

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische
Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München

Analyse der Verträglichkeit der 3-Dimensional Konformalen Strahlentherapie von
Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom im
Vergleich zur Helikalen Tomotherapie anhand von klinischen Nebenwirkungen unter
Berücksichtigung der jeweiligen Dosis-Volumen-Histogramme
(Direktorin: Prof. Dr. St. E. Combs)

Jonas Putzhammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. H. Geinitz
2. Prof. Dr. St. E. Combs

Die Dissertation wurde am 19.08.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	2
1.2	Ätiologie des Prostatakarzinoms	2
1.3	Manifestationen des PCA.....	3
1.4	Histologie	3
1.4.1	Histologische Klassifizierung.....	3
1.4.2	Gleason-Score	4
1.5	Klassifikation	5
1.5.1	TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.....	5
1.5.2	Grading nach WHO.....	6
1.6	Metastasierung.....	7
1.7	Klinische Symptomatik	7
1.8	Prostata-spezifisches Antigen.....	8
1.9	Optionen der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	8
1.10	Active Surveillance und Watchful Waiting	10
1.11	Dosis-Volumen-Histogramme in der Strahlentherapie	11
1.12	Problemstellung	12
2	Patienten und Methoden	14
2.1	Patientengut.....	14
2.2	Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.....	14
2.2.1	Verfahren der 3-dimensionalen konformalen Strahlentherapie	14
2.2.2	Verfahren der Tomotherapie	15
2.2.3	Behandlungsplanung der 3D-CRT	15
2.2.4	Behandlungsplanung der HT	15
2.2.5	Vorgehensweise bei der Applikation der Strahlendosis mittels 3D-CRT	16
2.2.6	Vorgehensweise bei der Applikation der Strahlendosis mittels HT	17

2.3	Eigenschaften der auftretenden Adverse Events	17
2.3.1	Einteilung und Klassifikation der Adverse Events	17
2.3.2	Allgemeine Einteilung der Toxizitätskriterien nach CTCAE	17
2.3.3	Einstufung urogenitaler (Genitourinary, GU) Adverse Events	18
2.3.3.1	Einstufung Miktionsfrequenz tagsüber	18
2.3.3.2	Einstufung Nykturie (nicht klassifiziert durch die CTCAE)	18
2.3.3.3	Einstufung Harninkontinenz mit eingebundener Urgesymptomatik	20
2.3.3.4	Einstufung Harnverhalt	20
2.3.3.5	Einstufung Urogenitale Schmerzen und Algurie	21
2.3.3.6	Einstufung Hämaturie	21
2.3.4	Einstufung gastrointestinaler (Gastrointestinal, GI) Adverse Events	22
2.3.4.1	Einstufung Kolitis oder Beimengung von Blut oder Schleim	22
2.3.4.2	Einstufung Diarrhö oder Erhöhung der Stuhlfrequenz und Urgesymptomatik zum Stuhlgang	22
2.3.4.3	Einstufung Obstipation	23
2.4	Gewinnung und Erfassung der Daten zu den Adverse Events	23
2.5	Gewinnung der Daten zu den Bestrahlungsplänen und der Dosis- Volumen-Histogramme	24
2.6	Statistische Beurteilung	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Patienten Tomotherapie	26
3.2	Patienten 3D-CRT	26
3.3	Die Dosis-Volumen-Histogramme	28
3.3.1	Graphische und tabellarische Gegenüberstellung der einzelnen Dosis- Volumen-Histogramme	28
3.4	Toxizitäten	36
3.4.1	Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen unterschiedlicher Grade	36

3.4.2	Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen \geq Grad 2 nach Therapieschema und Beobachtungszeiträumen	37
3.4.2.1	Häufigkeit von Proktitis, Diarrhö, Obstipation sowie Stuhlinkontinenz \geq Grad 2 zusammengefasst als gastrointestinale Adverse Events.....	37
3.4.2.2	Häufigkeit von Miktionsfrequenz tagsüber, Nykturie, Harninkontinenz, Harnverhalt, Algurie und Hämaturie \geq Grad 2 zusammengefasst als urogenitale Adverse Events.	38
3.4.2.3	Häufigkeit von Proktitis \geq Grad 2.....	39
3.4.2.4	Häufigkeit von Diarrhö \geq Grad 2.....	40
3.4.2.5	Häufigkeit von Obstipation \geq Grad 2	41
3.4.2.6	Häufigkeit von Stuhlinkontinenz \geq Grad 2	42
3.4.2.7	Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber \geq Grad 2.....	43
3.4.2.8	Auftreten von Nykturie \geq Grad 2.....	44
3.4.2.9	Auftreten von Harninkontinenz \geq Grad 2	45
3.4.2.10	Auftreten von Harnverhalt \geq Grad 2	46
3.4.2.11	Auftreten von Algurie \geq Grad 2.....	47
3.4.2.12	Auftreten von Hämaturie \geq Grad 2	48
3.5	Korrelation der Toxizitäten mit den Dosis-Volumen-Histogrammen	48
4	Diskussion.....	52
4.1	Schwierigkeiten bei der Datenerhebung	52
4.2	Akuttoxizität.....	53
4.3	Spättoxizität	55
4.4	Dosis-Volumen-Histogramme	58
4.5	Kritische Wertung und Schlussfolgerung	62
5	Zusammenfassung.....	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang	70
7.1	Abbildungsverzeichnis	70

7.2	Tabellenverzeichnis	70
7.3	Fragebogen.....	72
7.4	Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

12M	Nachbeobachtungszeitraum Monat 6 bis 12
24M	Nachbeobachtungszeitraum Monat 18 bis 24
3D-CRT	3-dimensionale konformale Radiotherapie
AE	Adverse Events
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BV	Boostvolumen
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
GI	Gastrointestinal
GTV	Gross Tumor Volume, sichtbarer Tumor
GU	Urogenital (Genitourinary)
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate-Brachytherapie
HT	Helikale Tomotherapie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
IGRT	Image Guided Radiotherapy
LDR	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
MLC	Multileafkollimator
OAR	Organs at Risk
OTP	Oncentra Treatment Planning
PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
ROI	Region of Interest
RP	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Treatment Oncology Group
SIB	Simultan Integrierter Boost
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Einleitung

Trotz deutlicher Diskrepanz der Inzidenz zwischen ethnischen Gruppen und geographischen Gegebenheiten, hat sich das Prostatakarzinom (PCA) über ethnische Grenzen hinweg in den letzten Jahrzehnten zu einem der dominierenden Malignome des Mannes entwickelt. Die steigende Lebenserwartung dürfte diese Tendenz noch fortsetzen [21]. Ermöglicht wurde diese Entwicklung im Wesentlichen durch die hohe Prävalenz des PCA sowie die Entdeckung und klinische Anwendung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Früherkennung. Maßgebliche Besonderheit des PCA, ist die Existenz von Karzinomen die diagnostiziert werden können, jedoch im Verlauf keinen Einfluss auf die Lebenserwartung des Trägers haben, sogenannte klinisch insignifikante Karzinome [41]. In zahlreichen Fällen wecken die geringe Ausdehnung, die Nebenwirkungen und die mit der Behandlung verbundenen Komplikationen des Prostatakarzinoms erhebliche Bedenken gegen den klinischen Wert einer Behandlung.

Für Patienten mit einem auf die Prostata beschränkten Karzinom umfassen die standardmäßigen Therapieoptionen radikale Prostatektomie (RP), Strahlentherapie (RT) (perkutane Strahlentherapie und / oder Brachytherapie) und „Active Surveillance“. Überschreitet der Tumor die Prostata-Kapsel, infiltriert er die Samenblasen oder sind Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachweisbar, kann die definitive lokale Therapie mit einer adjuvanter Radiotherapie oder mit systemischer Hormontherapie kombiniert werden. Als wesentliche Faktoren bei der Wahl der Behandlung für den einzelnen Patienten agieren die Ausdehnung des Karzinoms, das Alter des Patienten, und das Vorhandensein oder Fehlen signifikanter Komorbidität.

Innerhalb der therapeutischen Option perkutane Strahlentherapie für klinisch lokalisierten Prostatakrebs werden hier die 3-dimensionale konformale Strahlentherapie (3D-CRT) und die helikale Tomotherapie (HT) anhand zweier Patientengruppen im Hinblick auf Beeinträchtigung der Funktion des jeweiligen Risikoorgans „Organ at Risk“ (OAR), Blase und Rektum untersucht. Zugrunde liegen die jeweiligen Dosis-Volumen-Histogramme (DVH), die Akuttoxizität und Spättoxizität (Adverse Events, AE akut, AE spät).

1.1 Epidemiologie

Das PCA ist das Karzinom mit der höchsten Inzidenz und zweithöchsten Mortalität in der männlichen Bevölkerung in Deutschland. Im Jahre 2004 wurden 58.500 Neuerkrankungen erfasst. Seit 1980 (17.000 Fälle) und 1990 (29.000) konnte ein stetiger Anstieg dieser Zahlen beobachtet werden. Dies entspricht einer Erkrankungsrate von 116 Männern je 100.000. Durch Krebserkrankungen der Prostata registrierte Todesfälle zählten 2004 11.135. Die Entwicklung der Mortalität verzeichnete dabei von 1980 bis 1990 einen Anstieg um 10 %, in der Folge einen Rückgang um 20 % bis 2004. Damit einher geht eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % (1980) auf 87 % (2004) [40]. Epidemiologisch auffällig ist die unterschiedliche Inzidenz des PCA zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen, sowohl innerhalb geographisch definierter Gruppen, als auch in unterschiedlichen Regionen der Welt. So zeigt der Vergleich von der niedrigsten und der höchsten Inzidenz Abweichungen um den Faktor 40. In einem Beobachtungszeitraum von 1988 bis 2002 stehen z.B. den altersadjustierten Raten in der US-Bevölkerung von 140/100.000 jene von 4/100.000 in China gegenüber. Aber auch innerhalb Europas findet man deutliche Unterschiede. So ist z.B. die Inzidenz in Schweden und Norwegen in etwa doppelt so hoch wie der EU-weite Durchschnitt. Spanien, England und Italien verhalten sich diesbezüglich hingegen unterdurchschnittlich [21]. Das PCA ist mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Malignom des älteren Mannes. Lediglich 0,1 % beträgt das Risiko eines 40-jährigen Mannes in den folgenden 10 Lebensjahren an einem PCA zu erkranken. Bei den 70-jährigen ist das 10-jahres Erkrankungsrisiko bereits um das 60-fache auf einen Wert von 6 % angestiegen [39].

1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Obwohl der dramatische Anstieg der Inzidenz des PCA bei Migranten, die von Ländern mit niedriger Prävalenz in Länder mit hoher Prävalenz umsiedeln, einen Einfluss von Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten und veränderter körperlicher Aktivität und deren Folgen nahe legt, so gibt es nur wenig etablierte Risikofaktoren [20] [50] [24]. Alter, Ethnizität (s.o.) und positive Familienanamnese sind hier zu nennen [3]. Das Bild in der Literatur in Bezug auf Einflussgrößen von

Inzidenz, Mortalität und Progression des PCA ist uneinheitlich.

In der Diskussion stehen ferner genetische und endokrine Faktoren, Infektionen sowie Toxine. Bei 15 % der an PCA erkrankten Männer ist ein Verwandter ersten Grades mit der gleichen Erkrankung zu finden, in der Normalbevölkerung lediglich bei 8 %. Söhne von PCA Patienten erkranken in ihrem Leben zwei- bis dreimal so häufig. Bei Brust- oder Darmkrebs ist die erbliche Komponente jedoch bei weitem höher. Zudem ist eine signifikante Assoziation von erhöhtem Serumtestosteron zur Prostatakarzinominzidenz vorhanden [15]. Daten zur Unterstützung einer infektiösen Genese an der Prostatakarzinomentstehung liegen in einer erhöhten Prostatakarzinominzidenz bei Männern, die sexuell übertragbare Erkrankungen wie z.B. Syphilis oder Gonorrhö in der Anamnese aufweisen [43]. Als Toxin kommt eventuell Zink bei überhöhter Einnahme in Form von Nahrungsergänzungsmitteln eine besondere Bedeutung zu [27].

1.3 Manifestationen des PCA

Infiltratives Wachstum und Metastasierung sprechen für die Malignität des PCA.

Es werden vier pathologische Formen unterschieden:

Das latente PCA: Wird erst in einer Obduktion entdeckt. Die Todesursache ist nicht darauf zurück zu führen.

Das inzidentelle PC: Wird nebenbefundlich bei der histologischen Untersuchung bei bis zu 20 % Patienten entdeckt, die ursächlich aufgrund einer Prostatahyperplasie operiert wurden. Klinisch oder diagnostisch tritt es vorher nicht in Erscheinung.

Das okkulte PCA: Die Erkrankung wird erst durch seine Metastasen klinisch apparent. Manchmal wird es sogar zunächst als „Carzinoma of unknown Primary“ klassifiziert.

Das klinische PCA: Befindet sich im Stadium T2-T4, ist klinisch auffällig und durch die gängigen Untersuchungsmethoden nachweisbar.

1.4 Histologie

1.4.1 Histologische Klassifizierung

Prostatakarzinome sind zu über 95 % Adenokarzinome. Andere seltene sind Plattenepithelkarzinome, Transitionalzellkarzinome, sehr selten Karzinosarkome.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet weiter:

- Adenokarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Übergangszellkarzinom
- Basalzellkarzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- muzinöses Adenokarzinom
- adenosquamöses Karzinom
- kleinzelliges (neuroendokrines) Karzinom

Zwei Drittel der PCA entstehen in der peripheren Zone, ein Viertel in der Übergangszone, der sogenannten Transitionalzone, und nur ein geringer Prozentsatz in der zentralen Zone der Drüse. Die dadurch bedingte späte Kompression der Urethra erklärt die geringe Symptomatik zu Beginn der Krankheit. Nach jüngeren Erkenntnissen haben die meisten Malignome die Tendenz, multifokal und unabhängig voneinander zu wachsen [6].

1.4.2 Gleason-Score

Grundlage für die Ermittlung des histologischen Gradings nach Gleason stellen die ungleichartigen Wachstumsmuster dar. Diese können entweder eine sehr gut (Gleason-Grad 1) oder sehr niedrig (Gleason-Grad 5) differenzierte Form annehmen. Liegt nur ein einziges histologisches Erscheinungsmuster vor, dann handelt es sich um ein uniformes PCA, meist jedoch liegt Heterogenität vor. Auf dem Boden der genannten unterschiedlichen Wachstumsmuster erfolgt das histologische Grading mithilfe des Gleason-Scores. Hierbei werden das häufigste und das zweithäufigste Wachstumsmuster unabhängig voneinander numerisch klassifiziert und zu einer Summe zwischen 2 und 10 addiert. Dieses Grading korreliert mit dem klinischen Verlauf [5].

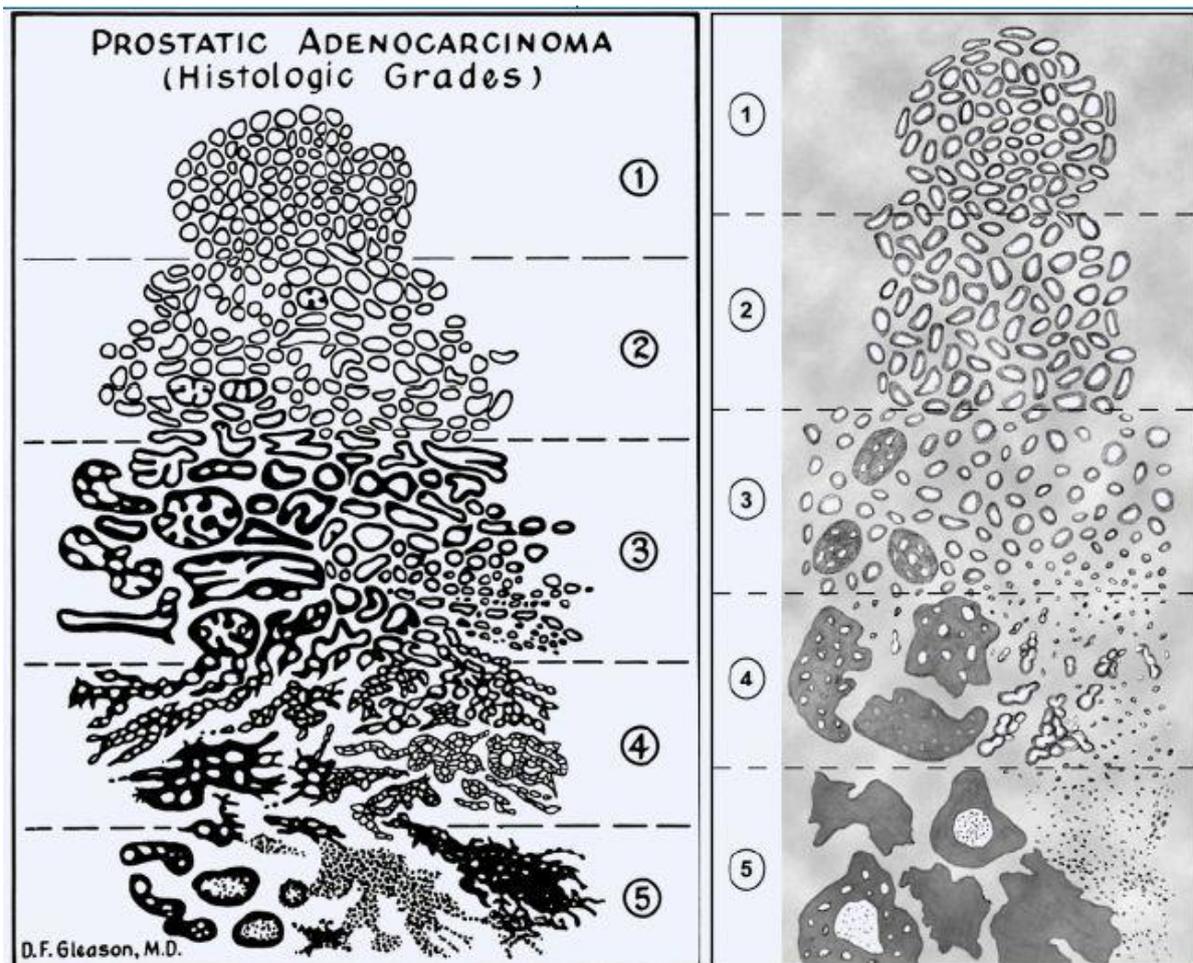


Abb. 1: Konventionelles (li.) und modifiziertes (re.) Gleason-Grading-System [17].

1.5 Klassifikation

1.5.1 TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Das am weitesten verbreitete System für die Klassifizierung des PCA ist das sogenannte TNM-System der International Union Against Cancer (UICC). Es beschreibt das Ausmaß des Primärtumors (T-Stadium), das Fehlen oder Vorhandensein einer Ausbreitung in die nahe gelegenen Lymphknoten (N-Stadium), und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium). Es wird zwischen einer klinischen Stadieneinteilung (cTNM) auf Basis der digital rektalen Untersuchung, des PSA-wertes und bildgebender Verfahren sowie einer pathologischen Klassifizierung (pTNM) anhand des endgültigen histologischen Befundes des Prostatektomiepräparates unterschieden. Aus diesem Staging lassen sich Therapiestrategien oder prognostische Aussagen ableiten.

Stadium	Beurteilung des Primärtumors
TX	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
N	Beurteilung der regionären Lymphknoten
NX	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M	Beurteilung der Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation [14]

1.5.2 Grading nach WHO

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad der Tumorzellen des PC, d. h. das Ausmaß, mit dem sie von den normalen Zellen abweichen. G1 Karzinome sind gut differenzierte PCA mit hoher Übereinstimmung zum gesunden Prostatagewebe. Im Gegensatz dazu werden G4 PCA als entdifferenziert und G3 PCA als schlecht oder wenig differenziert bezeichnet und zeigen eine starke Abweichung vom gesunden Zellbild. Mäßige Differenzierung liegt dazwischen und entspricht einem

G2 Karzinom. Das Grading lässt einen Schluss auf Prognose und Therapie des PCA zu.

1.6 Metastasierung

Ein PCA metastasiert in der Regel erst lymphogen, später auch hämatogen. Ersteres erfolgt üblicherweise zunächst in obturatorische Lymphknoten, welche auch als Sentinel-Lymphknoten gelten. Darauf folgen Lymphknoten des kleinen Beckens und inguinale Lymphknoten, sowie die entlang der Iliakalgefäße und der Aorta. Von den entfernteren Lymphknoten werden darauffolgend die mediastinalen und supraklavikulären befallen. Die hämatogene Aussaat erfolgt bevorzugt in das knöcherne Skelett, und tritt dort zu 85 % in Form von osteoblastischen Metastasen auf. Die häufigsten Lokalisationen hierfür befinden sich in der Lendenwirbelsäule, dem proximalen Femur und dem Becken. Weniger oft werden thorakale Wirbelsäule, knöcherner Thorax, Schädel oder Humerus befallen. Selten finden sich Metastasen in Leber oder Lunge [49].

