen für anterior-posteriore Bewegungen reichen in den Arbeiten von 1,5 bis 4,1 mm, für laterale Bewegungen von 0,7 bis 1,9 mm und für kranio-kaudale Bewegungen von 1,7 bis 4,5 mm. In mehreren Studien wurde zudem eine Korrelation zwischen Organbewegung und Rektumfüllung gefunden (Langen und Jones, 2001). In dieser Arbeit fand insgesamt die größte Bewegung der Schwerpunkte des Prostata-CTV ebenfalls auf der Y-Achse statt. Im Median betrug die Spannweite der Bewegung hier 0,94 cm. Auf der X-Achse fand die geringste Verschiebung der Prostata statt: Hier hat sich im Median das Organ in einem Bereich von 0,26 cm bewegt. Die mediane Schwerpunktsverschiebung der Prostata (± 1 Standardabweichung) für das gesamte Kollektiv betrug $-0,01 \pm 0,09$ cm, $0,09 \pm 0,41$ cm und $-0,08 \pm 0,3$ cm in links-rechts, posterior-anteriorer und kranio-kaudaler Richtung. Das deckt sich mit der Beobachtung von Zelevsky *et al.*: In dieser Arbeit war die Verschiebung des Prostatamassenschwerpunkts in anterior-posteriorer und kranio-kaudaler Richtung ebenfalls signifikant größer als jede laterale Bewegung. Auch dort zeigte sich eine Tendenz in die posteriore Richtung: Die mediane Verschiebung der Prostata für das gesamte Kollektiv ist mit $-0,12 \pm 0,29$ cm, $-0,05 \pm 0,33$ cm und $-0,06 \pm 0,08$ cm auf der anterior-posterioren, kranio-kaudalen und links-rechts Achse ähnlich wie in dieser

Arbeit, wobei in der Arbeit von Zelefsky et al. die Schwerpunktsverschiebungen von Prostata und Samenbläschen separat untersucht wurden (Zelefsky *et al.*, 1999).

In der Arbeit von Roeske et al. wurde eine Bewegung von weniger als 0,1 cm auf der links-rechts Achse gezeigt, während eine Bewegung im Bereich von 0 bis ± 1 cm in anterior-posteriorer und kranio-kaudaler Richtung beobachtet wurde (Roeske *et al.*, 1995).

Es war zu erwarten, dass sich die Prostata eher wenig nach lateral bewegt, da diese Verschiebungsrichtung anatomisch kaum von den Füllzuständen von Harnblase und Rektum beeinflusst werden kann, im Gegensatz zu der Bewegung auf der anterioren-posterioren und kranio-kaudalen Achse. Sobald Harnblase oder Rektum ein größeres Volumen aufweisen, wird die relativ flexible Prostata verschoben. Die Rektumfüllung ist vor allem für die Bewegung der Prostata in anterior-posteriorer Richtung verantwortlich (Reddy et al., 2009), die Harnblase für eine kranio-kaudale Bewegung. In der Literatur ist zu finden, dass vor allem die Füllung des Rektums hauptsächlich für die Bewegung der Prostata während der Strahlentherapie verantwortlich zu sein scheint (Padhani et al., 1999; Langen und Jones, 2001; Mah et al., 2002; Reddy et al., 2009). Reddy et al. konnten zeigen, dass Prostata- und Rektumvolumen, jedoch nicht das Blasenvolumen die Prostataposition in den Behandlungsfractionen beeinflussen (Reddy et al., 2009). Dies deckt sich mit der Beobachtung von Antolak et al., dass das Blasenvolumen keinen signifikanten Einfluss auf die Prostataverschiebungen hat (Antolak et al., 1998).

In dieser Arbeit hat sich bei 11 Patienten (55%) der Schwerpunkt des Prostata-CTV nur unwesentlich verschoben, die Prostata lag bei diesen Patienten innerhalb des Sicherheitsraumes. Bei insgesamt 9 Patienten (45%) fand jedoch in 84 Fraktionen (13,8%) eine so relevante Bewegung des Schwerpunktes statt, dass die Prostata nicht mehr vollständig im PTV lag und nicht in jeder Fraktion mit der richtigen Dosis bestrahlt wurde. Auch in der Arbeit von Hatton et al. wurde bei 33% der Patienten trotz des Einsatzes einer bildgeführten Strahlentherapie und eines PTV von 7 mm eine Beeinträchtigung der vollständigen Dosisabdeckung der Prostata beobachtet, zudem waren die Bestrahlungsdosen des Rektums und der Harnblase ebenfalls höher als geplant (Hatton *et al.*, 2011).

Bei den Patienten 10, 12 und 17 dieser Arbeit traten diese Verschiebungen jedoch nur einzelnd in maximal zwei Fraktionen auf, sodass bei diesen drei Patienten in mindestens 95% der Fraktionen das CTV innerhalb des PTV lag, obwohl die Organvolumina starken Schwankungen unterlegen waren und bei Patient 12 zusätzlich die Harnblase im Planungs-CT deutlich gefüllter als während der Therapie war.

Bei den Patienten 4, 13, 14, 15 und 16 hat sich die Prostata während der Bestrahlung relevant bewegt, teilweise in über 50% der Fraktionen.

Bei Patient 4 waren Harnblasen- und Rektumvolumen über die Behandlungsdauer relativ konstant, in 90,9% der Fraktionen war die Harnblase während der Therapie im Vergleich

zum Planungs-CT allerdings weniger als die Hälfte gefüllt. Es zeigte sich in 51,5% der Therapiefraktionen eine anteriore Verschiebung des Prostataschwerpunktes, da die Prostata nun im Vergleich zum Planungs-CT durch die geringer gefüllte Blase weniger nach posterior gedrückt wurde, wodurch Teile der Prostata außerhalb des ursprünglich geplanten Sicherheitssaumes lagen und somit mit einer geringeren Dosis bestrahlt wurden. Bei Patient 14 waren Harnblasen- und Rektumvolumen über die Bestrahlung ähnlich konstant, im Planungs-CT hatten Harnblase und Rektum jedoch ein dreimal so großes Volumen im Vergleich zum Median während der Bestrahlung, sodass dann während der Therapie eine Verschiebung in die posteriore Richtung beobachtet werden konnte.

Bei Patient 13 war das Harnblasenvolumen größeren Schwankungen unterlegen und hatte während der Therapie zum Teil eine Volumenzunahme von 136% im Vergleich zum Planungs-CT, zudem war in 54% der Fraktionen das Rektum im Vergleich zum Planungswert weniger als die Hälfte gefüllt, was letztlich in einer posterioren Verschiebung des Prostataschwerpunktes während der Bestrahlung resultierte.

Das Harnblasenvolumen von Patient 15 unterlag während der Therapie Schwankungen und nahm zum Teil um 85% im Vergleich zum Planungswert zu. Das Rektum hatte in 88,9% der Fraktionen ein kleineres Volumen als das Rektum des Planungs-CT, was eine posteriore Verschiebung erklären lässt.

Bei Patient 16 hingegen waren Harnblasen- und Rektumvolumen über die Therapie relativ konstant und wichen im Median auch nur unwesentlich vom Planungswert ab.

Bei den Patienten 4 und 14 entsprach die mediane Harnblasenfüllung während der Therapie nur 40,26% bzw. 31,84% des Planungswertes, was sich mit der Beobachtung von Pang et al. deckt, dass eine Harnblasenfüllung während der Therapie, die zwischen 82 und 113% des Planungswertes liegt, die Bewegung der Prostata zwischen den Fraktionen minimal hält (Pang *et al.*, 2018).

Bei den Patienten 13, 15 und 16 mit den ebenfalls relevanten Prostataverschiebungen betrug die mediane Harnblasenfüllung allerdings > 80% des Planungsvolumens, was der Beobachtung von Pang et al. widerspricht.

Weiterhin war bei den Patienten 7 und 9 das Harnblasenvolumen während der Therapie ebenfalls systematisch kleiner im Vergleich zum Planungs-CT, ohne jedoch die Prostata relevant zu bewegen.

Bei insgesamt sieben Patienten (35%), nämlich den Patienten 1, 2, 3, 8, 10, 19, 20, unterlag das Harnblasenvolumen größeren Schwankungen während der Therapie: So betrug die Spannweite der Harnblasenvolumina bei diesen sieben Patienten > 350 cm³. Interessanterweise hat sich bei keinem dieser Patienten der Schwerpunkt des CTV so stark bewegt, dass die Grenze des Sicherheitssaumes überschritten wurde.

Das Rektumvolumen der Patienten 2, 5, 11, 13, 15, 17 (30%) schwankte während der Strahlentherapie in einem Bereich von $> 100 \text{ cm}^3$ bei einer medianen Spannweite des Patientenkollektives von $51,8 \text{ cm}^3$. Bei insgesamt vier Patienten, nämlich den Patienten 5, 13, 15, 17, hat sich die Prostata während der Therapie außerhalb des PTV bewegt. Der allgemeine Konsens in der Literatur über die interfraktionelle Bewegung der Prostata war, dass eine rektale Füllung eine größere Auswirkung auf die Prostatabewegung hat als eine Blasenfüllung (Roeske *et al.*, 1995; Melian *et al.*, 1997; Antolak *et al.*, 1998). Antolak *et al.* berichteten bereits 1998, dass die Prostataverschiebung nicht signifikant mit dem Harnblasenvolumen, jedoch signifikant mit dem Volumen des Rektums korreliert (Antolak *et al.*, 1998). Trotz des Einsatzes einer bildgeführten Strahlentherapie kann die Füllung des Rektums die Bestrahlungsdosen und die daraus resultierenden Toxizitäten sowie die Prostatabewegung erheblich beeinflussen (Sripadam *et al.*, 2009).

Bei keinem der Patienten mit einer akuten Toxizität Grad 2 wurde eine Bewegung des Prostataschwerpunktes $\geq 0,8$ bzw. $\geq 0,6$ cm gemessen.

Patient 12 ist der einzige Patient mit einer Spättoxizität und einer relevanten Verschiebung der Prostata während der Therapie, das CTV der beiden anderen Patienten mit Spättoxizitäten wurde stets durch das PTV abgedeckt. Die gastrointestinale Spättoxizität des Patienten 12 deckt sich gut mit der anterioren Bewegung der Prostata, sodass man hier eine zu hohe Strahlenbelastung des Rektums annehmen könnte. Allerdings fand diese relevante Bewegung nur an einem einzigen Bestrahlungstag statt, was die Verschiebung mit einer einmaligen zu hohen Strahlenbelastung als alleinige Erklärung der Spättoxizität unwahrscheinlich macht.

Dem klinischen Zielvolumen (CTV) wird, vor allem um diesen interfraktionellen Prostataverschiebungen gerecht zu werden, ein Sicherheitssaum hinzugefügt, welches als Planungszielvolumen (PTV) bezeichnet wird. Ein größerer Abstand zwischen CTV und PTV führt hierbei zur Bestrahlung von mehr Normalgewebe.

Der in dieser Arbeit verwendete Sicherheitssaum (PTV) beträgt $0,8$ cm, im dorsalen Bereich in Angrenzung an das Rektum $0,6-0,7$ cm.

Im Allgemeinen ist die Bestimmung der richtigen Größe des PTV, vor allem aber des posterioren PTV-Bereiches ein Problem. Angesichts der Tatsache, dass die Prostatakarzinome häufig posterior im peripheren Prostatabereich lokalisiert sind (Greene *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 2000), würde ein kleineres PTV in Kombination mit einer relevanten Prostataverschiebung im Vergleich zum Planungs-CT das Risiko einer Unterdosierung des Tumors erhöhen. Andererseits sind größere Sicherheitssäume auch mit einer höheren Dosis und einem erhöhten Risiko einer Organtoxizität verbunden (Schultheiss *et al.*, 1997; Jackson *et al.*, 2001). Diese Arbeiten haben zwar ein Patientenkollektiv, welches mittels einer 3D-konformen Bestrahlungstechnik bestrahlt wurde, untersucht, dennoch gilt der Zusammenhang

zwischen erhöhter Bestrahlungsdosis und erhöhten Toxizitätsrisiken für alle Bestrahlungstechniken. Ein Saum von mindestens 1 cm in kranio-kaudaler und antero-posteriorer Richtung wurde von Antolak et al. empfohlen, um eine komplette CTV-Abdeckung durch das PTV in 95% der Fälle zu gewährleisten (Antolak *et al.*, 1998). Oates et al. konnten jedoch zeigen, dass trotz IGRT die PTV-Größe von 6 mm im posterioren Bereich und 1 cm in allen anderen Richtungen bei der Prostatabestrahlung bei einigen Patienten, vor allem mit großer Prostata, nicht ausreichend ist (Oates *et al.*, 2017). Bei einigen Patienten ist dieser Sicherheitssaum jedoch mehr als ausreichend und könnte sogar zum Teil verkleinert werden.

Die Einführung der bildgeführten Strahlentherapie ermöglichte eine Reduzierung der Größe des PTV ohne das progressionsfreie Überleben oder die Rate an Spättoxizitäten negativ zu beeinflussen (Nijkamp *et al.*, 2008; Crehange *et al.*, 2012; Maund *et al.*, 2014). Van Haaren et al. haben gezeigt, dass ohne eine bildgeführte Lageüberprüfung und -korrektur der Prostata Sicherheitssäume von 8 mm nicht ausreichend wären, um die Positionsabweichungen während der IMRT zu berücksichtigen (van Haaren *et al.*, 2009). Maund et al. konnten in einer Arbeit zeigen, dass die Sicherheitssäume durch eine bildgeführte Strahlentherapie auf 3 mm verkleinert werden können, ohne die Tumorkontrolle zu beeinträchtigen, dafür aber die rektalen Toxizitäten zu senken (Maund *et al.*, 2014). Weitere Studien sind in der Literatur zu finden, die zeigen, dass die tägliche bildgeführte Lagekorrektur der Prostata die CTV-Abdeckung verbessert und die Bestrahlungsdosis des Rektums reduziert, wobei sogar eine Verkleinerung des PTV auf 5 mm in Betracht gezogen werden könnte (Ariyaratne *et al.*, 2016; de Crevoisier *et al.*, 2018). Im Gegensatz hierzu konnten Oates et al. jedoch zeigen, dass trotz IGRT die PTV-Größe von 6 mm im posterioren Bereich und 1 cm in allen anderen Richtungen bei der Prostatabestrahlung bei einigen Patienten nicht ausreichend ist (Oates *et al.*, 2017).

Diese Beobachtung deckt sich mit den Daten aus dieser Arbeit: Trotz des Einsatzes einer täglichen Bildführung fand in 84 Fraktionen (13,8%) eine relevante Prostataverschiebung über das PTV hinaus statt, sodass die Prostata nicht in jeder Fraktion die volle Bestrahlungsdosis erhielt.

Insgesamt befindet sich in dieser Arbeit die mediane Schwerpunktbewegung des CTV der Prostata innerhalb des Sicherheitssaumes von 8 mm beziehungsweise im dorsalen Bereich innerhalb von 6-7 mm. Eine Verkleinerung des PTV könnte sicherlich in lateraler Richtung erfolgen, da hier die maximale Verschiebung 0,38 cm bei einem Median von -0,01 cm betrug.

Eine Verkleinerung des PTV auf der kranio-kaudalen und anterior-posterioren Achse ist nicht empfehlenswert, da die Volumenschwankungen und Positionsverschiebungen des CTV während der Strahlentherapie mit dem aktuellen Sicherheitsraum nicht vollständig berücksichtigt werden.

Diese Arbeit zeigt, dass die bisherigen Sicherheitssäume nicht ausnahmslos für alle Patienten geeignet sind und bei einigen Patienten vergrößert werden müssten, bei einem Teil der Patienten jedoch sogar verkleinert werden könnten. Insgesamt könnte ein individualisierter Ansatz zum Festlegen dieser Säume von Vorteil sein.

Insgesamt ist eine Methode zur Reproduktion der Prostataposition erforderlich, um eine konstante Abdeckung des CTV zu gewährleisten und gleichzeitig die gefährdeten Organe zu schonen.

4.4 Limitation

Einige Faktoren limitieren diese Arbeit. Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie, in der keine Randomisierung stattfand und Patienten mit unterschiedlichen Therapiekonzepten und Parametern, wie z.B. Gleason-Score, TNM-Klassifikation und Alter betrachtet wurden. Hierbei ist zu bedenken, dass diese Faktoren eher wenig Einfluss auf die Füllzustände der Organe während der Strahlentherapie haben, weswegen die Patienten trotz dieser Unterschiede für diese Arbeit vergleichbar sind.

Weiterhin war das Follow-up mit 25 Monaten im Vergleich zur Literatur eher kurz, weshalb die Spättoxizitäten und Rezidivraten unter diesen Umständen nur vorsichtig und vorläufig interpretiert werden können (Zeleftsky *et al.*, 2012; Detti *et al.*, 2019; Schiller *et al.*, 2019).

Die Konturierungen der Risikoorgane und der Prostata erfolgten manuell, was eine gewisse Quelle für Fehler sein könnte. Zusätzlich erschwerten die teilweise schlechte Qualität der CBCT und auch Artefakte die Konturierung der Organe. Die Qualität war dennoch ausreichend, um die Organe zuverlässig zu konturieren. Das konturierte Prostatavolumen der Patienten schwankte nur wenig, im Median lag die Schwankungsbreite des Prostatavolumens von allen Patienten bei $28,2 \text{ cm}^3$, was für eine gleichmäßige Konturierung spricht.

Die Konturierung in den CBCT für diese Arbeit erfolgte nur von einer Person, die Organe in den Planungs-CT wurden im Gegensatz dazu von verschiedenen Strahlentherapeuten konturiert. Dadurch könnten sich minimale Unterschiede bei den Konturierungen und Volumina ergeben, was sich auf den Vergleich der Ergebnisse auswirken kann.

Zu bedenken ist außerdem, dass die Nachsorge durch verschiedene Ärzte der Abteilung erfolgte, was leichte Differenzen in der Beurteilung der Toxizitäten als Folge haben könnte. Die Anamnese und Untersuchung erfolgt nach einem standardisierten Vorgehen, es wurden jedoch nicht bei jeder Nachsorgeuntersuchung explizit die Ausprägungsgrade notiert. Durch die retrospektive Erfassung in Graden kann es zu Abweichungen zwischen Toxizitätsgrad und tatsächlichem klinischen Zustand kommen.

Das Patientenkollektiv mit 20 Patienten ist zudem nicht groß genug, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Dennoch ermöglicht diese Untersuchung erste Einblicke und

lässt Tendenzen erkennen, weshalb eine umfassendere, prospektive Studie mit einem größeren Patientengut empfohlen wird, um die Parameter, welche die Prostata signifikant verschieben, zu identifizieren um damit dann letztlich eine Verkleinerung des PTV zu erreichen.

4.5 Fazit

In der vorliegenden Arbeit ist zu erkennen, dass die interfraktionellen Organvolumina während der Strahlentherapie deutlichen Schwankungen ausgesetzt sind, wobei das Harnblasevolumen hier den größten Schwankungen unterliegt. Ein Zusammenhang zwischen den Akut- und Spättoxizitäten und den Volumenschwankungen konnte nicht hergestellt werden. In dieser Arbeit befindet sich die mediane Schwerpunktsbewegung des CTV der Prostata erfreulicherweise innerhalb des Sicherheitssaumes von 8 mm beziehungsweise im dorsalen Bereich innerhalb von 6-7 mm. In insgesamt 84 Fraktionen (13,8%) fand jedoch trotz des Einsatzes einer täglichen bildgeführten Strahlentherapie und eines Sicherheitssaumes von bis zu 8 mm eine so relevante Bewegung des Schwerpunktes der Prostata statt, dass die Prostata nicht mehr vollständig im PTV lag und nicht in jeder Fraktion mit der richtigen Dosis bestrahlt wurde. Zum Teil war dies durch interfraktionelle Schwankungen der Organvolumina bedingt, zum Teil jedoch auch durch deutliche abweichende Organvolumina der täglichen CBCT im Vergleich zum Planungs-CT. Durch standardisierte, strenge Protokolle mit genauen Angaben zum Trink- und Essens- sowie zum Toilettenverhalten unmittelbar vor der Bestrahlung könnten die interfraktionellen Volumenschwankungen der Organe kleiner gehalten werden. Zudem sollte auf eine Kongruenz der Organvolumina des Planungs-CT und der Organvolumina der täglichen Fraktionen geachtet werden, da es hier zum Teil zu großen Abweichungen kam. Mittels Sonographie könnte z.B. täglich das korrekte Volumen der Harnblase, welcher in dieser Arbeit den größten Schwankungen unterlegen war, schnell und unkompliziert überprüft werden.

Diese Arbeit zeigt, dass die bisherigen Sicherheitssäume aufgrund der Schwerpunktsbewegungen des CTV der Prostata nicht ausnahmslos für alle Patienten geeignet sind und bei einigen Patienten vergrößert werden müssten, bei einem Teil der Patienten jedoch sogar verkleinert werden könnten. Eine Verkleinerung des PTV könnte hier sicherlich in lateraler Richtung erfolgen, eine Verkleinerung des PTV auf der kranio-kaudalen und anterior-posterioren Achse ist nicht empfehlenswert, da die Volumenschwankungen und Positionsverschiebungen des CTV während der Strahlentherapie mit dem aktuellen Sicherheitsraum nicht vollständig berücksichtigt werden.

Insgesamt könnte ein individualisierter Ansatz mit weiterhin durchgeführter täglicher Bildführung und Anpassung der Bestrahlungspläne mit individueller Festlegung dieser Sicherheitssäume von Vorteil sein. Hier könnte eine Methode zur Reproduktion der Prostataposition hilfreich sein, um eine konstante Abdeckung des CTV zu gewährleisten und gleichzeitig die gefährdeten Organe zu schonen.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Ein herausfordernder Aspekt in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist die Prostatabewegung zwischen den täglichen Bestrahlungsfractionen, die hauptsächlich durch die Schwankungen der Blasen- und Rektumfüllung beeinflusst wird. Mittels der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) werden für die Reproduzierbarkeit der Bestrahlung vor jeder Therapiesitzung die exakte Lagerung des Patienten und die Position des Tumors kontrolliert, um eine optimale Tumorkontrolle und minimale Toxizität des Normalgewebes zu erreichen. In dieser Arbeit wurden die interfraktionellen Volumenänderungen von Harnblase, Rektum und Prostata sowie die Verschiebungen der Prostataschwerpunkte untersucht und überprüft, ob die Prostatabewegung innerhalb des PTV stattfindet und ob eine eventuelle Verkleinerung dieses Saumes möglich wäre, um gesundes Gewebe zu schonen und so die Häufigkeit und Schwere von Toxizitäten zu senken.

Material und Methoden:

Auf den vor jeder Bestrahlungssitzung erhobenen CBCT von 20 Patienten, die am UKE aufgrund eines Prostatakarzinoms eine perkutane Bestrahlung erhalten haben, wurden retrospektiv für jeden Patienten die Prostata, das Rektum und die Harnblase manuell konturiert und mithilfe der Software Eclipse™ die Organvolumina der CBCT und des Planungs-CT sowie die Schwerpunktverschiebungen der Prostata im Vergleich zum Planungs-CT berechnet und deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse:

Das Harnblasenvolumen unterlag den größten Schwankungen im Vergleich zu Rektum und Prostata in den 607 konturierten CBCT der 20 Patienten. Im Median lag die Spannweite des Harnblasenvolumens aller Patienten bei 241,6 cm³. Die größte Schwankungsbreite des Harnblasenvolumens eines Patienten über die gesamte Bestrahlung betrug 575,5 cm³. Die kleinste Spannweite eines Patienten lag bei 107,5 cm³. Die mediane Schwankungsbreite des Rektumvolumens betrug 51,8 cm³. Die Spannweite des Rektumvolumens lag bei 50% der Patienten zwischen 40 und 97,8 cm³. Der Mittelwert der Spannweiten der Prostatavolumina lag bei 30,4 cm³. Bei 50% der Patienten lag die Spannweite des Prostatavolumens zwischen 24,5 und 33,7 cm³.

Die mediane Schwerpunktverschiebung der Prostata (± 1 Standardabweichung) für das gesamte Kollektiv betrug $-0,01 \pm 0,09$ cm, $0,09 \pm 0,41$ cm und $-0,08 \pm 0,3$ cm in links-rechts,

posterior-anteriorer und kranio-kaudaler Richtung. Die mediane Spannweite der Prostatbewegung auf der Y-Achse lag bei 0,94 cm. Akut- und Spättoxizitäten während bzw. nach der Bestrahlung traten jeweils in den Schweregraden 0-2 auf.

Diskussion:

In insgesamt 84 Fraktionen (13,8%) fand eine so relevante Bewegung des Schwerpunktes der Prostata statt, dass die Prostata nicht mehr vollständig im PTV lag und nicht in jeder Fraktion mit der richtigen Dosis bestrahlt wurde. Zum Teil war dies durch interfraktionelle Schwankungen der Organvolumina bedingt, wobei das Harnblasenvolumen den größten Schwankungen unterliegt, zum Teil jedoch auch durch deutliche abweichende Organvolumina der täglichen CBCT im Vergleich zum Planungs-CT. Ein Zusammenhang zwischen den Akut- und Spättoxizitäten und den Volumenschwankungen konnte nicht hergestellt werden. Durch standardisierte Protokolle zum Trink- und Essensverhalten könnten die interfraktionellen Volumenschwankungen der Organe kleiner gehalten werden. Zudem sollte auf eine Kongruenz der Organvolumina des Planungs-CT und der Organvolumina der täglichen Fraktionen geachtet werden.

Die bisherigen Sicherheitssäume sind aufgrund der individuellen Schwerpunktsbewegungen des CTV der Prostata nicht ausnahmslos für alle Patienten geeignet und könnten angepasst werden. Eine Verkleinerung des PTV könnte hier sicherlich in lateraler Richtung erfolgen, eine Verkleinerung des PTV auf der kranio-kaudalen und anterior-posterioren Achse ist nicht empfehlenswert. Insgesamt könnte ein individualisierter Ansatz mit weiterhin durchgeführter täglicher Bildführung und Anpassung der Bestrahlungspläne mit individueller Festlegung dieser Sicherheitssäume von Vorteil sein.

6 Abstract

Introduction:

The movement of the prostate itself during the daily radiating fractions reflects a challenging aspect regarding radiotherapy for prostate cancer, mainly affected by the fluctuations of the rectal and bladder filling. The image guided radiotherapy (IGRT) allows for optimised tumor control and minimal toxicity within the surrounding tissues based on exact patient positioning and tumor localization, which therefore leads to higher reproducibility.

This thesis investigates the interfractional volume changes of the urinary bladder, the rectum, and the prostate, as well as the shifts of the centroid of the prostate. Furthermore, it focuses on whether those prostate movements are within the PTV and if a reduction of the margin can be made to preserve healthy tissue and reduce severe toxic damage.

Material and Methods:

This study included 20 patients suffering from prostate cancer receiving percutaneous radiation at the Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg. Retrospectively, the prostate, the urinary bladder, and the rectum were manually contoured in the CBCT, which were performed daily before every radiation session. After contouring, the organ volumes of the CBCT and planning CT-scan, as well as the prostate's centroid compared to the planning CT, were calculated and descriptively evaluated using Eclipse™ software.

Results:

The volume of the urinary bladder reveals the most prominent fluctuations in comparison to the rectal and prostate volumes measured in 607 contoured CBCT of 20 patients. The median range of volume of the urinary bladder measures 241,6 cm³. The utmost fluctuation of the urinary bladder volume of one patient represented 575,5 cm³. The minor volume range and therefore also the most constant volume was measured at 107,5 cm³.

The median range of rectal volume was 51,8 cm³. The range of the rectal volume was between 40 and 97,8 cm³ in 50% of the patients. The mean range of prostate volumes was 30,4 cm³. In 50% of the patients, the range of the prostate volume was between 24,5 and 33,7 cm³.

The median shift of the prostate's centroid (± 1 standard deviation) for the entire study group represented $-0,01 \pm 0,09$ cm, $0,09 \pm 0,41$ cm and $-0,08 \pm 0,3$ cm from left to right, posterior-anterior as well as craniocaudal direction. In general, the x-axis (left to right) expressed the lowest, whereas the y-axis (posterior-anterior) revealed the greatest shifts during the entire time of radiation. The median range of the prostate movement projected on the y-axis was

0,94 cm. Acute or late onset toxicities during as well as after radiation sessions were rated between 0-2 on the corresponding severity scale.

Discussion:

84 fractions (13,8%) showed a relevant shift within the prostate's centroid overstepping the PTV. Consequently, these fractions did not receive an adequate radiation dose, a result partly owed to the interfractional organ volume changes, most notably the urinary bladder volume changes. Additionally, the daily CBTC organ volumes showed deviating measurements compared to the planned CT-scan. There was no correlation between acute and late onset toxic damage and the change in volume. Standardized protocols for recording drinking and eating habits would possibly minimise the interfractional volume changes of the observed organs. Additionally, the congruity of the planned CT-scan measured organ volumes and the measurement of the daily organ fractions needs to be respected.

The currently used safety margin does not fit all patients due to the individual shift of the CTV of the prostate and therefore needs to be adjusted. A reduction of the PTV in the lateral direction seems reasonable, whereas a reduction on the craniocaudal or anterior-posterior axis is not recommended. Overall, the introduction of an individual-based therapy plan incorporating daily imaging with individual adjustment of the safety margins might present a potential progressive therapy method with a clear benefit for the patient.

7 Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADT	Androgen-Deprivations-Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAP	Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer
CBCT	Cone Beam Computertomografie
CT	Computertomographie
CTC-Score	Common Toxicity Criteria Score
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CTV	Clinical Target Volume
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	European randomized screening for prostate cancer
GnRH	Gonadotropin-releasing-hormone
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-Guided-Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie/Intensity-Modulated-Radiotherapy
ISUP	International Society of Urological Pathology
KOF	Körperoberfläche
LDR	Low-Dose-Rate
mpMRT	Multiparametrische Prostata-Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
PEG	Polyethylenglycol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen

TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union for International Cancer Control
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
USA	United States of America, Vereinigten Staaten von Amerika

8 Literaturverzeichnis

Abuzallouf, S., Dayes, I. and Lukka, H. (2004) 'Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature', *Journal of Urology*. Jun; 171(6 Pt 1), 2122-7.

Al-Mamgani, A. *et al.* (2008) 'Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 72(4), 980–988.

Antolak, J. A. *et al.* (1998) 'Prostate target volume variations during a course of radiotherapy', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier, 42(3), 661–672.

Ariyaratne, H. *et al.* (2016) 'Image-guided radiotherapy for prostate cancer with cone beam CT: dosimetric effects of imaging frequency and PTV margin', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 121(1), 103–108.

Baxter, N. N. *et al.* (2005) 'Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study', *Gastroenterology*. Apr; 128(4), 819–824.

Beckendorf, V. *et al.* (2004) 'The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: Feasibility and acute toxicity', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 60(4), 1056–1065.

Becker-Schiebe, M. *et al.* (2016) 'Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy', *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. Elsevier, 21(3), 188–194.

Benninghoff, A. and Drenckhahn, D. (2003) *Anatomie / Bd. 1, Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. 16. Auflag. München: Urban&Fischer.

Bray, F. *et al.* (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. American Cancer Society, 68(6), 394–424.

Brenner, D. J. *et al.* (2000) 'Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery', *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 88(2), 398–406.

Bundesausschuss, Gemeinsamer. (2018) 'Krebsfrüherkennungs-Richtlinie', *Bundesanzeiger*, B3, 23.

Carillo, V. *et al.* (2014) 'Relationships between bladder dose–volume/surface histograms and acute urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 111(1), 100–105.

Catalona, W. J. *et al.* (1994) 'Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men', *Journal of Urology*, 151(5), 1283–1290.

