

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Ambulanzzentrum im Bereich Strahlentherapie

PD Dr. med. Andreas Krüll

## **Tomotherapie des Prostatakarzinoms – Einfluss von Patienten- und Tumorfaktoren sowie Bestrahlungstechnik auf Akuttoxizität, frühe Spättoxizität und die biochemische Rezidivfreiheit**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Sandra Domanski

geboren in Pinneberg

Hamburg 2016

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 16.01.2017**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Cordula Petersen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Hans Heinzer**

**~~Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:~~**

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>                      | <b>7</b>  |
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>                                 | <b>12</b> |
| <b>2.1 Grundlagen .....</b>  | <b>12</b> |
| 2.1.1 Anatomie und Histologie der akzessorischen Genitaldrüsen ..... | 12        |
| 2.1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....                      | 13        |
| 2.1.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms.....                      | 13        |
| 2.1.4 Früherkennungsuntersuchungen .....                             | 14        |
| <b>2.2 Klinik.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2.3 Diagnostik und Einteilung des Prostatakarzinoms .....</b>     | <b>15</b> |
| 2.3.1 Digital-Rektale Untersuchung (DRU) .....                       | 15        |
| 2.3.2 Test auf das prostataspezifische Antigen (PSA) .....           | 16        |
| 2.3.3 Bildgebende Verfahren .....                                    | 16        |
| 2.3.4 Prostatastanzbiopsie.....                                      | 17        |
| 2.3.5 Staging.....   | 17        |
| 2.3.6 Gleason Score .....  | 19        |
| 2.3.7 Risikogruppen nach D'Amico .....                               | 20        |
| <b>2.4 Therapieoptionen und Nachsorge.....</b>                       | <b>21</b> |
| 2.4.1 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms.....        | 21        |
| 2.4.2 Helikale IMRT/ Tomotherapie .....                              | 23        |
| 2.4.3 Toxizität der Strahlentherapie .....                           | 25        |
| 2.4.4 Rezidiv nach Phoenix-Definition.....                           | 28        |
| <b>2.5 Vorgehen und Datengewinnung.....</b>                          | <b>29</b> |
| 2.5.1 Einschlusskriterien .....                                      | 30        |
| 2.5.2 Rekrutierte Patienten .....                                    | 31        |
| <b>2.6 Beschreibung des Patientenkollektivs vor Bestrahlung.....</b> | <b>32</b> |
| 2.6.1 Alter.....   | 32        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.6.2 Gleason-Score .....  | 32        |
| 2.6.3 TNM-Stadium .....  | 32        |
| 2.6.4 Initialer PSA-Wert.....  | 33        |
| 2.6.5 Risikogruppen nach D´Amico.....  | 33        |
| 2.6.6 Hormontherapie .....   | 34        |
| 2.6.7 Transurethrale Resektion (TUR) und Lymphadenektomie .....                      | 34        |
| 2.6.8 Potenz.....  | 34        |
| 2.6.9 Nebendiagnosen .....   | 34        |
| 2.6.10 Patienten mit Totalendoprothese (TEP) der Hüfte .....                         | 35        |
| <b>2.7 Bestrahlungspläne .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>2.8. Dosis-Volumen-Histogramm (DVH).....</b>                                      | <b>36</b> |
| <b>2.9 Statistische Methoden.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>3. ERGEBNISSE.....</b>  | <b>38</b> |
| <b>3.1 Auftreten und Schweregrade von Nebeneffekten.....</b>                         | <b>38</b> |
| 3.1.1 Toxizität <b>aller</b> Patienten .....   | 38        |
| 3.1.2 Toxizität bei Patienten mit einer Gesamtdosis von <b>76 Gy</b> .....           | 39        |
| 3.1.3 Toxizität bei Patienten mit einer Gesamtdosis von <b>80 Gy</b> .....           | 40        |
| 3.1.4 Toxizität bei Patienten <b>mit TEP</b> und <b>einem Bestrahlungsplan</b> ..... | 42        |
| <b>3.2 DVH Parameter .....</b>   | <b>43</b> |
| 3.2.1 DVH Parameter von Patienten mit Beckenbestrahlung.....                         | 43        |
| 3.2.2 DVH Parameter von Patienten mit einem Plan .....                               | 44        |
| 3.2.3 DVH Parameter Vergleiche von Patienten mit und ohne TEP .....                  | 49        |
| <b>3.3 Tumorrelevante Endpunkte .....</b>  | <b>52</b> |
| 3.3.1 Frühes Ansprechen auf die Therapie, Therapieversagen .....                     | 52        |
| 3.3.2 Remission .....  | 52        |
| 3.3.3 Rezidive .....   | 52        |
| 3.3.4 Survival .....   | 52        |
| 3.3.5 PSA-Nadir .....  | 52        |
| 3.3.6 Nachbeobachtungszeit (Follow Up) .....   | 52        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3.4 Univariate Analyse</b> .....  | <b>53</b> |
| 3.4.1 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten eines Rezidivs.....   | 53        |
| 3.4.1.1 Rezidivfreiheit der Gesamtgruppe .....   | 53        |
| 3.4.1.2 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von initialem PSA-Wert.....  | 55        |
| 3.4.1.3 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Gleason-Score .....  | 56        |
| 3.4.1.4 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Risikogruppe nach D´Amico.....   | 57        |
| 3.4.1.5 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von T-Stadium .....  | 58        |
| 3.4.1.6 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis .....  | 59        |
| 3.4.2 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI- Spättoxizität.....  | 59        |
| 3.4.2.1 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 der Gesamtgruppe ..  | 60        |
| 3.4.2.2 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 2 der Gesamtgruppe .....  | 61        |
| 3.4.2.3 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von<br>einer Beckenbestrahlung.....                        | 62        |
| 3.4.2.4 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von<br>vorangegangenen Früheffekte .....                   | 63        |
| 3.4.2.5 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von<br>einer Gesamtdosis $\geq 76$ Gy oder $< 76$ Gy ..... | 64        |
| 3.4.2.6 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von<br>Alter $< 75$ Jahre oder $\geq 75$ Jahre .....       | 65        |
| 3.4.3 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU- Spättoxizität.....  | 65        |
| 3.4.3.1 Entwicklung einer GU- Spättoxizität Grad 1 oder 2 der Gesamtgruppe.  | 66        |
| 3.4.3.2 Entwicklung einer GU-Spät Spättoxizität Grad 2 der Gesamtgruppe ....   | 67        |
| 3.4.3.3 Entwicklung einer GU- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von<br>einer Hormontherapie.....                           | 68        |
| <b>3.5 Multivariate Analyse</b> .....  | <b>68</b> |
| 3.5.1 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten eines Rezidivs.....   | 69        |
| 3.5.2 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI-Akuttoxizität.....   | 69        |
| 3.5.3 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU-Akuttoxizität .....  | 70        |
| 3.5.4 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI-Spättoxizität.....   | 70        |
| 3.5.5 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU-Spättoxizität .....  | 71        |
| <b>3.6 Analyse der DVH Daten</b> .....   | <b>72</b> |
| 3.6.1 DVH und Akuttoxizität .....  | 72        |
| 3.6.2 DVH und Spättoxizität .....  | 72        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>4. DISKUSSION.....</b>   | <b>75</b>  |
| 4.1 Vergleichbarkeit.....   | 75         |
| 4.2 Rezidiv .....   | 78         |
| <b>4.3 Nebeneffekte .....</b>   | <b>82</b>  |
| 4.3.1 Akuttoxizität des Gastrointestinaltraktes .....                 | 82         |
| 4.3.2 Akuttoxizität des Urogenitaltraktes .....                       | 85         |
| 4.3.3 Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes .....                 | 86         |
| 4.3.4 Spättoxizität des Urogenitaltraktes.....                        | 88         |
| <b>4.4 Dosisvolumenhistogramme.....</b>                               | <b>90</b>  |
| 4.4.1 Beckenbestrahlung .....   | 90         |
| 4.4.2 Patienten mit einem Plan (72-76 Gy ohne TEP) .....              | 91         |
| 4.4.3 Patienten mit einer TEP .....                                   | 92         |
| 4.4.4 Toxizität des Gastrointestinal- und des Urogenitaltraktes ..... | 93         |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                       | <b>95</b>  |
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>                                     | <b>99</b>  |
| <b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>                                      | <b>101</b> |
| <b>DANKSAGUNG .....</b>   | <b>109</b> |
| <b>LEBENS LAUF.....</b>   | <b>110</b> |
| <b>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG.....</b>                              | <b>111</b> |

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Die fünf Wachstums- und Differenzierungsmuster nach Gleason (Abbildung entnommen aus Bonkhoff, 2005, S.423) .....                            | 20 |
| Abbildung 2: Erste TomoTherapy® Einheit der Strahlentherapie des UKE .....  | 23 |
| Abbildung 3: Vergleich des Planungs- mit dem Kontroll-CT .....  | 25 |
| Abbildung 4: Tomotherapie-Strategie bei Niedrig-Risiko-Karzinomen.....  | 35 |
| Abbildung 5: Tomotherapie-Strategie bei Intermediär- und Hoch-Risiko-Karzinomen .....   | 35 |
| Abbildung 6: Tomotherapie-Strategie bei Hoch-Risiko-Karzinomen.....   | 36 |
| Abbildung 7: Beispiel-DVH eines mit 72 Gy behandelten Patienten.....  | 37 |
| Abbildung 8 Unterschiede der Dosis-Volumen-Histogramme des Rektums zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte.....  | 49 |
| Abbildung 9: Unterschiede der Dosis-Volumen-Histogramme der Blase zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte .....  | 50 |
| Abbildung 10: Dosisunterschiede in Risikoorganen und PTV zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte.....  | 51 |
| Abbildung 11: Rezidivfreiheit der Gesamtgruppe mit Konfidenzintervall (gestrichelt)54   |    |
| Abbildung 12: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von initialer PSA-Wert-Gruppe (< 10 ng/ml, ≥ 10 ng/ml < 20 ng/ml oder > 20 ng/ml) .....                     | 55 |
| Abbildung 13: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Gleason-Score .....   | 56 |
| Abbildung 14: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Risikogruppe nach D´Amico.....  | 57 |
| Abbildung 15: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von T-Stadium.....  | 58 |
| Abbildung 16: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis.....  | 59 |
| Abbildung 17: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Trakts erlitten hat.....  | 60 |
| Abbildung 18: Anteil der Patienten, der eine Grad 2 Spättoxizität des GI-Trakts erlitten hat.....   | 61 |
| Abbildung 19: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Trakts mit/ohne Beckenbestrahlung erlitten hat.....                       | 62 |
| Abbildung 20: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Trakts in Abhängigkeit von vorangegangenen Früheffekten erlitten hat..... | 63 |
| Abbildung 21: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des GI-Trakts nach einer Gesamtdosis ≥ 76 Gy oder < 76 Gy erlitten hat .....   | 64 |

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 22: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des GI-Trakts in Abhängigkeit von Alter < 75 Jahre oder ≥ 75 Jahre erlitten hat ..... | 65 |
| Abbildung 23: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des Urogenitaltrakts erlitten hat.....  | 66 |
| Abbildung 24: Anteil der Patienten, der eine Grad 2 Spättoxizität des Urogenitaltrakts erlitten hat.....   | 67 |
| Abbildung 25: Anteil der Patienten, der einen Grad 1 oder 2 Späteffekt des GU-Trakts in Abhängigkeit von einer/ keiner Hormontherapie erlitten hat .....         | 68 |
|  |    |
| Tabelle 1: Einteilung des Primärtumors (T) .....   | 18 |
| Tabelle 2: Einteilung des regionären Lymphknotenstatus (N) .....   | 18 |
| Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasen (M).....  | 19 |
| Tabelle 4: Für diese Arbeit modifizierte Risikogruppen nach D'Amico et al.....   | 20 |
| Tabelle 5: Allgemeine Klassifikation der Akuteffekte nach CTC Version 3.0 .....  | 26 |
| Tabelle 6: Klassifikation von Akuteffekte des Gastrointestinaltraktes nach CTC Version 3.0 .....   | 26 |
| Tabelle 7: Klassifikation von Akuteffekte des Urogenitaltrakts nach CTC Version 3.0 .....  | 27 |
| Tabelle 8: Klassifikation von Akuteffekte der Haut nach CTC Version 3.0.....   | 27 |
| Tabelle 9: Klassifikation von Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes nach RTOG/EORTC.....   | 27 |
| Tabelle 10: Klassifikation von Spättoxizität des Urogenitaltrakts nach RTOG/EORTC .....  | 28 |
| Tabelle 11: Klassifikation von Spättoxizität der Haut nach RTOG/EORTC .....  | 28 |
| Tabelle 12: Häufigkeiten bedingt auf Gleason-Score .....   | 32 |
| Tabelle 13: Häufigkeiten bedingt auf T-Stadium.....  | 33 |
| Tabelle 14: Häufigkeiten bedingt auf initialen PSA-Wert .....  | 33 |
| Tabelle 15: Häufigkeiten bedingt auf Bestrahlungsdosen.....  | 36 |
| Tabelle 16: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten .....   | 38 |
| Tabelle 17: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane aller Patienten .....   | 39 |
| Tabelle 18: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 76 Gy .....   | 40 |
| Tabelle 19: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 76 Gy .....   | 40 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 20: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 80 Gy .....         | 41 |
| Tabelle 21: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 80 Gy .....           | 41 |
| Tabelle 22: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei TEP.....  | 42 |
| Tabelle 23: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei TEP .....   | 43 |
| Tabelle 24: DVH Parameter bei Beckenplänen (n = 21).....   | 44 |
| Tabelle 25: DVH Parameter bei einem Plan mit 72 Gy (n = 13) .....  | 45 |
| Tabelle 26: DVH Parameter bei einem Plan mit 72-76 Gy ohne TEP (n = 42) .....                                      | 46 |
| Tabelle 27: DVH Parameter bei einem Plan mit 72-76 Gy mit TEP (n = 5) .....  | 47 |
| Tabelle 28: DVH Parameter bei einem Plan mit 76 Gy mit Boost (n = 34) .....  | 48 |
| Tabelle 29: Häufigkeiten bedingt auf PSA-Nadir .....   | 52 |
| Tabelle 30: Faktoren, die das Auftreten eines Rezidivs beeinflussen.....   | 53 |
| Tabelle 31: Faktoren, die das Auftreten einer GI- Spättoxizität beeinflussen .....                                 | 60 |
| Tabelle 32: Faktoren, die das Auftreten einer GU- Spättoxizität beeinflussen.....                                  | 66 |
| Tabelle 33: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten eines Rezidives beeinflussen (Cox).....              | 69 |
| Tabelle 34: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GI-Akuttoxizität beeinflussen .....            | 70 |
| Tabelle 35: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GU-Akuttoxizität beeinflussen .....            | 70 |
| Tabelle 36: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GI-Spättoxizität beeinflussen .....            | 71 |
| Tabelle 37: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GU-Spättoxizität beeinflussen .....            | 71 |
| Tabelle 38: Logit Spezifikation für das Auftreten von GI-Spätwirkungen in Abhängigkeit von der V60 und V70.....    | 73 |
| Tabelle 39: : Logit Spezifikation für das Auftreten von GU-Spätwirkungen in Abhängigkeit von der V60 und V70 ..... | 74 |

## 1. Einleitung

Am 8. November 1895 entdeckte der Physikprofessor Wilhelm Conrad Röntgen an der Universität Würzburg die später nach ihm benannte Röntgenstrahlung (vgl. Glasser, 1959).

Bereits kurze Zeit später wurde die Röntgenstrahlung für medizinische Zwecke eingesetzt: zum einen für Aufnahmen von Bildern des menschlichen Körpers als auch zur therapeutischen Nutzung der Nebeneffekte der Strahlung auf die Körperoberfläche (Glasser, 1959).

Eine erfolgreiche alleinige perkutane Bestrahlung für tiefer gelegene Organe wurde mit dem Einsatz von Linearbeschleunigern in der Strahlentherapie möglich. Im Jahre 1952 begannen Henry Kaplan und Edward Ginzton an dem Bau eines solchen. Das Gerät wurde 1956 im Stanford Hospital in San Francisco eingerichtet und erste Patienten damit bestrahlt (Baker, 2007).

Behandlungsergebnisse der Prostata mit dem Linearbeschleuniger wurden im Jahre 1962 auf dem zehnten internationalen Röntgenkongress vorgestellt und 1965 publiziert (Bagshaw et al., 1965).

Weitere wichtige technische Meilensteine wie die Entwicklung des Multilamellenkollimator, die 3D konformale Strahlentherapie, die sogenannte intensitätsmodulierte (IMRT) sowie bildgestützt (IGRT) Strahlentherapie folgten (Ward et al., 2014).

Die Idee für die innovative Konstruktion der helikalen Tomotherapie entstand in den späten 1980er (Mackie, 2006) und fand 1993 (Mackie et al., 1993) Eingang in die Literatur. In dieser ersten Veröffentlichung zur Tomotherapie werden Vorstellungen zur Konstruktion der Tomotherapie Behandlungseinheit präsentiert. Mackie gibt an, dass das Konzept der Tomotherapie bei der Suche nach Lösungen für mehrere größere Probleme der Bestrahlung entstand (Mackie et al., 1993). Eines war die Zieldosislimitation durch die umliegenden Risikorgane, ein anderes die genaue Prüfung der Strahlform und -position, während die korrekte Patientenposition gewahrt wird, und ein weiteres die Limitierung der Sicherheit einer dynamischen Therapie durch die Möglichkeit einer Kollision zwischen Patient und Behandlungseinheit (Mackie et al., 1993). Zehn Jahre später wurde am 21.08.2002 von Jim Welsh der erste Patient mit einem helikalen Tomotherapiegerät behandelt (Mackie, 2006). Die Radioonkologie verfügt mit diesem Gerät über eine

Behandlungseinheit, die sowohl intensitätsmoduliert bestrahlen kann als auch bildgestützt arbeitet.

In der Strahlentherapie besteht ein Zielkonflikt zwischen der Zerstörung des Tumors und der gleichzeitigen Schädigung umliegenden Normalgewebes. Es können daher akute als auch späte strahlenbedingte Effekte am Normalgewebe auftreten, deren zeitliche Einteilung sich nach ihrem Auftreten ergibt. In der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zählen zu zum Beispiel zu den relevanten Toxizitäten Veränderungen im Bereich der Blase und des Rektums. Die Bestrahlung sollte deshalb so konzipiert sein, dass eine Strahlendosis gewählt wird, die eine langfristige biochemische Rezidivfreiheit gewährt und keine bis geringe Toxizität mit sich bringt. Ein neues Behandlungskonzept wie die helikale IMRT, auch als Tomotherapie im deutschen bezeichnet, bietet durch ihre technischen Möglichkeiten sich diesem Ziel anzunähern. Seit Herbst 2006 verfügte das Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) als zweite deutsche Klinik über ein eigenes Gerät zur Applikation einer helikalen IMRT und begann im Dezember 2006 mit der Behandlung erster Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom.

In dieser Arbeit wird bei einem Patientenkollektiv mit Prostatakarzinom und definitiver Strahlentherapie untersucht, ob und welche patientenbezogenen und technischen Faktoren die Entstehung von Akuttoxizität, früher Spättoxizität sowie biochemischer Rezidivfreiheit zu einem frühen Zeitpunkt fördern. Die Ergebnisse dazu werden mit der Literatur verglichen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Anatomie und Histologie der akzessorischen Genitaldrüsen

Der Aufbau der akzessorischen Genitaldrüsen wird hier wiedergegeben nach Schünke et al. (2005).

Die Prostata gehört mit den paarigen Glandulae vesiculosae (Samenblase) und den Glandulae bulbourethrales zu den akzessorischen Genitaldrüsen.

Die Prostata ist eine circa 20 Gramm schwere kastaniengroße Drüse, die extraperitoneal liegt und von einer bindegewebigen Capsula prostatica umgeben wird. Kranial wird sie vom Blasengrund und kaudal vom Diaphragma urogenitale begrenzt. Dorsal der Prostata liegt das Rektum, das durch die Fascia retroprostatica von ihr getrennt ist. Durch die Prostata verläuft die Pars prostatica der Urethra sowie die beiden Ductus ejaculatorii, die innerhalb der Prostata in die Urethra münden.

Anatomisch kann die Prostata in zwei Seitenlappen, den Lobus dexter und sinister sowie einen Mittellappen, den Lobus medius eingeteilt werden. Klinisch-histologisch werden bei ihr drei Zonen beschrieben:

- periurethrale Mantelzone
- zentrale Zone (Innenzone, ca. 25% des Drüsengewebes)
- periphere Zone (ca. 70% des Drüsengewebes)

Die Prostata ist eine tubuloalveoläre Drüse mit circa 30-50 Läppchen, die über etwa 20 Ausführungsgänge in die Pars prostatica der Urethra münden. Das Prostatasekret ist farblos, dünnflüssig und leicht sauer und für ca. 30% des Ejakulatvolumens zuständig. Im Sekret ist das prostataspezifische Antigen (PSA) enthalten.

Die Samenblasen sind aufgekäuelt etwa 5 cm lang und liegen an der Rückseite der Harnblase, lateral der Samenleiter und unterhalb der in die Blase einmündenden Ureteren. Kaudal der Samenblasen liegt die Prostata und dorsal getrennt durch die Fascia retroprostatica grenzen sie an das Rektum. Wie die Harnblasenkuppe werden auch die Scheitel der Samenblasen mit Peritoneum bedeckt. Das Sekret der Glandula vesiculosa ist fruktosereich, leicht alkalisch und macht etwa 70% des Ejakulatvolumens aus. Der Ausführungsgang der Samenblase, der Ductus excretorius, mündet in den Ductus deferens und vereinigt sich mit diesem zum Ductus ejaculatorius.

Die Glandulae bulbourethrales sind die kleinsten akzessorischen Genitaldrüsen und sind etwa erbsengroß. Sie liegen innerhalb des Musculus transversus perinei profundus und sind durch ihre circa 4 cm langen Gänge mit der Urethra verbunden. Das Sekret der Glandula bulbourethralis ist wasserklar.

### 2.1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist unter den bösartigen Neubildungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Das Lebenszeitrisiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken betrug 2010 13,2%. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten 2010 etwa 65.830 Männer neu an einem Prostatakarzinom, was 26,1% aller Krebserkrankungen der deutschen Männer entsprach. Auf Platz zwei und drei folgten das Lungenkarzinom mit 13,9% und Darmkrebs mit 13,4%. Die Inzidenz für das Prostatakarzinom 2010 betrug 111 je 100.000 Personen, wobei es nach dem Auftreten eine Erkrankung des älteren Mannes darstellt und selten vor dem 50. Lebensjahr vorkam. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 70 Jahren. Es verstarben 12.676 Personen in Deutschland an einem Prostatakarzinom, die Mortalität lag bei 20 je 100.000 Personen. Insgesamt war das Prostatakarzinom mit 10,8% die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes im Jahre 2010 in Deutschland. Davor lagen das Lungenkarzinom mit 24,9% und Darmkrebs mit 11,4%. (Alle Zahlen sind aus Robert Koch-Institut 2013 entnommen.)

### 2.1.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind mehrere Risikofaktoren bekannt. Diese werden hier wiedergegeben nach Patel und Klein (2008).

Ein Risikofaktor ist das Lebensalter. Ein Prostatakarzinom tritt selten vor dem 50. Lebensjahr auf. Nach Patel und Klein werden 85% der Prostatakarzinome nach dem 65. Lebensjahr diagnostiziert.

Ein weiterer Risikofaktor stellt die ethnische Zugehörigkeit dar. Die niedrigste Inzidenz mit 1,9 Fällen auf 100.000 weisen Asiaten auf. Im Vergleich dazu besteht bei afroamerikanischen Männern in den USA eine Inzidenz von 272 Prostatakarzinomfällen auf 100.000.

Es ist ebenfalls eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms bekannt. Mehrere Genveränderungen sind in Verdacht mit der Entwicklung eines Prostatakarzinoms in Zusammenhang zu stehen.

Es besteht die Vermutung, dass Infektionen und somit Entzündungen des Urogenitaltraktes und der Prostata eine Karzinomentstehung begünstigen. Es besteht nach Studienlage kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Höhe der Serumkonzentration von Androgenen und der Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Weitere mögliche Risiken stellen die Art der Ernährung, die körperliche Betätigung und der Lebensstil dar. Inwieweit diese das Risiko für ein Prostatakarzinom beeinflussen, kann nach derzeitiger Studienlage nicht eindeutig bestimmt werden.

#### 2.1.4 Früherkennungsuntersuchungen

In Deutschland hat jeder Mann ab dem 45. Lebensjahr einen jährlichen Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung auf Krebserkrankungen der Prostata und der äußeren Geschlechtsorgane (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, 2009). Diese Untersuchung beinhaltet eine gezielte Anamnese, eine Inspektion und Palpation der äußeren Geschlechtsorgane mit entsprechenden Hautarealen, eine digital-rektale Palpation der Prostata, Abtastung der regionären Lymphknoten sowie Befundmitteilung und Beratung in Bezug auf das Untersuchungsergebnis (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, 2009).

Nach der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. können Männer ab dem 45. Lebensjahr und einer mehr als zehn jährigen Lebenserwartung über die Möglichkeit der Früherkennung sowie Vorteile und Nachteile davon aufgeklärt werden. Als Früherkennungsmaßnahmen sollen die digital-rektale Untersuchung und die selbst zu zahlende PSA-Bestimmung genutzt werden (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, 2009; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014).

## 2.2 Klinik

Die Klinik des Prostatakarzinoms wird hier wiedergegeben nach Hakenberg (2010). Das Prostatakarzinom wird meist erst im lokal fortgeschrittenen Stadium symptomatisch, sodass es vor Symptomentwicklung in einer Früherkennungsuntersuchung wie dem PSA-Test, der digital-rektalen oder der transrektalen Ultraschall-Untersuchung gefunden werden kann. Symptome des Primärtumors können obstruktive oder irritative Miktionsbeschwerden, Hämatospermie und/oder vermindertes Ejakulationsvolumen, eine erektile Dysfunktion oder eine einseitige Harnstauung sein. Das Prostatakarzinom

metastasiert lymphatisch in die pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten, hämatogen am häufigsten in die Knochen und die Lunge, folgend von Gehirn, Haut, Blase, Leber und Nebennieren. Hieraus können organspezifische Symptome wie Anämie und Knochenschmerzen, Harnleiterobstruktion und Lymphödeme der unteren Extremität resultieren. Knochenmetastasen können zu pathologischen Frakturen führen, die zum Beispiel im Wirbelsäulenbereich neurologische Ausfälle durch Rückenmarkskompression verursachen.

Allgemein kann es zur Entwicklung von einer B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsabnahme und/oder Nachtschweiß kommen.

## **2.3 Diagnostik und Einteilung des Prostatakarzinoms**

Für die Primärdiagnostik eines Prostatakarzinoms sind mehrere Untersuchungen vorzunehmen. Hierzu gehören zunächst eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung mit digital-rektaler Palpation, eine PSA-Bestimmung sowie ein Transrektaler Ultraschall (TRUS) (Heidenreich et al., 2013).

Die definitive Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata wird anhand von Nadelbiopsien der Prostata oder der operativ entfernten Prostata gestellt (Heidenreich et al., 2013).

### **2.3.1 Digital-Rektale Untersuchung (DRU)**

Die Prostata und die Samenblasen befinden sich ventral des Rektums, sodass sie digital-rektal tastbar sind.

Der Untersucher beurteilt bei der digital-rektalen Palpation im Analbereich den Tonus des Schließmuskels, tastet nach eventuellen Schleimhauteinrissen und Knötchen. Dieses tut er gleichsam im Rektum und tastet von hier die Prostata und die Samenblasen, um ihre Größe, Form, Druckschmerz, Knoten, Verhärtungen oder andere Konsistenzveränderungen zu ertasten. Zusätzlich werden Rückstände am Fingerling wie Blut oder Stuhl begutachtet.

Die DRU ist eine einfache und schnell durchführbare Untersuchung mit einer zwar niedrigen Sensitivität von 59%, aber einer hohen Spezifität von 94% und einem hohen negativen prädiktiven Wert von 99% (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014). Der hohe negative prädiktive Wert verspricht bei einem negativen Testergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung auszuschließen. Bei

verdächtigen Befunden sollte eine Prostatabiopsie empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014).

### 2.3.2 Test auf das prostataspezifische Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen ist organspezifisch und ist deshalb nicht nur bei Karzinomen der Prostata messbar, sondern auch bei gutartigen Veränderungen wie eine Prostatitis oder einer benignen Prostatahyperplasie. Außerdem können Manipulationen der Prostata zu höheren PSA-Werten führen.

Das PSA wird vom Drüsenepithel der Prostata produziert und dient der Verflüssigung des Ejakulats (Hakenberg, 2010). Es kann als freies (fPSA), komplexiertes (cPSA) und totales PSA (tPSA) gemessen werden (Hakenberg, 2010).

Der PSA-Test verfügt über eine höhere Sensitivität als die digital-rektale Untersuchung oder bildgebende Verfahren (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014), sodass der PSA-Wert ein gutes Mittel zur Früherkennung und Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist. Eine Prostatabiopsie wird bei PSA-Werten  $\geq 4$  ng/ml und/oder auffälligen PSA-Anstiegen und/oder verdächtige DRU empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014).

### 2.3.3 Bildgebende Verfahren

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren werden hier wiedergegeben nach der interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014).

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Veränderungen der Prostata ist die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS). Mit ihr kann bei Karzinomverdacht die Tumorausdehnung bestimmt werden. Zusätzlich kann sie als Hilfsmittel bei der Entnahme von Biopsien dienen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) kann als ergänzendes bildgebendes Verfahren bei negativen Biopsien eingesetzt werden.

Die AWMF empfiehlt, dass Patienten mit Gleason-Score von  $\geq 8$  oder einer Kategorie cT3/4 zum Staging eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane vor Therapieentscheidung erhalten. Nach Sicherung eines Prostatakarzinoms kann die Skelettszintigrafie zum Staging bei Patienten mit einem PSA-Wert  $> 10$  ng/ml, einem Gleason-Score  $\geq 8$ , einem T-stadium T3/ T4 oder Knochenschmerzen eingesetzt werden. Falls die Ergebnisse nicht eindeutig ausfallen oder der Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen besteht, wird weitere Bildgebung eingesetzt.

#### 2.3.4 Prostatastanzbiopsie

Das Vorgehen zur Gewinnung einer Stanzbiografie wird hier nach den Ausführungen der interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014) beschrieben.

Bei der Prostatastanzbiopsie handelt es sich um einen operativen Eingriff, der stationär oder ambulant unter Antibiotikaschutz durchgeführt werden kann. Er wird meist unter transrektal-sonografischer Kontrolle transrektal durchgeführt, wobei auch ein perinealer Zugang möglich ist. Palpatorisch auffällige Areale, die sonografisch unauffällig erscheinen können, werden zusätzlich palpatorisch biopsiert. Es werden etwa zehn bis zwölf Gewebezyylinder entnommen; bei kleinen Prostatavolumen werden mindestens sechs Stanzen genommen. Die Entnahme folgt einem festen Entnahmeschema aus den Regionen Apex, Mitte und Basis. Hierbei muss die Entnahmezone in laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone angegeben werden. Die einzelnen Stanzen werden in separate Proberöhrchen abgefüllt, um sie nachher eindeutig zuordnen zu können.

#### 2.3.5 Staging

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgte in dieser Arbeit mit der 6. Auflage des TNM-System der International Union against Cancer (UICC). Die Unterteilung des Adenokarzinoms der Prostata erfolgt hiernach in drei verschiedenen Kategorien: Dies sind Größe des Primärtumors (T), Befall der regionären Lymphknoten (N) und Metastasen (M) (Wittekind et al., 2002).

**Tabelle 1: Einteilung des Primärtumors (T)**

| <b>T - Stadium</b> | <b>Beschreibung</b>  |
|--------------------|--|
| TX                 | Primärtumor kann nicht beurteilt werden  |
| T0                 | Kein Anhalt für einen Primärtumor  |
| T1                 | Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist  |
| T1 a               | Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in 5% oder weniger des resezierten Gewebes   |
| T1 b               | Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in mehr als 5% des resezierten Gewebes   |
| T1 c               | Tumor nach Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA)   |
| T2                 | Tumor begrenzt auf Prostata  |
| T2 a               | Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger  |
| T2 b               | Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens  |
| T2 c               | Tumor in beiden Lappen   |
| T3                 | Tumor durchbricht die Prostatakapsel   |
| T3 a               | Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)   |
| T3 b               | Tumor infiltriert Samenblase(n)  |
| T4                 | Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert |

**Tabelle 2: Einteilung des regionären Lymphknotenstatus (N)**

| <b>N - Stadium</b> | <b>Beschreibung</b>                                 |
|--------------------|---|
| NX                 | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0                 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen              |
| N1                 | Regionäre Lymphknotenmetastasen                     |

**Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasen (M)**

| <b>M - Stadium</b> | <b>Beschreibung</b>                          |
|--------------------|--|
| MX                 | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0                 | Keine Fernmetastasen                         |
| M1                 | Fernmetastasen                               |
| M1 a               | Nichtregionäre(r) Lymphknoten                |
| M1 b               | Knochen                                      |
| M1 c               | Andere Lokalisation(en)                      |

### 2.3.6 Gleason Score

Der Gleason Score dient dem Grading des Adenokarzinoms der Prostata. Dieser Score beruht auf Ergebnissen des Pathologen Donald F. Gleason, die er als Alleinautor im Cancer Chemotherapeutics Reports im Jahre 1966 veröffentlichte (Zitiert nach Phillips und Sinha, 2009).

Eine gewonnene Nadelbiopsie oder die gänzlich entfernte Prostata (wie es in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht erfolgte) wird histologisch zur Bestimmung des Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms untersucht.

Die Bestimmung des Gleason Scores wird hier nach den Ausführungen von Bonkhoff (2005) beschrieben.

Anhand der in der Biopsie oder in der Prostata am häufigsten und zweithäufigsten gesehenen Muster in der Drüsenarchitektur des Prostatagewebes erfolgt eine Einteilung dieser in die Grade 1 bis 5. Dabei steht 1 für gut differenziert und 5 für wenig differenziert (siehe Abbildung 1). Die als zweithäufigstes Muster erkannte Drüsenarchitektur muss mindestens 5% der Veränderungen ausmachen. Weitere Muster gehen nicht in den Score mit ein. Die beiden ermittelten Grade werden zum Gleason-Score addiert. Hieraus ergeben sich Werte von 2 (1+1) bis 10 (5+5). Insgesamt stellt der Gleason Score auch nach 40 Jahren Anwendung den wichtigsten Prognosefaktor des Prostatakarzinoms dar.

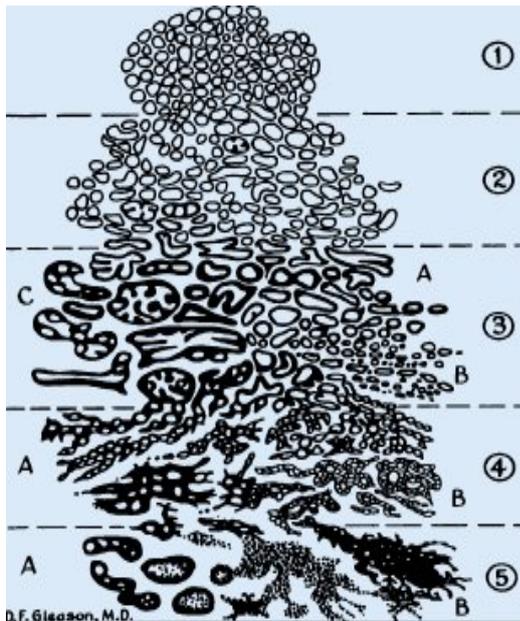


Abbildung 1: Die fünf Wachstums- und Differenzierungsmuster nach Gleason (Abbildung entnommen aus Bonkhoff, 2005, S.423)

### 2.3.7 Risikogruppen nach D'Amico

Die Risikogruppen nach D'Amico et al. (1998) geben das Risiko für ein PSA-Rezidiv in Abhängigkeit von PSA-Höhe, T-Stadium und Gleason-Score an. D'Amico et al. unterscheiden ein niedriges, mittleres und hohes Risiko. Diese Einteilung erfolgt streng genommen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom, also bis zum T-Stadium T2c. In dieser Arbeit werden auch Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen (> T2c) und zwei Patienten mit einem lymphogen metastasiertem (N1) Prostatakarzinom nach der Risikostratifizierung nach D' Amico anhand der zusätzlichen Risikofaktoren in die Gruppe des hohen Risikos eingeteilt.

Tabelle 4: Für diese Arbeit modifizierte Risikogruppen nach D'Amico et al.

| Risiko  | Beschreibung   |
|---------|--|
| niedrig | PSA-Wert $\leq 10$ ng/ml <b>und</b> Gleason-Score $\leq 6$ <b>und</b> T-Stadium $\leq T2a$ |
| mittel  | PSA-Wert $> 10-20$ ng/ml <b>oder</b> Gleason-Score 7 <b>oder</b> T-Stadium T2b             |
| hoch    | PSA-Wert $> 20$ ng/ml <b>oder</b> Gleason-Score $\geq 8$ <b>oder</b> T-Stadium $\geq T2c$  |

## 2.4 Therapieoptionen und Nachsorge

Die Stadieneinteilung wurde der interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014) entnommen. Die Therapie des Prostatakarzinoms soll auf das jeweilige Stadium und den zu behandelnden Patienten abgestimmt sein. Hierfür werden die Patienten nach ihrem jeweiligen TNM-Status in verschiedene Gruppen unterteilt. Die Stadien T1-2, N0 und M0 werden dem lokal begrenzten Prostatakarzinom zugerechnet. Das lokal fortgeschrittene Karzinom wird aus den Stadien T3-4, N0 und M0 gebildet. Unter der Bezeichnung fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom werden die Stadien N1-3 und/oder M1 zusammengefasst. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach der Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln in Risikogruppen nach D'Amico weiter unterteilt (Unterteilung s.o.). Diese Einteilung wird in dieser Arbeit auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom übernommen.

Die Nachsorge dient der Erfassung von Spätveränderungen der bestrahlten Organe und der Überprüfung des Therapieansprechens.

Die Nachsorge umfasst in dieser Arbeit den zum Nachsorgetermin laborchemisch bestimmten PSA-Wert sowie die klinisch amnestizierbare Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes, Urogenitaltrakt sowie Haut und Status der Potenz.

### 2.4.1 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms wird hier wiedergegeben nach der interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2014).

Das nicht metastasierte Prostatakarzinom wird in ein lokal begrenztes und ein lokal fortgeschrittenes Karzinom unterteilt.

Zu den lokal kurativen Therapieformen gehören die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und als Spezialform der Strahlentherapie die Brachytherapie. Außerdem kann eine Active Surveillance (auch aktive Überwachung) betrieben werden. Diese kann bei Patienten mit einem niedrigen Risiko nach D'Amico sowie der Bedingung, dass der Tumor in  $\leq 2$  Stanzen sowie  $\leq 50\%$  Tumor pro Stanze vorkommt, angewandt werden.

Die Patienten werden in bestimmten Abständen körperlich untersucht, PSA-Werte gemessen und erneute Prostatastanziopsien gewonnen. Diese abwartende Haltung wird bei nicht mehr zutreffen der Bedingungen oder Patientenwunsch zugunsten einer kurativen Behandlung aufgegeben.

Die radikale Prostatektomie stellt eine primäre Therapieoption des Prostatakarzinoms dar. Sie wird im optimalen Fall nervschonend von retropubisch und laparoskopisch oder Roboter-assistiert und seltener perineal vorgenommen. Es kann durch sie eine Heilung mit Erhalt der Harnkontinenz und der Potenz erreicht werden.

Ein weiterer nicht invasiver primärer Therapieansatz ist die perkutane Strahlentherapie. Diese erfolgt standardgemäß mittels sogenannter CT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung, da so einerseits eine höhere Dosis-Verabreichung und damit eine bessere Tumorkontrolle erreicht wird. Zusätzlich werden Rektum und Blase besser geschont. Die Gesamtdosis liegt bei ca. 74 Gy bis < 80 Gy mit Einzelfraktionen von 1,8 bis 2 Gy. Patienten mit hohem Risiko wird zusätzlich zur Bestrahlung eine hormonablativ Therapie neoadjuvant und/oder adjuvant für einen Zeitraum von sechs Monaten oder zwei bis drei Jahren empfohlen. Ein weiterer Therapieansatz ist die interstitielle Low-Dose-Brachytherapie, die bei einem niedrigen Risikoprofil als alleinige Therapie eingesetzt werden kann. Es werden hier über transperineal Jod-125 oder Palladium-103 Seeds in Spinal- oder Allgemeinanästhesie implantiert, die bei ersteren eine Dosis von 145 Gy und bei letzteren eine Dosis von 125 Gy abgeben. Diese Seeds verbleiben lebenslang in der behandelten Prostata.

Die High-Dose-Brachytherapie (in der Regel mit Iridium-192 durchgeführt) kombiniert mit perkutaner Strahlentherapie kann bei Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risiko angewandt werden.

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom wird in der Regel wie das lokal begrenzte lokal kurativ therapiert. Hierfür kommen die radikale Prostatektomie, die externe perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie zum Einsatz. Die Patienten sollen über Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieformen aufgeklärt werden.

Die radikale Prostatektomie kann mit oder ohne zusätzlicher Lymphadenektomie erfolgen. Falls ein positiver Resektionsrand oder ein weiterer Risikofaktor wie eine

Samenblaseninfiltration besteht, erfolgt eine adjuvante Strahlentherapie mit möglicher Hormontherapie.

Eine primäre perkutane 3D-konformale Strahlentherapie mit hormonablativer Therapie kann ebenfalls empfohlen werden. Die Strahlengesamtdosis liegt bei ca. 74 bis < 80 Gy mit Einzelfractionen von 1,8 bis 2 Gy.

Eine High-Rate-Dose-Brachytherapie ist bei Patienten mit einem T-Stadium cT3 möglich. Die HDR-Brachytherapie erfolgt kombiniert mit perkutaner Strahlentherapie. Bei dem lokal begrenzten und dem lokal fortgeschrittenen Karzinom kann auch primär nicht kurativ vorgegangen werden. Zu den nicht kurativen Therapieformen gehören das „Watchful Waiting“ und die sofortige Hormontherapie. Beide Therapien sind palliativ und kommen bei einer geschätzten Lebenserwartung <10 Jahre oder Wunsch des Patienten in Frage. Bei Progress der Erkrankung mit Entwicklung von Beschwerden oder Wunsch des Patienten kann symptomorientiert palliativ behandelt werden.

#### 2.4.2 Helikale IMRT/ Tomotherapie

Bei der helikalen IMRT erfolgt die Bestrahlung spiralförmig. Für diese Art der IMRT wird in Deutschland auch gleichbedeutend die Bezeichnung Tomotherapie verwendet. Das Applikationsgerät (TomoTherapy®, siehe Abbildung 2) vereint Linearbeschleuniger und Computertomografie miteinander.



**Abbildung 2: Erste TomoTherapy® Einheit der Strahlentherapie des UKE**

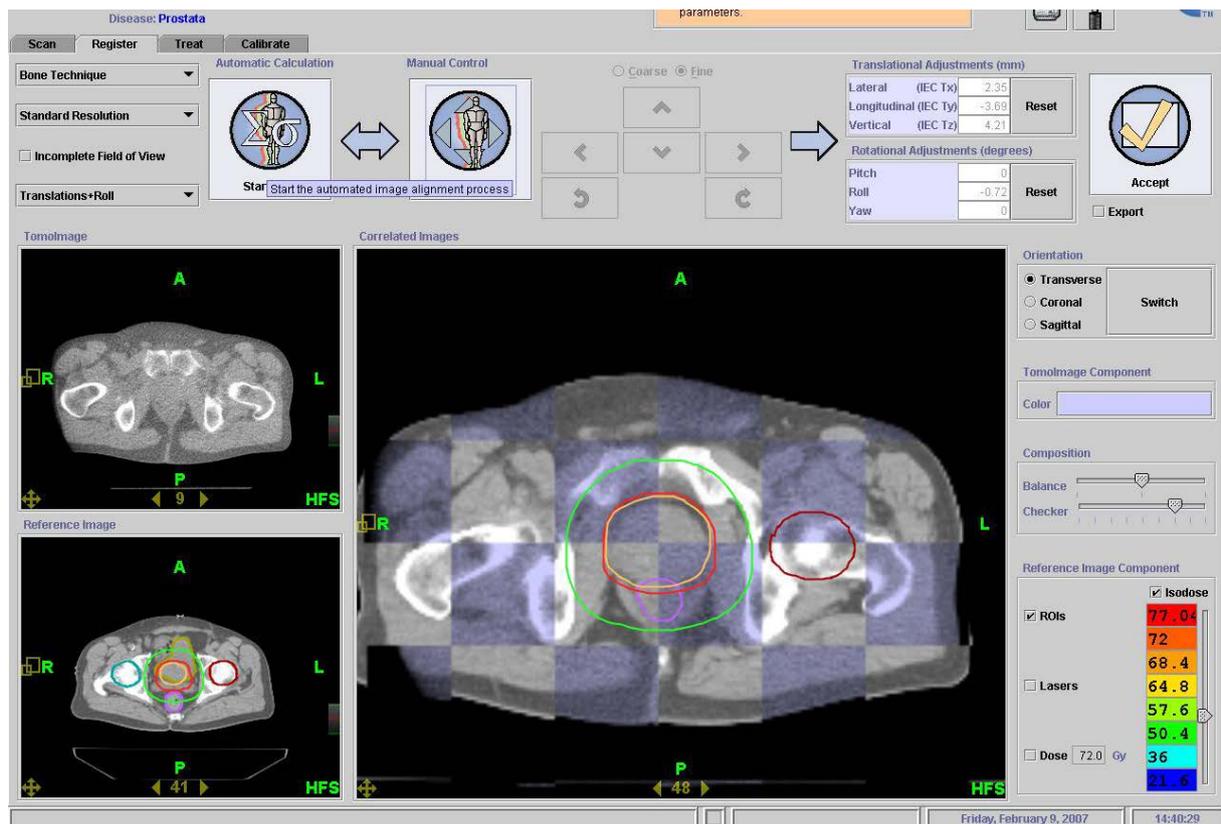
Im Gegensatz zu den anderen Linearbeschleunigern bewegt sich bei diesen Gerät die Behandlungsliege.

Die Entwicklung der Tomotherapie begann Ende der achtziger Jahre an der Universität von Wisconsin-Madison unter Mackie et al. Im Jahre 2002 wurde der erste menschliche Patient mit einer helikalen IMRT behandelt (Mackie, 2006).

Die folgenden Daten beziehen sich auf das Produktdatenblatt der Hersteller Firma Accuray (Accuray, 2011). Die Gantry-Öffnung des Bestrahlungsgerätes beträgt etwa 85 cm. Der Linearbeschleuniger verfügt über eine Energie von 6 MV und rotiert zusammen mit dem CT-Detektor auf dieser Gantry. Eine präzise Bestrahlung wird mit den 64 binären Lamellen des Kollimators erreicht. Die Lamellen sind 6,25 mm breit und 100 mm dick und können alle 20 msec ihre Lage ändern. Das Behandlungsvolumen kann eine Länge von 150 cm und einen Querdurchmesser von 40 cm haben.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt für die Tomotherapie invers, das heißt es werden keine Felder sondern direkt Dosen für Zielvolumina und Toleranzdosen für Risikoorgane definiert.

Für die Bestrahlung wird der Patient auf dem Tisch aufgelegt und anhand seiner in der Bestrahlungsplanung gesetzten Markierungspunkte sowie mithilfe des integrierten Laser-Positionierungssystem gelagert. Vor der Bestrahlung erfolgt eine MV- CT-Aufnahme. Die Strahlendosis einer solchen Aufnahme im Bereich der Prostata beträgt in Abhängigkeit von Auflösung und Körperdicke 0,7 – 2,1 cGy (Kupelian und Langen, 2011). Dieses Kontroll-CT wird mit dem Planungs-CT abgeglichen und der Patient hiernach in seiner Position belassen oder mithilfe von Positionsanpassungen am Tisch korrigiert (siehe Abbildung 3). Diese neue Positionierung kann durch Korrektur von Translations- (vertikal, longitudinal und lateral) sowie Rotationsfehlern erfolgen. Die endgültigen Lagerungskoodinaten werden für jede Fraktion am Gerät abgelesen und in der Akte des Patienten notiert.



**Abbildung 3: Vergleich des Planungs- mit dem Kontroll-CT**

Für die Prostatabestrahlung kann es in einigen Fällen nötig sein, dass der Patient gebeten wird etwas zu trinken, um eine bessere Blasenfüllung zu erreichen oder durch Defäkation das Rektum zu leeren, um dadurch optimale Bestrahlungsbedingungen zu schaffen. Der Linearbeschleuniger rotiert um 360° um den Patienten, während der Patiententisch vorgeschoben wird. Die Bestrahlung erfolgt so aus allen Richtungen spiralförmig und kann in mehreren verschiedenen Bereichen erfolgen. Eine Behandlung der Prostata dauert etwa 10 bis 20 Minuten. Dadurch, dass die Behandlung fluenzmoduliert, auch als intensitätsmodulierte Radiotherapie bezeichnet (IMRT), und bildgestützt (image guided radiotherapy [IGRT]) erfolgt, können den Tumor umliegende Strukturen gut geschont werden. Dies sind bei der Prostatabestrahlung das Rektum, die Blase, die Hüftköpfe und die Haut.

### 2.4.3 Toxizität der Strahlentherapie

Die Nebeneffekte werden nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in Früh- und Spättoxizität eingeteilt. Die Akuttoxizität tritt während der Bestrahlung und bis zu 90 Tage danach auf; ab dann werden die Auswirkungen als Spättoxizität bezeichnet. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach Lokalisation und Schweregrad. In dieser Arbeit liegt besonderes Augenmerk auf den Lokalisationen Haut, gastrointestinaler und

urogenitaler Trakt. Die Zuordnung von Schweregraden erfolgte mittels der Klassifikation nach dem Common Toxicity Criteria Score (CTC-Score) des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI) für früh Nebeneffekte und nach dem Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) Late Radiation Morbidity Scoring Schema für Spättoxizitäten (Daten aus Preiß et al., 2014; CTEP, 2006; RTOG 1995).

**Tabelle 5: Allgemeine Klassifikation der Akuteffekte nach CTC Version 3.0**

| <b>Grad</b> | <b>Bei klinischer Relevanz</b> |
|-------------|--------------------------------|
| 0           | "normal"                       |
| 1           | "gering"/"leicht"              |
| 2           | "mäßig"/"deutlich"             |
| 3           | "stark"/"ausgeprägt"           |
| 4           | "lebensbedrohlich"             |
| 5           | Tod                            |

**Tabelle 6: Klassifikation von Akuteffekte des Gastrointestinaltraktes nach CTC Version 3.0**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>   |
|-------------|--|
| 0           | Keine  |
| 1           | Stühle gering vermehrt (2-3 Stühle / d), geringe Obstipation, Schleimhäute geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen   |
| 2           | Stühle mäßig vermehrt (4-6 Stühle / d) oder nächtl. Stühle od. mäß. Krämpfe, Darmobstruktion intermittierend (keine Therapie), intestinale Fistel vorhanden (keine Therapie), mäßige Obstipation, schmerzhafte fleckige Mukositis, blutige Beläge (milde Analgetika),                      |
| 3           | Stühle stark vermehrt (7-9 Stühle / d) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe, Darmobstruktion (konservative Therapie nötig), intestinale Fistel (konservative Therapie nötig), ausgeprägte Obstipation (Subileus), konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen (starke Analgetika) |
| 4           | Stühle > 10 Stühle / d, oder blutige Diarrhoe, Darmobstruktion (operative Therapie nötig), intestinale Fistel (operative Therapie nötig), kompletter Ileus, tiefe Ulzera, Hämorrhagie (PEG / parenterale Ernährung)  |

**Tabelle 7: Klassifikation von Akuteffekte des Urogenitaltrakts nach CTC Version 3.0**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>  |
|-------------|---|
| 0           | Keine   |
| 1           | Mikrohämaturie, Stressinkontinenz (z.B. Niesen), geringer Schmerz oder Brennen (keine Therapie), Restharn > 100 ml (kurzfristig Katheter nötig), Harndrang vermehrt: < 2 x Ausgangswert; oder nächtlicher Harndrang, Blasenkrämpfe vorhanden, Ureterobstruktion (unilateral, keine Therapie)  |
| 2           | Makrohämaturie (keine Gerinnsel), spont. Kontrolle möglich (Inkontinenz), mäßige Schmerzen oder Brennen (durch Medikamente kontrollierbar), Katheter immer zur Entleerung nötig, Harndrang mäßig vermehrt: > 2 x Ausg.-wert; oder auch < 1 x / Stunde, Ureterobstruktion bilateral (keine Therapie nötig)   |
| 3           | Makrohämaturie mit Gerinnseln (Blasenspülung nötig), Inkontinenz (unkontrolliert), starke Schmerzen oder Brennen (durch Med. nicht kontrollierbar), Op. (TUR, Dilatation) nötig, Harndrang stark vermehrt: > 1 x / Stunde oder Katheterisierung nötig, Ureterobstruktion inkomplett bilat., Op. (Shunt, Harnleiterschleife, Nephrotomie) nötig, Fistelbildung vorhanden |
| 4           | transfusionsbedürft. Blutung oder Zystektomie nötig, kompl. bilaterale Ureterobstruktion  |

**Tabelle 8: Klassifikation von Akuteffekte der Haut nach CTC Version 3.0**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>  |
|-------------|---|
| 0           | Keine   |
| 1           | geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduz. Schweißsekretion, Alopezie minimal, nicht auffallend                           |
| 2           | mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), starkes Ödem, lokale Therapie, Alopezie mäßig, fleckig (deutlich erkennbar)    |
| 3           | ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (> 50%), starkes Ödem, intensive Therapie, Alopezie komplett, jedoch reversibel |
| 4           | tiefe Ulzera, Hämorrhagie o. Nekrose, operative Therapie, Alopezie komplett, irreversibel   |

**Tabelle 9: Klassifikation von Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes nach RTOG/EORTC**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>   |
|-------------|--|
| 0           | Keine  |
| 1           | leichte Diarrhoe, leichte Krämpfe (Stuhlgang ≤ 5 mal täglich), geringer rektaler Stuhlverlust oder Blutungen             |
| 2           | deutliche Diarrhoe und Koliken (Stuhlgang >5 mal täglich), deutlicher Abgang von Schleim oder intermittierende Blutungen |
| 3           | Obstruktion oder Blutungen, die einer chirurgischen Sanierung bedürfen   |
| 4           | Darmnekrose, Perforation oder Fistel   |
| 5           | Tod  |

**Tabelle 10: Klassifikation von Spättoxizität des Urogenitaltrakts nach RTOG/EORTC**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>  |
|-------------|---|
| 0           | keine   |
| 1           | leichte epitheliale Atrophie, geringfügige Teleangiektasien, Mikrohämaturie   |
| 2           | erhöhte Harnfrequenz, generalisierte Teleangiektasien, intermittierende Makrohämaturie  |
| 3           | hohe Harnfrequenz und Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangiektasien (oft mit Petechien), regelmäßige Hämaturie, Reduktion der Blasenkapazität auf < 150 ml |
| 4           | Nekrose/ Schrumpfblass (Kapazität < 100 ml), schwere hämorrhagische Zystitis  |
| 5           | Tod   |

**Tabelle 11: Klassifikation von Spättoxizität der Haut nach RTOG/EORTC**

| <b>Grad</b> | <b>Symptomatik</b>   |
|-------------|--|
| 0           | keine  |
| 1           | leichte Atrophie, vermehrte Pigmentierung, leichter Haarausfall        |
| 2           | fleckförmige Atrophien, moderate Teleangiektasien, totaler Haarausfall |
| 3           | deutliche Atrophien, schwere Teleangiektasien                          |
| 4           | Ulzeration(en)   |
| 5           | Tod  |

#### 2.4.4 Rezidiv nach Phoenix-Definition

Die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definierte 1996 in ihrer Konsensus Konferenz (Zitat entnommen aus Roach et al. 2006) ein PSA-Rezidiv so, dass nach dreimaliger Messung höherer PSA-Werte als der PSA-Nadir ein Rezidiv vorlag. Das Eintrittsdatum des Rezidivs wurde rückdatiert auf einen Zeitpunkt auf halber Strecke zwischen PSA-Nadir und dem ersten PSA-Anstieg oder einem Anstieg, der hoch genug war, um eine Therapie einzuleiten. Diese Definition war nicht gekoppelt an Progression der Erkrankung oder Überleben, sodass die ASTRO und die Radiation Therapy Oncology Group sich zu einer zweiten Konsensus Konferenz am 21. Januar 2005 in Phoenix, Arizona trafen. Hier änderten sie die ASTRO-Definition so, dass ein Rezidiv dann besteht, wenn es zu einem PSA-Anstieg von 2 ng/ml oder mehr über den PSA-Nadir nach Bestrahlung mit oder ohne Hormontherapie kommt. Das Rezidiv wurde nicht mehr rückdatiert, sondern „at call“ festgelegt, also zum Messzeitpunkt, an dem der Nadir um 2 ng/ml überschritten

wurde. Diese neue Definition wird als Phoenix-Definition bezeichnet und in dieser Arbeit zur Festlegung des Zeitpunktes des biochemischen Versagens genutzt.

## **2.5 Vorgehen und Datengewinnung**

Die Bestrahlung der Prostatakarzinom Patienten fand mittels alleiniger Tomotherapie im Ambulanzzentrum des UKE GmbH im Fachbereich Strahlentherapie statt. In die Auswertung gingen die Daten von 139 Patienten ein, die im Zeitraum von Dezember 2006 bis Juni 2010 behandelt worden waren.

Die Patienten, die sich nach der Erstberatung für eine Bestrahlung mittels Tomotherapie entschieden, wurden der Bestrahlungsplanung zugeführt. Vor dem CT und der Bestrahlung sollte etwa eine Stunde vorher die Entleerung der Blase und wenn möglich des Rektums erfolgen. Zusätzlich sollten anschließend mindestens 500 ml Wasser für eine gute Blasenfüllung getrunken werden.

Die Kilovolt-CT-Aufnahmen des Beckens fanden immobilisiert in Rückenlage mit Knie- und Fußfixation statt. Es wurde ein CT-Datensatz des kleinen Beckens in einer Schichtdicke von 3 mm gewonnen. Bei Patienten mit Hüft-TEP wurde zusätzlich ein MV-CT an der Tomotherapie zur Planung gefahren. Für die Hüft-TEP Patienten wurden die Datensätze der KV-CT und der MV-CT fusioniert. Die Patienten erhielten erste Markierungen mit Permanentmarker auf der Haut für die Positionslagerung. Die CT-Aufnahmen wurden dann an das Focal-System übermittelt und die Zielvolumina generiert sowie die Konturierung von Oberfläche, Harnblase Rektum und beider Hüftköpfe eingegeben. Es sollten nicht mehr als 25% des Rektumvolumens mit  $\geq 70$  Gy bestrahlt werden. Ebenso sollten nicht mehr als 50% des Harnblasenvolumen  $\geq 60$  Gy erhalten. Die Hüftköpfe sollten mit weniger als 55 Gy mitbestrahlt werden und eine Hüft-TEP durch die Feldanordnung entlastet werden. Die Erstellung des Behandlungsplans erfolgte interdisziplinär mit der Medizinphysik. Die Patienten Pläne wurden abhängig von den Risikofaktor nach D'Amico im Dosisbereich von 72 bis 80 Gy in einer Fraktionierung von 1,8 bis 2 Gy pro Tag erstellt. Berechnete DVH Werte der Bestrahlungspläne wurden in einer Excel Tabelle für die Risikoorgane und die Zielvolumina erfasst.

Die Bestrahlung erfolgte an vereinbarten Terminen an fünf Tagen der Woche. Für die Behandlung befand sich der Patient auf dem Bestrahlungstisch der Tomotherapie-Einheit in Rückenlage mit Knie- und Fußfix. Der Unterkörper war für die Bestrahlung entblößt. Hautmarkierungen wurden zu Einstellung am Gerät genutzt. Diese wurden

regelmäßig nachgezeichnet. Als nächstes wurde ein Megavolt-CT erstellt und mit dem Planungs-CT verglichen. Hierfür wurden beide CTs übereinandergelegt und Knochenpunkte in ihrer Lage verglichen. Bei inkorrektur Lage wurden die möglichen Translations- und Rotationsfehler korrigiert sowie diese in der Patientenakte notiert und der Patient bestrahlt. Diese Translations- und Rotationskorrekturen wurden für jede Fraktion des Patienten in Excel Tabellen übernommen.

Weitere Patientendaten wurden anhand von Erstuntersuchung, Folgeuntersuchungen während der Behandlung sowie Nachuntersuchungen gewonnen. Die Nachbeobachtungszeit (Follow Up) wurde unterteilt in eine mögliche und eine tatsächliche.

In der Erstuntersuchung wurden Daten zu Alter, Gleason-Score, TNM-Stadium, initialer PSA-Wert, Risikogruppe nach D'Amico, bestehende Hormontherapie, TUR, Lymphodektomie, Potenz vor Hormontherapie/ vor Bestrahlung, Nebendiagnosen und Vorhandensein einer oder zweier Hüft-TEPs erhoben. In den Folgeuntersuchungen wurden die Haut nach Akuteffekten untersucht und mögliche weitere Beschwerden der Blase oder des Darms erfragt. Die erste Nachuntersuchung wurde mit den Patienten für sechs Wochen nach Bestrahlung vereinbart, die darauf folgende nach einem Jahr nach Bestrahlung und dann folgend in jährlichen Abständen. In dieser Untersuchung wurde der vom behandelnden Arzt bestimmte PSA-Wert notiert sowie Nebeneffekte an Haut, Darm und Blase erhoben. Es wurden der Status der Potenz und gesundheitliche Besonderheiten erfragt. Anhand dieser Nachuntersuchungen konnte bestimmt werden, ob die Therapie versagt hatte, eine Remission eingetreten war, ein Rezidiv aufgetreten war und in welchem Bereich der PSA-Nadir lag. Trotz Terminvereinbarungen erfolgten nicht alle Nachuntersuchungen nach den genannten Zeitintervallen. Eine Aktualisierung der Daten erfolgte April bis Juni 2011. Hierfür wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und der Gesundheitszustand nach dem oben genannten Schema erfragt. Bei unvollständigen Angaben der Patienten wurde mit ihrem Einverständnis der behandelnde Arzt z.B. nach aktuellen PSA-Werten befragt. Die erhaltenen Daten wurden in eine Excel Tabelle eingepflegt.

### 2.5.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata, die ausschließlich eine Bestrahlung mittels Tomotherapie erhielten.

Außerdem mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

- keine Prostatektomie
- keine Vorbestrahlung der Prostataloge mittels HDR-Brachytherapie oder Linearbeschleuniger
- Einwilligung des Patienten zur wissenschaftlichen Auswertung seiner Daten
- Follow Up von mindestens zehn Monaten mit mindestens einem bekannten PSA-Wert
- kein Fehlen von Tumorstadium (TNM), Differenzierungsgrad (Gleason Score) oder initialem PSA-Wert
- keine Teilnahme an einer Studie

### 2.5.2 Rekrutierte Patienten

Für die vorliegende Auswertung kamen zunächst 182 Patienten in Betracht. Sie litten an einem Adenokarzinom der Prostata und wurden mit der Tomotherapie behandelt. Schließlich mussten 43 von ihnen ausgeschlossen werden. Gründe für einen Ausschluss waren:

- vorhergehende HDR-Brachytherapie (fünf Patienten)
- Hauptdosis über einen Linearbeschleuniger erhalten (ein Patient)
- keine Einwilligung zur Datennutzung (fünf Patienten)
- ein Follow Up unter zehn Monaten (22 Patienten)

Ein Follow Up unter zehn Monaten ergab sich dadurch, dass bei neun Fällen die Bestrahlung weniger als zehn Monate zurück lag, sieben Patienten mehrmals nicht telefonisch erreichbar waren und sechs weitere vor dem Erreichen eines Follow Ups von zehn Monaten verstarben. Die Todesursachen sind leider nicht bekannt.

- keine PSA-Kontrolle innerhalb des Follow Up Zeit bekannt (sechs Patienten)
- fehlendes TNM-Stadium (ein Patient)
- kein initialer PSA-Wert bekannt (ein Patient)
- fehlender Gleason Score (ein Patient)
- Studienteilnahme (ein Patient)

Es blieben 139 Patientendatensätze, die ausgewertet wurden.

## 2.6 Beschreibung des Patientenkollektivs vor Bestrahlung

### 2.6.1 Alter

Das Patientenkollektiv umfasste 139 Patienten, von denen der jüngste Patient zu Beginn der Bestrahlung 52 Jahre und der älteste 81 Jahre alt waren.

Das mediane Alter aller Patienten betrug 72 Jahre und im Mittel war ein Tomotherapie Prostata Patient 71,2 Jahre alt.

Insgesamt 71,2% (n = 99) der Patienten waren unter 75 Jahre alt und die übrigen 28,8% (n = 40) waren 75 Jahre und älter.

### 2.6.2 Gleason-Score

Die Patienten wiesen Gleason-Score-Werte von 5 bis 9 auf und wurden in drei Gruppen unterteilt. Der mediane Gleason-Score lag bei 7.

Einen Gleason-Score von 5-6 hatten 34,5% (n = 48) der Patienten, einen Score von 7 hatten 45,3% (n = 63) und einen Wert von 8-10 (wobei keiner der Patienten einen Wert von 10 aufwies) 20,2% (n = 28).

**Tabelle 12: Häufigkeiten bedingt auf Gleason-Score**

| <b>Gleason-Score</b> | <b>Anzahl Patienten (n)</b> | <b>in Prozent (%)</b> |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 5-6                  | 48                          | 34,5                  |
| 7                    | 63                          | 45,3                  |
| 8-10                 | 28                          | 20,2                  |
| Gesamt               | 139                         | 100                   |

### 2.6.3 TNM-Stadium

Bei den Patienten konnten T-Stadien von T1c bis T3b unterschieden werden. Ein T1 Stadium bestand bei 21,6% der Patienten. T2 und T3 waren jeweils mit 70,5% und 7,9% vorhanden. Es gab keinen Patienten mit einem T4 Stadium. Mit welchem Anteil sie innerhalb von Untergruppen vertreten gewesen sind, erkennt man in folgender Tabelle:

**Tabelle 13: Häufigkeiten bedingt auf T-Stadium**

| <b>T-Stadium</b> | <b>Anzahl Patienten (n)</b> | <b>in Prozent (%)</b> |
|------------------|-----------------------------|-----------------------|
| T1c              | 30                          | 21,6                  |
| T2               | 11                          | 7,9                   |
| T2a              | 33                          | 23,7                  |
| T2b              | 7                           | 5,1                   |
| T2c              | 47                          | 33,8                  |
| T3               | 2                           | 1,4                   |
| T3a              | 6                           | 4,3                   |
| T3b              | 3                           | 2,2                   |
| Gesamt           | 139                         | 100                   |

Bei 2 Patienten waren Metastasen in den benachbarten Lymphknoten vorhanden (N1), bei 19 Patienten war keine Aussage zum Befall der benachbarten Lymphknoten möglich (NX) und bei den restlichen 118 waren die benachbarten Lymphknoten nicht befallen (N0).

Ob Metastasen vorlagen, konnte bei 14 Patienten nicht beurteilt werden (MX), bei den anderen 125 Patienten lagen keine Fernmetastasen vor (M0).

#### 2.6.4 Initialer PSA-Wert

Der PSA-Wert lag vor Therapiebeginn im Median bei 7,8 ng/ml. Der kleinste gemessene Wert war bei 1,7 ng/ml und der mit Abstand höchste bei 3558 ng/ml. Mit diesem „Ausreißer“ ergab sich ein Mittelwert von 38,3 ng/ml, ohne diesen ein Mittelwert von 12,8 ng/ml.

In drei Gruppen unterteilt, ergaben sich folgender Werte:

**Tabelle 14: Häufigkeiten bedingt auf initialen PSA-Wert**

| <b>PSA initial (ng/ml)</b> | <b>Anzahl Patienten (n)</b> | <b>in Prozent (%)</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <10                        | 92                          | 66,1                  |
| 10 - <20                   | 32                          | 23,2                  |
| ≥20                        | 15                          | 10,7                  |
| Gesamt                     | 139                         | 100                   |

#### 2.6.5 Risikogruppen nach D´Amico

Nach Einteilung in die für diese Arbeit modifizierten Risikogruppen nach D´Amico ergab sich für 31 Patienten (22,3%) ein niedriges, für 40 Patienten (28,8%) ein mittleres und für 68 Patienten (48,9%) ein hohes Risiko.

#### 2.6.6 Hormontherapie

Von den 139 Patienten erhielten 79 (56,8%) eine Hormontherapie und 60 Patienten (43,2%) keine.

Eine kontinuierliche Therapie war nur bei 13 Patienten bekannt. Bei ihnen betrug sie im Median neun Monate (min.3 bis max.119 Monate).

#### 2.6.7 Transurethrale Resektion (TUR) und Lymphadenektomie

Bei 24 Patienten (17,3%) wurde eine transurethrale Resektion vorgenommen. Die Mehrzahl von 115 Patienten (82,7%) erhielt keinen solchen Eingriff vor der Strahlentherapie. Der zeitliche Abstand zwischen TUR und Strahlentherapie ist nicht bekannt.

Eine Lymphadenektomie wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

#### 2.6.8 Potenz

Es erhielten 79 Patienten eine Hormontherapie. Bei 20 Patienten (25,3%) war bekannt, ob eine Potenz vor der Hormontherapie bestanden hatte, bei 59 Patienten (74,7%) war dies unbekannt. Bei zwei Patienten (2,5%) war keine Potenz mehr erhalten, bei den restlichen 18 Patienten (22,8%) bestand sie noch.

Auch der Status der Potenz vor der Radiotherapie wurde bei 69 der 139 Patienten (49,6%) erhoben. Es waren 32 Patienten (23,0%) impotent und 37 Patienten (26,6%) potent.

#### 2.6.9 Nebendiagnosen

Bei den 139 Patienten wurden mittels Krankenakte diverse Nebendiagnosen ermittelt. Besonderes Augenmerk lag auf der Hypertonie, dem Diabetes mellitus, den Gefäßkrankheiten, der Sigmadivertikulose und anderen (malignen) Vorerkrankungen. Bei 77 Patienten (55,4%) war ein Hypertonus vorhanden. Gefäßkrankheiten wiesen 43 Patienten (30,9%) auf. Es litten 21 Patienten (15,1%) an einem Diabetes mellitus und fünf Patienten (3,6%) hatten eine Sigmadivertikulose.

Bei insgesamt zwölf der 139 Patienten war eine weitere Krebserkrankung nebst dem Prostatakarzinom bekannt:

- Astrozytom (ein Patient)
- Akustikusneurinom (ein Patient)
- thorakales Basaliom (ein Patient)
- atypisches Karzinom am Rücken (ein Patient)

- Bronchialkarzinom (zwei Patienten)
- Nierenkarzinom (zwei Patienten)
- Kolonkarzinom (zwei Patienten)
- Rektumkarzinom (ein Patient)
- Hodenkarzinom (ein Patient)

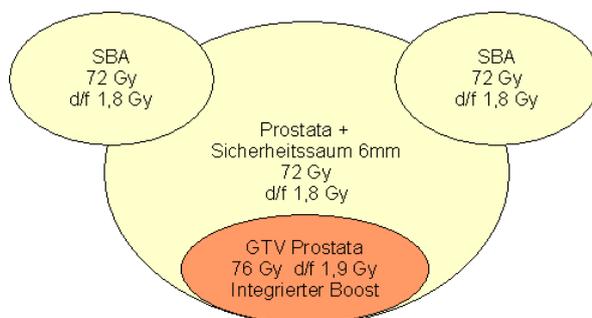
In der Vorgeschichte eines Patienten war eine Hepatitis B Infektion bekannt.

#### 2.6.10 Patienten mit Totalendoprothese (TEP) der Hüfte

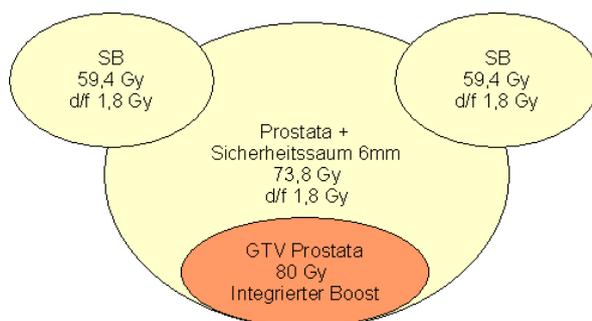
Dreizehn Patienten hatten einen Hüftersatz mit einer Totalendoprothese einer oder beider Hüften. Von ihnen hatten zehn eine beidseitige TEP, zwei eine rechtsseitige und einer eine linksseitige TEP. Insgesamt fünf der Patienten erhielten eine Bestrahlung mittels eines Planes.

### 2.7 Bestrahlungspläne

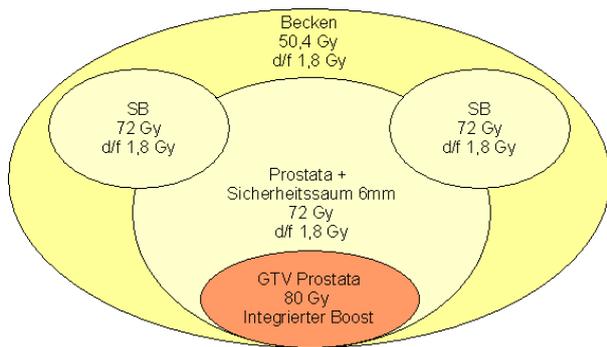
Insgesamt gab es drei verschiedene risikoadaptierte Bestrahlungspläne (siehe Abb. 4-6). Die Patienten erhielten entweder einen (n = 47) oder zwei Bestrahlungspläne (Volumenanpassung). Insgesamt 97 (69,8%) der 139 Patienten wurde ein integrierter Boost verabreicht.



**Abbildung 4: Tomotherapie-Strategie bei Niedrig-Risiko-Karzinomen**



**Abbildung 5: Tomotherapie-Strategie bei Intermediär- und Hoch-Risiko-Karzinomen**



**Abbildung 6: Tomotherapie-Strategie bei Hoch-Risiko-Karzinomen**

Die Strahlentherapiedauer betrug im Median 63 Tage (min. 58 – max. 90 Tage) und die 139 Patienten erhielten ihre perkutane Bestrahlung in einer Fraktionierung von 5 x 1,8 Gy pro Woche.

In der Tabelle 15 finden sich die Dosisverteilungen der oben angesprochenen drei Bestrahlungspläne wieder. Teilweise wurde die Bestrahlungsdosis individualisiert, sodass sich unten folgende Dosisverteilung ergab.

**Tabelle 15: Häufigkeiten bedingt auf Bestrahlungsdosen**

| <b>Gesamtdosis in Gy</b> | <b>Anzahl Patienten (n)</b> | <b>in Prozent (%)</b> |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>72</b>                | <b>30</b>                   | <b>21,6</b>           |
| 73                       | 1                           | 0,7                   |
| 73,8                     | 12                          | 8,6                   |
| 75,6                     | 1                           | 0,7                   |
| <b>76</b>                | <b>34</b>                   | <b>24,5</b>           |
| 78                       | 2                           | 1,5                   |
| 79,8                     | 1                           | 0,7                   |
| <b>80</b>                | <b>58</b>                   | <b>41,7</b>           |
| Gesamt                   | 139                         | 100                   |

## **2.8. Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)**

In der Bestrahlungsplanung werden die Dosen für die Zielvolumina und die Toleranzdosen für die Risikoorgane festgelegt. Die Verteilung kann dann im Dosis-Volumen Histogramm (DVH) abgelesen werden.

DVHs können genutzt werden um effektiv unterschiedliche Pläne zu beurteilen und zu vergleichen (Drzymala et al., 1991). In Abbildung 7 ist ein Beispiel eines DVHs abgebildet, für einen Patienten, der insgesamt 72 Gy erhält. Es werden ebenfalls die

Dosisverteilungen farblich anhand der axialen, sagittalen und coronaren Abbildungen des Bestrahlungsvolumens angezeigt.

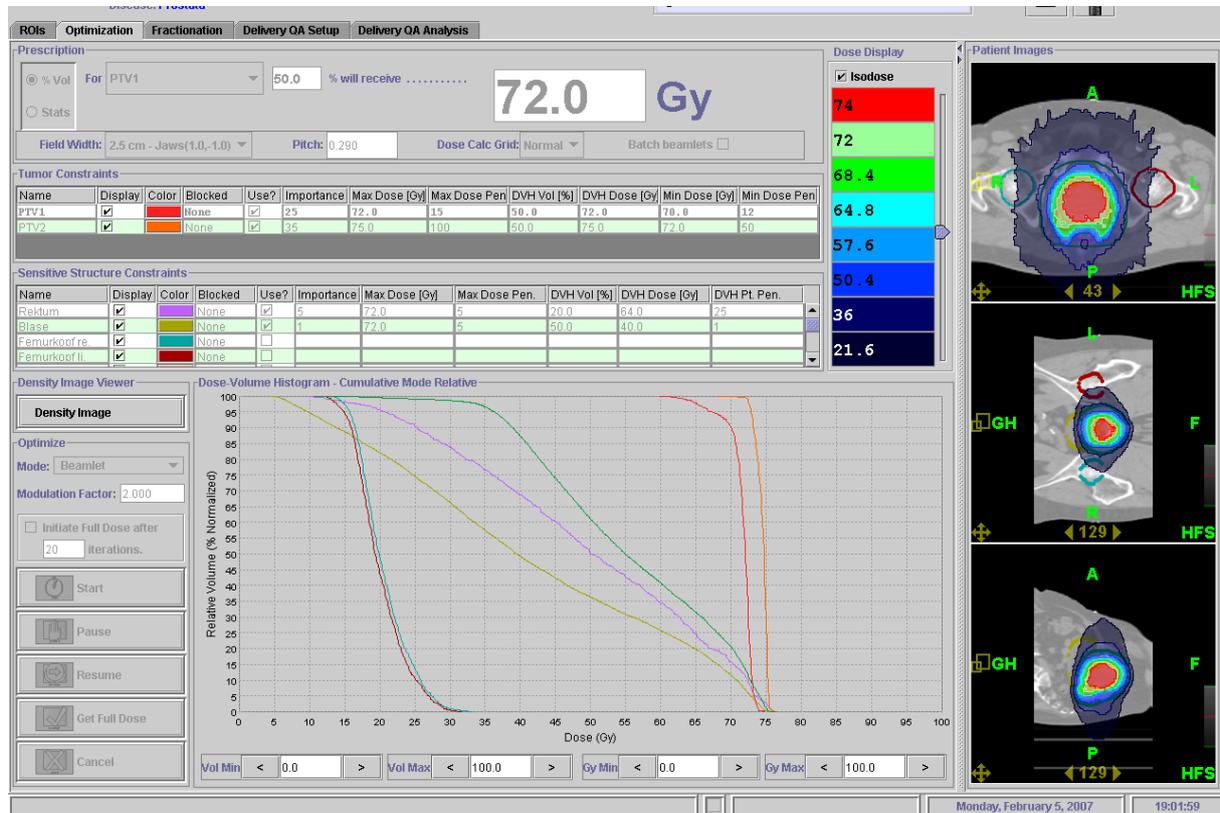


Abbildung 7: Beispiel-DVH eines mit 72 Gy behandelten Patienten

## 2.9 Statistische Methoden

Die Daten der 139 Patienten wurden in Excel 2007 eingepflegt und es wurden deskriptive Auswertungen vorgenommen.

Für weitere Untersuchungen und Tests wurden die Daten in das Statistikprogramm R 3.0.2 eingelesen und ausgewertet. Hierfür wurde das Paket „survival“ Version 2.37-4 genutzt. Es wurden für die univariaten Auswertungen Kaplan-Meier-Kurven bestimmt und mit Logranktests verglichen. Das Cox Proportional Hazard Modell wurde verwendet, um eventuelle multivariate Zusammenhänge aufzudecken. Eventuelle Zusammenhänge zwischen DVH und Akut-/Späteffekten wurden mit Inzidenzmodellen untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Konfidenzintervalle wurden, solange keine anderen Angaben erfolgten, zu einem Konfidenzniveau von 0,95 angegeben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Auftreten und Schweregrade von Nebeneffekten

##### 3.1.1 Toxizität aller Patienten

Bei den 139 Patienten traten Akuteffekte der Haut der Grade 0-3 auf. 70 Patienten, also 50,4%, hatten keine Nebeneffekte. Grad 1 Toxizitäten erlitten 47,5% (n = 66) der Patienten und Grad 2 Nebeneffekte nur noch 2,1% (n = 3).

Gastrointestinale Akuteffekte äußerten sich in den Schweregraden 0-2. 32,4% (n = 45) zeigten keine gastrointestinalen Nebeneffekte nach Bestrahlung. Bei 72 Patienten (51,8%) waren Grad 1 Nebeneffekte diagnostizierbar und bei 15,8% (n = 22) der Patienten traten Grad 2 Nebeneffekte auf.

Urogenitale Akuttoxizitäten traten in den Schweregraden 0-3 auf. Bei 19,4% (n = 27) der Patienten wurden keine Nebeneffekte beobachtet. Eine große Gruppe bildeten die Grad 1 Nebeneffekte mit 64% (n = 89) der Patienten. Grad 2 Nebeneffekte zeigten sich bei 21 Patienten (15,1%) und bei 2 Patienten (1,5%) kam es zu Grad 3 Akuteffekten.

Tabelle 16: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane aller Patienten

| Organ  | Grad 0<br>Patienten<br>% | Grad 1<br>Patienten<br>% | Grad 2<br>Patienten<br>% | Grad 3<br>Patienten<br>% | Grad 4<br>Patienten<br>% |
|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Haut   | 70<br>50,4               | 66<br>47,5               | 3<br>2,1                 | 0<br>0                   | 0<br>0                   |
| Rektum | 45<br>32,4               | 72<br>51,8               | 22<br>15,8               | 0<br>0                   | 0<br>0                   |
| Blase  | 27<br>19,4               | 89<br>64                 | 21<br>15,1               | 2<br>1,5                 | 0<br>0                   |

Späteffekte der Haut waren in den Graden 0-1 vertreten. Dabei litt die Mehrheit, 95% (n = 132), nicht an Späteffekten der Haut. Sieben Patienten (5%) hatten Grad 1 Effekte. Diese Hauterscheinungen traten im Median nach 16 Monaten (min. 3 max. 42 Monate) auf.

Gastrointestinale Spättoxizität war in den Graden 0-2 vertreten. 56,8% (n = 79) litten nicht an Späteffekten. Bei 30,9% (n = 43) stellten sich Grad 1 Effekte dar. Die Spättoxizität wurde im Median nach acht Monaten (min. 3 – max. 42 Monate) vorgefunden. Zusätzlich entwickelten 12,2% (n = 17) der Patienten Grad 2

Nebeneffekte, welche nach median 16 Monaten (min. 3 – max. 42 Monate) in Erscheinung traten.

Spättoxizität des urogenitalen Systems zeigte sich in den Graden 0-2. Dabei trat bei 57,6% (n = 80) keine Toxizität. 31,7% (n = 44) erlitten Grad 1 Effekte nach median zehn Monaten (min. 3 – max. 30 Monate). 15 Patienten (10,7%) stellten sich mit Grad 2 Nebeneffekten vor, die sich nach median fünf Monaten (min. 3 - max. 37 Monate) darstellten.

**Tabelle 17: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane aller Patienten**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 132                               | 7                                 | 0                                 | 0                                 | 0                                 |
|               | 95                                | 5                                 | 0                                 | 0                                 | 0                                 |
| <b>Rektum</b> | 79                                | 43                                | 17                                | 0                                 | 0                                 |
|               | 56,8                              | 30,9                              | 12,2                              | 0                                 | 0                                 |
| <b>Blase</b>  | 80                                | 44                                | 15                                | 0                                 | 0                                 |
|               | 57,6                              | 31,7                              | 10,7                              | 0                                 | 0                                 |

### 3.1.2 Toxizität bei Patienten mit einer Gesamtdosis von **76 Gy**

Insgesamt 34 Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 76 Gy. Akuttoxizitäten waren in den Schweregraden 0-2 vertreten. Ein Akuteffekt der Haut 0. Grades entwickelten 58,8% (n= 20) der Patienten. Ein Grad 1 Nebeneffekt erlitten 35,3% (n= 12) und eine Grad 2 Haut Toxizität trat bei 5,9% (n= 2) der Patienten auf.

Gastrointestinale Nebeneffekte traten bei 32,4% (n= 11) nicht in Erscheinung. Bei insgesamt 16 Patienten (47%) wurde ein Nebeneffekt Grad 1 vorgefunden und 20,6% (n= 7) entwickelten eine Grad 2 Toxizität.

**Tabelle 18: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 76 Gy**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 20<br>58,8                        | 12<br>35,3                        | 2<br>5,9                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 11<br>32,4                        | 16<br>47                          | 7<br>20,6                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 8<br>23,5                         | 22<br>64,7                        | 4<br>11,8                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

Spättoxizitäten traten in den Graden 0-2 auf. Hautnebeneffekte waren in den Graden 0 und 1 vertreten. Insgesamt 94,1% (n= 32) zeigten keine Hauttoxizitäten und lediglich 5,9% (n= 2) der Patienten hatte einen Grad 1 Nebeneffekt.

Gastrointestinale Nebeneffekte traten bei 61,7% (n= 21) nicht auf. Spättoxizitäten der Grade 1 und 2 kamen bei 32,4% (n= 11) und 5,9% (n= 2) der Patienten vor.

Urogenitale Späteneffekte wurden bei 55,9% (n= 19) nicht festgestellt. Grad 1 und Grad 2 Nebeneffekte konnten bei 35,3% (n= 12) und 8,8% (n= 3) diagnostiziert werden.

**Tabelle 19: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 76 Gy**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 32<br>94,1                        | 2<br>5,9                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 21<br>61,7                        | 11<br>32,4                        | 2<br>5,9                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 19<br>55,9                        | 12<br>35,3                        | 3<br>8,8                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

### 3.1.3 Toxizität bei Patienten mit einer Gesamtdosis von **80 Gy**

Insgesamt 58 der 139 Patienten erhielten eine Gesamtbestrahlungsdosis von 80 Gy. Hierbei waren Akutnebeneffekte in den Schweregraden 0-2 vertreten. Im Risikobereich Haut zeigten 48,3% (n = 28) keine Toxizität. Grad 1 und Grad 2 Akuteffekte der Haut entwickelten 50% (n = 29) und 1,7% (n= 1) der Patienten.

Gastrointestinale Nebeneffekte konnten bei 36,2% (n = 21) nicht festgestellt werden. Insgesamt 50% (n = 29) hatten Grad 1 Nebeneffekte und 13,8% (n = 11) zeigten Grad 2 Toxizitäten.

Urogenitale Akutnebeneffekte hatten 17,2% (n = 10) der Behandelten nicht. Grad 1 und Grad 2 Toxizitäten entwickelten 63,8% (n = 37) und 19% (n = 11) der Behandelten.

**Tabelle 20: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 80 Gy**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 28<br>48,3                        | 29<br>50                          | 1<br>1,7                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 21<br>36,2                        | 29<br>50                          | 8<br>13,8                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 10<br>17,2                        | 37<br>63,8                        | 11<br>19                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

Spättoxizität der Haut kamen bei 93,1% (n= 54) nicht vor. Bei 6,9% (n = 4) traten Grad 1 Späteneffekte der Haut auf.

Gastrointestinale Toxizitäten Grad 0 zeigten 43,1% (n = 25) der Behandelten. Grad 1 und Grad 2 Späteneffekte des Darms entwickelten 37,9% (n = 22) und 19% (n = 11) der Patienten.

Nebeneffekte der Blase kamen bei 50% (n = 29) der Behandelten nicht vor. Grad 1 Toxizitäten zeigten 23 Patienten und Grad 2 Nebeneffekte sechs.

**Tabelle 21: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei Patienten mit einer Gesamtdosis von 80 Gy**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 54<br>93,1                        | 4<br>6,9                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 25<br>43,1                        | 22<br>37,9                        | 11<br>19                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 29<br>50                          | 23<br>39,7                        | 6<br>10,3                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

### 3.1.4 Toxizität bei Patienten mit TEP und einem Bestrahlungsplan

Bei den 13 Patienten mit Hüft-TEP einer oder beider Hüften mit einem Plan traten Akutnebenwirkungen der Haut in den Schweregraden 0-1 auf. Es entwickelten acht Patienten eine Grad 0 Toxizität und fünf einen Grad 1 Nebenwirkung.

Akuttoxizitäten des Gastrointestinaltraktes waren in den Graden 0-2 vertreten. Vier Patienten zeigten keine gastrointestinalen Nebenwirkungen, sieben erlitten eine Grad 1 Toxizität und zwei einen Grad 2 Nebenwirkung.

Die urogenitalen Toxizitäten waren schließlich in den Schweregraden 0-2 vorhanden. Grad 0 zeigten drei Patienten, Grad 1 war mit acht Patienten am häufigsten vertreten und zwei Patienten entfielen noch auf die Grad 2 Nebenwirkungen.

**Tabelle 22: Akuttoxizitäten der einzelnen Risikoorgane bei TEP**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 8<br>61,5                         | 5<br>38,5                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 4<br>30,8                         | 7<br>53,8                         | 2<br>15,4                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 3<br>23,1                         | 8<br>61,5                         | 2<br>15,4                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

Spättoxizität der Haut zeigte sich nicht. Alle 13 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine strahlenbedingten Hautveränderungen.

Die Spätwirkungen im Bereich des Rektums entfielen auf die Grade 1-2. Fünf Patienten erlitten keine Spättoxizität im Gastrointestinaltrakt, sieben zeigten einen Grad 1 Nebenwirkung und einer entwickelte eine Grad 2 Toxizität.

Schließlich verteilten sich die Spätwirkungen des Urogenitaltrakts auf die Schweregrade 0-2. Bei sechs Patienten wurden Grad 0 Nebenwirkungen vorgefunden, weitere sechs zeigten Grad 1 Toxizitäten und einer beklagte Nebenwirkungen, die dem Grad 2 zugeordnet werden konnten.

**Tabelle 23: Spättoxizität der einzelnen Risikoorgane bei TEP**

| <b>Organ</b>  | <b>Grad 0<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 1<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 2<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 3<br/>Patienten<br/>%</b> | <b>Grad 4<br/>Patienten<br/>%</b> |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Haut</b>   | 13<br>100                         | 0<br>0                            | 0<br>0                            | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Rektum</b> | 5<br>38,5                         | 7<br>50,4                         | 1<br>7,7                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |
| <b>Blase</b>  | 6<br>43,2                         | 6<br>43,2                         | 1<br>7,7                          | 0<br>0                            | 0<br>0                            |

### **3.2 DVH Parameter**

Die DVH-Parameter wurden für Patienten mit einem Beckenplan sowie Patienten mit einem Plan berechnet. Bei Patienten mit einem Plan erfolgte die Unterteilung in Patienten mit einer Bestrahlung bis 72 Gy, 72-76 Gy ohne TEP, 72-76 Gy mit TEP und 76 Gy mit Boost. In den folgenden Tabellen sind die medianen, minimalen und maximalen Dosen der jeweiligen Volumina wiedergegeben.

#### **3.2.1 DVH Parameter von Patienten mit Beckenbestrahlung**

Es erhielten insgesamt 21 der 139 Patienten einen Beckenplan. Von diesen wurden wiederum 16 im Bereich der Prostata mit einem integrierten Boost aufgesättigt.

**Tabelle 24: DVH Parameter bei Beckenplänen (n = 21)**

| <b>Organ/Ziel</b>               | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Rektum</b>                   |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 55,95         | 51,44       | 57,51       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 45,48         | 38,53       | 51,86       |
| Volumen ≥ 20 Gy %               | 97            | 85          | 100         |
| Volumen ≥ 30 Gy %               | 92            | 74          | 100         |
| Volumen ≥ 40 Gy %               | 83            | 60          | 100         |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 45            | 27          | 96          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Blase</b>                    |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 55,24         | 51,42       | 57,96       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 34,03         | 24,14       | 49,84       |
| Volumen ≥ 20 Gy %               | 81            | 43          | 100         |
| Volumen ≥ 30 Gy %               | 55            | 26          | 100         |
| Volumen ≥ 40 Gy %               | 43            | 20          | 95          |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 15            | 1           | 67          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Rechte Hüfte</b>             |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 40,07         | 29,66       | 49,98       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 18,77         | 11,41       | 26,81       |
|                                 |               |             |             |
| <b>Linke Hüfte</b>              |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 40,37         | 31,78       | 51,81       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 18,77         | 11,77       | 26,9        |
|                                 |               |             |             |
| <b>PTV Becken</b>               |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 56,36         | 52,99       | 59,39       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 50,34         | 49,99       | 51,43       |
| Standard Abweichung in Gy       | 1,06          | 0,47        | 2,01        |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 1484,51       | 1183,16     | 1940,86     |
|                                 |               |             |             |
| <b>SIB Prostata (16 von 21)</b> |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 58,61         | 55,79       | 60,93       |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 55,99         | 55,07       | 58,16       |
| Standard Abweichung in Gy       | 0,46          | 0,2         | 1,75        |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 75,27         | 28,91       | 219,76      |

### 3.2.2 DVH Parameter von Patienten mit einem Plan

Es erhielten 47 der 139 Patienten eine Bestrahlung mittels eines Planes. 13 Patienten wurden bis 72 Gy bestrahlt. Im Bereich 72-76 Gy ohne TEP wurden 42, bei 72-76 Gy mit TEP fünf Patienten behandelt. Einen Boost bis 76 Gy erhielten

insgesamt 34 Patienten. Folgend sind die ermittelten Werte tabellarisch wiedergegeben.

**Tabelle 25: DVH Parameter bei einem Plan mit 72 Gy (n = 13)**

| <b>Organ/Ziel</b>               | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Rektum</b>                   |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,2          | 72,4        | 77,8        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 36,5          | 31,5        | 41,8        |
| Volumen $\geq$ 50 Gy %          | 28,5          | 17          | 37          |
| Volumen $\geq$ 60 Gy %          | 20            | 5           | 26          |
| Volumen $\geq$ 70 Gy %          | 10            | 1           | 15          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Blase</b>                    |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 74,1          | 73,3        | 76          |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 31,4          | 15,7        | 50,7        |
| Volumen $\geq$ 50 Gy %          | 21            | 11          | 51          |
| Volumen $\geq$ 60 Gy %          | 13,5          | 8           | 36          |
| Volumen $\geq$ 70 Gy %          | 5,5           | 3           | 23          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Rechte Hüfte</b>             |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 25,4          | 11,6        | 34          |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 14,7          | 3,3         | 23,7        |
|                                 |               |             |             |
| <b>Linke Hüfte</b>              |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 28,8          | 10,6        | 38,8        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 18,2          | 3,1         | 24,8        |
|                                 |               |             |             |
| <b>PTV Prostata/Samenblasen</b> |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,5          | 74,6        | 76,6        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 71,9          | 70,9        | 74,1        |
| Standard Abweichung in Gy       | 1,4           | 0,9         | 2,9         |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 209,9         | 130,1       | 327,7       |

**Tabelle 26: DVH Parameter bei einem Plan mit 72-76 Gy ohne TEP (n = 42)**

| <b>Organ/Ziel</b>               | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Rektum</b>                   |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,8          | 72,8        | 80,6        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 38,9          | 26,1        | 51,4        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 31            | 15          | 53          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 21,5          | 10          | 40          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 11            | 3           | 20          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Blase</b>                    |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 74,8          | 71,3        | 80          |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 30,5          | 12,4        | 59,1        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 19,5          | 8           | 70          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 13            | 5           | 50          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 5             | 1           | 28          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Rechte Hüfte</b>             |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 30            | 18,4        | 52,4        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 19,2          | 7           | 27,6        |
|                                 |               |             |             |
| <b>Linke Hüfte</b>              |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 31,5          | 20,8        | 47,2        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 19            | 10,2        | 28,1        |
|                                 |               |             |             |
| <b>PTV Prostata/Samenblasen</b> |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 76,3          | 73,8        | 80,1        |
| Durchschnittlich. Dosis in Gy   | 72            | 64,9        | 75,3        |
| Standard Abweichung in Gy       | 1,5           | 0,9         | 2,9         |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 131,8         | 36,9        | 300,8       |

Von den fünf Patienten mit einem Plan hatten vier eine beidseitige TEP der Hüfte und einer eine TEP rechts. Aufgrund dessen liegt die maximale Dosis auf der linken Hüfte bei diesem Patienten höher und erklärt diesen höheren Wert im Vergleich zur rechten Hüfte.

Tabelle 27: DVH Parameter bei einem Plan mit 72-76 Gy mit TEP (n = 5)

| <b>Organ/Ziel</b>               | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Rektum</b>                   |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,5          | 72,4        | 77,8        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 37,2          | 29,7        | 42,1        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 31            | 17          | 40          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 23            | 5           | 26          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 8             | 1           | 15          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Blase</b>                    |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 74,6          | 73,6        | 76,9        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 36,4          | 23,6        | 37,9        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 27            | 15          | 35          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 19            | 10          | 25          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 10            | 4           | 15          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Rechte Hüfte</b>             |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 15,6          | 11,6        | 17,8        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 5,9           | 3,3         | 10,1        |
|                                 |               |             |             |
| <b>Linke Hüfte</b>              |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 15,6          | 10,6        | 32,4        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 5,7           | 3,2         | 23,5        |
|                                 |               |             |             |
| <b>PTV Prostata/Samenblasen</b> |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,5          | 75,2        | 76,9        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 72            | 71,2        | 72,4        |
| Standard Abweichung in Gy       | 1,4           | 1,1         | 1,9         |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 215,6         | 140,2       | 327,7       |

**Tabelle 28: DVH Parameter bei einem Plan mit 76 Gy mit Boost (n = 34)**

| <b>Organ/Ziel</b>               | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Rektum</b>                   |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,8          | 72,8        | 80,6        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 39,7          | 26,1        | 51,4        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 32,5          | 15          | 53          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 23            | 10          | 40          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 11            | 3           | 20          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Blase</b>                    |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 75,2          | 72,8        | 80          |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 31,5          | 12,4        | 59,1        |
| Volumen ≥ 50 Gy %               | 21            | 8           | 70          |
| Volumen ≥ 60 Gy %               | 13,5          | 5           | 50          |
| Volumen ≥ 70 Gy %               | 5,5           | 2           | 28          |
|                                 |               |             |             |
| <b>Rechte Hüfte</b>             |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 30,1          | 15,6        | 52,4        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 19,2          | 5,9         | 27,9        |
|                                 |               |             |             |
| <b>Linke Hüfte</b>              |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 31,6          | 15,6        | 47,2        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 19,1          | 5,7         | 28,1        |
|                                 |               |             |             |
| <b>PTV Prostata/Samenblasen</b> |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 76,3          | 73,8        | 80,1        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 72,1          | 71,2        | 75,3        |
| Standard Abweichung in Gy       | 1,5           | 0,9         | 2,1         |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 130,8         | 36,9        | 203,9       |
| <b>GTV Prostata (SIB)</b>       |               |             |             |
| Maximale Dosis in Gy            | 77,8          | 75,7        | 81,2        |
| Durchschnittl. Dosis in Gy      | 75,8          | 74,4        | 78,4        |
| Standard Abweichung in Gy       | 1             | 0,4         | 1,5         |
| Physikalisches Volumen in ccm   | 81,2          | 34          | 192,9       |

### 3.2.3 DVH Parameter Vergleiche von Patienten mit und ohne TEP

Es wurden Patienten mit einem Plan von 72-76 Gy ohne TEP mit Patienten mit einem Plan von 72-76 Gy mit TEP grafisch miteinander verglichen. Es wurde der prozentuale Anteil der Risikoorgane, der eine bestimmte Strahlendosis erhalten hat, miteinander verglichen sowie welche durchschnittlichen Dosisunterschiede in Risikoorganen und PTV vorhanden waren. Diese Betrachtung erfolgt, da bei liegender Hüft-TEP die Feldanordnung anders gewählt wird, z.B. vermehrte Einstrahlung über ventral. Hierdurch kann die Dosisverteilung beeinflusst werden.

In der Abbildung 8 und 9 kann auf der X-Achse die Bestrahlungsdosis des Rektums/der Blase in Gy ablesen werden. Die y-Achse gibt das Volumen des Risikoorgans in Prozent an, das diese Dosis erhalten hat.

In Abbildung 8 kann man erkennen, dass Patienten ohne TEP und mit TEP eine Dosis  $\geq 50$  Gy in 31% des Rektumvolumen erhielten. Eine Dosis  $\geq 60$  Gy wurde bei Patienten ohne TEP in 21,5% des Rektums erreicht und bei Patienten mit TEP in 23% des Rektumvolumen. Patienten ohne TEP erhielten eine Dosis von  $\geq 70$  Gy in 11% des Volumens des Rektums und Patienten mit TEP in 8% des Rektums.

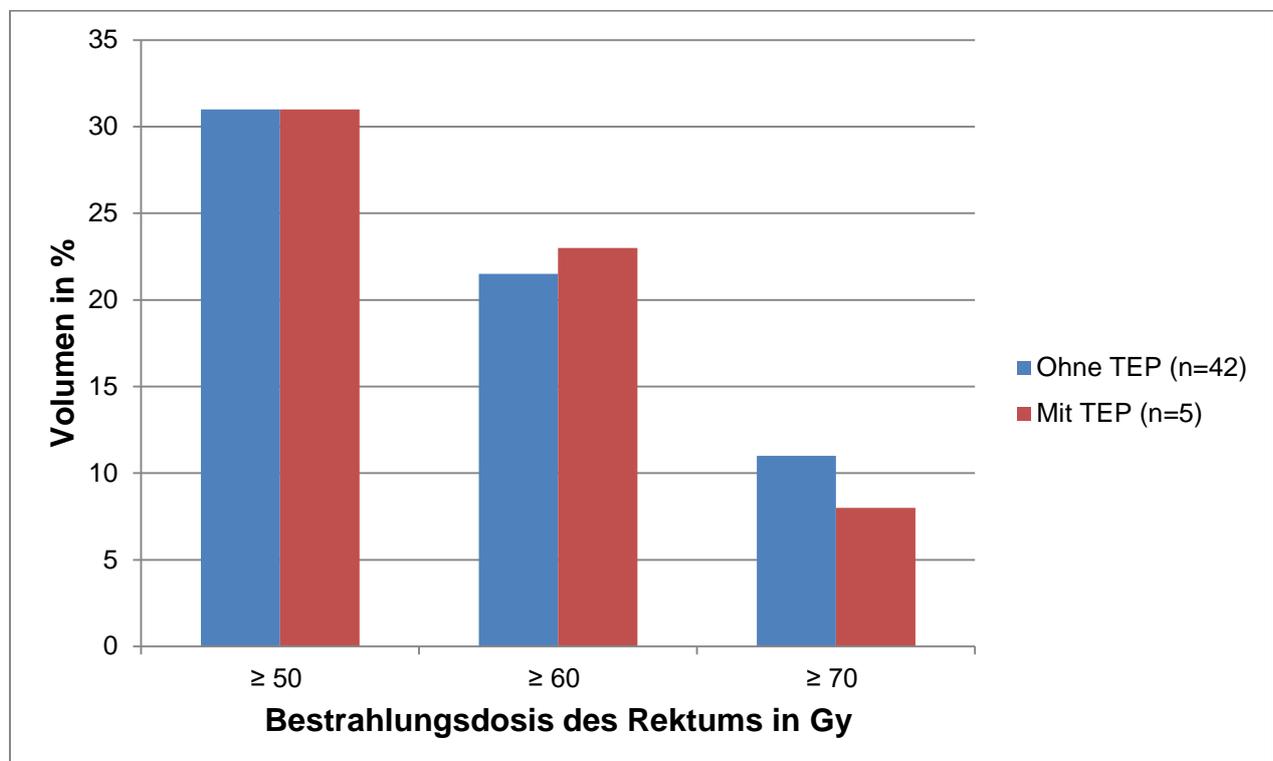
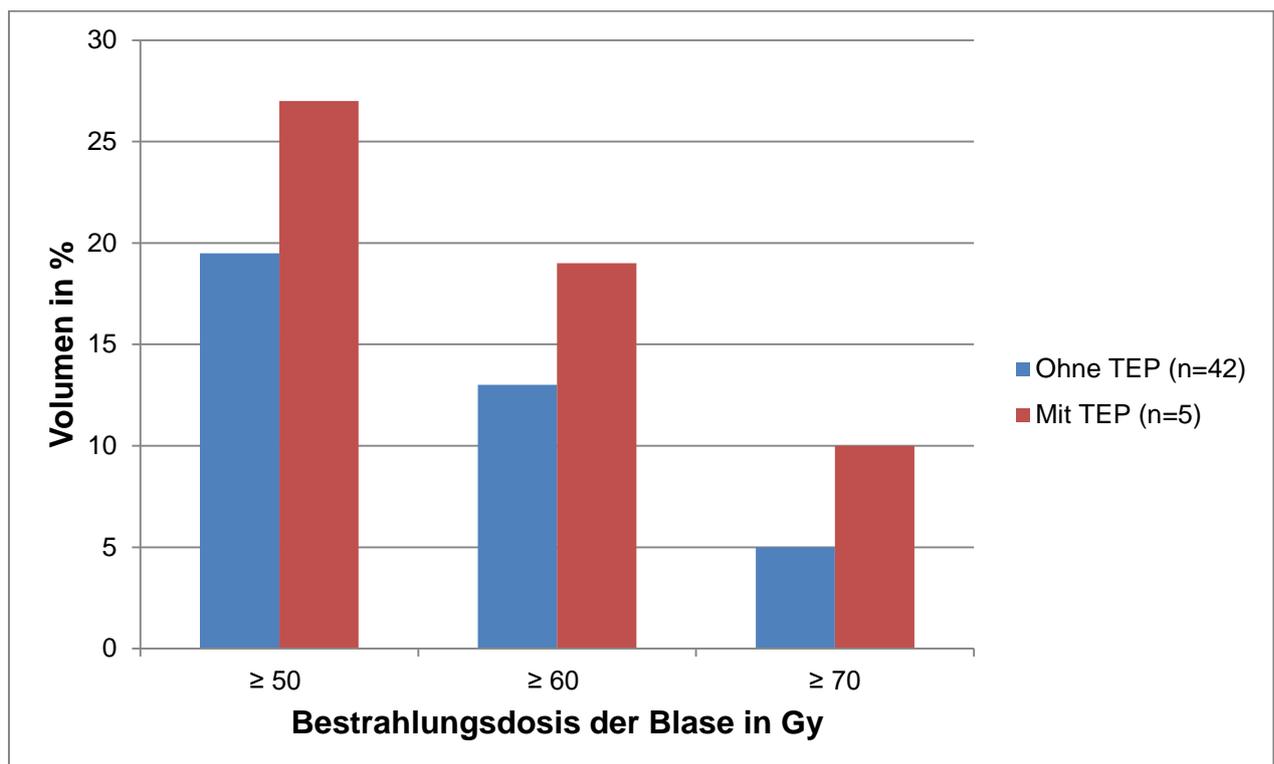


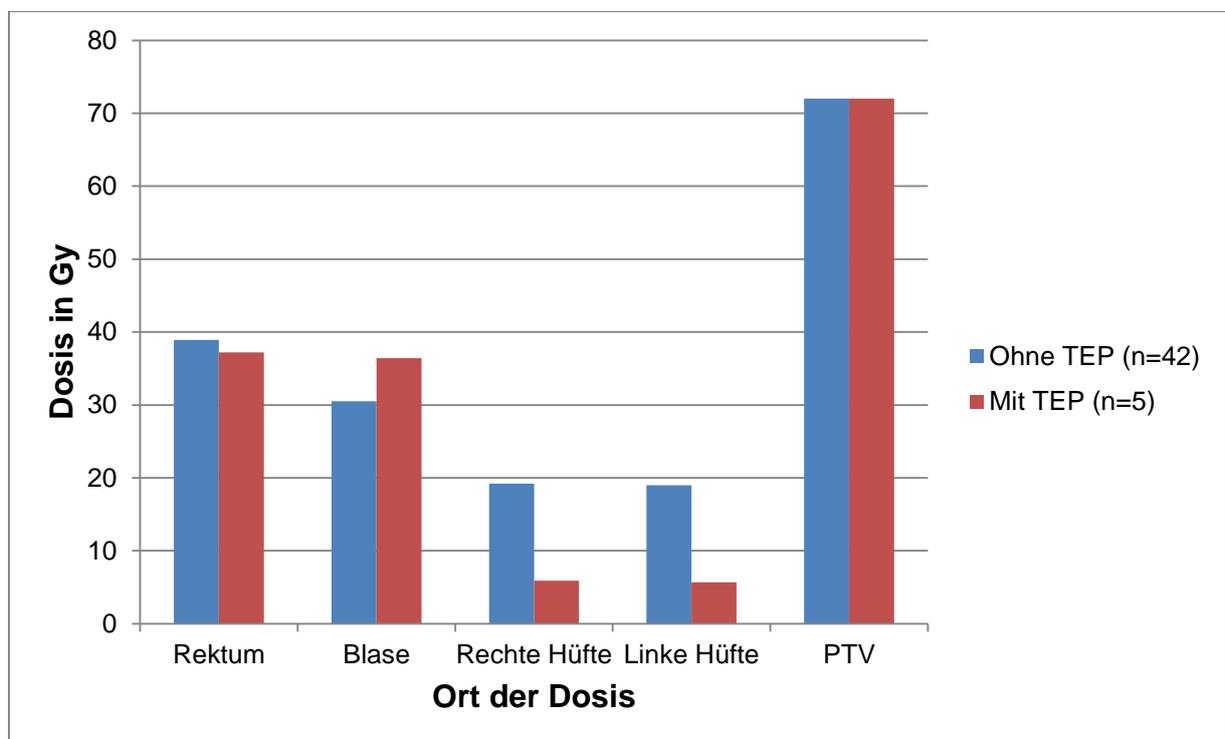
Abbildung 8 Unterschiede der Dosis-Volumen-Histogramme des Rektums zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte

In der Abbildung 9 kann abgelesen werden, dass bei Patienten ohne TEP weniger Volumen der Blase mit hohen Strahlendosen belastet ist als bei Patienten mit TEP. Eine Dosis  $\geq 50$  Gy bekommen bei Patienten ohne TEP 19,5% der Blase ab und bei Patienten mit TEP 27% der Blase. Bei einer Dosis  $\geq 60$  Gy liegt die Belastung bei Patienten ohne TEP bei 13% des Volumens der Blase und bei Patienten mit TEP bei 19% der Blase. Eine Dosis von  $\geq 70$  Gy wird in 5% der Blase bei Patienten ohne TEP und bei 10% der Blase bei Patienten mit TEP erreicht.



**Abbildung 9: Unterschiede der Dosis-Volumen-Histogramme der Blase zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte**

In der Abbildung 10 kann auf der X-Achse das Risikoorgan, das die Dosis erhält, abgelesen werden und die Y-Achse gibt die durchschnittliche Dosis in Gy an. Patienten ohne TEP erhalten eine durchschnittliche Dosis von 38,9 Gy im Bereich des Rektums; bei Patienten mit TEP liegt diese bei 37,2 Gy. Im Risikoorgan Blase wurden Durchschnittswerte von 30,5 Gy bei Patienten ohne TEP und 36,4 Gy bei Patienten mit TEP ermittelt. Die Strahlendosis der Hüftköpfe lag bei Patienten ohne TEP rechts bei 19,2 Gy und links bei 19 Gy. Patienten mit TEP lagen im Vergleich rechts bei 5,9 Gy und links bei 5,7 Gy. Die Dosis im PTV lag bei beiden Gruppen bei 72 Gy.



**Abbildung 10: Dosisunterschiede in Risikoorganen und PTV zwischen Pat. mit/ohne TEP der Hüfte**

### 3.3 Tumorrelevante Endpunkte

#### 3.3.1 Frühes Ansprechen auf die Therapie, Therapieversagen

Bei keinem der Patienten versagte die Therapie.

#### 3.3.2 Remission

Bei allen 139 Patienten kam es zur Remission.

#### 3.3.3 Rezidive

Ein biochemisches Rezidiv trat bei 8,6% der Patienten auf (n = 12), bei den restlichen 91,4% (n = 127) nicht.

Im Median kam es nach 20,5 Monaten nach Bestrahlung zu einem Rezidiv (min. 8 - max. 39 Monate). Bei drei der zwölf Rezidivpatienten (25%) wurde zusätzlich eine Metastase entdeckt: eine pulmonale und zwei ossäre Metastasen.

#### 3.3.4 Survival

Keiner der 139 Patienten ist bisher in der Nachbeobachtungszeit verstorben.

#### 3.3.5 PSA-Nadir

Der PSA-Nadir (aller Patienten, inklusive Hormontherapie) nach Bestrahlung lag im Median bei 0,33 ng/ml (min. 0 – max. 7,4 ng/ml). Unterteilt in zwei Nadirgruppen, ergab sich folgende Verteilung:

**Tabelle 29: Häufigkeiten bedingt auf PSA-Nadir**

| <b>PSA-Nadir</b> | <b>Anzahl Patienten (n)</b> | <b>in Prozent (%)</b> |
|------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <1               | 119                         | 85,6                  |
| ≥1               | 20                          | 14,4                  |
| Gesamt           | 139                         | 100                   |

#### 3.3.6 Nachbeobachtungszeit (Follow Up)

Die Datenerfassung endete Ende Juni 2011. Der tatsächliche Follow Up betrug daher im Median 18 Monate (min. 10 – max. 52 Monate), während der mögliche Follow Up bei median 28 Monaten lag (min. 10 – max. 52 Monate).

### 3.4 Univariate Analyse

In dieser Arbeit wurde der Kaplan-Meier-Schätzer mit dem Logrank-Test genutzt, um nach signifikanten Zusammenhängen zwischen beobachteten Faktoren und dem Auftreten eines Rezidives oder eines Späteffektes zu suchen.

Annahme hierbei ist stets, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv oder eine Toxizität zu entwickeln, unabhängig vom Verbleib eines Patienten in der Studie ist.

#### 3.4.1 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

In dieser Arbeit wurden insgesamt sechs Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs untersucht. Ein Zusammenhang musste mindestens auf dem 5%-Niveau bestehen ( $p \leq 0,05$ ), um als signifikant bewertet zu werden. Für drei Einflussfaktoren konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden: zwei lagen auf dem 5%-Niveau und einer auf dem 1%-Niveau. Diese Ergebnisse werden im folgendem vorgestellt. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 30: Faktoren, die das Auftreten eines Rezidivs beeinflussen.**

| <b>Faktoren für das Auftreten eines Rezidives</b>            |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| initialer PSA-Wert (< 10 / $\geq$ 10 < 20 / $\geq$ 20 ng/ml) | positiv         | <b>0,0427</b>  |
| Gleason-Score (5-6/ 7/ 8-10)                                 | positiv         | <b>0,0112</b>  |
| T-Stadium (T1-T2c/ T3)                                       | positiv         | 0,1102         |
| Gesamtdosis $\leq$ 76 Gy versus >76 Gy                       | negativ         | 0,0646         |
| Hormontherapie (ja/nein)                                     |                 | 0,4831         |
| Risikogruppe (niedrig/ mittel/ hoch)                         | positiv         | <b>0,0085</b>  |

##### 3.4.1.1 Rezidivfreiheit der Gesamtgruppe

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind 18 unter Beobachtung und bis dahin einschließlich 11 Rezidive aufgetreten. Ein weiteres Rezidiv wird nach 39 Monaten beobachtet. Das 95%-Konfidenzintervall aller Patienten für den Anteil ohne Rezidiv liegt zwischen 66,4% und 94,2%. Das aktuarische Risiko für die Entwicklung eines biochemischen Rezidives im ersten Jahr nach Bestrahlung liegt bei 2,2%. Das Zwei- und Drei-Jahres-Risiko liegt bei 7,3% und 20,9%.

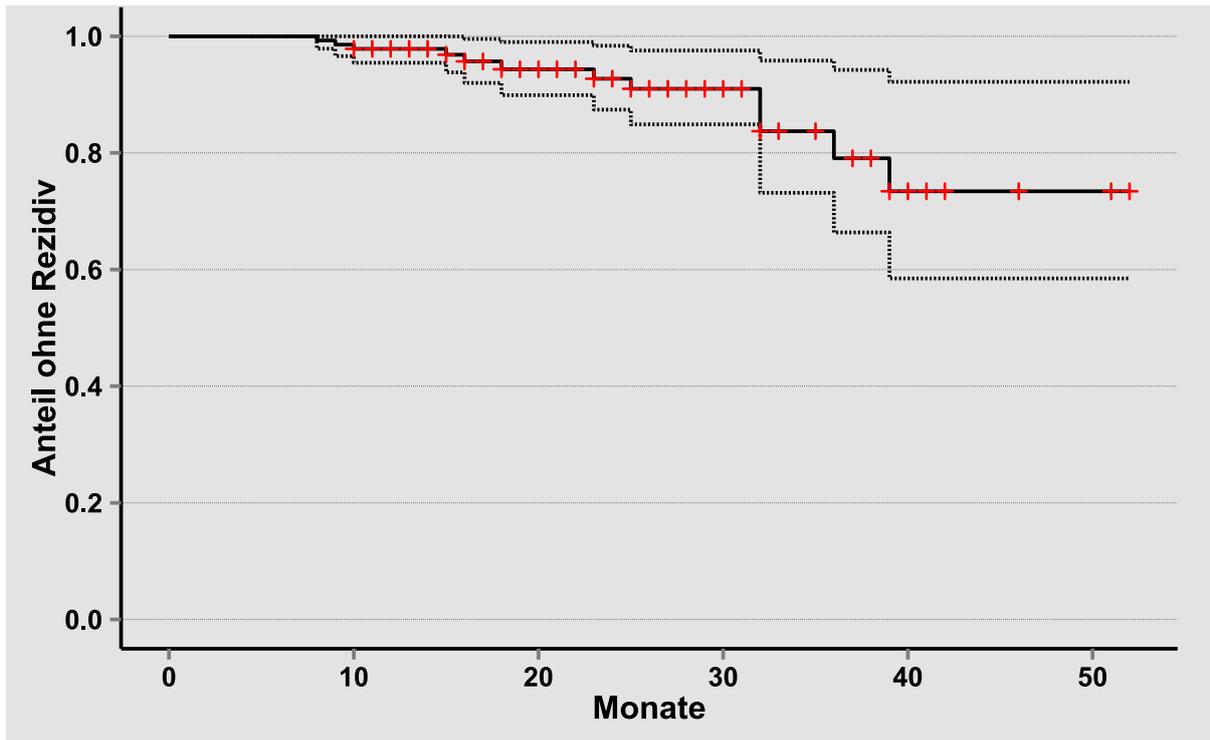


Abbildung 11: Rezidivfreiheit der Gesamtgruppe mit Konfidenzintervall (gestrichelt)

### 3.4.1.2 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von initialem PSA-Wert

Die Patienten wurden abhängig von ihrem initialem PSA-Wert in drei Gruppen unterschieden. Zur ersten Gruppe gehören die PSA-Werte  $< 10$  ng/ml ( $n = 92$ ), zur zweiten Gruppe PSA-Werte  $\geq 10$  ng/ml  $< 20$  ng/ml ( $n = 32$ ) und zur dritten Gruppe Patienten mit PSA-Werten  $\geq 20$  ng/ml ( $n = 15$ ). Zum Nachbeobachtungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe mit PSA-Werten  $< 10$  ng/ml drei Rezidive aufgetreten. In der Gruppe mit PSA-Werten  $\geq 10$  ng/ml  $< 20$  ng/ml sind bis dahin fünf Rezidive beobachtet worden. In der Gruppe mit PSA-Werten von  $\geq 20$  ng/ml sind bis zum 36. Monat drei Rezidive aufgetreten. Es findet sich auf dem 5%-Niveau ein signifikanter positiver Zusammenhang ( $p = 0,0427$ ). Ein höherer PSA-Wert scheint mit einem höheren Rezidivrisiko zusammen zu hängen. Das Konfidenzintervall liegt zum Zeitpunkt 36 Monate für die Gruppe mit PSA-Werten  $< 10$  ng/ml zwischen 74,6% und 100%, für die Gruppe mit PSA-Werten  $\geq 10$  ng/ml  $< 20$  ng/ml zwischen 44,8% und 100% und für die Gruppe mit hohem initialem PSA-Wert zwischen 23,8% und 100%.

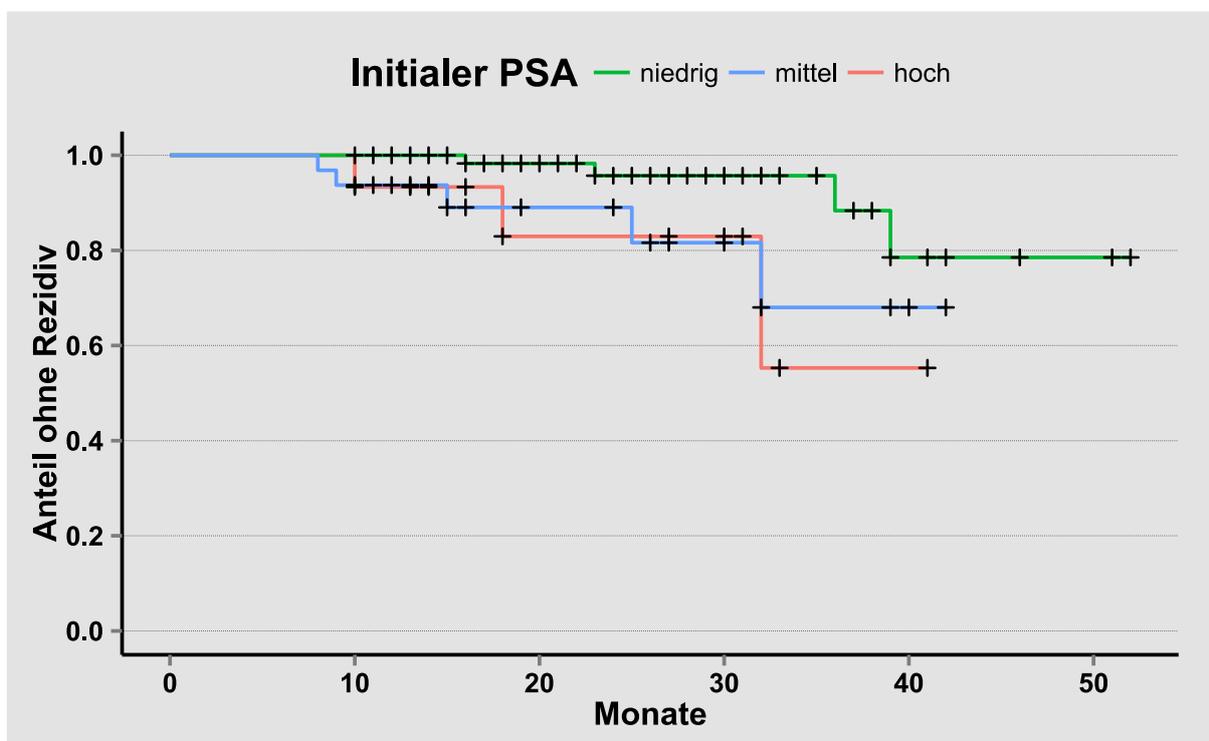


Abbildung 12: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von initialer PSA-Wert-Gruppe ( $< 10$  ng/ml,  $\geq 10$  ng/ml  $< 20$  ng/ml oder  $> 20$  ng/ml)

### 3.4.1.3 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Gleason-Score

Es erfolgte eine Zuteilung der Patienten in die drei unterschiedlichen Gleason-Score-Gruppen: 5-6 (n = 48), 7 (n = 63) und 8-10 (n = 28). Zum Nachbeobachtungszeitpunkt 36 Monate ist in der Gruppe mit Gleason-Score 5-6 ein Rezidiv aufgetreten. In der Gruppe mit Gleason-Score 7 sind bis dahin vier Rezidive beobachtet worden. In der Gruppe mit Gleason-Score 8-10 sind bis zum Monat 36 sechs Rezidive aufgetreten. Es findet sich auf dem 5%-Niveau ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0112$ ). Ein höherer Gleason-Score scheint mit einem höheren Rezidivrisiko zusammen zu hängen. Das Konfidenzintervall liegt zum Zeitpunkt 36 Monate für die Gruppe mit Gleason-Score 5-6 zwischen 94% und 100%, für den Gleason-Score 7 zwischen 76,1% und 100% und für die Gruppe mit Gleason-Score 8-10 zwischen 20,6% und 95,7%.

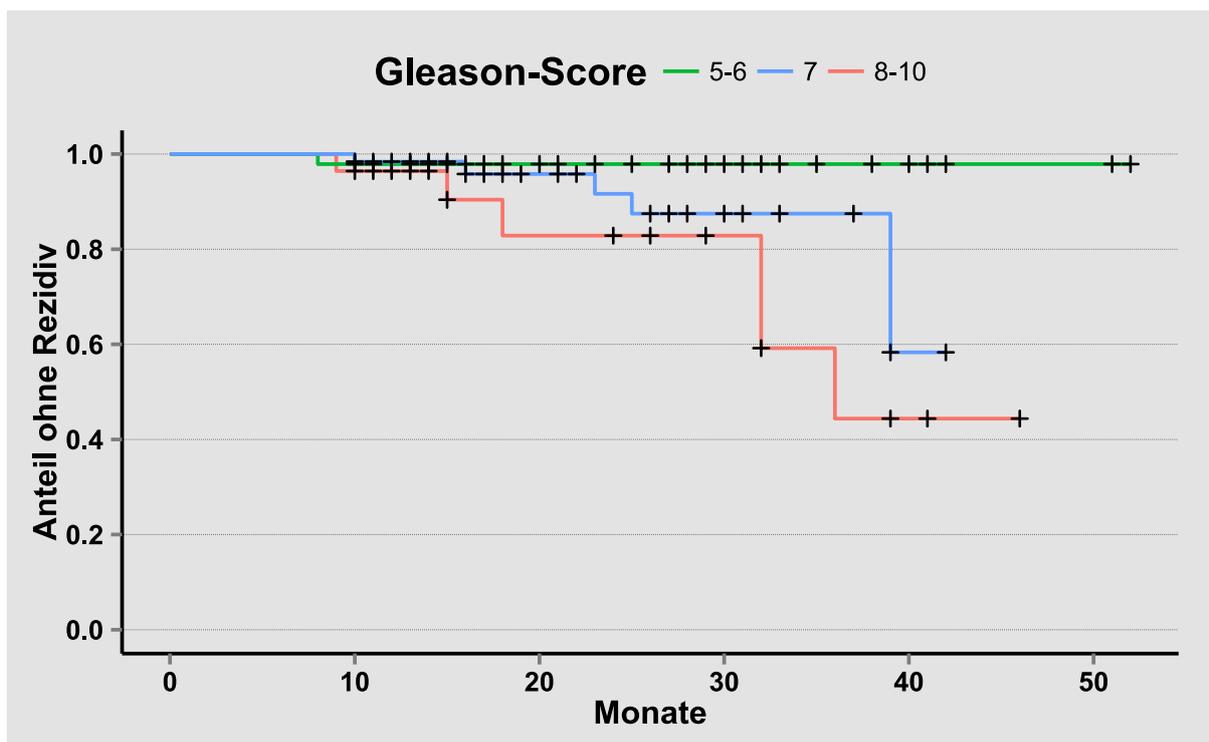


Abbildung 13: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Gleason-Score

### 3.4.1.4 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Risikogruppe nach D´Amico

Die Patienten wurden nach der Risikoeinstufung nach D´Amico in die Risikogruppen niedrig ( $n = 31$ ), mittel ( $n = 40$ ) und hoch ( $n = 68$ ) unterteilt. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt 36 Monate ist in der Gruppe mit niedrigem Risiko kein Rezidiv aufgetreten. In der Gruppe mit intermediärem Risiko sind bis dahin zwei Rezidive beobachtet worden und in der Gruppe des hohen Risikos neun Rezidive aufgetreten. Es findet sich auf dem 1%-Niveau ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0085$ ). Eine höhere Risikogruppe nach D´Amico scheint mit einem höheren Rezidivrisiko zusammen zu hängen. Das Konfidenzintervall liegt zum Zeitpunkt 36 Monate für die Gruppe mit niedrigem Risiko zwischen 100% und 100%, für das intermediäre Risiko zwischen 74,9% und 100% und für die Gruppe mit hohem Risiko zwischen 35,2% und 94%.

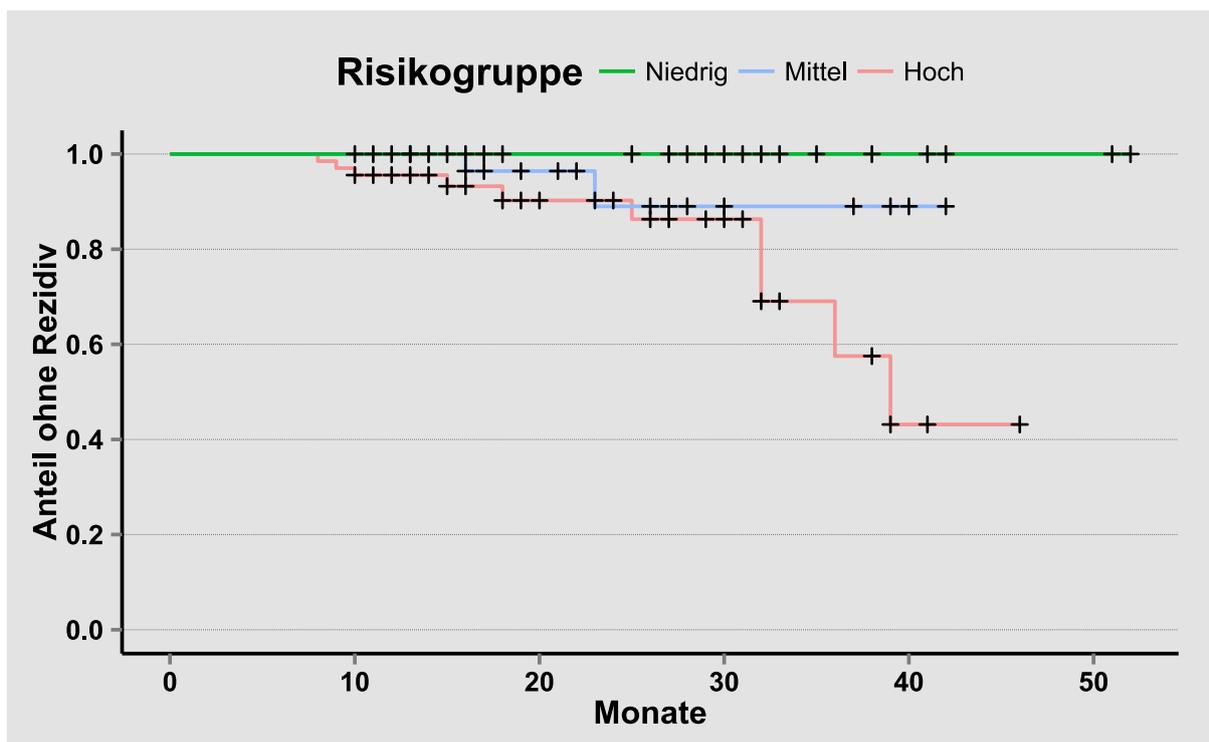


Abbildung 14: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von Risikogruppe nach D´Amico

### 3.4.1.5 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von T-Stadium

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen nach T-Stadium unterteilt. Die eine Gruppe enthielt Patienten mit einem T-Stadium von T1 bis T2c (n = 128) und die andere mit T3 und höher (n = 11).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe T1 bis T2c acht Rezidive aufgetreten und in der Gruppe T3 drei.

Es findet sich auf dem 5%-Niveau kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,1102$ ). Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe T1 bis T2c zwischen 70,8% und 98,7% und für die Gruppe T3 zwischen 20,4% und 100%.

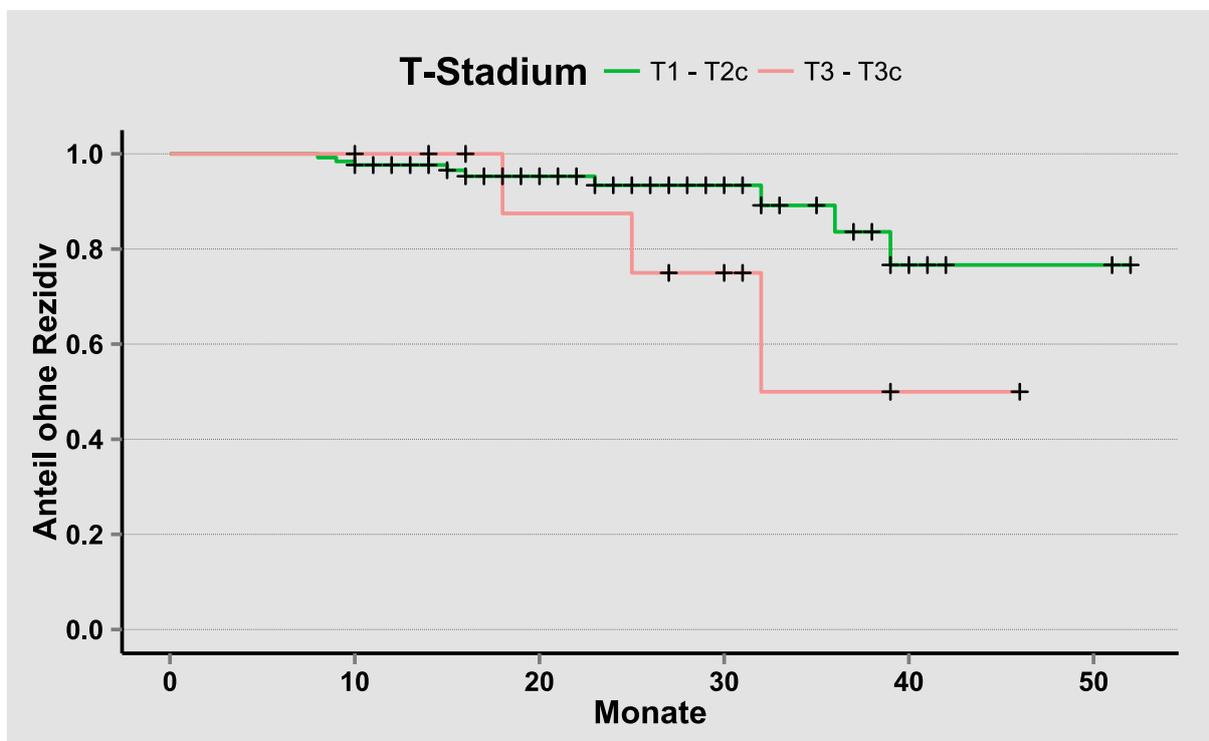


Abbildung 15: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von T-Stadium

### 3.4.1.6 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen nach Bestrahlungsdosis unterteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Dosis bis <76 Gy (n = 44), die andere eine von  $\geq 76$  Gy (n = 95).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe <76 Gy fünf Rezidive aufgetreten und in der Gruppe  $\geq 76$  Gy sechs. Das Ergebnis ist annähernd auf dem 5%-Niveau signifikant ( $p = 0,0646$ ). Bei Dosen über 76 Gy scheint das Risiko für ein Rezidiv geringer zu sein. Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe mit einer Gesamtdosis <76 Gy zwischen 42,8% und 100% und für die Gruppe mit einer Gesamtdosis  $\geq 76$  Gy zwischen 67,9% und 100%.

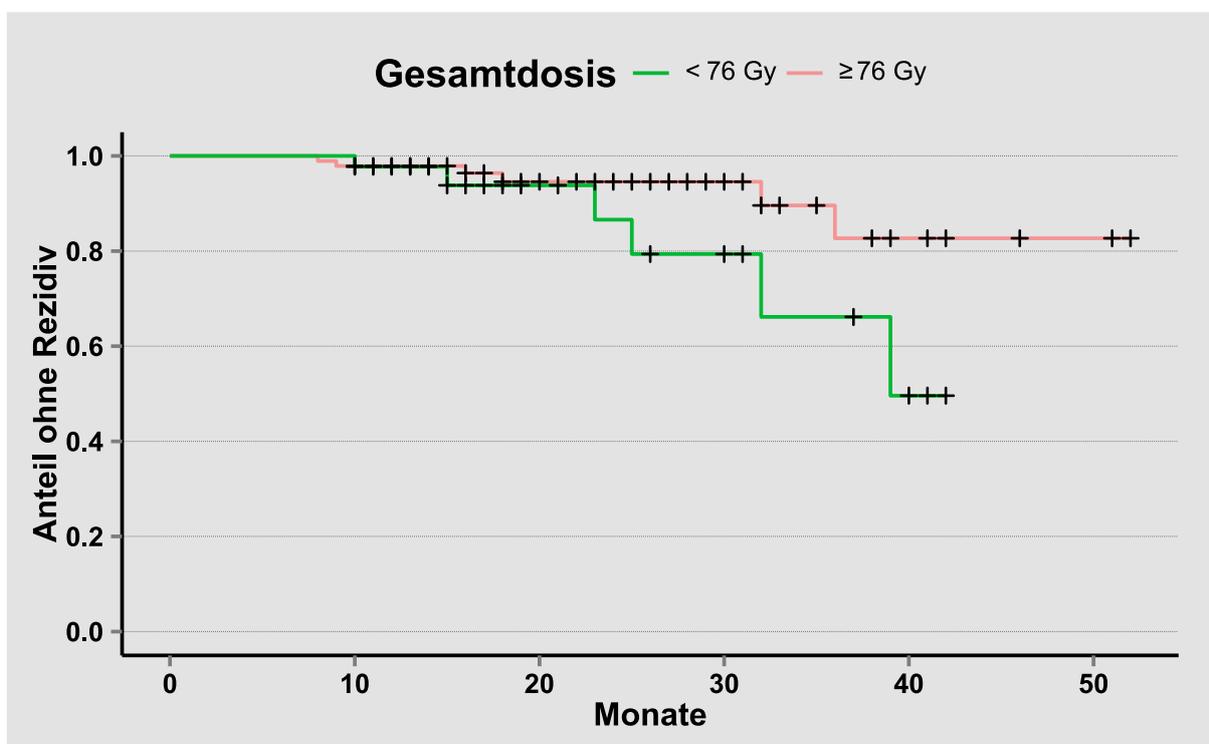


Abbildung 16: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

### 3.4.2 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI- Spättoxizität

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung eines Spät-effekts des Gastrointestinaltraktes Grad 1 oder 2 untersucht. Ein Zusammenhang musste mindestens auf dem 5%-Niveau bestehen ( $p \leq 0,05$ ), um als signifikant bewertet zu werden. Für zwei Einflussfaktoren konnte ein signifikanter

Zusammenhang auf dem 5%-Niveau gefunden werden. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 31: Faktoren, die das Auftreten einer GI- Spättoxizität beeinflussen

| Faktoren für das Auftreten von GI-Spättoxizitäten Grad 1 oder 2 |          |               |
|---|----------|---------------|
|   | Richtung | p-Werte       |
| Alter <75 Jahre versus ≥75 Jahre                                | positiv  | 0,0618        |
| Diabetes (ja/nein)  |          | 0,3774        |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)                                       |          | 0,7246        |
| Hypertonus (ja/nein)  |          | 0,6323        |
| Gesamtdosis ≤76 Gy versus >76 Gy                                | positiv  | 0,0777        |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)                                     | positiv  | <b>0,0194</b> |
| Hormontherapie (ja/nein)  |          | 0,1450        |
| Frühtoxizität (ja/nein)   | positiv  | <b>0,0261</b> |

### 3.4.2.1 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 der Gesamtgruppe

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind zwölf Patienten zur Beobachtung verblieben und bis dahin einschließlich 57 Grad 1 oder 2 Spätfolgen des Gastrointestinaltraktes aufgetreten. Das 95%-Konfidenzintervall aller Patienten liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 35,3% und 57,8%.

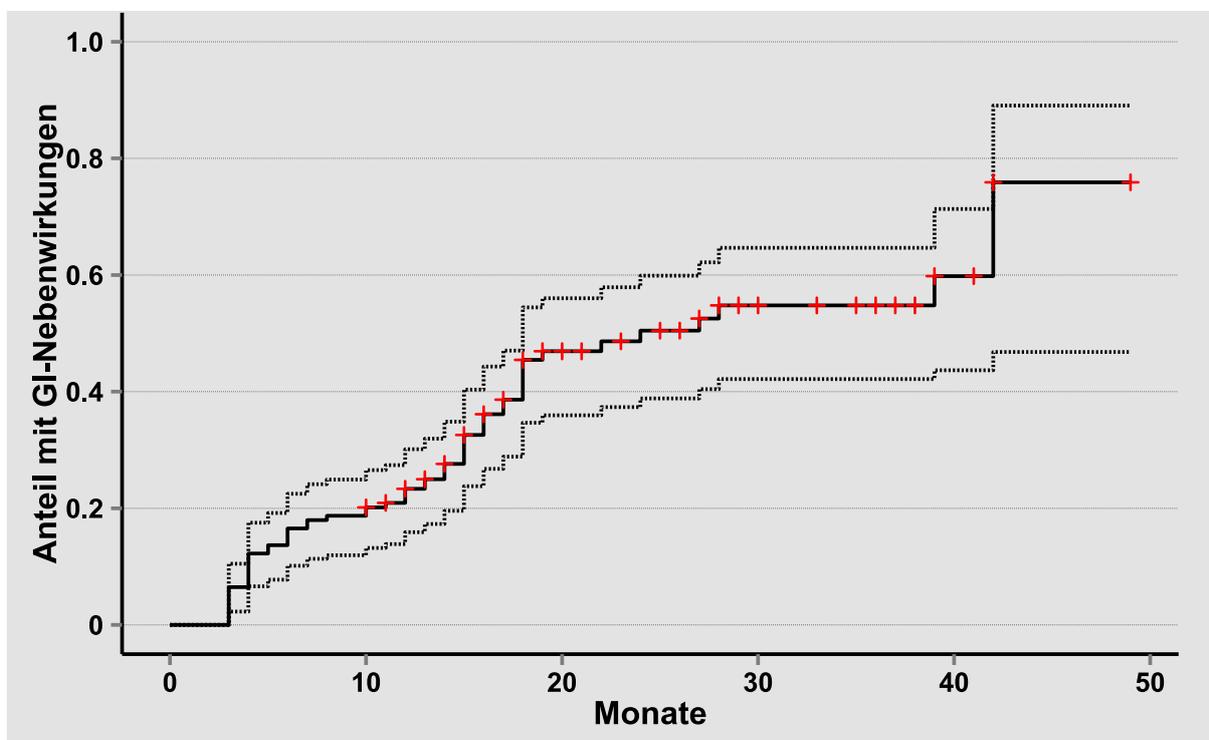


Abbildung 17: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Traktes erlitten hat

### 3.4.2.2 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 2 der Gesamtgruppe

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind 16 Patienten zur Beobachtung verblieben und bis dahin einschließlich 16 Grad 2 Späteffekte des Gastrointestinaltraktes aufgetreten. Das 95%-Konfidenzintervall aller Patienten liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 73,3% und 90,9%.

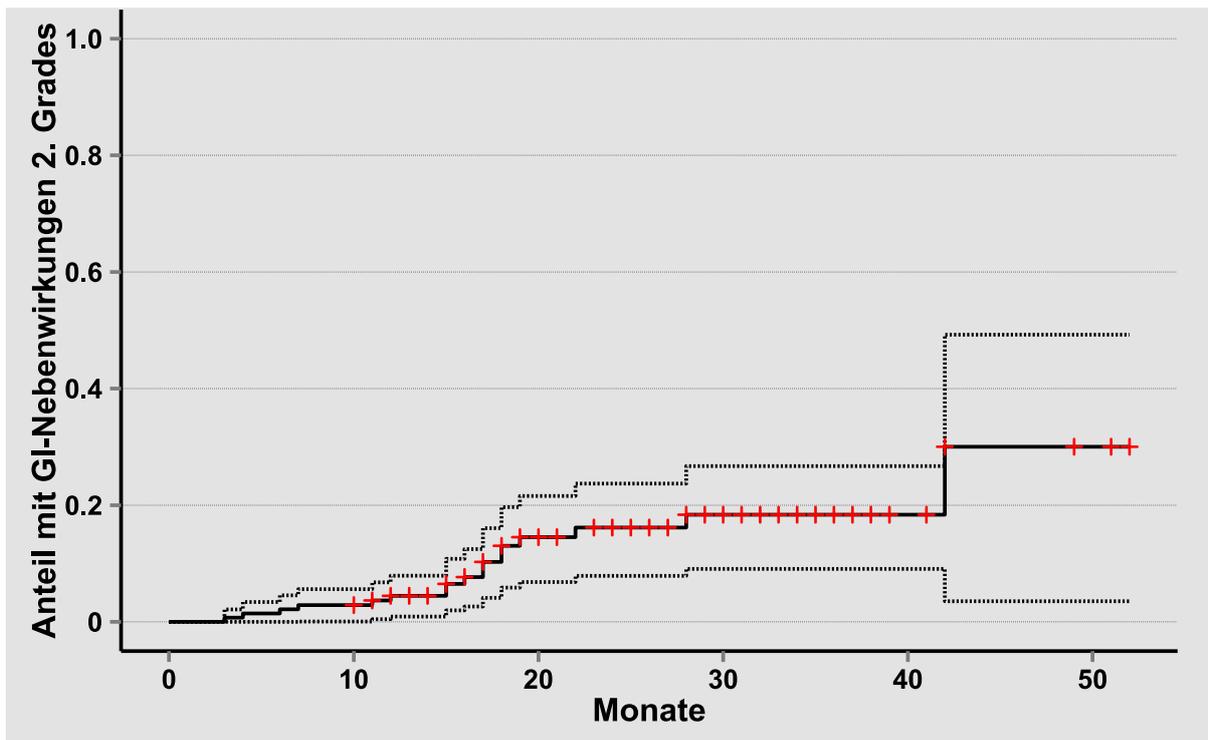


Abbildung 18: Anteil der Patienten, der eine Grad 2 Spättoxizität des GI-Trakts erlitten hat

### 3.4.2.3 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von einer Beckenbestrahlung

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe umfasste Patienten mit Beckenbestrahlung (n = 21), die andere ohne (n = 118).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe ohne Beckenbestrahlung 44 GI-Spättoxizitäten aufgetreten und in der Gruppe mit Beckenbestrahlung 13 GI- Spättoxizitäten.

Es findet sich auf dem 5%-Niveau ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0194$ ). Eine Beckenbestrahlung führt im Betrachtungszeitraum (siehe Abb. 19) zu signifikant mehr früherer GI-Spättoxizität als keine Beckenbestrahlung. Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe ohne Beckenbestrahlung zwischen 38,7% und 63% und für die Gruppe mit Beckenbestrahlung zwischen 10,9% und 64,1%.

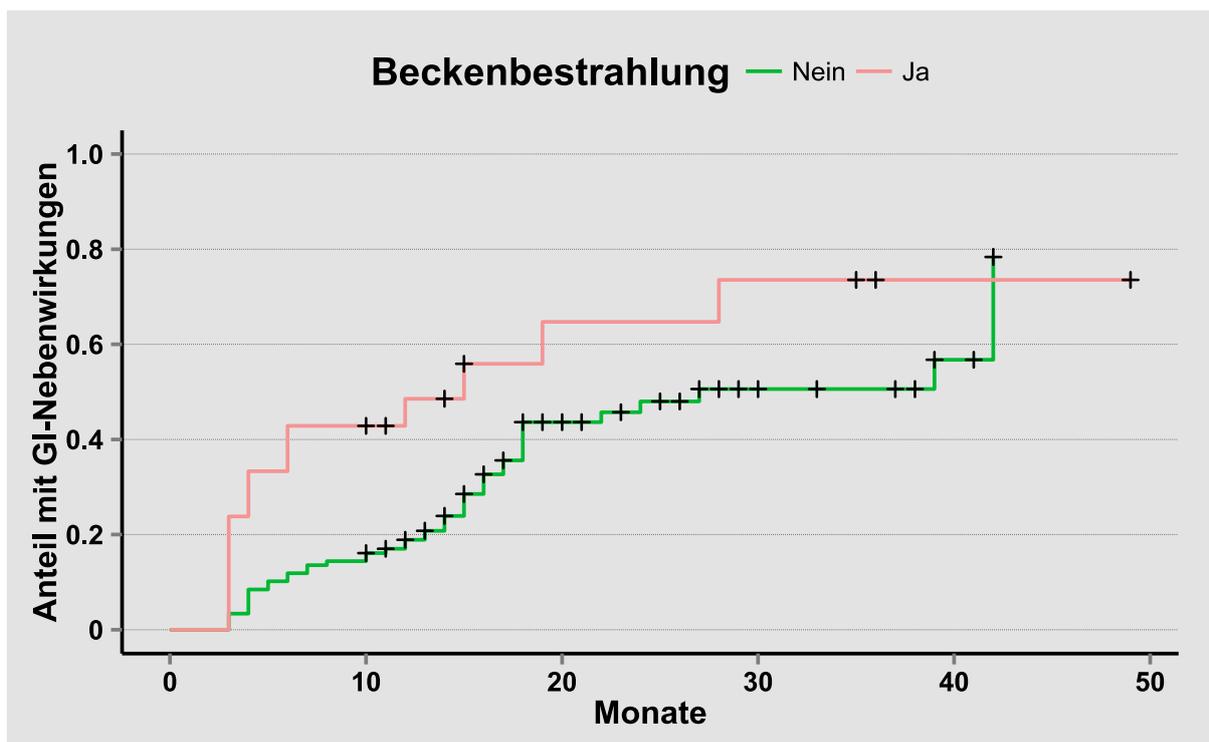


Abbildung 19: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Trakts mit/ohne Beckenbestrahlung erlitten hat

### 3.4.2.4 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von vorangegangenen Früheffekte

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen abhängig davon, ob eine Akuttoxizität bestand (n = 94) oder nicht (n = 45), unterteilt.

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe ohne Akuttoxizität 13 GI-Spättoxizitäten und in der Gruppe in der Akuteffekte des Darmes auftraten, 44 GI-Spättoxizitäten beobachtet worden.

Es findet sich auf dem 5%-Niveau ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0261$ ). Vorangegangene Früheffekte scheinen mit einem höheren Risiko für Spättoxizität zusammen zu hängen.

Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe ohne Akuttoxizität zwischen 37,8% und 79,9% und für die Gruppe mit Akuttoxizität zwischen 29,4% und 55,8%.

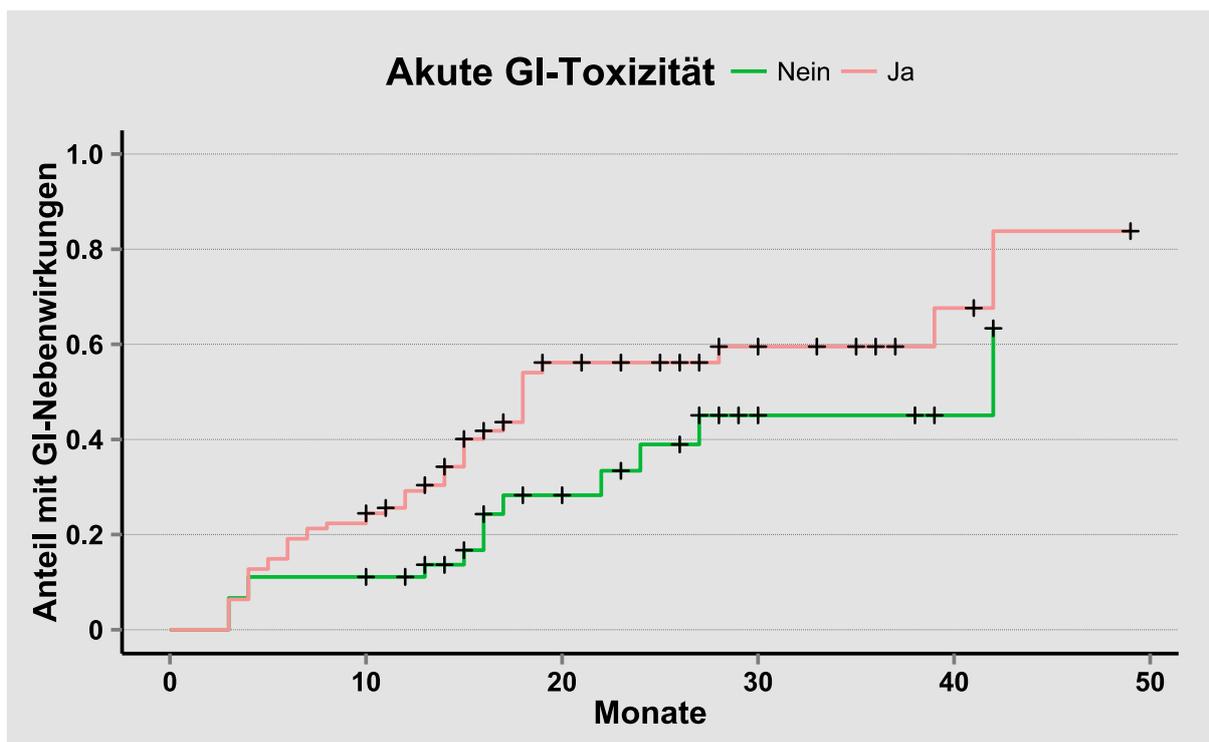


Abbildung 20: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizität des GI-Trakts in Abhängigkeit von vorangegangenen Früheffekten erlitten hat

### 3.4.2.5 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von einer Gesamtdosis $\geq 76$ Gy oder $< 76$ Gy

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen nach Bestrahlungsdosis unterteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Dosis bis  $<76$  Gy ( $n = 44$ ), die andere eine von  $\geq 76$  Gy ( $n = 95$ ).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe  $< 76$  Gy zwölf GI-Spätwirkungen aufgetreten. In der Gruppe  $\geq 76$  Gy sind 45 GI- Spättoxizitäten beobachtet worden.

Das Ergebnis ist annähernd auf dem 5%-Niveau signifikant ( $p = 0,0777$ ). Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe mit einer Gesamtdosis  $<76$  Gy zwischen 44,8% und 84,5% und für die Gruppe mit einer Gesamtdosis  $\geq 76$  Gy zwischen 29,3% und 55,2%.

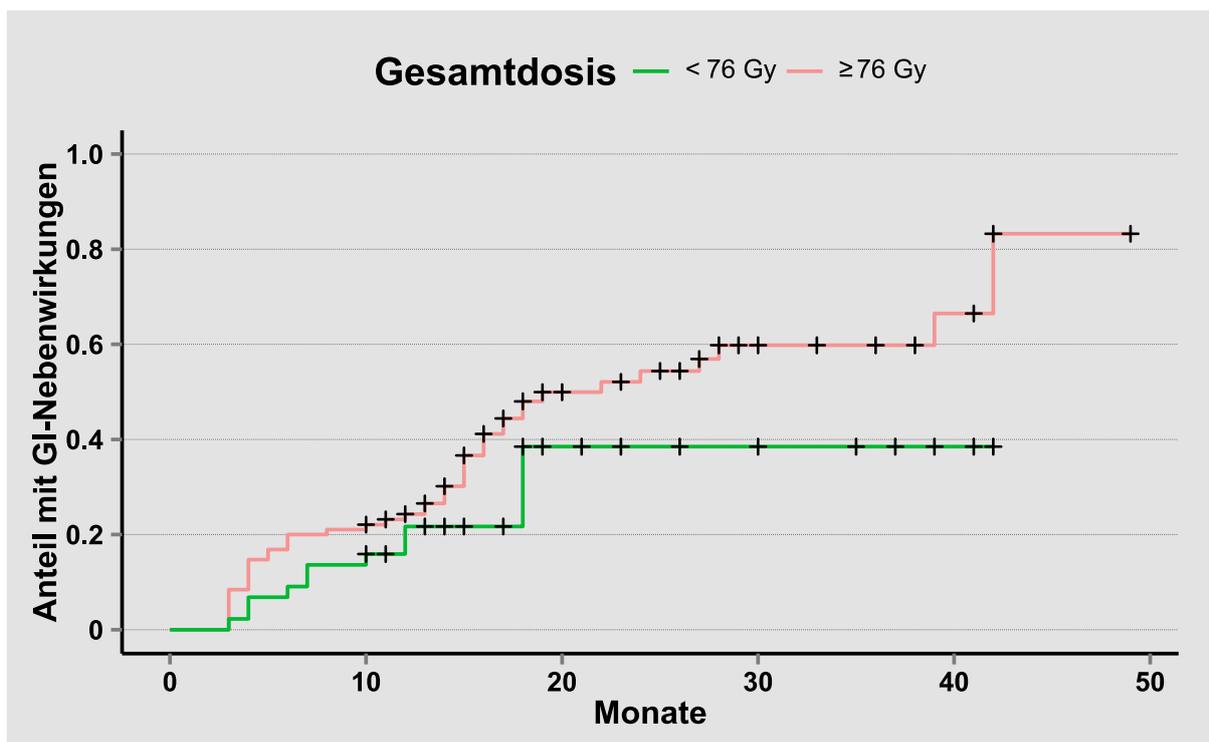


Abbildung 21: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des GI-Trakts nach einer Gesamtdosis  $\geq 76$  Gy oder  $< 76$  Gy erlitten hat

### 3.4.2.6 Entwicklung einer GI- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von Alter < 75 Jahre oder ≥ 75 Jahre

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen nach Alter unterteilt. Die eine Gruppe war jünger 75 Jahre (n = 99) und die andere Gruppe 75 Jahre alt oder älter (n = 40).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe < 75 Jahre 37 GI-Spätetfekte aufgetreten und in der Gruppe ≥ 75 Jahre 20 GI- Spättoxizitäten.

Das Ergebnis ist annähernd auf dem 5%-Niveau signifikant ( $p = 0,0618$ ). Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe < 75 Jahre zwischen 34,9% und 62,1% und für die Gruppe ≥75 Jahre zwischen 28,9% und 65,0%.

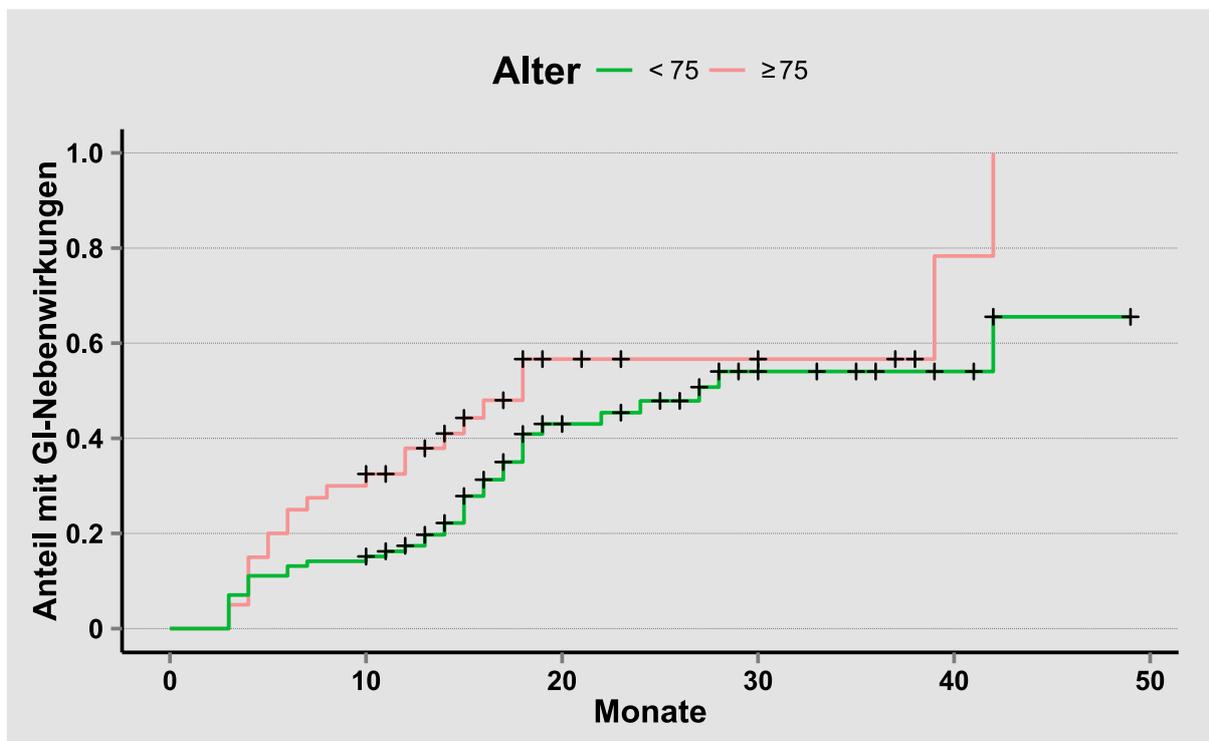


Abbildung 22: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des GI-Trakts in Abhängigkeit von Alter < 75 Jahre oder ≥ 75 Jahre erlitten hat

### 3.4.3 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU- Spättoxizität

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer Spättoxizität des Urogenitaltrakts Grad 1 oder 2 untersucht. Ein Zusammenhang musste mindestens auf dem 5%-Niveau bestehen ( $p \leq 0,05$ ), um als signifikant bewertet zu werden. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 32: Faktoren, die das Auftreten einer GU- Spättoxizität beeinflussen

| Faktoren für das Auftreten von GU-Spättoxizitäten Grad 1 oder 2 |          |         |
|---|----------|---------|
|   | Richtung | p-Werte |
| Alter <75 Jahre versus ≥75 Jahre                                |          | 0,3054  |
| Diabetes (ja/nein)  |          | 0,8324  |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)                                       |          | 0,2078  |
| Hypertonus (ja/nein)  |          | 0,7984  |
| Gesamtdosis ≤76 Gy versus >76 Gy                                |          | 0,2479  |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)                                     |          | 0,4808  |
| Hormontherapie (ja/nein)  | negativ  | 0,1273  |
| Frühtoxizitäten (ja/nein)                                       |          | 0,6800  |

### 3.4.3.1 Entwicklung einer GU- Spättoxizität Grad 1 oder 2 der Gesamtgruppe

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind zehn Patienten zur Beobachtung verblieben und bis dahin einschließlich 58 Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des Urogenitaltrakts aufgetreten. Das 95%-Konfidenzintervall aller Patienten liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 38,1% und 59,4%.

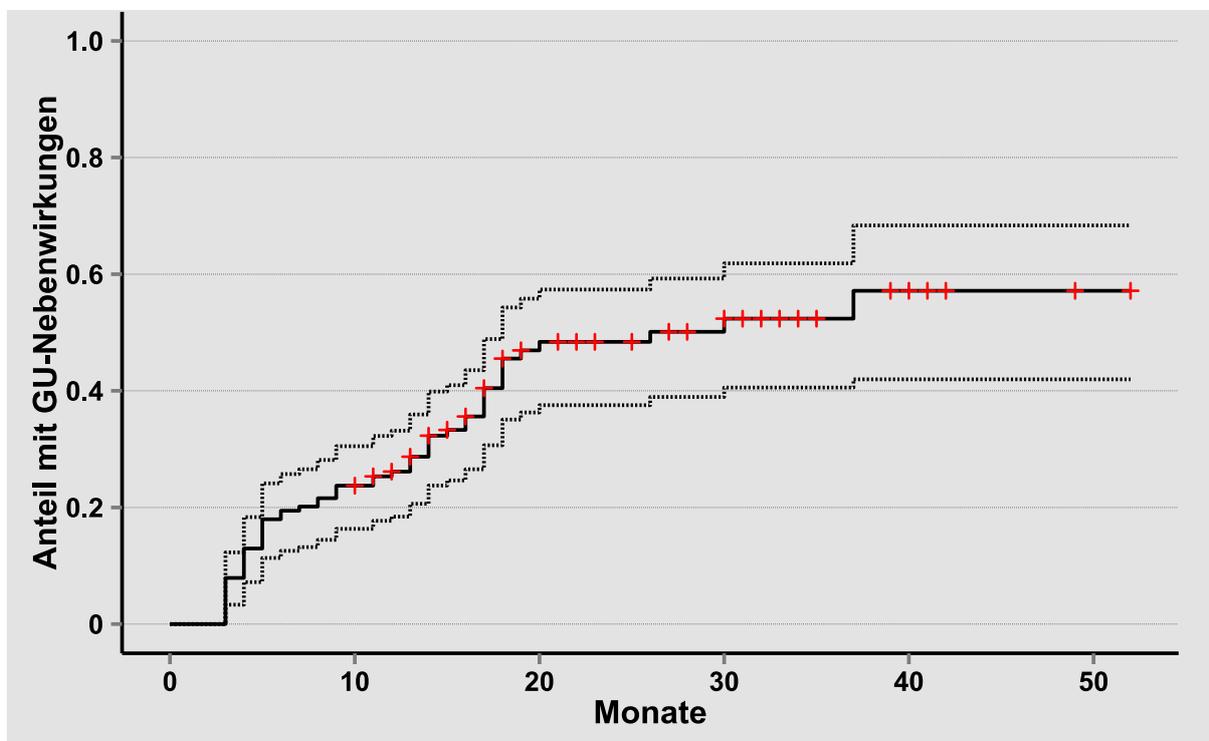


Abbildung 23: Anteil der Patienten, der eine Grad 1 oder 2 Spättoxizitäten des Urogenitaltrakts erlitten hat

### 3.4.3.2 Entwicklung einer GU-Spät Spättoxizität Grad 2 der Gesamtgruppe

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind 17 Patienten zur Beobachtung verblieben und bis dahin einschließlich 14 Grad 2 Späteffekte des Urogenitaltrakts aufgetreten. Das 95%-Konfidenzintervall aller Patienten liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 82,9% und 94,6%.

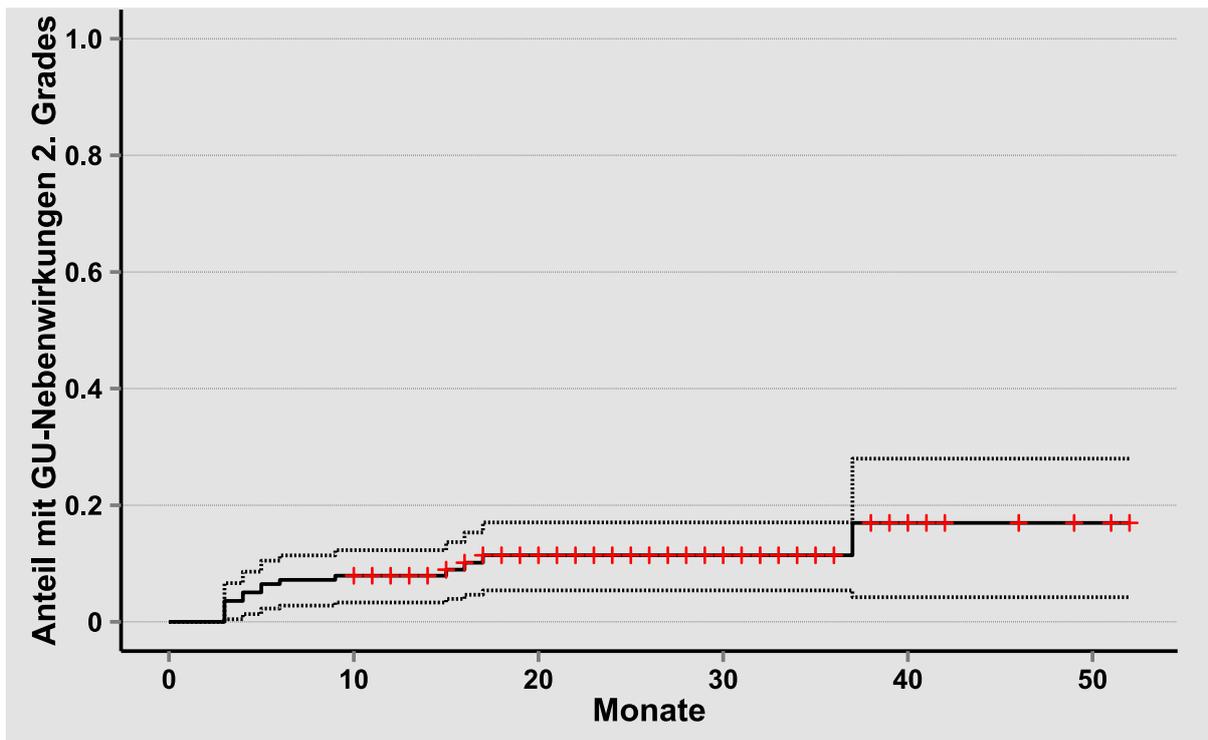


Abbildung 24: Anteil der Patienten, der eine Grad 2 Spättoxizität des Urogenitaltrakts erlitten hat

### 3.4.3.3 Entwicklung einer GU- Spättoxizität Grad 1 oder 2 in Abhängigkeit von einer Hormontherapie

Die Patienten wurden für diese Analyse in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Hormontherapie (n = 79), die andere keine (n = 60).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate sind in der Gruppe ohne eine Hormontherapie 30 GU-Spätetfekte aufgetreten. In der Gruppe mit einer Hormontherapie sind 28 GU-Spätetfekte beobachtet worden.

Es lässt sich eine Tendenz sehen, aber es findet sich auf dem 5%-Niveau kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,127$ ). Das Konfidenzintervall liegt für die Gruppe ohne eine Hormontherapie zwischen 29,2% und 58,6% und für die Gruppe mit einer Hormontherapie zwischen 42,4% und 71,0%.

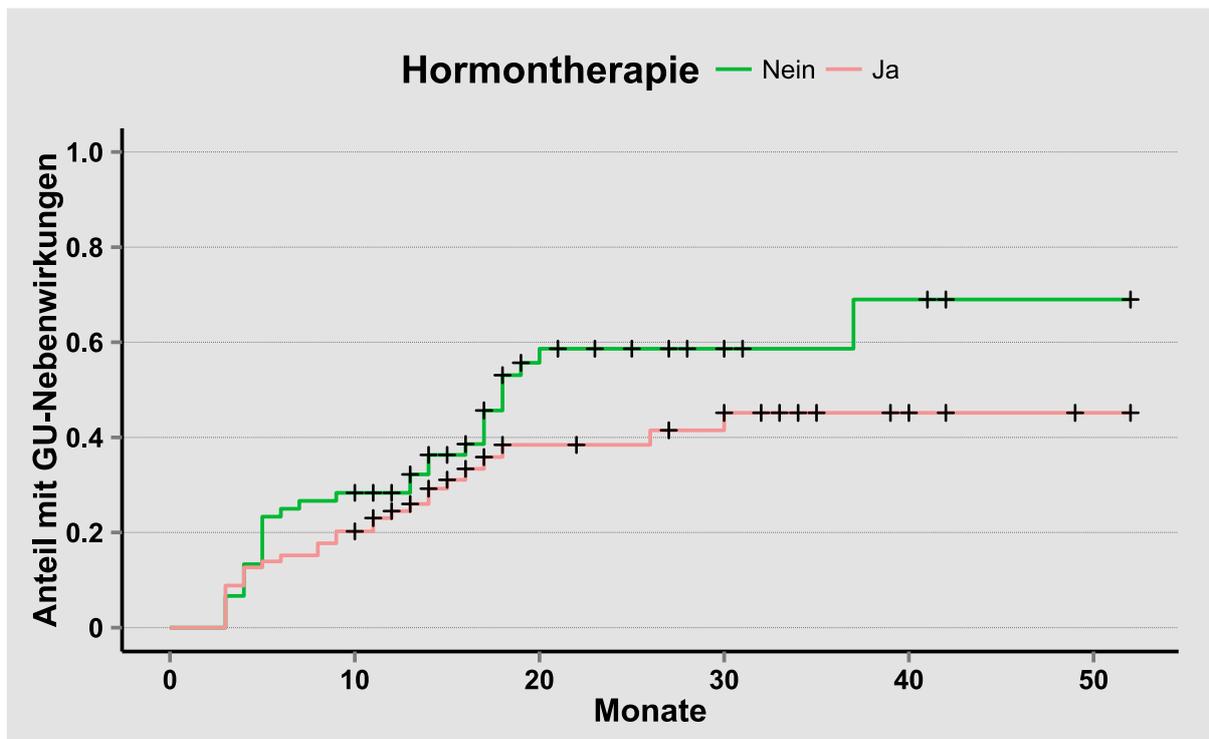


Abbildung 25: Anteil der Patienten, der einen Grad 1 oder 2 Spätetfekt des GU-Trakts in Abhängigkeit von einer/ keiner Hormontherapie erlitten hat

### 3.5 Multivariate Analyse

In dieser Arbeit wurden das Cox Proportional Hazard Modell und Inzidenzmodelle (in Logit- und Probit-Spezifikation) verwendet. Die Logit- und Probit-Spezifikation des Modells lieferten qualitativ identische Ergebnisse. Ein Zusammenhang musste mindestens auf dem 5%-Niveau bestehen.

### 3.5.1 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

In dieser Arbeit wurden insgesamt fünf Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs untersucht. Die Risikogruppe wurde in der Analyse nicht als exogene Variable verwendet, da sie bereits durch den initialen PSA-Wert, das T-Stadium und den Gleason-Score erklärt wird.

Für einen Einflussfaktor konnte ein signifikanter Zusammenhang auf dem 1%-Niveau gefunden werden. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 33: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten eines Rezidives beeinflussen (Cox)**

| <b>Faktoren für das Auftreten eines Rezidives</b>  |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| initialer PSA-Wert (< 10 / ≥ 10 < 20 / ≥ 20 ng/ml) |                 | 0,9034         |
| Gleason-Score (5-6/ 7/ 8-10)                       | positiv         | <b>0,0066</b>  |
| T-Stadium (T1-T2c/ T3)                             |                 | 0,6154         |
| Gesamtdosis ≤ 76 Gy versus > 76 Gy                 | negativ         | 0,0911         |
| Hormontherapie (ja/nein)                           |                 | 0,6459         |

Der Gleason-Score zeigt sich wie bereits in der univariaten Analyse als ein Prädiktor für ein Rezidiv nach Bestrahlung. Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen steigendem Gleason-Score und der Entwicklung eines Rezidivs. Für den Einfluss der Gesamtdosis lässt sich eine Tendenz mit negativer Richtung finden. Eine Dosis größer 76 Gy führt zu weniger Rezidiven.

### 3.5.2 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI-Akuttoxizität

Es wurden sieben Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer GI-Akuttoxizität untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Beckenbestrahlung und der Ausbildung von Effekten auf das Rektum.

In Bezug auf das Bestehen einer Gefäßerkrankung zeigt sich eine Tendenz mit positiver Richtung. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 34: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GI-Akuttoxizität beeinflussen**

| <b>Faktoren für das Auftreten von GI-Akuttoxizitäten</b> |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| Alter < 75 Jahre versus ≥ 75 Jahre                       |                 | 0,7210         |
| Diabetes (ja/nein)                                       |                 | 0,6218         |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)                                | positiv         | 0,0875         |
| Hypertonus (ja/nein)                                     |                 | 0,1564         |
| Gesamtdosis ≤ 76 Gy versus > 76 Gy                       |                 | 0,2353         |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)                              | positiv         | <b>0,0149</b>  |
| Hormontherapie (ja/nein)                                 |                 | 0,9940         |

### 3.5.3 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU-Akuttoxizität

Es wurden sieben Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer GU-Akuttoxizität untersucht. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 35: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GU-Akuttoxizität beeinflussen**

| <b>Faktoren für das Auftreten von GU-Akuttoxizitäten</b> |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| Alter < 75 Jahre versus ≥ 75 Jahre                       |                 | 0,454          |
| Diabetes (ja/nein)                                       |                 | 0,580          |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)                                |                 | 0,652          |
| Hypertonus (ja/nein)                                     |                 | 0,734          |
| Gesamtdosis ≤ 76 Gy versus > 76 Gy                       |                 | 0,389          |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)                              |                 | 0,455          |
| Hormontherapie (ja/nein)                                 |                 | 0,897          |

### 3.5.4 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GI-Spättoxizität

Es wurden acht Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer GI-Spättoxizität untersucht. Es fanden sich signifikante Zusammenhänge mit dem Alter und der Gesamtdosis. Ein Alter ≥ 75 Jahre war verbunden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine GI-Spättoxizität zu entwickeln. Für eine Dosis größer 76 Gy bestand ebenfalls ein positiver Zusammenhang. In Bezug auf das Bestehen einer Frühtoxizität zeigte sich eine Tendenz mit positiver Richtung. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 36: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GI-Spättoxizität beeinflussen**

| <b>Faktoren für das Auftreten von GI-Spättoxizität Grad 1 oder 2</b> |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| Alter < 75 Jahre versus ≥ 75 Jahre                                   | positiv         | <b>0,0227</b>  |
| Diabetes (ja/nein)   |                 | 0,4389         |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)  |                 | 0,8820         |
| Hypertonus (ja/nein)   |                 | 0,5198         |
| Gesamtdosis ≤ 76 Gy versus > 76 Gy                                   | positiv         | <b>0,0019</b>  |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)  |                 | 0,2536         |
| Hormontherapie (ja/nein)   |                 | 0,7868         |
| Früheffekte (ja/nein)  | positiv         | 0,0554         |

### 3.5.5 Untersuchte Einflussfaktoren für das Auftreten einer GU-Spättoxizität

Es wurden acht Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer GU-Spättoxizität untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hormontherapie und der Ausbildung von Effekten auf die Blase. Der Zusammenhang war negativ, was bedeutet, dass Patienten, die eine Hormontherapie erhielten, signifikant weniger GU-Toxizität ausbildeten. Alle p-Werte finden sich in folgender Tabelle.

**Tabelle 37: Multivariat getestete Faktoren, die das Eintreten einer GU-Spättoxizität beeinflussen**

| <b>Faktoren für das Auftreten von GU-Spättoxizität Grad 1 oder 2</b> |                 |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Richtung</b> | <b>p-Werte</b> |
| Alter < 75 Jahre versus ≥ 75 Jahre                                   |                 | 0,2562         |
| Diabetes (ja/nein)   |                 | 0,6860         |
| Gefäßerkrankung (ja/nein)  |                 | 0,3872         |
| Hypertonus (ja/nein)   |                 | 0,8715         |
| Gesamtdosis ≤ 76 Gy versus > 76 Gy                                   |                 | 0,1577         |
| Beckenbestrahlung (ja/nein)  |                 | 0,3188         |
| Hormontherapie (ja/nein)   | negativ         | <b>0,0341</b>  |
| Früheffekte (ja/nein)  |                 | 0,8713         |

### **3.6 Analyse der DVH Daten**

Für jeden Bestrahlungsplan wird ein Dosis-Volumen-Histogramm erstellt. In diesem kann abgelesen werden, welche Dosis das Zielvolumen und die angrenzenden Risikoorgane erhalten haben.

Ziel ist es, hohe Dosen im Volumen dieser Risikoorgane zu vermeiden. Es soll die Hypothese überprüft werden, ob mit einem größeren mitbestrahlten Volumen des Risikoorgans (hier Blase und Rektum) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Akut- oder Späteffekten einhergeht.

Dieser Zusammenhang wurde daher mittels Inzidenzmodelle (in Logit-, Probit- und linearer Spezifikation) univariat und multivariat untersucht.

Es wurde der Einfluss des mitbestrahlten Volumens von Blase und Rektum, das mindestens eine Dosis von 60 Gy und 70 Gy erhielt (im folgendem V60 und V70 genannt) auf die Akut- oder Späteffekte der Blase und des Rektums geschätzt.

Die Daten hierfür wurden bei den Patienten, die mit einem Plan bestrahlt wurden (n = 47), entnommen.

#### **3.6.1 DVH und Akuttoxizität**

Für die Akuttoxizitäten der Blase und des Rektums ergaben sich in Bezug auf die DVHs keine signifikanten Ergebnisse.

#### **3.6.2 DVH und Spättoxizität**

In Bezug auf die Späteffekte des Rektums konnte in den oben genannten Modellen in Abhängigkeit von der V60 oder V70 kein signifikanter Einfluss festgestellt werden (siehe Auswertung Tabelle 38 und 39). Einzig signifikant war in allen Modellen, dass mit längerem Follow Up mehr Nebeneffekte auftraten.

**Tabelle 38: Logit Spezifikation für das Auftreten von GI-Spätwirkungen in Abhängigkeit von der V60 und V70**

|                  | <b>Abhängige Variable: GI-Spätwirkungen</b> |                   |                   |                    |                    |                    |
|------------------|---|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                  | (1)   | (2)               | (3)               | (4)                | (5)                | (6)                |
| V60              | -0,061<br>(0,050)                           |                   | 0,028<br>(0,104)  | -0,082<br>(0,055)  |                    | -0,067<br>(0,116)  |
| V70              |   | -0,118<br>(0,079) | -0,157<br>(0,164) |                    | -0,120<br>(0,083)  | -0,027<br>(0,180)  |
| Zeit             |   |                   |                   | 0,092***<br>-0,032 | 0,086***<br>-0,032 | 0,091***<br>-0,033 |
| Konstante        | 0,754<br>(1,116)                            | 0,724<br>(0,893)  | 0,537<br>(1,127)  | -1,240<br>(1,384)  | -1,583<br>(1,257)  | -1,254<br>(1,385)  |
| Observationen    | 47  | 47                | 47                | 47                 | 47                 | 47                 |
| Log Likelihood   | -29,963                                     | -29,531           | -29,495           | -24,937            | -25,094            | -24,926            |
| Akaike Inf. Crit | 63,926                                      | 63,062            | 64,991            | 55,874             | 56,188             | 57,852             |

\*p < 0,1; \*\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,01

In der Untersuchung der Spätwirkungen der Blase in Abhängigkeit des bestrahlten Volumens der Blase ergab sich, dass je größer das mit hohen Dosen bestrahlte Volumen der Blase war, desto weniger Nebeneffekte traten auf. Dieses Ergebnis war schwach signifikant robust über alle Modelle.

**Tabelle 39: : Logit Spezifikation für das Auftreten von GU-Späteneffekten in Abhängigkeit von der V60 und V70**

|                  | <b>Abhängige Variable: GU-Späteneffekte</b> |                     |                   |                    |                    |                   |
|------------------|---|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|                  | (1)   | (2)                 | (3)               | (4)                | (5)                | (6)               |
| V60              | -0,086*<br>(0,044)                          |                     | -0,029<br>(0,133) | -0,086*<br>(0,044) |                    | -0,028<br>(0,133) |
| V70              |   | -0,154**<br>(0,078) | -0,105<br>(0,233) |                    | -0,153*<br>(0,079) | -0,106<br>(0,233) |
| Zeit             |   |                     |                   | -0,004<br>(0,027)  | -0,004<br>(0,027)  | -0,004<br>(0,027) |
| Konstante        | 1,127<br>(0,712)                            | 0,915<br>(0,613)    | 1,008<br>(0,750)  | 1,215<br>(0,965)   | 1,022<br>(0,899)   | 1,104<br>(0,987)  |
| Observationen    | 47  | 47                  | 47                | 47                 | 47                 | 47                |
| Log Likelihood   | -29,698                                     | -29,619             | -29,594           | -29,688            | -29,605            | -29,583           |
| Akaike Inf. Crit | 63,396                                      | 63,237              | 65,189            | 65,377             | 65,210             | 67,166            |

\*p < 0,1; \*\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,01

## **4. Diskussion**

Neue technische Bestrahlungsmethoden sowie Bestrahlungseinheiten wurden und werden entwickelt, um unter anderem Lösungen für die Zieldosislimitation durch umliegende Risikoorgane zu finden (Mackie, et al., 1993).

Auch die Idee der Tomotherapie entstand bei dem Versuch der Lösungsfindung in den 1980ern (Mackie, 2006).

Die Ergebnisse bei Einsatz der Tomotherapie sollen nun mit denen anderer Arbeiten verglichen werden. Es soll insbesondere auf die Entwicklung von Toxizität und Rezidiven eingegangen werden.

### **4.1 Vergleichbarkeit**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten, die in einem Zeitraum von Dezember 2006 bis Juni 2011 gesammelt wurden.

Es soll nun im Folgenden eine Einordnung in die Literatur stattfinden. Zuvor muss jedoch geklärt werden, inwiefern eine Vergleichbarkeit gegeben ist, da es sich um einen retrospektiven Datensatz handelt.

Allen Patienten dieser Arbeit ist gemein, dass die Bestrahlung primär war und dass der Nachbeobachtungszeitraum mindestens zehn Monate betragen musste (für genauere Angaben siehe 2.5.1).

Je nach ihrem Rezidiv Risiko erhielten die Patienten eine Beckenbestrahlung, einen integrierten Boost der Prostata und eine oder keine Mitbestrahlung der Samenblasen/ Samenblasenansätze.

Es wurde, soweit möglich, versucht diese Untergruppen separat zu betrachten und sie mit entsprechenden Arbeiten zu vergleichen.

Zu bedenken ist, dass die Datenerhebung durch verschiedene Ärzte in der Strahlentherapie Ambulanz des UKEs erfolgt ist. Dies hat zur Folge, dass bei der Dokumentation der Akut- und Spätwirkungen teilweise nicht die Ausprägungsgrade sondern nur beschreibende Begriffe zu Erhebung genutzt wurden. Dadurch kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die retrospektive Erfassung in Grade nicht gänzlich dem beschriebenen Zustand entsprach. Durch die eigene telefonische Aktualisierung der Daten konnte jedoch die Entwicklung der Akut- und

Spätwirkungen sowie weiterer Details nochmals erfragt und Unklarheiten beseitigt werden.

Leider erfolgte nicht bei jedem Patienten die schriftliche Notierung von körperlichen Beschwerden insbesondere der Blase und des Rektums vor Strahlentherapiebeginn. Vorbestehende Symptome wurden z.B. von Geier et al. (2012) regelhaft erfasst. Somit können vorbestehende Beschwerden in dieser Arbeit als durch die Bestrahlung ausgelöst betrachtet werden und damit falsch hohe Akut- und Spätwirkungen notiert worden sein.

Im Vergleich mit der Literatur muss bedacht werden, dass unterschiedliche Toxizitätsscores und Versionen dieser von den Autoren genutzt wurden (siehe z.B. Pollack et al., 2004; Pederson et al., 2012). Mitunter werden diese auch modifiziert (Fiorino et al., 2009). Ein Vergleich ist unter diesen Umständen nicht fehlerfrei möglich.

In dieser Arbeit ist der Nachuntersuchungszeitraum noch relativ kurz im Vergleich zur Literatur (siehe unter anderen Zelefsky et al., 2008; Acevedo-Henao et al., 2014), sodass folgende Toxizitäten nicht berücksichtigt werden können. Dieser kurze Zeitraum wirkt sich sicherlich auch auf die Entwicklung von Rezidiven aus.

Für die Definition eines Rezidivs wurde die Phoenix-Definition angewandt. Ein Rückdatieren bleibt damit aus. In den Vergleichsarbeiten wird zum Teil noch die Astro-Definition genutzt (siehe z.B. Peeters et al., 2006).

Trotz des retrospektiven Charakters der Arbeit bleibt es von Interesse, ob die Daten der bestrahlten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung Deutschlands repräsentativ sind und ob der Vergleich mit den ausgewählten Artikel möglich ist.

Das mediane Alter der Patienten war 72 Jahre. In denen vom RKI herausgegebenen Daten konnte ein mittleres Alter (Median) von 70 Jahren für einen deutschen Prostatapatienten ermittelt werden (Robert Koch-Institut, 2013). Das mittlere Alter der am UKE behandelten Patienten ist somit dem Alter der Allgemeinbevölkerung nicht unähnlich.

Im Vergleich mit der ausgewählten Literatur lag das mediane Alter dort minimal bei 64 Jahren (Arcangeli et al., 2007) und maximal bei 72 Jahren (Geier et al., 2012; Poon et al., 2013). Artikel, in denen das Alter nicht als Median angegeben war, wurden nicht als Vergleich herangezogen.

Anders verhält es sich mit der Verteilung der T-Stadien. Nach den Daten des RKI besteht bei 25% der deutschen Prostatapatienten ein T1, bei 52% ein T2, bei 22%

ein T3 und bei 2% ein T4 Stadium (Robert Koch-Institut, 2013). In dieser Arbeit gehörten 70,5% zum Stadium T2 und 0% der Patienten zum Stadium T4 (weiteres siehe unter 3.1.1). Die Verteilung weicht damit auf jedem gängigen Signifikanzniveau von der deutschlandweiten Verteilung ab.

Mögliche Ursachen für diese abweichende Verteilung der am UKE gewonnenen Daten können zum einen sein, dass nur die Patienten betrachtet wurden, die ausschließlich primär perkutan bestrahlt wurden. Andererseits umfasst die Studie hauptsächlich Patienten, die mit einem lokal kurativen Ansatz behandelt wurden, wodurch Patienten im metastasierten Stadium (bis auf zwei lymphogen metastasierte Patienten) keinen Einschluss fanden. Dieser Faktor ist wie auch zuvor angesprochene und folgende schlecht/ nicht beeinflussbar.

Ähnlich verhält es sich in der gesichteten Literatur. So erhielten z.B. bei Dearnaley et al. (2007) nur Patienten den Einschluss, wenn ein Prostatakarzinom des Stadium T1b – T3a N0 M0 bestand.

Metastasierte Stadien fanden auch in den meisten anderen Studien den Ausschluss (siehe z.B. Di Muzio et al., 2009; Lips et al., 2008; Peeters et al., 2005; Pollack, et al., 2004; Roach et al., 2003).

In dieser Arbeit lag der mediane Gleason-Score bei 7. Die Patienten wiesen Werte von 5 bis 9 auf.

In insgesamt fünf der gesichteten Arbeiten lag eine Angabe des medianen Gleason-Scores vor. Dieser lag dann minimal bei 6 (siehe z.B. Vora et al., 2007) und maximal bei 8 (siehe z.B. Ashman et al., 2005). In Zusammenschau hiermit liegt der mediane Gleason-Score der Patienten des UKE im Mittelfeld.

In den anderen zum Vergleich herangezogenen Arbeiten lagen teilweise Gleason-Score Werte zwischen 2 und 10 vor (z.B. Ghadjar et al., 2010).

Der initiale PSA-Wert wurden in den betrachteten Artikeln hauptsächlich als medianer Wert angegeben. Insgesamt zeigen sich die Werte sehr heterogen. Der initiale mediane PSA-Wert lag minimal bei 6,2 g/dl (Zietman et al., 2005) und maximal bei 33,7 g/dl (Dolezel et al., 2010).

Die Risikoeinteilung für ein PSA-Rezidiv beruht in den häufig verwendeten Scores auf den Säulen: initialer PSA-Wert, T-Stadium und Gleason-Score.

Die 139 Patienten der eigenen Arbeit verteilten sich zu 51,1% auf das niedrige und intermediäre Risiko, bei den restlichen lag ein hohes Risiko nach D'Amico für ein PSA-Rezidiv vor.

In den Vergleichsarbeiten wurden hauptsächlich die Einteilung nach D'Amico (D'Amico et al., 1998) oder nach NCCN genutzt (NCCN, 2013). Zelefsky et al. bedienen sich in ihrem Artikel von 2002 einer Einteilung, die ähnlich, wie die vorher genannten Einteilungen, auf diesen drei Faktoren beruht. Die Risikogruppen werden als „favorable-, intermediate- und unfavorable-prognosis group“ bezeichnet (Zelefsky et al., 2002).

Es bestehen insgesamt nur geringe Unterschiede in den Einteilungen, sodass ein Vergleich erfolgen kann.

**Insgesamt** kann ein Vergleich mit anderen Arbeiten erfolgen. Hier muss aber bedacht werden, dass trotz sorgfältiger Auswahl der Literatur (gewollt oder ungewollt) Unterschiede diverser Parameter bestehen wie Kollektivzusammensetzung, Hilfsmittel, Bestrahlungsart, Zielvolumen, Boosttechnik, Gesamtdosen und so weiter (Vergleiche z.B. mit Aizer et al., 2009).

#### **4.2 Rezidiv**

Die mediane Nachbeobachtungszeit dieses Patientenkollektivs nach der Strahlentherapie beträgt 18 Monate. Die letzte Datenerhebung im Rahmen der Nachbeobachtung erfolgte Ende Juni 2011. Ein biochemisches Rezidiv trat bei zwölf Patienten auf. Dies geschah nach medianen 20,5 Monaten. Es handelt sich hier um eine Momentaufnahme zu einem frühen Zeitpunkt nach der Strahlentherapie.

Im Literaturvergleich lassen sich Artikel mit Tomotherapie-Einsatz ausmachen, in denen der Follow-Up bereits bei 41 Monaten lag (Cheng et al., 2008). In weiteren Studien, die sich anderer Bestrahlungstechniken bedienen, ist eine Nachbeobachtungszeit von 120 Monaten (Zelefsky et al., 2008) angegeben. Daher können die bisherigen Daten nur eine Tendenz wiedergeben und es sollte eine Ausdehnung der Nachbeobachtung erfolgen.

Das aktuarische Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Kaplan Meier beträgt in dieser Arbeit im ersten Jahr nach der Bestrahlung 2,2%. Das Zwei- und Drei-Jahres-Risiko liegt bei 7,3% und 20,9%. Der Kaplan-Meier Schätzer kennzeichnet sich durch die Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, unabhängig vom Verbleib eines Patienten in der Studie ist. Zum Zeitpunkt 36 Monate verbleiben nur 18 Patienten zur Nachbeobachtung. Diese herabgesetzte Zahl an zu beobachtenden Patienten führt zu einer größeren Unsicherheit in der Schätzung der

Rezidiventwicklung und bedingt dadurch ein breiteres Konfidenzintervall (66,4% und 94,2%). Die angegebenen Daten beziehen sich auf das gesamte Patientenkollektiv. Es bietet sich an, diese Schätzung der Rezidiventwicklung zu einem späteren Zeitpunkt mit einem größeren Follow-Up zu wiederholen.

In den meisten Artikeln, die sich mit der Rezidiventwicklung beschäftigen, liegt ein längerer Follow-Up vor als hier (s.o.). Dementsprechend sind die angegebenen Zeiträume für das aktuarische Auftreten eines biochemischen Rezidivs häufig länger als zwei oder drei Jahre (siehe z.B. Zelefsky et al., 2006).

Bei Joo et al. (2013) erfolgt eine primäre Beckenbestrahlung bei 70 Hochrisiko Prostatapatienten. Es handelt sich um eine IMRT Bestrahlung mit einer Dosis bis 76 Gy. Die Rezidiveinteilung geschieht nach Phoenix Definition. Das aktuarische Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach zwei Jahren lag bei 13,3%. De Meerleer et al. (2007) werten Daten von 133 primär bestrahlten Prostatakrebspatienten mit einem niedrigen bis hohem Risiko für ein PSA-Rezidiv aus. Die Bestrahlung erfolgte mit einer IMRT mit Gesamtdosen von 74 Gy oder 76 Gy. Das aktuarische Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach drei Jahren lag bei 12,0%. Wenn man die Drei-Jahres-Schätzung dieser Arbeit vernachlässigt, lässt sich eine Tendenz erkennen, die mit der Literatur konform ist.

Es wurden weitere Analysen in Bezug auf die Rezidiventwicklung durchgeführt. Es erfolgten univariate und multivariate Untersuchungen. Die Ergebnisse der multivariaten Untersuchung sind aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen kritisch zu betrachten (vgl. Peduzzi et al., 1996).

In der univariaten Analyse der Abhängigkeit von initialem PSA und der Rezidiventwicklung ergab sich ein positiver Zusammenhang auf dem 5%-Niveau ( $p=0,0427$ ). Das bedeutet, dass mit höherem initialem PSA-Wert die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv höher wird.

In der multivariaten Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr.

In der Literatur lässt sich diese Abhängigkeit ebenfalls finden. Nach univariaten Analysen beschrieben Alicikus et al. (2011), De Meerleer et al. (2007), Pollack et al. (2002) und Vora et al. (2007) eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit bei höherem initialem PSA. In einigen Artikeln (vgl. Aizer et al., 2009; Alicikus et al., 2011; Pollack et al., 2002; Pollack et al., 2004; Poon et al., 2013; Zelefsky et al., 2006) findet sich multivariat eine Signifikanz.

Ein weiterer Prädiktor für die Rezidiventwicklung ist in dieser Arbeit der Gleason-Score. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Untersuchung war ein signifikanter Zusammenhang feststellbar. Je höher der Gleason-Score war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Ebenfalls uni- und multivariat konnten Aizer et al. (2009), Pollack et al. (2002), Pollack et al. (2004) und Vora et al. (2007) diese Abhängigkeit von Gleason-Score und Rezidiventwicklung feststellen.

Das T-Stadium zeigte sich in den uni- und multivariaten Analysen als nicht signifikant. In der gewählten Vergleichsliteratur werden signifikante Ergebnisse berichtet. Bei Joo et al. (2013) kann univariat gezeigt werden, dass für die T-Stadien T3a-4 eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Rezidiv besteht. Dieser Zusammenhang wird univariat durch Tomita et al. (2012) und Vora et al. (2007) bestätigt. In den multivariaten Analysen liefern Alicikus et al. (2011), Pollack et al. (2002), Pollack et al. (2004), Poon et al. (2013) und Zelefsky et al. (2006) signifikante Ergebnisse.

Die univariate Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen Risikogruppe nach D'Amico und der Entwicklung eines Rezidivs besteht, ergab einen signifikanten Zusammenhang auf dem 1%-Niveau ( $p=0,0085$ ). Das bedeutet in diesem Fall, dass eine höhere Risikoeinstufung mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden ist. Aufgrund dessen, dass die Risikogruppe durch die Variablen initialer PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium beschrieben wird, wird auf eine multivariate Untersuchung verzichtet.

Die Einteilung nach D'Amico basiert auf der im vorherigen Absatz beschriebenen Annahme (D'Amico et al., 1998). Nach D'Amico et al. hat ein Patient, der niedrig eingestuft wird, eine Wahrscheinlichkeit unter 25% ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren zu entwickeln. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko haben ein entsprechend höheres Risiko ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln.

Alicikus et al. finden diesen Zusammenhang ebenfalls auf dem 1%-Niveau ( $p=0,009$ ) in einer univariaten Analyse (Alicikus et al., 2011). Multivariat besteht keine Signifikanz mehr. Ihre Einteilung der Risikogruppen erfolgt jedoch nach der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie (NCCN, 2013). Hier erfolgt eine Einteilung in eine sehr niedrige bis sehr hohe Risikogruppe. Alicikus et al. beschränken sich auf die Gruppen niedrig bis hoch. Diese Gruppen entsprechen

denen nach D'Amico bis auf die Einteilung von T2c Stadien in die mittlere Risikogruppe.

Als weiterer möglicher Prädiktor wurde die Gesamtdosis untersucht. Es zeigte sich univariat eine Tendenz dafür, dass Dosen größer 76 Gy das Risiko für ein Rezidiv senken. Diese Tendenz bleibt auch multivariat erhalten.

Diverse Arbeiten untersuchen das Outcome nach höherer Strahlendosis in Bezug auf die Entwicklung eines biochemischen Rezidivs. Peeters et al. (2006) bestrahlten in einer randomisierten Multicenter Studie 3D konformal Patienten mit einer Gesamtdosis von 68 Gy oder 78 Gy. Uni- und multivariat führte eine Gesamtdosis von 78 Gy zu einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln. De Meerleer et al. (2007) zeigten diesen Vorteil für ihre 76 Gy Gruppe. Bei Vora et al. (2007) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die median 68,4 Gy erhalten hat, und der Gruppe, die median 75,6 Gy erhalten hat, festgestellt werden. In der Studie von Pollack et al. (2002) konnte uni- und multivariat ein Vorteil einer Hochdosistherapie (70 Gy versus 78 Gy) für Patienten des mittleren und hohen Risikos gezeigt werden.

Eine Hormontherapie kann, wie bei Bolla et al. (2002) beschrieben, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessern. Daher wurde auch in dieser Arbeit der Einfluss einer Hormontherapie auf die Entwicklung eines Rezidivs untersucht. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten erhielt eine antiandrogene Therapie (56,8%). Der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Behandlungsdauer sind größtenteils nicht bekannt. Nur bei 13 Patienten ist eine kontinuierliche Gabe gegeben. Unter diesen Umständen muss das Ergebnis vorsichtig interpretiert werden. Uni- als auch multivariat ergab sich kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Rezidiventwicklung.

In der Mehrzahl der gesichteten Artikel wurde eine Hormontherapie neoadjuvant, simultan oder adjuvant eingesetzt. Teilweise wurden alle möglichen Anwendungen zu gelassen (vgl. z.B. Ng et al. 2015). Es sind auch Studien vorhanden, in denen gänzlich Patienten mit zusätzlicher Hormontherapie ausgeschlossen wurden. Hierzu zählen die Arbeit von Pollack et al. (2002), Pollack et al. (2004) und Zietmann et al. (2005).

In der Arbeit von Aizer et al. (2009) wurde das Vorhandensein einer Hormontherapie als Prädiktor identifiziert. Bei De Meerleer et al. (2007) verbesserte eine

Hormontherapie nur die PSA-Rezidiv freie Zeit von der Hochrisikogruppe. Poon et al. (2013) zeigen diesen Zusammenhang ebenfalls.

**Insgesamt** lassen sich univariat der initiale PSA, der Gleason-Score und die Risikogruppe nach D'Amico als Prädiktoren für ein Rezidiv finden. Für das T-Stadium lässt sich eine Tendenz erkennen. Die Gesamtdosis ist annähernd auf dem 5%-Niveau signifikant. Multivariat bleibt nur noch der Gleason-Score als Prädiktor erhalten und die Gesamtdosis behält ihre Tendenz. Bei noch kurzer Nachbeobachtungszeit ist dies ein erfreuliches Ergebnis und deckt sich mit den Beobachtungen der Literatur. Eine Voreinschätzung des Rezidivrisikos kann anhand dieser Parameter vorgenommen werden und das Bestrahlungskonzept danach ausgewählt werden.

#### **4.3 Nebeneffekte**

Es wurden die Akut- und Spättoxizitäten des Gastrointestinal- und des Urogenitaltraktes sowie der Haut für jeden einzelnen Patienten während der Bestrahlung, 6-8 Wochen nach Therapie und dann in durchschnittlich jährlichen Abständen notiert. Eine Einstufung der Effekte erfolgte nach CTC 3.0 und RTOG. Als Akuteffekte wurden Effekte während der Bestrahlung und bis zu 90 Tage danach bewertet.

Die Hauteffekte wurden nur deskriptiv ausgewertet. Im Folgenden soll auf die Auswirkungen auf Gastrointestinal- und des Urogenitaltrakt eingegangen und mit der Literatur verglichen werden.

##### **4.3.1 Akuttoxizität des Gastrointestinaltraktes**

Akutnebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes  $\geq$  Grad 2 traten in der gesamten Patientengruppe bei 15,8% der Patienten auf, wobei Grad 3 und 4 nicht vertreten waren. Akuteffekte  $\geq$  Grad 2 entwickelten in der Untergruppe 76 Gy 20,6% der Patienten und in der Untergruppe 80 Gy 13,8% der Patienten.

Die Akuttoxizität  $\geq$  Grad 2 liegt in der zum Vergleich herangezogenen Literatur zwischen 0% und 25% (Acevedo-Henao et al., 2014; Cheng et al., 2008, Cozzarini et al., 2007; Di Muzio et al., 2009; Fiorino et al., 2009; Geier et al., 2012; Keiler et al., 2007; Tomita et al., 2012).

Alle Patienten dieser Arbeiten wurden mit der Tomotherapie bestrahlt. Insgesamt ist das Patientenkollektiv sehr durchmisch, da unter anderem auch das Becken bestrahlt wurde (z.B. Acevedo-Henao et al., 2014) oder nur die Prostata mit Samenblasenbasis (z.B. Geier et al., 2012). Durch diese Zusammensetzung scheint der Vergleich mit der eigenen Patientengruppe möglich.

Die Akuttoxizität des Darmes der eigenen Gruppe kann im mittleren Bereich eingeordnet werden. Es traten bei den Patienten dieser Arbeit keine Grad 3 Effekte auf, ebenso verhielt es sich bei den oben genannten Vergleichsarbeiten.

Wenn man die Bestrahlungsuntergruppen dieser Arbeit vergleicht, fällt auf, dass eine  $\geq$  Grad 2 Toxizität des Darmes seltener in der Gruppe mit 80 Gy auftritt (20,6% bei 76 Gy vs. 13,8% bei 80 Gy). In der multivariaten Untersuchung über alle Toxizitätsgrade besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bei Peeters et al. (2005) erfolgt der Vergleich zwischen den Dosisgruppen 68 Gy und 78 Gy. Die höhere Dosis führt hier univariat und multivariat zu signifikant mehr Toxizität des Rektums. Auch bei Zietmann et al. (2005) führt eine höhere Dosis zu signifikant mehr Grad 2 Toxizität.

In der Arbeit von Xu et al. (2011) werden 189 Patienten entweder mit IMRT oder 3D konformal bestrahlt. Sie erhalten eine Dosis von 75,6 Gy oder 81 Gy. In der 81 Gy Dosisgruppe traten Grad 2 Effekte signifikant weniger auf.

In der multivariaten Untersuchung wurde die Becken-Bestrahlung als Prädiktor für eine Akuttoxizität des Rektums erkannt. Im Literaturvergleich konnten ebenfalls Aizer et al. (2009), Deville et al. (2010) und Poon et al. (2013) diesen Zusammenhang zeigen.

Roach et al. (2003) bestrahlten primär Patienten mit einer Vierfelder Box. Es erhielten Patienten eine Beckenbestrahlung bis 50,4 Gy mit Boost von 19,8 Gy auf die Prostata oder eine Prostatabestrahlung mit Samenblasen bis 70,2 Gy. Es wurde insgesamt 1292 Patienten bestrahlt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Becken- und der Prostatagruppe. Es bestand jedoch ein Trend zu mehr Toxizität in der Beckenbestrahlungsgruppe.

In der Gruppe Patienten mit Gefäßerkrankungen zeigte sich eine Tendenz Richtung mehr GI-Toxizität ( $p=0,0875$ ). Dieser Zusammenhang wurde in der Vergleichsliteratur nicht untersucht.

Poon et al. (2013) konnten zeigen, dass es in der Gruppe von Patienten mit Darmerkrankungen zu signifikant mehr  $\geq$  Grad 2 Toxizität des Darmes kam. Mit nur fünf Ereignissen einer Darmerkrankung (Sigmadivertikulose) in diesem Patientenkollektiv liegen nicht genügend Informationen vor (Peduzzi et al., 1996) um den Zusammenhang multivariat mit auch nur einem weiteren Faktor zu identifizieren. Die Untersuchung wurde daher nicht durchgeführt.

Bei Fiorino et al. (2009) wurde eine Voroperation der Abdomens oder Beckens als Prädiktor für eine GI-Toxizität identifiziert.

Ein weiterer interessierender Faktor in Bezug auf die Entwicklung von Darmtoxizität ist der Einsatz einer antihormonellen Therapie. In dieser Arbeit ergab sich kein Zusammenhang. Z.B. Peeters et al. (2005) konnten aber uni- und multivariat zeigen, dass eine Hormontherapie in ihrem Patientenkollektiv zu signifikant weniger Toxizität führt.

Inwiefern sich die Bestrahlungsart auf die Entwicklung von akuter GI-Toxizität auswirkt, konnte im Vergleich von 3D konformaler Bestrahlung und IMRT bereits mehrfach gezeigt werden. Die Ergebnisse hierzu sind widersprüchlich. So zeigten z.B. Zelefsky et al. (2008) und Xu et al. (2011), dass nach Einsatz von IMRT mehr GI-Toxizität auftrat, Wortel et al. (2015) konnten jedoch signifikant weniger  $\geq$  Grad 2 Toxizität des Darmes in der IMRT Gruppe als in der 3D Bestrahlungsgruppe feststellen. Bei Jani et al. (2006) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gesehen werden. Eine Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist nicht erkennbar, da keine gravierenden Unterschiede innerhalb der Kollektive vorhanden sind.

In Bezug auf die Tomotherapie Bestrahlung konnte gezeigt werden, dass signifikant weniger Grad 2 Toxizität bei mit Tomotherapie bestrahlten Patienten auftrat als bei Patienten, die mit einem Linearbeschleuniger bestrahlt wurden (Keiler et al., 2007). Dieser Zusammenhang bestand jedoch nur univariat.

Die Inzidenz gastrointestinaler Effekte in unserem Kollektiv befindet sich im Vergleich mit der Literatur im mittleren Bereich.

Als Prädiktor für eine GI-Toxizität konnte die Beckenbestrahlung identifiziert werden. Dieses Ergebnis ist mit dem Wissen, dass ein größeres Volumen bestrahlt wird, vereinbar.

#### 4.3.2 Akuttoxizität des Urogenitaltraktes

Akuteffekte im Bereich des Urogenitaltraktes  $\geq$  Grad 2 traten in der gesamten Patientengruppe bei 16,6% der Patienten auf, wobei eine Grad 3 Toxizität bei 1,5% der Patienten bestand. Eine Akuttoxizität  $\geq$  Grad 2 entwickelten in der Untergruppe 76 Gy 11,8% der Patienten und in der Untergruppe 80 Gy 19,0% der Patienten.

In der Vergleichsliteratur (nur Tomotherapie) liegt die  $\geq$  Grad 2 Toxizität zwischen 6% und 77% (Acevedo-Henao et al., 2014; Cheng et al., 2008, Cozzarini et al., 2007; Di Muzio et al., 2009; Geier et al., 2012; Keiler et al., 2007; Tomita et al., 2012). Im Vergleich zur Akuttoxizität des GI-Traktes zeigt sich das Ergebnis wesentlich heterogener.

Acevedo-Henao et al. (2014), Di Muzio et al. (2009) und Keiler et al. (2007) beschrieben einen Grad 3 Effekt bei 1%, 3% und 4% der Patienten. Erhöht scheinen die Werte bei Geier et al. (2012), die eine Grad 3 Toxizität bei 20% der Patienten beobachteten. Anhand der Daten des Patientenkollektives ist kein Grund hierfür ersichtlich.

Für einen weiteren Vergleich wurden aus der analysierten Literatur Arbeiten gewählt, in denen mit einem Linearbeschleuniger eine IMRT erfolgte. Eine Akuttoxizität  $\geq$  Grad 2 trat zwischen 23% und 53% auf (Arcangeli et al., 2007; De Meerleer et al., 2004; Deville et al., 2010; Ghadjar et al., 2010; Joo et al., 2013; Lips et al., 2008; Ng et al., 2015; Zelefsky et al., 2002). Mit 16,6% liegt die eigene Patientengruppe im Vergleich mit anderen Tomotherapie-Studien im unteren Bereich der Toxizitätsentwicklung. Im Vergleich mit den Daten der mit Linearbeschleuniger bestrahlten Patienten sogar drunter.

In dieser Arbeit konnte kein Prädiktor für die Entwicklung einer akuten GU-Toxizität identifiziert werden. Es lag auch keine Tendenz vor.

Zwei Arbeiten zeigten, dass Vorsymptome der Urogenitaltraktes zu signifikant mehr Früheffekten führen (Peeters et al., 2005; Ghadjar et al., 2010). In der Arbeit von Peeters et al. (2005) führte eine Hormontherapie zu signifikant mehr Toxizität, wobei eine vorausgegangene TURP zu weniger Frühtoxizität beitrug.

Bei Poon et al. (2013) verursachte die Beckenbestrahlung signifikant mehr  $\geq$  Grad 2 Toxizität. Xu et al. (2011) konnten zeigen, dass das Alter und die Bestrahlungsdosis Prädiktoren sind.

Bei Betrachtung der Bestrahlungsmodalität führte bei Keiler et al. (2007) die Nutzung der Tomotherapie zu signifikant mehr GU-Toxizität. Auch Zelefsky et al. (2008)

konnten zeigen, dass die IMRT mehr Früheffekte der Blase verursacht als eine 3D konformale Bestrahlung. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Wortel et al. (2014) und Jani et al. (2005). Eine IMRT führte dort zu signifikant weniger Toxizität des Urogenitaltraktes.

Im Vergleich mit den Prädiktoren für eine GI-Toxizität zeigt sich für die Prädiktoren einer GU-Toxizität kein Trend in den Vergleichsarbeiten. Zusätzlich sind die Ergebnisse auch widersprüchlich.

**Insgesamt** zeigt das Patientenkollektiv dieser Arbeit sehr wenige schwerwiegende Fälle von GU-Akuttoxizität (n = 2 für GU Akuteffekt von 3).

#### 4.3.3 Spättoxizität des Gastrointestinaltraktes

Spätnebeneffekte im Bereich des Gastrointestinaltraktes  $\geq$  Grad 2 traten in der gesamten Patientengruppe bei 12,2% der Patienten auf, wobei Grad 3 und 4 nicht vertreten waren. Grad 1 Effekte waren bei 30,9% aller Patienten vorhanden. Die Spättoxizität  $\geq$  Grad 2 entwickelten in der Untergruppe 76 Gy 5,9% der Patienten und in der Untergruppe 80 Gy 19% der Patienten.

Es liegt bisher eine kurze Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten vor. Es finden sich mehr Artikel mit längerem Follow-Up (vgl. z.B. Acevedo-Henao et al., 2014). Zum Vergleich werden vier Arbeiten herangezogen, die eine primäre Bestrahlung (in einem Fall eine primäre und adjuvante Bestrahlung) des Beckens/ der Prostata mittels IMRT nutzten (Arcangeli et al., 2007; Deville et al., 2010; Joo et al., 2013; Zelefsky et al., 2002). Die Nachbeobachtungszeit liegt hier bei minimal 19 Monaten und maximal bei 24 Monaten. In den Arbeiten wird eine  $\geq$  Grad 2 Toxizität des Gastrointestinaltraktes zwischen 2% und 8% angegeben. Im Vergleich dazu liegt die in dieser Arbeit festgestellte Toxizität mit 12,2% höher.

In den Vergleichsarbeiten, die eine IMRT oder Tomotherapie Bestrahlung nutzten und die einen Follow-Up von mindestens 35 Monaten und maximal von 99 Monaten besaßen, lag die Toxizität im Bereich des Rektums zwischen 1% und 24% (Acevedo-Henao et al., 2014; Alicikus, et al., 2011; Ghadjar et al., 2010; Lips et al., 2008; De Meerleer et al., 2007; Ng et al., 2015; Pederson et al., 2012; Poon et al., 2013; Tomita et al., 2012; Vora et al., 2007; Xu et al., 2011).

Es wurden ebenfalls von Acevedo-Henao et al. (2014), Arcangeli et al. (2007), Ghadjar et al. (2010) und Ng et al. (2015) keine Grad 3 oder 4 Effekte beschrieben. Bei allen anderen oben zitierten Arbeiten traten Grad 3 Spättoxizitäten des Rektums

auf. Es traten bei Deville et al. (2010) und Lips et al. (2008) zusätzlich Grad 4 Effekte auf.

Im Vergleich der Untergruppen dieser Arbeit fällt auf, dass eine  $\geq$  Grad 2 Toxizität in der 76 Gy Gruppe bei 5,9% der Patienten auftritt und in der 80 Gy Gruppe bei 19% der Patienten.

In der univariaten Untersuchung konnte zwar kein Unterschied zwischen der  $\leq$  76 Gy und der  $>$  76 Gy Gruppe gezeigt werden, aber es bestand eine Tendenz mit positiver Richtung. Multivariat ergab sich ein positiver Zusammenhang. Je höher die Bestrahlungsdosis ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen Späteffekt des Darmes.

Dearnaley, et al. (2007) stellen ebenfalls fest, dass die GI Toxizität in der eskalierten Dosispatientengruppe (74 Gy) höher ist als in der Gruppe, die nur 64 Gy erhält. Dieser Zusammenhang (mehr Dosis, mehr Toxizität) wird auch von Ohri et al. (2012), De Meerleer, et al. (2007) und Pollack et al. (2002) beschrieben. Dolezel et al. (2010) konnten einen solchen Zusammenhang nur für die Entwicklung einer Grad 3 Toxizität und einer höheren Dosisgruppe zeigen. In Bezug auf eine  $\geq$  Grad 2 Toxizität bestand keine Signifikanz. In der Arbeit von Xu et al. (2011) konnte ein Trend der 81 Gy Gruppe zu mehr GI Späteffekten gesehen werden.

Zeleftsky et al. (2002) fanden keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung einer GI Spättoxizität im Vergleich von der 81 Gy und 86,4 Gy Bestrahlungsgruppe. Auch Peeters et al. (2005) konnten keinen Zusammenhang zwischen Dosis und Entwicklung der Rektum Toxizität beschreiben. Bei ihnen fand sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen rektalen Blutungen und einer höheren Dosis. Als weiterer Prädiktor für eine GI Spättoxizität wurde in diesem Patientenkollektiv das Alter identifiziert. In den univariaten Untersuchungen zeigte sich eine Tendenz. Multivariat konnte ein Zusammenhang zwischen Späteffekten der Darmes und des Alters gezeigt werden. Es wurden die Gruppe jünger 75 Jahre mit der Gruppe gleich oder älter 75 Jahre verglichen.

Deville et al. (2010), Pederson et al. (2012) und Tomita et al. (2013) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und GI Toxizität  $\geq$  Grad 2 finden.

Wie bereits in der Entwicklung einer Frühtoxizität wurde auch bei den Späteffekten die Beckenbestrahlung als Vorhersager identifiziert werden. Dieser Zusammenhang besteht nur univariat.

Roach et al. (2003) konnten zwar keinen signifikanten Zusammenhang beschreiben, aber es lag eine Tendenz vor. In den anderen hier zum Vergleich herangezogenen Artikeln, die eine Beckenbestrahlung anwandten, lag entweder keine Testung bezüglich vermehrter GI Toxizität statt (siehe z.B. Xu et al., 2011) oder es ergab sich kein Unterschied zwischen den Bestrahlungsgruppen (siehe z.B. Aizer et al., 2009). In dieser Arbeit ließ sich zeigen, dass Früheffekte des Darmes folgende Späteffekte vorhersagen. Dieser Zusammenhang war univariat signifikant, multivariat bestand eine positive Tendenz.

In den gesichteten Artikeln konnte dieser Prädiktor auch von Alicikus et al. (2011), Lips et al. (2008), Poon et al. (2013) und Zelefsky et al. (2008) festgestellt werden. Bei ihnen war eine  $\geq$  Grad 2 GI Akuttoxizität ein Prädiktor für eine  $\geq$  Grad 2 GI Spättoxizität.

Die Auswirkung der jeweiligen Bestrahlungsmodalität wurde in einigen Artikeln untersucht. Bei Dolezel et al. (2010) werden eine 3D Bestrahlung mit einer IMRT mit 78 Gy und einer IMRT mit SIB und 82 Gy verglichen. Die IMRT ohne SIB und die mit SIB führten zu signifikant weniger Grad 3 Toxizität der Darmes als eine 3D Bestrahlung.

Der Zusammenhang, dass eine IMRT zu weniger Späteffekten des Darmes führt als eine 3D Bestrahlung, wird ebenfalls von Ohri et al. (2012) beschrieben. Im Gegensatz zu Dolezel et al. (2010) wird von Ohri et al. (2012) eine Rückgang von  $\geq$  Grad 2 und  $\geq$  Grad 3 GI Spättoxizität berichtet.

**Insgesamt** ist der Vergleich der Auftritt Häufigkeit eines GI Späteffektes dieser Arbeit im Vergleich mit der Literatur schwierig, da bisher nur eine Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten vorliegt. Arbeiten mit längerem Follow-Up lassen vermuten, dass die Entwicklung der Späteffekte dieser Arbeit nicht außerhalb des zu erwartendes Bereiches liegt.

Als Prädiktoren für eine GI Toxizität konnten das Patientenalter, die Gesamtdosis, die Beckenbestrahlung und das Vorhandensein einer GI Akuttoxizität identifiziert werden.

#### 4.3.4 Spättoxizität des Urogenitaltraktes

Eine Spättoxizität im Bereich des Urogenitaltraktes  $\geq$  Grad 2 traten in der gesamten Patientengruppe bei 10,7% der Patienten auf, wobei Grad 3 und 4 nicht vertreten waren. Grad 1 Effekte waren bei 31,7% aller Patienten vorhanden. Die Spättoxizität  $\geq$

Grad 2 entwickelten in der Untergruppe 76 Gy 8,8% der Patienten und in der Untergruppe 80 Gy 10,3% der Patienten.

Es liegt weiterhin eine kurze Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten vor. Zum Vergleich der eigenen Ergebnisse werden die bereits oben genutzten Artikel mit kurzer Nachbeobachtungszeit genommen (Arcangeli et al., 2007; Deville et al., 2010; Joo et al., 2013; Zelefsky et al., 2002). Die Ausbildung einer  $\geq$  Grad 2 GU Toxizität wird zwischen 4% und 20% angegeben. Mit 10,7% liegt das Patientenkollektiv dieser Arbeit im Mittelfeld.

Zusätzlich wurde ein Vergleich mit Arbeiten mit längerem Follow Up vorgenommen (Acevedo-Henao et al., 2014; Alicikus, et al., 2011; Ghadjar et al., 2010; Lips et al., 2008; De Meerleer et al., 2007; Ng et al., 2015; Pederson et al., 2012; Poon et al., 2013; Tomita et al., 2012; Vora et al., 2007; Xu et al., 2011). Hier lag die Entwicklung eines  $\geq$  Grad 2 GU Späteffektes zwischen 1% und 39,7%.

Grad 3 und 4 Effekte wurden bei Acevedo-Henao et al. (2014) und Arcangeli et al. (2007) nicht beobachtet. In allen anderen oben zitierten Artikeln wurde Grad 3 Späteffekte beschrieben und bei Lips et al. (2008) und Pederson et al. (2012) traten zusätzlich Grad 4 Effekte auf.

In der statistischen Auswertung konnte multivariat die Hormontherapie als Prädiktor identifiziert werden. Der Zusammenhang war negativ, was heißt, dass Patienten, die eine Hormontherapie erhielten, weniger Toxizität des Urogenitaltraktes ausbildeten als Patienten, die keine Hormontherapie erhielten.

Dieses Ergebnis muss mit dem Wissen, dass eine kontinuierliche Therapie nur bei 13 Patienten bekannt war, vorsichtig interpretiert werden. Auch die Behandlungszeit mit minimal 3 bis maximal 119 Monaten zeigt die Unterschiede in dieser Patientengruppe an.

Im Vergleich mit der ausgewählten Literatur finden sich konträre Ergebnisse. Pederson et al. (2012) und Roach et al. (2003) finden einen signifikanten Zusammenhang zwischen mehr GU Toxizität bei Einnahme einer Hormontherapie.

In der Literatur lassen sich diverse andere Prädiktoren finden, die in der statistischen Untersuchung dieser Arbeit nicht annähernd signifikant waren. Hierzu gehören z.B. die Früheffekte  $\geq$  Grad 2, die in den Artikeln von Alicikus et al. (2011), Ghadjar et al. (2010), Lips et al. (2008) und Zelefsky et al. (2008) zu signifikant mehr Spättoxizität  $\geq$  Grad 2 des Urogenitaltraktes führen. GU Effekte in Abhängigkeit vom Alter konnten von Acevedo-Henao et al. (2014) und Ghadjar et al. (2010) beschrieben werden. Xu

et al. (2011) und Pederson et al. (2012) ermittelten die Bestrahlungsdosis als Prädiktor, wobei Peeters et al. (2005) und Pollack et al. (2002) diesen Zusammenhang im Vergleich ihrer beiden Dosisgruppen nicht finden konnten. Die Beckenbestrahlung führte bei Pederson et al. (2012) zu signifikant mehr GU Toxizität.

Die TURP wurde von Peeters et al. (2005) und Ghadjar et al. (2010) als Vorhersager für Toxizität gefunden. Bei Peeters et al. (2005) führte eine TURP zu weniger Toxizität und bei Ghadjar et al. (2010) zu mehr Toxizität, wenn diese weniger als zwölf Monate von der Bestrahlung entfernt war. In dieser Arbeit erfolgte keine Untersuchung in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang zwischen TURP und Toxizität des Urogenitaltraktes.

**Insgesamt** lassen sich in der Literatur unterschiedliche Prädiktoren für eine GU Toxizität finden. In dieser Arbeit wurde die Hormontherapie als ein solcher identifiziert.

#### **4.4 Dosisvolumenhistogramme**

Es soll ein Vergleich der Organdosen der Risikoorgane (Rektum und Blase) in dieser Arbeit mit denen anderer Artikel erfolgen. Zusätzlich sollen DVH Prädiktoren für die Entwicklung einer Toxizität identifiziert werden.

##### **4.4.1 Beckenbestrahlung**

In Kapitel 3.2.1 werden die DVH Parameter angegeben, die aus den DVHs der Beckenbestrahlung ausgelesen wurden. Es werden median, minimal und maximal Werte für das Rektum, die Blase, die rechte und linke Hüfte, das PTV und den SIB der Prostata angegeben.

Der Vergleich mit anderen Artikeln ist insgesamt schwierig, da entweder nur ausgewählt Dosisangaben gemacht wurden oder eine andere Vergleichsdosis gewählt wurde.

Es soll nun im Folgenden mit Arbeiten verglichen werden, die eine Beckenbestrahlung durchführten und DVH Angaben machten.

Es erhielten 97% des Rektumvolumens eine Dosis von 20 Gy (V20) und 81% des Blasenvolumens eine Dosis von 20 Gy (im weiteren Text erfolgt eine Abkürzung in

V“X“ und wie groß dieses in Prozent war). Deville et al. (2010) gibt das V20 für das Rektum mit 96% und für die Blase mit 98,8% an. Jani et al. (2006) beschreiben ein V20 für das Rektum mit 93% und für die Blase mit 99,4%.

Das V50 lag in dieser Arbeit für das Rektum bei 45% und für die Blase bei 15%. In dem Artikel von Arcangeli et al. (2007) wird mit IMRT bestrahlt und das Volumen das 50 Gy erhielt lag für das Rektum bei 42,6% und für die Blase bei 54,7%. Jani et al. (2006) nutzen ebenfalls eine IMRT und die V50 lag beim Rektum bei 21,5% und bei der Blase bei 22,5%. Bei Cozzarini et al. (2007) erhielten die Patienten eine Tomotherapie und das V50 für das Rektum lag bei 29,5% und für die Blase bei 39%. Im Vergleich des eigenen V20 mit der der anderen Artikel können keine großen Unterschiede gesehen werden.

Für das Rektum scheint das V50 in dieser Arbeit höher als in anderen Artikeln zu sein. Für das V50 der Blase liegen die eigenen Werte deutlich unter denen der anderen Artikel.

In dem Artikel von Cozzarini et al. (2007) wurde die mediane Dmax. für beide Femurköpfe mit 48 Gy angegeben. In der eigenen Arbeit lag diese für die Hüfte links bei 40,37 Gy und für die Hüfte rechts bei 40,07 Gy. Es konnten somit die Hüftköpfe im eigenen Patientenkollektiv besser geschont werden.

Das PTV des Beckens betrug in der eigenen Arbeit median 1484,51 cm<sup>3</sup>. Vergleichbar ist es mit dem angegebenen Volumen bei Deville et al. (2010). Im Gegensatz dazu geben Arcangeli et al. (2007) ein wesentlich kleines PTV des Beckens an. Das PTV war bei ihnen 549 cm<sup>3</sup> groß.

#### 4.4.2 Patienten mit einem Plan (72-76 Gy ohne TEP)

In Kapitel 3.2.1 werden die DVH Parameter angegeben, die aus den DVHs der Patienten ausgelesen wurden, die mit einem Plan bestrahlt wurden. Es werden median, minimal und maximal Werte für das Rektum, die Blase, die rechte und linke Hüfte und das PTV angegeben. Es wurden 42 Patienten mit einer Dosis von 72 bis 76 Gy bestrahlt.

Es soll nun ein Vergleich der eigenen DVH Parameter mit denen anderer Artikel erfolgen.

Das V70 des Rektums lag in dieser Arbeit bei 11% und für die Blase bei 5%. In den Vergleichsartikeln wurde das V70 des Rektums mit minimal 7,2% und maximal 20,1% und das V70 der Blase mit minimal 7,8% und maximal 27,4% angegeben

(Acevedo-Henao et al., 2014; Deville et al., 2010; Geier et al., 2012; De Meerleer et al., 2007; Poon et al., 2013; Shah et al., 2009; Tomita, et al., 2013).

Die Werte für das Rektum liegen mit 11% im unteren Bereich und für die Blase mit 5% unterhalb des minimalen Wertes der Vergleichsarbeiten.

In den oben zitierten Artikeln wurden IMRT und Tomotherapie genutzt. Wenn man den Minimal- und Maximalwert nur für die Tomotherapie Arbeiten bestimmt, ergibt sich ein V70 des Rektum mit minimal 7,2% und maximal 15% und der Blase mit minimal 7,8% und maximal 21,8% (Acevedo-Henao et al., 2014; Geier et al., 2012; Shah et al., 2009; Tomita, et al., 2013). Die Werte für das Rektum liegen so im Mittelfeld und die für die Blase unverändert unterhalb des minimalen Wertes der Vergleichsarbeiten.

**Insgesamt** ergibt sich eine gute Dosisverteilung für die eigene Arbeit.

#### 4.4.3 Patienten mit einer TEP

Insgesamt fünf Patienten mit einer Hüft-TEP erhielten eine Bestrahlung mit einem Plan. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde dieser Bereich nur deskriptiv aufbereitet. Es erfolgt ein Vergleich mit den Patienten, die ohne TEP mit einem Plan bestrahlt wurden (siehe 3.2.3). Hier konnte man sehen, dass das Rektum in beiden Gruppen ähnliche Dosen erhielt. Ein Unterschied konnte in den Dosen der Blase gesehen werden. Das V70 war in der TEP Gruppe doppelt so hoch mit 10% im Vergleich zu 5% in der Gruppe ohne TEP. Für den Preis der höheren Blasenbelastung konnte jedoch die Hüftschonung erreicht werden. In der TEP Gruppe betrug die Belastung im Bereich der Hüften ein Viertel der Belastung der Vergleichsgruppe ohne TEP (z.B. rechte Hüfte ohne TEP 19,2 Gy, mit TEP 5,9 Gy).

Es sind wenige Artikel zu dem Thema TEP und definitive Prostata Bestrahlung vorhanden, die aktuell sind, über eine Einzelfallstudie hinausgehen und einen Vergleich der DVHs machen. Prabhakar et al. (2013) bestrahlten insgesamt fünf Patienten mit einer volumetric modulated arc therapy (VMAT) mit 78 Gy im Bereich der Prostata. Ein Patient hatte beidseits Hüftprothesen, die anderen vier eine einseitige. Der Artikel hat das Ziel, den Nutzen dieser Bestrahlungstechnik für Patienten mit Hüftprothese zu untersuchen. Sie stellen fest, dass die Strahlenbelastung im Bereich der Prothesen durch die VMAT reduziert wird.

In der eigenen Arbeit erhielten beide Hüften maximal 15,6 Gy. Die rechte Hüfte wurde im Mittel mit 5,9 Gy und die linke mit 5,7 Gy bestrahlt. Bei Prabhakar et al.

(2013) erhielt die rechte Hüfte maximal 27,6 Gy und die linke 19,3 Gy. Die rechte Hüfte wurde im Mittel mit 5,3 Gy und die linke mit 5,2 Gy bestrahlt. Die mittleren Dosiswerte sind somit ähnlich, jedoch die Maximaldosis ist in der eigenen Arbeit wesentlich besser. Die rechte Hüfte hat im Vergleich nahezu die Hälfte an Dosis erhalten.

Das V50 und V70 des Rektums lag in der eigenen Arbeit bei 31% sowie 8% und der Blase bei 27% sowie 10%. Prabhakar et al. (2013) geben das V50 und V70 des Rektums mit 32,8% sowie 13,6% an und der Blase mit 14,3% und 8,7%. Die Rektumbelastung ist in beiden Arbeiten ähnlich, das V50 der Blase ist in der eigenen Arbeit etwa doppelt so hoch.

**Insgesamt** kann im Vergleich innerhalb der eigenen Arbeit festgestellt werden, dass eine gute Hüftschonung mit leichter Erhöhung der Blasenbelastung erreicht werden kann. Auch im Vergleich mit der Literatur ergibt sich eine gute Dosisverteilung für TEP Patienten, die eine Tomotherapie Behandlung am UKE erhielten.

#### 4.4.4 Toxizität des Gastrointestinal- und des Urogenitaltraktes

Für diese statistischen Untersuchungen wurden nur Patienten betrachtet, die mit einem Plan bestrahlt wurden. Zum Zeitpunkt der Datengewinnung war es noch nicht möglich bei Patienten mit zwei Plänen diese zusammen zu rechnen und damit die Gesamtdosen für die einzelnen Organe zu ermitteln.

Insgesamt 47 Patienten wurden mit einem Plan bestrahlt. Z.B. Huang et al. (2002) beschrieben einen Dosis Volumen Effekt in Hinsicht auf  $\geq$  Grad 2 GI Spättoxizität im Bereich von Dosen von 60–78 Gy.

Daher wurde überprüft, ob die Entwicklung von Effekten der Blase oder insbesondere des Rektums von dem Volumen abhing, das eine Dosis von  $\geq$  60 Gy oder  $\geq$  70 Gy erhielt.

In Bezug auf die Entwicklung einer Akuttoxizität der Blase oder des Rektums konnten V60 und V70 nicht als Einflussfaktoren erkannt werden. Diese Beobachtung wird von Arcangeli et al. (2007), De Meerleer et al. (2004) und Geier et al. (2012) geteilt. Arcangeli et al. (2007) konnten keine Korrelation zwischen Akuttoxizität und der V50 sowie V70 finden. Im Gegensatz dazu konnten Poon et al. (2013) feststellen, dass eine akute GI Toxizität  $\geq$  Grad 2 bei höherem V50 sowie Dmean des Rektums wahrscheinlicher war. Die Entwicklung einer akuten GU Toxizität war abhängig vom Dmean der Blase. Acevedo-Henao et al. (2014) indentifizierten die mittlere

Rektumdosis als Prädiktor für eine akute GI Toxizität und die mittlere sowie die mediane Blasendosis für einen akuten GU Effekt.

Bei Betrachtung der Späteffekte des Rektums ergibt sich kein Anhalt dafür, dass V60 oder V70 als Prädiktoren dienen können. Der einzige Zusammenhang, der beobachtet werden konnte, ist, dass bei mehr vergehender Zeit, mehr Toxizität auftritt. Acevedo-Henao et al. (2014) fanden ebenfalls keinen Zusammenhang.

Im Vergleich dazu beschrieben Pederson et al. (2012) eine höhere Spättoxizität des Rektums bei einem  $V65 \geq 23\%$  und  $V70 \geq 17\%$ . Bei Tomita et al. (2013) ergaben die univariaten Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang von  $\geq$  Grad 2 Späteffekten des Rektums und der V60, V70 und der maximalen Rektumdosis

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen V60 sowie V70 und der Entwicklung einer Toxizität der Blase. Je größer das mit hohen Dosen bestrahlte Volumen (V60, V70) der Blase war, desto weniger Nebeneffekte traten auf.

Dieser Zusammenhang widerspricht der Literatur (Emami et al., 1991, Milano et al., 2007; Fiorino et al., 2009b), da ein mit höheren Dosen bestrahltes größeres Volumen mit mehr Nebeneffekten verbunden ist und nicht umgekehrt.

In den betrachteten Artikeln findet sich kein Prädiktor für eine GU Spättoxizität (Acevedo-Henao et al., 2014; Pederson et al., 2012).

In den Arbeiten von Ashman et al. (2005), Cozzarini, et al. (2007) und Geier et al. (2012) führte eine IMRT Bestrahlung zu einer signifikanten Reduktion der Blasen- und Rektumbelastung mit höheren Dosen.

Shah et al. (2009) beschrieben ein bessere Dosisverteilung mittels Tomotherapie.

**Insgesamt** ist mit den heutigen Bestrahlungsmethoden eine geringere Belastung der Risikoorgane zu erwarten. Bei Nutzung höherer Gesamtbestrahlungsdosen (vgl. Zelefsky et al., 2002) spiegelt sich das jedoch bedingt in den Zahlen der Akut- und Spättoxizität des Darmes und der Blase wieder.

Es ergaben sich in dieser Arbeit keine oder mit der Literatur kontroverse signifikante Zusammenhänge in Bezug auf Dosis und bestrahltem Volumen.

## **5. Zusammenfassung**

### **Zielsetzung:**

In dieser Arbeit wird untersucht, ob und welche Faktoren die Entstehung von Akuttoxizität, früher Spättoxizität sowie biochemischer Rezidivfreiheit bei ausschließlich mit Tomotherapie bestrahlten Prostatakarzinom Patienten zu einem frühen Zeitpunkt fördern.

### **Patienten und Methoden:**

Im Zeitraum von Dezember 2006 bis November 2010 wurden 139 Patienten mit einem stanzbiologisch gesicherten Adenokarzinom der Prostata in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Eppendorf mittels Tomotherapie behandelt. Die Patienten erhielten eine Gesamtstrahlendosis von 72 bis 80 Gy mit einer Fraktion von 1,8 bis 2 Gy pro Tag. Insgesamt 21 Patienten erhielten zusätzlich eine Beckenbestrahlung.

Von den 139 Patienten wiesen 48 Patienten einen Gleason-Score von 5-6 auf, 63 einen von 7 und 28 einen von 8-10. Es waren 30 Patienten einem T1, 98 einem T2 und 11 einem T3 T-Stadium zu zuordnen. Der mediane initiale PSA-Wert lag bei 7,8 ng/ml. Die aus diesen Werten folgende Risikogruppe nach D'Amico war bei 31 Patienten niedrig, bei 40 mittel und bei 68 hoch. Das mediane Alter der behandelten Patienten betrug 72 Jahre. Es erhielten 79 Patienten eine Hormontherapie. Erhoben wurden zusätzlich Dosisvolumenhistogramm-Daten der Bestrahlungspläne. Als weitere Dosisvolumenhistogramm-Untergruppe wurden Patienten mit Totalendoprothese ausgewertet. Die Akuttoxizität wurde nach der Common Toxicity Criteria Version 3.0 und die Spättoxizität nach der Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer eingeteilt. Für die Feststellung eines biochemischen Rezidivs wurde die Phoenix-Definition verwandt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 18 Monaten.

### **Ergebnisse:**

Absolut erlitten zwölf der 139 Patienten nach median 20,5 Monaten ein biochemisches Rezidiv. Univariate Analysen ergaben, dass der initiale PSA-Wert, der Gleason-Score und die Risikogruppe nach D'Amico voraussagend für die Entwicklung eines biochemischen Rezidives waren. Multivariat blieb der Gleason-Score als Prädiktor erhalten. Das aktuarische Risiko für das Auftreten eines

biochemischen Rezidivs nach einem, zwei und drei Jahren betrug 2,2%, 7,3% und 20,9%.

Multivariate Untersuchungen der Akuttoxizität identifizierten die Beckenbestrahlung als Prädiktor für eine gastrointestinale Toxizität.

Eine Spättoxizität im Gastrointestinal-Bereich wurde in den univariaten Auswertungen durch eine Beckenbestrahlung und das Bestehen von Frühtoxizitäten beeinflusst. Multivariat konnten das Alter und die Gesamtdosis als Vorhersager bestimmt werden. Urogenitale Späteffekte zeigten einen multivariaten signifikanten Zusammenhang mit einer Hormontherapie. Das aktuarische Risiko für das Auftreten von Grad 2 gastrointestinalen und urogenitalen Spättoxizität nach einem, zwei und drei Jahren betrug 4,5%, 16,2% und 18,4% sowie 7,9%, 11,4% und 11,4%.

Ein Zusammenhang zwischen Toxizität und der Dosis-Volumenverteilung bestand nicht.

### **Schlussfolgerungen:**

Anhand der Auswertung der Dosisvolumenhistogramme von ausschließlich mit Tomotherapie behandelten Patienten lässt sich zeigen, dass gute Dosisverteilungen erreichbar sind. Es werden hohe Dosen im Tumor und geringe Dosisbelastungen im Normalgewebe realisiert. Ein direkter Zusammenhang zwischen Dosis, bestrahlten Volumen und Toxizität im Bereich der Risikoorgane konnte nicht gefunden werden. Als Sondergruppe wurden Patienten mit Totalendoprothese betrachtet. Bei ihnen konnte eine gute Hüftschonung mit leichter Erhöhung der Blasenbelastung erreicht werden.

Die in diesem Kollektiv beobachteten Rezidiv- und Toxizitätsraten sind mit denen der gesichteten Literatur vereinbar. Eine Voreinschätzung des Rezidivrisikos und der Toxizitätsentwicklung kann anhand der oben genannten Parameter vorgenommen und das Bestrahlungskonzept danach ausgewählt werden.

Es muss ein längere Nachbeobachtungszeit und weitere Untersuchungen angestrebt werden, um die endgültige Entwicklung der Rezidive und der Toxizität beurteilen zu können.

**Purpose:**

This work examines which parameters influence acute toxicity, early late toxicity as well as PSA failures in a patient cohort treated with helical TomoTherapy for prostate cancer.

**Patients and methods:**

139 patients with a histologically proven prostate cancer were treated with helical TomoTherapy from December 2006 to November 2010 at the UKE. Total doses of 72 to 80 Gy with 1,8 to 2,0 Gy per fraction were applied. 21 patients received whole pelvis irradiation in addition. 48 patients had a Gleason score of 5-6, 63 a Gleason score of 7 and 28 patient a Gleason score of 8-10. Tumor classification was as follows: T1 30, T2 98 and T3 11 patients. Median initial PSA was 7,8 ng/ml. Risk groups according to D'Amico were as follows: low 31, intermediate 40 and high risk 68 patients. Median age was 72 years and median follow up 18 months. 79 patients received additional hormonal therapy.

The patients' dose volume histograms were analyzed, with special interest on patients with a hip prosthesis.

Acute toxicity was scored according to Common Toxicity Criteria version 3.0 and late toxicity according to Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer. PSA failure was defined according to Phoenix definition.

**Results:**

Twelve patients developed PSA failure after a median follow up time of 20.5 months. Univariate analysis shows that initial PSA, the Gleason score and risk group according to D'Amico are predictors for PSA failure. Multivariate analysis reveals the Gleason score as a predictor for a PSA failure. Actuarial risk for PSA failure in all patients was 2,2% in the first year, 7,3% in the second year and 20,9% in the third year.

Multivariate analysis shows an association between gastrointestinal acute toxicity and whole pelvic irradiation. Univariate analysis reveals whole pelvic irradiation and acute bowel toxicity as predictors for late gastrointestinal toxicity. In multivariate analysis, patient's age and total dose are identified as risk factors for the development of late gastrointestinal toxicity. In multivariate analysis an association is

found between genitourinary late toxicity and hormonal therapy. The actuarial risk for the development of late grade 2 gastrointestinal or genitourinary toxicity were 4,5% and 7,9% in the first year, 16,2% and 11,4% in the second year and 18,4% and 11,4% in the third year after radiation therapy. An association between dose volume histogram and toxicity could not be found.

### **Conclusion:**

Analysis of dose volume histograms of patients treated with helical TomoTherapy shows excellent tumor volume coverage and satisfying sparing of the organs at risk. An association between total dose, treated volume, and gastrointestinal or genitourinary toxicity could not be found. For the subgroup of patients with hip prosthesis, a good sparing of the hips — for the tradeoff of a low increase of the bladder dose — is feasible.

Observed rates of PSA failure and toxicity of the treated patients are in accordance to the literature.

A pre-evaluation of the estimated PSA failure rate and development of toxicity can be made by using the above mentioned predictors which also help choosing the optimal treatment plan.

However, longer follow up and further examination are needed to evaluate the final rate of PSA failure and toxicity.

## Abkürzungsverzeichnis

|                    |  |
|--------------------|--|
| ASTRO              | American Society for Therapeutic Radiology and Oncology                                      |
| AWMF               | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.             |
| CT                 | Computertomografie   |
| CTC                | Common Toxicity Criteria   |
| CTEP               | Cancer Therapy Evaluation Program  |
| DRU                | Digital-rektale Untersuchung   |
| DVH                | Dosis-Volumen-Histogramm   |
| GnRH               | Gonadotropin Releasing Hormon  |
| Gy                 | Gray   |
| HDR-Brachytherapie | High-Dose-Rate-Brachytherapie  |
| IGRT               | Image Guided Radiation Therapy (Bildgeführte Strahlentherapie)                               |
| IMRT               | Intensity Modulated Radiation Therapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)               |
| LHRH               | Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon   |
| MRT                | Magnetresonanztomografie   |
| NCI                | National Cancer Institute  |
| PSA                | Prostata-spezifisches Antigen  |
| RTOG/ EORTC        | Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| SB                 | Samenblase   |
| SBA                | Samenblasenansätze   |
| TEP                | Totalendoprothese  |
| TNM                | Tumor Node Metastasis  |
| TRUS               | Transrektaler Ultraschall  |
| TUR                | Transurethrale Resektion   |
| UICC               | Union internationale contre le cancer  |
| UKE                | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf   |
| VMAT               | volumetric modulated arc therapy   |

3D konformal

Dreidimensional-konformal

## Literaturverzeichnis

Accuray. (2011). *Product data sheet: TomoTherapy Hi Art System*.

Acevedo-Henao, C., Lopez Guerra, J., Matute, R., Puebla, F., Russo, M., Rivin, E., . . .

. Azinovic, I. (2014). Image-Guided Radiation Therapy Based on Helical Tomotherapy in Prostate Cancer: Minimizing Toxicity. *Oncology Research and Treatment*, 37, pp. 324-330.

Aizer, A., Yu, J., McKeon, A., Decker, R., Colberg, J., & Peschel, R. (2009). Whole Pelvic Radiotherapy versus Prostate only Radiotherapy in the Management of Locally Advanced or Aggressive Prostate Adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 75(5), pp. 1344-1349.

Alicikus, Z., Yamada, Y., Zhang, Z., Pei, X., Hunt, M., Kollmeier, M., . . . Zelefsky, M. (2011). Ten-Year Outcomes of High-Dose, Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Cancer*, 117, pp. 1429-1437.

Arcangeli, S., Saracino, B., Petrongari, M., Gomellini, S., Marzi, S., Landoni, V., . . . Arcangeli, G. (2007). Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area. *Radiotherapy and Oncology*, 84, pp. 148-155.

Ashman, J., Zelefsky, M., Hunt, M., Leibel, S., & Fuks, Z. (2005). Whole Pelvic Radiotherapy for Prostate Cancer using 3D Conformal and Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(3), pp. 765-771.

Bagshaw, M., Kaplan, H., & Sagerman, R. (1965). Linear Accelerator Supervoltage Radiotherapy. VII. Carcinoma of the Prostate. *Radiology*, 85, pp. 121-129.

Baker, M. (2007). *Medical linear accelerator celebrates 50 years of treating cancer*. Retrieved Februar 24, 2014, from Stanford Report: <http://news.stanford.edu/news/2007/april18/med-accelerator-041807.html>

Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J., Mirimanoff, R., . . . Pierart, M. (2002). Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet*, 360(9327), pp. 103-106.

Bonkhoff, H. (2005). Gleason-Grading. *Der Pathologe*, 26, pp. 422-432.

Cheng, J., Schultheiss, T., Nguyen, K., & Wong, J. (2008). Acute Toxicity in Definitive versus Postprostatectomy Image-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer.

- International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71(2), pp. 351-357.
- Cozzarini, C., Fiorino, C., Di Muzio, N., Alongi, F., Broggi, S., Cattaneo, M., . . . Fazio, F. (2007). Significant reduction of acute toxicity following pelvic irradiation with Helical Tomotherapy in patients with localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 84, pp. 164-170.
- CTEP. (2006). *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Retrieved January 14, 2014, from [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf)
- D'Amico, A., Whittington, R., Malkowicz, S., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G., . . . Wein, A. (1998). Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 280, pp. 969-974.
- De Meerleer, G., Fonteyne, V., Vakaet, L., Villeirs, G., Denoyette, L., Verbaeys, A., . . . De Neve, W. (2007). Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiotherapy and Oncology*, 82, pp. 160-166.
- De Meerleer, G., Vakaet, L., Meersschout, S., Villeirs, G., Verbaeys, A., Oosterlinck, W., & De Neve, W. (2004). Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(3), pp. 777-787.
- Dearnaley, D., Sydes, M., Graham, J., Aird, E., Bottomley, D., Cowan, R., . . . collaborators, R. (2007). Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 8(6), pp. 475-487.
- Deville, C., Both, S., Hwang, W., Tochner, Z., & Vapiwala, N. (2010). Clinical toxicities and dosimetric parameters after whole-pelvis versus prostate-only intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 78(3), pp. 763-772.
- Di Muzio, N., Fiorino, C., Cozzarini, C., Alongi, F., Broggi, S., Mangili, P., . . . Fazio, F. (2009). Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(2), pp. 392-398.

- Dolezel, M., Odratzka, K., Vaculikova, M., Vanasek, J., Sefrova, J., Paluska, P., . . . Hartmann, I. (2010). Dose Escalation in Prostate Radiotherapy up to 82 Gy Using Simultaneous Integrated Boost. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186, pp. 197-202.
- Drzymala, R., Mohan, R., Brewster, L., Chu, J., Goitein, M., Harms, W., & Urie, M. (1991). Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 21, pp. 71-78.
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Cola, L., Goitein, M., Munzenrider, J., . . . Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 21, pp. 109-122.
- Fiorino, C., Alongi, F., Perna, L., Broggi, S., Cattaneo, G., Cozzarini, C., . . . Calandrino, R. (2009). Dose-volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal irradiation for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 75(1), pp. 29-35.
- Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T., & Sanguineti, G. (2009). Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiotherapy and Oncology*, 93, pp. 153–167.
- Geier, M., Astner, S., Duma, M., Jacob, V., Nieder, C., Putzhammer, J., . . . Geinitz, H. (2012). Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188, pp. 410-416.
- Ghadjar, P., Gwerder, N., Manser, P., Vock, J., Madlung, A., Mini, R., & Aebbersold, D. (2010). High-dose (80 Gy) intensity-modulated radiation therapy with daily image-guidance as primary treatment for localized prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186, pp. 687-692.
- Glasser, O. (1959). Wilhelm Conrad Röntgen. (B. G.-V. oHG., Ed.) (2.).
- Hakenberg, O. (2010). Prostatakarzinom. In H. Schmelz, C. Sparwasser, & W. Weidner (Eds.), *Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie* (2. ed., pp. 319, 322, 337). Heidelberg: Springer.
- Heidenreich, A., Bastian, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., . . . Zattoni, F. (2013). *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. (European Association of Urology (EAU), Ed.) Retrieved Januar 19, 2014, from <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

- Huang, E., Pollack, A., Levy, L., Starkschall, G., Dong, L., Rosen, I., & Kuban, D. (2002). Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *54*, pp. 1314–1321.
- Jani, A., Su, A., & Milano, M. (2006). Intensity-modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Urology*, *67*(1), pp. 147-151.
- Joo, J., Kim, Y., Kim, Y., Choi, E., Kim, J., Lee, S., . . . Ahn, S. (2013). Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for high-risk prostate cancer: a preliminary report. *Radiation Oncology Journal*, *31*(4), pp. 199-205.
- Keiler, L., Dobbins, D., Kulasekera, R., & Einstein, D. (2007). Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiotherapy and Oncology*, *84*, pp. 171-176.
- Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. (2009, Oktober 2). *Bundesanzeiger*, *61*(Nr. 148a), p. 11.
- Kupelian, P., & Langen, K. (2011). Helical Tomotherapy: Image-Guided and Adaptive Radiotherapy. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, *43*, pp. 165-180.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, D. K. (Ed.). (2014). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langfassung)*. Retrieved August 06, 2016, from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf)
- Lips, I., Dehnad, H., van Gils, C., Boeken Kruger, A., van der Heide, U., & van Vulpen, M. (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*, *3*(1).
- Mackie, T. (2006). History of Tomotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, *51*, pp. 427-453.
- Mackie, T., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J., Yang, J., . . . Kinsella, T. (1993). Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Medical Physics*, *20*, pp. 1709-1719.
- Milano, M., Constine, L., & Okunieff, P. (2007). Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. *Seminars in Radiation Oncology*, *17*, pp. 131–140.

- NCCN, N. C. (Ed.). (2013). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer*. Retrieved März 27, 2014, from <http://www.nccn.org>.
- Ng, W., Brunt, J., Temple, S., Saipillai, M., Haridass, A., Wong, H., . . . Eswar, C. (2015). Volumetric modulated arc therapy in prostate cancer patients with metallic hip prostheses in a UK centre. *Reports of practical Oncology and Radiotherapy, 20*, pp. 273-277.
- Ohri, N., Dicker, A., & Showalter, T. (2012). Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *The Canadian Journal of Urology, 19*(4), pp. 6373-6380.
- Patel, A., & Klein, E. (2008). Risk factors for prostate cancer. *Nature clinical practice urology, 6*(2), pp. 87-95.
- Pederson, A., Fricano, J., Correa, D., Pelizzari, C., & Liauw, S. (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 Biology Physics, 82*(1), pp. 235-241.
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T., & Feinstein, A. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology, 49*(12), pp. 1373-1379.
- Peeters, S., Heemsbergen, W., Koper, P., van Putten, W., Slot, A., Dielwart, M., . . . Lebesque, J. (2006). Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology, 24*(13), pp. 1990-1996.
- Peeters, S., Heemsbergen, W., van Putten, W., Slot, A., Tabak, H., Mens, J., . . . Koper, P. (2005). Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 61*(4), pp. 1019-1034.
- Phillips, J., & Sinha, A. (2009). Patterns, art, and context: Donald Floyd Gleason and the development of the Gleason grading system. *Urology, 74*, pp. 497-503.
- Pollack, A., Hanlon, A., Horwitz, E., Feigenberg, S., Uzzo, R., & Hanks, G. (2004). Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *The Journal of Urology, 171*(3), pp. 1132-1136.

- Pollack, A., Zagars, G., Starkschall, G., Antolak, J., Lee, J., Huang, E., . . . Rosen, I. (2002). Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53(5), pp. 1097-1105.
- Poon, D., Chan, S., Leung, C., Lee, K., Kam, M., Yu, B., & Chan, A. (2013). Efficacy and toxicity of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer in Chinese patients. *Hong Kong Medical Journal*, 19(5), pp. 407-415.
- Prabhakar, R., Kumar, M., Cheruliyil, S., Jayakumar, S., Balasubramanian, S., & Cramb, J. (2013). Volumetric modulated arc therapy for prostate cancer patients with hip prosthesis. *Reports of practical Oncology and Radiotherapy*, 18(4), pp. 209-213.
- Preiß, J., Dornoff, W., Hagmann, F., & Schmieder, A. (Eds.). (2014). *Nebenwirkungen - Allgemeine Aspekte*. Retrieved Januar 17, 2014, from <http://www.onkologie2014.de/nebenwirkungen/index.htm>
- Roach, M. I., DeSilvio, M., Lawton, C., Uhl, V., Machtay, M., Seider, M., . . . Shipley, W. (2003). Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), pp. 1904-1911.
- Roach, M. I., Hanks, G., Thames, H. J., Schellhammer, P., Shipley, W., Sokol, G., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. 65, pp. 965-974.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010* (9. ed.). Berlin.
- RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). (n.d.). *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema*. Retrieved Januar 14, 2014, from <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2005). Prometheus: Hals und Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Shah, A., Chen, S., Strauss, J., Kirk, M., Coleman, J., Coon, A., . . . Dickler, A. (2009). A dosimetric analysis comparing treatment of low-risk prostate cancer

- with TomoTherapy versus static field intensity modulated radiation therapy. *American Journal of Clinical Oncology*, 32(5), pp. 460-466.
- Tomita, N., Soga, N., Ogura, Y. H., Shimizu, H., Kubota, T., Ito, J., . . . Kodaira, T. (2013). Preliminary analysis of risk factors for late rectal toxicity after helical tomotherapy for prostate cancer. *Journal of Radiation Research*, 54(5), pp. 919-924.
- Tomita, N., Soga, N., Ogura, Y., Hayashi, N., Shimizu, H., Kubota, T., . . . Kodaira, T. (2012). Preliminary results of intensity-modulated radiation therapy with helical tomotherapy for prostate cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 138(11), pp. 1931-1936.
- Vora, S., Wong, W., Schild, S., Ezzell, G., & Halyard, M. (2007). Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(4), pp. 1053-1058.
- Ward, M., Tendulkar, R., Ciezki, J., & Klein, E. (2014). Future Directions From Past Experience: A Century of Prostate Radiotherapy. *Clinical Genitourinary Cancer*, 12, pp. 13-20.
- Wittekind, C., Meyer, H., & Bootz, F. (2002). *UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren* (6. ed.). Heidelberg: Springer.
- Wortel, R., Incrocci, L., Pos, F., Lebesque, J., Witte, M., van der Heide, U., . . . Heemsbergen, W. (2015). Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 91(4), pp. 737-744.
- Xu, N., Rossi, P., & Jani, A. (2011). Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 34(1), pp. 11-15.
- Zelevsky, M., Chan, H., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A., & Amols, H. (2006). Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*, 176(4), pp. 1415-1419.
- Zelevsky, M., Fuks, Z., Hunt, M., Yamada, Y., Marion, C., Ling, C., . . . Leibel, S. (2002). High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer:

early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53(5), pp. 1111-1116.

Zelevsky, M., Levin, E., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A., Jackson, A., & Amols, H. (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 Biology Physics*, 70(4), pp. 1124-1129.

Zietman, A., DeSilvio, M., Slater, J., Rossi, C. J., Miller, D., Adams, J., & Shipley, W. (2005). Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294(10), pp. 1233-1239.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben:

Bei Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen für die Ermöglichung einer Dissertation im Fach Strahlentherapie und die gute Unterstützung.

Bei Herrn Dr. med. Rudolf Schwarz für die Bereitstellung des interessanten Themas, die sehr gute Betreuung, die stetige Motivation und die jahrelange Geduld.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Hans Heinzer für die Begutachtung dieser Arbeit und sein Interesse an dem Thema.

Bei Herrn PD Dr. med. Andreas Krüll für das stete Interesse an meinem Vorankommen und seine Unterstützung.

Bei Herrn Dr. rer. pol. Christian Westphal für die statistische Beratung und die zeitnahe Lösung von Problemen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Freund und den Freunden, die mich während der Entstehung der Dissertation begleitet und motiviert haben. Ohne sie wäre ich nicht so weit gekommen.

## **Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **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: .....