1.7 Klinische Symptomatik

Seit der Einführung des flächendeckenden PSA-Screenings werden PCA meist in einem klinisch inapparenten Stadium diagnostiziert. Das heißt aber auch, dass Diagnosen gestellt werden, die unter Umständen für den Patienten aufgrund seines Alters keine Bedeutung mehr haben. Symptome wie erhöhter Harndrang, Nykturie, Harnverhalt, Nachträufeln existieren beim PCA, ihr Auftreten beschränkt sich jedoch in der Regel auf fortgeschrittenere Stadien [47]. Diese Symptome zeigen sich gleichermaßen bei der benignen Prostatahyperplasie, und sind dort wahrscheinlicher. Neu aufgetretene Erektionsstörungen stehen immer im Verdacht Symptom eines PCA zu sein, da es in benachbartes Gewebe übergreift und dort Nervenbahnen der erektilen Funktion beeinträchtigen kann. Hämaturie und Hämatospermie sind unüblich, sollten jedoch als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden [7]. Ein kleiner Prozentsatz der Männer stellt sich mit metastatischen Beschwerden, wie zum Beispiel Knochenschmerzen, vor.

1.8 Prostata-spezifisches Antigen

Das PSA ist ein Glykoprotein, das sowohl von normalem als auch von neoplastischem Prostatagewebe produziert wird [48]. Es ist der am weitesten verbreitete Tumormarker zur Diagnose des Prostatakarzinoms, wenngleich die Serumkonzentration durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden kann. Dies kann pharmakologisch (Finasteride, LHRH-Analoga, Antiandrogene), durch prostatistische Erkrankungen (akute/chronische Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie, Harnverhaltung), oder aufgrund von urologischer Manipulation (Prostatastanzbiopsie, digital-rektale Untersuchung) geschehen.

Der Absolutwert lässt Schlüsse auf das Ausmaß des Prostatakarzinoms zu und dient einer Abschätzung des Ansprechverhaltens auf die Behandlung des Prostatakarzinoms [37].

1.9 Optionen der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Als potentiell kurative, strahlentherapeutische Optionen des lokalisierten, nicht metastasierten PCA stehen perkutane und brachytherapeutische Verfahren, bzw. eine Kombination beider als Mittel der Wahl zur Verfügung [26].

Hierbei finden ionisierende Strahlen zur lokalen Tumorbekämpfung Einsatz. Höhere Dosis verspricht höhere lokale Kontrolle, geht aber auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Nebenwirkungen einher [11]. Nebenwirkungen werden durch die „Common Terminology Criterias“ als Adverse Events (AE) bezeichnet, und als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Ereignis definiert, das möglicherweise mit oder ohne Zusammenhang zu der Behandlung oder vorgenommenen Prozedur besteht. Dazu gehören sowohl urogenitale als auch gastrointestinale Beschwerden. Einzelne Symptome werden ausführlich im Teil „Eigenschaften der auftretenden Adverse Events“ beschrieben.

Bei der perkutanen Strahlentherapie wird Photonenstrahlung mit Hilfe eines Linearbeschleunigers aus einer Entfernung von 80-100 cm auf das Zielvolumen gerichtet. Das Standardverfahren hierfür ist derzeit die dreidimensionale konformale Strahlentherapie (3D-CRT). Dabei liegt das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) im Schnittbereich der aus unterschiedlichen Richtungen applizierten Strahlung. Im Abschnitt 2.2.3 „Behandlungsplanung“ wird die exakte Definition und Konturierung beschrieben. Eine gemeinsame Grundlage für die Benennung und

Definition von in der Strahlentherapie gängigen Organ- und Strukturvolumina bilden der Report Nummer 50 der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50) [22] (Tabelle 2).

GTV	Gross Tumor Volume	Das Volumen des makroskopisch sichtbaren bzw. klinisch nachweisbaren Tumorgewebes; Es beinhaltet: Primärtumor, Lymphknoten, Metastasen
CTV	Clinical Target Volume	Das zur Bestrahlung bestimmte Gewebevolumen welches das GTV als auch weiteres, klinisch gefährdetes Gewebe enthält (z.B. Lymphknoten, mikroskopisch befallenes Gewebe)
PTV	Planning Target Volume	Das tatsächlich geplante Zielvolumen, das über das CTV hinaus Säume zur Abdeckung aller geometrischen Verschiebungen enthält, um das Erreichen der verschriebenen Dosis im CTV zu gewährleisten.

Tabelle 2: Verwendete Volumendefinitionen nach ICRU 50

Bei der 3D-CRT erlaubt die Verwendung von Multileafkollimatoren (MLC) eine Modellierung der Strahlung entsprechend der den Konturen des PTV. Ein moderneres Verfahren stellt die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) dar. Hierbei wird zusätzlich zur Konturmodulation die Strahlenintensität innerhalb der in Segmente geteilten Gesamtfläche angepasst und variiert. Dies ermöglicht die Bestrahlung komplex geformter PTV, bzw. eine bessere Schonung dem PTV nahe lokalisierter Risikoorgane (Organs at Risk, OAR), bei allerdings erheblich höherem Planungsaufwand.

Eine weitere Präzisierung der Strahlentherapie des PCA wird durch Image Guided Radiotherapy (IGRT) versucht. Dabei wird innerhalb einer Behandlung mitunter wiederholt ein bildgebendes Verfahren zur Positionierung von Patienten- und Organen hinsichtlich des ursprünglichen Behandlungsplanes angewendet. Hierfür wird beispielsweise die Kegelstrahl-Computertomographie (Cone beam computed

tomography, CBCT) eingesetzt, aber auch Kilovolt Röntgenaufnahmen oder Megavolt Bildgebung findet hierbei Verwendung.

Ein neuartiges in der Strahlentherapie eingesetztes Verfahren der IMRT ist die helikale Tomotherapie (HT). Dabei kommt eine sich um die Längsachse rotierende Strahlenquelle unter kontinuierlichem Tischvorschub zum Einsatz, wodurch eine spiralförmige Bestrahlung des Zielvolumens erreicht wird. Ein leistungsfähiger, binärer MLC, ermöglicht eine Unterteilung des Bestrahlungsfeldes in 64 Einzelfelder. Es wird aus bis zu 51 verschiedenen Winkeln bestrahlt, wodurch sich eine hochpräzise Dosisverschreibung, bis hin zu konkaven oder geteilten PTV, erreichen lässt.

Präzision und Konformalität ist dabei für den Therapieerfolg sowie die Erhaltung von Lebensqualität von entscheidender Bedeutung. Gesamtdosen von 70-78 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy scheinen im Rahmen einer 3D-CRT ein gutes therapeutisches Ergebnis bei einer geringen Rate von Nebenwirkungen zu liefern [25, 35, 36, 52].

Die Brachytherapie stellt im Gegensatz zu den externen Verfahren eine Methode zur internen Strahlentherapie aus kurzer Distanz mit stark begrenzter Ausbreitung dar. Dazu wird eine Strahlenquelle meist innerhalb des Tumors platziert. Es wird die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR) von der Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR) unterschieden. Bei der HDR liegt die Strahlenabgabe des Implantats meist über 12 Gy/h, bei der LDR bis 2 Gy/h. Der Verbleib der Strahlenquelle unterscheidet sich individuell nach Tumorgröße und -lokalisierung. Eine perkutane Aufsättigung der Dosis ist gängige Praxis, wenn auch nicht die Regel [2].

Zwischen allen genannten Therapieoptionen gibt es hinsichtlich der rezidivfreien Überlebensraten derzeit keine Studien die eine Priorisierung eines bestimmten Verfahrens erlauben würde. Die Indikation zur Behandlung mit einer dieser Methoden ist abhängig vom jeweiligen Risikoprofil des einzelnen Patienten, und sollte individuell abgestimmt werden.

1.10 Active Surveillance und Watchful Waiting

Patienten mit Low-Risk PCA (s. Tabelle 3) sollten stets auch über die Möglichkeit der „Active Surveillance“ aufgeklärt werden. Das bedeutet gewissermaßen ein kontrolliertes Beobachten, wobei eine Therapieoption ggf. zu einem späteren

Zeitpunkt gezogen wird. Dazu sollte ein Tumornachweis in 2 oder weniger Stenzen vorliegen, und weniger als 50 % der Stanze von Tumor befallen sein. Dabei wird zunächst 3-monatlich eine PSA-Kontrolle durchgeführt. Bei Wert-Stabilität über zwei Jahre vergrößern sich die Bestimmungsintervalle auf 6 Monate. Für Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren kommt auch ein „Watchful Waiting“ in Frage [44] [26] [45], bei dem eine palliative Behandlung aufgenommen wird, sobald ein klinisches Fortschreiten der Erkrankung dies notwendig macht.

1.11 Dosis-Volumen-Histogramme in der Strahlentherapie

Bei Abschluss der Bestrahlungsplanung wird für jedes konturierte Organ ein kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) erstellt. Es stellt einen Mindestwert Strahlendosis an Gy einem Gewebenvolumen in % gegenüber. Die Bezeichnung lautet beispielsweise V50 oder V70 für den prozentualen Anteil eines Organs, der mindestens 50 Gy oder 70 Gy Dosis erhält. Für diese Arbeit wurde an der y-Achse das relative Organvolumen in Prozent angetragen, welcher den an der x-Achse zugehörigen, kumulativen Strahlenwert in Gray (Gy) als Dosis erhalten hat. So lässt sich an der x-Achse des Histogramms für den rechten Hüftkopf ein V50-Wert von 27,55 % ablesen (s. auch Tabelle 17).

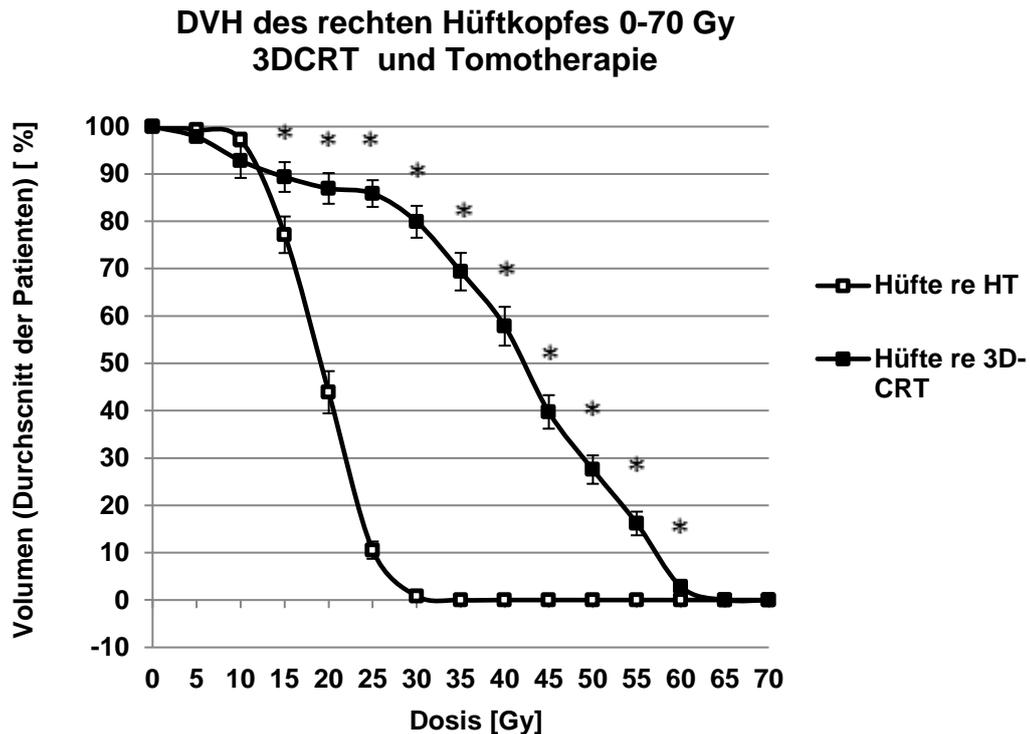


Abb. 2: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne des Hüftkopfes mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

1.12 Problemstellung

Die externe Strahlentherapie nimmt in der Behandlung des lokalisierten PCA eine etablierte Rolle ein. Da biochemische Rezidive bei Patienten mit PCA mit niedrigem Risikoprofil innerhalb eines 10 Jahreszeitraums, bei konventioneller externer Strahlentherapie noch über 30 % liegen, werden unterschiedliche Strategien verfolgt, um den Behandlungserfolg weiter zu verbessern [54]. Darunter finden sich neoadjuvante Hormontherapie und die Erhöhung der dem Primärtumor verabreichten Dosis. Mehrere Studien zeigen eine verlängerte Freiheit von biochemischen Rezidiven bei Patienten, die mit Dosen > 70 Gy bestrahlt wurden [34, 36, 55]. Durch den Einsatz von konformalen Bestrahlungstechniken bot sich die Möglichkeit Dosisescalationen mit Gesamtdosen von über 70 Gy durchzuführen, ohne eine Häufung schwerwiegender Spätkomplikationen in Kauf nehmen zu müssen [10, 11, 55]. Die Möglichkeit die Rate an die Dosis weiter anzuheben bot sich mit der Einführung der IMRT. Eine weitere Erhöhung der lokalen Kontrollrate wird durch die Anwendung der eingeführten IGRT erwartet. Die Tomotherapie vereint als dezidiertes IMRT-Bestrahlungsgerät beide Qualitäten miteinander. Die hohen Dosisgradienten, die sich mit HT erzeugen lassen, erlauben eine höhere

Konformalität im Zielvolumen und eine bessere Schonung von Blase, Rektumwand und Hüftköpfen als die herkömmliche 3D-CRT.

Der Zweck dieser uniinstitutionären, retrospektiven klinischen Studie ist es, das Auftreten und den Grad von akuten und späten Toxizitäten bei Patienten, die entweder eine normofraktionierte 3D-CRT mit 74 Gy (37 Fraktionen), oder eine leicht hypofraktionierte Tomotherapie mittels simultan integriertem Boost von 76 Gy (35 Fraktionen) erhielten, zu erfassen, zu evaluieren und anhand von dosimetrischen Daten zur vergleichen. Das Scoring der Toxizitäten erfolgte nach den Common Terminology Criterias of Adverse Events 4.0 (CTCAE).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientengut

Für die Studie wurden retrospektiv 80 Patienten ausgewählt die an einem lokalisierten PCA litten (cN0 cM0). 40 davon unterliefen in den Jahren 2008 und 2009 eine Behandlung mittels HT mit simultan integriertem Boost und einer leicht Hypofraktionierten Dosis von 2,17 Gy in insgesamt 35 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 76 Gy. Diese Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen: 1) intermediäres Risikoprofil bzw. Abwesenheit von niedrigem Risikoprofil, und 2) weniger als 20 % Risikowahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen nach der Roach-Formel [38]. Weitere 40 Patienten erhielten 2006 bis 2008 die 3D-CRT. Hierfür war ein lokal begrenztes Tumorwachstum Bedingung (cN0 cM0).

	PSA-Level	Gleason-Score	cT-Kategorie
Niedriges Risiko (alle Faktoren müssen Vorliegen)	≤10 ng/ml	≤6	≤cT2a
Intermediäres Risiko (mindestens einer der Faktoren trifft zu, keiner der Kriterien für hohes Risiko)	>10-20 ng/ml	7	cT2b
Hohes Risiko (eines der Kriterien ist erfüllt)	>20 ng/ml	≥8	≥cT2c

Tabelle 3: Risikoprofile Prostatakarzinom nach d'Amico [9]

2.2 Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

2.2.1 Verfahren der 3-dimensionalen konformalen Strahlentherapie

Beim Verfahren der 3D-CRT kam in unserem Haus ein Siemens Sensation 16 CT, und als Linearbeschleuniger entweder der Siemens Mevatron KD2, der Siemens Mevatron MX-2 oder der Siemens Oncor zum Einsatz. Die dazugehörige 3D-Bestrahlungsplanung fand mit der Oncentra Treatment Planning (OTP) Software statt.

2.2.2 Verfahren der Tomotherapie

In der Abteilung für Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar steht als Sonderform der IMRT die HT zur Verfügung. Die Planungs-Computertomographie (CT) der Tomotherapie wurde ebenfalls an einem Siemens Sensation 16 CT angefertigt. Die Konturierung erfolgte via iPlan (BrainLAB AG), die Dosiskalkulation anhand des inversen Planungssystems von Tomotherapy (Tomotherapy Inc.).

2.2.3 Behandlungsplanung der 3D-CRT

Anhand der Planungs-CT wurden die Risikostrukturen Blase, Rektum und Hüftköpfe definiert und konturiert. Ebenso wurde im Planungs-CT das CTV „Prostata und Samenblasenbasis“ definiert. Durch Entfernen des Bereichs der Samenblasenbasis wurde ein weiteres CTV „Prostata“ erzeugt. Bei den 3D-CRT Patienten enthielt das PTV die gesamte Prostata, die Samenblasen sowie einen Sicherheitssaum von 10 mm, um Organbewegungen und Lagerungsverschiebungen Rechnung zu tragen. An der Prostata-Rektum-Grenzfläche wurde ein verringerter Saum von 8 mm gewählt, um Toxizität für das Rektum zu vermeiden. Kraniokaudal wurde das PTV um 5 mm erweitert, um Strahlungspenumbra mit einzubeziehen. Ein zweites PTV (oder Boostvolumen, BV) bezog sich auf die Prostata allein und wurde mit einem nach dorsal reduziertem Sicherheitssaum von 5 mm konturiert. Die Patienten der 3D-CRT wurden mit einer 4-Felder-Box-Technik behandelt. Dabei wurde eine Dosis von 74 Gy in 37 Fraktionen verschrieben. Die ersten 4 Fraktionen galten dabei nur dem BV. Als Planungsrichtlinie galten die Dosisgrenzen des ICRU 50 Reports, wonach mindestens 95 % des PTV mehr als 95 % der verschriebenen Dosis erhalten sollen[22].

2.2.4 Behandlungsplanung der HT

Die ersten Schritte der Behandlungsplanung und Konturierung erfolgten analog zur 3D-CRT. Bei den Patienten der Tomotherapie wurde für das weitere Vorgehen zunächst das Zielvolumen festgelegt, das eine Dosis von 76 Gy erhalten sollte - das sogenannte Boostvolumen (BV76). Es stellte die Prostata zuzüglich eines Margins von 3 mm (kraniokaudal 5 mm) dar. Des Weiteren wurde das Zielvolumen erzeugt, das eine Dosis von 70 Gy erhielt (PTV70). Dazu wurde erst um die ursprüngliche „Region of Interest“ (ROI) „Prostata und Samenblasenbasis“ ein ergänzender

Margin von 8 mm gelegt (kraniokaudal 10 mm), dann eine Hilfsstruktur „Rektum - 3 mm“ erzeugt, an die das PTV schließlich dorsal herangeführt wurde. Wobei zu beachten war, dass in der kranialen und kaudalen Ausdehnung des Margins auf die entsprechende Schichtdicke der Bildgebung aufgerundet werden musste. Die Patienten aus der Tomotherapiegruppe erhielten im PTV70 eine Dosis von 70 Gy á 2 Gy Einzeldosis. Mittels „Simultan Integriertem Boost“ (SIB) wurde die Dosis im BV76 auf 76 Gy á 2,17 Gy eskaliert.

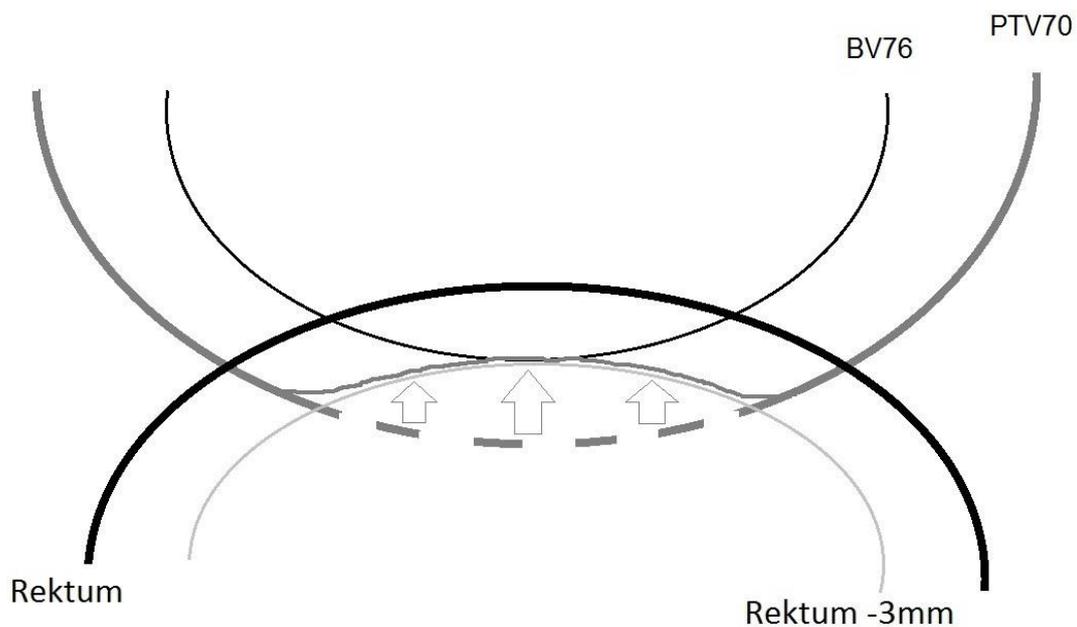


Abb. 3: Modifizierung des PTV70

Die Bestrahlung der Gruppe HT wurde so berechnet, dass mindestens 95 % des SIB-Volumens die Volldosis erhalten sollte. Zur Behandlungsplanung wurden keine formellen Dosisobergrenzen für die OAR festgelegt, jedoch sollten die rektalen und vesikalen Volumina für die mittleren und hohen Dosen so gering wie möglich gehalten werden.

2.2.5 Vorgehensweise bei der Applikation der Strahlendosis mittels 3D-CRT

Beim Verfahren der 3D-CRT kamen zur Verringerung tagesabhängiger Positionsschwankungen der Prostata ein Kniekeil und ein Rektumballon zum

Einsatz. Eine Röntgen-Kontrolle mittels „On Board Imaging“ fand für die ersten 4 Fraktionen täglich, danach wöchentlich statt.

2.2.6 Vorgehensweise bei der Applikation der Strahlendosis mittels HT

Um tagesabhängige Variabilität von Form und anatomischer Lage der Prostata zu vermindern, wurden die Patienten der HT sowohl bei der Planungsaufnahme als auch bei den einzelnen Behandlungen in einem individuellen Vakuumbelag in Rückenlage immobilisiert, und zugunsten von Organfixation ein Rektumballon eingeführt. Nach der Lagerung wurde täglich eine Megavolt-CT zur Kontrolle der exakten Position hinsichtlich des PTV erstellt.

2.3 Eigenschaften der auftretenden Adverse Events

2.3.1 Einteilung und Klassifikation der Adverse Events

In dieser Arbeit werden sowohl Akuttoxizitäten als auch Spättoxizitäten nach den CTCAE Version 4.0 evaluiert, die vom U.S. Department of Health and Human Services in Zusammenarbeit mit den National Institutes of Health und dem National Cancer Institute 2009 in einer neuen Fassung herausgegeben wurden [42].

2.3.2 Allgemeine Einteilung der Toxizitätskriterien nach CTCAE

Den spezifischen Klassifikationen für die unterschiedlichen AE der Radiotherapie, legen die CTCAE allgemeine Beschreibungen zugrunde, die den Grad der Beeinträchtigung des Patienten im alltäglichen Leben widerspiegelt.

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Mild; asymptomatisch oder milde Symptome, lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung, Intervention nicht indiziert
2	Moderat; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention geboten; Einschränkung altersentsprechender wesentlicher ATL;
3	Schwerwiegend; ernst oder medizinisch bedeutend jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Klinikaufnahme oder

	Verlängerung Klinikaufenthalt indiziert; Einschränkung der Selbstfürsorge;
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen; akute Intervention indiziert.
5	Tod aufgrund von AE

Tabelle 4: Allgemeine Einteilung nach CTCAE

Um vorbestehenden Symptomatiken Rechnung zu tragen, wurden die Ausgangswerte der beobachteten Werte in der Bewertung von den im Verlauf der Behandlung erfassten Werten abgezogen. Rechnerisch negative Erfassungen gingen mit dem Wert 0 in die Statistik ein.

2.3.3 Einstufung urogenitaler (Genitourinary, GU) Adverse Events

2.3.3.1 Einstufung Miktionsfrequenz tagsüber

Die CTCAE-Kriterien zur Beurteilung der Miktionsfrequenz sind für diese Arbeit um eine zahlenmäßige Größe erweitert worden, um eine einheitliche Einteilung bei allen Patienten zu gewährleisten.

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Vorhandener gesteigerter Harndrang (6-8x/d)
2	Einschränkung wesentlicher ATL; medizinische Behandlung indiziert (>9x/d)

Tabelle 5: Einstufung Miktionsfrequenz tagsüber

2.3.3.2 Einstufung Nykturie (nicht klassifiziert durch die CTCAE)

Das Kriterium Nykturie ist in den CTCAE nur untergeordnet im Rahmen der Zystitis-Klassifikation erwähnt. Da es sich dabei aber um ein bei der Prostatabestrahlung häufiges und gut zu evaluierendes Kriterium für die Toxizität handelt, das auch in den Akten sehr gut dokumentiert ist, wurde hierfür eine geeignete hausinterne Klassifikation übernommen.

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	1-2x pro Nacht
2	3-6x pro Nacht
3	>7x pro Nacht

Tabelle 6: Einstufung Nykturie

2.3.3.3 Einstufung Harninkontinenz mit eingebundener Urgesymptomatik

Eine Urgesymptomatik wurde in früheren Patientenakten nicht separat erfasst, und ist daher in dieser Arbeit in die Beurteilung der Harninkontinenz eingegliedert.

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Gelegentlich bei Belastung (z.B. Husten, Nießen, etc.); vorhandene Urgesymptomatik; keine Einlagen indiziert
2	Spontan; Einlagen indiziert, Einschränkung wesentlicher ATL
3	Kleine interventionelle Maßnahmen oder operativer Eingriff angezeigt, (z.B., Klammern, Kollagen-Injektionen); Einschränkung der Selbstfürsorge

Tabelle 7: Einstufung Harninkontinenz mit eingebundener Urgesymptomatik

2.3.3.4 Einstufung Harnverhalt

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Geringer Restharn; Katheterversorgung nicht erforderlich
2	Legen von Dauer-, Einmal- oder suprapubischem Katheter erforderlich oder Medikation angezeigt
3	Elektive operative oder radiologische Intervention angezeigt; beträchtlicher Verlust von Nierenfunktion oder -gewebe
4	Lebensbedrohliche Folgen; Organverlust; Notoperation indiziert
5	Tod

Tabelle 8: Einstufung Harnverhalt

2.3.3.5 Einstufung Urogenitale Schmerzen und Algurie

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Leichte Schmerzen
2	Moderate Schmerzen, Einschränkung wesentlicher ATL
3	Starke Schmerzen; Einschränkung der Selbstfürsorge

Tabelle 9: Einstufung urogenitale Schmerzen und Algurie

2.3.3.6 Einstufung Hämaturie

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Asymptomatisch, lediglich klinisch oder diagnostisch auffällig; keine Behandlung indiziert
2	Symptome vorhanden, Katheterisierung oder Blasenspülung angezeigt; Einschränkung wesentlicher ATL
3	Makrohämaturie; Bluttransfusion, Krankenhausaufnahme angezeigt; elektive endoskopische, radiologische oder operative Intervention angezeigt;
4	Lebensbedrohliche Folgen, Notoperation angezeigt
5	Tod aufgrund von AE

Tabelle 10: Einstufung Hämaturie

2.3.4 Einstufung gastrointestinaler (Gastrointestinal, GI) Adverse Events

2.3.4.1 Einstufung Kolitis oder Beimengung von Blut oder Schleim

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Asymptomatisch, lediglich klinisch oder diagnostisch auffällig; keine Behandlung indiziert
2	Bauchschmerzen, Schleim oder Blut im Stuhl
3	Starke Bauchschmerzen, Änderungen beim Stuhlgang; medizinische Behandlung indiziert; Peritonismuszeichen
4	Lebensbedrohliche Folgen; Notfallbehandlung indiziert
5	Tod aufgrund von AE

Tabelle 11: Einstufung Kolitis oder Beimengung von Blut oder Schleim

2.3.4.2 Einstufung Diarrhö oder Erhöhung der Stuhlfrequenz und Urgesymptomatik zum Stuhlgang

Eine Urgesymptomatik ist in den CTCAE für Stuhlgang nicht erfasst, und ist daher in dieser Arbeit in die Beurteilung der Stuhlkontinenz eingegliedert.

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Gelegentlicher Gebrauch von Einlagen erforderlich, oder Urgesymptomatik zum Stuhlgang
2	Täglicher Gebrauch von Einlagen erforderlich
3	Schwerwiegende Symptome, elektiver operativer Eingriff indiziert

Tabelle 12: Einstufung Diarrhö oder Erhöhung der Stuhlfrequenz und Urgesymptomatik zum Stuhlgang

2.3.4.3 Einstufung Obstipation

Grad	Einschränkung
0	Symptomfrei
1	Gelegentliche oder unregelmäßige Symptome, gelegentlicher Gebrauch von Stuhlweichmachern, Abführmitteln, Ernährungsumstellung oder Einläufen
2	Dauerhafte Symptome mit regelmäßigem Gebrauch von Abführmitteln oder Einläufen; Einschränkung wesentlicher ATL
3	Verstopfung mit Indikation zur manuellen Stuhlausräumung; Einschränkung der Selbstfürsorge
4	Lebensbedrohliche Folgen; Notfallbehandlung indiziert
5	Tod aufgrund von AE

Tabelle 13: Einstufung Obstipation

2.4 Gewinnung und Erfassung der Daten zu den Adverse Events

Alle Patienten, die sich im Rahmen dieser Studie einer Strahlentherapie der Prostata in unserer Klinik unterzogen, gaben zu Beginn, während und am Ende ihrer Behandlung Auskunft über relevante urogenitale (GU) und gastrointestinale (GI) Charakteristika und Gewohnheiten. Diese wurden mittels eines hausinternen Fragebogens (Anhang) festgehalten. Daneben wurden in persönlichen Gesprächen von den behandelnden Ärzten handschriftlich Vorkommnisse und therapiebezogene AE dokumentiert. Um diese Daten zu vereinheitlichen, wurden die Akten aller Studienteilnehmer durchgesehen, und die betreffenden Daten in das Schema der CTCAE übertragen. Dabei wurde zwischen Akuttoxizitäten, die während der Behandlungsdauer oder bis 6 Wochen danach beobachtet wurden, und späten Toxizitäten, die im Laufe der Nachuntersuchungen in Erscheinung traten, unterschieden. Spättoxizitäten wurden zudem gruppiert in solche, die im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten (12M) nach Abschluss der Bestrahlung, und solche, die im Zeitraum von 18 bis 24 Monaten (24M) nach Behandlungsende beobachtet wurden. Zudem wurden einige Patienten zur Vervollständigung Ihrer Angaben während der Datenerfassung telefonisch kontaktiert. Um vorbestehenden Symptomatiken Rechnung zu tragen, wurden die Ausgangswerte der beobachteten Werte in der

Bewertung von den im Verlauf der Behandlung erfassten Werten abgezogen. Rechnerisch negative Erfassungen gingen mit dem Wert 0 in die Statistik ein.

2.5 Gewinnung der Daten zu den Bestrahlungsplänen und der Dosis-Volumen-Histogramme

Ziel bei der Untersuchung der Bestrahlungspläne war es, für jeden Patienten Daten zu erzeugen, die eine Gegenüberstellung von Zielorganvolumen in Prozent und korrelierendem Dosiswert in Gy ermöglichte.

Für die Patienten der HT wurden dafür die Bestrahlungspläne in einem geeigneten Format aus dem Behandlungsplanungssystem exportiert. Diese Dateien konnten über das Programm „CERR“ („A Computational Environment for Radiotherapy Research“) in eine Excel Datei konvertiert werden, welche die Weiterverarbeitung im Sinne einer Dosis-Volumen Analyse erlaubte [12].

Die Bestrahlungspläne der Patienten der 3D-CRT konnten direkt aus dem Planungssystem OTP in ein Textfile exportiert werden, von dem aus sie in ein geeignetes Excel-Sheet übertragen werden konnten. Bei beiden Verfahren wurden die Werte des Zielvolumens, des Planungsvolumens sowie die der OAR (Blase, Rektum und Hüftkopf) herangezogen. Dabei wurden die niedrigen Dosiswerte in Abständen von 5 Gy verwertet, und im Hochdosisbereich über 70 Gy Schritte von 1 Gy angesetzt.

2.6 Statistische Beurteilung

Die Auswertung der generierten Daten unter statistischen Gesichtspunkten erfolgte mit „SPSS 19“ (Statistical Package for Social Sciences, IBM), wozu zunächst Excel-Tabellen mit Patientendaten, PSA-Werten im Verlauf, Tumorklassifikationen, Akut- und Spättoxizitäten sowie DHV-Daten formatiert und anschließend importiert wurden. Die Werte der Organvolumina beider Gruppen wurden gegenübergestellt, und in den relevanten Bereichen für jede Isodose mittels T-Test für unabhängige Stichproben getestet. Sie sind bei einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ im Folgenden mit „*“ gekennzeichnet. Mit der Testung der Volumina wird überprüft, ob durch die verschiedenen Bestrahlungsschemata für eine jeweilige Isodose überhaupt ein

signifikant unterschiedliches Volumen bestrahlt wurde. Dies ist relevant, um eventuelle Schlüsse in Bezug auf sich unterscheidende Toxizität zu ziehen. Die Ergebnisse der erfassten AE wurden mithilfe von Kreuztabellen per Chi-Quadrat-Test auf signifikante Häufungen in einer der jeweiligen Gruppen hin untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten Tomotherapie

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrug das mediane Lebensalter der 40 Patienten, die eine Behandlung mittels HT erhielten, 73 Jahre, mit einer Range von 61–82. Alle litten an einem lokal begrenzten PCA, das nicht in Nachbarorgane infiltrierte. Nach TNM Klassifikation klassifiziert bedeutet das: 10 Patienten cT1c, 7 Patienten cT2a, 6 Patienten cT2b und 17 Patienten cT2c [14]. 34 (85 %) Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie von im Median 12,0 Wochen Dauer. Die Anzahl der unterschiedlichen Gleason-Scores und der initialen PSA Werte sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

3.2 Patienten 3D-CRT

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrug das mediane Lebensalter 71, mit einer Range von 61 –82. Alle Patienten litten an einem lokal begrenzten PCA, das nicht in Nachbarorgane infiltrierte. Nach TNM Klassifikation klassifiziert bedeutet das: 1 mit cT1b, 4 mit cT1c, 10 mit cT2a, 3 mit cT2b, 16 mit cT2c sowie 6 mit cT3a. Lymphknotenbefall und Metastasenbildung zählte als Ausschlusskriterium. Nach Gleason-Score fanden sich unter den 3D-CRT Patienten 2 Patienten mit Gleason 4, 5 Patienten mit Gleason 5, 14 mit Gleason 6, 14 mit Gleason 7 sowie 3 Patienten mit Gleason 8 und 2 Patienten mit einem Gleason-Score von 9. Die Patienten der 3D-CRT-Gruppe wurden im Median 12,0 Wochen neoadjuvant hormontherapiert. Der initiale PSA-Wert bei Diagnosestellung lag median bei 8,75 ng/ml (Range 0,2-33,7 ng/ml) (Tabelle 12).

Patienten	HT (40)	3D-CRT (40)
Alter (Jahre)		
Median	73	71
Range	61-82	59-80
TNM Klassifikation		
cT1b	-	1
cT1c	10	4
cT2a	7	10
cT2b	6	3
cT2c	17	16
cT3a	-	6
Gleason Score		
4	2	2
5	1	5
6	15	14
7	21	14
8	1	3
9	-	2
PSA initial (ng/ml)		
Mean	9,02	8,75
Range	2,85-24,00	0,2-33,7
Risikogruppe*		
low	-	19
intermediate	40	14
high	-	7
Dosis Prostata (Gy)	76,0	74,0
Hormontherapie		
Dauer (Wochen)		
Median	12,0	12,0
Range	0-24	0-400

Tabelle 13: Patientendaten *Low, Stadium T1-T2, World Health Organisation Grade 1 oder 2, und initialer PSA-Wert ≤10 ng/ml; Intermediate, Stadium T1-T2, Grad 3 und/oder initialer PSA-Wert >10 jedoch ≤20 ng/ml; High, Stadium T3-T4 oder initialer PSA-Wert >20 ng/ml

3.3 Die Dosis-Volumen-Histogramme

Zur Darstellung der DVH der Bestrahlungspläne wurden für die Blase, das Rektum, das Planvolumen (PTV) das Boostvolumen (BV) sowie exemplarisch den rechten Hüftkopf, Datensätze für 3D-CRT (konventioneller Boost) und Tomotherapie (SIB) generiert. Im Bereich von 0 bis 70 Gy wurden hierfür 5 Gy Schritte gewählt, im Bereich höherer Dosen darüber auf Grund der präziseren Darstellung 1 Gy Schritte. Das angegebene Volumen entspricht dabei dem Durchschnitt der Volumina aller Patienten einer Gruppe. Die unterschiedliche Höhe der verschriebenen Dosis ergibt sich aus den unterschiedlichen Behandlungskonzepten. Diese beeinflusst jedoch nicht die Analyse der Pläne und Daten aus den Graphen und Tabellen. Ihr wird zudem in der Diskussion Rechnung getragen.

3.3.1 Graphische und tabellarische Gegenüberstellung der einzelnen Dosis-Volumen-Histogramme

PTV Prostata	3D-CRT	Tomo	p
V70(%)	99.36 ± 0,24	99.96 ± 0,02	0,015
V71(%)	98.34 ± 0,34	99.95 ± 0,03	<0,001
V72(%)	96.10 ± 0,62	99.86 ± 0,07	<0,001
V73(%)	87.37 ± 1,62	99.61 ± 0,16	<0,001
V74 (%)	51.83 ± 2,73	98.63 ± 0,47	<0,001
V75(%)	13.94 ± 2,09	95.23 ± 1,15	<0,001
V76(%)	3.35 ± 1,06	80.78 ± 3,40	<0,001
V77(%)	0.71 ± 0,43	49.80 ± 5,49	<0,001
V78(%)	0.03 ± 0,03	25.14 ± 4,30	<0,001
V79(%)	0.00 ± 0,00	7.47 ± 2,53	0,005
V80(%)	0,00 ± 0,00	1.94 ± 0,34	0,072

Tabelle 15: Dosimetrische Daten für das PTV der Prostata. Mittelwerte der Volumina VX in %, welche mindestens die Isodosis X erhielten, mit Standardfehler und p-Wert für T-Test für unabhängige Stichproben, 2-seitig durchgeführt.

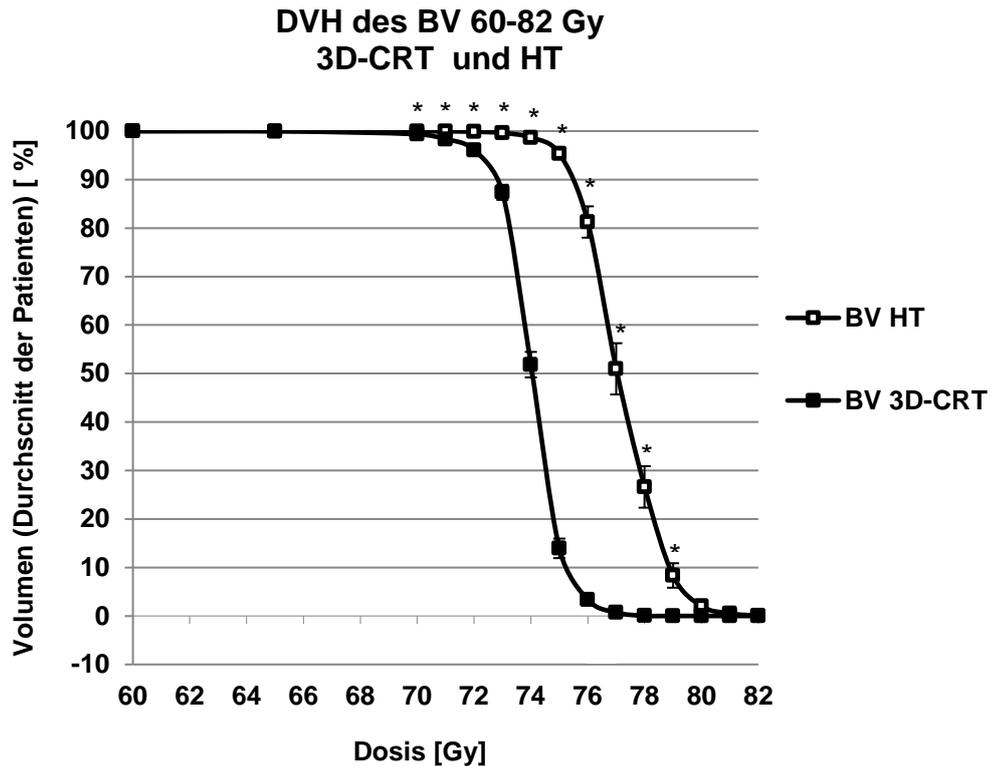


Abb. 4: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne für das BV(Boostvolumen) mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) $p < 0,05$.

Die Abb. 4 lässt eine deutlich höhere Dosisabdeckung im BV der HT-Gruppe erkennen, was aufgrund der um 2 Gy höheren Dosisverschreibung zu erwarten war. Diese Divergenz zeigt sich ebenfalls in den V75, V76 sowie V77 des Rektums und der Blase (Abb. 6 und 8), die im Rahmen der HT deutlich höher liegen. Trotz dieser höheren Gesamtdosis im PTV liegen die Volumina der Isodosen V45 bis V70 des Risikoorgans Rektum in der Tomotherapie-Gruppe signifikant unter denen der 3D-CRT-Gruppe (Tab. 16, Abb. 5,6).

Die DVH im Bereich von 50 Gy bis 73 Gy zeigen geringe Vorteile für die Schonung der Blase auf Seiten der HT. Im Bereich 75 bis 78 Gy erreicht die 3D-CRT eine bessere Schonung (Tab. 17, Abb. 7,8).

Rektum	3D-CRT	Tomo	p
V0(%)	100 ± 0,00	100 ± 0,00	-
V5(%)	95,77 ± 0,98	95,78 ± 1,01	0,999
V10(%)	92,31 ± 1,38	90,20 ± 1,49	0,302
V15(%)	87,20 ± 1,63	84,22 ± 1,83	0,229
V20(%)	68,87 ± 1,86	76,52 ± 1,94	0,006
V25(%)	56,28 ± 1,54	66,88 ± 1,96	<0,001
V30(%)	50,09 ± 1,42	57,31 ± 1,96	0,004
V35(%)	44,66 ± 1,28	48,31 ± 1,79	0,100
V40(%)	40,68 ± 1,17	39,90 ± 1,51	0,685
V45(%)	37,29 ± 1,13	32,65 ± 1,30	0,009
V50(%)	33,67 ± 1,12	26,60 ± 1,06	<0,001
V55(%)	29,99 ± 1,01	21,65 ± 0,90	<0,001
V60(%)	26,59 ± 0,93	16,87 ± 0,78	<0,001
V65(%)	22,42 ± 0,80	12,98 ± 0,64	<0,001
V70(%)	17,15 ± 0,70	8,67 ± 0,49	<0,001
V71(%)	15,60 ± 0,68	7,60 ± 0,43	<0,001
V72(%)	13,64 ± 0,67	6,59 ± 0,38	<0,001
V73(%)	10,20 ± 0,75	6,60 ± 0,33	<0,001
V74(%)	5,27 ± 0,65	4,60 ± 0,30	0,362
V75(%)	1,67 ± 0,40	3,53 ± 0,25	<0,001
V76(%)	0,25 ± 0,19	2,27 ± 0,22	<0,001
V77(%)	0,02 ± 0,01	1,11 ± 0,17	<0,001
V78(%)	0,00 ± 0,00	0,40 ± 0,10	0,001
V79(%)	0,00 ± 0,00	0,087 ± 0,05	0,105

Tabelle 16. Dosimetrische Daten für das Rektum. Mittelwerte der Volumina VX in %, welche mindestens die Isodosis X erhielten, mit Standardfehler und p-Wert für T-Test für unabhängige Stichproben, 2-seitig durchgeführt.

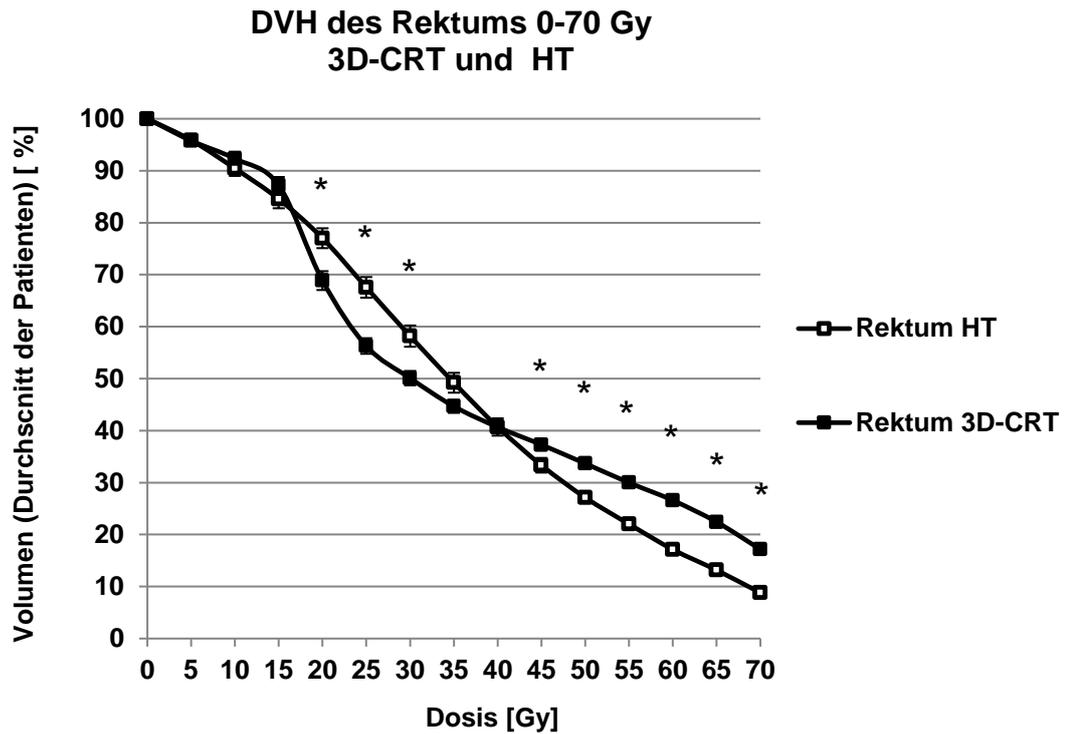


Abb. 5: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne des Rektums mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

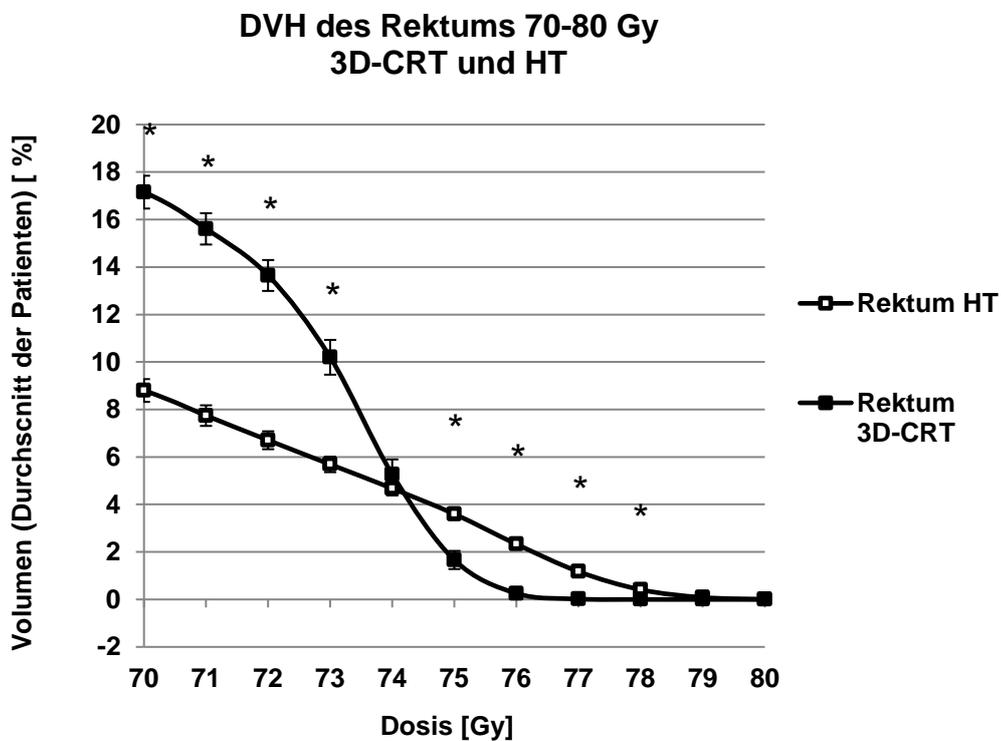


Abb. 6: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

Blase	3D-CRT	Tomo	p
V0(%)	100 ± 0,00	100 ± 0,00	n.k.
V5(%)	69,98 ± 3,76	82,78 ± 2,88	0,008
V10(%)	59,28 ± 3,83	74,05 ± 3,26	0,004
V15(%)	53,43 ± 3,80	67,07 ± 3,38	0,009
V20(%)	49,91 ± 3,78	60,18 ± 3,40	0,047
V25(%)	45,60 ± 3,66	53,21 ± 3,32	0,127
V30(%)	38,75 ± 3,36	46,06 ± 3,04	0,117
V35(%)	33,98 ± 3,06	39,36 ± 2,91	0,207
V40(%)	31,24 ± 2,96	33,60 ± 2,65	0,556
V45(%)	29,06 ± 2,83	28,50 ± 2,37	0,877
V50(%)	26,89 ± 2,70	24,03 ± 2,07	0,404
V55(%)	24,07 ± 2,46	20,37 ± 1,82	0,230
V60(%)	21,05 ± 2,31	16,87 ± 1,57	0,138
V65(%)	17,40 ± 1,95	13,43 ± 1,29	0,094
V70(%)	14,06 ± 1,68	9,88 ± 1,04	0,038
V71(%)	12,46 ± 1,53	8,84 ± 0,96	0,050
V72(%)	11,10 ± 0,67	7,87 ± 0,88	0,053
V73(%)	9,21 ± 1,28	6,88 ± 0,81	0,130
V74(%)	6,57 ± 1,12	5,80 ± 0,73	0,567
V75(%)	3,22 ± 0,75	4,56 ± 0,63	0,176
V76(%)	1,15 ± 0,48	3,17 ± 0,52	0,006
V77(%)	0,24 ± 0,16	1,64 ± 0,39	0,002
V78(%)	0,01 ± 0,01	0,63 ± 0,26	0,021
V79(%)	0,00 ± 0,00	0,26 ± 0,16	0,117

Tabelle 17: Dosimetrische Daten für die Blase. Mittelwerte der Volumina VX in %, welche mindestens die Isodosis X erhielten, mit Standardfehler und p-Wert für T-Test für unabhängige Stichproben, 2-seitig durchgeführt.

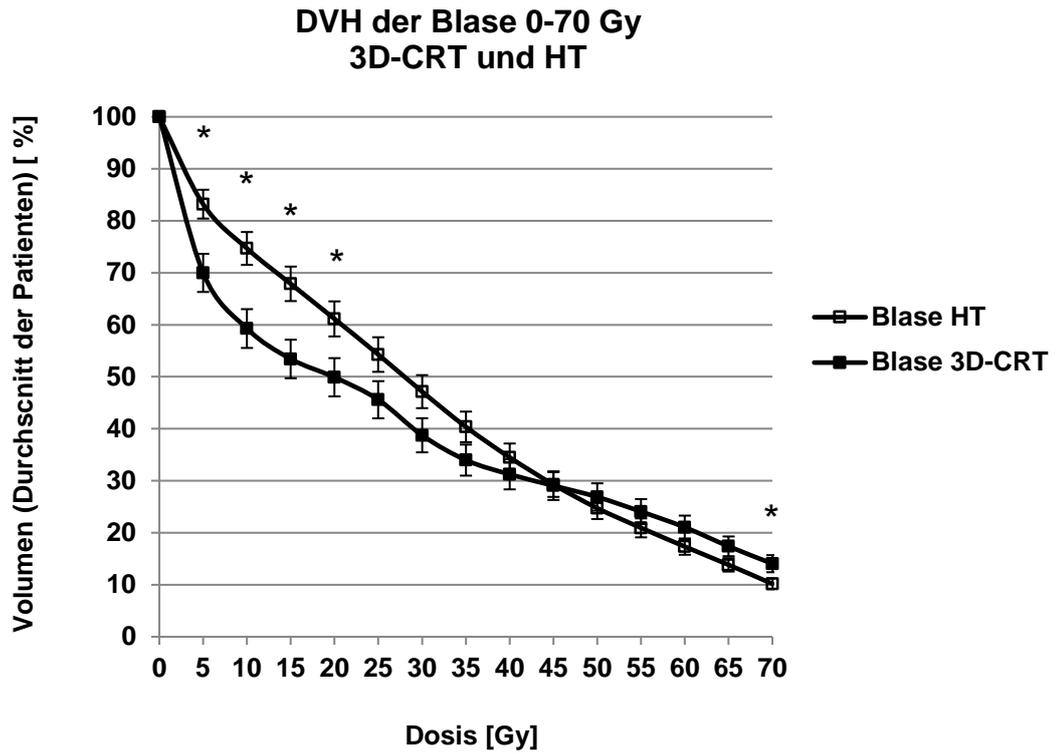


Abb. 7: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne der Blase mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

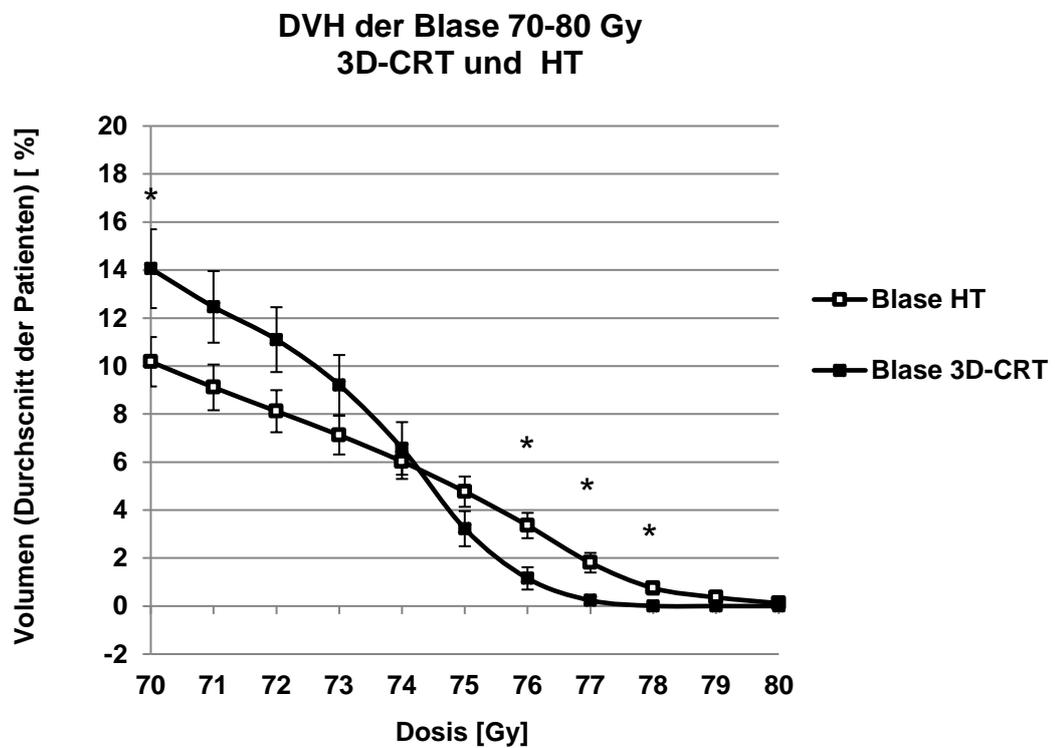


Abb. 8: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne der Blase mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

Bei den Hüftköpfen (in dieser Arbeit am Beispiel des rechten Hüftkopfes) offenbart die HT ihre Vorteile in der Schonung der dem PTV weiter entfernt liegenden OAR über nahezu das gesamte Dosisspektrum, und zeigt bereits ein Abfallen der V35-Werte auf null. Die dosimetrischen Daten sind in Tabelle 16 gezeigt.

Hüftkopf	3D-CRT	Tomo	<i>p</i>
V0(%)	100 ± 0,00	100 ± 0,00	n.k.
V5(%)	97,84 ± 1,06	99,33 ± 0,67	0,241
V10(%)	92,78 ± 2,91	97,17 ± 1,50	0,184
V15(%)	89,35 ± 3,22	77,49 ± 4,04	0,024
V20(%)	86,94 ± 3,32	44,43 ± 4,65	<0,001
V25(%)	85,86 ± 2,89	10,75 ± 1,91	<0,001
V30(%)	79,89 ± 3,45	0,85 ± 0,28	<0,001
V35(%)	69,36 ± 4,07	0,00 ± 0,00	<0,001
V40(%)	57,84 ± 4,20	0,00 ± 0,00	<0,001
V45(%)	39,73 ± 3,63	0,00 ± 0,00	<0,001
V50(%)	27,55 ± 3,08	0,00 ± 0,00	<0,001
V55(%)	16,17 ± 2,56	0,00 ± 0,00	<0,001
V60(%)	2,83 ± 1,33	0,00 ± 0,00	0,037

Tabelle 18: Dosimetrische Daten für den rechten Hüftkopf. Mittelwerte der Volumina VX in %, welche mindestens die Isodosis X erhielten, mit Standardfehler und p-Wert für T-Test für unabhängige Stichproben, 2-seitig durchgeführt.

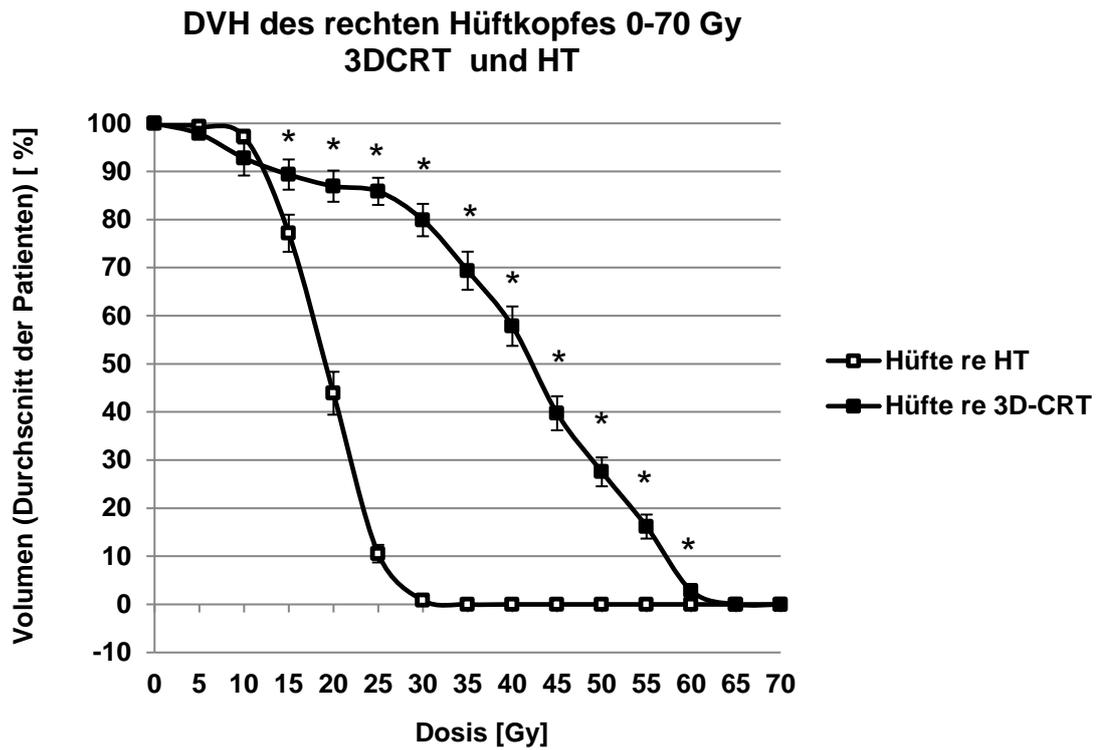


Abb. 9: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der durchschnittlichen Gesamtwerte der Bestrahlungspläne des Hüftkopfes mit Fehlerbalken für Standardfehler. *) signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$.

3.4 Toxizitäten

3.4.1 Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen unterschiedlicher Grade

In Tabelle 17 und 18 sind die dokumentierten Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes wie Miktionsfrequenz tagsüber, Nykturie, Harninkontinenz, Harnverhalt und Algurie zusammengefasst und werden als „Genitourinary Adverse Events“ (GU) bezeichnet. Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes wie Proktitis, Diarrhö, Obstipation und Stuhlinkontinenz werden als „Gastrointestinal Adverse Events“ (GI) zusammengefasst. Die Tabellen geben lediglich den Grad und die Anzahl des höchsten aufgetretenen AE eines Patienten wieder. Unterschieden wurde jedoch zwischen urogenitalen und gastrointestinalen AE.

	74 Gy 3D-CRT (n = 40)			76 Gy Tomotherapie (n = 40)		
Morbidität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 1	Grad 2	Grad 3
GU	22 (45%)	9 (22,5%)	3 (7,5%)	21(52,5%)	13 (32,5%)	2 (5%)
GI	15 (37,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	25 (62,5%)	4 (10%)	0

Tabelle 19: Maximale Grade urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) akuter AE

	74 Gy 3D-CRT (n=40)						76 Gy Tomotherapie (n=40)					
Morbidität	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 1		Grad 2		Grad 3	
Monate	12M	24M	12M	24M	12M	24M	12M	24M	12M	24M	12M	24M
GU	14 (44%)	16 (44%)	4 (13%)	6 (17%)	-	1 (2,8%)	3 (10%)	16 (41%)	6 (21%)	4 (10%)	1 (3,45%)	-
GI	10 (32%)	14 (39%)	2 (6,2%)	1 (2,8%)	-	-	4 (14%)	9 (23%)	3 (10%)	8 (20%)	-	-

Tabelle 20: Maximale Grade urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) später AE im Beobachtungszeitraum (12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie); n(3D-CRT/12M)=32, n(HT/12M)=29, n(3D-CRT/24M)=36, n(HT/24M)=39;

3.4.2 Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen \geq Grad 2 nach Therapieschema und Beobachtungszeiträumen

3.4.2.1 Häufigkeit von Proktitis, Diarrhö, Obstipation sowie Stuhlinkontinenz \geq Grad 2 zusammengefasst als gastrointestinale Adverse Events.

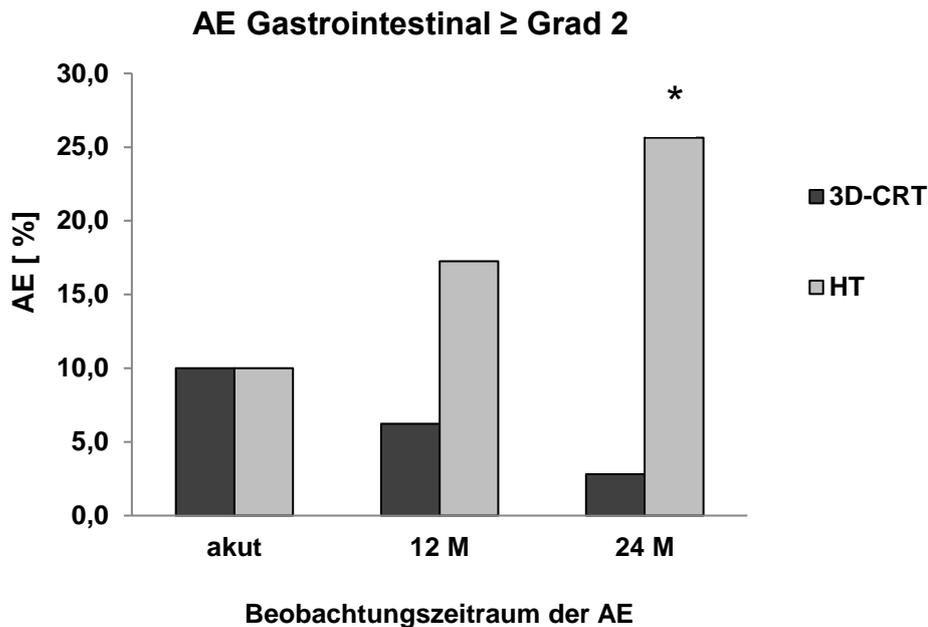


Abb. 10: Auftreten aller beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39; *) $p < 0,05$.

Für das Kollektiv dieser Symptome zeigen sich in der akuten Phase der Strahlentherapie jeweils 4 Ereignisse (10 %) in beiden Gruppen. Im Beobachtungszeitraum 12M 2 Ereignisse (6,2 %) im Rahmen der 3D-CRT gegenüber 5 Ereignissen (17,3 %) unter HT. Signifikant häufigeres Auftreten von AE für Patienten der Tomotherapie lässt sich im Zeitraum 24M errechnen. Nämlich 10 Ereignisse (25,6 %) für HT im Vergleich zu 1 (2,8 %) nach 3D-CRT.

3.4.2.2 Häufigkeit von Miktionsfrequenz tagsüber, Nykturie, Harninkontinenz, Harnverhalt, Algurie und Hämaturie \geq Grad 2 zusammengefasst als urogenitale Adverse Events.

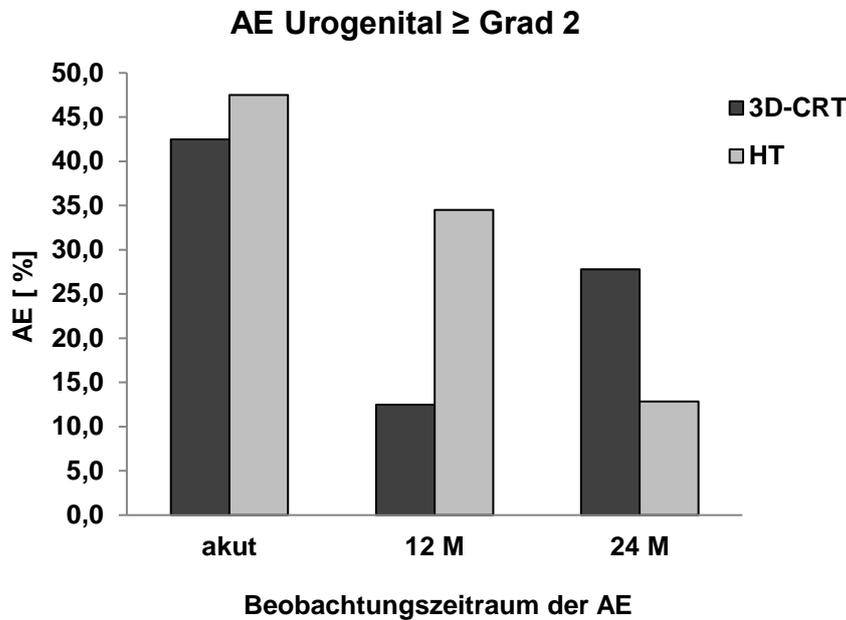


Abb. 11: Auftreten aller urogenitalen Nebenwirkungen \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Die Anzahl der urogenitalen Ereignisse liegen zwar insgesamt höher als die der gastrointestinalen AE, lassen jedoch keinen Trend oder keine Signifikanz für häufigeres Auftreten innerhalb einer bestimmten Behandlungsgruppe erkennen. Im Zeitraum akut stehen 17 Ereignisse (42,5 %) unter 3D-CRT 19 (47,5 %) unter HT gegenüber. Im Zeitraum 12M beklagten 4 3D-CRT-Patienten (12,5 %) urogenitale AE, wohingegen HT-Patienten über 10 Ereignisse (34,5 %) berichteten. 10-maliges (27,8 %) Auftreten von AE unter 3D-CRT steht schließlich noch 5 urogenitalen Beschwerden unter HT im Zeitraum 24M gegenüber (12,9 %).

3.4.2.3 Häufigkeit von Proktitis \geq Grad 2

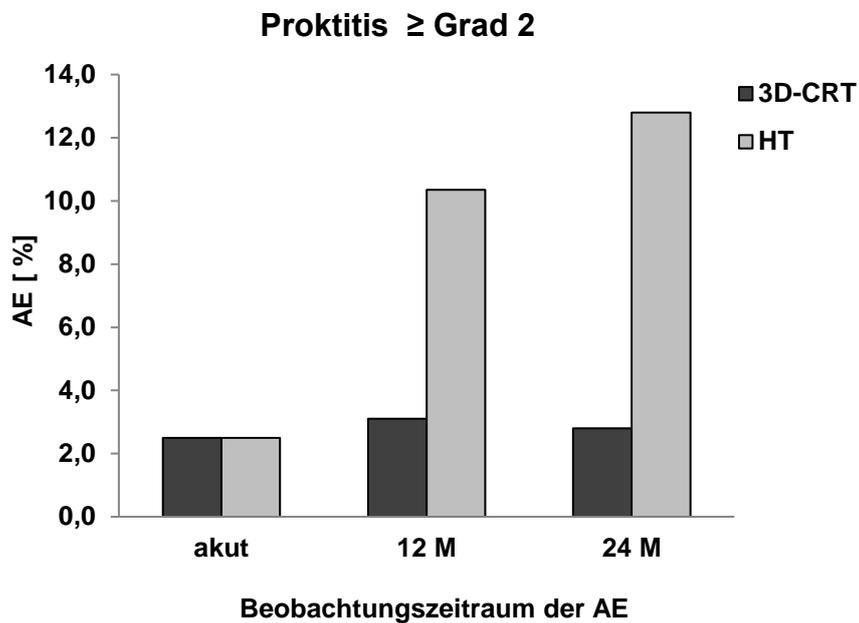


Abb. 12: Auftreten von Proktitis \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Die Grafik der beobachteten Fälle von Proktitis als Einzelsymptom scheint eine höhere Toxizität der HT zu offenbaren, die Berechnung ergibt jedoch zahlenmäßig kein signifikant unterschiedliches Niveau. Die Zahlen 3D-CRT zu HT: akut 1:1 Ereignisse (2,5 %:2,5 %), 12M 1:3 (3,1 %:10,4 %), 24M 1:5 (2,8 %:12,8 %).

3.4.2.4 Häufigkeit von Diarrhö \geq Grad 2

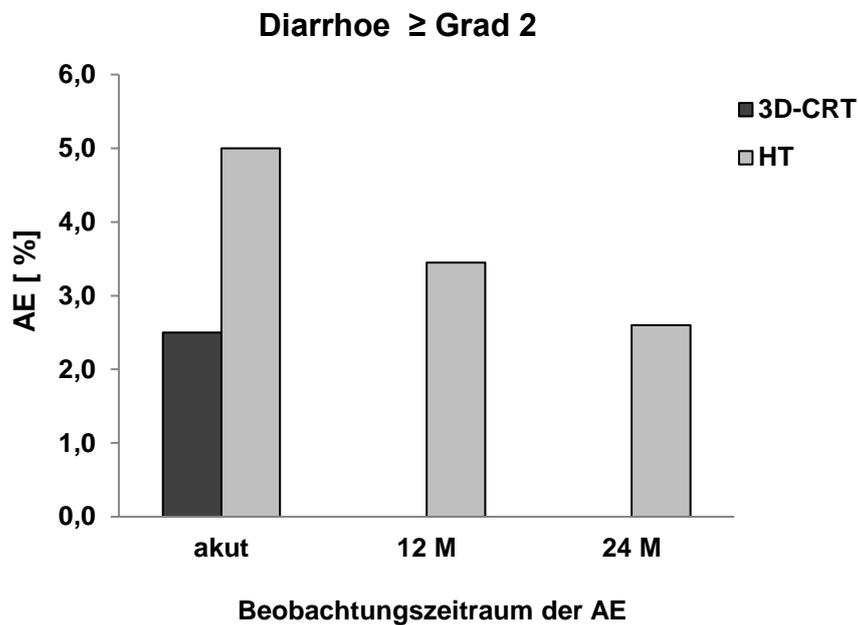


Abb. 13: Auftreten von Diarrhö \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Laut Patientenakten trat eine höhergradige Diarrhö lediglich bei 1 Patienten (2,5 %) im akuten Beobachtungszeitraum in der 3D-CRT-Gruppe auf. In der HT-Gruppe war dagegen Diarrhöe in 2 Fällen (5 %) akut, und je 1 Fall (2,5 %) in der Spanne 12M (3,5 %) und 24M (2,6 %) zu beobachten. Signifikante Unterschiede existieren nicht.

3.4.2.5 Häufigkeit von Obstipation \geq Grad 2

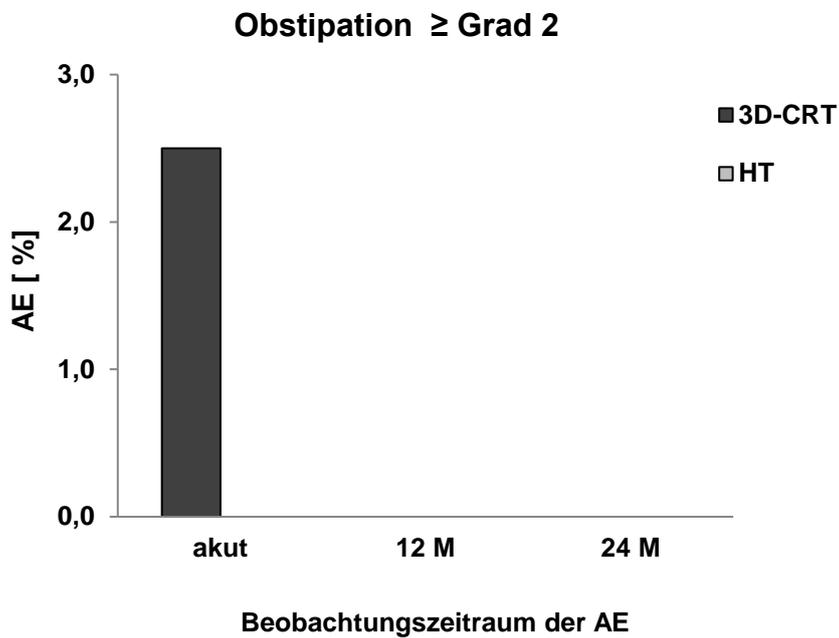


Abb. 14: Auftreten von Obstipation nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Dokumentiert wurde 1 Fall (2,5 %) von Obstipation von zweit- oder drittgradiger Obstipation im Zeitraum während und 6 Wochen nach 3D-CRT ohne Signifikanz zur HT-Gruppe.

3.4.2.6 Häufigkeit von Stuhlinkontinenz \geq Grad 2

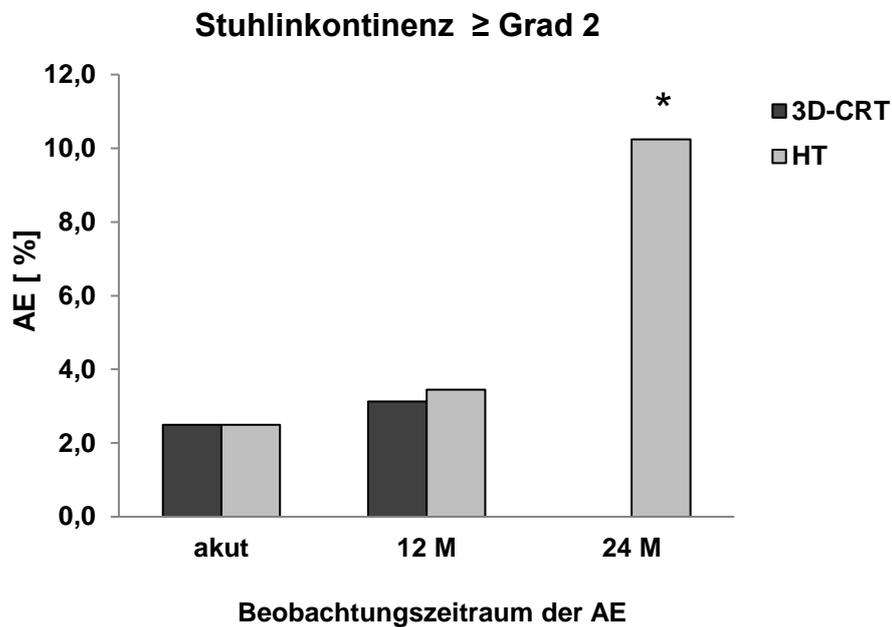


Abb. 15: Auftreten von Stuhlinkontinenz \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39; *) $p < 0,05$.

Späte Toxizität der HT zeigt sich am Symptom der Stuhlinkontinenz. Hier häuft sich signifikant das Auftreten im 24M Zeitraum. Es stehen 4 Fälle (10,2 %) durch HT keinem unter 3D-CRT gegenüber. Akut und im Zeitraum 12M war jeweils 1 Fall (3,1 %:3,5 %) in jeder Gruppe zu beobachten.

3.4.2.7 Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber \geq Grad 2

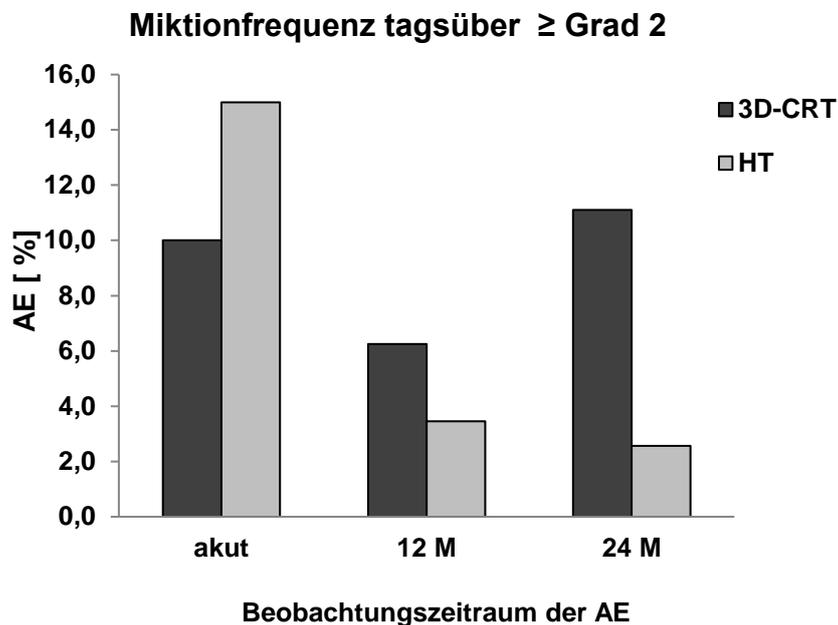


Abb. 16: Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32,36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Eine Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber war in allen Zeiträumen zu beobachten, ohne allerdings signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufzuweisen. Im Akutintervall litten 4 (10 %) der 3D-CRT-Patienten unter einer Erhöhung, 6 (15 %) der HT. Je 1 weiterer Patient der HT beklagte eine erhöhte Frequenz in 12M (3,5 %) und 24M (2,6 %), 2 (6,3 %) bzw. 4 (11,1 %) Fälle von Frequenzerhöhung waren in diesen Intervallen für 3D-CRT zu verzeichnen.

3.4.2.8 Auftreten von Nykturie \geq Grad 2

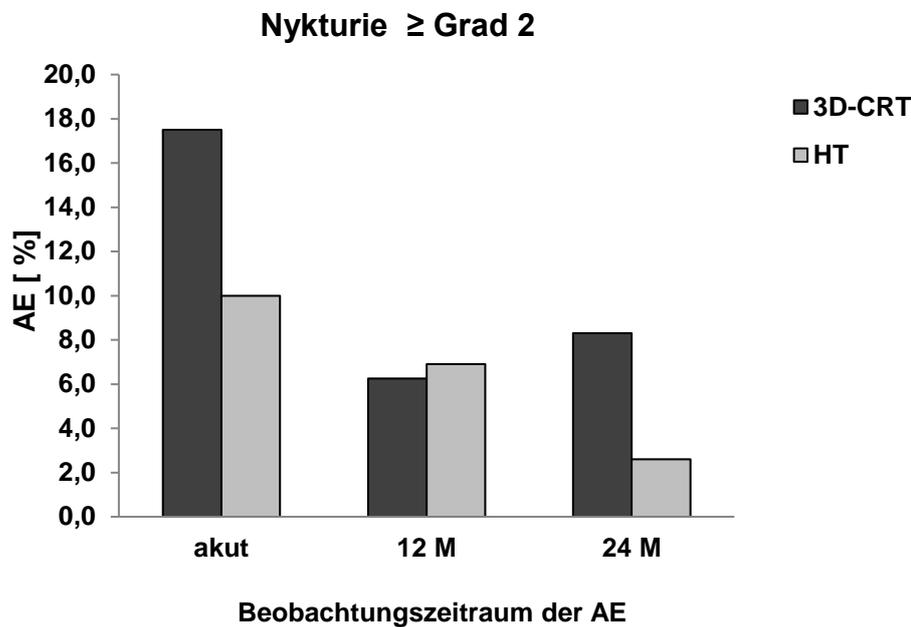


Abb. 17: Auftreten von Nykturie \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Das verstärkte Auftreten von Nykturie äußert sich besonders in der akuten Phase der Radiotherapie. 7 Fälle (17,5 %) traten in der 3D-CRT-Gruppe auf, 4 (10 %) der Patienten im HT-Arm hatten darunter zu leiden. Im Intervall 12M waren je Gruppe 2 Patienten davon betroffen, im Beobachtungszeitraum 24M 3 (8,3 %) unter 3D-CRT sowie 1 (2,6 %) unter HT. Statistisch signifikant waren die Unterschiede beim Symptom Nykturie nicht.

3.4.2.9 Auftreten von Harninkontinenz \geq Grad 2

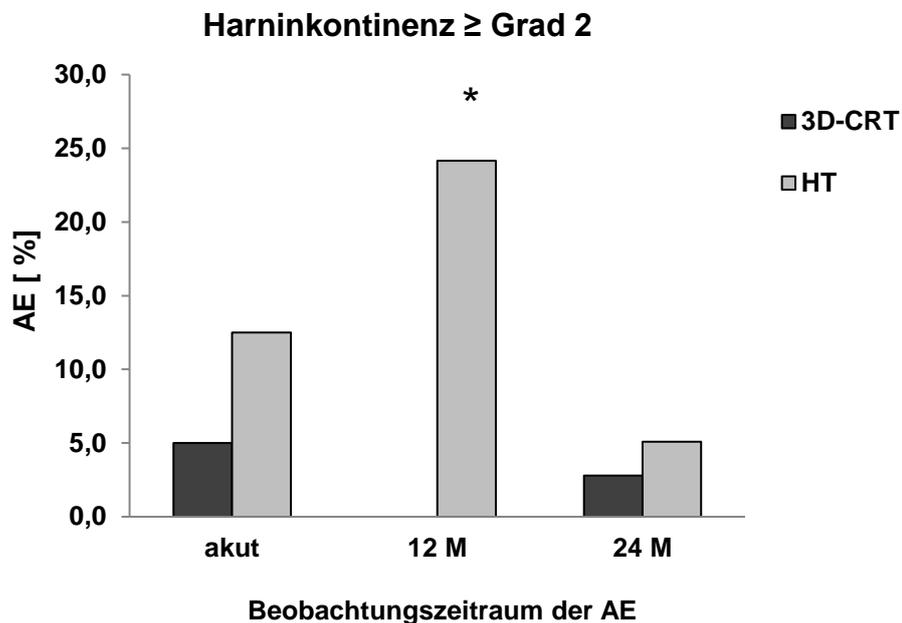


Abb. 18: Auftreten von Harninkontinenz \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39; *) $p < 0,05$.

Ein signifikant höheres Auftreten von Harninkontinenz war im Beobachtungszeitraum 12M zu Lasten der HT zu finden. 7 Patienten (24,2 %) berichteten in dieser Gruppe davon. In der Gruppe 3D-CRT wurde eine Grad 2 Harninkontinenz gar nicht dokumentiert. Akut stehen 3 Fälle (7,5 %) für 3D-CRT 5 Fällen (12,5 %) für HT gegenüber. Im späten Intervall 24M war 1 Patient (2,8 %) in der 3D-CRT-Gruppe mit Harninkontinenz zu finden, während im gleichen Beobachtungszeitraum 2 Patienten (5,1 %) in der HT Gruppe darunter zu leiden hatten.

3.4.2.10 Auftreten von Harnverhalt \geq Grad 2

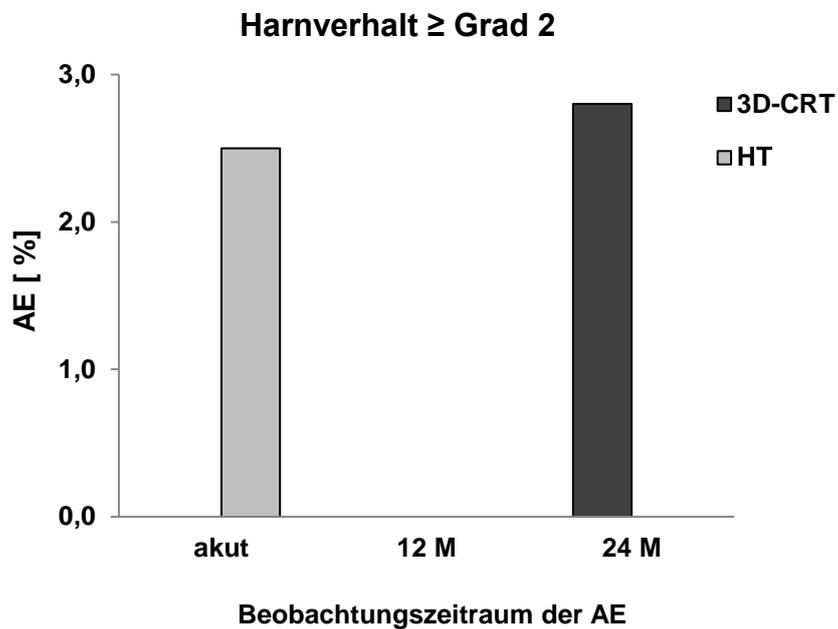


Abb. 19: Auftreten von Harnverhalt \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Insgesamt nur 2 Fälle von Harnverhalt wurden beobachtet und dokumentiert. Je 1 Fall (2,5 %) im Zeitraum akut unter HT, und 1 Fall (2,8 %) im Intervall 24M unter 3D-CRT. Ein signifikanter Nachteil eines der beiden Behandlungsschemas ließ sich daraus nicht errechnen.

3.4.2.11 Auftreten von Algurie \geq Grad 2

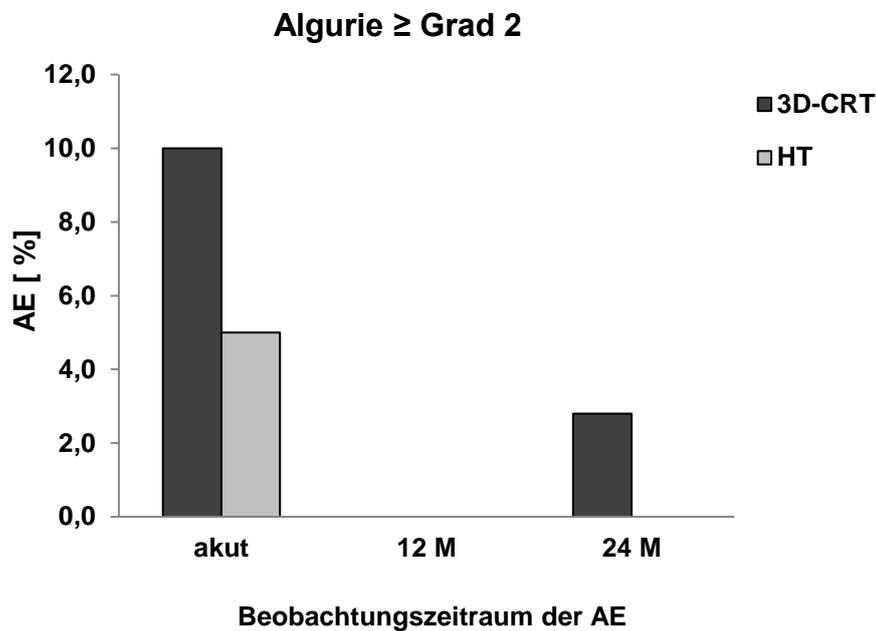


Abb. 20: Auftreten von Algurie \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Algurie schien vornehmlich ein Problem während der akuten Phase der Radiotherapie zu sein, und wies kein Signifikanzniveau auf, das auf Unterschiede schließen lässt. 4 Patienten (10 %) unter 3D-CRT berichteten davon. Unter HT 2 (5 %). Spätes Auftreten davon war lediglich noch in 1 Fall (2,8 %) in der 3D-CRT-Gruppe zu finden.

3.4.2.12 Auftreten von Hämaturie \geq Grad 2

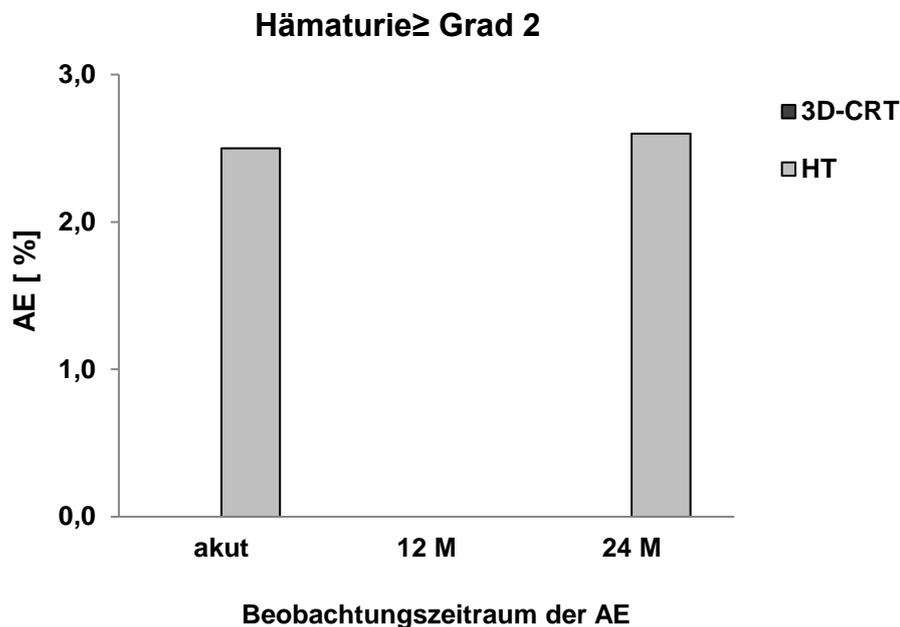


Abb. 21: Auftreten von Hämaturie \geq Grad 2 nach Beobachtungszeiträumen und Therapieschema; AE: Adverse Events; akut: Anfang Radiotherapie bis 6 Wochen danach; 12M: 6 Monate bis 12 Monate nach Radiotherapie; 24M: 18 Monate bis 24 Monate nach Radiotherapie; n(3D-CRT: akut, 12M, 24M)=40, 32, 36; n(HT: akut, 12M, 24M)=40, 29, 39;

Blut im Urin entdecken 2 Patienten die eine HT erhielten. 1 davon (2,5 %) im akuten Dokumentationszeitraum, der andere (2,6 %) im Intervall 24M. Signifikant höher als in der 3D-CRT-Gruppe war diese Beobachtung nicht.

3.5 Korrelation der Toxizitäten mit den Dosis-Volumen-Histogrammen

Es galt außerdem den Einfluss einzelner Isodosenvolumina, auf die Toxizität bzw. das Auftreten einzelner, oder zusammengefasster gastrointestinaler bzw. urogenitaler AE herauszustellen. Dazu wurde für alle AE größer oder gleich Grad I mit 9 oder mehr Ereignissen, jeweils ein Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der Isodosen V70 Rektum, V75 Rektum, V70 Blase und V75 Blase zwischen den Patienten mit und ohne der entsprechenden Komplikation durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ sagt aus, dass sich die prozentualen Volumenwerte mit oder ohne jeweiligem Symptom im Mittel signifikant unterscheiden, und sich dies in der Häufigkeit des Auftretens widerspiegelt. Für die AE mit weniger als 9 Ereignissen

ließen sich keine statistischen Berechnungen anstellen, weshalb hierfür die nominellen Werte angegeben werden. Im Unterschied zu V75 Rektum zeigt sich bei den Isodosen V70 Blase, V75 Blase und V70 Rektum ein uneinheitliches Bild. Patienten mit AE zeigen mitunter einen höheren Mittelwert als Patienten ohne AE (Tab. 21, 22, 23).

V70(%) Blase						
	ohne Ereignis			mit Ereignis		
AE	Anzahl	MW	SD	Anzahl	MW	SD
freqakut	70	12,45%	9,37	10	8,64%	5,44
freq12	58	11,71%	9,02	3	15,07%	16,29
freq24	70	11,80%	8,80	5	8,71%	5,60
nyktakut	69	11,18%	7,58	11	16,96%	14,92
nykt12	57	11,72%	9,14	4	14,07%	12,92
nykt24	71	11,21%	7,52	4	18,39%	21,25
ugakut	53	11,48%	7,87	27	12,94%	11,08
ug12	50	11,48%	8,87	11	13,67%	11,39
ug24	64	10,87%	7,26	11	15,76%	14,03

Tab. 21: AE und Werte für Isodose V70 in % des Blasenvolumens, Anzahl AE (ohne Ereignis/mit Ereignis), MW (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); freq- (Miktionsfrequenz tagsüber), nykt- (Nykturie), ug- (Summe aller urogenitalen AE); -akut (im Zeitraum während und 6 Wochen nach RT), -12 (in den Monaten 6-12 nach RT), -24 (in den Monaten 18-24 nach RT);

V75(%) Blase						
	ohne Ereignis			mit Ereignis		
AE	Anzahl	MW	SD	Anzahl	MW	SD
freqakut	70	4,02%	4,62	10	2,97%	2,32
freq12	58	3,75%	4,34	3	7,74%	11,77
freq24	70	4,07%	4,56	5	0,94%	1,84
nyktakut	69	3,38%	3,17	11	7,08%	8,46
nykt12	57	3,75%	4,37	4	6,71%	9,84
nykt24	71	3,76%	4,32	4	5,61%	7,68
ugakut	53	3,36%	3,21	27	4,93%	6,05
ug12	50	3,33%	3,66	11	6,74%	7,95
ug24	64	3,63%	3,81	11	5,19%	7,45

Tab. 22: AE und Werte für Isodose V75 in % des Blasenvolumens, Anzahl AE (ohne Ereignis/mit Ereignis), MW (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); freq- (Miktionsfrequenz tagsüber), nykt- (Nykturie), ug- (Summe aller urogenitalen AE); -akut (im Zeitraum während und 6 Wochen nach RT), -12 (in den Monaten 6-12 nach RT), -24 (in den Monaten 18-24 nach RT);

V70(%) Rektum						
	ohne Ereignis			mit Ereignis		
AE	Anzahl	MW	SD	Anzahl	MW	SD
prokakat	78	12,85%	5,75	2	15,40%	6,13
prok12	58	13,04%	5,59	4	11,36%	7,17
prok24	70	12,69%	5,90	6	12,53%	3,09
giakat	72	12,83%	5,84	8	13,58%	4,86
gi12	56	13,06%	5,67	5	11,02%	6,25
gi24	66	12,80%	5,95	9	11,24%	3,65

Tab. 23: AE und Werte für Isodose V70 in % des Rektumvolumens, Anzahl AE (ohne Ereignis/mit Ereignis), MW (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); prok- (Proktitis), gi- (Summe aller gastrointestinalen AE); -akut (im Zeitraum während und 6 Wochen nach RT), -12 (in den Monaten 6-12 nach RT), -24 (in den Monaten 18-24 nach RT);

Bei den Patienten mit gastrointestinalen AE zeigen sich außerdem in V75 des Rektums durchgehend höhere Mittelwerte als bei den Patienten ohne diesbezügliche Ereignisse, allerdings ohne eine hinreichend hohe Ereignisanzahl, um einen validen Test durchzuführen.

V75(%) Rektum						
	ohne Ereignis			mit Ereignis		
AE	Anzahl	MW	SD	Anzahl	MW	SD
prokakat	78	2,54%	2,26	2	5,08%	1,84
prok12	58	2,43%	2,19	4	3,25%	1,50
prok24	70	2,35%	2,07	6	5,05%	0,62
giakat	72	2,46%	2,26	8	3,84%	2,18
gi12	56	2,38%	2,15	5	2,78%	1,67
gi24	66	2,28%	2,09	9	4,40%	1,27

Tab. 24: AE und Werte für Isodose V75 in % des Rektumvolumens, Anzahl AE (ohne Ereignis/mit Ereignis), MW (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); prok- (Proktitis), gi- (Summe aller gastrointestinalen AE); -akut (im Zeitraum während und 6 Wochen nach RT), -12 (in den Monaten 6-12 nach RT), -24 (in den Monaten 18-24 nach RT);

In Bezug auf AE der Blase statistisch untersuchbar war im Zeitraum „akut“ die Miktionsfrequenz tagsüber, welche in der Gesamtheit der Patienten 10 Mal beobachtet wurde, sowie die Nykturie mit 11 Ereignissen. In Summe traten hier 27 urogenitale AE auf. Bei den akuten AE zeigte sich kein signifikanter

Zusammenhang zwischen der Volumengröße der untersuchten Isodosen und diesen Symptomen.

Untersuchen ließen sich noch jeweils 11 Ereignisse der summierten urogenitalen AE im Zeitraum 12M sowie in 24M, jedoch ohne Signifikanz hinsichtlich einer Korrelation von Volumengröße zu Toxizität aufzuweisen (Tab. 23).

p-Werte für den Mann-Whintney-U Test				
AE	V70 Rektum	V75 Rektum	V70 Blase	V75 Blase
freqakut			0.25	0.89
nyktakut			0.37	0.41
ugakut			0.89	0.50
ug12			0.80	0.32
ug24			0.37	0.73
gi24	0.62	0.00*		

Tab. 25: AE und p-Werte aus dem Mann-Whitney-U-Test für die Isodose V70 und V75 für Patienten mit oder ohne aufgetretenen Ereignissen; freq- (Miktionsfrequenz tagsüber), nykt- (Nykturie), ug- (Summe aller urogenitalen AE), gi- (Summe aller gastrointestinalen AE); -akut (im Zeitraum während und 6 Wochen nach RT), -12 (in den Monaten 6-12 nach RT), -24 (in den Monaten 18-24 nach RT);*) p<0,05;

Die summierten, gastrointestinalen AE in 24M zählten 9 Ereignisse und standen in signifikanten Bezug zu der Höhe der Isodose V75 des Rektums ($p < 0,001$). Sie lag bei den Patienten ohne Ereignis im Mittelwert bei 2,28 %, bei jenen mit Ereignissen bei 4,40 %. Die im Verhältnis höheren Volumina korrelieren offenbar zu häufigeren, späten gastrointestinalen AE wie Proktitis, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz.

4 Diskussion

4.1 Schwierigkeiten bei der Datenerhebung

In dieser Arbeit soll die Beziehung der Häufigkeit und dem Grad von akuten und späten Toxizitäten zur verabreichten Dosis sowie zur Art der Bestrahlung hergestellt und diskutiert werden.

Die Datenerhebung des Patientenkollektives brachte diverse Schwierigkeiten mit sich. Die Dokumentation bei Patientenaufnahme war häufig uneinheitlich, da ein vorhandener Fragebogen zu vorbestehenden Beschwerden teilweise nicht oder unvollständig ausgefüllt wurde. Im Verlauf der Behandlung und Nachbehandlung war meist nur ein handschriftlicher Überblick zu Beschwerden oder deren Veränderungen in den Akten notiert. Dokumentierte Angaben waren zudem mit Datum der Erhebung versehen, nicht mit Datum des Auftretens. Symptome, die vom Patienten nicht erwähnt wurden, weil sie eventuell vorbestehend waren, mussten telefonisch im Nachhinein erfragt werden. Zeitpunkt und Intensität von Beschwerden oder deren Besserung war den Patienten oftmals nicht präzise in Erinnerung. Gelegentlich wurden Nebenwirkungen anders beschrieben als sie in den CTCAE klassifiziert sind. Dies erforderte eine nicht normierte Interpretation. Bei der Datenerfassung könnten somit Vorerkrankungen als im Zusammenhang mit der Behandlung stehende AE gewertet worden sein, oder ein Auftreten unbewertet geblieben sein.

Die Größe des Patientenkollektivs von jeweils 40 Patienten je Untersuchungsgruppe, ist aufgrund der Inhomogenität hinsichtlich Alter, Tumorgad sowie Vor- und Nebenerkrankungen vergleichsweise gering, um valide Schlüsse ziehen zu können.

Zudem unterschieden sich die Gruppen sowohl in der Höhe der applizierten Dosis, als auch in der angewendeten Bestrahlungsmethode, was Rückschlüsse auf eine bestimmte Ursache für ein verändertes Beschwerdebild zusätzlich erschwert. Es gilt zu klären, wie die Ergebnisse ähnlicher Untersuchungen in der Literatur mit unseren zu vergleichen sind, und ob sich daraus Schlüsse hinsichtlich einer Optimierung der Behandlung von Patienten mit PCA mittels Strahlentherapie ziehen lassen.

4.2 Akuttoxizität

Die Auswertung der akuten AE des Urogenitaltraktes sowie des Gastrointestinaltraktes, in den von uns beobachteten Behandlungsverläufen, ist trotz der Dosisescalation insgesamt als niedrig einzustufen. 28 (70 %, 3D-CRT) bzw. 25 (62,5 %, HT) Männer litten während der Akutphase schlimmstenfalls an Grad 1 urogenitalen AE. Gastrointestinal beliefen sich die Fälle von akuten AE mit höchstens Grad 1 auf 37 (92,5 %, 3D-CRT) und 36 (90 %, HT). Im Urogenitaltrakt der 3D-CRT-Patienten wurden 9 (22,5 %) akute AE Grad 2 und 3 (7,5 %) mit Grad 3 verzeichnet. In der Gruppe der Tomotherapie waren es 13 (32,5 %) mit zweitgradigen, urogenitalen AE, sowie 2 (5 %) mit drittgradigen. Nur bei einem Patienten der 3D-CRT Gruppe wurde ein Grad 3 gastrointestinaler AE beobachtet. Beschwerdeführend im Sinne der Häufigkeit des Auftretens jeglichen Grades (1, 2, 3) war urogenital die Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber, und das Auftreten von Nykturie in insgesamt 50 % bzw. 52 % der Fälle beider Gruppen. Gastrointestinal wurde am häufigsten Diarrhö (25 %) beobachtet. Signifikante Unterschiede für AE des Grades 2 oder größer ergaben sich im akuten Beobachtungszeitraum nicht.

Dearnaley et al. [10] untersuchten in einer Studie die Auswirkungen von Dosisescalation mittels 3D-CRT. In einer Untergruppe wurden dabei ähnlich wie in dieser Arbeit insgesamt 74 Gy verabreicht, wobei die letzten 5 Fraktionen von 10 Gy lediglich auf die Prostata (GTV) verschrieben wurden. Dies wurde unter anderem verglichen mit Patienten, die lediglich 64 Gy erhielten. Akute AE der Stuhl- und der Harnwege wurden dabei mittels des RTOG Systems [8] beurteilt. Dearnaley et al. fanden während der Behandlung keine signifikanten Unterschiede im Sinne von Blasen- und Darmbeeinträchtigungen. Dies war auch zu erwarten, da beide Gruppen bis zur Dosis von 64 Gy identisch behandelt wurden. In der 10. Woche nach Behandlungsbeginn erhöhten sich die AE Scores innerhalb der 74 Gy Gruppe, während sich die Symptome der 64 Gy Patienten bereits wieder abmilderten. Grad 2 bzw. 3 urogenitale AE wurden in der Untersuchung von Dearnaley et al. in der mit 74 Gy bestrahlten Patientengruppe in 35 % bzw. 10 % beobachtet. In 3 % kam es zum Auftreten von Grad 4 urogenitalen AE. Der Wert gastrointestinal aufgetretener akuter AE des 2. Grades belief sich auf 47 %. Hier wurden keine höhergradigen AE notiert.

In einer anderen Publikation präsentieren Dolezel et al. [13] unter anderem die Ergebnisse eines direkten Vergleiches der Inzidenz von akuten AE innerhalb der ersten 12 Wochen nach RT, zwischen 74 Gy 3D-CRT und 78 Gy IMRT bzw. 82 Gy IMRT mit SIB. 94 Patienten erhielten die 3D-CRT Bestrahlung auf Prostata und Samenblasenbasis. Die Dosis von 78 Gy mittels IMRT wurde 138 Patienten auf Prostata und Samenblasenbasis verschrieben. Die Dosen der 52 Patienten, die eine IMRT mit SIB durchliefen, betragen 82 Gy und 73,8 Gy in 42 Fraktionen auf die Prostata bzw. Samenblasenbasis. Akute gastrointestinale AE \geq Grad 2 zeigten 35 % der 3D-CRT Patienten, 16 % der IMRT 78, und 8 % der IMRT/SIB 82 Patienten. Akute urogenitale AE \geq Grad 2 wurden in 27 % (3D-CRT), 33 % (IMRT 78), und 31 % (IMRT/SIB 82) beobachtet. Die Dosisescalation brachte das Auftreten akuter Grad 4 AE mit sich (0 % 3D-CRT, 4,3 % IMRT 78, 3,8 % IMRT/SIB 82), woran immer eine Obstruktion der Urethra schuld war. Beurteilt wurden die AE ebenfalls nach dem RTOG Scoring.

In unserer Untersuchung resultierte ein weniger häufiges Auftreten von akuten AE Events sowohl in unserer 3D-CRT Gruppe als auch bei den Patienten der HT im Vergleich zu den oben genannten Veröffentlichungen. Allerdings wurden für die Berechnung der Inzidenz von AE in unserer Untersuchung nur Ereignisse bis 6 Wochen nach Abschluss der RT einbezogen. Zu einem gewissen Maße ist dies möglicherweise auch der Verwendung unterschiedlicher Scores für AE geschuldet, es existieren jedoch auch andere Einflussfaktoren. Dabei sind statistische von tatsächlichen zu trennen. Eine konsequente und präzise Voruntersuchung und Dokumentation von Baseline Werten lässt im Ergebnis eine Behandlung besser verträglich erscheinen, da diese von denen im Verlauf notierten subtrahiert werden, um den Maximalwert zu erhalten. So wurden auch in dieser Arbeit die Grade der zu beurteilenden Symptomatiken vor Beginn der Bestrahlung erfasst, und in der Bewertung von den im Verlauf der Behandlung erfassten Nebenwirkungsgraden abgezogen. Rechnerisch negative Erfassungen gingen mit dem Wert 0 in die Statistik ein. Einen negativen Einfluss auf den Outcome der Therapie hat demzufolge möglicherweise die retrospektive Auswertung, mit ggf. nicht lückenlos dokumentierten Vorerkrankungen.

Tatsächliche Varianzen ergeben sich durch den Einsatz von Techniken zur Schonung von Organen durch die Verwendung unterschiedlicher Safety Margins,

abweichender organspezifischer Planungsrestriktionen für die Dosisverschreibung, oder auch den Einsatz von täglicher Bildgebung.

So wurden bei Dearnaley [10] innerhalb der Gruppe die Patienten randomisiert, um entweder mit 10 mm oder 15 mm Sicherheitssaum auf das CTV geplant zu werden. Die kompletten Samenblasen wurden bei Patienten eingeschlossen, die ein höher als 15 %-iges Risiko eines Befalls der Samenblasen aufwiesen. Andernfalls schloss das PTV lediglich die Samenblasenbasen ein. Mindestens 95 %, maximal 107 % des PTV sollten die verschriebene Dosis erhalten (ICRU 50). Es wurden MLC oder „shaped Blocks“ eingesetzt, anfangs wurde eine tägliche, später eine wöchentliche Bildkontrolle durchgeführt.

Dolezel et al. [13] plante all seine Patienten mit 10 mm Sicherheitssaum. Die ganze Samenblase wurde nur bei sicherer Invasion eingeschlossen. Seine Constraints gaben vor, maximal 97 % der verschriebenen Dosis auf das Rektum zuzulassen, und somit ggf. Einbrüche der Dosis am PTV zu akzeptieren. Es wurden MLC eingesetzt, und einmal wöchentlich eine Bildkontrolle durchgeführt.

4.3 Spättoxizität

Die Vermeidung von Spättoxizität ist beim PCA vergleichsweise stärker zu priorisieren als bei anderen Karzinomen, betrachtet man die guten Heilungsraten, die Vielfältigkeit der Therapieoptionen, sowie die Möglichkeit ohne Therapie hervorragende Ergebnisse bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil zu erreichen [23]. Ein möglicher klinischer Vorteil der HT sollte dabei in der Verringerung der rektalen Toxizität liegen.

Die im Verlauf nach der Behandlung erhobene Prävalenz später AE ist insgesamt als niedrig einzustufen. Weder während des 12M noch des 24M Beobachtungszeitraums konnten AE Grad größer Grad 3 bei einer der beiden Gruppen beobachtet werden. Drittgradige AE traten lediglich bei 2 (5 %) 3D-CRT Patienten im Zeitraum 24M auf. Dies war im Urogenitaltrakt zu beobachten. Die meisten Patienten hatten maximal Grad 1 AE. Der Höchstwert hierfür liegt bei 22 (55 %) Patienten unter 3D-CRT sowie 21 (52,5 %) unter HT im Urogenitalbereich während des Zeitraums 24M. Gastrointestinal litten nicht mehr als 17 (35 %, 3D-CRT) bzw. 15 (32,5 %, HT) Patienten an höchstens erstgradigen AE. Bei einem relativ kleinen Teil der Patienten wurden Grad 2 AE beobachtet. Noch am

häufigsten waren davon Patienten der HT in 24M im Gastrointestinaltrakt betroffen (10 (25 %)). 5 Patienten davon hatten Proktitis im Sinne von Schleim oder Blut im Stuhl, 5 litten an Diarrhö oder Urgesymptomatik, die zwar den Gebrauch von Einlagen notwendig machte, jedoch erforderte keine dieser Symptomatiken eine operative Intervention. Zum Vergleich: in der 3D-CRT Gruppe gab es nur 1(2,5 %) Patienten mit Blut oder Schleim im Stuhl in 24M. Für urogenitale AE Grad 2 wurden dagegen im 3D-CRT Arm etwas mehr Fälle registriert. Im 24 M Zeitraum 10 (25 %) gegenüber 5(12,5 %) unter HT. 7 Männer davon präsentierten eine gesteigerte Miktionsfrequenz am Tag oder in der Nacht, je einer Harninkontinenz, Algurie und Harnverhalt. Auch dies bedurfte keiner operativen Intervention.

In einer prospektiven Phase-II-multicenter Studie untersuchten Goldner et al. die 5-Jahres Inzidenz von Spätnebenwirkungen einer risikoadaptierten Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms mit moderater Dosisescalation von 70 auf 74 Gy [18]. Von insgesamt 399 eingeschlossenen Patienten wurden 83 Hochrisikopatienten mit 74 Gy bestrahlt. Eine präzise Gegenüberstellung mit unseren Ergebnissen fällt aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums, und der Verwendung eines anderen Scores schwer (Tab. 20) [8]. Ein direkter Vergleich von Inzidenzen zu den Prävalenzwerten dieser Arbeit verbietet sich zudem. Möglich ist aber eine relative Beurteilung hinsichtlich einer besseren oder schlechteren Verträglichkeit einer Dosisescalation. In der Arbeit von Goldner et al. zeigt sich kein signifikanter Anstieg der gastrointestinalen AE, und ein nahe an der Signifikanz liegender Anstieg der urogenitalen Nebenwirkungen innerhalb der Gruppe der mit 74 Gy bestrahlten Patienten. Insgesamt wurden niedrige Raten höhergradiger Toxizitäten beobachtet. Das biochemisch rezidivfreie Überleben wurde zwar innerhalb der Risikogruppen untersucht, nicht jedoch hinsichtlich eines besseren Ergebnisses einer der beiden Gruppen mit Strahlendosen von 70 Gy gegenüber 74 Gy. Eine Dosisescalation für 3D-CRT auf zumindest 74 Gy zur besseren Tumorkontrolle empfehlen Goldner et al. für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko in Betracht zu ziehen. Insbesondere sinnvoll nennen Goldner et al. hierfür die Verwendung fortgeschrittenerer Technologien wie IMRT bzw. IGRT, welche eine bessere Kontrolle insbesondere der späten gastrointestinalen AE erwarten lassen. Pederson et. al [33] untersuchten diesbezüglich in einer Arbeit die Inzidenz von späten AE von 296 Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata, welche mit IMRT bestrahlt wurden. Die meisten Patienten in der Arbeit von Pederson et. al

erhielten eine mittlere Dosis von 76 Gy in 38 Fraktionen á 2 Gy auf die Prostata mit oder ohne eingeschlossene Samenblasenbasis. Späte AE wurden darin nach CTC Version 3.0 definiert, was ein Auftreten später als 3 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie bedeutet. Das Follow-up betrug im Median 41 Monate. Patienten mit den strengsten rektalen Dosis-Volumen-Constraints ($V70 \leq 10\%$, $V65 \leq 20\%$, $V40 \leq 40\%$) boten eine höhere Abwesenheit von späten AE \geq Grad 2 im Vergleich zu den Patienten mit den großzügigsten rektalen Dosis-Volumen-Constraints (einer oder alle Parameter: $V70 \geq 20\%$, $V65 \geq 40\%$, $V40 \geq 80\%$). Die Untersuchung der Dosis-Parameter-Gruppen zeigte einen gewissen Nutzen aus der Anwendung von rektalen DVH-Constraints um späte gastrointestinale AE einzudämmen. Dies galt nicht für urogenitale AE. Diese und die Ergebnisse anderer Untersuchungen mit Hochdosis IMRT bestätigen potentielle Vorteile bei der Vermeidung von späten rektalen AE gegenüber einer Dosisescalation mittels 3D-CRT [4] [51] [30].

Die Daten unserer Erhebung zeigen einen signifikanten Unterschied hin zu einer besseren Verträglichkeit der 3D-CRT im Beobachtungszeitraum 24M bei den gastrointestinalen AE. Dies erscheint zunächst wenig plausibel, es gibt jedoch zwei Punkte die zumindest theoretisch als Grund für eine höhere gastrointestinale Toxizität der HT in Frage kommen. Es wurde im Arm HT der Untersuchung sowohl eine höhere Gesamtdosis, als auch eine höhere Einzeldosis appliziert, was sich unter anderem im DVH Rektum widerspiegelt. Man beachte $V75$ für 3D-CRT (1,67 %) im Vergleich zu HT (3,53 %), oder $V76$ für 3D-CRT (0,25 %) zu HT (2,27 %, Abb. 6, Tabelle 14).

Man könnte für die schlechtere gastrointestinale Verträglichkeit der HT auch in Betracht ziehen, dass die präzisere Applikation der Strahlung in der Prostata durch die regelmäßige CT Kontrolle des Zielvolumens, auch das benachbarte Rektumvolumen mit höherer Wahrscheinlichkeit im immer gleichen Abschnitt Strahlung erfährt, und so lokal stärkerer Belastung unterliegt. Möglicherweise führte auch die intensive Nachsorge mit aufmerksamer Beobachtung aller Nebenwirkungen bei der neu eingeführten Tomotherapie mit 76 Gy zu einer nominell schlechteren Verträglichkeit. Um eine eindeutige Validierung der Verträglichkeit zu erreichen, kann letztlich nur eine prospektive, randomisierte Untersuchung mit ausreichend vielen Patienten und regelmäßiger, vollständiger Erhebung aller Nebenwirkungen zielführend sein.

74 Gy 3D-CRT (n=40)							76 Gy Tomotherapie (n=40)					
AE	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 1		Grad 2		Grad 3	
Mon	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
GU (Prävalenz)	19 (47,5%)	22 (55%)	4 (10%)	8 (20%)		2 (5%)	7 (17,5%)	21 (52,5%)	9 (22,5%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)	
Goldner et al. (Inzidenz)		28%		20%		4%						
Pederson et al. (Inzidenz)		54%		18%		2%						
GI (Prävalenz)	13 (32,5%)	17 (35%)	2 (5%)	1 (2,5%)			7 (17,5%)	15 (37,5%)	5 (12,5%)	10 (25%)		
Goldner et al. (Inzidenz)		17%		24%		1%						
Pederson et al. (Inzidenz)		27%		15%		2%						

Tabelle 26: Anzahl urogenitaler und gastrointestinaler später AE dieser Arbeit, bei Pederson et al. [33] (AE nach CTC > 3 Monate nach Abschluss Radiotherapie), und bei Goldner et al. [18].

4.4 Dosis-Volumen-Histogramme

Die Auswertung der DVH und das Gegenüberstellen von Dosen und Volumina unserer beiden Patientengruppen einerseits, als auch der Vergleich mit Daten aus ähnlichen publizierten Untersuchungen ermöglicht es, unsere Dosisverschreibungen einzuordnen. Das Ziel einer Gegenüberstellung von DVH und der Versuch eine Korrelation zu den beobachteten AE herzustellen besteht darin, Constraints für eine sinnvolle Bestrahlungsplanung zu definieren, die eine Dosisescalation im PTV bei gleichzeitig vertretbaren AE in den OAR mit sich bringt. Schwierigkeiten bei der direkten Gegenüberstellung von Behandlungsregimen entstehen nicht nur durch Variablen bei den Patientenkollektiven, sondern auch durch gewählte Konturierungsregeln. So bestehen Unterschiede bei der Konturierung des Rektums als OAR. Es kann das ganze Hohlorgan oder nur die Rektumwand konturiert werden. Varianzen ergeben sich auch bei der Festlegung einer oberen und unteren Rektumgrenze. Dies hat signifikante Auswirkungen auf die Dosisverteilung insgesamt und auf rektale AE [16, 19].

Pederson et al. [33] beschreibt, dass Patienten mit der strengsten rektalen Dosisrestriktion ($V70 \leq 10\%$, $V65 \leq 20\%$, $V40 \leq 40\%$) bei IMRT die niedrigsten Raten an AE größer Grad 2 aufwiesen. Dies galt für relativ wenige Patienten in seiner Untersuchung, wohingegen diese strengen Constraints im Mittel bei HT in unserer Arbeit durchweg eingehalten werden konnten. Zwar erfüllten auch die 3D-CRT Patienten dieser Arbeit teilweise die strengeren Kriterien, die DVH legen

jedoch die Vermutung nahe, dass mit HT eine Schonung des Rektums auch gegenüber IMRT besser gelingen kann (Tabelle 27).

PTV	Pederson et al. [33]	HT	3D-CRT
V75 Rektum (%)	8 %	1,6 %	3,5 %
V70 Rektum (%)	17 %	8,6 %	17,1 %
V65 Rektum (%)	23 %	12,9 %	22,4 %
V40 Rektum (%)	58 %	39,9 %	40,7 %
V75 Blase (%)	10 %	4,6 %	3,2 %
V70 Blase (%)	15 %	9,9 %	14,0 %
V65 Blase (%)	19 %	13,4 %	17,4 %
V40 Blase (%)	50 %	33,6 %	31,4 %

Tabelle 27: DVH-Werte Pederson et al. versus Mittelwerte der Volumina der Isodosen HT und 3D-CRT

In einer Sonderausgabe des International Journal of Radiation Oncology Biology Physics wurde 2010 eine Reihe von Artikeln herausgegeben, für welche verfügbare Daten zu organspezifischen Dosis-Volumen Effekten und Toleranzen aufgearbeitet worden waren. In diesen „Organ-Specific Papers“ (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic, Quantec) wurden Limits definiert, und Empfehlungen für Dose-Volume Constraints für einzelne Organe für eine 3D-CRT bis zu 78 Gy ausgesprochen [28] [31] [46]. Als relativ sichere Grenzen wurden für das Rektum empfohlen: $V50 \leq 50 \%$, $V60 \leq 35 \%$, $V65 \leq 25 \%$, $V70 \leq 20 \%$ und $V75 \leq 15 \%$. Laut dieser Studie sollten die späten AE \geq Grad 2 des Rektums bei Einhaltung dieser Constraints unter 15 %, bzw. unter 10 % für AE \geq Grad 3 liegen, wenn die verschriebene Dosis bei Standardfraktionierung nicht höher als 79,2 Gy liegt. Dabei wurde gezeigt, dass eine Reduzierung des V75 um nur 5 % auf 10 % signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von AE hat. Dagegen erbrachte eine Dosisverringernung in V50 von 50 % auf 40 % relativ geringe Vorteile.

Das bedeutet für die Verfolgung von nebenwirkungsarmen, radiotherapeutischen Verfahren, dass im Hinblick auf AE des Rektums vor allem die Volumina, die hohen Dosen ausgesetzt sind, klein zu halten sind. Abb. 6 verdeutlicht wie die HT in diesem Bereich der 3D-CRT überlegen ist, auch wenn aufgrund der höher angesetzten Gesamtdosis bei unseren Patienten die Volumina der HT im Bereich über 74 Gy größer als bei 3D-CRT sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Größe

von V75 signifikant zum Auftreten von gastrointestinalen AE beiträgt (Tab. 23). Patienten mit diesbezüglichen Ereignissen wiesen durchschnittlich eine um 1,9-fach höhere Isodose V75 auf (4,4 % vs. 2,28 %) (Tab. 25). In der Begrenzung der rektalen Dosis mit V75 auf einen Bereich um die 2 % könnte folglich ein neuer, rektumschonender Constraint liegen.

In einer Studie der gleichen Artikelreihe des International Journal of Radiation Oncology Biology Physics von Viswanathan et al. [46], wurde versucht, ähnliche Vorgaben für die Schonung der Blase bei pelviner Radiotherapie zu erstellen. Hierzu lagen bis zur Herausgabe des Artikels lediglich uneinheitliche oder nicht verwertbare Studienergebnisse anderer Publikationen vor. So fand Al-Mamgani et al. [1] in einer randomisierten multiinstitutionellen Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf späte urogenitale AE einer 3D-CRT zwischen dem 68 Gy und 78 Gy Behandlungsarm. Dagegen entdeckte Zelefsky et al. [53] eine Korrelation der größer Grad 2 AE zur Gesamtdosis. Dieses uneinheitliche Bild deckt sich mit der nicht signifikanten Verteilung von urogenitalen AE auf beide Studienarme unserer Untersuchung. Auch stand das Auftreten von diesbezüglichen Symptomen nicht in signifikanten Bezug zur Höhe der untersuchten Isodosen V70 und V75 der Blase (Tab. 23). Von Viswanathan et al. wurden folgende Werte aus der „RTOG 0415 Study of Prostate Cancer“ als mögliche Constraints zur Eindämmung von AE der Blase vorgeschlagen: $V65 \leq 50 \%$, $V70 \leq 35 \%$, $V75 \leq 25 \%$, $V80 \leq 15 \%$ [29].

Es ist hervorzuheben, dass die Bestrahlungsdosen in unserer Untersuchung für beide Patientengruppen im Durchschnitt weit unter den Constraints für die Blase aus den QUANTEC Papers liegen. In Bezug auf die Blase zeigt die HT, zumindest anhand der DVH im Bereich von 45 Gy bis 74 Gy, eine bessere Schonung gegenüber der 3D-CRT (Abb. 7 und 8). Dabei spielen zudem Vorgaben bei der Blasenfüllung während der Bestrahlung und das Ausmaß von gewählten Sicherheitssäumen eine entscheidende Rolle.

PTV	QUANTEC max.	HT	3D-CRT
V75 Rektum (%)	15 %	3,5 %	1,7 %
V70 Rektum (%)	20 %	8,6 %	17,1 %
V65 Rektum (%)	25 %	12,9 %	22,4 %
V60 Rektum (%)	35 %	17 %	27 %
V50 Rektum (%)	50 %	27 %	34 %
V80 Blase (%)	15 %	0 %	0 %
V75 Blase (%)	25 %	4,6 %	3,2 %
V70 Blase (%)	35 %	9,9 %	14,0 %
V65 Blase (%)	50 %	13,4 %	17,4 %

Tabelle 28: DVH-Werte QUANTEC versus Mittelwerte der Volumina der Isodosen HT und 3D-CRT

Eine andere Beobachtung lässt sich an den DVH der Hüftköpfe machen. Es wird angenommen, dass die Verwendung einer größeren Anzahl von Einstrahlrichtungen bei der externen Radiotherapie grundsätzlich schonender für die OAR ist. Bei der Bestrahlung der Prostata sind laterale Einstrahlrichtungen im Hinblick auf eine gute Schonung des Rektums und der Blase unverzichtbar, es geht damit aber ein höheres Nebenwirkungsrisiko für die Hüftköpfe einher, wie es z.B. bei einer 4-Felder-Box (ap, pa, rechtslateral, linkslateral) der Fall ist. Bezogen auf die Hüftköpfe wäre eine 3-Felder-Box mit Einstrahlungswinkeln von 0°, 135° und 225° hinsichtlich der Strahlenbelastung vorteilhafter.

Auch wenn AE an den Hüftköpfen insgesamt selten zu beobachten sind (z.B. Hüftkopfnekrose), und bei unseren Patienten nicht erhoben oder dokumentiert wurden, so lässt sich doch an den DVH eine aufschlussreiche Beobachtung machen. Neal et al. publizierte eine Untersuchung verschiedener 3D-CRT Techniken, in der unter anderem die DVH der Hüftköpfe beschrieben werden [32]. Bei seinen Patienten belief sich das durchschnittliche prozentuale Volumen, das mehr als 50 % der Isozentrum-Dosis erhielt, auf rund 69 % für die 4-Felder-Box. Unsere Volumina liegen bei rund 75 % für die 3D-CRT, und bei weniger als 0,8 % unter HT. Die 80 % Isodose ist bei den HT-Patienten <0,00 %, also nicht existent. Der entsprechende Wert der Patienten von Neal et al. lag dagegen bei rund 16 %, der unserer 3D-CRT Patienten bei 3 %.

Dies zeigt deutlich wie die rotierende Strahlenquelle der HT, die faktisch einer „Box“ mit unendlich vielen Feldern entspricht, die Schonung der vom Isozentrum

entfernten Volumina ermöglicht. Gibt es bei den Techniken mit 3,4,6 oder 8 Felder-Boxen immer stärker belastete Volumen in den „Strahlungsschneisen“, so ist dieser Effekt bei der HT aufgehoben. Der nachweisbar hohe Dosisgradient fällt allerdings für die dem Isozentrum entfernten OAR wesentlich deutlicher ins Gewicht, als es für die isozentrumsnahen Organe Blase und Rektum der Fall ist. Möglicherweise reduziert sich genau dadurch der klinische Vorteil der aufwändigeren HT gegenüber der 3D-CRT für die Behandlung des PC.

4.5 Kritische Wertung und Schlussfolgerung

Das Kollektiv der Patienten unserer Studie ist in hinsichtlich Alter, initialem PSA-Wert, und Dauer einer adjuvanten Hormontherapie relativ inhomogen und klein. Die retrospektive Erhebung der wenig konsistent dokumentierten AE ist gewissen Schwankungen und Ungenauigkeiten unterworfen. Zudem ergeben sich Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit verschiedener Kollektive, wenn bei der Konturierung beispielsweise keine klar definierte obere und untere Rektumgrenze gewählt wird [16]. Auch sollte bei zukünftigen Studien von AE oder DVH versucht werden, Fehlerquellen, die Hohlorgane durch schwankende Füllung, Verschieblichkeit oder Konturierung (Organwand versus gesamtes Hohlorgan) bergen, auszuschalten. In Zusammenschau der eigenen Daten und derjenigen in der Literatur ergeben sich Hinweise, dass eine moderate Dosisescalation bei der definitiven Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bei Anwendung moderner Hochpräzisionstechniken (IMRT, IGRT, Tomotherapie) zu keinem stärkeren Anstieg von Spätnebenwirkungen führt. Um wirkungsvolle Constraints zum Schutz der OAR, bei effektiver Dosisapplikation im Zielvolumen festzulegen, wäre die Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie von großem Nutzen.

5 Zusammenfassung

Man verspricht sich von modernen Bestrahlungstechniken wie der HT, durch die höhere Präzision ermöglichte Dosisescalation höhere Tumorkontrollraten zu erreichen, ohne deutlich mehr Komplikationen hervorzurufen. Das Ziel der vorliegenden, retrospektiven Arbeit war es, eine leichte Dosisescalation bei der Strahlentherapie des lokalisierten PCA auf Verträglichkeit im Sinne von Auftreten oder Ausbleiben später, gastrointestinaler und urogenitaler AE hin zu untersuchen. 40 Patienten hatten eine normofraktionierte 3D-CRT mit 74 Gy (37 Fraktionen), wobei die ersten 4 Fraktionen nur dem BV galten, und weitere 40 Patienten eine leicht hypofraktionierte Tomotherapie mittels simultan integriertem Boost im BV76 von 76 Gy (35 Fraktionen), erhalten. Voraussetzung war für beide Gruppen eine nur lokale Tumorausdehnung (cN0, cM0) gewesen.

Um dies zu untersuchen wurden Vorbefunde, sowie in regelmäßigen Abständen während und nach der Strahlentherapie Toxizitäten nach CTCAE klassifiziert und ausgewertet [42]. Hierfür wurde die Inzidenz akuter AE bis 6 Wochen nach Abschluss der RT, und die Prävalenz später AE zu den Zeitpunkten 12M und 24M herangezogen. Als gastrointestinale AE wurden Kolitis bzw. Blut- oder Schleimbeimengung, Diarrhoe oder Urgesymptomatik, bzw. Obstipation erfasst, Miktionsfrequenz tagsüber, Nykturie, Harninkontinenz, Harnverhalt, Algurie und Hämaturie wurden als urogenitale AE abgebildet.

Des Weiteren wurden die klinischen Ergebnisse mit den DVH der jeweiligen Bestrahlungstechnik abgeglichen, um Erkenntnisse für mögliche, sinnvolle Constraints zu gewinnen.

Folgende Schlussfolgerungen ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit:

- a) Die höhere Gesamtdosis zum Erreichen einer möglicherweise besseren Tumorkontrollrate und Überlebensrate bei der Patientengruppe HT bringt, zum Teil auch signifikant, höhere, späte gastrointestinale AE \geq Grad 2 (12M, 24M) mit sich, (Abb. 10, Abb. 12, Abb. 13, Abb. 15). Kürzere Beobachtungsintervalle bzw. eine intensivere Beobachtung des HT-Kollektives könnten hier ein Bias bilden.
- b) Die größeren Volumina der hohen Isodosen V75 des Rektums korrelieren signifikant mit vermehrten, späten gastrointestinalen AE.

- c) V75 (Rektum) < 2 % könnte hinsichtlich der Rektumschonung ein sinnvoller Constraint sein
- d) Zur Schonung des Rektums scheint es vor allem effektiv zu sein, die Volumina, die hohen Dosen ausgesetzt sind, klein zu halten.
- e) Trotz einer höheren Gesamtdosis im PTV liegen die Volumina der Isodosen V45 bis V70 des Risikoorgans Rektum in der Tomotherapie-Gruppe signifikant unter denen der 3D-CRT-Gruppe
- f) Die HT ermöglicht die Schonung der vom Isozentrum entfernten Volumina in besonderem Maße.
- g) Die DVH im Bereich von 50 Gy bis 73 Gy zeigen geringe Vorteile für die Schonung der Blase auf Seiten der HT. Im Bereich 75 bis 78 Gy erreicht die 3D-CRT eine bessere Schonung.
- h) Bei den späten urogenitalen AE konnten einzelne Symptome (z.B. Miktionsfrequenz tagsüber oder Nykturie) häufiger bei den Patienten der 3D-CRT-Gruppe festgestellt werden, signifikant war die Beobachtung jedoch nicht.
- i) Akute gastrointestinale AE weisen keine Tendenz hin zu einer der angewandten Therapieformen auf.
- j) Für akute urogenitale AE lässt sich keine Häufung in einer der beiden Patientengruppen beobachten.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Mamgani, A., W.L. van Putten, W.D. Heemsbergen, G.J. van Leenders, A. Slot, M.F. Dielwart, L. Incrocci, and J.V. Lebesque, Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72(4): p. 980-8.
2. Ash, D. and Gerbaulet, A., *Prostata cancer, The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy*. 2005, Belgium: Acco: p. 471-478.
3. Bostwick, D.G., H.B. Burke, D. Djakiew, S. Euling, S.M. Ho, J. Landolph, H. Morrison, B. Sonawane, T. Shifflett, D.J. Waters, and B. Timms, Human prostate cancer risk factors. *Cancer*, 2004. 101(10 Suppl): p. 2371-490.
4. Cahlon, O., M.J. Zelefsky, A. Shippy, H. Chan, Z. Fuks, Y. Yamada, M. Hunt, S. Greenstein, and H. Amols, Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71(2): p. 330-7.
5. Cantrell, B.B., D.P. DeKlerk, J.C. Eggleston, J.K. Boitnott, and P.C. Walsh, Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol*, 1981. 125(4): p. 516-20.
6. Cheng, L., T.D. Jones, C.X. Pan, A. Barbarin, J.N. Eble, and M.O. Koch, Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol*, 2005. 18(8): p. 1022-6.
7. Collin, S.M., C. Metcalfe, J.L. Donovan, J. Athene Lane, M. Davis, D.E. Neal, F.C. Hamdy, and R.M. Martin, Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *Eur J Cancer*, 2009. 45(18): p. 3254-61.
8. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(5): p. 1341-6.
9. D'Amico, A.V., R. Whittington, S.B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G.A. Broderick, J.E. Tomaszewski, A.A. Renshaw, I. Kaplan, C.J. Beard, and A. Wein, Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998. 280(11): p. 969-74.
10. Dearnaley, D.P., E. Hall, D. Lawrence, R.A. Huddart, R. Eeles, C.M. Nutting, J. Gadd, A. Warrington, M. Bidmead, and A. Horwich, Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*, 2005. 92(3): p. 488-98.
11. Dearnaley, D.P., M.R. Sydes, J.D. Graham, E.G. Aird, D. Bottomley, R.A. Cowan, R.A. Huddart, C.C. Jose, J.H. Matthews, J. Millar, A.R. Moore, R.C. Morgan, J.M. Russell, C.D. Scrase, R.J. Stephens, I. Syndikus, and M.K. Parmar, Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in

- prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2007. 8(6): p. 475-87.
12. Deasy, J.O., A.I. Blanco, and V.H. Clark, CERR: a computational environment for radiotherapy research. *Med Phys*, 2003. 30(5): p. 979-85.
 13. Dolezel, M., K. Odrazka, M. Vaculikova, J. Vanasek, J. Sefrova, P. Paluska, M. Zouhar, J. Jansa, Z. Macingova, L. Jarosova, M. Brodak, P. Moravek, and I. Hartmann, Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol*, 2010. 186(4): p. 197-202.
 14. Edge, Byrd, and Carducci, *Cancer staging manual 7th edition*. American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2010.
 15. Gann, P.H., C.H. Hennekens, J. Ma, C. Longcope, and M.J. Stampfer, Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(16): p. 1118-26.
 16. Geinitz, H., F.B. Zimmermann, L. Narkwong, P. Kneschaurek, R. Wehrmann, A. Kuzmany, and M. Molls, [Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of rectal dose-volume histograms]. *Strahlenther Onkol*, 2000. 176(4): p. 168-72.
 17. Gleason, D.F., Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 1966. 50(3): p. 125-8.
 18. Goldner, G., V. Bombosch, H. Geinitz, G. Becker, S. Wachter, S. Glocker, F. Zimmermann, N. Wachter-Gerstner, A. Schrott, M. Bamberg, M. Molls, H. Feldmann, and R. Potter, Moderate risk-adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy. First report on 5-year morbidity and biochemical control from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. *Strahlenther Onkol*, 2009. 185(2): p. 94-100.
 19. Guckenberger, M., J. Meyer, K. Baier, D. Vordermark, and M. Flentje, Distinct effects of rectum delineation methods in 3D-conformal vs. IMRT treatment planning of prostate cancer. *Radiat Oncol*, 2006. 1: p. 34.
 20. Haenszel, W. and M. Kurihara, Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 1968. 40(1): p. 43-68.
 21. Hsing, A.W. and S.S. Devesa, Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev*, 2001. 23(1): p. 3-13.
 22. ICRU, Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. 1993, International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda, Maryland, USA.
 23. Klotz, L., L. Zhang, A. Lam, R. Nam, A. Mamedov, and A. Loblaw, Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(1): p. 126-31.
 24. Kritchevsky, D., Caloric restriction and experimental carcinogenesis. *Toxicol Sci*, 1999. 52(2 Suppl): p. 13-6.

25. Kupelian, P.A., J.C. Buchsbaum, C.A. Reddy, and E.A. Klein, Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(3): p. 621-5.
26. Kupelian, P.A., L. Potters, D. Khuntia, J.P. Ciezki, C.A. Reddy, A.M. Reuther, T.P. Carlson, and E.A. Klein, Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =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(1): p. 25-33.
27. Leitzmann, M.F., M.J. Stampfer, K. Wu, G.A. Colditz, W.C. Willett, and E.L. Giovannucci, Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(13): p. 1004-7.
28. Marks, L.B., R.K. Ten Haken, and M.K. Martel, Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S1-2.
29. McDonald, A.M., M.C. Dobelbower, and R.Y. Kim, Efficacy and rectal toxicity of hypofractionated radiation therapy with daily image guidance. *J Clin Oncol*, 2011. 29(7): p. A-85.
30. Michalski, J.M., K. Bae, M. Roach, A.M. Markoe, H.M. Sandler, J. Ryu, M.B. Parliament, W. Straube, R.K. Valicenti, and J.D. Cox, Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(1): p. 14-22.
31. Michalski, J.M., H. Gay, A. Jackson, S.L. Tucker, and J.O. Deasy, Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S123-9.
32. Neal, A.J., M. Oldham, and D.P. Dearnaley, Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiother Oncol*, 1995. 37(1): p. 29-34.
33. Pederson, A.W., J. Fricano, D. Correa, C.A. Pelizzari, and S.L. Liauw, Late Toxicity After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An Exploration of Dose-Volume Histogram Parameters to Limit Genitourinary and Gastrointestinal Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
34. Peeters, S.T., W.D. Heemsbergen, P.C. Koper, W.L. van Putten, A. Slot, M.F. Dielwart, J.M. Bonfrer, L. Incrocci, and J.V. Lebesque, Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 1990-6.
35. Pinover, W.H., A.L. Hanlon, E.M. Horwitz, and G.E. Hanks, Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < or = 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47(3): p. 649-54.

36. Pollack, A., G.K. Zagars, G. Starkschall, J.A. Antolak, J.J. Lee, E. Huang, A.C. von Eschenbach, D.A. Kuban, and I. Rosen, Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 53(5): p. 1097-105.
37. Price, C.P., J. Allard, G. Davies, A. Dawnay, M.J. Duffy, M. France, G. Mandarino, A.M. Ward, B. Patel, P. Sibley, and C. Sturgeon, Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem*, 2001. 38(Pt 3): p. 188-216.
38. Roach, M., 3rd, G. Hanks, H. Thames, Jr., P. Schellhammer, W.U. Shipley, G.H. Sokol, and H. Sandler, 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(4): p. 965-74.
39. Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut, 2010.
40. Robert-Koch-Institut, Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010.
41. Sengupta, S., M.L. Blute, S.M. Bagniewski, B. Inman, B.C. Leibovich, J.M. Slezak, R.P. Myers, and H. Zincke, After radical retropubic prostatectomy 'insignificant' prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk 'significant' cancer. *BJU Int*, 2008. 101(2): p. 170-4.
42. U.S. Department of Health and Human Services, Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
43. Taylor, M.L., A.G. Mainous, 3rd, and B.J. Wells, Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*, 2005. 37(7): p. 506-12.
44. Thompson, I., J.B. Thrasher, G. Aus, A.L. Burnett, E.D. Canby-Hagino, M.S. Cookson, A.V. D'Amico, R.R. Dmochowski, D.T. Eton, J.D. Forman, S.L. Goldenberg, J. Hernandez, C.S. Higano, S.R. Kraus, J.W. Moul, and C.M. Tangen, Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 2007. 177(6): p. 2106-31.
45. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 3/2011. Version 1.03: p. 145-149.
46. Viswanathan, A.N., E.D. Yorke, L.B. Marks, P.J. Eifel, and W.U. Shipley, Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S116-22.
47. Walz, J., N. Suardi, G.C. Hutterer, P. Perrotte, A. Gallina, F. Benard, L. Valiquette, M. McCormack, M. Graefen, F. Montorsi, and P.I. Karakiewicz, Lower urinary tract symptoms affect one-third of men in a prostate cancer screening population. *J Endourol*, 2008. 22(2): p. 369-76.
48. Wang, M.C., L.A. Valenzuela, G.P. Murphy, and T.M. Chu, Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 1979. 17(2): p. 159-63.

49. Wolff, J. and E. Altwein, *Prostatakarzinom: Grundlagen und Therapie*. 2004: Springer Verlag. p. 1-23.
50. Yu, H., R.E. Harris, Y.T. Gao, R. Gao, and E.L. Wynder, Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol*, 1991. 20(1): p. 76-81.
51. Zelefsky, M.J., H. Chan, M. Hunt, Y. Yamada, A.M. Shippy, and H. Amols, Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176(4 Pt 1): p. 1415-9.
52. Zelefsky, M.J., S.A. Leibel, P.B. Gaudin, G.J. Kutcher, N.E. Fleshner, E.S. Venkatramen, V.E. Reuter, W.R. Fair, C.C. Ling, and Z. Fuks, Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 41(3): p. 491-500.
53. Zelefsky, M.J., E.J. Levin, M. Hunt, Y. Yamada, A.M. Shippy, A. Jackson, and H.I. Amols, Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(4): p. 1124-9.
54. Zietman, A.L., K. Bae, J.D. Slater, W.U. Shipley, J.A. Efstathiou, J.J. Coen, D.A. Bush, M. Lunt, D.Y. Spiegel, R. Skowronski, B.R. Jabola, and C.J. Rossi, Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, 2010. 28(7): p. 1106-11.
55. Zietman, A.L., M.L. DeSilvio, J.D. Slater, C.J. Rossi, Jr., D.W. Miller, J.A. Adams, and W.U. Shipley, Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294(10): p. 1233-9.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gleason-Grading-System

Abb. 2: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Hüftkopf

Abb. 3: Modifizierung des PTV70

Abb. 4: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme BV

Abb. 5: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Rektum 0-70 Gy

Abb. 6: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Rektum 70-80 Gy

Abb. 7: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Blase 0-70 Gy

Abb. 8: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Blase 70-80 Gy

Abb. 9: Kumulierte Dosis-Volumen-Histogramme Hüftkopf 0-70 Gy

Abb. 10: Alle gastrointestinalen Nebenwirkungen \geq Grad 2

Abb. 11: Alle urogenitalen Nebenwirkungen \geq Grad 2

Abb. 12: Auftreten von Proktitis \geq Grad 2

Abb. 13: Auftreten von Diarrhö \geq Grad 2

Abb. 14: Auftreten von Obstipation

Abb. 15: Auftreten von Stuhlinkontinenz \geq Grad 2

Abb. 16: Erhöhung der Miktionsfrequenz tagsüber \geq Grad 2

Abb. 17: Auftreten von Nykturie \geq Grad 2

Abb. 18: Auftreten von Harninkontinenz \geq Grad 2

Abb. 19: Auftreten von Harnverhalt \geq Grad 2

Abb. 20: Auftreten von Algurie \geq Grad 2

Abb. 21: Auftreten von Hämaturie \geq Grad 2

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Tabelle 2: Verwendete Volumendefinitionen nach ICRU 50

Tabelle 3: Risikoprofile Prostatakarzinom nach d'Amico

Tabelle 4: Allgemeine Einteilung nach CTCAE

Tabelle 5: Einstufung Miktionsfrequenz tagsüber

Tabelle 6: Einstufung Nykturie

Tabelle 7: Einstufung Harninkontinenz mit eingebundener Urgesymptomatik

Tabelle 8: Einstufung Harnverhalt

Tabelle 9: Einstufung urogenitale Schmerzen und Algurie

Tabelle 10: Einstufung Hämaturie

Tabelle 11: Einstufung Kolitis oder Beimengung von Blut oder Schleim

Tabelle 12: Einstufung Diarrhö oder Erhöhung der Stuhlfrequenz und Urgesymptomatik zum Stuhlgang

Tabelle 13: Einstufung Obstipation

Tabelle 14: Patientendaten

Tabelle 15: Dosimetrische Daten für das PTV der Prostata

Tabelle 16: Dosimetrische Daten für das Rektum

Tabelle 17: Dosimetrische Daten für die Blase

Tabelle 18: Dosimetrische Daten für den rechten Hüftkopf

Tabelle 19: Maximale Grade urogenitaler und gastrointestinaler akuter AE

Tabelle 20: Maximale Grade urogenitaler und gastrointestinaler später AE

Tabelle 21: AE und Werte für Isodose V70 in % des Blasenvolumens

Tabelle 22: AE und Werte für Isodose V75 in % des Blasenvolumens

Tabelle 23: AE und Werte für Isodose V70 in % des Rektumvolumens

Tabelle 24: AE und Werte für Isodose V75 in % des Rektumvolumens

Tabelle 25: AE und p-Werte aus dem Mann-Whitney-U-Test für die Isodose V70 und V75

Tabelle 26: Anzahl urogenitaler und gastrointestinaler später AE dieser Arbeit, bei Pederson et al. [33] und bei Goldner et al. [18].

Tabelle 27: DVH-Werte Pederson versus Mittelwerte der Volumina der Isodosen HT und 3D-CRT

Tabelle 28: DVH-Werte QUANTEC versus Mittelwerte der Volumina der Isodosen HT und 3D-CRT

7.3 Fragebogen

Dokumentation Prostata

Name
geb.:

Datum:

Vor Hormonth.
Vor RT
Während RT
Dosis: _____ Gy
Nach RT

Größe: _____ (cm)

Gewicht: _____ (Kg)

<u>Stuhlgang:</u>	
Häufigkeit:	_____ /Tag; Urge Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Anzahl Windeln/Vorlagen _____ Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit/Menge: _____ Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____ Hb-Nadir _____ Transfusion (Anzahl): _____ OP (Art): _____ Sonstige Therapie: _____
Endoskopie:	wann: _____ bei (Dr.): _____
Schleim:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit: _____
Schmerzen:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Stärke: _____ Therapie _____
Ballonverträgl:	o.B. <input type="checkbox"/> Blut <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Anderes: _____ Abbruch: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Bei Gy: _____

<u>Wasserlassen:</u>	
Häufigkeit:	_____ /Tag, _____ /Nacht. Urge Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Anzahl Windeln/Vorlagen _____ Art (Streß-, Drangink., etc): _____ seit: _____
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit/Menge: _____ Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____ Transfusion (Anzahl): _____ Op (Art): _____ Sonstige Therapie: _____
Algurie:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Stärke: _____ Therapie: _____
Harnverhalt:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Art: _____ Zeitpunkt: _____ Therapie: _____

Potenz:	Normal <input type="checkbox"/> Gestört, GV möglich <input type="checkbox"/> Gestört kein GV <input type="checkbox"/> Erlöschen <input type="checkbox"/>
	Häufigkeit des GV _____ x pro _____

RTOG-Score Gastrointestinal _____ RTOG-Score Urogenital _____
Andere Nebenwirkungen: _____

Hormontherapie:	Neoadjuvant von _____ bis _____ Erneut seit: _____
PSA:	_____ ng/ml Datum: _____ ; _____ ng/ml Datum: _____ _____ ng/ml Datum: _____ ; _____ ng/ml Datum: _____
Rezidiv:	Nein <input type="checkbox"/> Lokal <input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Datum: _____
Metastase:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Lokalisation _____ Datum: _____
Nächste NU:	_____ Nächste Rektoskopie: _____

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz, dessen fachlicher Unterstützung ich mir stets sicher sein konnte, und der mir viel Geduld und Wohlwollen bei der Anfertigung dieser Arbeit zukommen ließ. Zudem war mir Frau Dr. med. Nona Duma eine große Hilfe bei der wissenschaftlichen Aufarbeitung der Daten, sowie bei der Einarbeitung in das komplexe Gebiet der Strahlentherapie, wofür ich ihr herzlich danke.