Chen, M. E. *et al.* (2000) 'Detailed mapping of prostate carcinoma foci', *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 89(8), 1800–1809.

Chen, Z. *et al.* (2016) 'Dosimetric impact of different bladder and rectum filling during prostate cancer radiotherapy', *Radiation Oncology*. BioMed Central, 11(1), 103.

Christiansen, H. and Bremer, M. (2018) *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. 6. Auflage, Berlin: lehmanns media.

Cox, J. D., Stetz, J. and Pajak, T. F. (1995) 'Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 31(5), 1341–1346.

Crehan, G. *et al.* (2012) 'Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 103(2), 244–246.

de Crevoisier, R. *et al.* (2018) 'Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc., 102(5), 1420–1429.

D'Amico, A. V. *et al.* (1998) 'Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer', *Journal of the American Medical Association*. 280(11), 969–974.

Dennis, L. K. and Dawson, D. V (2002) 'Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer', *Epidemiology*, 13(1), 72–79.

Dennis, L. K., Lynch, C. F. and Torner, J. C. (2002) 'Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer', *Urology*. Elsevier, 60(1), 78–83.

Deti, B. *et al.* (2019) 'High-dose intensity-modulated radiation therapy as primary treatment of prostate cancer: genitourinary/gastrointestinal toxicity and outcomes, a single-institution experience', *Radiologia Medica*. Springer Milan, 124(5), 422–431.

Donovan, J. L. *et al.* (2016) 'Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer.', *The New England journal of medicine*. 375(15), 1425–1437.

Drost, F.-J. H. *et al.* (2019) 'Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 25;4(4):CD012663.

Epstein, J. I. *et al.* (2015) 'The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma', *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244–252.

Etminan, M., Takkouche, B. and Caamano-Isorna, F. (2004) 'The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research, 13(3), 340–345.

Franiel, T. *et al.* (2021) 'mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol', *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 193(7), 763–776.

Gill, S. *et al.* (2011) 'Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy.', *Radiation oncology (London, England)*. BioMed Central, 6, 145.

Greene, D. R. *et al.* (1991) 'Relationship between Clinical Stage and Histological Zone of Origin in Early Prostate Cancer: Morphometric Analysis', *British Journal of Urology*. 68(5), 499–509.

Grün, A. *et al.* (2018) 'Impact of bladder volume on acute genitourinary toxicity in intensity modulated radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer', *Strahlentherapie und Onkologie*. 195(6):517-525.

van Haaren, P. M. A. *et al.* (2009) 'Influence of daily setup measurements and corrections on the estimated delivered dose during IMRT treatment of prostate cancer patients', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 90(3), 291–298.

Hamdy, F. C. *et al.* (2016) '10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 375(15), 1415–1424.

Hatton, J. A. *et al.* (2011) 'Does the planning dose–volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 98(2), 162–168.

Hemminki, K. (2012) 'Familial risk and familial survival in prostate cancer', *World Journal of Urology*. Springer-Verlag, 30(2), 143–148.

Heng, S., Low, S. and Sivamany, K. (2015) 'The influence of the bowel and bladder preparation protocol for radiotherapy of prostate cancer using kilo-voltage cone beam CT: Our experience', *Indian Journal of Cancer*. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd., 52(4), 639-644.

Holden, L. *et al.* (2014) 'Timing Variability of Bladder Volumes in Men Receiving Radiotherapy to the Prostate', *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. Elsevier, 45(1), 24–30.

Huang, T.-C. *et al.* (2015) 'Fractionated changes in prostate cancer radiotherapy using cone-beam computed tomography', *Medical Dosimetry*. Pergamon, 40(3), 222–225.

Hynds, S. *et al.* (2011) 'Assessing the daily consistency of bladder filling using an ultrasonic Bladderscan device in men receiving radical conformal radiotherapy for prostate cancer.', *The British journal of radiology*. British Institute of Radiology, 84(1005), 813–8.

ICRU (1993) *ICRU report Vol. 50*. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (ICRU report 50). *Journal of ICRU*, 357-360.

ICRU (1999) *ICRU report Vol. 62*. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50).

Jackson, A. *et al.* (2001) 'Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose–volume histograms', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 49(3), 685–698.

James, N. D. *et al.* (2016) 'Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial.', *Lancet (London, England)*. Elsevier, 387(10024), 1163–77.

Johns, L. E. and Houlston, R. S. (2003) 'A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk.', *BJU international*, 91(9), 789–94.

King, B. L. *et al.* (2011) 'Electromagnetic transponders indicate prostate size increase followed by decrease during the course of external beam radiation therapy.', *International journal of radiation oncology, biological, physics*. Elsevier, 79(5), 1350–1357.

Kupelian, P. A. *et al.* (2006) 'Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 66(3), 876–882.

Langen, K. and Jones, D. T. (2001) 'Organ motion and its management', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 50(1), 265–278.

Lee, H. Y. *et al.* (2009) 'Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer.', *Korean journal of radiology*. Korean Society of Radiology, 10(3), 244–51.

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (2021) 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 6.0, 2021 AWMF, (Mai).

van Lin, E. N. J. T. *et al.* (2005) 'The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: A comparative study', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier, 61(1), 278–288.

Lips, I. M. *et al.* (2008) 'High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients.', *Radiation oncology (London, England)*. BioMed Central, 3, 15.

Maggio, A. *et al.* (2017) 'Impact of a rectal and bladder preparation protocol on prostate cancer outcome in patients treated with external beam radiotherapy', *Strahlentherapie und Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg, 193(9), 722–732.

Mah, D. *et al.* (2002) 'Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier, 54(2), 568–575.

Manikandan, R. *et al.* (2007) 'Routine Use of Magnetic Resonance Imaging in the Management of T_{1c} Carcinoma of the Prostate: Is It Necessary?', *Journal of Endourology*. 21(10), 1171–1174.

Maund, I. F. *et al.* (2014) 'Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction.', *The British journal of radiology*. British Institute of Radiology, 87(1044), 20140459.

De Meerleer, G. *et al.* (2004) 'Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: Acute toxicity in 114 patients', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier, 60(3), 777–787.

Melian, E. *et al.* (1997) 'Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning.', *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Elsevier, 38(1), 73–81.

Merrill, R. M. and Sloan, A. (2012) 'Risk-adjusted incidence rates for prostate cancer in the United States', *The Prostate*. John Wiley & Sons, Ltd, 72(2), 181–185.

Michel, M. S. *et al.* (2016) *Die Urologie*. 1. Auflage, Edited by M. Wirth. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Morton, R. A. (1994) 'Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men', *Urology*, 44(5), 637–645.

Mullaney, L. *et al.* (2018) 'A comparison of bladder volumes based on treatment planning CT and BladderScan® BVI 6100 ultrasound device in a prostate radiation therapy population', *The British Journal of Radiology*. The British Institute of Radiology., 91(1091), p. 20180160.

Mullaney, L. M. *et al.* (2014) 'A randomized trial comparing bladder volume consistency during fractionated prostate radiation therapy', *Practical Radiation Oncology*. Elsevier, 4(5), e203–e212.

Naji, L. *et al.* (2018) 'Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis', *Annals of Family Medicine*, 149–154.

Nakamura, N. *et al.* (2010) 'Variability in bladder volumes of full bladders in definitive radiotherapy for cases of localized prostate cancer.', *Strahlentherapie und Onkologie*. 186(11), 637–42.

Nathoo, D. *et al.* (2018) 'A Feasibility Study on the Role of Ultrasound Imaging of Bladder Volume as a Method to Improve Concordance of Bladder Filling Status on Treatment with Simulation', *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. Elsevier Inc, 49(3), 277–285.

NCI (2017) 'Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)'. Version 5. Published: November, 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.

Nijkamp, J. *et al.* (2008) 'Adaptive Radiotherapy for Prostate Cancer Using Kilovoltage Cone-Beam Computed Tomography: First Clinical Results', *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier, 70(1), 75–82.

O'Brien, P. C. *et al.* (2002) 'Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial—Trans-Tasman Radiation Oncology Group', *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier, 54(2), 442–449.

O'Doherty, Ú. M. *et al.* (2006) 'Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 79(3), 335–340.

Oates, R. *et al.* (2017) 'Geographical miss of the prostate during image-guided radiotherapy with a 6-mm posterior expansion margin.', *Journal of medical radiation sciences*. Wiley-Blackwell, 64(2), 97–105.

Padhani, A. R. *et al.* (1999) 'Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI', *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier, 44(3), 525–533.

Pang, E. P. P. *et al.* (2018) 'Reduction of intra-fraction prostate motion – Determining optimal bladder volume and filling for prostate radiotherapy using daily 4D TPUS and CBCT', *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*. Elsevier, 5, 9–15.

Park, S. S. *et al.* (2012) 'Adaptive Image-Guided Radiotherapy (IGRT) Eliminates the Risk of Biochemical Failure Caused by the Bias of Rectal Distension in Prostate Cancer Treatment Planning: Clinical Evidence', *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier, 83(3), 947–952.

Pederson, A. W. *et al.* (2012) 'Late Toxicity After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An Exploration of Dose–Volume Histogram Parameters to Limit Genitourinary and Gastrointestinal Toxicity', *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier, 82(1), 235–241.

Pinkawa, M., Fishedick, K., *et al.* (2006) 'Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer - Impact of bladder volume', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64(3), 835–841.

Pinkawa, M., Asadpour, B., *et al.* (2006) 'Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier, 64(3), 856–861.

Pollack, A. *et al.* (2000) 'Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 18(23), pp. 3904–3911.

Reddy, N. M. S. *et al.* (2009) 'Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRT', *Medical Physics*, 36(12), 5604–5611.

Robert-Koch-Institut (2017) 'Krebs in Deutschland für 2013 / 2014', 11. ed., Berlin.

Roeske, J. C. *et al.* (1995) 'Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Elsevier, 33(5), 1321–1329.

Sakr, W. A. *et al.* (1993) 'The Frequency of Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Prostate in Young Male Patients', *The Journal of Urology*. 150(2), 379–385.

Sauer, R. (2010) *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Schiller, K. *et al.* (2019) 'Definitive, intensity modulated tomotherapy with a simultaneous integrated boost for prostate cancer patients – Long term data on toxicity and biochemical control', *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. Elsevier, 24(4), 315–321.

Schmelz, H.-U., Sparwasser, C. and Weidner, W. (2014) *Facharztwissen Urologie*. Edited by H.-U. Schmelz, C. Sparwasser, and W. Weidner. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Schultheiss, T. E. *et al.* (1997) 'Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 37(1), 3–11.

Sripadam, R. *et al.* (2009) 'Rectal motion can reduce CTV coverage and increase rectal dose during prostate radiotherapy: A daily cone-beam CT study', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 90(3), 312–317.

Tsang, Y. M. and Hoskin, P. (2017) 'The impact of bladder preparation protocols on post treatment toxicity in radiotherapy for localised prostate cancer patients', *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*. Elsevier, 3–4, 37–40.

Vargas, C. *et al.* (2005) 'Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier, 62(5), 1297–1308.

Wannenmacher, M., Wenz, F. and Debus, J. (2013) *Strahlentherapie*. 2. Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Welsch, U. (2010) *Lehrbuch Histologie*. 3. Auflage. München: Elsevier.

Wertz, K., Siler, U. and Goralczyk, R. (2004) 'Lycopene: Modes of action to promote prostate health', *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Academic Press, 430(1), 127–134.

Wittekind, C. (2010) *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH.

Wittekind, C., Asamura, H. and Sobin, Leslie H. (2014) *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours*. 6. Edited by Ch. Wittekind, H. Asamura, and L. H. Sobin. 6th edition Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

Wortel, R. C. *et al.* (2016) 'Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier, 95(2), 680–689.

Xu, N., Rossi, P. J. and Jani, A. B. (2011) 'Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer.', *American journal of clinical oncology*, 34(1), 11–5.

Yu, T. *et al.* (2016) 'The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures.', *PloS one*. Public Library of Science, 11(5), e0154499.

Zeegers, M. P. A., Jellema, A. and Ostrer, H. (2003) 'Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma', *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 97(8), 1894–1903.

Zelefsky, M. J. *et al.* (1999) 'Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy', *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 50(2), 225–234.

Zelefsky, M. J. *et al.* (2001) 'High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer', *Journal of Urology*. Lippincott Williams and Wilkins, 166(3), 876–881.

Zelefsky, M. J. *et al.* (2002) 'High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 53(5), 1111–1116.

Zelefsky, M. J. *et al.* (2006) 'Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer', *Journal of Urology*, 176(4), 1415–1419.

Zelefsky, M. J. *et al.* (2008) 'Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 70(4), 1124–1129.

Zelefsky, M. J. *et al.* (2012) 'Improved Clinical Outcomes With High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared With Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer', *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier, 84(1), 125–129.

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (Robert-Koch-Institut, 2017).	8
Abbildung 2: Gleason-Score des Prostatakarzinoms modifiziert nach ISUP (Epstein et al., 2015).	17
Abbildung 3: Darstellung der für die Bestrahlungsplanung erforderlichen Volumenbegriffe.	23
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung eines Transversalschnittes auf Höhe der Capita femorum.....	34
Abbildung 5: Darstellung der Voluminaspannweiten von Harnblase, Rektum und Prostata aller Patienten über alle Bestrahlungssitzungen.	40
Abbildung 6: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 1 über alle Bestrahlungssitzungen.	41
Abbildung 7: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 2 über alle Bestrahlungssitzungen.	42
Abbildung 8: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 3 über alle Bestrahlungssitzungen.	43
Abbildung 9: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 4 über alle Bestrahlungssitzungen.	44
Abbildung 10: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 5 über alle Bestrahlungssitzungen.	45
Abbildung 11: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 6 über alle Bestrahlungssitzungen.	46
Abbildung 12: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 7 über alle Bestrahlungssitzungen.	47

Abbildung 13: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 8 über alle Bestrahlungssitzungen.	48
Abbildung 14: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 9 über alle Bestrahlungssitzungen.	49
Abbildung 15: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 10 über alle Bestrahlungssitzungen.	50
Abbildung 16: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 11 über alle Bestrahlungssitzungen..	51
Abbildung 17: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 12 über alle Bestrahlungssitzungen.	52
Abbildung 18: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 13 über alle Bestrahlungssitzungen.	53
Abbildung 19: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 14 über alle Bestrahlungssitzungen.	54
Abbildung 20: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 15 über alle Bestrahlungssitzungen.	55
Abbildung 21: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 16 über alle Bestrahlungssitzungen.	56
Abbildung 22: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 17 über alle Bestrahlungssitzungen.	57
Abbildung 23: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 18 über alle Bestrahlungssitzungen..	58
Abbildung 24: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 19 über alle Bestrahlungssitzungen.	59

Abbildung 25: Darstellung der Volumina von Prostata, Rektum und Harnblase für Patient 20 über alle Bestrahlungssitzungen.	60
Abbildung 26: Darstellung der Verhältnisse vom medianen Harnblasenvolumen während der Therapie zum Planungs-Volumen der Harnblase.	61
Abbildung 27: Darstellung der Harnblasenvolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzungen.	61
Abbildung 28: Darstellung der Harnblasenvolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen.	62
Abbildung 29: Darstellung der Rektumvolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzungen.	62
Abbildung 30: Darstellung der Rektumvolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen.	63
Abbildung 31: Darstellung der Prostatavolumina der Patienten 1-10 über alle Bestrahlungssitzungen.	63
Abbildung 32: Darstellung der Prostatavolumina der Patienten 11-20 über alle Bestrahlungssitzungen.	64
Abbildung 33: Darstellung der Spannweiten der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse aller Patienten über alle Bestrahlungssitzungen.....	65
Abbildung 34: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 1-3 über alle Bestrahlungssitzungen.....	66
Abbildung 35: Beispielhafte Darstellung des Sagittalschnittes von Patient 4 auf Höhe des Os Sacrum.	67
Abbildung 36: Darstellung der Schwerpunktbewegung der Prostata auf der X-, Y- und Z-Achse der Patienten 4-6 über alle Bestrahlungssitzungen.....	68

Abbildung 37: Darstellung der Schwerpunktbe- wegung der Prostata auf der X-, Y- und Z- Achse der Patienten 7-9 über alle Bestrahlungssitzungen.....	69
Abbildung 38: Darstellung der Schwerpunktbe- wegung der Prostata auf der X-, Y- und Z- Achse der Patienten 10-12 über alle Bestrahlungssitzungen.....	70
Abbildung 39: Darstellung der Schwerpunktbe- wegung der Prostata auf der X-, Y- und Z- Achse der Patienten 13-15 über alle Bestrahlungssitzungen.....	71
Abbildung 40: Darstellung der Schwerpunktbe- wegung der Prostata auf der X-, Y- und Z- Achse der Patienten 16-18 über alle Bestrahlungssitzungen.....	72
Abbildung 41: Darstellung der Schwerpunktbe- wegung der Prostata auf der X-, Y- und Z- Achse der Patienten 19 und 20 über alle Bestrahlungssitzungen.	73
Tabelle 1: Einteilung des Primärtumors des Prostatakarzinoms (T) (Wittekind, Asamura und Sobin, 2014).	15
Tabelle 2: Einteilung des regionalen Lymphknotenstatus des Prostatakarzinoms (N) (Wittekind, Asamura und Sobin, 2014).	16
Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasen des Prostatakarzinoms (M) (Wittekind, Asamura und Sobin, 2014)..	16
Tabelle 4: UICC Klassifikation des Prostatakarzinoms.	16
Tabelle 5: Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms nach D'Amico.....	18
Tabelle 6: Toxizitätsbewertung nach CTCAE-Einteilung (NCI, 2017).	26
Tabelle 7: Klassifikation von Akuteffekten des Gastrointestinaltraktes nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).	26
Tabelle 8: Klassifikation von Akuteffekten des Urogenitaltraktes nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).	27

Tabelle 9: Klassifikation von Akuteffekten der Haut nach CTCAE Version 5.0 (NCI, 2017).	27
Tabelle 10: Klassifikation von Spättoxizitäten des Gastrointestinaltraktes nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).....	28
Tabelle 11: Klassifikation von Spättoxizitäten des Urogenitaltraktes nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).....	28
Tabelle 12: Klassifikation von Spättoxizitäten der Haut nach RTOG/EORTC (Cox, Stetz und Pajak, 1995).	29
Tabelle 13: Häufigkeiten bezogen auf den Gleason-Score.	37
Tabelle 14: Häufigkeiten bezogen auf das T-Stadium.....	37
Tabelle 15: Häufigkeiten bezogen auf initialen PSA-Wert.	38
Tabelle 16: Häufigkeiten der gesamten Nachsorgezeiträume.....	73
Tabelle 17: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten.....	74
Tabelle 18: Spättoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten.....	75

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im bei der Anfertigung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit einer Promotion im Fach Strahlentherapie.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Frau Dr. Elisabetta Gargioni für eine durchweg exzellente Betreuung und Unterstützung in den letzten Jahren bedanken. Vielen Dank für die sehr gute Zusammenarbeit, die motivierende Begleitung und Dein stets offenes Ohr.

Ich danke Herrn Dr. Rudolf Schwarz für konstruktive Kritik sowie Anregungen und Hilfestellungen. Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für die gute Zusammenarbeit danken.

Zu guter Letzt gilt mein größter Dank meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Sven, Mara und Jana, für die unermüdliche Unterstützung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus.

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: