

**Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische
Onkologie der St. Vincentius- Kliniken Karlsruhe
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Claßen**

**Primäre Strahlentherapie des Prostatakarzinoms:
Therapieergebnisse nach perkutaner konformaler
Bestrahlung mit 72 Gy**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Vanessa Elisabeth Ella Wendt

aus

Pforzheim

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Claßen

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Hoffmann

In Liebe und Dankbarkeit
meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung	12
1.1 Die Prostata.....	14
1.1.1 Geschichte der Entdeckung der Prostata.....	14
1.2 Das Prostatakarzinom.....	17
1.2.1 Epidemiologie.....	17
1.2.2 Metastasierung des Prostatakarzinoms	17
1.2.3 Das Prostataspezifische Antigen.....	18
1.2.4 TNM- Klassifikation des Prostatakarzinoms	20
1.2.5 Histologisches Grading	22
1.2.5.1 Histologisches Grading nach Gleason.....	22
1.2.5.2 Histologisches Grading des pathologisch- urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“	24
1.2.6 Risikogruppeneinteilung nach D`Amico:.....	25
1.2.7 Therapie des Prostatakarzinoms.....	25
1.2.7.1 „Wait and See“- Strategie	26
1.2.7.2 Hormontherapie	26
1.2.7.3 Radikale Prostatovesikuloektomie	27
1.2.7.4 Strahlentherapie	29
1.2.8 Tumornachsorge	34
1.3 Zielsetzung	36
2 Material und Methode	37
2.1 Retrospektive Datenerhebung	37
2.2 Einschlußkriterien	37
2.3 Auswertung der Krankenakten und Fragebögen	38
2.3.1 Beschreibung der erfassten Daten.....	39
2.4 Akute und chronische Nebenwirkungen.....	41
2.5 Biochemische Rezidivfreiheit	42

2.6 Datenverwaltung und Statistische Auswertung.....	43
3 Ergebnisse.....	44
3.1 Deskriptive Statistik.....	44
3.1.1 Patientenkollektiv	44
3.1.2 Alter der Patienten.....	45
3.1.3 Nachbeobachtungszeit.....	47
3.1.4 Diagnosedatum	47
3.1.5 Stadienverteilung.....	48
3.1.5.1 Häufigkeitsverteilung der cT- Stadien nach der TNM- Klassifikation	48
3.1.5.2 Häufigkeitsverteilung der cN- Stadien nach der TNM- Klassifikation	48
3.1.5.3 Häufigkeitsverteilung der cM- Stadien nach der TNM- Klassifikation	49
3.1.6 Histologisches Grading	49
3.1.7 Gleason- Klassifikation.....	50
3.1.8 Häufigkeitsverteilung der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico ...	50
3.1.9 Strahlentherapeutische Behandlung	51
3.1.9.1 Dauer und Zeitraum der Bestrahlung.....	51
3.1.9.2 Bestrahlungsdosis	51
3.1.9.3 Dosisvolumenhistogramme.....	52
3.1.9.4 Volumen des Rektums, der Blase und PTV bei Bestrahlung.....	58
3.1.9.5 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie	60
3.1.9.6 Chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie	66
3.1.10 Adjuvante Hormontherapie vor oder während Strahlentherapie.....	84
3.1.11 Prostataspezifisches Antigen (PSA).....	85
3.1.11.1 PSA-Wert vor Bestrahlung und zuletzt gemessener Wert	85
3.1.11.2 PSA- Nadir.....	87
3.1.12 Biochemische Rezidivfreiheit	88
3.2 Analytische Statistik.....	97
4 Diskussion	98

4.1	Patientenkollektiv	99
4.2	Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit Fremdergebnissen	99
4.2.1	Akute und chronische Nebenwirkungen	99
4.2.1.1	Allgemeines	99
4.2.1.2	Schwierigkeiten bei der Einteilung und im Vergleich der Nebenwirkungen mit anderen Ergebnissen aus der Literatur .	100
4.2.1.3	Akute rektale Nebenwirkungen	101
4.2.1.4	Chronische rektale Nebenwirkungen	102
4.2.1.5	Akute urogenitale Nebenwirkungen	104
4.2.1.6	Chronische urogenitale Nebenwirkungen	104
4.2.1.7	Rektumballon.....	106
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse mit einzelnen Definitionen des PSA- Rezidivs	108
4.2.3	Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das rezidivfreie Überleben.....	112
4.2.4	Einfluss einer Hormontherapie auf das rezidivfreie Überleben.....	113
4.2.5	Einfluss der Bestrahlungs- und Organvolumina	115
5	Zusammenfassung.....	117
6	Literaturverzeichnis	120
7	Danksagung.....	132
8	Anhang.....	133

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Reinier De Graaf	14
Abb. 2: Andreas Vesalius	15
Abb. 3: Lage der Prostata im männlichen Körper.....	16
Abb. 4: Lymphabflusswege der Prostata.....	18
Abb. 5: Palpation der Prostata.....	20
Abb. 6: Zustand vor und nach Prostatovesikulektomie.....	27
Abb. 7: Histogramm: Alter bei Strahlentherapie	45
Abb. 8: Histogramm: Nachbeobachtungszeit	47
Abb. 9: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V_{50}	53
Abb. 10: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V_{60}	53
Abb. 11: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V_{70}	54
Abb. 12: Histogramm des Rektums: Mediane Dosis	54
Abb. 13: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V_{50}	55
Abb. 14: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V_{60}	56
Abb. 15: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V_{70}	56
Abb. 16: Histogramm der Blase: Mediane Dosis	57
Abb. 17: Chronische Proktitis alle Grade.....	67
Abb. 18: Chronische Proktitis \geq Grad 2	67
Abb. 19: Chronische Diarrhoe alle Grade.....	68
Abb. 20: Chronische Stuhlinkontinenz alle Grade	69
Abb. 21: Chronische Stuhlinkontinenz alle Grade	70
Abb. 22: Chronische Blasenspasmen	71
Abb. 23: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz alle Grade	72
Abb. 24: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz \geq Grad 2.....	73
Abb. 25: Chronische Dysurie alle Grade	74
Abb. 26: Chronische Nebenwirkungen des Darms gesamt.....	75
Abb. 27: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2.....	76
Abb. 28: Chronische Nebenwirkungen der Blase gesamt	77
Abb. 29: Alle chronischen Nebenwirkungen zusammengefasst.....	78
Abb. 30: Alle chronischen Nebenwirkungen $>$ Grad 2 zusammengefasst.....	79

Abb. 31: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz alle Grade gruppiert nach PTV	80
Abb. 32: Chronische Nebenwirkungen der Blase alle Grade gruppiert nach PTV (Median)	81
Abb. 33: Chronische Nebenwirkungen des Darms gruppiert nach PTV \geq 130ml	82
Abb. 34: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 gruppiert nach Rektum V70.....	83
Abb. 35: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 gruppiert nach Rektum V60.....	84
Abb. 36: Histogramm: PSA- Wert vor RT	85
Abb. 37: Histogramm: Zeit bis Nadir.....	87
Abb. 38: Biochemische Rezidivhäufigkeit nach Definition I	88
Abb. 39: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach medianem Blasenvolumen	89
Abb. 40: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach Rektumvolumen.....	89
Abb. 41: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach initialem PSA- Wert.....	90
Abb. 42: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach dem PTV \geq / $<$ Median.....	91
Abb. 43: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach der Risikogruppeneinteilung nach D´Amico	92
Abb. 44: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach T- Stadien	93
Abb. 45: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach Radiatio mit oder ohne Samenblasen.....	93
Abb. 46: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach \geq bzw. $<$ medianer RT- Dauer	94
Abb. 47: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition II.....	95
Abb. 48: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition III.....	96

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: TNM- Klassifikation: T- Stadien.....	20
Tab. 2: TNM- Klassifikation: N- Stadien	21
Tab. 3: TNM- Klassifikation: M- Stadien	21
Tab. 4: Histologisches Grading nach Gleason	22
Tab. 5: Tumornachsorge nach EAU- Guidelines 2007	35
Tab. 6: Standardisierter Erhebungsbogen.....	39
Tab. 7: Gradeinteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE, Version 3,0	41
Tab. 8: Häufigkeitstabelle: Alter bei RT	46
Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der cT- Stadien	48
Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der cN- Stadien	48
Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der cM- Stadien.....	49
Tab. 12: Häufigkeitsverteilung nach Gleason- Score	50
Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppeneinteilung nach D´Amico	50
Tab. 14: Bestrahlungsdauer	51
Tab. 15: Häufigkeitsverteilung: Bestrahlungsdauer.....	51
Tab. 16: Häufigkeitsverteilung des Rektumvolumens.....	58
Tab. 17: Häufigkeitsverteilung des Blasenvolumens	59
Tab. 18: Häufigkeitsverteilung des PTV- Volumen.....	59
Tab. 19: Häufigkeitsverteilung: akute Proktitis (CTCAE).....	60
Tab. 20: Häufigkeitsverteilung: akute Diarrhoe (CTCAE).....	60
Tab. 21: Häufigkeitsverteilung: akute Stuhlinkontinenz (CTCAE)	61
Tab. 22: Häufigkeitsverteilung: akute rektale Gesamtoxizität.....	61
Tab. 23: Häufigkeitsverteilung: akuter Harnverhalt	62
Tab. 24: Häufigkeitsverteilung: akute Harninkontinenz (CTCAE).....	62
Tab. 25: Häufigkeitsverteilung: akute Blasenspasmen (CTCAE)	63
Tab. 26: Häufigkeitsverteilung: akute Veränderung der Harnfrequenz (CTCAE)	63
Tab. 27: Häufigkeitsverteilung: akute Dysurie (CTCAE).....	64
Tab. 28: Häufigkeitsverteilung: akute urogenitale Gesamtoxizität.....	64
Tab. 29: Häufigkeitsverteilung: jedwede akute Nebenwirkung	65

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung: chronische Proktitis (CTCAE)	66
Tab. 31: Häufigkeitsverteilung: chronische Diarrhoe (CTCAE).....	68
Tab. 32: Häufigkeitsverteilung: chronische Harninkontinenz (CTCAE)	70
Tab. 33: Häufigkeitsverteilung: urinary frequency (CTCAE).....	72
Tab. 34: Häufigkeitsverteilung: chronische Dysurie (CTCAE)	74
Tab. 35: Häufigkeitsverteilung des PSA- Werts vor RT	85
Tab. 36: Häufigkeitsverteilung des PSA- Werts letzte Messung.....	86
Tab. 37: Häufigkeitsverteilung des PSA- Nadir	87
Tab. 38: 4- Jahres- PSA- rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Risikogruppen (D´Amico) und Rezidivdefinition I- III	109

Abkürzungen:

Abb.	-	Abbildung
ASTRO	-	American Society for Therapeutic Radiation and Oncology
CT	-	Computertomographie
CTC	-	Common Toxicity Criteria
CTCAE	-	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	-	Clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
Def.	-	Definition
DVH	-	Dosisvolumenhistogramm
EAU	-	European Association of Urology
EORTC	-	European Organization for Research and Treatment Cancer
Gy	-	Gray
HDR	-	High- dose- rate
IMRT	-	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LDR	-	Low- dose- rate
LENT	-	Late Effects of Normal Tissue
LHRH	-	Luteinisierendes Hormon- Releasing Hormon
MRT	-	Magnetresonanztomographie
M	-	Metastasen
N	-	Nodus (Lymphknoten)
NW	-	Nebenwirkung
OP	-	Operation
PSA	-	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	-	Planning target volume (Planungszielvolumen)
RTOG	-	Radiation Therapy Oncology Group
SB	-	Samenblasen
SOMA	-	Subjective, Objective, Management and Analytic
T	-	Tumor
Tab.	-	Tabelle
UICC	-	Union internationale contre le cancer

1 Einleitung

In Deutschland wurden laut einer Stellungnahme des Robert- Koch- Instituts 2010 im Jahre 2004 etwa 60120 Prostatakarzinome diagnostiziert, wodurch das Prostatakarzinom mit 26,2 % zum häufigsten malignen Tumor beim Mann aufsteigt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren und entspricht somit dem Alter für Krebs gesamt. In Bezug auf die zum Tode führenden Tumoren nimmt das Prostatakarzinom beim Mann mit 10,3 % den dritten Platz ein. Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind bisher noch weitgehend ungeklärt, wobei bei der Erkrankung junger Männer eine genetische Prädisposition diskutiert wird. Als mögliche Ursachen werden heute Übergewicht, Rauchen, fett- und kalorienreiche Ernährung sowie Bewegungsmangel diskutiert. Nach Informationen des Robert- Koch- Instituts verlaufen die geschätzten Inzidenzzahlen für Neuerkrankungen ansteigend, das auf den Einsatz neuer Methoden der Diagnostik, wie den Serum- PSA- Test, zurück-geführt werden kann [39]. Man schätzt, dass über 50% der infolge eines PSA- Tests gestellten Karzinomdiagnosen zu Lebzeiten nie bekannt geworden wären. Eine Verbesserung ist auch in der Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Prostatakrebs zu sehen. Lag diese Anfang der 1980- er Jahre noch bei etwa 70%, liegt sie für Prostatakrebs, der zwischen den Jahren 2000- 2004 diagnostiziert wurde, schon bei 87%. Diese Verbesserung ist deutlich der Früherkennung zuzuordnen [111].

Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, der meist erst im höheren Lebensalter auftritt [1]. Das Risiko der Diagnose eines Prostatakarzinoms beträgt beim Mann bis zum 85. Lebensjahr 24%. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieses festgestellte Prostatakarzinom ein latentes Karzinom ist, also ohne klinische Manifestation und im Sektionsgut zufällig erkannt, liegt bei 72% [2].

97 % aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, das heißt sie entstehen aus entarteten Drüsenzellen. Ein Übergangsstadium zum manifesten Krebs wird als prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet und entspricht einem Carcinoma in situ. Beim eigentlichen Karzinom kommen verschiedene histopathologische Wachstumsmuster vor, auch gleichzeitig nebeneinander.

Dabei unterscheidet man glandulär bzw. azinär (drüsenartig), kribriform (siebartig) und solide. Das Ausmaß der Entdifferenzierung ist Grundlage des Gradings. 40-50 % der Tumoren liegen bei Diagnosestellung multifokal vor [3]. Die Nicht-Adenokarzinome sind meist urothelialer Herkunft, leiten sich also aus dem Übergangsgewebe der Harnröhre oder -blase ab. Äußerst selten sind Sarkome (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdo-myosarkom) des Stromas beim Erwachsenen [4]. Die am häufigsten vorkommenden azinären Adenokarzinome haben große Unterschiede in Struktur und Zytologie, wodurch sie dementsprechend auch ein unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen.

Zur Erfassung dieser Unterschiede wurden wenigstens 30 unterschiedliche Gradingssysteme publiziert. Heute werden generell zwei Gradingssysteme angewandt:

- 1.) Gradingssystem nach Gleason
- 2.) Gradingssystem nach WHO mit Modifikation durch den pathologisch- urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“.

Die TNM-Klassifikation dient der Stadieneinteilung von malignen Tumoren. Sie wurde von P. Denoix in den Jahren 1943–1952 entwickelt und wird seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt. Die Einstufung einer Tumorerkrankung in die einzelnen Kategorien des TNM-Systems erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie.

1.1 Die Prostata

Um ein besseres Verständnis für diese Arbeit zu bekommen, wird kurz im Folgenden auf die Geschichte und Makroanatomie der Prostata eingegangen.

1.1.1 Geschichte der Entdeckung der Prostata

Die erste Beschreibung der Anatomie der Prostata erfolgte 300 vor Christus durch Herophilus von Chalkedon, der ihr den Namen „Die Vorstehende“ gab. Durch das ca. 1800 Jahre andauernde Verbot der Sektion von Leichen blieb dies auf lange Zeit die einzige Beschreibung. Erst das Werk *Tabulae anatomicae* von Andreas Vesalius von 1538 enthielt Zeichnungen, die die Prostata als Bestandteil des männlichen Urogenitalsystems zeigten. Die normale Anatomie wurde anschließend als erstes durch Reinier De Graaf 1668 beschrieben.



Abb. 1: Reinier De Graaf
(nach: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Regnier_de_graaf.jpeg)



Abb. 2: Andreas Vesalius
(nach: http://de.academic.ru/pictures/dewiki/86/Vesalius_Fabrica_portrait.jpg)

In seinem Buch *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* beschrieb Giovanni Battista Morgagni 1761 zum allerersten Mal die Prostatahyperplasie. Die erste vollständige Entfernung der Prostata (Prostatektomie) zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurde 1889 durch Vincenz Czerny in Heidelberg durchgeführt. Während er den Weg über den Damm wählte, führte Fuller die Prostatektomie 1898 erstmals über einen Bauchschnitt aus. Diese Eingriffe begründeten den Beginn der Prostatachirurgie [5].

Anatomisch ist die Prostata die größte der akzessorischen Drüsen im männlichen Körper. Bei Geschlechtsreife ist die Prostata ca. 3cm hoch, 4cm breit, 2 cm dick und 20 g schwer. Sie wird von einer festen, bindegewebigen Capsula prostaticae umhüllt, die viele kleine Muskelzellen enthält. Diese Kapsel liegt unter der Fascia prostaticae, welche aus der Beckenfaszie hervorgeht. Zwischen der Faszie und der Prostaticakapsel legt sich hufeisenförmig der Plexus venosus prostaticus (Santorini- Venenplexus) herum [6].

Die Prostata liegt auf dem Diaphragma urogenitale und berührt kranial den Fundus der Harnblase. Dorsal begrenzt das Rektum die Prostata, ventral die

Schambeinfuge, Symphysis pubis. Mit dieser ist sie durch das Ligamentum puboprostaticum verbunden. Durch die Mitte der Prostata verläuft die Harnröhre [6].

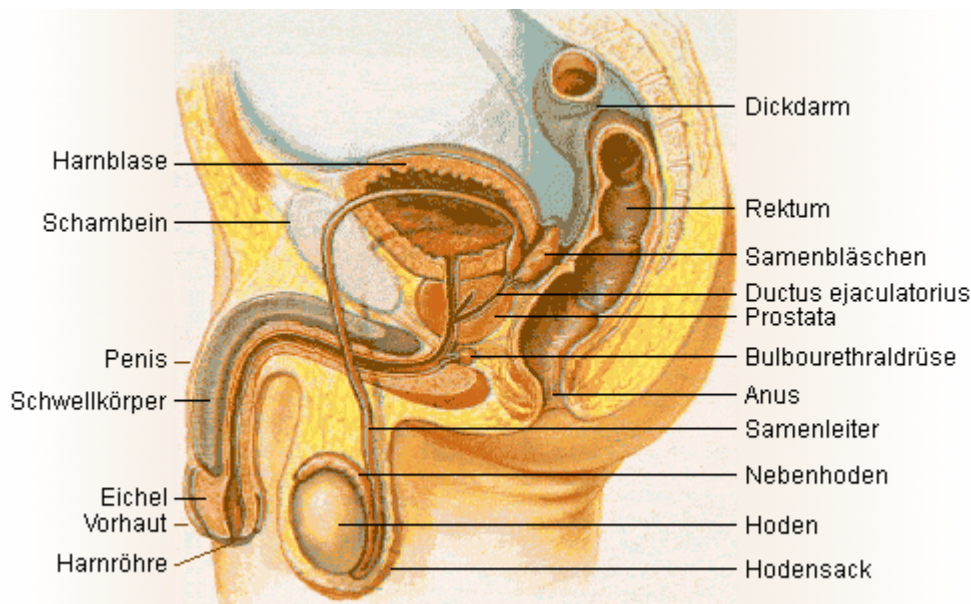


Abb. 3: Lage der Prostata im männlichen Körper
(nach: <http://www.csdesign.ch/max/images/tagebuch2009/prostata.png>)

Insgesamt setzt sich die Prostata aus 30- 50 einzelnen tubualveolären Drüsen zusammen. Diese sind in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter Muskulatur eingelagert und münden mit 15- 20 Ausführungsgängen in die Harnröhre [7].

Die Prostata kann nach embryologischen und pathologischen Gesichtspunkten in drei Zonen eingeteilt werden

Nach Mc Neal umgibt die *periurethrale Mantelzone* die Harnröhre zwischen Colliculus und Harnblasenhals und bildet ungefähr 5-10% der Prostatamasse [8]. Diese Mantelzone wird von der *zentralen Zone* umschlossen [6]. Die zentrale Zone enthält ca. 25 % der Drüsen. Sie bilden eine trichterartige

(Sagittalschnitt) oder ringartige (Horizontalschnitt) Zone, welche die Samenwege beinhaltet [8].

Die *periphere Zone* enthält ca. 70% der Drüsen, welche die peripheren Drüsenabschnitte der Prostata bilden. In der peripheren Zone entstehen fast alle Prostatakarzinome.

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Malignomerkrankungen des Mannes. Stand es nach dem Bronchialkarzinom noch vor einigen Jahren an zweiter Stelle, ist es in den westlichen Industrieländern mittlerweile der häufigste Tumor des Mannes und die zweithäufigste Tumorerkrankung mit tumorbedingter Todesfolge [9].

Weltweit ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms allerdings sehr unterschiedlich: So findet man in Asien eine niedrige Inzidenz des Prostatakarzinoms mit max. 7 Karzinomen pro 100000 Menschen. Dagegen liegt die Inzidenz mit bis zu 29 Prostatakarzinomen pro 100000 Menschen in Deutschland deutlich höher. Die höchste Inzidenz ist von der schwarzen Bevölkerung aus den USA bekannt [10].

1.2.2 Metastasierung des Prostatakarzinoms

Der histologische Differenzierungsgrad und das Stadium des Prostatakarzinoms sind für die Art und Häufigkeit der Metastasierung verantwortlich. In Autopsiestudien fand man heraus, dass beim metastasierten Prostatakarzinom zu 70% Knochen und Lymphknoten, zu 46% das Lungengewebe und zu 40% das Weichteilgewebe betroffen sind.

Bei einer hämatogenen Weichteilmetastasierung befällt das Prostatakarzinom in jedem zweiten Fall die Lunge, in jedem dritten die Leber [13].

Die folgende Abbildung stellt die wichtigsten Lymphabflusswege der Prostata graphisch dar:

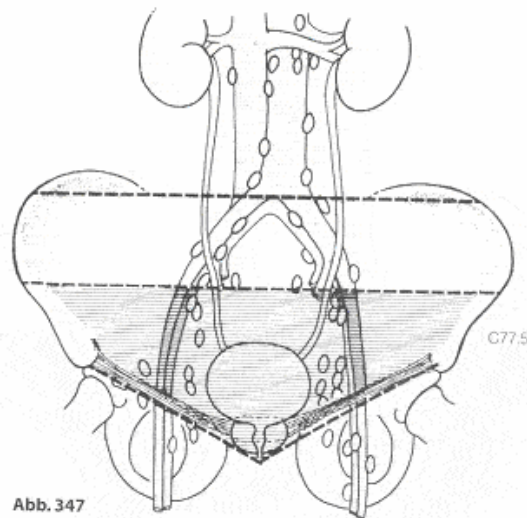


Abb. 4: Lymphabflusswege der Prostata

(nach: http://www.uniklinik-ulm.de/uploads/pics/abb1_prostata.gif)

1.2.3 Das Prostataspezifische Antigen

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) wurde ursprünglich im Seminalplasma nachgewiesen und ist ein Glykoprotein. Aus dem Seminalplasma wurde das PSA zuerst im Jahre 1979 von der Arbeitsgruppe um Wang isoliert. Sie konnten zeigen, dass dieses Antigen prostataspezifisch ist [14].

Die Kallikrein- ähnliche Serinprotease hat ein Molekulargewicht von 26.079 Da und besteht aus 237 Aminosäuren. Die Funktion des PSA liegt in der

Verflüssigung des Samens. Die Synthese des PSA erfolgt unter Androgeneinfluss, die Freisetzung findet durch die Epithelzellen statt [15].

Papsidero et al. fanden 1980 heraus, dass das PSA nicht nur in Prostatagewebe und Seminalplasma, sondern auch im Serum von Prostatakarzinompatienten zu finden ist. Nachdem in zahlreichen Studien die Bestimmung des PSA- Wertes für das frühe Erkennen eines Prostatakarzinoms bestätigt wurde, wird das PSA seit Ende der 80er Jahre als Erkennungs- und Verlaufsparemeter für das Prostatakarzinom eingesetzt. So beweist nach einer radikalen Prostatektomie der nicht Halbwertszeit gerechte Abfall des PSA oder der fortbestehende Nachweis von PSA im Serum, dass immer noch Prostatagewebe existiert [14].

Für die meisten PSA- Testverfahren wird ein Normalwert des PSA im Serum von 4ng/ml abgegeben (Cut- Off). Dieser Wert ist jedoch altersabhängig. Da im Gegensatz zum normalen Prostatagewebe im Karzinomgewebe mehr PSA produziert wird, nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Karzinomerkrankung mit steigender PSA- Konzentration zu. Jedoch auch eine benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis, also gutartige Erkrankungen, können zu einer erhöhten PSA- Konzentration führen. Das PSA ist also nicht tumorspezifisch, sondern organspezifisch [16]. So konnten Catalona et al. bei Männern mit einer PSA- Konzentration > 4ng/ml in 68% der Fälle eine benigne Prostatahyperplasie nachweisen [17].

Die Basis-Diagnostik kann also nicht allein auf der PSA-Bestimmung basieren, da auch 20% der Karzinompatienten normale PSA-Werte haben. Die erfolgreiche Früherkennung basiert deshalb auf der diagnostischen Kombination von digital- rektaler Palpation (DRE), PSA- Bestimmung und transrektalem Ultraschall (TRUS) [19].

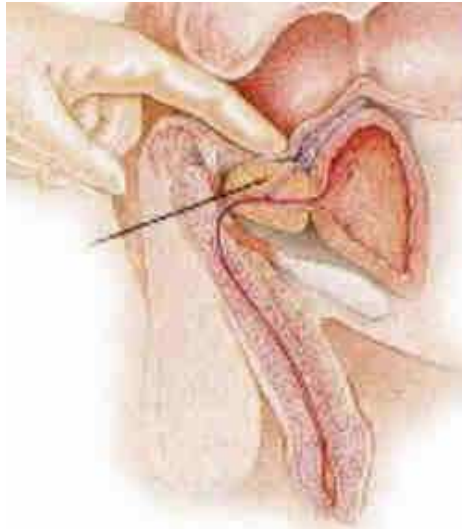


Abb. 5: Palpation der Prostata
 (nach: http://www.innovations-report.de/bilder_neu/10815_krebsvorsorge2.jpg)

1.2.4 TNM- Klassifikation des Prostatakarzinoms

Gemäß dem New American Joint Committee on Cancer und der UICC (2002) wird das Prostatakarzinom wie folgt klassifiziert:

Primärtumor

Tab. 1: TNM- Klassifikation: T- Stadien

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
T1a	zufälliger histologischer Befund in weniger als 5% des resezierten Gewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen PSA-Erhöhung)

T2	Tumor ist auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
T2c	Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	Tumor durchbricht die Kapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
T3b	Samenblase sind befallen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen

Lymphknoten

Tab. 2: TNM- Klassifikation: N- Stadien

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen

Tab. 3: TNM- Klassifikation: M- Stadien

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	andere Lokalisation

1.2.5 Histologisches Grading

1.2.5.1 Histologisches Grading nach Gleason [11]:

Das Grading wird nach Tabelle 6 vorgenommen:

Tab. 4: Histologisches Grading nach Gleason

Vergebene Punkte:	Morphologische Kriterien:
1	Runde, ovale gleich große Einzelzellen, dicht nebeneinander liegend, scharf abgegrenzt
2	Weniger uniforme Einzeldrüsen, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a) Drüsen unregelmäßig in Größe und Gestalt, gelegentlich dicht gelagert, unscharf begrenzter Rand
	b) papilläre und kribriforme Strukturen, z.T. in gangähnlichen Gebilden
4	a) Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung
	b) ausgeprägtes, klares Zytoplasma ähnlich hellzelligen Adenokarzinomen der Niere
5	a) Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem, kribriformem Bau, meist zentraler Nekrose
	b) unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen als Adenokarzinom zu identifizieren

Dieses Grading basiert auf den unterschiedlichen Wachstumsmustern der Prostatakarzinome. Es werden dabei die Drüsenform, die Drüsengröße, der

Drüsenabstand, die Herdgrenze sowie die Stromainvasion beurteilt. Das Gradingssystem wird in ein primäres und sekundäres Grundmuster eingeteilt. In diesen Mustern werden die jeweils größten Herde mit 1- 5 Punkten bewertet. Nach Addition bekommt man so einen Wert zwischen 2- 10 Punkten.

Die Beurteilung erfolgt durch die Gesamtpunktzahl. Eine günstige Prognose besteht bei einem Score bis 7a [4+ 3], eine ungünstige Prognose bei einem Score ab 7b [3+4].

1.2.5.2 Histologisches Grading des pathologisch- urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ [12]:

	<u>Bewertungsziffer</u>	
Hochdifferenziertes glanduläres Karzinom	0	0 Geringe Kernatypie
Wenig differenziertes glanduläres Karzinom	1	1 Mäßige Kernatypie
Kribriiformes Karzinom	2	2 Starke Kernatypie
Solides Karzinom	3	

Die Beurteilung erfolgt auch bei diesem System durch die Gesamtpunktzahl, die sich durch die Addition der Bewertungsziffern ergibt.

<u>Summe:</u>	<u>Malignitätsgrad:</u>
0- 1	I
2- 3	II
3- 4	III

1.2.6 Risikogruppeneinteilung nach D`Amico:

Für das Überleben nach der Strahlentherapie haben sich in mehreren retrospektiven Studien prätherapeutische Prognoseparameter herausgestellt. Zu diesen zählen der PSA- Wert, der Gleason- Score und die T- Kategorie der TNM- Klassifikation.

D`Amico hat mit diesen Parametern ein mehrstufiges Risikoklassifikationssystem entwickelt, in dem das lokal begrenzte Prostatakarzinom in drei Risikogruppen eingeteilt wird [21]:

Niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml und
 Gleason- Score \leq 6 und
 T1c- T2a

Mittleres Risiko: PSA > 10 bis 20 ng/ml oder
 Gleason- Score = 7 oder
 T2b- T2c

Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder
 Gleason- Score \geq 8 oder
 > T2c

1.2.7 Therapie des Prostatakarzinoms

Für die Behandlung eines Prostatakarzinoms steht eine Reihe von Therapieoptionen zur Auswahl. Die Entscheidung, welche Therapie durchgeführt wird, muss sich zum einen an der erhofften Therapieeffektivität, jedoch auch an der zu erwartenden Lebensqualität nach der Therapie, dem Alter und der Komorbidität des Patienten richten [18].

1.2.7.1 „Wait and See“- Strategie

Besonders bei älteren Menschen und bei hoch differenzierten langsam wachsenden Tumoren stellt eine „wait and see“- Strategie in der Behandlung des Prostatakarzinoms eine Alternative zur therapeutischen Intervention dar. Die „wait and see“- Strategie umfasst regelmäßige Messungen des PSA-Wertes, Abtasten der Prostata und ggf. die Entnahme von Gewebeproben aus der Prostata. Bei einem Fortschreiten des Tumors wird schließlich je nach Ausgangssituation eine geeignete Therapie eingeleitet. Allgemein wird dieses beobachtende Zuwarten bei Patienten mit weniger als 10 Jahren Lebenserwartung sowie bei älteren Patienten mit einem kleinen und gut differenzierten Tumor angewandt (Gleason \leq 6) [24].

1.2.7.2 Hormontherapie

Beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierenden Prostatakarzinom ist die Hormontherapie Therapie der Wahl, ggf. ergänzt durch eine lokale Strahlentherapie bei noch nicht metastasierter Erkrankung. Diese Therapie basiert auf der Arbeit von Charles Huggins, dem es 1941 gelang, den Zusammenhang zwischen Androgenen und dem Prostatakarzinomwachstum zu beweisen [25].

Vor jeder Hormontherapie muss das Karzinom jedoch histologisch und zytologisch gesichert sein. Um tumorbedingte Komplikationen zu reduzieren, ist eine frühzeitige Androgendeprivation vorteilhaft.

Bei jüngeren Patienten ohne Fernmetastasen stellt vor allem die Gabe eines nicht-steroidalen Antiandrogens eine Therapieoption dar, da hier das Testosteron nicht gesenkt wird und dadurch Libido und Potenz länger erhalten bleiben können. Bis heute sind die einzelnen Schritte nach Androgenentzug immer noch nicht ganz aufgeklärt, doch konnte von mehreren Autoren eine Zunahme der Apoptoserate nachgewiesen werden.

Der Androgenentzug kann in der Praxis zu eindrucksvollen Remissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom führen. Es werden jedoch nur sehr selten Remissionen von mehr als 10 Jahren beschrieben. Die Androgendeprivation führt bei Patienten mit Knochenmetastasen im Median zu einem progressionsfreien Überleben von 12-33 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 23-37 Monaten [36]. Ungefähr 50% aller Patienten mit Prostatakarzinom brauchen im Verlauf ihrer Erkrankung eine endokrine Therapie [26].

1.2.7.3 Radikale Prostatovesikulektomie

Bei diesem operativen Verfahren wird die Prostata samt Ampulle, Samenleiter und den Samenblasen entfernt. Die radikale Prostatovesikulektomie gilt beim lokalisierten, auf die Prostata begrenzten Prostatakarzinom als Standardbehandlung. Liegen ein kapselüberschreitendes Wachstum oder Lymphknotenmetastasen vor, tritt sie als Therapieoption in den Hintergrund. Die progressionsfreie 10- Jahres- Überlebensrate beträgt beim auf die Prostata gegrenzten Tumor nach radikaler Prostatovesikulektomie ca. 75% [20].



Abb. 6: Zustand vor und nach Prostatovesikulektomie
(nach: <http://www.urologie-klinik-bochum.de/organe/gif/operative-prostataentfernung.jpg>)

Die radikale Prostatovesikulektomie kann über den retropubischen, perinealen oder laparoskopischen Zugangsweg gewählt werden.

1.2.7.4 Strahlentherapie

1.2.7.4.1 Perkutane Bestrahlung

Das am häufigsten angewandte strahlentherapeutische Verfahren in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die perkutane Strahlentherapie mit Photonen eines Linearbeschleunigers. Diese Behandlung wird als dreidimensional geplante konformale Strahlentherapie durchgeführt. Zur Bestrahlungsplanung wird ein Computertomographie- Datensatz des Beckens angefertigt. Dieser kann noch durch einen Magnetresonanztomographie- Datensatz ergänzt werden. Anhand dieser Datensätze kann der Strahlentherapeut das Planungszielvolumen abgrenzen. Das Zielvolumen wird in der Regel über vier bis sieben Strahlenfelder behandelt. In diesen Strahlenfeldern können Risikoorgane wie die Hinterwand des Rektums oder Teile der Blasenwand individuell ausgeblendet werden, wodurch Nebenwirkungen an diesen Organen limitiert werden können [22].

In einer Studie aus dem Royal Marsden Hospital in London wurde herausgefunden, dass diese Art der Strahlentherapie schonender als die früher angewandte Art der perkutanen Strahlentherapie über standardisierte Felder ohne individuelle Feldeinblendung ist [23].

Die gastrointestinale Spättoxizität kann weiter verbessert werden, wenn man während der Bestrahlung einen Rektumballon verwendet, um die strahlenexponierte Fläche der Rektumschleimhaut zu verkleinern [37, 38].

Zudem besteht bei der drei- dimensionalen Behandlungsplanung die Möglichkeit der Dosisescalation, wodurch als weiterer Vorteil die Tumorkontrolle verbessert werden kann. Der Grund hierfür liegt in einer deutlichen Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Applikation von Strahlendosen über 70 Gy [49].

Ein Fortschritt der konformalen Strahlentherapie ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), wobei eine Modifikation der Dosisverteilung in den einzelnen Bestrahlungsfeldern die Dosisinhomogenität im Bestrahlungsvolumen erreicht. Dadurch wird bei der Bestrahlung der Prostata eine bessere Anpassung der Dosisverteilung an die Konvexität des Rektums erlangt. Da die

IMRT aber sehr aufwendig ist, wird sie in der Praxis noch nicht als Therapiestandard angesehen. [40].

Durch die gesamten Weiterentwicklungen der Strahlentherapie in den letzten 20 Jahren haben sich die Ergebnisse der Strahlentherapie als kuratives Verfahren deutlich verbessert.

In frühen Stadien (T1/2, N0, M0) sind hohe Heilungsraten über einen langen Zeitraum allein durch eine hochdosierte lokale Strahlentherapie erreichbar [28].

Dagegen sind diffus verteilte Tumoren (Gleason- Score 7- 10) mit einer lokalen Bestrahlung von ca. 70 Gy nur in 70- 80% lokal kontrollierbar, da es im Verlauf aufgrund hämatogener bzw. lymphogener Metastasierung zu einer Abnahme der Überlebensrate deutlich unterhalb der Normalbevölkerung kommt (51% gegen 62%) [29].

1.2.7.4.2 Interstitielle Brachytherapie

Neben der Bestrahlung von außen hat sich zudem die interstitielle Strahlentherapie als sehr wirkungsvolle und schonende Form der internen Bestrahlung etabliert. Bei der Brachytherapie unterscheidet man generell zwei verschiedene Methoden:

Bei der *Low- dose- rate- Therapie* (LDR- Therapie) werden dauerhaft radioaktiv geladene Metallstifte mit Palladium (^{103}Pd) oder Jod (^{125}J) in die Prostata eingesetzt, welche über mehrere Tage punktgenau ihre Strahlung abgeben [27]. Hierbei werden Gesamtdosen von 120 Gy für ^{103}Pd und 145 Gy für ^{125}J appliziert [41].

Die Indikationsstellung für diese Therapie ist aber sehr strikt. Laut Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie und der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie sollte die Brachytherapie nur für das lokal begrenzte Prostatakarzinom angewendet werden. Dazu zählen Patienten mit einem PSA- Wert $< 10\text{ng/ml}$, einem Gleason- Score ≤ 6 und einem Prostatavolumen von weniger als 50 ml. Parallel sollte nur eine Stanze positiv sein [41, 42].

Bei der *High- dose- rate- Brachytherapie* (HDR- Therapie) dagegen schiebt der behandelnde Arzt unter Bildkontrolle Hohlnadeln in die Prostata, wodurch die zu bestrahlenden Stellen markiert werden. Die eigentliche Therapie erfolgt dann computergesteuert, wobei die Strahlenquelle jede einzelne Nadel abfährt und dabei eine zuvor berechnete Strahlendosis an den Tumor abgibt [27]. Als Nuklid kommt meistens Iridium (Ir^{192}) zum Einsatz.

1.2.7.4.3 Planung der Strahlentherapie

Da von Patient zu Patient zum einen die Prostatagröße und -form und zum anderen die umgebenden Organstrukturen in Größe und Form variieren, muss für jeden Patienten eine spezielle Planung individuell zugeschnittener Bestrahlungsfelder erfolgen. Ziel dieser Bestrahlungsplanung ist es, das Prostatakarzinom genau und vollständig zu erfassen und das umliegende gesunde Gewebe sowie die lebenswichtigen Organe zu schonen.

1.2.7.4.4 Definition des Zielvolumens

Eine Computertomographie (CT) des Beckens ist der erste Schritt in der Planung und Vorbereitung der Strahlentherapie. Anhand von transversalen CT-Schnitten wird anschließend das onkologische Zielvolumen (GTV, gross tumor volume) definiert, welches zusammen mit im CT nicht sichtbar vermuteter mikroskopischer Ausbreitung vom klinischen Zielvolumen (CTV, clinical target volume) umschlossen wird. Letztendlich bezieht sich die Dosisverschreibung jedoch auf das Planungszielvolumen (PTV, Planning Target Volume), welches wiederum das CTV umschließt [43]. Das PTV ist geometrisch definiert und besteht somit aus dem Tumolvolumen (CTV) und einem Sicherheitssaum.

Für alle in den einzelnen CT-Schichten konturierten Strukturen können sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden. Die DVH geben an, wie hoch der Volumenanteil eines konturierten Organs ist, der mit einer bestimmten Dosis belastet wurde.

Bei der Brachytherapie erfolgt die Bestrahlungsplanung in der Regel auf der Grundlage einer rektalen Sonographie- Bildgebung.

1.2.7.4.5 Dosierung

Die perkutane Strahlentherapie erfolgt in mehreren Fraktionen. Durch die Fraktionierung der Gesamtdosis auf kleinere Einzeldosen werden unerwünschte Nebenwirkungen an benachbarten Strukturen vermindert und gesundes Gewebe besser geschont. Die Einzeldosen betragen üblicherweise jeweils 1,8- 2,0 Gy, so dass eine Gesamtdosis von 72 Gy in 40 Fraktionen erreicht wird. Insgesamt ist letztendlich die Höhe der Gesamtdosis für die Zerstörung der Tumorzellen in der Prostata wichtig. Die lokale Tumorkontrolle bei der konformalen Strahlentherapie zu erhöhen, wird durch eine gezielte Dosisescalation auf über 70 Gy versucht [44, 45, 46, 47, 48]. Dabei konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine Dosisescalation mit einer signifikanten Steigerung der Nebenwirkungen auf die Blase und das Rektum einhergeht [49, 50, 51].

1.2.7.4.6 Dosis- Volumen- Histogramme

Auf der Grundlage eines CT- Datensatzes erfolgt die dreidimensionale Bestrahlungsplanung. In jedem erfassten Organ (Prostata, Rektum, Harnblase u.a.) des gescannten Volumens kann eine räumliche Dosisverteilung berechnet werden. Um die Dosisverteilung in den konturierten Organen (Risikoorgane) einfacher beurteilen zu können, werden Dosis- Volumen- Histogramme (DVH) verwendet. Das DVH kann dabei in *integraler* oder in *kumulativer* Form dargestellt werden. In der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe wurden die Dosis- Volumen- Histogramme in der kumulativen Darstellungsweise verwendet. Das kumulative DVH stellt den Volumenanteil des Zielvolumens oder eines segmentierten Organs dar, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Die Dosis (entweder

als absolute Dosis in Gray oder als relative Dosis bezogen auf die Referenzdosis) wird dabei auf der horizontalen und der Volumenanteil auf der vertikalen Achse aufgetragen.

1.2.7.4.7 Nebenwirkungen bei Bestrahlung

Bei der Bestrahlung werden zwangsläufig gesunde Organe, die sogenannten Risikoorgane, mit bestrahlt, da sie aufgrund ihrer anatomischen Lage im Bestrahlungsfeld oder dessen Nähe liegen. Dazu zählen die Harnblase, das Rektum, Dick- und Dünndarm, die Hoden und die Oberschenkelhälfte [31].

Nebenwirkungen treten bei der Bestrahlung v.a. am Rektum, Harnröhre und Blasenboden auf. Akute Symptome sind eine evtl. Proktitis, Urethritis oder Zystitis, welche sich aber meist in den ersten Wochen nach Radiatio wieder zurückbilden. Mit einer Häufigkeit von 5- 15% treten Spättoxizitäten wie chronische Proktitis oder obstruktive Miktionsbeschwerden auf. Selten ist eine Harninkontinenz zu beobachten [30].

1.2.8 Tumornachsorge

Ein fester Bestandteil der Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Tumornachsorge

Neben der digital- rektalen Untersuchung (DRU) stellt die regelmäßige Beurteilung des PSA- Wertes eine wichtige Komponente der Tumornachsorge dar. Der Nachweis von drei aufeinanderfolgenden PSA- Anstiegen nach Strahlentherapie galt bis 2006 als Zeichen für ein Tumorrezidiv nach primärer Strahlentherapie [33]. Seit 2006 gilt das Ansteigen des PSA- Wertes von über 2ng/ml über den PSA- Nadir (kleinster nach Bestrahlung gemessener PSA- Wert) als Nachweis für ein Rezidiv, da diese neue Definition nach RTOG ASTRO eine bessere Korrelation zwischen der Definition eines biochemischen Rezidivs und der klinischen Situation darstellt [34]. Nach radikaler Prostatektomie wird das PSA-Rezidiv als PSA-Wert-Anstieg $\geq 0,2$ ng/ml definiert. Im Falle eines Rezidivs liegt die schwierigste Entscheidung darin zu unterscheiden, wann es sich um ein systemisches Rezidiv oder ein Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms handelt. Für diese Unterscheidung betrachtet man den Zeitpunkt des PSA- Anstiegs nach Initialtherapie und die PSA- Verdopplungszeit. Steigt der PSA- Wert nach einem oder zwei Jahren an oder kommt es zu einer PSA- Verdopplungszeit von länger als einem Jahr, geht man eher von einem lokalem Rezidiv aus [32].

Da eine zu engmaschige Tumornachsorge sehr kostentreibend und für den Patienten auch emotional sehr belastend ist, empfiehlt die *European Association of Urology (EAU)* verschiedene Intervalle für die Tumornachsorge.

Tab. 5: Tumornachsorge nach EAU- Guidelines 2007

<u>Tumornachsorge nach EAU- Guidelines 2007: [35]</u>		
<u>Untersuchung</u>	<u>Kurativer Therapieansatz</u>	<u>Palliative Hormonbehandlung</u>
<u>Tumorspezifische Anamnese und Untersuchung</u>	nach 3, 6 und 12 Monaten, danach halbjährlich für drei Jahre, anschließend jährlich	alle 3- 6 Monate
<u>Digital- rektale Untersuchung</u>	nach 3, 6 und 12 Monaten, danach halbjährlich für 3 Jahre, anschließend jährlich	alle 3- 6 Monate
<u>PSA- Wert- Bestimmung</u>	nach 3, 6 und 12 Monaten, danach halbjährlich für 3 Jahre, anschließend jährlich	alle 3- 6 Monate
<u>TRUS+ Biopsie</u>	nur bei therapeutischer Konsequenz	nur bei therapeutischer Konsequenz
<u>Laborchemie</u>	nicht routinemäßig	ergänzend im Intervall
<u>Thorax- Röntgen, CT, MRT</u>	nur bei Symptomatik	nur bei Symptomatik

Die Tumornachsorge muss individuell auf den Patienten abgestimmt werden, wenn die Tumorerkrankung fortschreitet und nicht auf die aktuelle Therapie anspricht [35].

1.3 Zielsetzung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die den Erfolg und die Nebenwirkungen perkutaner Bestrahlung mit CT- gestützter 3D- Planung mit einer Gesamtdosis von 72 Gy bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht.

Im Vordergrund dieser Analyse steht die Frage, welche Auswirkung die Strahlendosisescalation auf die lokale Toxizität, die Überlebensrate und die Tumorrezidivhäufigkeit hat. Dabei sollen die Häufigkeiten und das Ausmaß von akuten und chronischen Nebenwirkungen im Gastrointestinal- und Urogenitalbereich bei einer Bestrahlungsgesamtdosis von 72 Gy ermittelt werden. Parallel sollen anhand der Ergebnisse die Qualität und der Erfolg der Behandlung im Bereich der perkutanen Radiatio des Prostatakarzinoms an den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe untersucht werden.

Dazu sollen Vergleichsdaten aus der Literatur herangezogen werden.

2 Material und Methode

2.1 Retrospektive Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem Patientengut der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe. Sie umfasst alle Patienten der Klinik, die im Zeitraum von 2003 bis 2004 aufgrund eines Prostatakarzinoms primär bestrahlt wurden. Es wurden die Daten von primär bestrahlten Patienten ausgewertet, die die Einschlusskriterien erfüllten.

2.2 Einschlusskriterien

Es mussten folgende Kriterien erfüllt sein, da Patienten verglichen werden sollten, die mit kurativer Zielsetzung behandelt wurden.

- Die primäre, kurative Therapie war die Strahlentherapie, adjuvante oder neoadjuvante hormonelle Maßnahmen führten jedoch nicht zum Ausschluss aus der Analyse.
Operative Maßnahmen im Sinne einer radikalen Prostatovesikulektomie wurden ausgeschlossen.
- Für die Analyse musste die Strahlentherapie korrekt bis mindestens 72 Gy durchgeführt und abgeschlossen worden sein.

2.3 Auswertung der Krankenakten und Fragebögen

Grundlage für die Datenerhebung waren die Patientenakten, aus welchen alle relevanten Daten über den Patienten, Untersuchungsmethoden, die zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung verwendet wurden, die Tumorhistologie, die Tumorausdehnung, hormonelle Maßnahmen vor und während der Therapie, Laborwerte, Details über die Durchführung der Bestrahlung und aufgetretene Nebenwirkungen entnommen wurden. Diese Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Datenerhebungsbogens im Herbst 2007 dokumentiert und anschließend retrospektiv ausgewertet. Bis zum Abschluss der Datenerhebung im Herbst 2008 wurden die Patienten nachuntersucht.

Da nicht alle Patienten zur regelmäßigen Tumornachsorge nach Radiatio in der Klinik erschienen, konnte nicht aus allen Patientenakten eine vollständige Datenerhebung erfolgen. Um die noch fehlenden wichtigen Daten der auswärtigen Nachsorge zu erhalten, wurde ein zusätzlicher, standardisierter Fragebogen (siehe Anhang) erstellt und an die betreuenden Urologen per Post verschickt.

Die betreuenden Urologen wurden gebeten den Fragebogen nach den ihnen zur Verfügung stehenden Unterlagen auszufüllen und mit einem beigefügten Rückumschlag an die Klinik zurückzusenden. Durch diese zusätzliche Datenerfassung konnte eine vollständige Datenerhebung in 33 von 58 Fällen erzielt werden.

2.3.1 Beschreibung der erfassten Daten

Alle Patientendaten wurden mit Hilfe eines einheitlichen Erhebungsbogens erfasst (s. Tab. 2):

Tab. 6: Standardisierter Erhebungsbogen

• Patientenname
• Geburtsdatum (TT/MM/JJ)
• Diagnosedatum (Datum histologischer Befund)
• Zusätzliche Hormontherapie vor/während der Radiatio (Ja/ Nein)
• Lymphknotenentfernung (Ja/Nein)
• Stadieneinteilung anhand TNM- System (UICC)
• Radiatio: Prostata ohne Samenblasen (1) Prostata mit Samenblasen (2) Prostata mit Samenblasen und Becken (3)
• Zahl der Bestrahlungsserien (1-3)
• Beginn Radiatio und Datum letzte Radiatio (TT/MM/JJ)
• XRT- Einzel- und Gesamtdosis Lymphabfluss mit Prostata-Samenblasenregion (Gy)
• XRT- Einzel- und Gesamtdosis Prostata- Samenblasenregion (Gy)
• XRT_ Einzel- und Gesamtdosis Prostata ohne Samenblasenregion (Gy)
• Rektum Mediane Dosis (Gy)
• Dosisvolumenhistogramm Rektum V50/ V60/ V70 (%)
• Blase Mediane Dosis (Gy)
• Dosisvolumenhistogramm Harnblase V50/ V60/ V70 (%)
• Volumen PTV/ Rektum/ Blase (ml)
• Grading
• Histopathologischer Gleason- Score
• Höchster PSA- Wert vor Beginn der Radiatio (ng/ml)

<ul style="list-style-type: none"> • Risikogruppeneinteilung nach D'Amico
<ul style="list-style-type: none"> • PSA- Nadir (ng/ml) und Datum des PSA- Nadirs (TT/MM/JJ)
<ul style="list-style-type: none"> • PSA Rezidiv (ja/nein), Datum des Rezidivs (TT/MM/JJ). Zeit bis Rezidiv (Monate) <p><u>Definition I</u>: 3 aufeinanderfolgende PSA- Anstiege</p> <p><u>Definition II</u>: PSA- Nadir+ 2ng/ml</p> <p><u>Definition III</u>: neu begonnene Antihormontherapie</p> <p><u>Definition IV</u>: Fernmetastasen</p>
<ul style="list-style-type: none"> • PSA- Wert letzte Messung (ng/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Maximale akute und chronische Nebenwirkungen Darm: Proktitis, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz (CTC- AE)
<ul style="list-style-type: none"> • Maximale akute und chronische Nebenwirkungen Blase: Dysurie, Spasmen, Harninkontinenz, urinary frequency (CTC- AE)
<ul style="list-style-type: none"> • Datum Auftritt der chronischen Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Tod (Ja/Nein), ggf. Datum des Todes
<ul style="list-style-type: none"> • Tod tumorbedingt? (Ja/Nein)
<ul style="list-style-type: none"> • Datum der letzten Nachsorge (TT/MM/JJ)
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Nachsorge tumorfrei? (Ja/Nein)
<ul style="list-style-type: none"> • Urologe (Name/ Adresse)

2.4 Akute und chronische Nebenwirkungen

Aus den Patientenakten wurden sowohl die akuten als auch die chronischen Nebenwirkungen während und nach Strahlentherapie entnommen. Von akuten Nebenwirkungen wird gesprochen, wenn sie innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Strahlentherapie auftreten. Von chronischen Nebenwirkungen spricht man dagegen erst, wenn mindestens 90 Tage zwischen Strahlentherapie und Erstauftreten liegen. Die akuten Nebenwirkungen wurden ausschließlich den Patientenakten, die chronischen wurden zu einem der Patientenakte und zum anderen den Fragebögen, die an die zuständigen Urologen geschickt wurden, entnommen. Für unsere Studie wichtige zu dokumentierende Nebenwirkungen waren Proktitis, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Harninkontinenz, Blasenspasmen, Miktionsfrequenz und Dysurie. Mittels der Gradeinteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) wurde die Schwere der Nebenwirkungen bestimmt [52].

Tab. 7: Gradeinteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE, Version 3,0

Art der Nebenwirkung:	Gradeinteilung nach CTCAE, Version 3,0				
	1	2	3	4	5
Proktitis	rektales Unbehagen	Behandlung indiziert	Stuhlinkontinenz, OP indiziert	Lebensbedrohlicher Zustand	Tod
Diarrhoe	Erhöhung um < 4 Stühle/ Tag	Erhöhung um 4- 6 Stühle/Tag	≥ 7 Stühle/Tag, Krankenhaus-einweisung	Lebensbedrohlicher Zustand	Tod
Stuhlinkontinenz	gelegentlich Einlagen erforderlich	täglich Einlagen erforderlich	OP indiziert	dauerhafte Darmumleitung indiziert	Tod

Harn-inkontinenz	gelegentlich bei Stress, keine Einlagen	spontan, Einlagen indiziert	Behandlung indiziert, z.B. Klammer	OP indiziert, z.B. Zystektomie	---
Blasen-spasmen	symptomatisch, keine Behandlung indiziert	symptomatisch, Spasmolytika indiziert	Narkotika indiziert	OP indiziert, z.B. Zystektomie	---
Harnverhalt	Harnträufeln, kein signifikanter Restharn, innerhalb des post-operativen Zeitraums	Medikamente indiziert oder evtl. Dauerkatheter < 6 Wochen post OP indiziert	Urologische Eingriffe wie Urethrotomie oder suprapubisches Rohr indiziert	Lebensbedrohlicher Zustand, OP indiziert	Tod
Harnfrequenz	Erhöhung um >2x, Einnässen	Erhöhung >2x < stündlich	≥1x/Stunde, Katheter indiziert	---	---
Dysurie	geringer Schmerz, Brennen	Schmerzen/ Brennen durch Medikamente kontrollierbar	Schmerzen durch Medikamente nicht mehr kontrollierbar	---	---

2.5 Biochemische Rezidivfreiheit

Zur Beurteilung des Erfolgs der strahlentherapeutischen Behandlung wurde im vorliegenden Patientengut vor allem der PSA- Verlauf nach Bestrahlung beobachtet. Als Misserfolg wurde ein PSA- Anstieg gewertet, wobei hier zwischen zwei verschiedenen Definitionen unterschieden werden musste. Bei

Definition I wurden drei aufeinanderfolgende PSA- Anstiege als Rezidiv verstanden, bei Definition II eine Erhöhung des PSA- Nadir um 2ng/ml.

Da sich einige Patienten einer regelmäßigen Nachsorge im Klinikum entzogen, war es nicht möglich jeder Patientenakte einen vollständigen PSA- Wertverlauf zu entnehmen. Um in diesen Fällen jedoch trotzdem eine Aussage über ein evtl. vorhandenes Rezidiv machen zu können, wurde eine dritte Definition festgelegt. Bei Definition III wurde von einem Rezidiv gesprochen, wenn von den Urologen eine neue palliative Hormontherapie begonnen wurde.

2.6 Datenverwaltung und Statistische Auswertung

Für die statistische Aufarbeitung wurden alle Daten in eine Tabelle in das Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL eingegeben, da mit diesem Programm ein unkomplizierter Import in das Statistikprogramm möglich war. In diese EXCEL- Tabelle wurden zusätzlich Spalten eingeführt, die es erlaubten, z.B. die Nebenwirkungen in verschiedene Gruppen aufzuteilen oder Überlebenszeiten zu berechnen. Da für die Hauptereignisse wie die Radiatio, akute und chronische Nebenwirkungen, für ein Rezidiv, für die letzte Nachkontrolle oder den Tod eines Patienten das Datum festgehalten worden war, konnten Endpunkte definiert und Überlebenszeiten berechnet werden.

Alle zeitabhängigen Endpunkte wurden aktuariell nach der Kaplan- Meier- Methode analysiert. Für die multivariaten Analysen wurde das Cox- Proportional- Hazard angewandt. Alle Auswertungen wurden mit „STATISTICA“ für Windows durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie besteht aus 82 männlichen Patienten im Alter zwischen 50 und 82 Jahren aus Karlsruhe und Umgebung, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe zwischen dem 14.01.2003 und dem 16.02.2004 wegen eines Prostatakarzinoms strahlentherapeutisch behandelt wurden. Die primäre Bestrahlung erfolgte mit einem Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von 15 MV. Von den insgesamt 82 behandelten Prostatakarzinompatienten erhielten 15 Patienten im Verlauf der Therapie zuerst einer Prostatektomie, 9 Patientenakten der primär bestrahlten Patienten waren nicht mehr auffindbar. Somit wurden die Daten von 58 primär bestrahlten Patienten ausgewertet.

Die teilweise unterschiedliche Menge an erfassten Werten bei den Ergebnissen begründet sich dadurch, dass sich nicht wenige Patienten komplett der Nachsorge entzogen, so dass in diesen Fällen trotz großer Bemühungen keine Daten der Nachsorge erfasst werden konnten. Ein weiterer Grund liegt in der unterschiedlichen Kooperationsbereitschaft der nachbehandelnden Urologen.

Im Folgenden werden die verwendeten Parameter mit Minimal-, Maximal und Mittelwert sowie der Median und die prozentuale Verteilung auf das Gesamtkollektiv vorgestellt. Nominale Parameter werden hierbei mit Hilfe von Häufigkeitsverteilung, also in Anzahl und Prozent, beschrieben.

3.1.2 Alter der Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Therapie im Mittel 71,0 Jahre, wobei der Jüngste 50,8 und der Älteste 82,1 Jahre alt waren. Der Median lag bei 71,4 Jahren.

Die Altersverteilung der Patienten während der Strahlentherapie (n= 58) ist in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

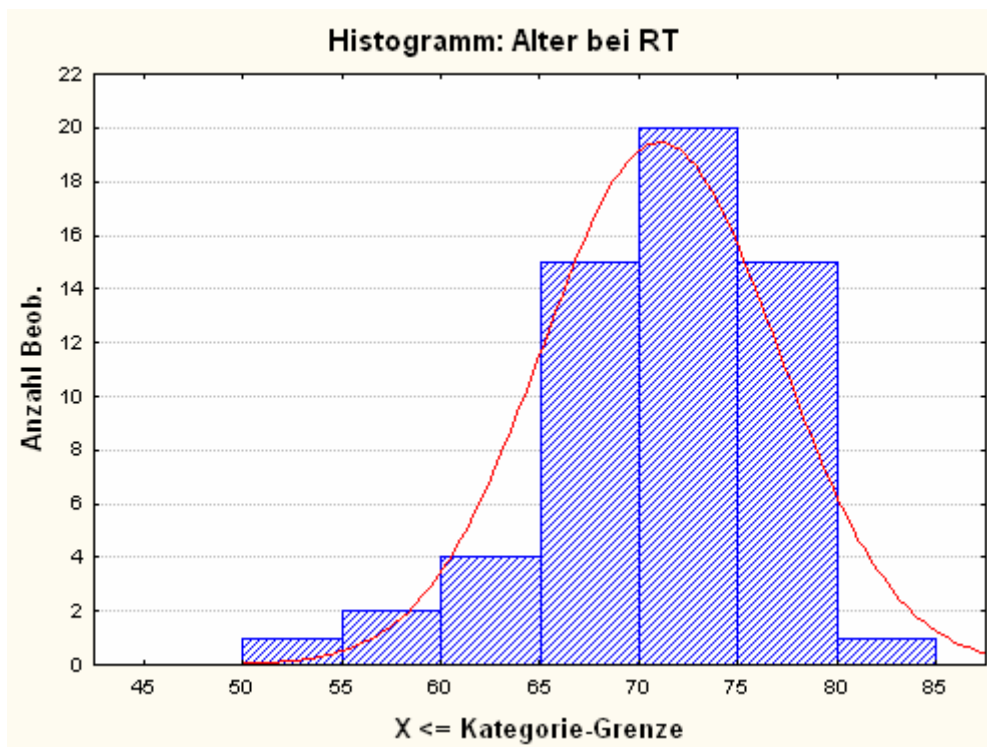


Abb. 7: Histogramm: Alter bei Strahlentherapie

Tab. 8: Häufigkeitstabelle: Alter bei RT

Alter bei RT (Jahre):	Häufigkeit:	in Prozent:
$50 < x \leq 55$	1	1,7%
$55 < x \leq 60$	2	3,4%
$60 < x \leq 65$	4	6,9%
$65 < x \leq 70$	15	25,9%
$70 < x \leq 75$	20	34,5%
$75 < x \leq 80$	15	25,9%
$80 < x \leq 85$	1	1,7%

3.1.3 Nachbeobachtungszeit

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs lag im Mittel bei 36,4 Monaten, wobei die längste Nachbeobachtungszeit 65 Monate betrug. Der Median lag bei 44,1 Monaten.

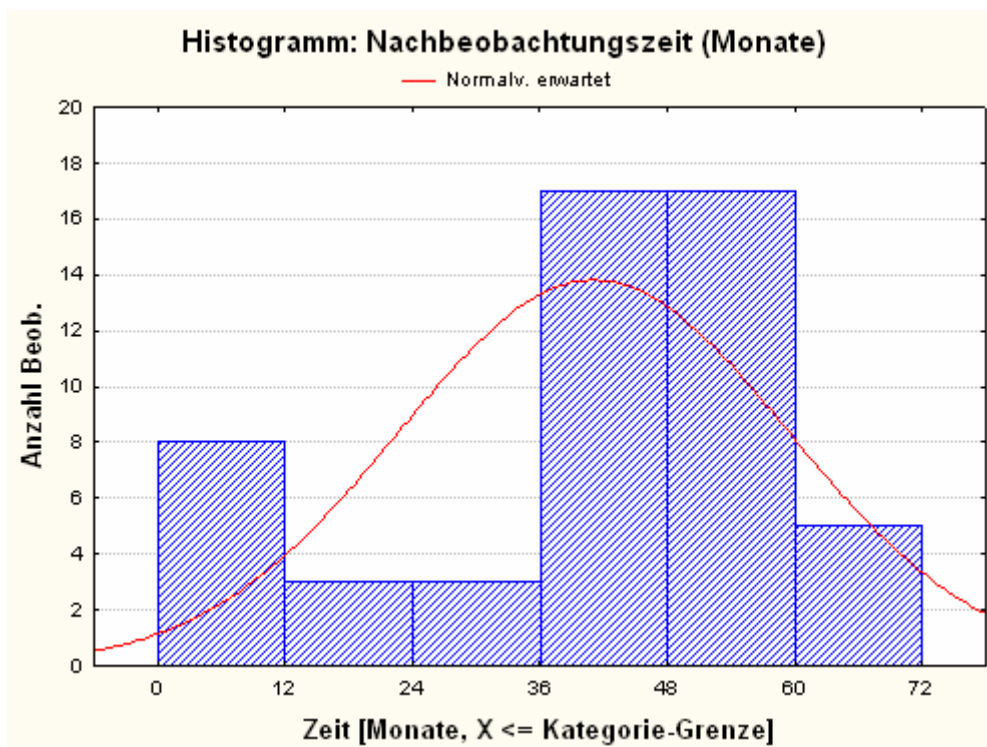


Abb. 8: Histogramm: Nachbeobachtungszeit

3.1.4 Diagnosedatum

Bei 49 der 58 Patienten konnte in der Patientenakte ein Diagnosedatum des Prostatakarzinoms anhand des Diagnosedatums der Pathohistologie festgehalten werden. Der Zeitraum der Erstdiagnose erstreckte sich hierbei von August 1998 bis zum Oktober 2003. Bei 9 Patienten lag ein Bericht der Pathohistologie in der Akte nicht vor.

3.1.5 Stadienverteilung

3.1.5.1 Häufigkeitsverteilung der cT- Stadien nach der TNM- Klassifikation

Die cT- Stadienverteilung der Patienten (n=58) ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der cT- Stadien

cT- Stadium:	Häufigkeit:	in Prozent:
T1	25	43,1%
T2	28	48,3%
T3	4	6,9%
T4	1	1,7%

3.1.5.2 Häufigkeitsverteilung der cN- Stadien nach der TNM- Klassifikation

Angaben zur cN- Stadienverteilung lagen bei 57 Patienten (98,2%) vor. Diese ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der cN- Stadien

cN- Stadium:	Häufigkeit:	in Prozent:
N0	24	42,1%
N1	1	1,8%
NX	32	56,1%

3.1.5.3 Häufigkeitsverteilung der cM- Stadien nach der TNM- Klassifikation

Angaben zur cM- Stadienverteilung lagen bei 57 Patienten (98,2%) vor. Diese ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der cM- Stadien

cM- Stadium:	Häufigkeit:	in Prozent:
M0	55	96,5%
M1	0	0%
MX	2	3,5%

3.1.6 Histologisches Grading

Angaben zum Grading lagen bei 57 Patienten (98,2%) vor. In unserem Patientengut lag bei 4 (7,0%) Patienten ein gut differenziertes Tumorstadium (G1), bei 39 (68,4%) Patienten ein mäßig differenzierter Tumor und bei 14 (24,6%) ein schlecht differenzierter Tumor (G3) vor.

3.1.7 Gleason- Klassifikation

Die im Rahmen der Prostatabiopsie gewonnenen Gewebeproben wurden auch anhand der Gleason-Klassifikation vom Pathologen beurteilt. Dabei ergab sich für unser Patientengut folgende Verteilung:

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung nach Gleason- Score

Gleason- Score:	Häufigkeit:	in Prozent:
3	2	3,5%
4	5	8,6%
5	9	15,5%
6	26	44,8%
7	8	13,8%
8	6	10,3%
9	2	3,5%

3.1.8 Häufigkeitsverteilung der Risikogruppeneinteilung nach D´Amico

Die Häufigkeitsverteilung der Risikogruppeneinteilung nach D´Amico ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppeneinteilung nach D´Amico

Risikogruppen nach D´Amico:	Häufigkeit:	in Prozent:
Niedriges Risiko	28	48,3%
Mittleres Risiko	18	31,0%
Hohes Risiko	12	20,7%

3.1.9 Strahlentherapeutische Behandlung

3.1.9.1 Dauer und Zeitraum der Bestrahlung

Die Bestrahlungsdauer betrug im Mittel 59,2 Tage, wobei die kürzeste Bestrahlung 52 Tage und die längste aufgrund einer Unterbrechung 109 Tage dauerte. Der Median lag bei 57,0 Tagen.

Tab. 14: Bestrahlungsdauer

	Anzahl Pat.:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
RT- Dauer:	58	52,0	109,0	59,2	57,0

Die Patientenanzahl lässt sich in Bezug auf die Bestrahlungsdauer wie folgt aufteilen:

Tab. 15: Häufigkeitsverteilung: Bestrahlungsdauer

RT- Dauer (Tage):	Häufigkeit:	in Prozent:
$50 < x \leq 60$	39	67,2%
$60 < x \leq 70$	18	31,0%
$100 < x \leq 110$	1	1,7%

3.1.9.2 Bestrahlungsdosis

57 Patienten erhielten bei der Bestrahlung der Prostata ohne Samenblasenregion eine Gesamtdosis von 72,0 Gy, 1 Patient erhielt nur 70,2 Gy. Insgesamt erhielten alle 58 Patienten pro Fraktion eine Einzeldosis von 1,8 Gy bei wöchentlich 5 Bestrahlungsfractionen.

Die Unterteilung der Dosis wurde in unserem Patientengut in die Dosis für die Prostata ohne Samenblasenregion (SBB), Prostata mit Samenblasenregion und Lymphabflusswege mit Prostata- Samenblasenregion vorgenommen. Hierbei wurde noch in Einzel- und Gesamtdosis unterschieden.

Es wurde bei 18 von 58 Patienten zusätzlich die Samenblasenregion bestrahlt. Dies erfolgte durch Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy.

Bei 9 Patienten wurden aufgrund eines hohen Risikos eines okkulten Lymphknotenbefalls zusätzlich die Lymphabflusswege mit der Prostata-Samenblasenregion bestrahlt. Dies erfolgte durch Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 Gy bei allen 9 Patienten.

3.1.9.3 Dosisvolumenhistogramme

3.1.9.3.1 Dosisvolumenhistogramme des Rektums

Die Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V_{50} , V_{60} , und V_{70} ist in Abbildung 9 bis 11 dargestellt. Angaben zur medianen Bestrahlungsdosis des Rektums lagen bei 52 Patienten (89,7%), zur Dosis- Volumen- Verteilung bei 53 Patienten (91,4%) vor. Die mediane Dosis des Rektums betrug 41,7 Gy. Das mediane Rektumvolumen (s. Abb. 12), das 50 Gy, 60 Gy bzw. 70 Gy erhielt, betrug 40,0%, 30,0% bzw. 10,0%.

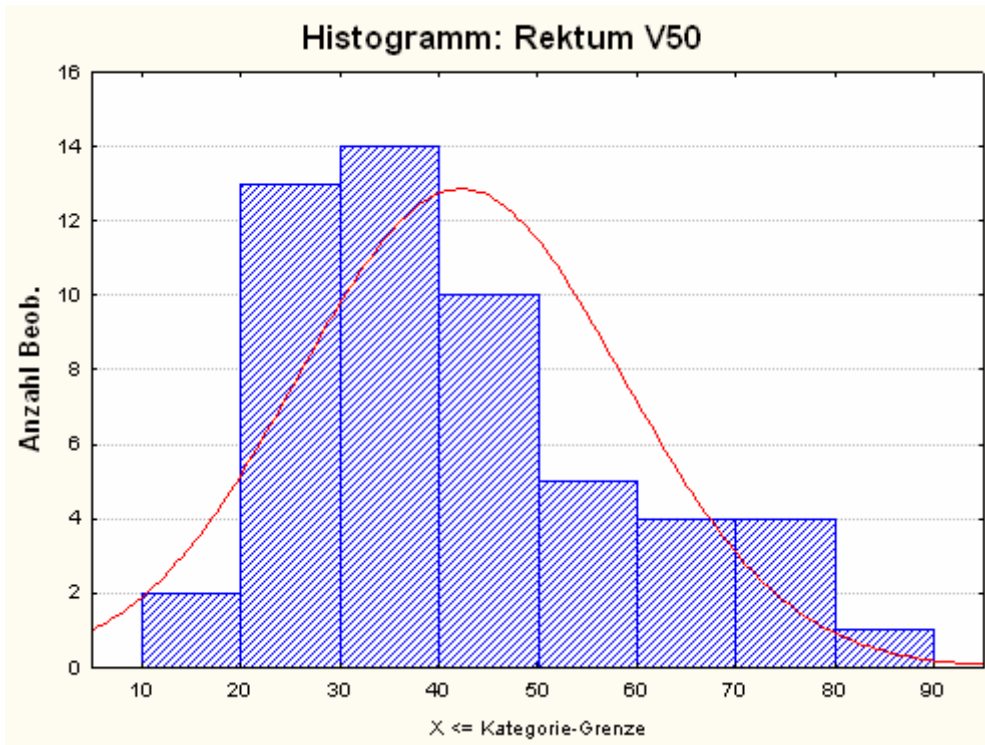


Abb. 9: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V₅₀
 Die x- Achse stellt die % des Rektumvolumens dar, die 50 Gy erhielten.

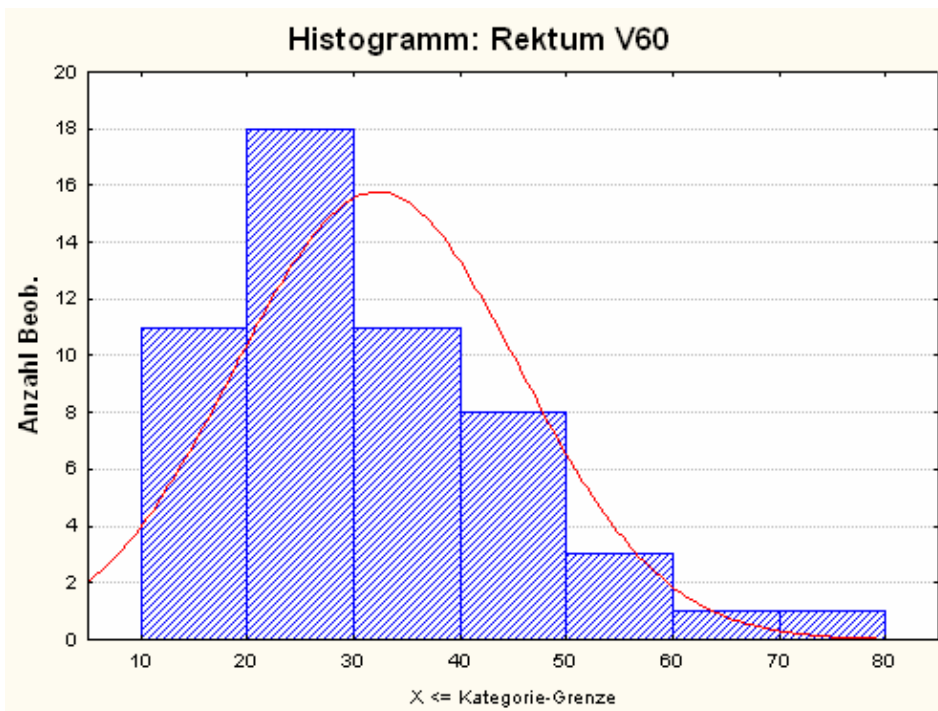


Abb. 10: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V₆₀
 Die x- Achse stellt die % des Rektumvolumens dar, die 60 Gy erhielten.

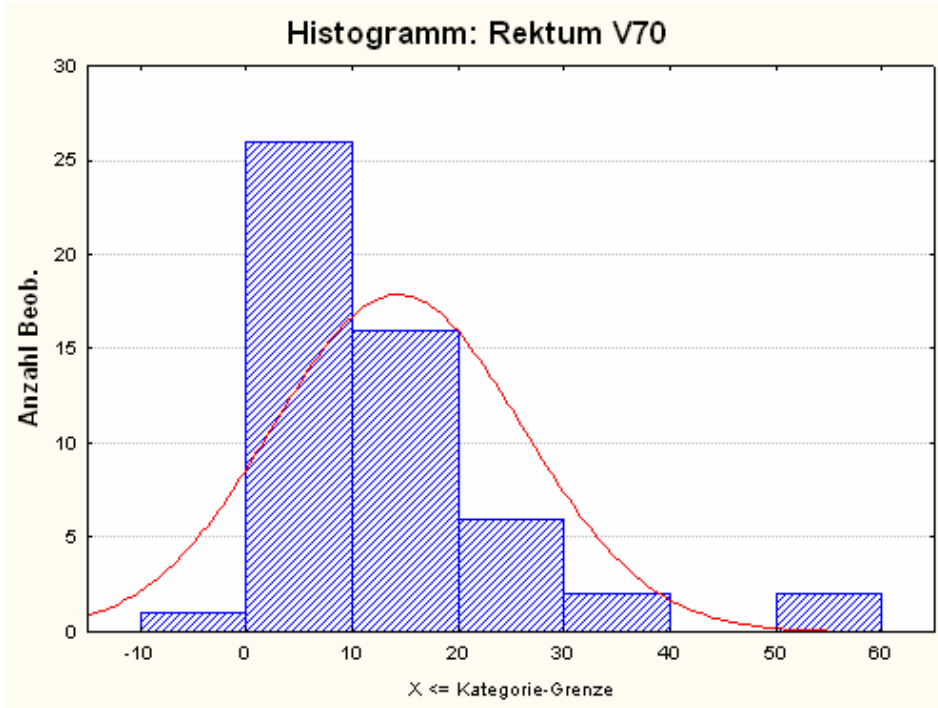


Abb. 11: Verteilung der Rektum- DVH- Werte für V₇₀
 Die x- Achse stellt die % des Rektumvolumens dar, die 70 Gy erhielten.

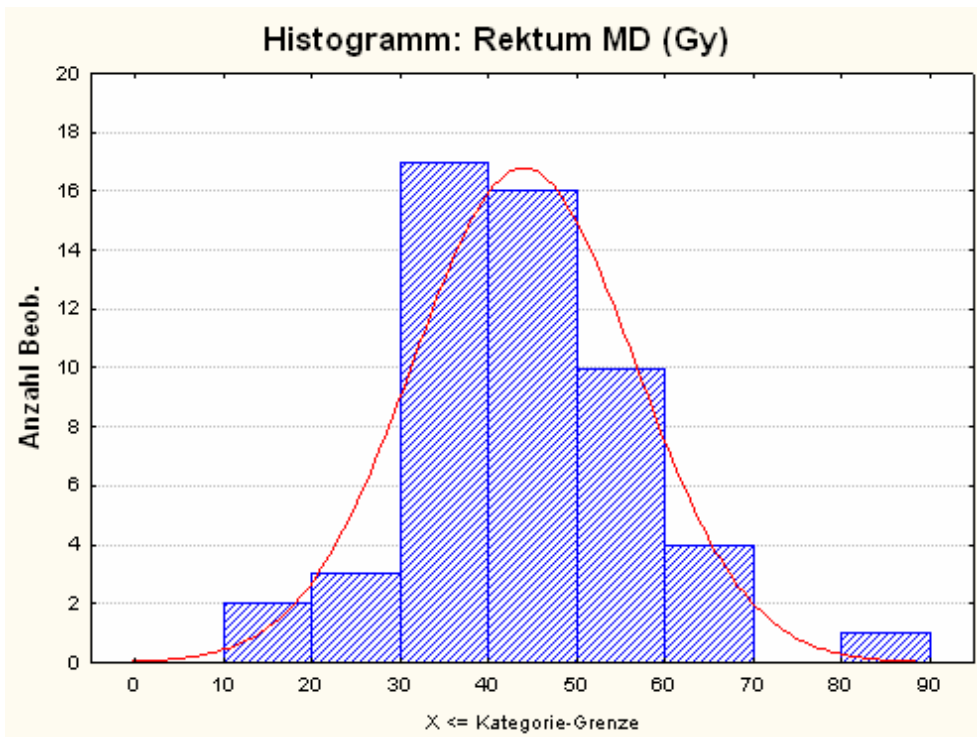


Abb. 12: Histogramm des Rektums: Mediane Dosis
 Die x- Achse stellt die mediane Rektumdosis (Gy) dar.

3.1.9.3.2 Dosisvolumenhistogramme der Blase

Die Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V_{50} , V_{60} , und V_{70} ist in Abbildung 13 bis 15 dargestellt. Angaben zur medianen Bestrahlungsdosis der Blase und zur Dosis- Volumen- Verteilung lagen bei 53 Patienten (91,4%) vor. Die mediane Dosis der Blase (s. Abb.16) betrug 35,0 Gy. Das mediane Blasenvolumen, das 50 Gy, 60 Gy bzw. 70 Gy erhielt, betrug 30,0%, 22,0% bzw. 13,0%.

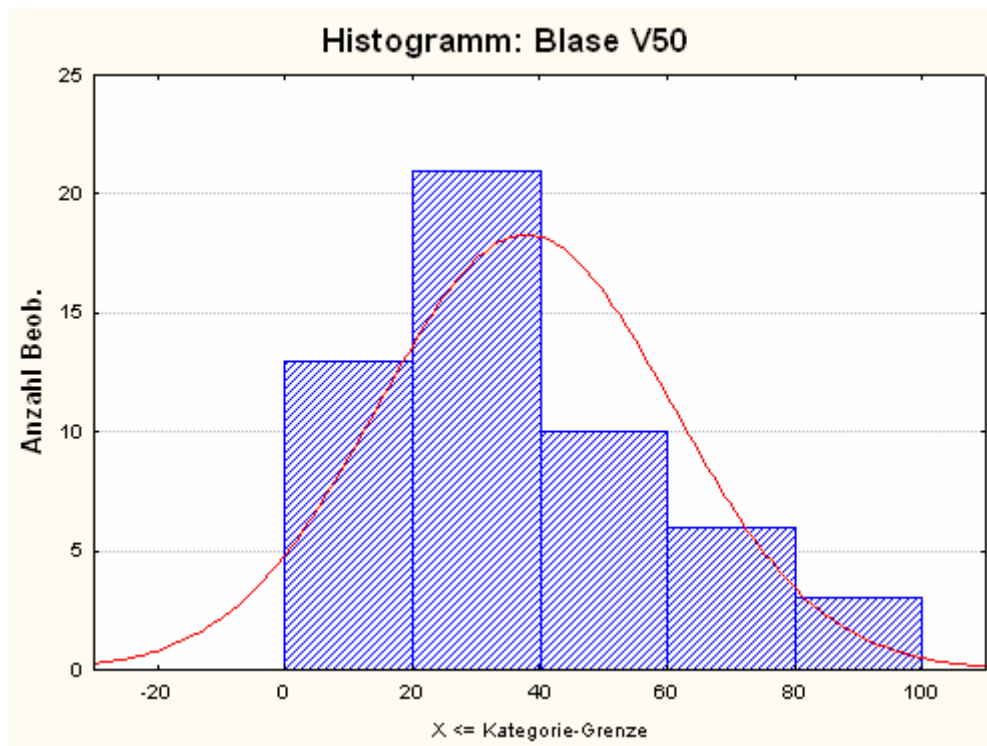


Abb. 13: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V_{50}

Die x- Achse stellt die % des Blasenvolumens dar, die 50 Gy erhielten.

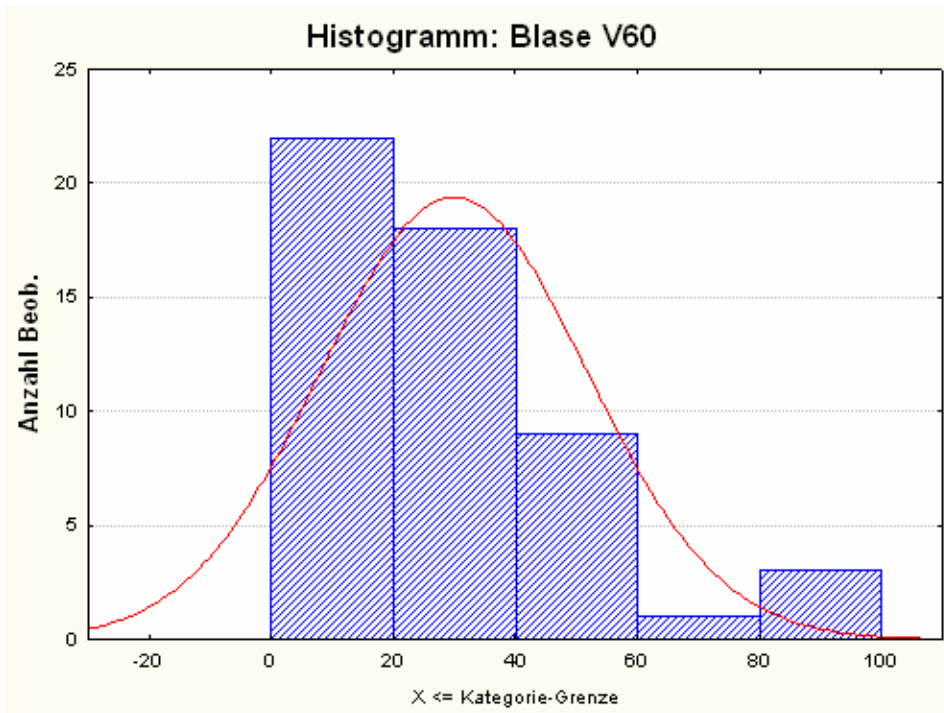


Abb. 14: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V₆₀
 Die x- Achse stellt die % des Blasenvolumens dar, die 60 Gy erhielten.

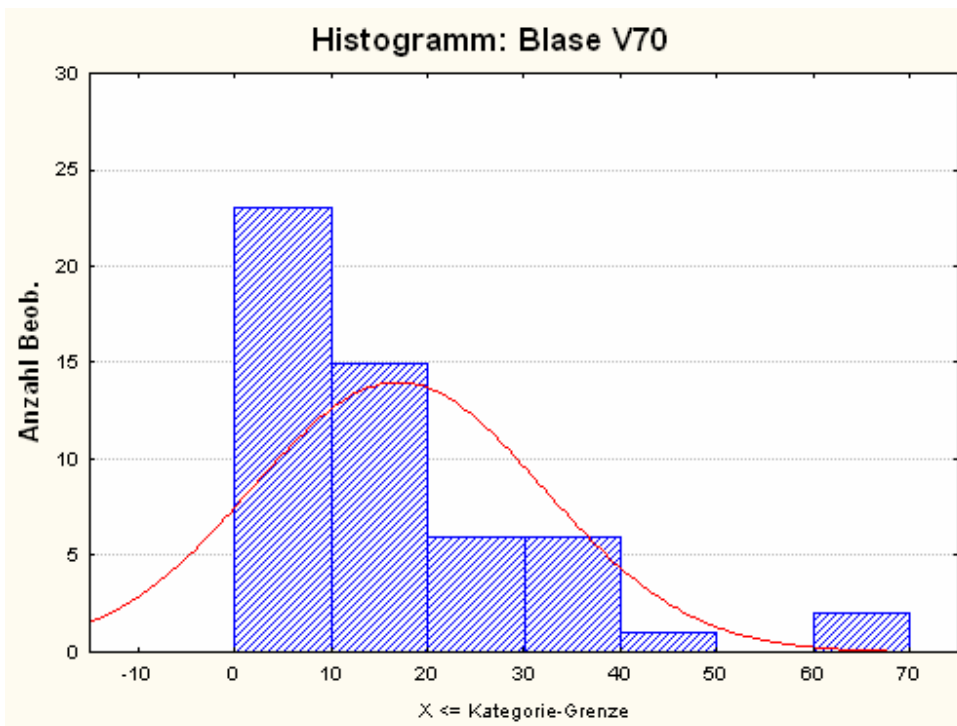


Abb. 15: Verteilung der Blasen- DVH- Werte für V₇₀
 Die x- Achse stellt die % des Blasenvolumens dar, die 70 Gy erhielten.

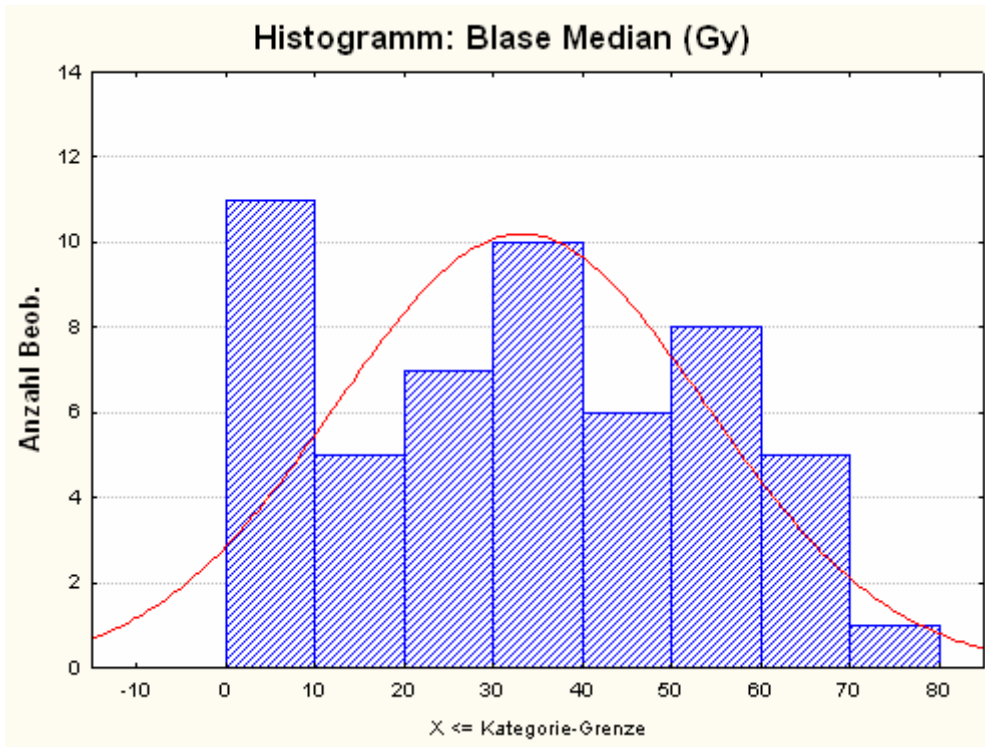


Abb. 16: Histogramm der Blase: Mediane Dosis

Die x- Achse stellt die mediane Blasendosis (Gy) dar.

3.1.9.4 Volumen des Rektums, der Blase und PTV bei Bestrahlung

Die Häufigkeitsverteilung des Rektum-, des Blasen und des PTV- Volumens ist in Tabelle 17 bis 19 dargestellt. Angaben zum Rektum- und PTV- Volumen lagen bei jeweils 53 Patienten (91,4%), zum Blasenvolumen bei 52 Patienten (89,7%) vor. Das mittlere Rektumvolumen betrug 97,8 ml, das mittlere Blasenvolumen 289,4 ml und das mittlere PTV- Volumen 136 ml.

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung des Rektumvolumens

Rektumvolumen (ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$27 < x \leq 52$	11	20,7%
$52 < x \leq 77$	15	28,3%
$77 < x \leq 102$	6	11,3%
$102 < x \leq 127$	7	13,2%
$127 < x \leq 152$	4	7,6%
$152 < x \leq 177$	3	5,7%
$177 < x \leq 202$	6	11,3%
$202 < x \leq 227$	0	0%
$227 < x \leq 252$	1	1,9%

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung des Blasenvolumens

Blasenvolumen (ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$0 < x \leq 100$	2	3,8%
$100 < x \leq 200$	13	25,0%
$200 < x \leq 300$	15	28,8%
$300 < x \leq 400$	12	23,1%
$400 < x \leq 500$	4	7,7%
$500 < x \leq 600$	5	9,7%
$600 < x \leq 700$	0	0%
$700 < x \leq 800$	1	1,9%

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung des PTV- Volumen

PTV- Volumen (ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$40 < x \leq 60$	1	1,9%
$60 < x \leq 80$	3	5,7%
$80 < x \leq 100$	5	9,4%
$100 < x \leq 120$	12	22,6%
$120 < x \leq 140$	13	24,5%
$140 < x \leq 160$	5	9,4%
$160 < x \leq 180$	3	5,7%
$180 < x \leq 200$	7	13,2%
$200 < x \leq 220$	2	3,8%
$220 < x \leq 240$	2	3,8%

3.1.9.5 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

3.1.9.5.1 Akute Proktitis

Bei der Proktitis traten an akuten Nebenwirkungen nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE auf (s. Tab. 19).

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung: akute Proktitis (CTCAE)

Akute Proktitis:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	18	31,0%
Grad 1	25	43,1%
Grad 2	15	25,9%

3.1.9.5.2 Akute Diarrhoe

Bei der akuten Diarrhoe traten in unserem Patientengut nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE auf (s. Tab. 20).

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung: akute Diarrhoe (CTCAE)

Akute Diarrhoe:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	53	91,4%
Grad 1	1	1,7%
Grad 2	4	6,9%

3.1.9.5.3 Akute Stuhlinkontinenz

Die akute Stuhlinkontinenz trat nur bei 1 Patient als Grad 1 Nebenwirkung auf (s. Tab. 21).

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung: akute Stuhlinkontinenz (CTCAE)

Akute Stuhlinkontinenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	57	98,3%
Grad 1	1	1,7%

3.1.9.5.4 Akute rektale Gesamtoxizität

Für die Bedeutung der akuten rektalen Gesamtoxizität wurden akute Proktitis, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz gemeinsam betrachtet. 18 Patienten (31,0%) zeigten keine rektalen Nebenwirkungen. 22 Patienten (38,0%) hatten eine oder mehrere rektale Nebenwirkung(en) mit einem Höchstgrad 1. Bei 18 Patienten (31,0%) kam ein Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung vor. Eine Grad 3 Nebenwirkung trat nicht auf (s. Tab. 22).

Tab. 22: Häufigkeitsverteilung: akute rektale Gesamtoxizität

Gesamtoxizität:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	18	31,0%
Grad 1	22	38,0%
Grad 2	18	31,0%

3.1.9.5.5 Akuter Harnverhalt

Ein akuter Harnverhalt trat nur bei einem Patient auf (s. Tab. 23).

Tab. 23: Häufigkeitsverteilung: akuter Harnverhalt

Akuter Harnverhalt:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	57	98,3%
Grad 4	1	1,7%

3.1.9.5.6 Akute Harninkontinenz

Bei der akuten Harninkontinenz kamen in unserem Patientengut nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE vor (s. Tab. 24).

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung: akute Harninkontinenz (CTCAE)

Akute Harnkontinenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	53	91,4%
Grad 1	1	1,7%
Grad 2	4	6,9%

3.1.9.5.7 Akute Blasenspasmen

Akute Blasenspasmen traten in unserem Patientengut bei 5 Patienten auf (s. Tab. 25).

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung: akute Blasenspasmen (CTCAE)

Akute Harnkontinenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	53	91,4%
Grad 1	1	1,7%
Grad 2	4	6,9%

3.1.9.5.8 Akute Erhöhung der Harnfrequenz

Akute Nebenwirkungen im Hinblick auf eine Erhöhung der Harnfrequenz traten bei insgesamt 35 Patienten auf (s. Tab. 26).

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung: akute Veränderung der Harnfrequenz (CTCAE)

Akute Erhöhung der Harnfrequenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	23	39,7%
Grad 1	24	41,4%
Grad 2	10	17,2%
Grad 3	1	1,7%

3.1.9.5.9 Akute Dysurie

Eine akute Dysurie trat bei insgesamt 22 Patienten auf (s. Tab. 27).

Tab. 27: Häufigkeitsverteilung: akute Dysurie (CTCAE)

Akute Dysurie:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	36	62,1%
Grad 1	17	29,3%
Grad 2	5	8,6%

3.1.9.5.10 Akute urogenitale Gesamtoxizität

Für die Beurteilung der urogenitalen Gesamtoxizität wurden das Auftreten von akutem Harnverhalt, akuter Harninkontinenz, akuten Blasenspasmen, akuter Zunahme der Miktionsfrequenz und akuter Dysurie gemeinsam betrachtet. 12 Patienten (20,7%) zeigten keine urogenitalen Nebenwirkungen. 26 Patienten (44,8%) hatten eine oder mehrere urogenitale Nebenwirkung(en) mit einem Höchstgrad 1. Bei 19 Patienten (32,8%) kam ein Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung und bei 1 Patient (1,7%) eine Grad 3 Nebenwirkung als höchste Graduierung vor.

Tab. 28: Häufigkeitsverteilung: akute urogenitale Gesamtoxizität

Gesamtoxizität:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	11	19,0%
Grad 1	26	44,8%
Grad 2	19	32,8%
Grad 3	1	1,7%
Grad 4	1	1,7%

3.1.9.5.11 Jedwede akute Nebenwirkung

Betrachtet man nun alle gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen zusammengefasst, so ergibt sich folgende Häufigkeitsverteilung:

Tab. 29: Häufigkeitsverteilung: jedwede akute Nebenwirkung

Jedwede akute Nebenwirkung:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	4	6,9%
Grad 1	22	37,9%
Grad 2	30	51,8%
Grad 3	1	1,7%
Grad 4	1	1,7%

3.1.9.6 Chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die chronischen Nebenwirkungen wurden zum Teil den Krankenakten und zum Teil mittels Fragebogen (siehe Anhang) von den nachbehandelnden Urologen erfragt. Es lagen uns nach Abschluss der Auswertung der Krankenakten bei 33 Patienten vollständige Dokumentationen vor, bei 25 Patienten mussten aufgrund fehlender Daten die nachbehandelnden Urologen mittels des Fragebogens befragt werden. Wir erhielten 18 ausgefüllte Fragebögen zurück, wobei auch diese leider nicht vollständig ausgefüllt werden konnten. Bei 7 Patienten war es uns leider nicht möglich, an die fehlenden Daten zu kommen. Dies lag daran, dass teilweise in der Zwischenzeit eine Praxisübernahme stattgefunden hatte, der Patient nicht mehr zur Nachsorge in der Praxis erschienen war oder es an Kooperationsbereitschaft von Seiten der Urologen mangelte.

3.1.9.6.1 Chronische Proktitis

Angaben zum Auftreten einer chronischen Proktitis lagen bei 37 Patienten (63,8%) vor. Bei der Proktitis traten an chronischen Nebenwirkungen nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE auf. Die Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 30 dargestellt. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Proktitis liegt nach 48 Monaten bei 67,7% (95%- Konfidenzintervall: 52,5%- 82,7%), bezüglich der chronischen Proktitis \geq Grad 2 bei 86,9% (95%-Konfidenzintervall: 74,6%- 99,2%) (s. Abb. 17 und 18).

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung: chronische Proktitis (CTCAE)

Chronische Proktitis:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 0	25	67,6%
Grad 1	7	18,9%
Grad 2	5	13,5%

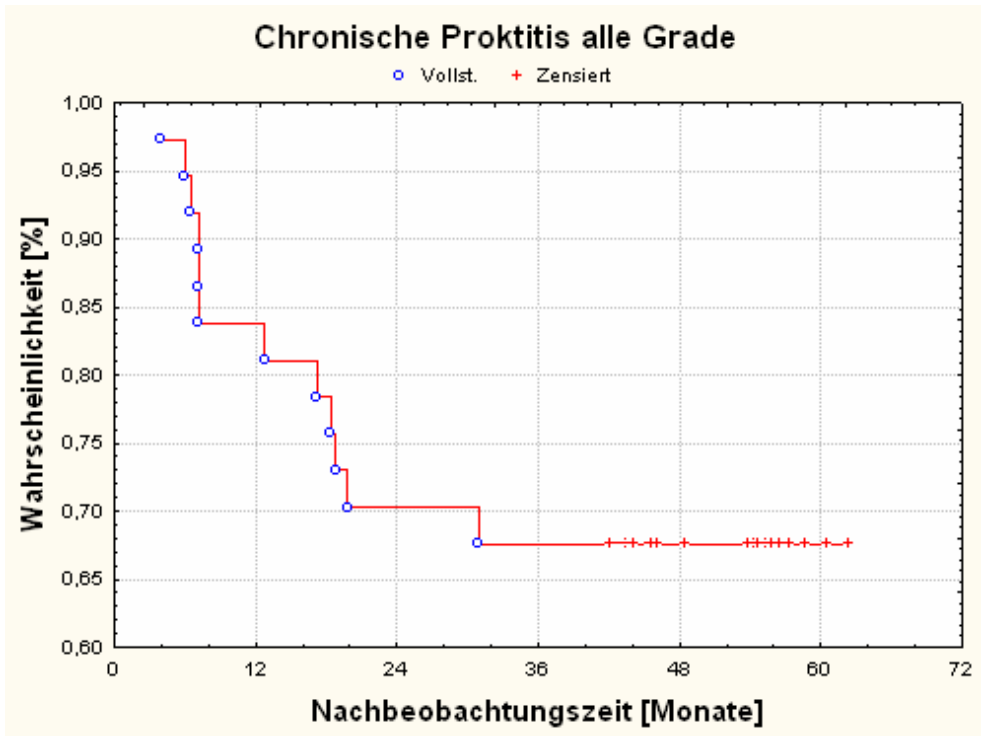


Abb. 17: Chronische Proktitis alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

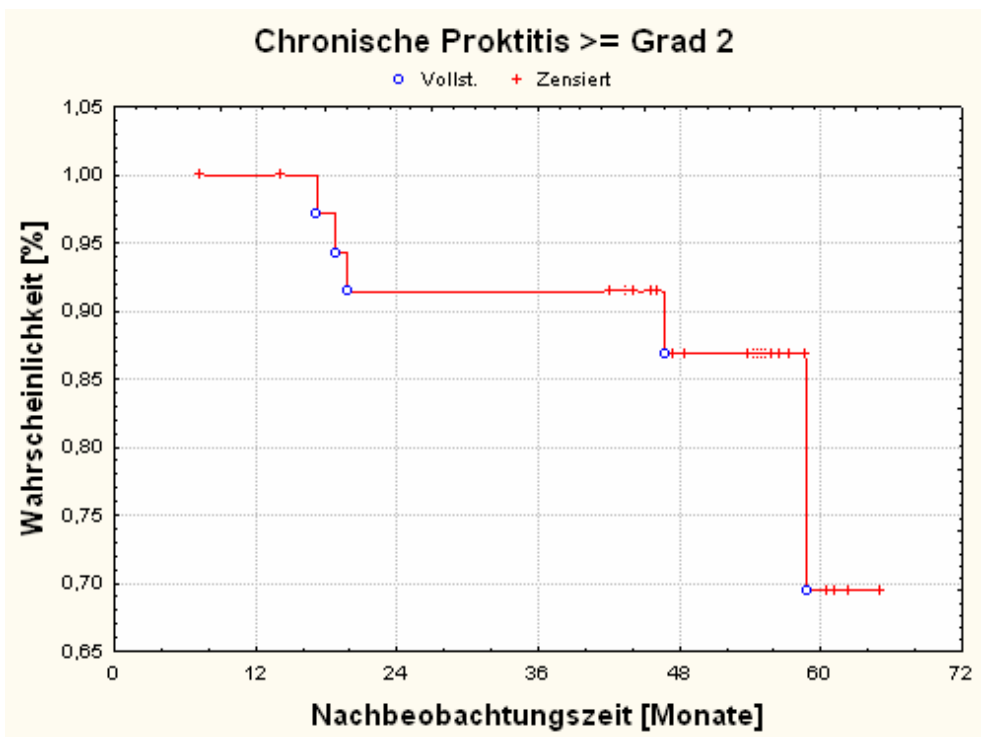


Abb. 18: Chronische Proktitis \geq Grad 2

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.2 Chronische Diarrhoe

Bei der chronischen Diarrhoe traten in unserem Patientengut ebenfalls nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE auf. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Diarrhoe liegt nach 48 Monaten bei 95,1% (95%-Konfidenzintervall: 88,6%- 100%) (s. Tab. 31; Abb. 19).

Tab. 31: Häufigkeitsverteilung: chronische Diarrhoe (CTCAE)

Chronische Diarrhoe:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 1	1	2,4%
Grad 2	1	2,4%

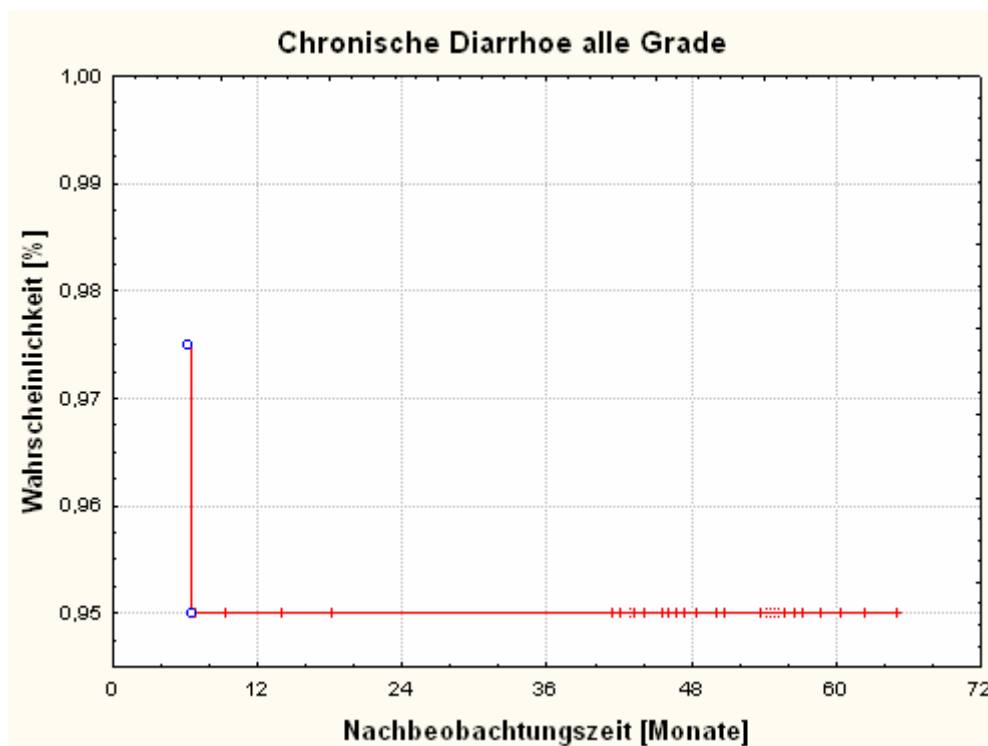


Abb. 19: Chronische Diarrhoe alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.3 Chronische Stuhlinkontinenz

Es kamen 2 (4,8%) Fälle mit chronischer Stuhlinkontinenz Grad 1 in unserem Patientengut vor. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Stuhlinkontinenz liegt nach 48 Monaten bei 95,1% (95%- Konfidenzintervall: 88,6%- 100%) (s. Abb. 20).

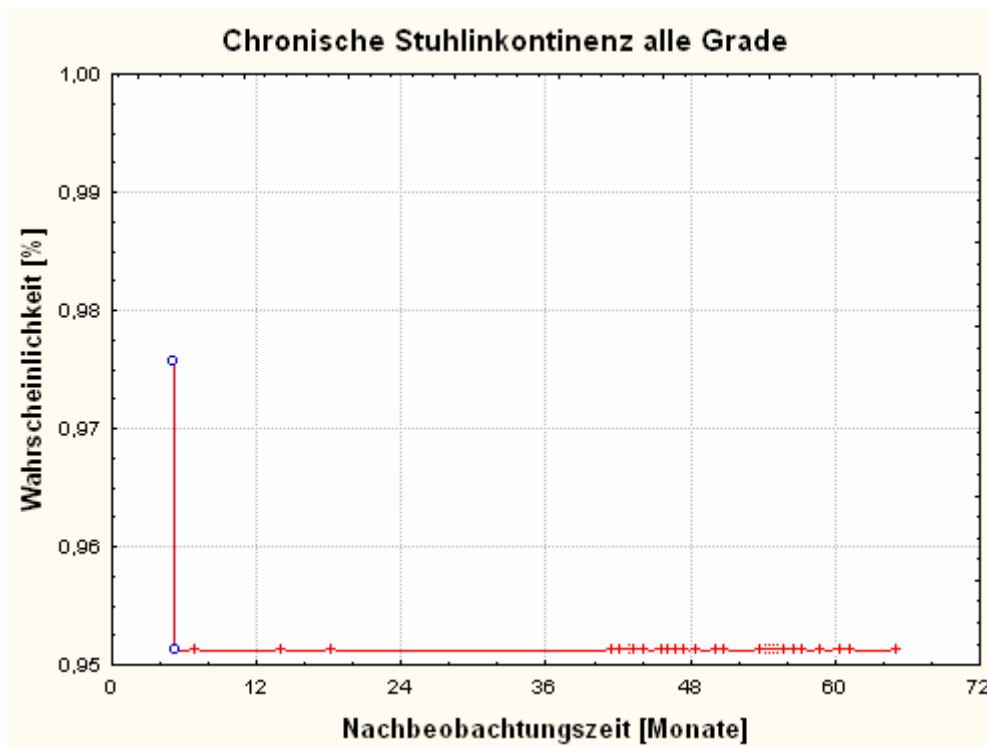


Abb. 20: Chronische Stuhlinkontinenz alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.4 Chronische Harninkontinenz

Bei der chronischen Harninkontinenz kamen in unserem Patientengut nur Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen nach CTCAE vor. Das rezidivfreie Überleben bezüglich der chronischen Harninkontinenz liegt nach 48 Monaten bei 86,9% (95%- Konfidenzintervall: 76,1%- 97,7%) (s. Tab. 32; Abb. 21).

Tab. 32: Häufigkeitsverteilung: chronische Harninkontinenz (CTCAE)

Chronische Harninkontinenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 1	2	4,8%
Grad 2	3	7,1%

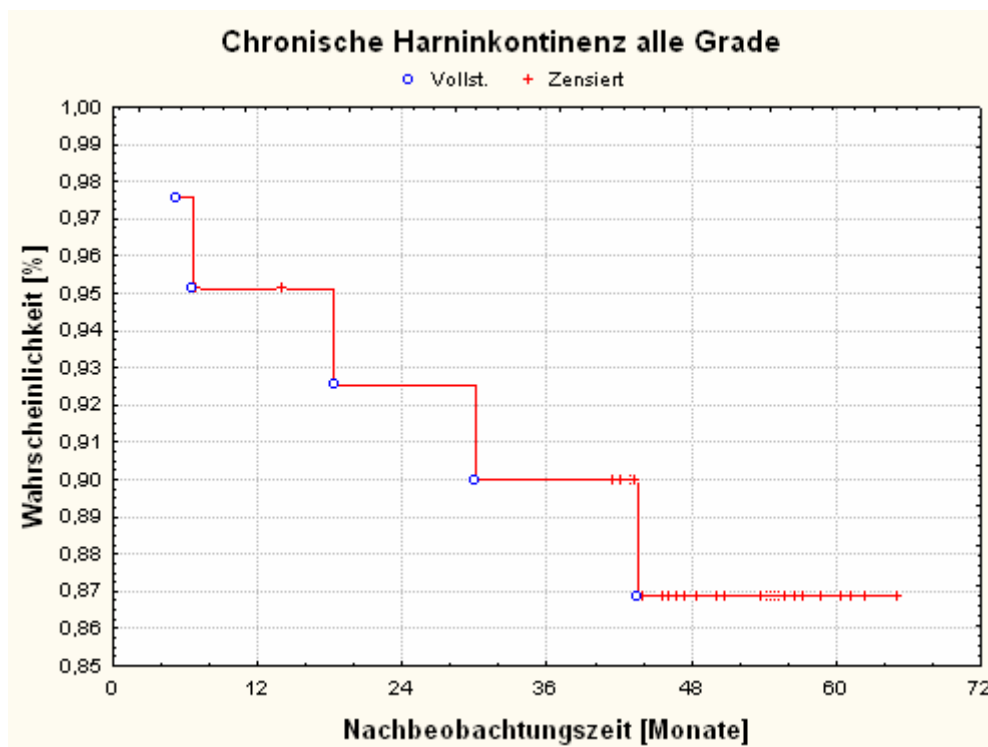


Abb. 21: Chronische Stuhlinkontinenz alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.5 Chronische Blasen spasmen

Chronische Blasen spasmen traten in unserem Patientengut bei 2 (4,8%) Patienten auf, die beide eine Grad 1 Nebenwirkung hatten. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Blasen spasmen liegt nach 48 Monaten bei 95,0% (95%- Konfidenzintervall: 88,3%- 100%) (s. Abb. 22).

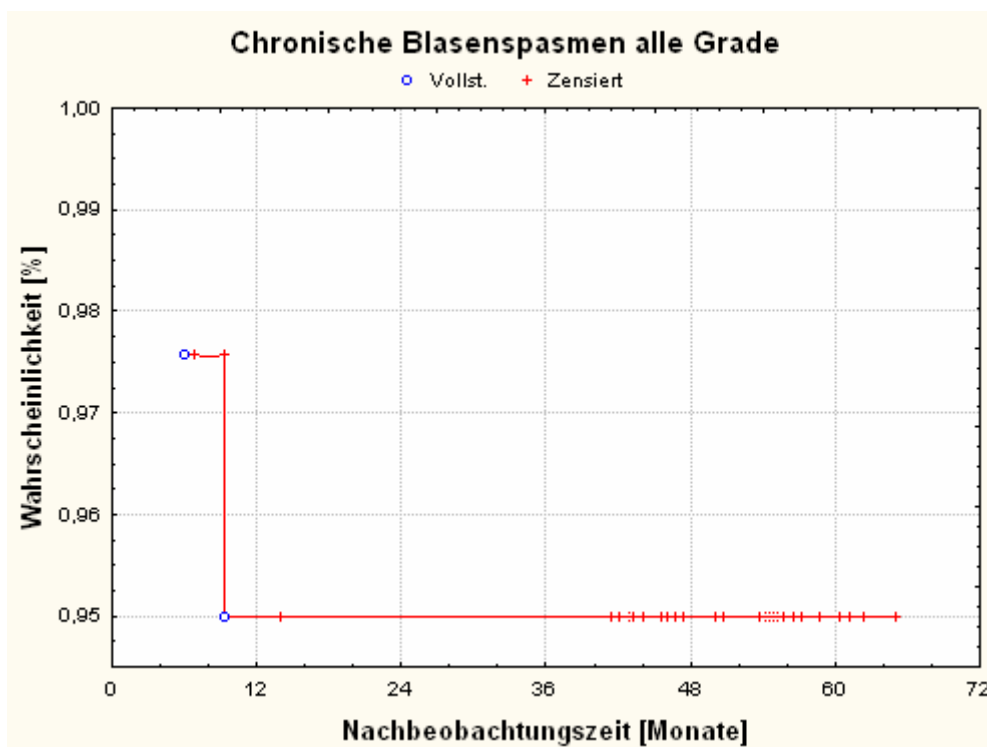


Abb. 22: Chronische Blasen spasmen

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.6 Chronische Erhöhung der Harnfrequenz

Eine chronische Erhöhung der Harnfrequenz trat bei 11 (26,1%) Patienten auf. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Erhöhung der Harnfrequenz liegt nach 48 Monaten bei 71,5% (95%- Konfidenzintervall: 57,2%- 85,8%). Die Rate an > Grad- 2- Nebenwirkungen lag nach 48 Monaten bei 8,4% (95%- Konfidenzintervall: 0%- 17,4%) (s. Tab. 33; Abb. 23).

Tab. 33: Häufigkeitsverteilung: urinary frequency (CTCAE)

Chronische Erhöhung der Harnfrequenz:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 1	8	19,0%
Grad 2	3	7,1%

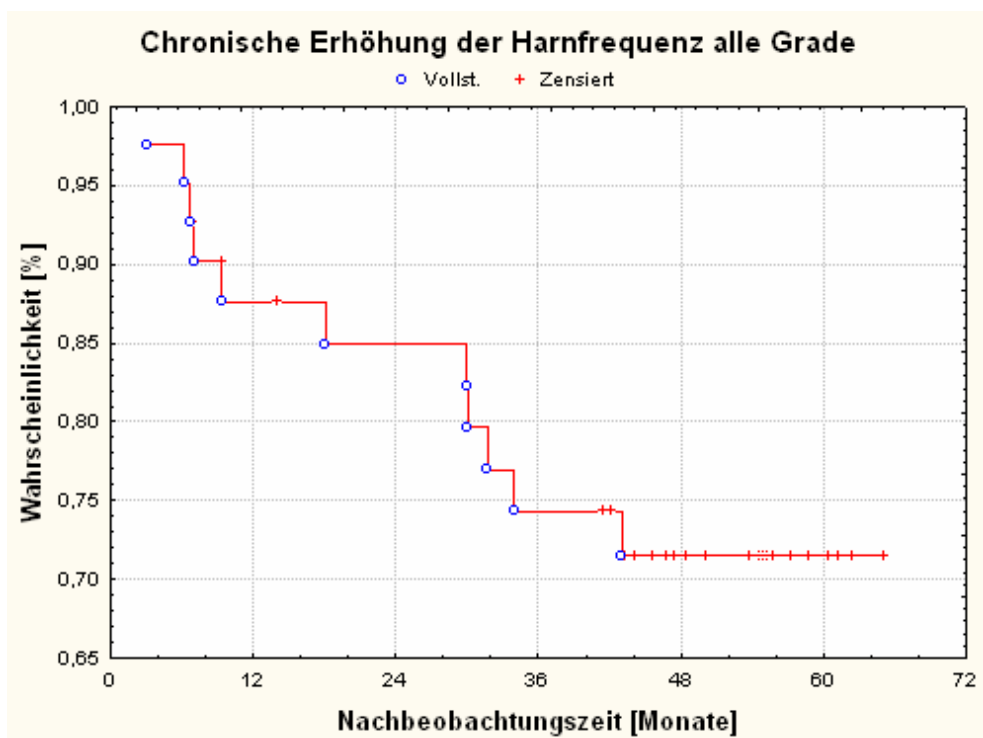


Abb. 23: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

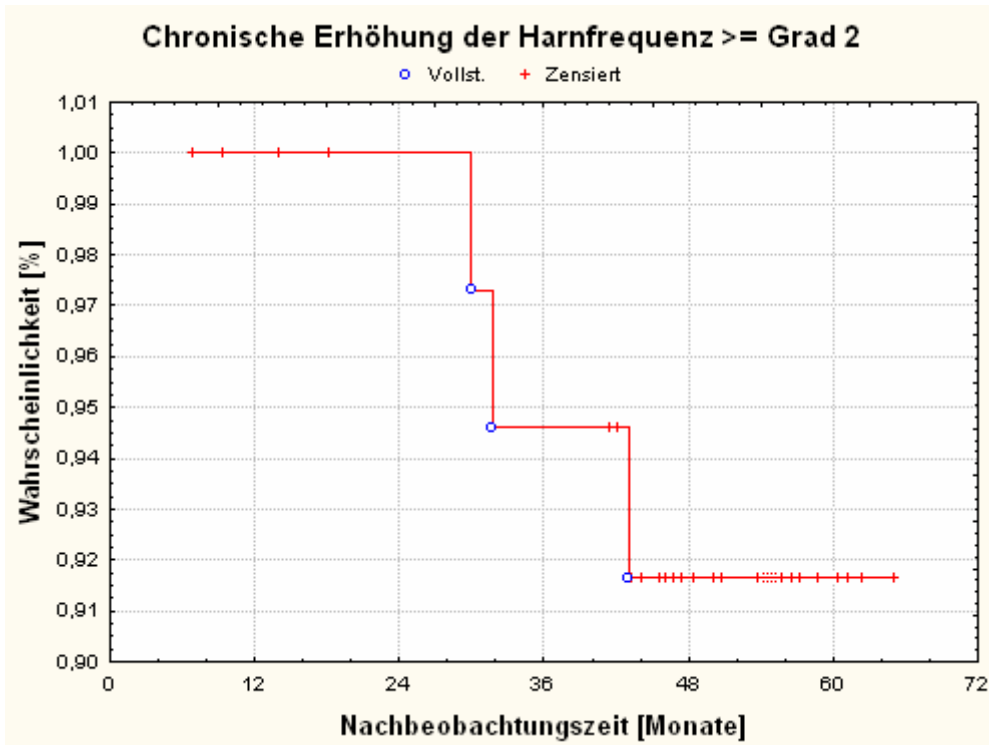


Abb. 24: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz \geq Grad 2
 Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.7 Chronische Dysurie

Eine chronische Dysurie trat bei insgesamt 5 Patienten auf. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Dysurie liegt nach 48 Monaten bei 88,4% (95%- Konfidenzintervall: 78,8%- 98,0%), bezüglich der chronischen Dysurie \geq Grad 2 bei 95,2% (95%- Konfidenzintervall: 88,7%- 100%) und bezüglich der chronischen Dysurie \geq Grad 3 bei 97,7% (95%- Konfidenzintervall: 93,2%- 100%) (s. Tab. 34; Abb. 25).

Tab. 34: Häufigkeitsverteilung: chronische Dysurie (CTCAE)

Chronische Dysurie:	Häufigkeit:	in Prozent:
Grad 1	3	6,5%
Grad 2	1	2,2%
Grad 3	1	2,2%

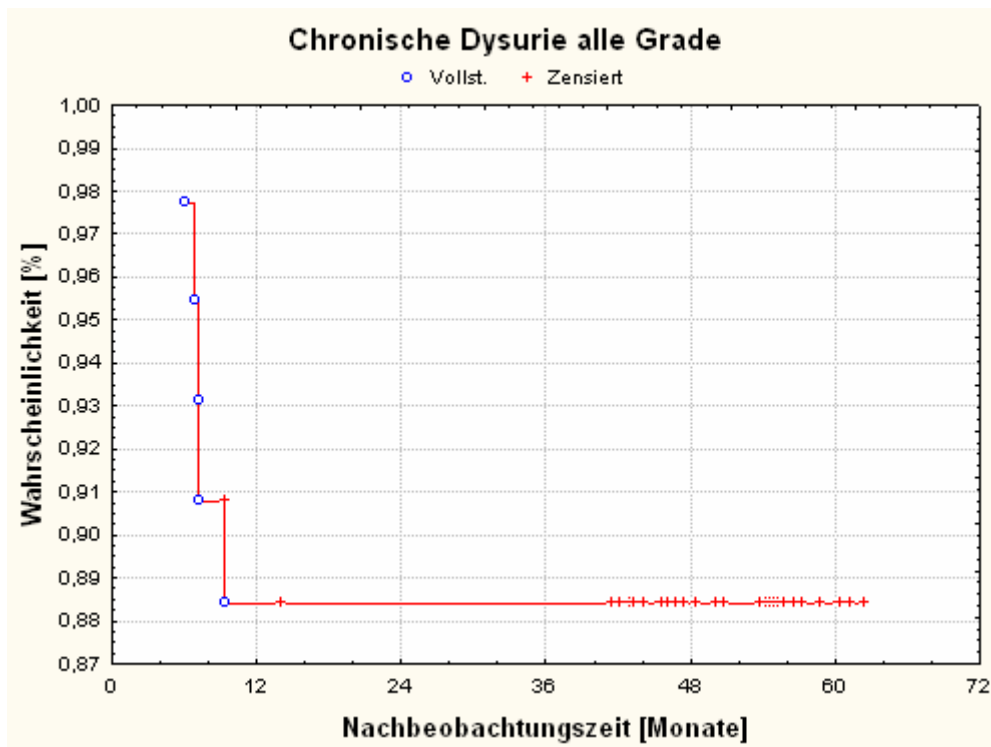


Abb. 25: Chronische Dysurie alle Grade

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

3.1.9.6.8 Chronische Nebenwirkungen des Darms

Das ereignisfreie Überleben nach 48 Monaten bezüglich der chronischen Nebenwirkungen des Darms bezogen auf alle Grade liegt bei 66,7% (95%-Konfidenzintervall: 52,4%- 81,0%) und bezüglich der chronischen Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 bei 85,1% (95%- Konfidenzintervall: 74,1%- 96,1%) (s. Abb. 26 und 27).

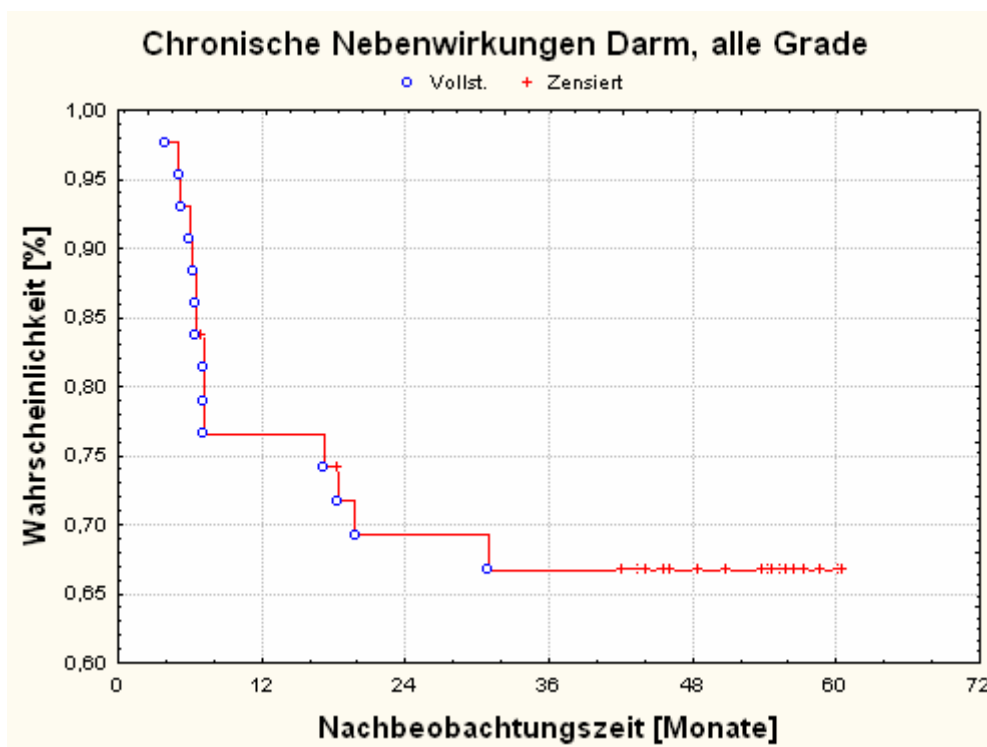


Abb. 26: Chronische Nebenwirkungen des Darms gesamt

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von der Nebenwirkung betroffen zu sein.

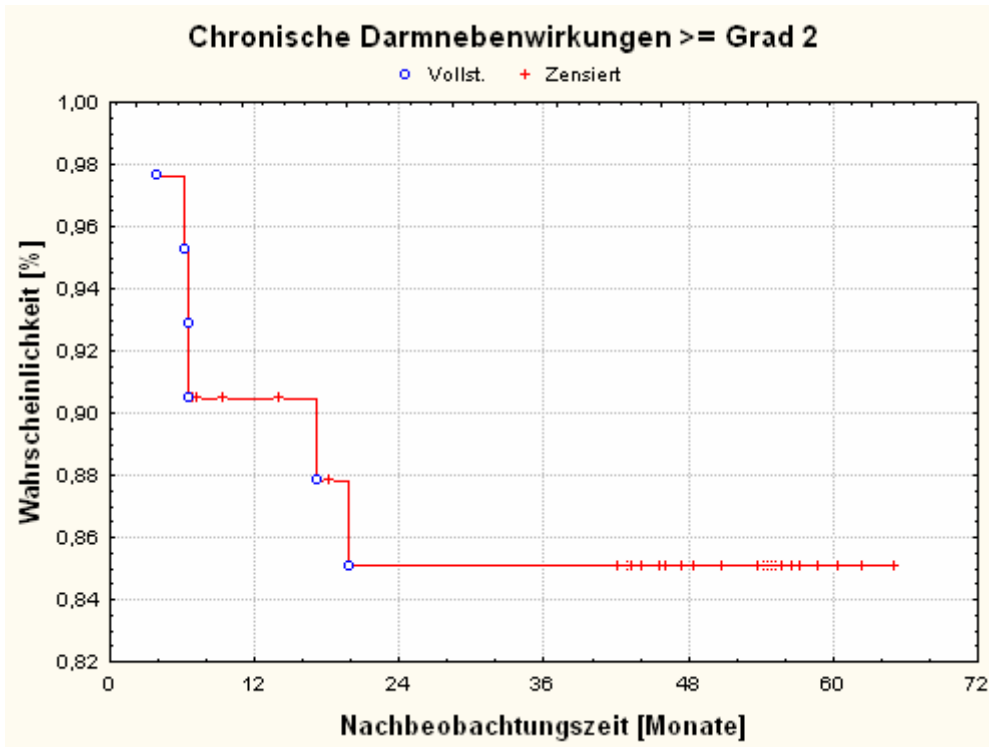


Abb. 27: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2
 Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.9 Chronische Nebenwirkungen der Blase

Insgesamt traten in unserem Patientenkollektiv bezüglich der chronischen Nebenwirkungen der Blase Grad 1 bis Grad 3 Nebenwirkungen auf. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Nebenwirkungen der Blase liegt nach 48 Monaten bei 54,7% (95%- Konfidenzintervall: 39,4%- 70,0%) (s. Abb. 28).

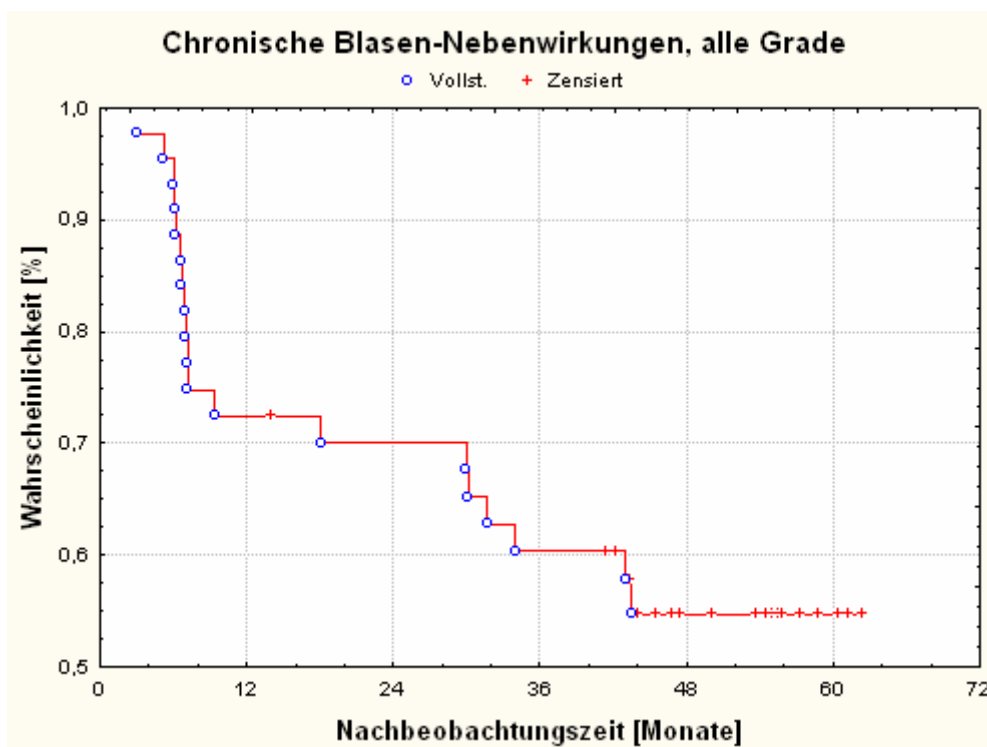


Abb. 28: Chronische Nebenwirkungen der Blase gesamt

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.10 Alle chronischen Nebenwirkungen

Das ereignisfreie Überleben bezüglich aller chronischen Nebenwirkungen, also Blase oder Darm, liegt nach 48 Monaten bei 34,7% (95%- Konfidenzintervall: 20,2%- 49,2%) und bezüglich aller chronischen Nebenwirkungen \geq Grad 2 bei 64,5% (95%- Konfidenzintervall: 49,4%- 79,6%) (s. Abb. 29 und 30).

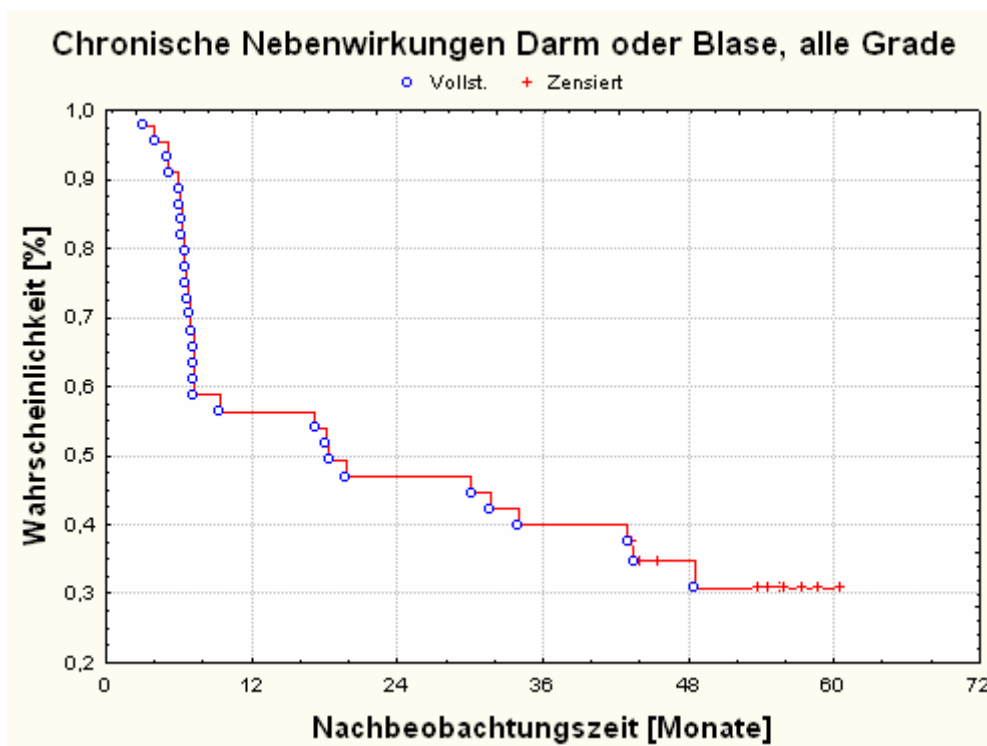


Abb. 29: Alle chronischen Nebenwirkungen zusammengefasst

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

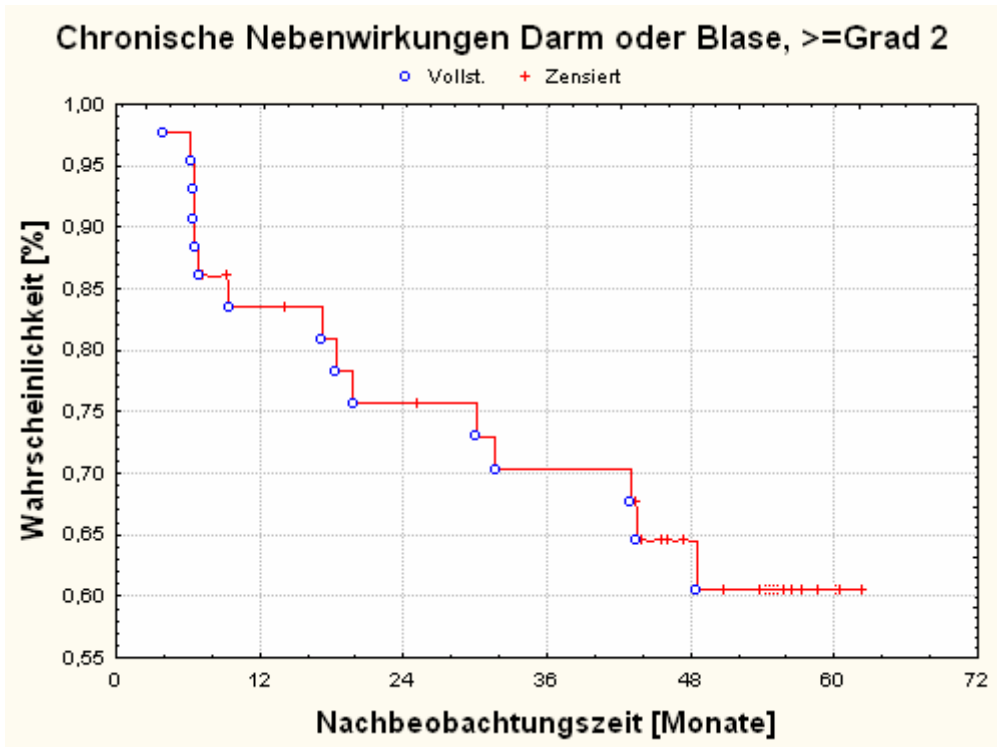


Abb. 30: Alle chronischen Nebenwirkungen $>$ Grad 2 zusammengefasst
 Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.11 Einfluss des PTV auf die chronische Veränderung der Harnfrequenz

Als mögliche Einflußgröße auf die chronische Erhöhung der Harnfrequenz wurde das PTV (planning target volume, Planungszielvolumen) untersucht. Dazu wurde das PTV Volumen in zwei Gruppen (\geq oder $<$ Median) unterteilt. Eine Gruppe umfasste das $PTV \geq 130\text{ml}$, die andere das $PTV < 130\text{ml}$. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PTV und einer chronischen Erhöhung der Harnfrequenz festgestellt werden ($p = 0,81$) (s. Abb. 31).

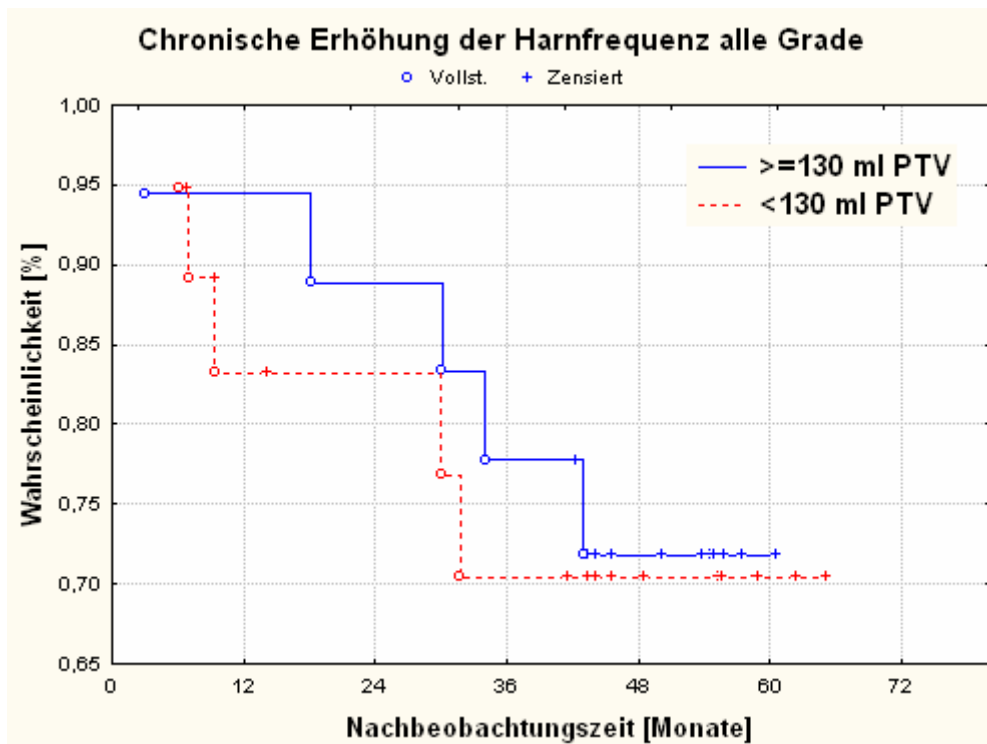


Abb. 31: Chronische Erhöhung der Harnfrequenz alle Grade gruppiert nach PTV
Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.12 Einfluss des PTV auf chronische Nebenwirkungen der Blase

Das PTV wurde auch als Einflußgröße auf alle Nebenwirkungen der Blase hin untersucht. Hierzu wurde dieselbe Gruppeneinteilung mit $PTV \geq 130\text{ml}$ und $PTV < 130\text{ml}$ gewählt. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PTV und einer chronischen Nebenwirkung der Blase festgestellt werden ($p = 0,49$) (s. Abb. 32).

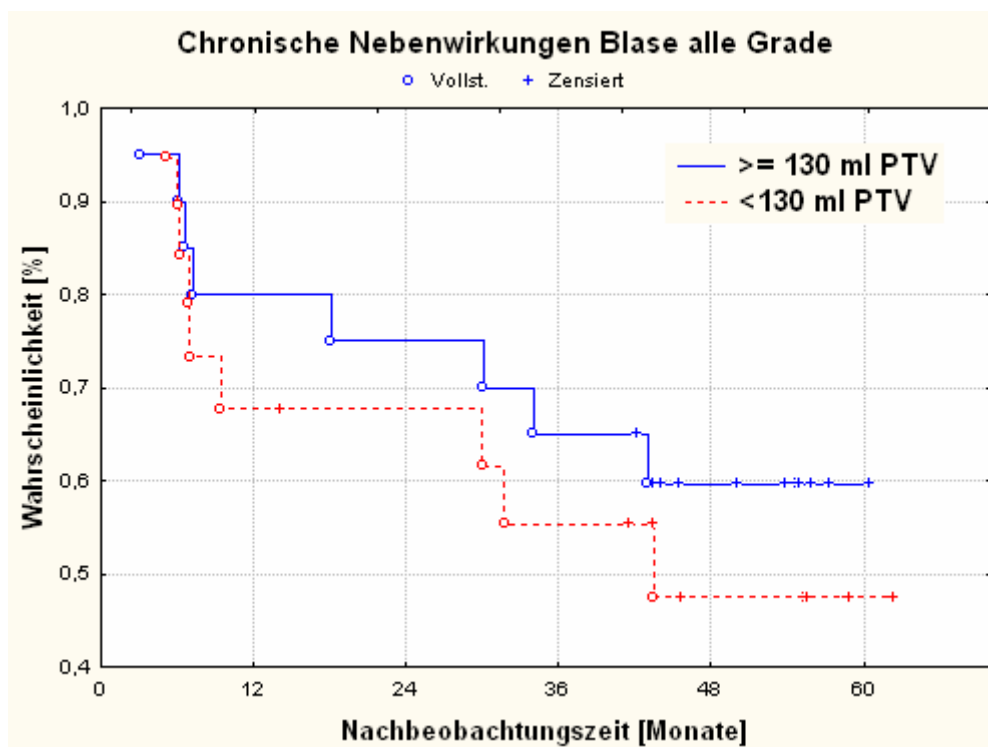


Abb. 32: Chronische Nebenwirkungen der Blase alle Grade gruppiert nach PTV (Median) Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.13 Einfluss des PTV auf die chronischen Darmnebenwirkungen

Das PTV wurde auch als Einflußgröße auf alle Nebenwirkungen des Darms hin untersucht. Hierzu wurde dieselbe Gruppeneinteilung mit $PTV \geq 130\text{ml}$ und $PTV < 130\text{ml}$ gewählt. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PTV und einer chronischen Nebenwirkung der Blase festgestellt werden ($p = 0,49$) (s. Abb. 33).

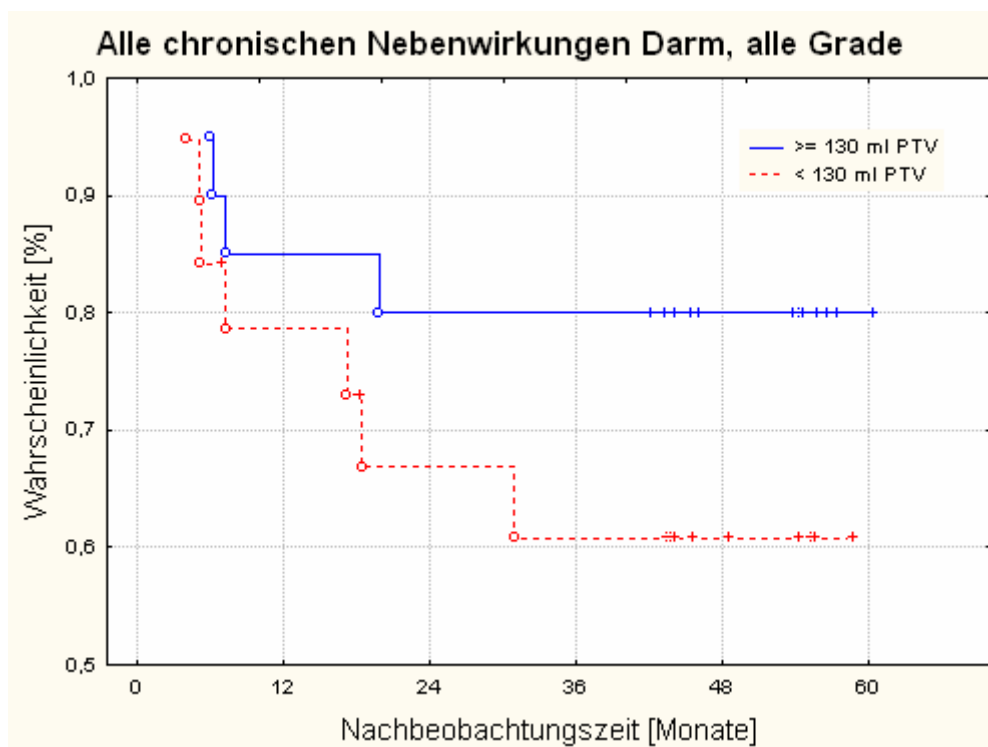


Abb. 33: Chronische Nebenwirkungen des Darms gruppiert nach $PTV \geq 130\text{ml}$ bzw. $< 130\text{ml}$

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.1.9.6.14 Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 gruppiert nach den relativen Rektumvolumina

In den Abbildungen 34 und 35 sind die Korrelationen zwischen V_{70} bzw. V_{60} und den Frequenzen der \geq Grad 2 Nebenwirkungen dargestellt. Die Rektum V_{70} -Werte zeigen eine geringe negative Korrelation zwischen dem Auftreten \geq Grad 2 Nebenwirkungen am Darm und dem DVH- Parameter für V_{70} im Rektum, während die gleiche Darstellung für Rektum V_{60} eine schwache positive Korrelation darstellt. Dies weist darauf hin, dass in unserem Kollektiv zum einen kein starker Zusammenhang zwischen Rektum- DVH- Parametern und dem Auftreten höhergradiger rektaler Nebenwirkungen besteht. Zum anderen wiesen alle Patienten, bei denen \geq Grad 2 Nebenwirkungen aufgetreten sind, geringe Rektumbelastungen auf.

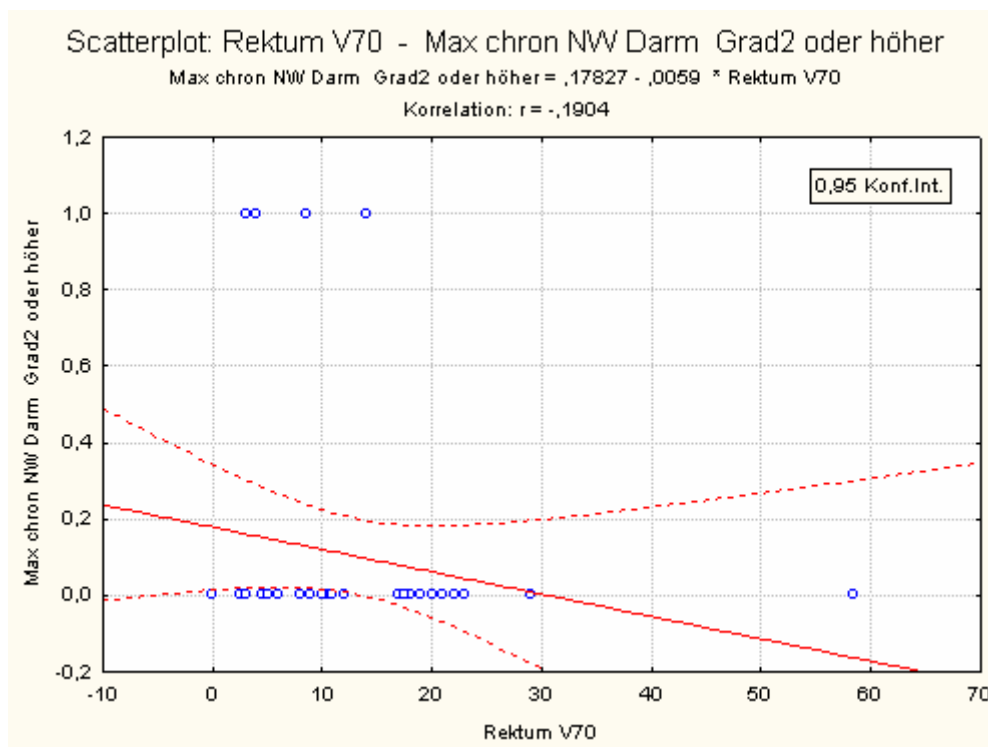


Abb. 34: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 gruppiert nach Rektum V_{70}

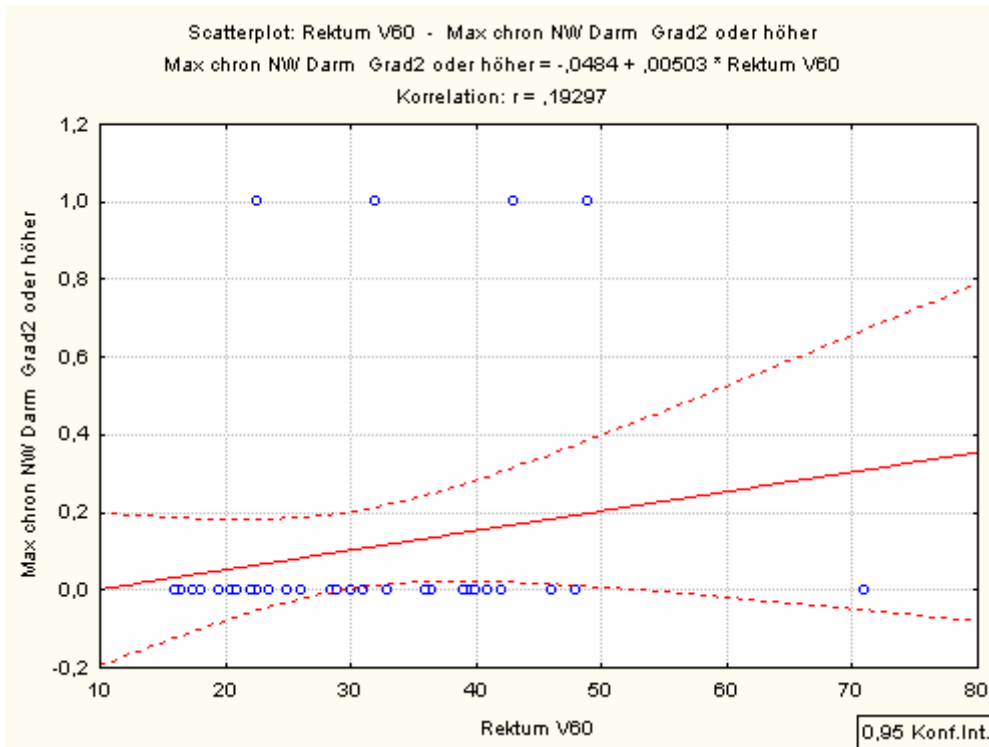


Abb. 35: Chronische Nebenwirkungen des Darms \geq Grad 2 gruppiert nach Rektum V60

3.1.10 Adjuvante Hormontherapie vor oder während Strahlentherapie

Insgesamt erhielten, entsprechend der Dokumentation in den Patientenakten, 45 (77,6%) der 58 Patienten vor oder während der Strahlentherapie eine konkomitierende adjuvante Hormontherapie.

3.1.11 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

3.1.11.1 PSA-Wert vor Bestrahlung und zuletzt gemessener Wert

Die Häufigkeitsverteilung des PSA- Werts vor Strahlentherapie ist in Tabelle 35 und Abbildung 36 dargestellt.

Tab. 35: Häufigkeitsverteilung des PSA- Werts vor RT

PSA- Wert vor RT (ng/ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$0 < x \leq 10$	45	77,6%
$10 < x \leq 20$	10	17,2%
$20 < x \leq 30$	2	3,44%
$40 < x \leq 50$	1	1,7%

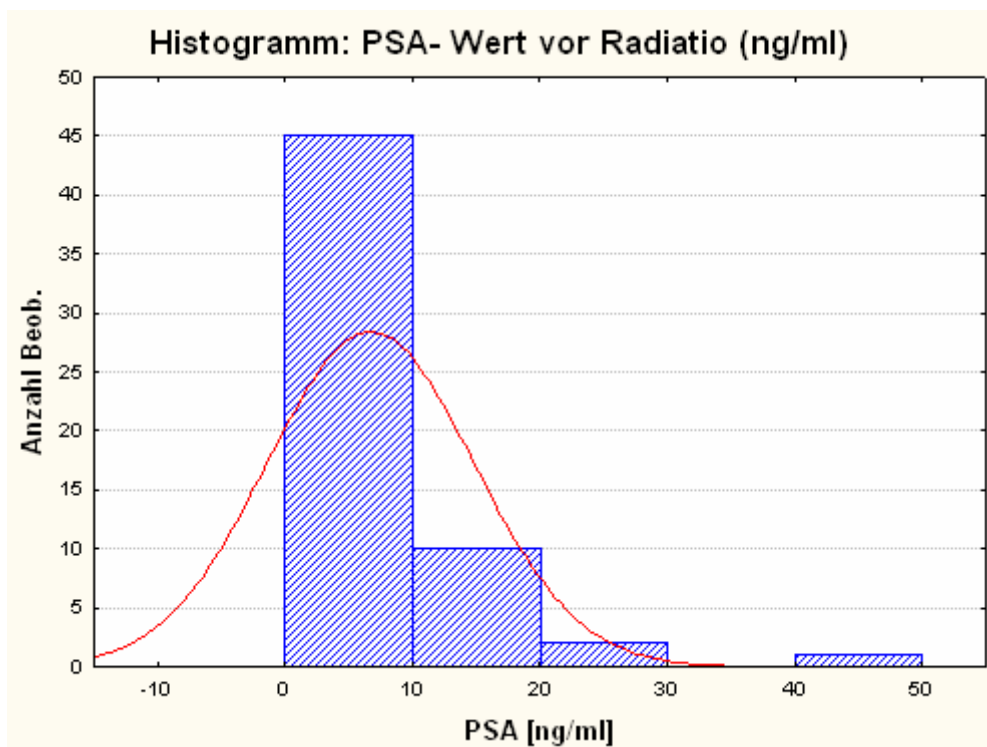


Abb. 36: Histogramm: PSA- Wert vor RT

Die Häufigkeitsverteilung des zuletzt gemessenen PSA- Werts ist in Tabelle 36 dargestellt. Angaben zum zuletzt gemessenen PSA- Wert lagen bei 50 Patienten (86,1%) vor.

Tab. 36: Häufigkeitsverteilung des PSA- Werts letzte Messung

PSA- Wert letzte Messung (ng/ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$0 < x \leq 0,5$	35	70,0%
$0,5 < x \leq 1,0$	8	16,0%
$1,0 < x \leq 1,5$	2	4,0%
$1,5 < x \leq 2,0$	3	6,0%
$2,0 < x \leq 2,5$	1	2,0%
$80 < x \leq 85$	1	2,0%

Der zuletzt gemessene PSA- Wert lag zwischen 0,01 ng/ml und 81,5 ng/ml.

3.1.11.2 PSA- Nadir

Die Häufigkeitsverteilung des PSA- Nadirs ist in Tabelle 37 dargestellt. Angaben zum PSA- Nadir lagen bei 52 Patienten (89,6%) vor.

Tab. 37: Häufigkeitsverteilung des PSA- Nadir

PSA- Nadir (ng/ml):	Häufigkeit:	in Prozent:
$x \leq 0,0$	1	1,9%
$0 < x \leq 0,5$	42	80,8%
$0,5 < x \leq 1,0$	5	9,6%
$1,0 < x \leq 1,5$	3	5,8%
$2,0 < x \leq 2,5$	1	1,9%

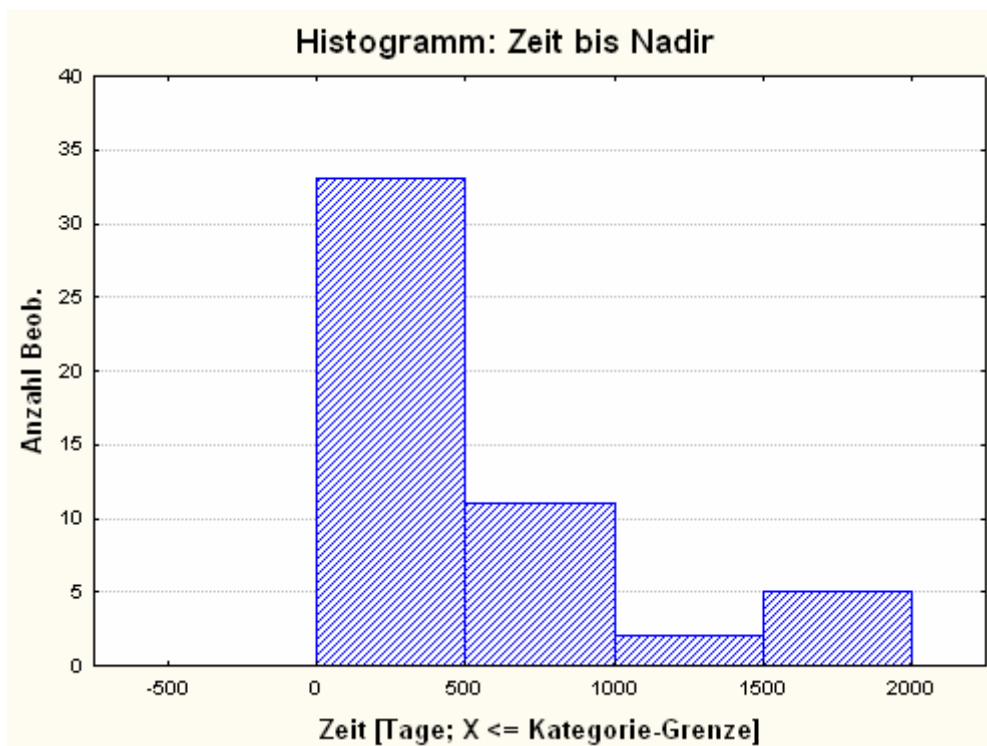


Abb. 37: Histogramm: Zeit bis Nadir

Die Zeit bis zum PSA- Nadir betrug im Mittel 485,2 Tage, wobei der kürzeste Zeitraum 30 und der längste Zeitraum 1814 Tage betrug. (s. Abb. 37)

3.1.12 Biochemische Rezidivfreiheit

Die Ergebnisse zur biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition I sind in den Abbildungen 38 und 46 dargestellt. Das ereignisfreie Überleben nach 48 Monaten bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition I liegt bei 77,2% (95%- Konfidenzintervall: 63,9%- 90,5%).

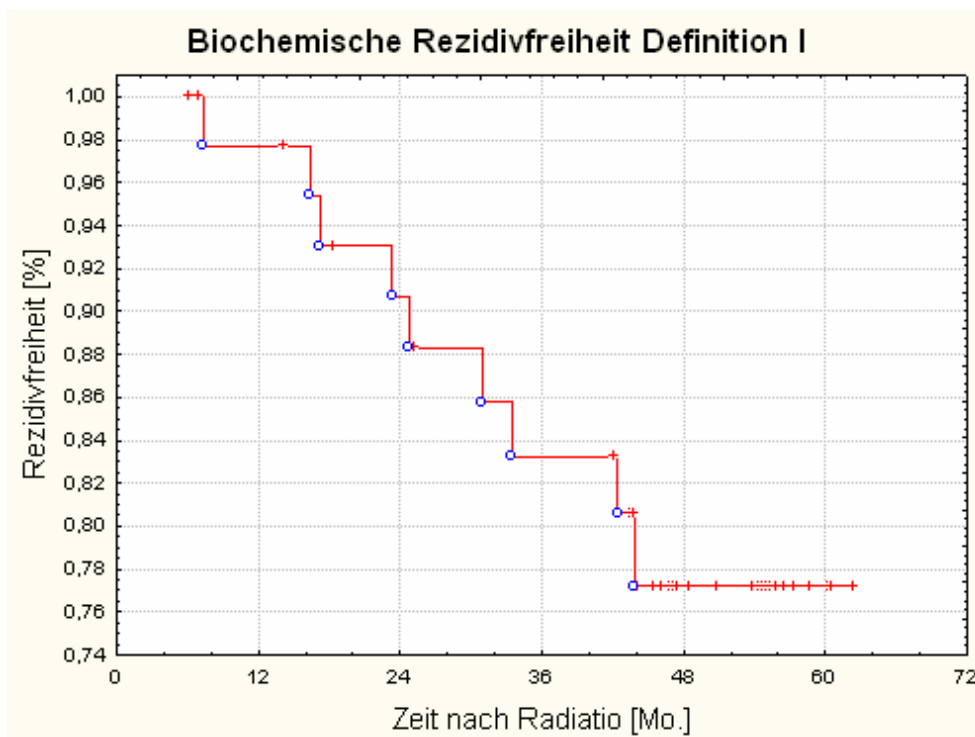


Abb. 38: Biochemische Rezidivhäufigkeit nach Definition I

Es zeigte sich zum einen kein signifikanter Einfluss des Blasenvolumens \geq / $<$ Median ($p= 0,555$) und zum anderen ein signifikanter Einfluss des Rektumvolumens \geq / $<$ Median ($p= 0,02346$) auf die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I. (s. Abb. 39 und 40)

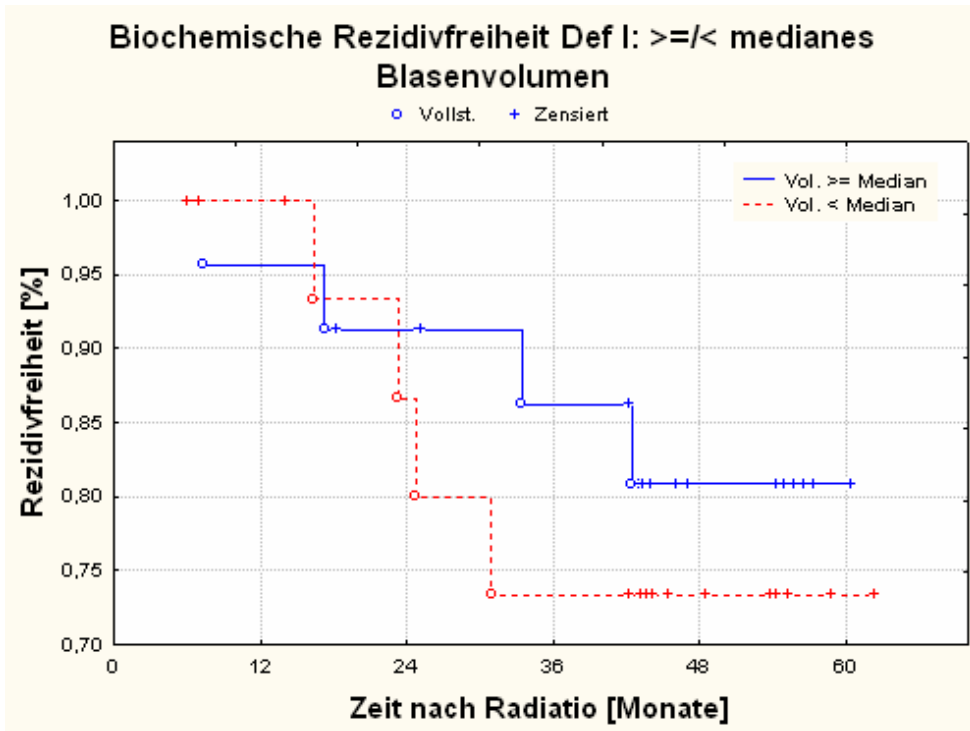


Abb. 39: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach medianem Blasenvolumen

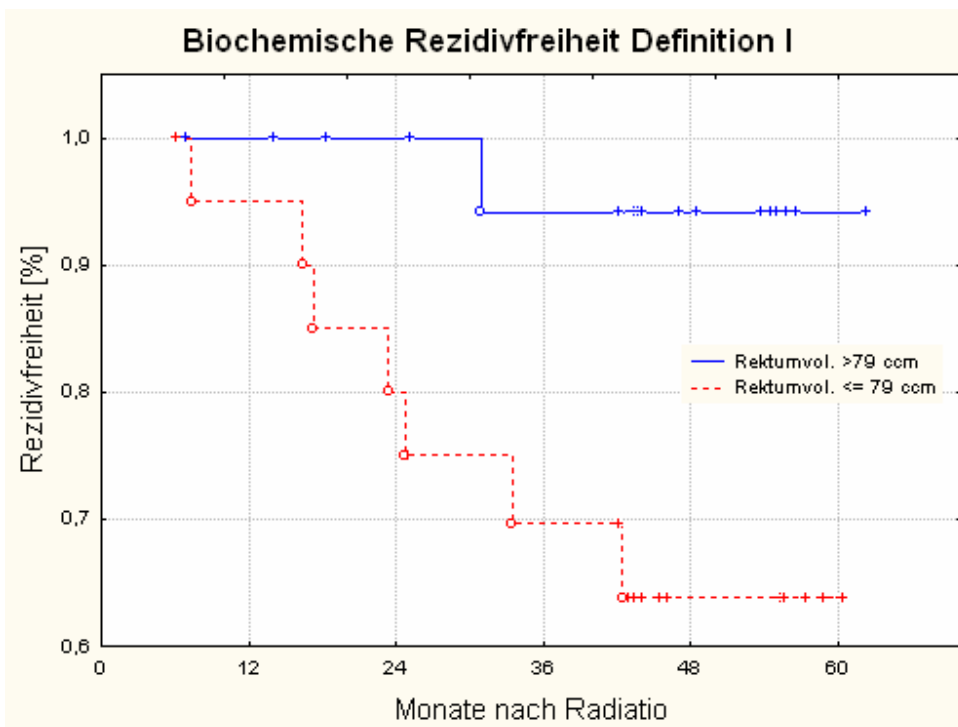


Abb. 40: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach Rektumvolumen $>$ bzw. ≤ 79 ccm ($>$ bzw. \leq Median)

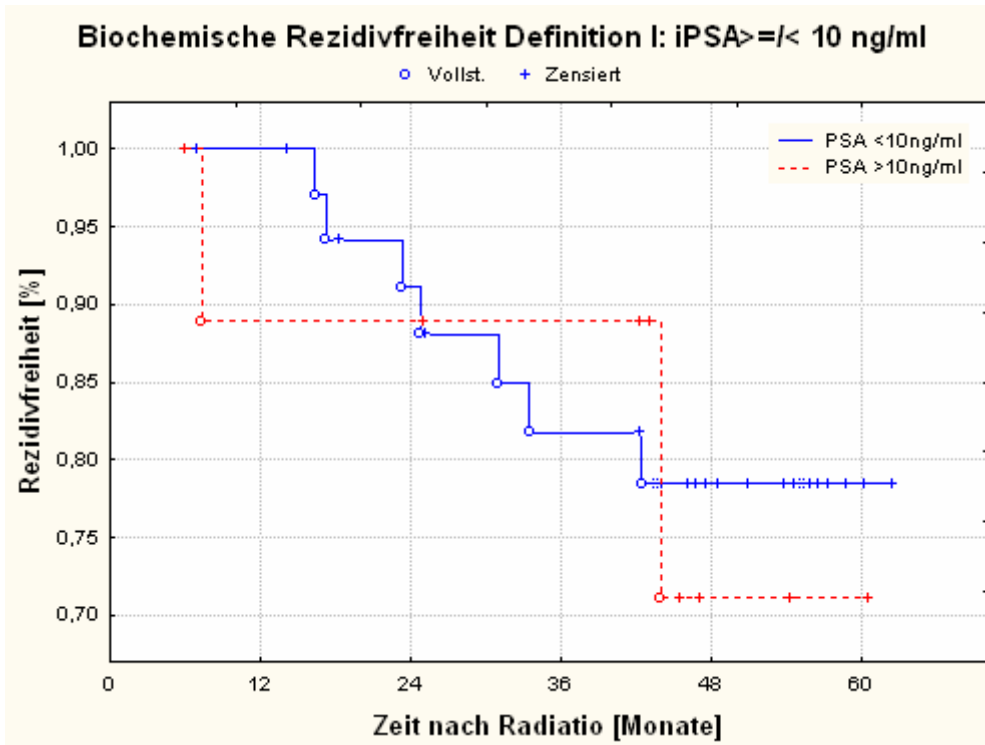


Abb. 41: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach initialem PSA-Wert

In Abbildung 42 ist die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach dem PTV \geq / $<$ Median dargestellt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss des PTV \geq / $<$ Median auf die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I ($p= 0,04331$).

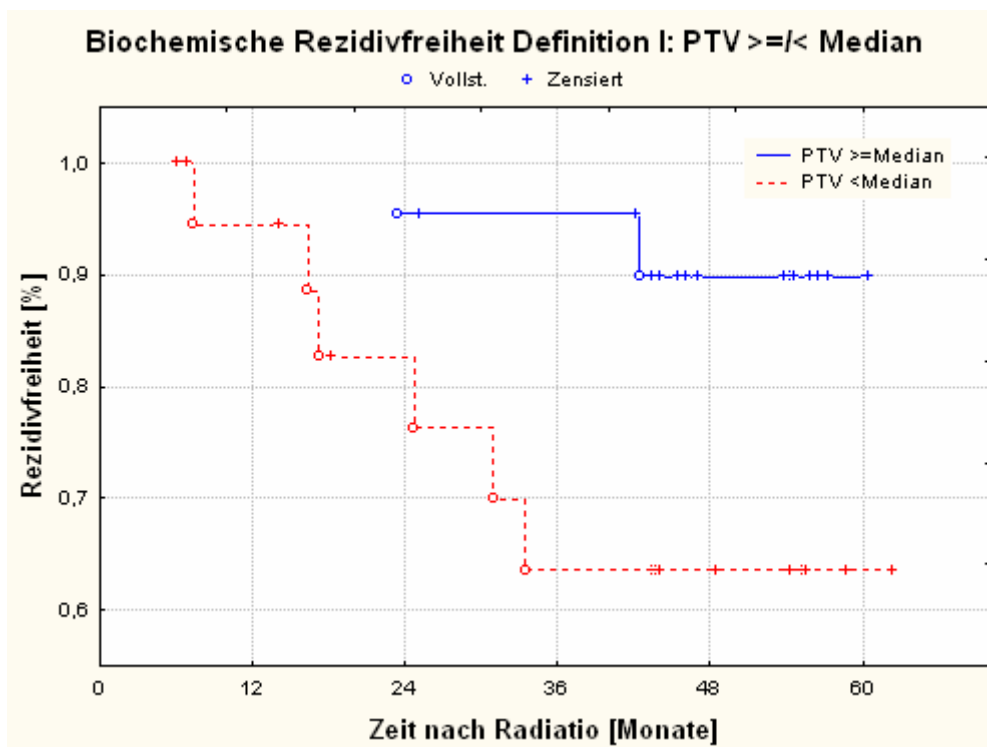


Abb. 42: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach dem PTV \geq / $<$ Median

In der Abbildung 43 ist die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico dargestellt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Einfluss weder bei Gruppe 1 versus 2 ($p= 0,43209$) noch bei Gruppe 1 versus 3 ($p= 0,16584$) der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico auf die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I. Es zeigte sich auch kein signifikanter Einfluss bei Gruppe 2 versus 3 ($p= 0,26002$) der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico auf die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition II.

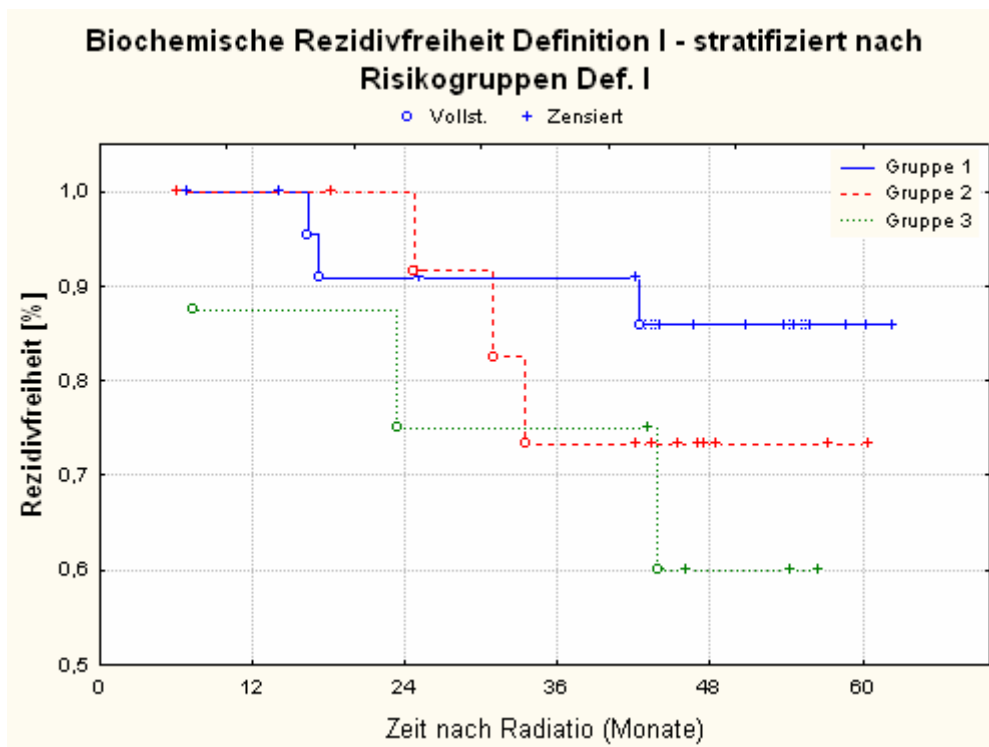


Abb. 43: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico

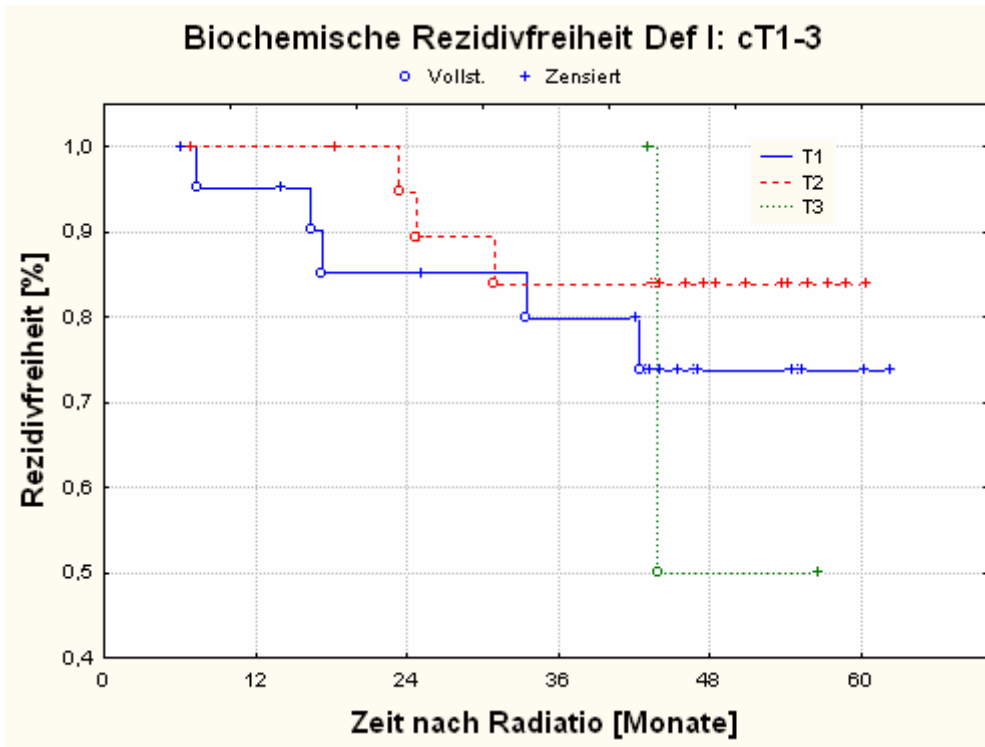


Abb. 44: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach T- Stadien

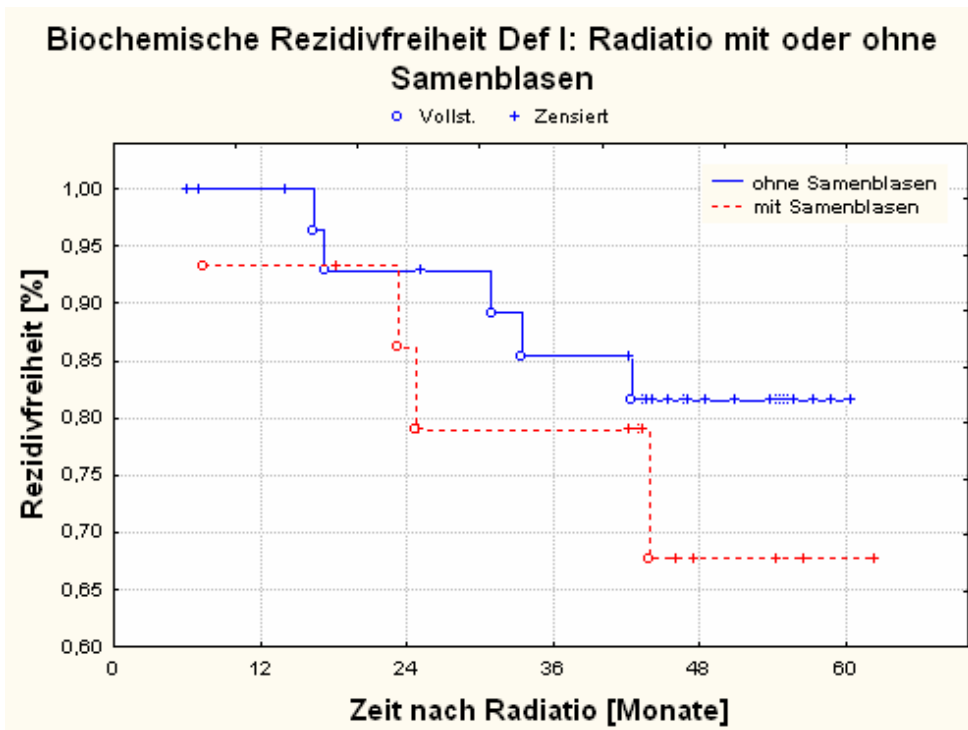


Abb. 45: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach Radiatio mit oder ohne Samenblasen

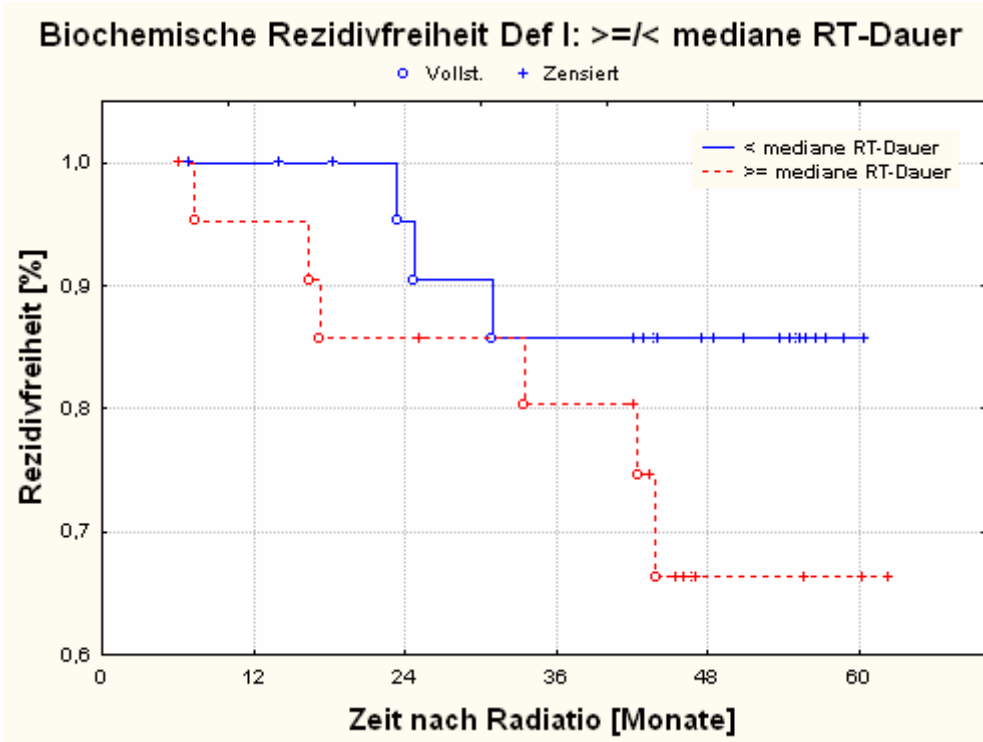


Abb. 46: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I gruppiert nach \geq bzw. $<$ medianer RT- Dauer

Das Ergebnis zur biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition II ist in der Abbildung 47 dargestellt. Das ereignisfreie Überleben nach 48 Monaten bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition II liegt bei 93,0% (95%- Konfidenzintervall: 85,4%- 100,6%). Es wurden für die Definition II die gleichen Einflussfaktoren wie für Definition I getestet, es konnte jedoch keine Signifikanz für Definition II festgestellt werden.

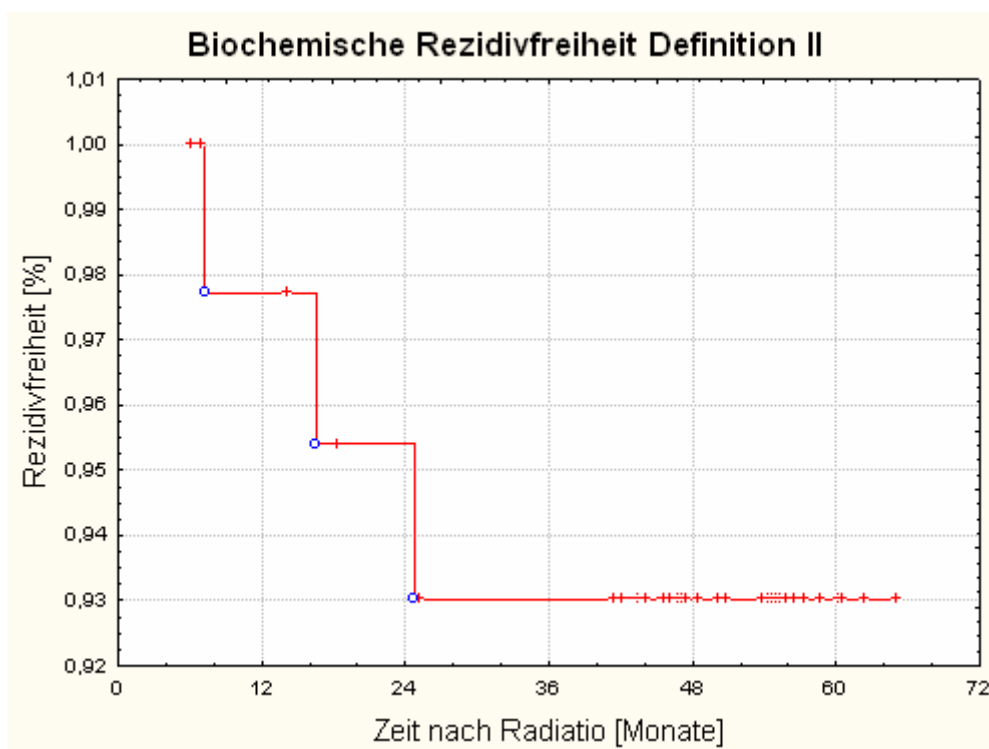


Abb. 47: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition II

Das Ergebnis zur biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition III ist in der Abbildung 48 dargestellt. Das ereignisfreie Überleben nach 48 Monaten bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit nach Definition III liegt bei 77,9% (95%- Konfidenzintervall: 65,0%- 90,8%). Es wurden für die Definition III die gleichen Einflussfaktoren wie für Definition I getestet, es konnte jedoch keine Signifikanz für Definition III festgestellt werden.

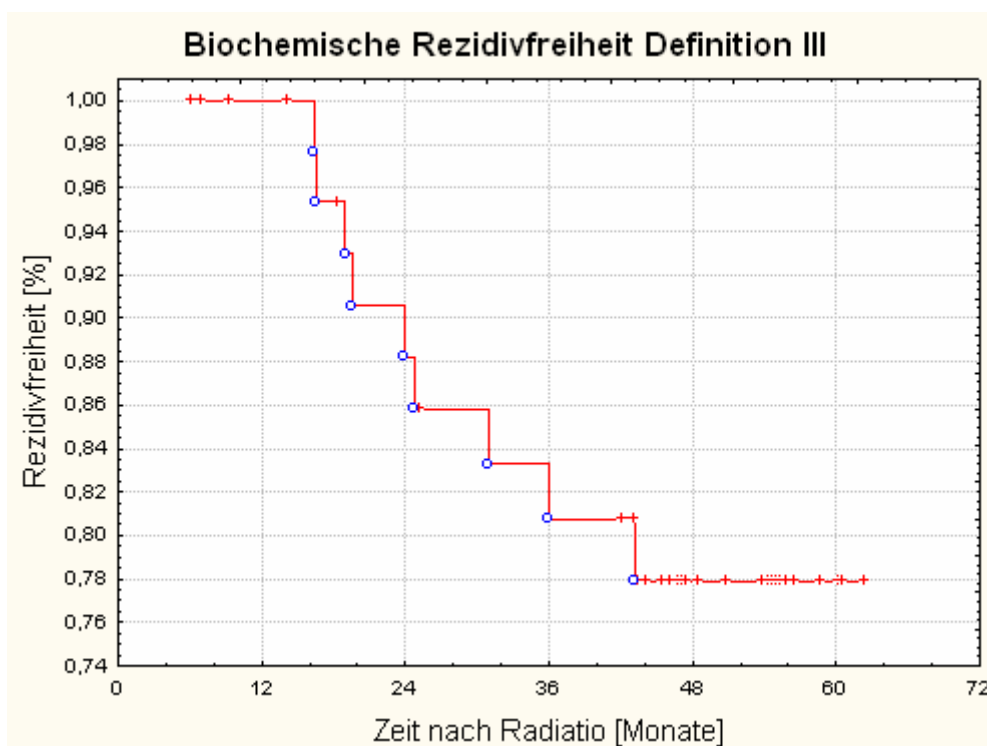


Abb. 48: Biochemische Rezidivfreiheit nach Definition III

3.2 Analytische Statistik

Mit Hilfe der Cox- Regression wurden folgende Einflussfaktoren multivariat getestet: Rektumvolumen $\geq / <$ Median, PTV- Volumen $\geq / <$ 130ml, PSA- Wert $> / <$ 10 ng/ml, Gleason- Score ≤ 6 , cT- Stadium und die Risikogruppen nach D'Amico. Dabei wurde nur die biochemische Rezidivfreiheit nach Definition I getestet.

Um die Signifikanz der einzelnen Einflussfaktoren zu prüfen, werden nach und nach die nicht signifikanten Parameter aus dem Cox Modell genommen, bis die signifikanten Parameter übrig bleiben. In unserer Analyse wurde im ersten Schritt als nicht signifikanter Einflussfaktor der PSA- Wert gestrichen, im zweiten Schritt der Gleason Score und zuletzt das cT- Stadium.

Die Einflussfaktoren Rektumvolumen, Risikogruppeneinteilung nach D'Amico und das PTV- Volumen $\geq / <$ 130ml zeigten multivariat einen signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit ($p=0,00052$).

4 Diskussion

In der Therapie des Prostatakarzinoms hat die Strahlentherapie an Bedeutung gewonnen. Dies gilt sowohl für den Einsatz als primäre Behandlungsmaßnahme als auch als Sekundärtherapie bei Patienten nach radikaler Prostatektomie.

Für das Prostatakarzinom mit ungünstigen prätherapeutischen Risikofaktoren (PSA- Wert ≥ 20 ng/ ml, klinisches T3- Stadium oder Gleason Score > 7) konnte in retrospektiven wie prospektiven Analysen gezeigt werden, dass eine Strahlendosis bis 70 Gy für eine biochemische Tumorkontrolle nicht ausreicht. Eine Dosisescalation über 70 Gy war aufgrund der Strahlentoxizität vor allem auf die Rektumschleimhaut bei konventioneller 2D- Bestrahlung nicht möglich [23, 53, 54, 55].

Dearnaley et al. konnte in einer Studie nachweisen, dass sich die intestinale Toxizität bei gleicher Gesamtdosis durch die Änderung von der 2D- Bestrahlung zur 3D- konformalen Planung senken ließ. Daraus schließt Dearnaley, dass die strahleninduzierte Proktitis durch die konformale Bestrahlungstechnik erheblich reduziert werden kann [23].

Somit ist das Ziel jeder Bestrahlung der bestmögliche Therapieerfolg bei gleichzeitig möglichst geringer chronischer Toxizitätsrate und daher ist die Wahl der Bestrahlungsparameter von entscheidender Bedeutung.

Nach den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie ist die perkutane Bestrahlung, die auf Basis der 3D- konformalen Bestrahlungsplanung erfolgen soll, eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle ist durch die 3D- konformale Strahlentherapie möglich, auch wenn diese mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden ist. Tumoren des niedrigen Risikoprofils sollen demnach mit einer Dosis von mindestens 70- 72 Gy bestrahlt, Tumoren des mittleren Risikoprofils dagegen sollen einer intensivierten Therapie, wie Dosiserhöhung und/ oder zusätzliche hormonablativ Therapie, zugeführt werden. Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine

hormonablativ Therapie für mindestens 2, am besten aber für 3 Jahre erhalten, da dadurch das Gesamtüberleben verlängert wird [56].

4.1 Patientenkollektiv

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse handelt es sich um ein Patientengut von 58 Patienten, das mit primärer Strahlentherapie an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des St. Vincentius Klinikums Karlsruhe in den Jahren 2003- 2004 behandelt wurde. 45 Patienten erhielten vor oder während der Strahlentherapie zusätzlich eine adjuvante Hormontherapie, ein genauer Zeitraum war in den Akten nicht aufgeführt.

Das mediane Alter des Patientenkollektivs lag bei 71,4 Jahren. 88,0% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Strahlentherapie über 65 Jahre alt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 44,1 Monaten. Die Patienten zeigten überwiegend ein niedriges Risiko mit den Tumorgraden T1- T2c, Gleason Score ≤ 6 und initialem PSA- Wert ≤ 10 ng/ ml.

Die Daten wurden den Patientenakten oder den Fragebögen, die an die nachbehandelnden Urologen geschickt wurden, entnommen.

4.2 Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit Fremdergebnissen

4.2.1 Akute und chronische Nebenwirkungen

4.2.1.1 Allgemeines

Während der Therapie wurden die Patienten bezüglich akuter Nebenwirkungen von den Ärzten untersucht und befragt. Nach Abschluss der Strahlentherapie erfolgte eine Verlaufskontrolle von 6- 8 Wochen zur Beurteilung möglicher, persistierender akuter Nebenwirkungen. In der jährlichen Kontrolle, in Rücksprache mit den behandelnden Urologen und mittels des von uns aufgesetzten Fragebogens wurden die chronischen Nebenwirkungen ermittelt.

Die Bewertung erfolgte nach der Graduierung des CTCAE und Common Toxicity Criteria (CTC) Katalogs.

Im Rahmen der Bestrahlung lässt es sich aufgrund der anatomischen Lage der Prostata nicht vermeiden, dass umliegende gesunde Strukturen entweder einen Teil der applizierten Dosis erhalten oder selbst im Bestrahlungsfeld liegen. Es muss aus diesen Gründen mit einer Schädigung der Harnröhre, des Blasenhalses, des Sphinktermuskels und der anterioren Rektumwand gerechnet werden. Man spricht von akuten oder chronischen Nebenwirkungen je nach Zeitpunkt des Auftretens, wobei diese auch unabhängig voneinander auftreten können.

4.2.1.2 Schwierigkeiten bei der Einteilung und im Vergleich der Nebenwirkungen mit anderen Ergebnissen aus der Literatur

In dieser retrospektiven Arbeit war es schwierig, die bereits vor Bestrahlungsbeginn bestehenden Symptome und Begleiterkrankungen bzw. die genaue Ausprägung der Toxizitäten richtig zu erfassen. Die teilweise unvollständige Dokumentation in den Patientenakten erschwerten die Differenzierung und Einteilung bereits bestehender Symptome und solcher, die tatsächlich Folge der Strahlentherapie waren. Bestehende Toxizitäten könnten so in der vorliegenden Arbeit teilweise schon als Folge der Strahlentherapie beurteilt worden sein. Das Gleiche gilt für Nebenwirkungen oder die Hormontherapie.

Eine weitere Schwierigkeit bestand in der Beurteilung der Nebenwirkung Dysurie. In der von uns verwendeten Graduierung des CTCAE wird die Dysurie nicht eigens berücksichtigt, so dass für die Nebenwirkung Dysurie auf die Graduierung des Common Toxicity Criteria (CTC) Katalogs ausgewichen werden musste.

Da man in der Literatur die unterschiedlichsten Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten findet, besteht auch eine Schwierigkeit darin, die eigenen Ergebnisse mit denen anderer Forschergruppen zu vergleichen. Üblicherweise erfolgen die Graduierungen nach den Vorgaben der

RTOG/EORTC oder LENT SOMA, oftmals kommen jedoch modifizierte Einteilungen zur Anwendung [57, 58].

Neben den unterschiedlichen Gradeinteilungen der Nebenwirkungen müssen auch die verschiedenen Parameter in der Durchführung der Bestrahlung beim Vergleich von anderen Ergebnissen mit den unseren bedacht werden. Vor allem sind hier die Höhe der Dosis, die Verwendung von 3D-, IMRT- und konventioneller Bestrahlung, der Bestrahlungswinkel, die Größe der Sicherheitssäume, die Verwendung eines Boosts und das Zielvolumenkonzept zu nennen. Diese Unterschiede wurden, soweit möglich, in unseren Vergleichen berücksichtigt. Wenn nicht anders angegeben, werden nur definitiv konformal bestrahlte Kollektive betrachtet.

4.2.1.3 Akute rektale Nebenwirkungen

Die akuten Nebenwirkungen spielen sich vor allem an den schnell regenerierenden Wechselgeweben ab, wobei im Vordergrund die Beeinträchtigungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes stehen. Die akuten Nebenwirkungen treten bereits während oder nach Abschluss der Strahlentherapie auf, klingen aber in der Regel innerhalb von 90 Tagen folgenlos ab. Treten Nebenwirkungen erst nach über 90 Tagen auf, so handelt sich um chronische Nebenwirkungen.

Betrachtet man unsere akuten Nebenwirkungsraten, so fügen diese sich problemlos in die Ergebnisse anderer Forschergruppen ein. In ihrer randomisierten Dosiseskaltationsstudie von 70 Gy versus 80 Gy berichten Beckendorf et al. bei 70,5% bzw. 69,9% der Patienten von akuten rektalen Grad 0 oder Grad 1 Nebenwirkungen, welche bei uns 69% aller Patienten zeigten. Im Vergleich der Grad 2 Nebenwirkungen, die bei Beckendorf et al mit 27,5% bzw. 28,1% angegeben sind, fügen sich unsere Grad 2 Nebenwirkungen mit 31,0% ebenfalls in seine Ergebnisse ein. Da bei unseren Ergebnissen keine rektalen Grad 3 Nebenwirkungen auftraten, sind unsere Ergebnisse im Vergleich mit Beckendorf et al. mit 2,0% bzw. 5,0% Grad 3 Nebenwirkungen geringfügig als besser einzustufen [67].

Koper et al. liegen mit einer Inzidenz von 57% Grad 0 und Grad 1 Nebenwirkungen bei einer Bestrahlungsdosis von 66 Gy im Vergleich niedriger und reihen sich mit 26% Grad 2 Nebenwirkungen wiederum in die Ergebnisse von Beckendorf et al. ein. Ein Grund für die niedrigeren Grad 0 und Grad 1 Nebenwirkungen ist sicherlich in der relativ niedrigen Bestrahlungsdosis von 66 Gy zu sehen [68]. In einer anderen randomisierten Studie berichten Storey et al. über 58 % Grad 0 und Grad 1 Nebenwirkungen, 38 % Grad 2 und 2 % Grad 3 Nebenwirkungen bei einer Gesamtdosis von 70 Gy [69]. Demzufolge lagen unsere Ergebnisse in den zu erwartenden Bereichen.

4.2.1.4 Chronische rektale Nebenwirkungen

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die rektalen Nebenwirkungen einzeln erfasst. Dies erschwert den Vergleich mit anderen Literaturangaben erheblich, da hier größtenteils die Nebenwirkungen unter intestinalen Nebenwirkungen zusammengefasst worden sind. Um vergleichen zu können, haben wir unsere erfassten Toxizitäten wie Proktitis, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz auch als rektale Nebenwirkungen zusammengefasst.

Wir stufen unsere chronischen rektalen Nebenwirkungen bezogen auf alle Grade mit 33,3% (95%- Konfidenzintervall: 19,0%- 47,6%) und bezogen auf \geq Grad 2 mit 14,9% (95%- Konfidenzintervall: 3,9%- 25,9%) über einen Zeitraum von 48 Monaten zum Literaturvergleich mit 21%- 25% als etwas erhöht ein [49, 59, 60, 61, 62]. Wichtige Gründe hierfür sind zum einen im kleinen Patientenkollektiv, in der eingangs erwähnten unterschiedlichen Graduierung der rektalen Nebenwirkungen und in den teilweise deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeiten anderer Autoren, wie z.B. bei Lee [62] mit 22 Monaten zu sehen. Für die rektalen Grad 3 Nebenwirkungen finden sich bei Huang und Kuban ein Auftreten von jeweils 6% über 60 Monate Nachbeobachtungszeit. Da bei unseren Ergebnissen keine rektalen Nebenwirkungen Grad 3 auftraten, sind unsere Ergebnisse im Vergleich als geringfügig besser einzustufen [49, 59]. Traten rektale Nebenwirkungen bei

unseren Patienten auf, so waren es zu 85,1% Grad 2 Nebenwirkungen. Grad 4 Nebenwirkungen traten in unserer Untersuchung ebenfalls nicht auf.

Wie bereits beschrieben, spielt die Höhe der Dosis eine wichtige Rolle für die Höhe der Nebenwirkungen. Dies wird durch die Untersuchung von Kuban et al. gut verdeutlicht. Es wurden zwei Untergruppen gebildet, wobei die eine Gruppe mit 70 Gy und die andere mit 78 Gy bestrahlt wurde. Das Ergebnis zeigte eine über zweimal höhere Rate an rektalen Grad 2 und Grad 3 Nebenwirkungen in der mit 78 Gy bestrahlten Gruppe nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich mit der mit 70 Gy bestrahlten Gruppe (26% versus 12%). Kuban et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls zeigen, dass nur 13% rektaler Nebenwirkungen bei einer Bestrahlung mit 70 Gy auftraten, wenn $\leq 26\%$ Rektumwand mit bestrahlt wurden. Bei $> 26\%$ bestrahlter Rektumwand traten dagegen zu 51% rektale Nebenwirkungen auf [49].

In einer randomisierten Dosisescalationsstudie von 68 auf 78 Gy von Peeters et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bei den rektalen Nebenwirkungen in beiden Gruppen festgestellt werden. So traten bei der Gruppe, die mit 68 Gy bestrahlt wurde, bei 20% der Patienten eine Grad 2 Nebenwirkung auf, bei der Gruppe, die mit 78 Gy bestrahlt wurde, bei 26% der Patienten eine Grad 2 Nebenwirkung auf. Bei 3 bzw. 4% der Patienten konnte eine Grad 3 Nebenwirkung festgestellt werden [63].

Liu et al. liegen mit einer Inzidenz von 12% chronischer rektaler Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit im Vergleich sehr niedrig. Grad 4 und Grad 5 Nebenwirkungen traten überhaupt keine auf. Ein Grund hierfür ist sicherlich in der relativ niedrigen Bestrahlungsdosis von 66 Gy zu sehen [58].

Bei einer Studie von Michalski et al. traten bei einer Bestrahlung von 78 Gy bei 20,2% der Patienten rektale Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, bei 2 Patienten (0,9%) eine Grad 4 Nebenwirkung auf [44].

4.2.1.5 Akute urogenitale Nebenwirkungen

Unsere akuten urogenitalen Nebenwirkungsdaten fügen sich problemlos in die Ergebnisse anderer Forschergruppen ein. Beckendorf et al. berichteten beispielsweise in ihrer randomisierten Dosisescalationsstudie von 70 Gy vs. 80 Gy über 63,4% bzw. 62,8% Grad 0 oder 1 Nebenwirkungen, welche bei uns 63,8% aller Patienten zeigten. Die akuten rektalen Grad 2 Nebenwirkungen betrugen bei Beckendorf et al. 31,4 % bzw. 30,0 %, bei uns 32,8 %. Die einzige Abweichung bestand bei Grad 3 Nebenwirkungen, welche bei Beckendorf et al. 5,2 % bzw. 7,2 % und bei uns 1,7 % ausmachten [67].

Storey et al. reihen sich mit einer Inzidenz von 64% Grad 0 und Grad 1 Nebenwirkungen, 31% Grad 2 und 4% Grad 3 Nebenwirkungen bei einer Gesamtdosis von 70 Gy ebenfalls in die Ergebnisse von Beckendorf et al. und uns ein [69]. Lediglich in unserem Patientenkollektiv wurde 1 Grad 4 Nebenwirkung (1,7%) beobachtet.

Koper et al. liegen mit einer Inzidenz von 47% Grad 1 und 17% Grad 2 Nebenwirkungen bei einer Bestrahlungsdosis von 66 Gy im Vergleich niedriger und reihen sich mit 2% > Grad 2 Nebenwirkungen wiederum in unsere Ergebnisse ein. Ein Grund für die niedrigeren Grad 0 und Grad 1 Nebenwirkungen ist sicherlich wieder in der relativ niedrigen Bestrahlungsdosis von 66 Gy zu sehen [68].

4.2.1.6 Chronische urogenitale Nebenwirkungen

Kuban et al. berichten in einer randomisierten Dosisescalationsstudie bei einer Gesamtdosis von 70 bzw. 78 Gy über 7 bzw. 10 % Grad 2 Nebenwirkungen und 1 bzw. 3 % Grad 3 Nebenwirkungen [49]. Zelefsky et al. berichten in einer anderen Studie bei einer Bestrahlungsdosis von 75,6 und 81 Gy über 10 bzw. 3% Grad 2 bzw. Grad 3 Nebenwirkungen und McCloskey et al. bei einer Gesamtdosis von 68,4 und 75,6 Gy sogar nur über 9 bzw. 0,5% Grad 2 bzw. Grad 3 Nebenwirkungen [64, 65]. Die höchste Inzidenz in Fremdstudien ist bei

Michalski et al. mit 33% Grad 2 Nebenwirkungen und 7% Grad 3 Nebenwirkungen bei einer Bestrahlungsdosis von 78 Gy über einen Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten zu finden [44].

Zieht man unsere Zahlen im Vergleich zu den anderen Ergebnissen heran, kann man eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate mit 45,3% (95%-Konfidenzintervall: 30,0%- 60,6%), bezogen auf alle Grade, in unserer Studie sehen. Dabei ist allerdings festzuhalten, dass in unsere Studie bis auf eine Ausnahme von einer Grad 3 Nebenwirkung, ausschließlich Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen auftraten. Eine chronische urogenitale Nebenwirkung \geq Grad 4 konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden.

Eine Erklärung für unsere hohe Nebenwirkungsrate stellt am wahrscheinlichsten die von uns verwendete Variable Erhöhung der Harnfrequenz dar, in der bei uns auch die Variable Nykturie mit eingeflossen ist, da diese in der Graduierung des CTCAE nicht eigens gelistet ist. Die Variable Erhöhung der Harnfrequenz tritt in unserem Datenkollektiv als höchste Rate aller einzelnen chronischen Toxizitäten auf.

In der Studie von Kuban et al. wurde z.B. die LENT- SOMA- Einteilung verwendet, bei der die Variable Nykturie überhaupt nicht mit einbezogen wird. Weitaus niedrigere Nebenwirkungsraten von 12% und 2% bei urologischen Grad 2 bzw. Grad 3 Nebenwirkungen erreicht Chism et al. in seiner Studie bei Verwendung einer RTOG- Graduierung, zwar bei höherer Gesamtdosis mit 82 Gy und einer zusätzlichen Reduktion des Sicherheitssaumes von 10mm auf 7,5 mm nach 56 Gy, dafür aber auch wieder unter Ausschluss der Variable Nykturie [66]. Daraus wird ersichtlich, wie viel Einfluss das verwendete Einteilungssystem und die Wahl der zur Berechnung herangezogenen Variablen auf die Höhe der Nebenwirkungsrate hat. Eine weitere Erklärung für unsere hohe Nebenwirkungsrate könnten auch bereits vor Beginn der Strahlentherapie bestehende erhöhte Miktionsfrequenzen sein, die dann falsch positiv bewertet, den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zugerechnet wurden. Diese Retrospektivität unserer Studie mit den entsprechenden Schwächen darf nicht außer Acht gelassen werden.

4.2.1.7 Rektumballon

Bei der Bestrahlung unseres Patientenkollektivs wurde zwar kein Rektumballon verwendet, wir stellten uns aber dennoch die Frage, ob durch die Applikation eines solchen, bessere Ergebnisse erreicht hätten werden können. Eine reproduzierbare, stabile Lagerung des Patienten während der Bestrahlung ist notwendig, um ein möglichst geringes Dosisvolumen an den Risikoorganen zu erhalten. Um eine Reduktion von Schwankungen der Rektumfüllung während einer Bestrahlung und damit eine fixierte Lage der Prostata zu erreichen, stellt der rektale Ballonkatheter eine gute Methode dar. Dennoch wurde die optimale Bestrahlungsposition bereits in einigen Studien gegensätzlich diskutiert. In der Literatur finden sich einige Studien mit weniger häufigem Auftreten von Spätnebenwirkungen unter der Anwendung eines rektalen Ballonkatheters. Van Lin et al. fanden in ihrer randomisierten Vergleichsstudie einen signifikanten Zusammenhang ($p= 0,002$) zwischen weniger häufigem Auftreten von chronischen intestinalen Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen in der Gruppe unter der Anwendung eines mit 80 ml Luft gefüllten Ballonkatheters (20,8 % versus 58,3% Grad 1 Nebenwirkungen, 0% versus 4,2% Grad 2 Nebenwirkungen) und konnten ein selteneres Auftreten chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge in dieser Gruppe (13% versus 33%) gegenüber der Gruppe ohne Anwendung eines Ballons feststellen. Interessanterweise fanden sich auch ausschließlich Grad 3 Nebenwirkungen in der Gruppe ohne Anwendung eines rektalen Ballonkatheters. Van Lin et al. berichten jedoch auch über eine fast gleich hohe Inzidenz von akuten rektalen Nebenwirkungen in beiden Gruppen (45,8% versus 50% Grad 1 Nebenwirkungen, 29,2% Grad 2 Nebenwirkungen in beiden Gruppen). Dieser prozentuale Anstieg der akuten rektalen Nebenwirkungen unter Anwendung eines rektalen Ballonkatheters könnte durch die manuelle Applikation erklärt werden. Die Bestrahlung erfolgte jeweils konformal, dreidimensional bei einer Gesamtdosis von 67,5 Gy und einer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten [80].

D'Amico et al. beschreiben in einer anderen Studie, dass während einer 10- 15 Minuten langen Behandlung bei bis zu 20% der Patienten Prostatabewegungen von 5 mm nachgewiesen werden konnten. Durch die Verwendung eines rektalen Ballonkatheters konnte die Prostatabewegung von 5 mm auf ≤ 1 mm reduziert werden [81]. Laut einer Studie von Sanghani et al. kann unter Verwendung eines rektalen Ballonkatheters das prozentuale Volumen, das mit mehr als 70 Gy mit bestrahlt wird, von 25% auf 7,5% verkleinert werden, indem man 15 von 40 Einzelfraktionen mit einem mit 60ml Luft gefüllten rektalen Ballonkatheter durchführt [82]. Wiederum eine andere Studie befasste sich mit dem Einfluss auf das Rektumvolumen. So untersuchten Wachter et al., ob unter der Verwendung eines rektalen Ballonkatheters während der Bestrahlung eine Reduktion des Sicherheitsabstandes möglich ist. In ihrer Untersuchung konnte nur bei 2 von 10 Patienten unter Verwendung eines Ballonkatheters eine maximale anteriore- posteriore Lageveränderung der Prostata von mehr als 5mm beobachtet werden. Ohne die Verwendung eines Ballonkatheters trat diese Lageveränderung dagegen bei 8 von 10 Patienten auf ($p= 0,008$). Wachter et al. schlussfolgerten daraus, dass eine Reduktion des Sicherheitsabstandes unter Verwendung eines rektalen Ballonkatheters möglich ist [83].

Die Bestrahlung der Patienten in der hier vorliegenden Studie erfolgte zum großen Teil in Rückenlage, es wurde kein rektaler Ballonkatheter verwendet. In der Literatur findet man dagegen kontroverse Diskussionen über die beste Lagerungsposition des Prostatapatienten während der Bestrahlung. So fanden Stroom et al. heraus, dass bei Bauchlagerung zwar weniger zufällige, dafür aber mehr systematische Abwandlungen der Prostatabewegungen auftraten [112]. Weber et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass eine Bauchlagerung mit einer höheren Dosis an Rektum und Blase verbunden ist [113].

Betrachtet man abschließend die Erkenntnisse aus der Literatur, so sind bei der Verwendung eines Rektumballons niedrigere Nebenwirkungsraten zu erwarten, weshalb man darüber nachdenken sollte, in Zukunft einen rektalen Ballonkatheter zu applizieren. Bei der Lagerung des Patienten während der Bestrahlung ist weiterhin die Rückenlage zu präferieren.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit einzelnen Definitionen des PSA-Rezidivs

Der PSA- Wert ist ein wichtiger Parameter bei der Behandlung des Prostatakarzinoms, da die Definition für Erfolg oder Misserfolg einer Therapie in vielen Studien an seinem Wert festgemacht wird. Bei den strahlentherapeutischen Verfahren galt lange Zeit die 1997 veröffentlichte ASTRO- Definition, nach der es sich um ein Rezidiv nach drei aufeinander folgenden PSA- Anstiegen nach Erreichen des Nadirs handelte. Durch diese Definition war es möglich die Ergebnisse der verschiedenen Therapien bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms miteinander zu vergleichen. Durch die oft zu kurzen Kontrollintervalle des PSA- Werts in der Nachsorge führte diese Definition jedoch zur Überbehandlung vieler Patienten. Verschiedene Studien, wie die von Horwitz oder Thames et al., gingen somit auf die Suche nach neuen sensitiveren und spezifischeren Definitionen [70, 71]. Die ASTRO und die RTOG einigten sich schließlich auf die Definition, dass ein Rezidiv vorliegt, wenn der PSA Nadir um mindestens 2 ng/ ml ansteigt.

Die Definition des PSA- Rezidivs stellt in unserer Analyse ein großes Problem dar. Es war zu Beginn der Studie geplant, die ASTRO- und RTOG- Kriterien als Definition für ein PSA- Versagen anzuwenden. Das Problem war aber, dass die PSA- Messungen nicht bei jedem Patienten gleichermaßen durchgeführt wurden, da zum einen Kontrollen in der Klinik und zum anderen Kontrollen bei den behandelten Urologen stattfanden. So kam es auch vor, dass bei einem eindeutigen PSA- Anstieg nach der Strahlentherapie sowohl der behandelnde Urologe als auch der Patient nicht gewillt waren, einen Anstieg bis Nadir +2 ng/ ml abzuwarten und die Therapie eines Rezidivs hinauszuzögern, sondern eine Hormontherapie einleiteten. Als Konsequenz wurde beschlossen, die PSA- Rezidive in drei Definitionen (s. Kapitel 3.1.11) einzuteilen und in Verbindung mit in der Literatur beschriebenen Definitionen eines PSA-Rezidivs zu bewerten.

Thames et al. werteten in ihrer Studie Patienten mit bestrahltem Prostatakarzinom in Bezug auf die verschiedenen Definitionen eines PSA-

Rezidivs aus und fanden heraus, dass ein Nadir +2 ng/ ml oder +3 ng/ ml den alten ASTRO Kriterien überlegen war [71]. Zu beachten ist jedoch, dass das Serum- PSA nach einer Strahlentherapie nicht selten fluktuiert. Dieser vorübergehende sprunghafte Anstieg, das sogenannte PSA- Bouncing, kommt je nach Definition bei bis zu mehr als der Hälfte der Patienten vor. Es weist auf kein biochemisches Rezidiv hin [72, 73, 74, 75].

In unserer Analyse lag das ereignisfreie Überleben nach 48 Monaten nach Definition I bei 77,2 % (95 %- Konfidenzintervall: 63,9 %- 90,5 %), nach Definition II bei 93,0 % (95 %- Konfidenzintervall: 85,4 %- 100,6 %) und nach Definition III bei 77,9 % (95 %- Konfidenzintervall: 65,0 %- 90,8 %). Folglich kam es nach Definition I bei 22,8 %, nach Definition II bei 7 % und nach Definition III bei 22,1 % der Patienten zu einem Wiederanstieg des PSA-Wertes. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem Teil der untersuchten Patienten mit PSA- Anstieg nach Strahlentherapie ein Bouncing-Phänomen vorlag. Betrachtet man die PSA- Rezidivrate im Bezug auf die Risikogruppeneinteilung nach D´Amico, so ergibt sich in unserem untersuchten Kollektiv folgendes Ergebnis:

Tab. 38: 4- Jahres- PSA- rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Risikogruppen (D´Amico) und Rezidivdefinition I- III

	4- Jahres- PSA- rezidivfreies Überleben nach Definition I:	4- Jahres- PSA- rezidivfreies Überleben nach Definition II:	4- Jahres- PSA- rezidivfreies Überleben nach Definition III:
Low Risk:	85,9%	96,0%	90,68%
Intermediate Risk:	72,9%	91,7%	62,76%
High Risk:	60,0%	75,0%	62,41%

Somit stellte sich uns in der hier vorliegenden Analyse die Frage, ob nach einer Einteilung in Risikogruppen, diese einen Einfluss auf das PSA- rezidivfreie

Überleben zeigen. Im log rank Test zeigten die Kaplan Meier Kurven sowohl keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rezidivrate Definition I und der Graduierung Low Risk und Intermediate Risk nach D'Amico mit einem p- Wert von 0,432, als auch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rezidivrate Definition I und der Graduierung Low Risk und High Risk nach D'Amico mit einem p- Wert von 0,166. Somit konnte der Einfluss der Risikogruppen auf das PSA- rezidivfreie Überleben anhand unseres Datenmaterials nicht gezeigt werden. Auch zwischen der Rezidivrate Definition II und der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p= 0,26$). In einer Studie von Zelefsky et al. wird das 5- Jahre- PSA- rezidivfreie Überleben bei 743 Patienten mit 85% bei den Low Risk, 65% bei den Intermediate Risk und 35% bei den High Risk angegeben. In einer anderen Studie von Merrick et al. wird das 5- Jahre- PSA- rezidivfreie Überleben mit 97,1% bei den Low Risk, 97,5% bei den Intermediate Risk und 84,4% bei den High Risk angegeben, wodurch diese Forschergruppe im Vergleich bessere 5- Jahres- Ergebnisse erreicht [78]. Ein 5- Jahre- rezidivfreies- Überleben von 77,8% bei den Low Risk Patienten, von 51,1% bei den Intermediate Risk Patienten und von 33,8% bei den High Risk Patienten fand die Forschergruppe um Williams et al. in ihrer Studie heraus [79]. Betrachtet man nun insgesamt das kürzere Follow- up mit 48 Monaten in unserer Analyse, so reiht diese sich mit kleinen Abweichungen in die Ergebnisse der anderen Forschergruppen ein und es kann gefolgert werden, dass die Risikoeinteilung als Grundlage für die Entscheidung der Lokalthherapie das Risiko der Patienten für ein biochemisches Rezidiv zeigt. Dies bestätigt auch die von uns durchgeführte Regression nach Cox, wobei neben dem Einflussfaktor Risikogruppe nach D'Amico auch das Rektumvolumen und das PTV- Volumen $\geq / < 130$ ml multivariat einen hoch signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit ($p=0,00052$) zeigte. Weder der PSA- Wert, der Gleason Score noch das T- Stadium waren laut Cox- Regression als Einzelfaktoren signifikant. Es ist jedoch anzumerken, dass in unserer Studie der Einfluss des Rektumvolumens auf die biochemische Rezidivfreiheit gegensätzlich zur Literatur korreliert. Ein Rektumvolumen $>$ Median (79ccm)

begünstigte nämlich in unserem Kollektiv bessere Nebenwirkungen und ein besseres ereignisfreies Überleben bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit. Ein Rektumvolumen \leq Median (79ccm) dagegen verschlechterte in unserem Kollektiv die Nebenwirkungen und das ereignisfreie Überleben bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit. Gründe hierfür sind voraussichtlich im kleinen Patientenkollektiv und einem zufälligen Ergebnis zu sehen.

In unserer Studie fanden sich auch wie zu erwarten schlechtere rezidivfreie Überlebensraten bei Patienten mit T3- Tumoren im Vergleich zu Patienten mit T1- oder T2- Tumoren. Eine weniger bedeutende Rolle in Bezug auf die PSA-Rezidivfreiheit spielte es dagegen, ob die Patienten einen T1- oder einen T2-Tumor aufwiesen. Wir konnten wie Demanes et al. innerhalb der unterschiedlichen T- Stadien keine signifikanten Unterschiede nach der Bestrahlung nachweisen [110]. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf die große Unsicherheit bei der klinischen Festlegung des T- Stadiums zurückzuführen.

Auch die Bedeutung des prätherapeutischen PSA- Wertes als unabhängiger Prognosefaktor wird in zahlreichen Studien belegt [76, 77]. Das biochemische Risikoprofil, das durch die Klassifikation des initialen PSA- Wertes bestimmt wurde (PSA < 10 ng/ ml versus PSA \geq 10 ng/ ml, s. Abb. 40), erwies sich im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben der Patienten in unserer Studie als nicht signifikant. Somit konnte die Bedeutung des prätherapeutischen PSA- Wertes als unabhängiger Prognosefaktor in unserer Analyse nicht bestätigt werden. Dies könnte an der kleinen Fallzahl (n= 58) und der Verteilung der initialen PSA-Werte liegen, da 45 von 58 Patienten einen Ausgangswert von PSA < 10 ng/ ml hatten. Ein anderer Grund hierfür könnte sein, dass viele Patienten vor und während der Strahlentherapie eine Hormontherapie erhielten und somit der PSA- Nadir bei diesen Patienten nicht valide war.

Schwierig zu bewerten ist in unserem Patientenkollektiv der hohe Anteil hormonell behandelter Patienten (77,6%), denn längere hormonelle Behandlungen der Patienten nach Bestrahlung verzerren das natürliche PSA- Outcome.

4.2.3 Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das rezidivfreie Überleben

57 Patienten (98,28%) unseres Patientenkollektivs erhielten bei der Bestrahlung eine Gesamtdosis von 72 Gy, lediglich 1 Patient (1,72%) erhielt nur 70,2 Gy.

Bei der perkutanen Strahlentherapie des lokal begrenzten Karzinoms sind für eine PSA- Rezidivfreiheit $\geq 80\%$ nach 5 bis 10 Jahren Gesamtdosen von 70 bis 72 Gy notwendig. In der Niedrigrisikogruppe nach D'Amico ist die Effizienz einer Dosissteigerung über 70 Gy bis 72 Gy bisher nicht endgültig geklärt [22]. Zur Bestimmung der optimalen Bestrahlungsdosis wurden in einer randomisierten Studie aus dem MD Anderson Cancer Center in Houston Gesamtdosen von 70 und 78 Gy miteinander verglichen. Es wurde dabei in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten mit einem PSA- Wert < 10 ng/ ml durch die Dosiseskulation von 70 auf 78 Gy keine Verbesserung der PSA- Rezidivfreiheit erreicht [55]. Auch Hanks und Hurwitz et al. zeigten, dass durch die Dosissteigerung von 70 auf 74 Gy in der Low Risk Gruppe keine deutliche Verbesserung erzielt werden kann [84, 85].

Kupelian und Levegrün et al. empfehlen dagegen auch in der Low Risk Gruppe eine Gesamtdosis von mindestens 72 Gy und beobachteten bei Bestrahlungsdosen ≤ 72 Gy ein deutliches Absinken zum einen der PSA- Rezidivfreiheitswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit und zum anderen der Tumorfreiheit in einer erneuten Biopsie nach 2,5 Jahren nach Strahlentherapie [86, 87].

Bei der Bestrahlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms der Intermediate bis High Risk Gruppe wurde eine deutliche Abhängigkeit des Ergebnisses von der Gesamtdosis aufgezeigt. Die Dosiseskulationsstudie aus dem MD Anderson Cancer Center zeigte bei Patienten mit einem PSA- Wert > 10 ng/ ml eine signifikante Verbesserung der Rezidivfreiheit nach 6 Jahren bei Gesamtdosen von 70 und 78 Gy von 43% auf 64% [55]. Brundage et al. erreichten in ihrer Studie durch die Steigerung der Gesamtdosis auf ≥ 75 Gy in der Intermediate Risk Gruppe sogar eine Rezidivfreiheit von 60 bis 90% nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren [88]. So werden insgesamt in dieser Risikogruppe von mehreren Autoren bei der Strahlentherapie gesteigerte

Gesamtdosen von mehr als 70 bis 72 Gy empfohlen [84, 86]. In der High Risk Gruppe des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die PSA- Rezidivfreiheit nach 5 Jahren Nachbeobachtung mit Gesamtdosen > 72 Gy bis 75 Gy ebenfalls deutlich besser als mit niedrigeren Gesamtdosen. Sie liegt bei etwa 40 bis > 60% [84, 89, 90, 91].

In der High Risk Gruppe des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms kann mit der hochdosierten konformalen Strahlentherapie bei Abwesenheit zusätzlicher Risikofaktoren, wie PSA > 20ng/ ml oder Gleason Score 8 bis 10, eine PSA-Rezidivfreiheit von bis zu 55 % erreicht werden [48, 89].

So zeigen Kupelian et al. in ihrer prospektiven Studie aus Cleveland, dass die Ergebnisse bei cT3- cN0- cM0- Tumoren nach Gesamtdosen > 72 Gy deutlich besser abgeschnitten haben als die Ergebnisse nach niedrigeren Gesamtdosen [48]. Da in der hier vorliegenden Studie bei 98,28 % der Patienten eine Gesamtdosis von 72,0 Gy angewendet wurde, ist es uns nicht möglich Aussagen über die PSA- Rezidivfreiheit bei niedrigeren oder höheren Gesamtdosen zu machen. Eine weitere Einschränkung im Vergleich liegt in dem kürzeren Beobachtungszeitraum bei gleichzeitig vorliegendem kleinerem Patientenkollektiv.

4.2.4 Einfluss einer Hormontherapie auf das rezidivfreie Überleben

Eine zur Strahlentherapie kombinierte Hormontherapie müsste zu einer Tumorregression mit daraus folgender Verkleinerung des Zielvolumens und Verminderung der Strahlenfeldgröße führen, wodurch geringere Nebenwirkungsraten auftreten. Viele Studien belegen diese Theorie jedoch nicht. Khuntia et al. untersuchten Patienten, die eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Kurzzeitantiandrogentherapie ≤ 6 Monate erhielten, und fanden heraus, dass es zu keiner Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei Hormontherapie kommt [92]. Zu demselben Ergebnis kamen auch Galalae et al., die in ihrer Studie kombiniert bestrahlte Patienten untersuchten, wobei jedoch die hoch dosierte HDR- Brachytherapie zum Einsatz kam. [93]. Dagegen zeigten D'Amico et al. bei Patienten der

Intermediate und High Risk Gruppe einen signifikanten Zusammenhang zu Gunsten der Hormontherapie, wohingegen sich bei den Patienten der Low Risk Gruppe kein Vorteil zu Gunsten der Hormontherapie fand [94]. Diverse andere Studien kamen zur selben Übereinstimmung im Ergebnis, indem sie bei Patienten der Intermediate und High Risk Gruppe ebenfalls einen Nutzen der Hormontherapie verzeichneten [95, 96, 97, 98]. Fraglich ist jedoch, ob die Hormontherapie vor, während oder nach der Strahlentherapie stattfinden und wie lange die Dauer dieser Therapie sein sollte. Pilepich et al. zeigten, dass die Tumorausdehnung vor Strahlentherapie durch eine Hormontherapie minimiert und dadurch die Prognose des Patienten durch das bessere Tumorstadium verbessert werden kann [96]. Bolla et al. befürworten neben der Hormontherapie begleitend zur Strahlentherapie sogar eine Weiterführung der Hormontherapie nach Abschluss der Strahlentherapie [99]. Die Wirksamkeit der Langzeit- oder Kurzzeitandrogenentzugstherapie parallel zur Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurde auch in den randomisierten RTOG- Studien (Radiation Therapy Oncology Group) 85- 31 und 86- 10 untersucht. In der Studie 85- 31 kam zur adjuvanten Langzeittherapie ein LHRH- Agonist, in der Studie 86- 10 zur neoadjuvanten Kurzzeittherapie ein LHRH- Agonist und Flutamid über 2 Monate vor und nach der Strahlentherapie zur Anwendung. Beide Studien zeigten eine deutlich verbesserte PSA- Rezidivfreiheit bei den kombiniert behandelten Patienten, wobei die Langzeittherapie bessere Ergebnisse bezüglich der PSA- Rezidivfreiheit aufweisen konnte [100]. Auch andere Arbeiten konnten den Vorteil einer frühzeitigen Androgen- Deprivation nachweisen [101, 102].

In der hier vorliegenden Studie erhielten 77,6 % der Patienten zusätzlich eine Hormontherapie. Da den Akten aber nicht der genaue Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Dauer der Einnahme entnommen werden konnte, war es nicht möglich einen Zusammenhang mit der PSA- Rezidivfreiheit oder dem Gesamtüberleben zu bilden. Auf eine weitergehende Analyse unserer Daten wurde daher verzichtet. Vergleicht man jedoch die Verteilung der Risikogruppen (~ 50% intermediäres/ hohes Risiko) mit dem Einsatz der endokrinen Therapie

bei unseren Patienten (77,6%) scheint die antihormonelle Therapie eher zu häufig zum Einsatz zu kommen.

4.2.5 Einfluss der Bestrahlungs- und Organvolumina

In der Radioonkologie ist man zum einen aufgrund der Kenntnis über die Dosis-Wirkungsbeziehung bestrebt, eine möglichst hohe Dosis im Zielvolumen zu applizieren, zum anderen ist man aber auch bestrebt die Toxizität in benachbarten Strukturen, wie in unserem Fall der Blase und des Rektums, in einem akzeptablen Rahmen zu halten. Folglich sollte das bestrahlte Volumen so genau und demzufolge so klein wie möglich konfiguriert werden, denn eine Hochdosisbestrahlung wird umso besser angenommen, je kleiner das Bestrahlungsfeld ist [108, 109]. Das Zielvolumen (PTV, planning target volume) erreichte in unserem Patientenkollektiv im Median eine Größe von 130 ml, das Blasenvolumen im Median eine Größe von 264 ml und das Rektumvolumen im Median eine Größe von 79 ml. Die mediane Dosis in der Blase erreichte 35,0 Gy, die Dosis im Rektum erreichte im Median 41,7 Gy. In unserer Studie konnte ein signifikanter Einfluss des $PTV \geq / < \text{Median}$ auf die biochemische Rezidivfreiheit Definition I nachgewiesen werden ($p = 0,04331$).

Kuban et al. konnten in einer Studie zeigen, dass nur 13% rektaler Nebenwirkungen bei einer Bestrahlung mit 70 Gy auftraten, wenn $\leq 26\%$ Rektumwand mit bestrahlt wurden. Bei $> 26\%$ bestrahlter Rektumwand traten dagegen zu 51% rektale Nebenwirkungen auf [49].

In einer Studie von Koper et al. wurden die konventionelle Simulator- geplante und die konformale 3- D- geplante Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich Nebenwirkungen miteinander verglichen. Obwohl sich die Dosis- Volumen- Histogramme für die Blase bei beiden Bestrahlungstechniken unterschieden, konnte kein signifikanter Unterschied für die akuten urogenitalen Nebenwirkungen gefunden werden [68]. In diversen anderen Studien wird von akuten rektalen Nebenwirkungen besonders ab Dosen von ≥ 35 Gy auf das Rektumvolumen berichtet [69, 103, 104]. Al- Abany und Mavroidis et al. berichten in ihren Studien ebenfalls von Zusammenhängen

zwischen rektaler Inkontinenz und höheren Bestrahlungsdosen, die auf ein bestimmtes Rektumvolumen gerichtet sind [105, 106]. Fiorino et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen DVH- Werten und rektalem Bluten zeigen. Dabei waren die V50- V65- Werte nach einer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten signifikant, nicht aber der mediane V70- Wert. Fiorino et al. fanden ebenfalls heraus, dass ein medianes Rektumvolumen < 55 ml signifikant für rektales Bluten war. Abschließend empfehlen sie, nicht mehr als 70 Gy auf maximal 25% der Rektumwand zu applizieren [107]. Storey et al. berichten auch von einem signifikanten Zusammenhang zwischen rektalen Nebenwirkungen und dem Rektum DVH V70 bei einer konformalen Bestrahlung von 78 Gy. Die Inzidenz der Grad II und Grad III Nebenwirkungen lagen in ihrer Studie bei 12 und 28% [69]. In der hier vorliegenden Studie zeigten sowohl das Rektumvolumen als auch das PTV-Volumen $\geq / < 130$ ml multivariat einen hoch signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit ($p=0,00052$). Im log rank Test zeigten die Kaplan Meier Kurven sowohl einen signifikanten Zusammenhang zwischen der PSA-Rezidivfreiheit Definition I und dem PTV (planning target volume) $\geq / < \text{Median}$ (p - Wert= 0,043), als auch zwischen der PSA- Rezidivfreiheit Definition I und dem Rektumvolumen $\geq / < \text{Median}$ ($p= 0,023$).

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Die perkutane Strahlentherapie zeigt im Vergleich zur radikalen Prostatektomie mittlerweile entsprechend gute Ergebnisse, wobei zum Erreichen einer akzeptablen Tumorkontrolle Gesamtdosen > 70 Gy appliziert werden müssen. Um dabei die Inzidenzraten akuter und chronischer Toxizitäten so gering wie möglich zu halten, ist es wichtig, umliegende Risikoorgane wie Blase und Rektum zu schonen.

In der hier vorliegenden Arbeit stand im Vordergrund die Frage, welche Auswirkung die Bestrahlungsgesamtdosis von 72 Gy auf die lokale Toxizität, die Überlebensrate und die Tumorrezidivhäufigkeit im Patientenkollektiv der Strahlenklinik der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe hat. Weiterhin stellten wir uns die Frage ob bestimmte Risikofaktoren Einfluss darauf nahmen. Gleichzeitig sollten anhand der Ergebnisse die Qualität und der Erfolg der Behandlung im Bereich der perkutanen Radiatio des Prostatakarzinoms im Vergleich mit Literaturdaten untersucht werden.

Patienten und Methoden: Es wurde in der hier vorliegenden Studie ein Kollektiv von 58 primär konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten im Alter von 50,8 bis 82,1 Jahren untersucht, von denen 45 Patienten zusätzlich eine (neo-) adjuvante Hormontherapie erhielten. Bis auf einen Patienten (69,2 Gy) erhielten alle Patienten eine Gesamtdosis von 72 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 44 Monaten. Die erforderlichen Daten wurden soweit möglich den Patientenakten entnommen. War ein Patient nicht mehr zur Nachkontrolle in der Strahlenklinik erschienen, wurden die behandelnden Urologen mittels eines einheitlichen Fragebogens zum Patienten befragt. Alle dadurch ermittelten Daten und Werte wurden anschließend mit dem Statistikprogramm „STATISTICA“ ausgewertet, wobei v.a. die akuten und chronischen Nebenwirkungen des Rektums und der Blase sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Rezidivfreiheit untersucht wurden.

Ergebnisse: Es traten insgesamt 6,9% Grad 0, 37,9% Grad 1, 51,8% Grad 2, 1,7% Grad 3 und 1,7% Grad 4 akute Nebenwirkungen auf. Die chronische urogenitale Gesamtoxizität betrug 45,3%, die chronische rektale Gesamtoxizität 33,3%. Nach der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico entfielen 48,3% auf die Low Risk Gruppe, 31,0% der Patienten auf die Intermediate Risk Gruppe und 20,7% der Patienten auf die High Risk Gruppe. 4 Jahre nach Ende der Bestrahlung kam es nach PSA- Rezidiv- Definition I (3 aufeinanderfolgende PSA- Wert- Anstiege) bei 22,8%, nach PSA- Rezidiv- Definition II (PSA- Nadir +2ng/ml) bei 7% und nach Definition III (neu begonnene adjuvante Hormontherapie) bei 22,1% der Patienten zu einem PSA- Rezidiv. Es zeigte sich insgesamt in der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen den PSA- Rezidiv- Definitionen I- III und der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico (p- Wert= 0,432; p= 0,166; p= 0,26). Dagegen zeigten sowohl das Rektumvolumen, die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico als auch das PTV- Volumen \geq /< 130ml multivariat einen hoch signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit (p=0,00052). Es verstarb kein Patient nach der Strahlentherapie. Im log- rank Test zeigten die Kaplan- Maier- Kurven desweiteren sowohl einen signifikanten Zusammenhang zwischen der PSA- Rezidiv- Definition I und dem Rektumvolumen \geq / < Median (p= 0,023) als auch zwischen der PSA- Rezidiv- Definition I und dem PTV \geq / < Median (p= 0,04331).

Schlussfolgerungen: Die in der hier vorliegenden Studie errechneten Inzidenzraten für die akute Nebenwirkungen entsprechen mit kleinen Abweichungen in etwa den in der Literatur angegebenen Daten. Dagegen sind die Inzidenzraten für die chronische Nebenwirkungen im Vergleich mit den in der Literatur angegeben Daten leicht bis moderat erhöht. Der Grund hierfür könnte im kleineren Patientenkollektiv, in der kürzeren Nachbeobachtungszeit, in der fehlenden Beobachtungsgleichheit bei retrospektiver Datenerhebung und in der teilweise niedrigeren Gesamtbestrahlungsdosis gesehen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der PSA- Rezidivfreiheit, der

verschieden Bestrahlungstechniken und- dosen sowie der unterschiedlichen Anwendung einer adjuvanten Hormontherapie, machte insgesamt der Vergleich mit anderen Studien Probleme. Dazu zählten auch die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten und die Fülle an verschiedenen Graduierungen zur Risikogruppeneinteilung, welche letztendlich die Retrospektivität der vorliegenden Arbeit schwächen. Mit Hilfe der multiplen Regression nach Cox konnten wir multivariat als hoch signifikante Prognosefaktoren das Rektumvolumen, die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico und das PTV-Volumen $\geq / < 130$ ml ermitteln. Das Ergebnis zum PTV kann jedoch auch ein zufälliges Ergebnis sein, da bei einem größeren Zielvolumen eine größere Sicherheit besteht, dass das komplett erkrankte Gewebe erfasst wird. Als unabhängige Prognosefaktoren konnten wir das Rektumvolumen $\geq / < \text{Median}$ und das PTV $\geq / < \text{Median}$ isolieren. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass sich in unserer Studie die Ergebnisse zum Einfluss des Rektumvolumens auf das ereignisfreie Überleben bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit konträr zu den in den in der Literatur angegebenen Ergebnissen verhalten. Der Grund hierfür könnte im kleinen Patientenkollektiv liegen und somit wird das Ergebnis bezogen auf eine größere Kohorte wahrscheinlich nicht zutreffend sein. Die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico hatte in unserer Studie als unabhängiger Prognosefaktor keinen signifikanten Einfluss auf das PSA- Rezidivfreie- Überleben der Definitionen I- III. Ein Grund hierfür könnte wiederum im kleinen Patientenkollektiv gesehen werden, da dieses zufällige Verteilungen begünstigt.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150:379-385.
- [2] Waterbor JW, Bueschen AJ: Prostate cancer screening. (United States) *Cancer Causes Control* 1995; 6:267-274.
- [3] Adams J: The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* (1853) 1:393.
- [4] Geschichte der Urologie– Von den Ursprüngen bis zur Renaissance; www.urologenportal.de, 08.04.2008.
- [5] Holstein AF: „Die männlichen Geschlechtsorgane“ aus Benninghoff Anatomie München, Wien, Baltimore, Fleischhauer K., Staubesand J., Zencker W., 14. Auflage (1985); 493- 497.
- [6] Moll KJ, Moll M: Die Prostata in Kurzlehrbuch Anatomie, 17. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2002; S.566- 567.
- [7] Lippert H: Lehrbuch der Anatomie, München, Wien, Baltimore: H Lippert, 4. Auflage (1996).
- [8] McNeal, MCNEAL JE: Normal histology of the prostate, in: *Am J Surg Pathol* 12 (1988), S. 619-633.
- [9] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M: Cancer statistics *CA Cancer J Clin* 51, 15-36, 2001.
- [10] Pienta KJ: Aetiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate, Campbell M.F., Retik A.B., Vaughan E.D. (Eds.) 7th edition *Campbell's Urology*, WB Saunders Company, Vol.3, 379-386, 1997.
- [11] Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974, 111: 58–64.
- [12] Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA: Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch- urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. *Pathologe* 6: 3-7, 1985 und *Urologe A* 24: 156-159.

- [13] de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM: Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer* 1986; 58: 985- 993.
- [14] Semjonow A: Schwierigkeiten bei der Interpretation des Prostata-spezifischen Antigens, aus: *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2002; Sonderheft 2: 52- 54.
- [15] Loughlin Kevin R, Fahlenkamp Dirk (Hrsg.): PSA- Prostata-spezifisches Antigen in Klinik und Praxis, 2004, S. 21, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin.
- [16] Reichl Ch, Bliem F, Böhm R, Dippelreiter A, Schramek P: Bestimmung von totalem und freiem PSA bei der Früh- Diagnostik des Prostatakarzinoms, aus: *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 1998; 5: 7- 12.
- [17] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
- [18] Graefen M, Huland H, Pientka L, Miller K, Rübber H: Serie Prostatakarzinom: Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung; *Dtsch Arztebl* 2004; 101(39): A-2619/ B-2206/ C-2217.
- [19] Bichler KH: Prostatakarzinom, aus: *Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung*. Programmed Verlag Frankfurt 1993; 18: 9–19.
- [20] Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients, *J Urol* 2002; 167: 528-534.
- [21] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Kaplan I, Berad CJ, Wein A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974.
- [22] Stuschke M, Budach V, Böhmer D: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(40): A-2690 / B-2264 / C-2173.
- [23] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A: Comparison of radiation side- effects of conformal

and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 267- 272.

- [24] Chodack GW: The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1766- 1768.
- [25] Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293.
- [26] Altwein JE, Wirth M, Ebert T: Primäre Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(5): A-255 / B-201 / C-189.
- [27] Budach V: Prostatakrebs: Gute Heilungschancen mit Bestrahlung. *Ärztezeitung online* 24.06.2008; <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/prostatakrebs/?sid=501061>
- [28] Hanks GE et al.: A ten year follow- up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 499-505.
- [29] Hanks GE, Krall JM, Martz KL et al.: The outcome of treatment of 313 patients with T-1 (UICC) prostate cancer treated with external beam irradiation. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 14: 243-248.
- [30] Ganswindt U, Belka C: Entscheidungskriterium Nebenwirkungen, Mit welchem Verfahren ist dem Patienten am besten gedient? *MMW-Fortschr Med* 2006; 44: 31-33.
- [31] Amies CJ, H Mameghan, A Rose, RJ Fischer: Testicular dosis in definitive radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 839–846.
- [32] Brandt AS, Lazica DA, Roth S: Tumornachsorge beim Prostatakarzinom: Die EAU- Guidelines als Grundlage für eine sinnvolle onkologische Nachsorge; *Blickpunkt der Mann* 2008; 6 (2): 8-13.
- [33] Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41
- [34] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H: 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-74.

- [35] Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines 2007. http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_prostate_Cancer_2007.pdf
- [36] Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1993; 72 (Suppl): 3888-3895.
- [37] Patel RR, Orton N, Tomé WA. et al.: Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 67: 285-294.
- [38] Wachter S, Gerstner N, Dorner D. et al.: The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 91-100.
- [39] Robert- Koch- Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) Berlin: Krebs in Deutschland 2005/ 2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, 2010.
- [40] Messer P.M, Schneider E, Blumstein N.M, Gottfried H.-W.. Stand der modernen Strahlentherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. *Kliniker* 2004; 33: 142-146
- [41] Nag S, Beyer D, Friedland J et al.: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799.
- [42] Wirth MP, Hermann T, Alken P et al.: Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 115-119
- [43] Nestle U; Kotzerke J: PTV- PET traced volume?. *Nuclearmedizin* 2009; 48: 127- 129.
- [44] Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Mack Roach, Bosch W, Cox JD: Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 706- 713.
- [45] Michalski JM, Winter K, Purdy JA: Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 735- 742.
- [46] Michalski JM, Winter K, Purdy JA; Wilder RB, Perez CA, Roach M, Parliament MB, Pollack A, Markoe AM, Harms W, Sandler HM, Cox JD:

Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 192-8.

- [47] Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD: Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 391-402.
- [48] Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA: Higher than standard radiation doses (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 567- 574.
- [49] Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, Rosen I: Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1260- 1268.
- [50] Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, Lebesque JV: Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 83-92.
- [51] Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-11.
- [52] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: December 12, 2003
- [53] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al.: Dose- response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomised phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006 May 1; 24: 1990-1996.
- [54] Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, et al.: Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2003 Feb; 66: 167-172.
- [55] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al.: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1; 53: 1097-1105.

- [56] Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. DGU, S3- Leitlinie Prostatakarzinom, Version 1,0; 2009: 69-73.
- [57] LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35: 17- 60
- [58] Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, Mc Kenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J: Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 59-67.
- [59] Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA. Late rectal toxicity: dose- volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1314- 1321.
- [60] Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, Peter RS, Schultheiss TE: Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 77-83.
- [61] Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA: Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 3-11.
- [62] Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA: Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 251-257.
- [63] Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, VanPutten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC: Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1151-1161.
- [64] Zelefsky MJ, Cowen DM, Fuks Z: Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 1999; 85: 2460-2468.
- [65] McCloskey SA, Ellerbroek NA, McCarthy L, Malcolm AW, Tao ML, Wollman RC, Rose CM: Treatment outcomes of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate carcinoma: A large community-based experience. *Cancer* 2004; 101: 2693-2700.
- [66] Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE: Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by

a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 71-77.

- [67] Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B: The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: Feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1056-1065.
- [68] Koper PCM, Stroom JC, Van Putten WL: Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 727-734.
- [69] Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I: Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 635-642.
- [70] Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL: Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005; 173: 797-802.
- [71] Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A: Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 929-943.
- [72] Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE: Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 845-849.
- [73] Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, Pisters LL: The prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 2001-2005.
- [74] Pickles T: Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1355-1359.
- [75] Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, Klein EA: PSA kinetics after prostate

brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 714-718.

- [76] Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ: Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1208–1217.
- [77] Zagars GK: Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 47–53.
- [78] Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH: Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 41-48.
- [79] Williams SG, Millar JL, Dally MJ, Sia S, Miles W, Duchesne GM: What defines intermediate-risk prostate cancer? Variability in published prognostic models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 11-18.
- [80] van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME, de Jong DJ, van der Vight LP, Kaanders JH, Leer JW, Visser AG: Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 799–811.
- [81] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M: A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1431-1436.
- [82] Sanghani MV, Ching J, Schultz D, Cormack R, Loffredo M, McMahon E, Beard C, D'Amico AV: Impact on rectal dose from the use of a prostate immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy. *Urol Oncol* 2004; 22: 165-168.
- [83] Wachter S, Gerstner N, Dörner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Pötter R: The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 91-100.
- [84] Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T: Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 823-832.
- [85] Hurwitz MD, Schnieder L, Manola J, Beard CJ, Kaplan ID, D'Amico AV: Lack of radiation dose response for patients with low- risk clinically

localized prostate cancer: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1106-1110.

- [86] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33.
- [87] Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatrman ESS, Skwarchuk MW, Schlegel W, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC: Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after threedimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63: 11–26.
- [88] Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M, Cancer care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group: The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 239–250.
- [89] Cheung R, Tucker SL, Dong L, Kuban D: Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1234–1240.
- [90] Nguyen KH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A: Does short-term androgen deprivation substitute for radiation dose in the treatment of high-risk prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 377–383.
- [91] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Kee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876–881.
- [92] Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? *Cancer* 2004; 100: 1283-1292.
- [93] Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G: Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1048-1055.

- [94] D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW: Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 284: 1280-1283.
- [95] Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Lee WR, Coia LR: Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 325-330.
- [96] Pilepich MV, Krall JM, Ai SM, John MJ, Doggett RLS, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Caplan R, Cox JD, Soloway MD: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616-623.
- [97] Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-1911.
- [98] Davis-Johns T, Reddy C, Kupelian P: Localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 170.
- [99] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
- [100] Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M: Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term, adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 947-956.
- [101] Medical Research Council Prostate Cancer Working Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246.
- [102] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-1788.

- [103] Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel - Larsen T, Dahl O: Acute morbidity related to treatment volume during 3D - conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004, 71: 43-53.
- [104] Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT 3rd: Dose - volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 64: 209-214.
- [105] al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, Lind B, Mavroidis P, Wersall P, Lind H, Qvanta E, Steineck G: Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1035-1044.
- [106] Mavroidis P, Al-Abany M, Helgason AR, Agren Cronqvist AK, Wersall P, Lind H, Qvanta E, Theodorou K, Kappas C, Lind BK, Steineck G, Brahme A: Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer radiobiological study of 65 consecutive patients. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 293-306.
- [107] Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G et al.: Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002; 64: 1-12.
- [108] Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt M, Epstein B: Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 25-29.
- [109] Kutcher GJ and Burman C: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1623-1630.
- [110] Demanes D, Rodriguez R, Schour L, Brandt D, Altieri G: High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1306-1316.
- [111] Robert- Koch- Institut (Hrsg.): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010; RKI, Berlin.
- [112] Stroom, J, Koper P, Korevaar G, van Os M, Janssen M, de Boer H, Levendag P, Heijmen B: Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol* 1999; 51: 237-248.

- [113] Weber DC, Nouet P, Rouzaud M, Miralbell R: Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 365-371.

7 Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Claßen, der mich die ganze Zeit über unterstützt hat und mir auch immer mit Tat und Rat zur Seite stand. Vielen Dank für die treue Unterstützung und die vielen Denkanstöße.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und Steffen, die immer für mich da sind und mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation aufgemuntert haben.

8 Anhang

Fragebogen

Dieser Fragebogen dient zur Erfassung der Komplikationen durch Bestrahlung eines Prostatakarzinoms

Persönliche Daten des Patienten:

Name:	
Vorname:	
Geburtsdatum:	
Datum Strahlentherapie:	

Status des Patienten:

Datum letzte Untersuchung: _____

	ja	nein
Der Patient lebt ohne Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Patient lebt mit Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Patient ist mit bekanntem Rezidiv verstorben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Patient ist am Rezidiv verstorben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Patient ist an den Komplikationen der Strahlentherapie verstorben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Todesdatum: _____ Todesursache: _____

Rezidiv:

Wenn ein Rezidiv aufgetreten ist, bitte nähere Angaben:

	ja	nein
Rezidiv, da 3 aufeinander folgende PSA- Anstiege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv, da PSA- Nadir + 2 ng/ ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv, da Fernmetastasen aufgetreten sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neu begonnene Antihormontherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Datum des PSA- Rezidivs:	
Datum neu begonnene Antihormontherapie:	
Datum Fernmetastasen:	

PSA- Wert letzte Messung: _____

Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung:

Grad	0	1	2	3	4	5
	keine	Rektales Unbehagen, Intervention nicht indiziert	Medizinische Intervention indiziert	Stuhlinkontinenz / andere Symptome, OP indiziert	Lebensbedrohl. Konsequenzen, wie z.B. Perforation	Tod
Chronische Proktitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	< 4Stühle/d	4-6 Stühle/d	>7 Stühle/d	lebensbedrohlich	Tod
Chronische Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	gelegentlich Einlagen erforderlich	täglich Einlagen erforderlich	Operative Intervention indiziert	Dauerhafte Umleitung des Darms indiziert	----
Chronische Stuhlinkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	geringer Schmerz/Brennen -> keine Therapie	Mäßige Schmerz/Brennen -> Therapie	Starke Schmerz/Brennen -> Medik. helfen nicht	----	----

Chronische Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	keine Intervention	Spasmolytika indiziert	Narkotika indiziert	Operative Intervention	----
Chronische Blasen- spasmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	gelegentlich	spontan, Einlagen erforderlich	Intervention indiziert	Operative Intervention	----
Chronische Harninkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	> 2x als normal	> 2x als normal aber < als stündlich	> 1x pro Stunde, Katheter indiziert	----	----
Harnfrequenz /Nykturie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Zeitraum des Auftretens:

	Datum des Auftretens:	Hält an:	
Proktitis		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Diarrhoe		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Stuhlinkontinenz		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Dysurie		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Blasenspasmen Harninkontinenz		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Harnfrequenz/ Nykturie		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein