



Fakultät für Medizin

**Analyse von Volumen- und Dosisänderungen von Blase und Rektum  
im Verlauf der Tomotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom**

Frederik Maximilian Fuchs

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. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer

Die Dissertation wurde am 16.07.2019 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 10.03.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Motivation und wissenschaftlicher Hintergrund.....	1
1.2	Fragestellungen der Arbeit.....	3
2	Material und Methoden.....	6
2.1	Grundlagen.....	6
2.1.1	Anatomie der Prostata.....	6
2.1.2	Prostatakarzinom.....	7
2.1.2.1	Epidemiologie.....	7
2.1.2.2	Risikofaktoren.....	7
2.1.2.3	Histopathologie.....	8
2.1.2.4	TNM-Klassifikation.....	8
2.1.2.5	PSA.....	10
2.1.2.6	Gleason-Score.....	11
2.1.2.7	Risikoklassifizierung nach D´Amico.....	12
2.1.3	Therapieoptionen.....	12
2.1.3.1	Radikale Prostatektomie.....	13
2.1.3.2	Strahlentherapie.....	14
2.1.3.3	Hormontherapie.....	16
2.1.4	Strahlentherapie (IMRT und IGRT).....	16
2.1.4.1	Tomotherapie.....	18
2.1.5	Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.....	19
2.1.5.1	Radiogene Zystitis.....	20
2.1.5.2	Radiogene Proktitis.....	20
2.2	Patientenkollektiv.....	21
2.3	Bestrahlungsplanung.....	23
2.4	Bestrahlung.....	23
2.5	Rekonturierung.....	24
2.6	Dosisberechnung.....	24
2.7	Organwände.....	25
2.8	Volumen und Dosisanalyse.....	25
2.9	Nebenwirkungen.....	26
2.10	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Volumenschwankungen.....	32

3.1.1	Volumenschwankungen der Blase .....	32
3.1.2	Volumenschwankungen des Rektums.....	35
3.1.2.1	Volumenschwankungen in den Gruppen A und B.....	35
3.1.2.2	Volumenschwankungen in der ERB Gruppe und der nicht-ERB Gruppe .....	36
3.2	Dosischwankungen .....	37
3.2.1	Dosischwankungen der Blase .....	39
3.2.2	Dosischwankungen des Rektums.....	40
3.2.2.1	Dosischwankungen in den Gruppen A und B.....	40
3.2.2.2	Dosischwankungen in der ERB Gruppe und in der nicht-ERB Gruppe.....	41
3.3	Korrelation von Volumen- und Dosisveränderungen.....	42
3.4	Korrelation von Dosisgradient und Dosischwankungen des Rektums .....	44
3.5	Vergleich von DVH und DWH .....	44
3.5.1	Dosisstatistikvergleich von DVH und DWH in Bezug auf das Planungs-CT.....	45
3.5.2	Volumenschwankungen der Organwände .....	48
3.5.3	Dosischwankungen der Organwände .....	52
3.5.4	Korrelation von Volumen und Dosisveränderungen der Organwände.....	53
3.6	Nebenwirkungen .....	54
4	Diskussion.....	57
4.1	Volumenschwankungen von Blase und Rektum .....	57
4.2	Dosischwankungen von Blase und Rektum .....	59
4.3	Vergleich von DVH und DWH .....	62
4.4	Nebenwirkungen .....	65
4.5	Limitationen der Studie .....	66
4.6	Schlussfolgerung.....	68
5	Zusammenfassung.....	69
5.1	Einleitung.....	69
5.2	Material und Methoden .....	69
5.3	Ergebnisse.....	69
5.4	Schlussfolgerung.....	70
6	Literaturverzeichnis .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

CBCT.....	cone beam computed tomography
CTCAE .....	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV.....	Clinical Target Volume
DRU.....	digital-rektale Untersuchung
DVH.....	Dosis Volumen Histogramm
DWH .....	Dosis Wand Histogramm
EAU .....	European Association of Urology
ERB.....	endorektaler Ballon
GTV .....	Gross Tumor Volume
IGRT .....	Image-guided radiotherapy
IMRT .....	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ISUP .....	International Society of Urological Pathology
KVCT .....	Kilovoltage Computertomographie
LAW .....	Lymphabflusswege
MeV .....	Megaelektronenvolt
MLC.....	Multilamellenkollimator
MVCT .....	Megavoltage Computertomographie
NSAR.....	nichtsteroidale Antirheumatika
OAR.....	Risikoorgane
PK.....	Prostatakarzinom
PSA.....	prostataspezifisches Antigen
PTV.....	Planning Target Volume
RT.....	Strahlentherapie
SD.....	Standardabweichung
TURP .....	transurethrale Resektion der Prostata
UICC .....	Union internationale contre le cancer
VMAT.....	volumetrisch-modulierte Arc-Therapie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tomotherapie Hi-ART, der Linearbeschleuniger rotiert um den auf dem Patiententisch liegenden Patienten. Durch den permanenten Vorschub des Tisches resultiert eine Bestrahlung in Spiralplanen (Sauer 2010). .....	19
Abbildung 2: DVH eines Patienten mit PK. Neben dem PTV (rot), werden auch die Blase (gelb), das Rektum (blau), das Sigma (pink) und der rechte (dunkelgrün) und linke Hüftkopf (hellgrün) dargestellt.....	26
Abbildung 3: Fragebogen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie Klinikum rechts der Isar zur Dokumentation typischer Nebenwirkungen bei RT der Prostata .....	30
Abbildung 4: Mittlere relative Volumenabweichungen der Blase auf den MVCT von den Blasenvolumina des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten .....	32
Abbildung 5 a + b: Relatives Volumen der Blase im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) .....	33
Abbildung 6a + b: Relatives Volumen des Rektums im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) .....	36
Abbildung 7: Mittlere relative Volumenabweichungen des Rektums auf den MVCT von den Rektumvolumina des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten (nach Fuchs, Habl et al. 2019) .....	37
Abbildung 8: Das DVH und die Blasenkonturierung des Planungs-CT werden in blau, die DVH und die Konturen der Blase der MVCT werden in gelb zusammen auf dem Planungs-CT dargestellt (Patient 2) (nach Fuchs, Habl et al. 2019). .....	38
Abbildung 9: Das DVH und die Rektumkonturierung des Planungs-CT werden in blau, die DVH und die Konturen des Rektums der MVCT werden in gelb zusammen auf dem Planungs-CT dargestellt (Patient 7) (nach Fuchs, Habl et al. 2019). .....	38
Abbildung 10: Mittlere relative Dosisabweichungen der Blase auf den MVCT von der geplanten Strahlendosis der Blase des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten .....	39
Abbildung 11a + b: Relative mittlere Strahlendosis (Dmean) der Blase im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) (nach Fuchs, Habl et al. 2019) .....	40
Abbildung 12a + b: Relative mittlere Strahlendosis (Dmean) des Rektums im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) (nach Fuchs, Habl et al. 2019) .....	41
Abbildung 13: Mittlere relative Dosisabweichungen des Rektums auf den MVCT von der geplanten Strahlendosis des Rektums des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten .....	42
Abbildung 14: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Blasenvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) der Blase aller 20 Patienten (nach Fuchs, Habl et al. 2019) .....	43
Abbildung 15: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Rektumvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) des Rektums aller 20 Patienten .....	43
Abbildung 16: Pearson-Korrelation zwischen der Steilheit des Dosisgradienten und der SD der mittleren Dosis des Rektums aller 20 Patienten.....	44
Abbildung 17: DVH bzw. DWH des Planungs-CT (Patient 19). In blau wird die Blase mitsamt ihrer Füllung, in gelb die Blasenwand dargestellt.....	45

Abbildung 18: DVH bzw. DWH des Planungs-CT (Patient 12). In blau wird das Rektum mitsamt seiner Füllung, in gelb die Rektumwand dargestellt (nach Fuchs, Habl et al. 2019).....	46
Abbildung 19a + b : Vergleich der mittleren relativen Volumenänderungen von Blase und Blasenwand (Abb. 19a) bzw. von Rektum und Rektumwand (Abb. 19b) im Verlauf der RT für alle 20 Patienten.....	50
Abbildung 20: Darstellung der beiden Funktionen für das relative Blasenvolumen (blau) bzw. für das relative Volumen der Blasenwand (rot) für $r = 35$ mm.....	51
Abbildung 21: Darstellung der beiden Funktionen für das relative Rektumvolumen (blau) bzw. für das relative Volumen der Rektumwand (rot) für $r = 20$ mm .....	52
Abbildung 22a + b: Vergleich der mittleren relativen Veränderung der mittleren Dosis ( $D_{mean}$ ) von Blase und Blasenwand (Abb. 22a) bzw. von Rektum und Rektumwand (Abb. 22b) im Verlauf der RT für alle 20 Patienten .....	53
Abbildung 23: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Blasenwandvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis ( $D_{mean}$ ) der Blasenwand aller 20 Patienten.....	54
Abbildung 24: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Rektumwandvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis ( $D_{mean}$ ) der Rektumwand aller 20 Patienten.....	54
Abbildung 25: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Grade 0 bis V für die Proktitis in Gruppe A (blau) und B (rot).....	55
Abbildung 26: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Grade 0 bis V für die Zystitis in Gruppe A (blau) und B (rot).....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Stadium des PK .....	9
Tabelle 2: Staging des PK nach UICC .....	9
Tabelle 3: Patientencharakteristika und Bestrahlungsdaten aller Patienten .....	22
Tabelle 4: Graduelle Einteilung der akuten urogenitalen Nebenwirkungen nach CTCAE 4.0 (U.S Department of Health and Human Services 2010) .....	28
Tabelle 5: Graduelle Einteilung der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE 4.0 (U.S Department of Health and Human Services 2010) .....	29
Tabelle 6: Graduelle Einteilung der übrigen untersuchten Nebenwirkungen .....	29
Tabelle 7: Darstellung der gemittelten relativen Volumina von Blase und Rektum, sowie der gemittelten relativen mittleren Dosen (Dmean) auf den MVCT im Verlauf der RT für alle 20 Patienten. Die SD werden ebenfalls dargestellt (nach Fuchs, Habl et al. 2019).....	34
Tabelle 8: Differenzen der Dosisparameter V10 bis V75 (%) zwischen den Organwänden (DWH) und den Organen mitsamt ihrer Füllung (DVH) aller 20 Patienten. Negative Werte zeigen kleinere Werte für das DWH als für das DVH an, positive Werte zeigen größere Werte für das DWH als für das DVH an. ....	47
Tabelle 9: Darstellung der gemittelten relativen Volumina der Blasen- und Rektumwand, sowie der gemittelten relativen mittleren Dosen (Dmean) auf den MVCT im Verlauf der RT für alle 20 Patienten. Die SD werden ebenfalls dargestellt. ....	49
Tabelle 10: Akute gastrointestinale Nebenwirkungen der RT des PK in den Gruppen A und B.....	55
Tabelle 11: Akute urogenitale Nebenwirkungen der RT des PK in den Gruppen A und B.....	56

## 1 Einleitung

### 1.1 Motivation und wissenschaftlicher Hintergrund

Das Prostatakarzinom (PK) stellt mit einem prozentualen Anteil von ca. 23% an allen Krebserkrankungen den häufigsten, bösartigen Tumor bei Männern in Deutschland dar und steht innerhalb der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen an Platz zwei hinter Lungenkrebs (Barnes, Buttman-Schweiger et al. 2019). Als eine der tragenden Säulen in der Therapie des PK hat sich in der klinischen Routine neben der operativen Versorgung die Strahlentherapie (RT) etabliert. Zur strahlentherapeutischen Behandlung des PK kommen sowohl die Brachytherapie, als auch die perkutane RT zum Einsatz. Bei der Durchführung Letzterer wird vor Therapiebeginn ein CT zur Therapieplanung notwendig. Anhand des Planungs-CTs werden Zielvolumina und Risikoorgane (OAR), wie Blase und Rektum, konturiert und im Anschluss ein Bestrahlungsplan berechnet. Dieser wird in der derzeit praktizierten Routine zur Durchführung der gesamten RT, also für ca. 30 bis 35 Bestrahlungssitzungen in fünf bis sieben Wochen, verwendet. Es wird also angenommen, dass die anatomischen Verhältnisse während des gesamten Bestrahlungszyklus mit denen zum Zeitpunkt der Aufnahme des Planungs-CTs vergleichbar sind. Es konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass es zwischen den einzelnen Fraktionen und auch innerhalb einer Bestrahlungssitzung zum einen zu Verschiebungen der Prostata, beziehungsweise der Prostataloge und zum anderen auch zu Volumenänderungen der OAR kommt (Langen and Jones 2001, Huang, Dong et al. 2002, Verma, Chen et al. 2017).

So berichteten Chen et al. von großen relativen Volumenänderungen der Blase und des Rektums mit Standardabweichungen (SD) zwischen 13% und 58% für die Blase und zwischen 12% und 50% für das Rektum auf den jeweils vor den Bestrahlungen durchgeführten Cone beam CT (CBCT) im Vergleich zu den Organvolumina auf dem Planungs-CT (Chen, Yang et al. 2016). Huang et al. beobachteten relative mittlere Volumenabweichungen von durchschnittlich 44% (Range: 0% - 222%) für die Blase und 36% (Range: 1% - 217%) für das Rektum bei durchschnittlichen SD von 41% (Blase) und 29% (Rektum) (Huang, Chou et al. 2015). Roeske et al. konnten ebenfalls erhebliche Schwankungen des Blasenvolumens im Verlauf der RT mit SD um die 25% bis 30% des mittleren Volumens zeigen. Für das Rektum gaben sie relative Volumenänderungen von bis zu 50% des mittleren Volumens in beide Richtungen an (Roeske, Forman et al. 1995). Weiter beschrieben sie eine Zunahme des Blasenvolumens mit der Zeit bei einer Hälfte der Patienten, während es bei der anderen Hälfte der Patienten mit zunehmender Dauer der RT abgenommen hätte. Für das Rektumvolumen berichteten sie von einer Abnahme im Verlauf der Therapie bei sieben von zehn Patienten.

Neben den beschriebenen Volumenschwankungen wurden auch erhebliche Abweichungen der tatsächlich applizierten Dosis von der geplanten Dosis insbesondere von Blase und Rektum beschrieben. Für die Blase wurde ein gemittelter prozentualer Unterschied der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) im Verlauf der RT zur initial geplanten Dosis von 18% (Range: 0% - 85%) mit einer mittleren SD von 17% und für das Rektum von 22% (Range: 0% - 54%) mit einer mittleren SD von 15% von Huang et al. angegeben (Huang, Chou et al. 2015).

Chen et al. untersuchten zudem die Beziehung von Volumen- und Dosisänderungen von Blase und Rektum. Für die Blase konnten sie eine negative Korrelation zwischen dem relativen Blasenvolumen und der relativen mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) nachweisen und berichteten von einer Abnahme der mittleren Dosis um  $5,6\% \pm 4,9\%$  bei Zunahme des Blasenvolumens um 10%. Für das Rektum hingegen konnten sie keine Korrelation zeigen (Chen, Yang et al. 2016).

In den oben aufgeführten Arbeiten wurden die Blase und das Rektum als solide Organe betrachtet und mitsamt ihrer Füllung konturiert. Aus klinischer Sicht erscheint diese aktuell praktizierte Routine in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um Hohlorgane handelt nur eingeschränkt sinnvoll. Insbesondere bei der Analyse von Dosis-Nebenwirkung-Beziehungen birgt dieses Vorgehen einige Unsicherheiten, da lediglich die Strahlendosis mit der die Organwand belastet wird von Bedeutung ist, die Dosis, die auf Faeces und Urin appliziert wird, dahingegen irrelevant ist. Maggio et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Dosisstatistik einer manuell konturierten Blasenwand stark mit der Dosisstatistik einer ausgehend von der äußeren Blasenkontur automatisch erstellten Blasenwand korreliert. Im Gegensatz dazu fällt die Korrelation mit der Dosisstatistik der Blase mitsamt ihrer Füllung deutlich schwächer aus (Maggio, Carillo et al. 2013). Vergleichbare Ergebnisse lieferten Guckenberger et al. in ihrer Studie für die Dosisstatistik der Rektums bzw. der Rektumwand (Guckenberger, Meyer et al. 2006). Eine Einführung von Dosis-Wand Histogrammen in die klinische Routine wurde daher bereits mehrfach vorgeschlagen, hat sich jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht durchgesetzt. Mit dem technischen Fortschritt und der Einführung moderner Bestrahlungstechniken wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der Image-guided Radiotherapie (IGRT) konnten Fortschritte bezüglich der Bestrahlungspräzision erreicht werden. So erlaubt die IMRT aufgrund von Multilamellenkollimatoren (MLC) eine hochkonformale RT auch von komplex geformten Zielvolumina und ermöglicht eine verbesserte Schonung der OAR. Mithilfe der IGRT lassen sich Abweichungen in der Patientenpositionierung vor Bestrahlungsbeginn detektieren und korrigieren. Weiter kann mit ihr auf relative Lageänderungen der Zielvolumina in Bezug auf die Nachbarorgane reagiert werden. Die Gefahr einer Unterdosierung der Zielvolumina aufgrund von Positionierungsfehlern kann mithilfe der IGRT gesenkt werden. Durch die Einführung der IMRT und der IGRT konnten, wie bereits zuvor erwähnt, die Bestrahlungspräzision erhöht und die

Sicherheitssäume reduziert werden. Die Überlegenheit der IMRT und IGRT gegenüber der dreidimensionalen konformalen RT konnte im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen, insbesondere des Urogenitaltraktes und des Intestinaltraktes, der RT des PK in mehreren Studien belegt werden (Zelevsky, Fuks et al. 2000, Zelevsky, Fuks et al. 2001, Zelevsky, Fuks et al. 2002, Becker-Schiebe, Abaci et al. 2016).

Trotz des bereits erzielten Fortschrittes wird die perkutane RT des PK weiterhin von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet. Zu den besonders gefährdeten Organen zählen, aufgrund ihrer Nähe zur Prostata, vor allem die Blase und das Rektum. Allgemein unterscheidet man zwischen akuten Nebenwirkungen, die wenige Wochen nach Beendigung der Therapie vollständig abklingen, und Langzeitfolgen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unter anderem die erektile Dysfunktion, die Strahlenzystitis, die durch das Auftreten von Hämaturie, Pollakisurie, Dysurie, Urge-Symptomatik, Nykturie oder Inkontinenz symptomatisch werden kann und die Strahlenproktitis, die zu Beschwerden wie Diarrhoe, transanalen Blutabgängen, rektalen Schmerzen, Urge-Symptomatik und Stuhlinkontinenz führen kann. Becker-Schiebe et al. beobachteten akute gastrointestinale Nebenwirkungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad I, Grad II, Grad III und Grad IV bei 38%, 14%, 2% und 3% der Patienten, die mit einer IGRT behandelt wurden. Akute urogenitale Nebenwirkungen Grad I, Grad II und Grad III nach CTCAE wurden bei 47%, 28% und 5% angegeben. Viertgradige urogenitale Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Mohammed et al. berichteten von akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad II nach CTCAE bei 16% der Patienten und von akuten urogenitalen Nebenwirkungen Grad II bei 43% der Patienten (Mohammed, Kestin et al. 2012).

Da alle aufgezählten Nebenwirkungen zu einem Verlust an Lebensqualität führen können, muss es das Ziel sein die durch die RT des PK hervorgerufenen Nebenwirkungen durch eine Optimierung der RT weiter zu senken (Sanda, Dunn et al. 2008, Strom, Cruz et al. 2015, Fossa, Bengtsson et al. 2016).

## **1.2 Fragestellungen der Arbeit**

In unserer Studie wurden insgesamt 20 Patienten, die im Zeitraum von September 2014 bis Juli 2015 im Klinikum rechts der Isar (Technische Universität München) aufgrund eines PK mittels Tomotherapie bestrahlt wurden, eingeschlossen. 10 Patienten erhielten eine definitive Bestrahlung der Prostata mit einer Gesamtdosis von 74 bis 76,5 Gy in 34 bis 37 Fraktionen und 10 Patienten eine Salvage RT der Prostataloge bei biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie mit einer Gesamtdosis von 64 bis 68 Gy in 32 bis 34 Fraktionen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erhielten.

Bei allen 20 Patienten wurde wie bei der Tomotherapie üblich vor jeder Bestrahlungssitzung ein Megavoltage-CT (MVCT) durchgeführt, wobei darauf geachtet wurde, dass einmal pro Woche die gesamte Blase und das gesamte Rektum mitabgebildet wurden. Auf den wöchentlichen „langen MVCT“ wurden Blase und Rektum konturiert und die an diesem Tage tatsächlich applizierte Dosis berechnet. Sowohl die kalkulierte Strahlendosis des Tages als auch die Organvolumina wurden in Relation zu den Daten des Planungs-CT gesetzt.

Bereits im Vorfeld unserer Arbeit wurden sowohl Volumen- als auch Dosisänderungen von Blase und Rektum im Verlauf einer Bestrahlungsserie beschrieben (Roeske, Forman et al. 1995, Huang, Chou et al. 2015, Chen, Yang et al. 2016), wobei lediglich Roeske et al. von einer Entwicklungstendenz im Sinne einer Abnahme oder Zunahme der Organvolumina von Blase und Rektum mit zunehmender Dauer der Bestrahlung berichteten. Chen et al. und Huang et al. machten hierzu und zur Entwicklung der Strahlendosen der OAR im Verlauf der RT keine Angaben.

Mit unserer Arbeit sollen nun an einer in Deutschland mittels Tomotherapie behandelten Kohorte folgende Fragen adressiert werden.

In Bezug auf die Volumenänderungen der OAR:

- Kommt es zwischen den einzelnen Bestrahlungssitzungen und im Vergleich zur Bestrahlungsplanung zu Änderungen der Organvolumina?
- Wie groß sind die relativen Volumenänderungen von Blase und Rektum im Verlauf der Bestrahlung auf den MVCT im Vergleich zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung auf dem Planungs-CT?
- Ist ein Entwicklungstrend der Organvolumina im Sinne einer relativen Volumenzunahme oder Volumenabnahme mit fortschreitender Dauer der Bestrahlung sichtbar?
- Wie wirkt sich der Einsatz eines endorektalen Ballons (ERB) auf die Volumenänderungen des Rektums aus?

In Bezug auf die Dosisänderungen der OAR:

- Kommt es zu Dosisunterschieden zwischen der Bestrahlungsplanung und der tatsächlich applizierten Dosis des jeweiligen Bestrahlungstages? Wie groß fallen diese aus?
- Ist ein Entwicklungstrend der Strahlendosis von Blase und Rektum im Sinne einer zunehmenden oder abnehmenden Strahlenbelastung im Verlauf der RT zu beobachten?
- Lässt sich eine Beziehung zwischen den Änderungen der Organvolumina und der Dosisänderungen nachweisen?
- Wie wirkt sich der Einsatz eines ERB auf die Dosisänderungen des Rektums aus?

- Erscheint eine Therapieanpassung oder eine komplette Neuplanung der Bestrahlung sinnvoll? Wann ist der beste Zeitpunkt hierfür?

In Bezug auf die Konturierungsweise von Blase und Rektum:

- Kommt es zu relevanten Unterschieden in der Dosisstatistik von Blase und Blasenwand bzw. Rektum und Rektumwand bei Betrachtung des Planungs-CT?
- Wie verhalten sich die Volumenänderungen der Organwände im Vergleich zu den Volumenänderungen von Blase und Rektum als solide Organe im Verlauf der RT?
- Wie verhalten sich die Dosisänderungen der Organwände im Vergleich zu den Dosisänderungen von Blase und Rektum als solide Organe im Verlauf der RT?

In Bezug auf die radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen:

- Wie häufig und in welchem Schweregrad treten urogenitale Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv auf?
- Wie häufig und in welchem Schweregrad treten gastrointestinale Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv auf?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine unpaare Drüse, die in Form und Größe einer Esskastanie ähnelt. Sie ist circa 3cm lang, 4cm breit und 2cm dick und wiegt um die 20g. Sie kommt zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale zu liegen und umgibt einen Teil der Harnröhre (Pars prostatica urethrae) ringförmig. Von dorsokranial infiltrieren die terminalen Samenleiter (Ductus ejaculatorii) die Prostata. Die Vorderfläche der Prostata, Facies anterior, weist in Richtung Symphyse. Die Hinterfläche, Facies posterior, liegt dem Rektum an, wobei sie von Letzterem durch die Denonvilliersche Faszie getrennt wird. Lateral und kaudal steht die Vorsteherdrüse in enger räumlicher Beziehung zum Beckenboden und hat eine lockere Verbindung zu den Mm. levatores ani. Von außen wird sie von einer bindegewebigen Struktur, der Capsula prostatica, umgeben (Welsch 2014, Waschke 2015).

Die Prostata lässt sich makroskopisch in einen rechten und einen linken Seitenlappen, Lobus dexter et sinister, und einen kleineren, mittleren Lappen, Lobus medius, untergliedern. Da diese makroskopische Unterteilung nicht die Unterschiede im histologischen Feinbau widerspiegelt, wird die Prostata in verschiedene Zonen nach klinisch-pathologischen Gesichtspunkten gegliedert (Anderhuber, Filler et al. 2012). Folgende Zonen werden unterschieden:

- Die periurethrale Mantelzone ist eine schmale Zone unmittelbar um die proximale Urethra und besteht aus mukösen Drüsen.
- Die Transitionalzone, welche auch als Übergangszone bezeichnet wird, befindet sich beidseits lateral der periurethralen Zone und ist häufig Ausgangspunkt der benignen Prostatahyperplasie.
- Die Innenzone, auch zentrale Zone genannt, wird von einem kegelförmigen Abschnitt von der Prostatabasis unterhalb der Harnblase bis zum Colliculus seminalis gebildet. Sie wird von den Ductus ejaculatorii durchdrungen, besteht vor allem aus Periurethraldrüsen und entspricht etwa dem Lobus medius.
- Die Außenzone oder auch periphere Zone bildet die größte Zone und umfasst die anderen Zonen mantelförmig von lateral und dorsal. Sie besteht vor allem aus Hauptdrüsen und ist der Entstehungsort eines Großteils der PK.
- Die anteriore Zone liegt ventral der Urethra. Es lässt sich kaum Drüsengewebe in ihr finden.

## **2.1.2 Prostatakarzinom**

### **2.1.2.1 Epidemiologie**

Das PK stellt mit ca. 58.780 Neuerkrankungen im Jahr 2016 und mit einem prozentualen Anteil von ca. 23% an allen Krebserkrankungen den häufigsten bösartigen Tumor bei Männern in Deutschland dar (Barnes, Buttman-Schweiger et al. 2019). Mit 14.417 Sterbefällen im Jahr 2016 belegt es Platz zwei innerhalb der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen hinter Lungenkrebs. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate für das PK ist seit 1999 um ca. 25% gestiegen und ist seit 2003 nahezu konstant, seit 2008 sogar leicht abfallend. Das mittlere Erkrankungsalter ist von 73 Jahren im Jahr 1990 auf 72 Jahre im Jahr 2016 abgesunken. Die altersstandardisierte Sterberate ist seit dem Jahr 2003 geringfügig rückläufig. Diese Entwicklungen sind vermutlich auf das vermehrte in Anspruch nehmen von Früherkennungsmaßnahmen, wie der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und allem voran den Bluttest auf prostataspezifisches Antigen (PSA), zurückzuführen. Wobei Letzterer die Gefahr einer Überdiagnostizierung von Tumoren, die zu keinerlei Beschwerden beim Patienten geführt hätten, birgt. Daher ist dessen Einsatz nach wie vor umstritten (Andriole, Crawford et al. 2009, Sandblom, Varenhorst et al. 2011). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland wird für das Jahr 2016 mit 89% vom Robert Koch Institut angegeben.

### **2.1.2.2 Risikofaktoren**

Das Lebensalter stellt den bedeutendsten Risikofaktor für das Auftreten des PK dar. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland beträgt, wie unter Punkt 2.1.2.1 aufgeführt, 72 Jahre. Nur rund 1% der Prostatakarzinompatienten ist unter 50 Jahre alt und die Wahrscheinlichkeit an Prostatakrebs zu erkranken ist für Männer über 65 Jahre um das 40-fache erhöht im Vergleich zu Männern unter 65 Jahren (Humphrey 2014). Ein weiterer gesicherter Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese. In Metaanalysen konnte eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos um ca. das 2,5-fache für Männer mit einem erkrankten Verwandten ersten Grades gezeigt werden, wobei erkrankte Brüder zu einer stärkeren Erhöhung des relativen Risikos führen als erkrankte Väter (Johns and Houlston 2003, Zeegers, Jellema et al. 2003). Global betrachtet fällt ein starkes West-Ost-Gefälle und innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle der Inzidenz des PK auf. Diese Beobachtung wird zumindest zum Teil auf unterschiedliche Lebensgewohnheiten und im Speziellen auf die Essgewohnheiten in den jeweiligen Ländern zurückgeführt. Insbesondere dem Verzehr von Lycopenen (u.a. in Tomaten und Wassermelonen enthalten) und von Phytoöstrogenen (u.a. in Sojabohnen, Hülsenfrüchte und Getreidekleie enthalten) wird ein präventives Potenzial zugeschrieben (Etminan, Takkouche et al. 2004, Ozasa, Nakao et al. 2004, Wertz, Siler et al. 2004). Der Verzehr von rotem Fleisch, Fett und Milch scheint hingegen mit einem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung einherzugehen (Mandair, Rossi et al. 2014). Als die Karzinomentwicklung begünstigende Faktoren werden des Weiteren lokale entzündliche Prozesse, wie Prostatitiden, und sexuell übertragbare Krankheiten, wie

eine stattgehabte Syphilis oder Gonorrhoe, beschrieben (Dennis and Dawson 2002, Dennis, Lynch et al. 2002). Auf den möglichen Einfluss bzw. die Korrelation von Adipositas, Diabetes mellitus und Zustand nach Vasektomie auf die Karzinomentstehung soll im Folgenden bei unsicherer Studienlage nicht weiter eingegangen werden.

### **2.1.2.3 Histopathologie**

Klassischerweise handelt es sich beim PK um ein Adenokarzinom epithelialen Ursprungs. Selten kommen auch andere epitheliale Karzinome, wie Übergangszellkarzinome, Neuroendokrine Tumoren oder Karzinoid-Tumoren, oder stromale und sekundäre Tumoren vor (Graefen 2014).

In ca. 85% der Fälle hat das PK seinen Ursprung in der peripheren Zone. Von dort breitet es sich in die anderen Zonen der Prostata aus und/oder infiltriert nach Durchbrechen der Prostatakapsel das periprostatiche Gewebe, Samen- und Harnblase oder andere angrenzende Organe. In den restlichen 15% der Fälle entsteht das PK in der Transitionalzone oder sehr selten auch in der zentralen Zone. Die Karzinome der Transitionalzone sind häufig weniger stark entdifferenziert, aber aufgrund ihrer Lage bei der Entnahme einer Prostatabiopsie schwieriger zu erreichen. Daher besteht die Gefahr vorhandene Karzinome trotz Biopsie zu übersehen (Mikuz and Kristiansen 2012, Graefen 2014).

Das PK metastasiert zunächst lymphogen in die Lymphknoten in der Fossa obturatoria und in Lymphknoten entlang der Iliakalgefäße. Später sind präsakrale und inguinale Lymphknoten, sowie Lymphknoten der paraaortalen Region betroffen. Zuletzt werden auch mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten erreicht. Neben dieser lymphogenen Metastasierung streut das PK, meist erst nach Auftreten von Lymphknotenmetastasen, auch hämatogen in andere Organe. Hiervon ist vor allem das Skelettsystem betroffen. Die häufigsten Lokalisationen von Knochenmetastasen sind die Wirbelkörper von Lenden- und Brustwirbelsäule, der proximale Oberschenkelknochen, die Rippen, das Brustbein, der Schädel und der Oberarmknochen. Weitaus seltener kommt es zur Metastasierung in Lunge, Leber oder Nebenniere (Graefen 2014).

### **2.1.2.4 TNM-Klassifikation**

Das PK wird mithilfe des TNM-Stadiums klassifiziert. Das T stellt ein Maß für die Tumorgröße bzw. die Tumorausdehnung dar, das N für das Vorhandensein bzw. das Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen und das M für das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Fernmetastasen und deren Lokalisation. Für das PK wird die Einteilung von der Union internationale contre le cancer (UICC), wie in Tabelle 1 dargestellt, vorgeschlagen (Hakenberg 2014):

Tabelle 1: TNM-Stadium des PK

<b>T</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Tumor weder tastbar noch sichtbar (Inzidentalumor)
T1a	Zufallsbefund, $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes nach transurethrale Resektion der Prostata (TURP) befallen
T1b	T1b Zufallsbefund, $\geq 5\%$ des resezierten Gewebes nach TURP befallen
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor überschreitet die Prostatakapsel nicht
T2a	$\leq 50\%$ eines Seitenlappens befallen
T2b	$> 50\%$ eines Seitenlappens befallen
T2c	Befall beider Seitenlappen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	extrakapsuläres Tumorwachstum ohne Befall der Samenblasen
T3b	extrakapsuläres Tumorwachstum mit Befall der Samenblasen und/oder des Blasenhals
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen als Samenblase oder Blasenhals
<b>N</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M</b>	
MX	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Lymphknotenmetastasen in nicht regionären Lymphknoten
M1b	ossäre Fernmetastasen
M1c	Fernmetastasen in anderen Organen/Strukturen

Diese Einteilung kann entweder basierend auf klinisch, radiologischen Untersuchungen (cTNM) oder basierend auf histopathologischen Untersuchungen nach Tumorresektion (pTNM) gemacht werden. Unabhängig davon werden diese Informationen zum Staging und somit zur Abschätzung der Prognose herangezogen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über das aktuelle Staging des PK nach UICC.

Tabelle 2: Staging des PK nach UICC

Stage	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b–2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Ein weiterer, sowohl für die Therapie, als auch für die Prognose postoperativer Patienten, wichtiger Faktor ist, ob ein Tumor in sano entfernt werden konnte oder ob ein mikroskopisch oder gar ein

makroskopisch sichtbarer Rest zurückblieb. Die Information darüber gibt der Resektionsstatus (R). So steht R0 für eine vollständige Resektion ohne Zurückbleiben eines Residualtumors, R1 für einen mikroskopisch sichtbaren Residualtumor und R2 für einen makroskopisch sichtbaren Residualtumor. Wird der Resektionsstatus mit RX angegeben, kann das Vorhandensein bzw. Fehlen eines Residualtumors nicht beurteilt werden.

#### **2.1.2.5 PSA**

Bei dem PSA handelt es sich um ein im Drüsenepithel der Prostata und in den periurethralen Drüsen produziertes Enzym. Als Serinprotease spaltet es sein Substrat Semenogelin-1, verflüssigt dadurch das Seminalplasma nach der Ejakulation und erhöht so die Spermienmotilität. Da das PSA zwar organspezifisch, jedoch nicht tumorspezifisch ist, ist sein Einsatz als Tumormarker zwar möglich, jedoch auch mit einigen Unsicherheiten vergesellschaftet (Caplan and Kratz 2002). So kann es unter anderem auch in Folge einer Prostatitis oder einer benignen Prostatahyperplasie zu Erhöhungen des PSA-Wertes kommen (Lin, Lipsitz et al. 2008). Des Weiteren kann ein Anstieg des PSA-Wertes auch durch einen akuten Harnverhalt, eine akute Leberfunktionsstörung oder auch durch therapeutische Eingriffe wie eine Prostatamassage, die DRU, eine Prostatabiopsie oder eine Thermotherapie der Prostata verursacht werden (Fornara, Fischer et al. 2004). In der Folge kommt es vielfach zu falsch positiven Befunden. So wird in der Metaanalyse von Mistry et al der positive prädiktive Wert des PSA-Screenings mit 25,1%, die Spezifität mit 93,2% und die Sensitivität mit 72,1% angegeben (Mistry and Cable 2003). Als Cut-Off Wert wurde eine PSA-Konzentration von  $> 4\text{ng/ml}$  festgelegt. Dieser Wert wurde von Catalona et al vorgeschlagen und wird seitdem in den meisten großen Studien als Grenzwert verwendet (Catalona, Richie et al. 1994). Es gilt jedoch zu beachten, dass die verschiedenen PSA-Messverfahren nur begrenzt miteinander vergleichbar sind und daher die Grenzwerte, je nach verwendetem Messverfahren, angepasst werden müssen (Stephan, Klaas et al. 2006). Die Spezifität des PSA-Screenings kann durch die Kombination mit der DRU gesteigert werden (Mistry and Cable 2003). Daher soll, laut S3-Leitlinie, Männern, denen eine PSA-Bestimmung angeboten wird, auch eine DRU empfohlen werden (Wirth, Berges et al. 2016). Neben der Gefahr von falsch positiven Testergebnissen und daraus folgender weiterer, invasiver Diagnostik, besteht vor allem das Risiko einer Überdiagnose des PK. So werden durch das PSA-Screening zum Teil Tumoren entdeckt und behandelt, die den betroffenen Männern keinerlei Probleme bereitet hätten (Draisma, Boer et al. 2003). Daher ist der Nutzen des Screenings bei kontroverser bzw. heterogener Studienlage nach wie vor umstritten. Schroder et al publizierte in einer großen, multizentrischen, randomisierten Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)) eine signifikante Reduktion der prostatakrebspezifischen Mortalität um circa 21% (Schroder, Hugosson et al. 2014). Ein positiver Effekt des Screenings auf die Gesamtmortalität konnte dagegen nicht gezeigt werden. Andere randomisierte Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass keine Senkung der

prostataspezifischen Mortalität durch das Prostatakarzinomscreening zu erwarten ist (Andriole, Crawford et al. 2009, Sandblom, Varenhorst et al. 2011). Um die Qualität des Screenings zu erhöhen können auch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), die PSA-Verdopplungsgeschwindigkeit und der Quotient aus freiem PSA zu gesamten PSA mit einbezogen werden. Auch wird an der Etablierung neuerer Tumormarker, wie beispielweise dem prostate cancer gen 3 (PCA3) oder dem TMPRESS2-ERG-Fusionsprodukt, gearbeitet. Im Folgenden soll dies nicht weiter behandelt werden.

#### **2.1.2.6 Gleason-Score**

Der Gleason-Score wurde in den 1960ern von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelt und unter anderem in den Jahren 2005 und 2014 von der International Society of Urological Pathology (ISUP) im Rahmen der Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma modifiziert (Epstein, Allsbrook et al. 2005, Epstein, Egevad et al. 2016). Eine weitere Modifikation wurde im Jahr 2010 durch den Pathologen Jonathan Epstein durchgeführt (Epstein 2010). Er ist ein Instrument zur Bewertung des histologischen Feinbaues der Prostata, beziehungsweise des PKs, und ist somit ein Maß für den Differenzierungsgrad eines Tumors. Insbesondere die Form und die Anordnung der Prostatadrüsen gehen in die Beurteilung durch den Pathologen ein, zytologische Eigenschaften der Zellen wie Größe und Form des Zellkerns dagegen nicht (Schlomm and Sauter 2016). Der Gleason-Score soll ausschließlich zur Beurteilung des Adenokarzinoms der Prostata angewendet werden. Für andere Karzinome der Prostata soll der Gleason-Score nicht ermittelt werden. Es werden fünf Grade, Grad 1 bis Grad 5, nach Gleason unterschieden, wobei der Grad der Entdifferenzierung mit steigender Zahl zunimmt (Mikuz and Kristiansen 2012, Manski 2016). So beschreibt Grad 1 ein sehr gut differenziertes PK, das normalem Prostatagewebe stark ähnelt. Es unterscheidet sich von normalem Drüsengewebe nur durch eine gestörte Drüsenarchitektur. Bei einem PK vom Grad 2 stellen sich die Drüsen ein wenig kleiner da, bilden allerdings noch umschriebene Herde. Die Drüsenverbände erscheinen durch die Zunahme von Stroma etwas aufgelockert. Der Grad 3 nach Gleason beschreibt bereits ein nur mäßig differenziertes PK. Die Drüsen stellen sich hier kleiner als in Grad 1 und 2 dar und sind ungleichmäßig strukturiert. Sie infiltrieren diffus das umgebende Gewebe. Bei einem viertgradigen PK handelt es sich um ein schlecht differenziertes PK. Es zeigen sich fusionierte kleine Drüsen, die nur schwer voneinander zu trennen sind. Häufig ist ein kribriiformes Wachstumsmuster vorzufinden. Sehr schlecht differenzierte, anaplastische Adenokarzinome werden in den Grad 5 eingeteilt. Klare Drüsenformationen sind nicht mehr zu erkennen. Stattdessen zeigen sich entweder solide Epithelstränge oder intraduktales, komedoartiges Wachstum (Mikuz and Kristiansen 2012, Manski 2016).

Um nun den Gleason-Score zu erhalten, werden zwei Gleason-Grade miteinander addiert. Bei der Beurteilung einer Stanzbiopsie werden der am häufigsten vorkommende Gleason-Grad mit dem am

schlechtesten differenzierten Gleason-Grad zum Gleason-Score addiert (Manski 2016). Bei der Beurteilung eines Prostatektomiepräparates werden die am häufigsten und am zweithäufigsten vorkommende Gleason-Grade miteinander addiert (Manski 2016). Im Falle, dass nur ein Gleason-Grad im Präparat vorzufinden ist, sich das PK also histologisch einheitlich darstellt, wird der vorliegende Gleason-Grad zum Gleason-Score verdoppelt. Es können sich rechnerisch also Werte zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) für den Gleason-Score ergeben. Allerdings konnte gezeigt werden, dass es gerade bei der Vergabe von niedrigen Gleason-Scores von 2 bis 5 bei Nadelbiopsien häufig zu Fehlern kommt, welche zu einem Undergrading des Karzinoms führen (Epstein 2000). Daher sollen die Gleason-Grade 1 und 2, seit der Modifikation des Gleason Scores im Jahr 2005 durch die ISUP, wenn überhaupt, nur unter größter Vorsicht vergeben werden (Epstein, Allsbrook et al. 2005, Shah 2009). Dadurch soll ein Undergrading des PK in Stanzbiopsien verhindert werden. Folglich ist ein Gleason-Score von 6 in der Prostatastanzbiopsie der niedrigste Wert, der vergeben werden soll.

#### **2.1.2.7 Risikoklassifizierung nach D'Amico**

D'Amico et al. führten 1998 ein System zur Einteilung des lokal begrenzten PK in verschiedene Risikoklassen ein (D'Amico, Whittington et al. 1998). Berücksichtigt werden dabei das TNM Stadium, der Gleason Score und der PSA Wert. PK werden in die Klasse niedrigen Risikos eingeteilt wenn der initiale PSA < 10 ng/ml, der Gleason Score  $\leq 6$  und das klinische Stadium T1/T2a ist. In die Klasse mittleren Risikos gehen Karzinome mit einem PSA zwischen 10 und 20 ng/ml oder einem Gleason Score von 7 oder einem klinischem Stadium T 2b ein. Ist der PSA > 20 ng/ml, der Gleason Score  $\geq 8$  oder das klinische Stadium T2c wird das Karzinom in die Klasse hohen Risikos eingeteilt.

#### **2.1.3 Therapieoptionen**

Zur Therapie des PK stehen, abhängig vom TNM-Stadium des Tumors, dem Gleason Score, dem PSA Wert, dem Alter und Allgemeinzustand und nicht zuletzt dem Willen des Patienten, verschiedene Therapiemöglichkeiten, beziehungsweise Therapiestrategien, zur Verfügung. Zwei tragende Säulen der Prostatakarzinomtherapie stellen die operative Prostatektomie und die RT dar. Bei Letzterer werden die perkutane RT und die Brachytherapie unterschieden, die wiederum in die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) und die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) unterteilt werden kann. Weiter hat sich der Einsatz der Hormontherapie in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen etabliert. Daneben kann, bei wenig aggressivem Tumorwachstum und Erfüllung bestimmter weiterer Kriterien, auch ein abwartendes Vorgehen im Sinne eines „aktiven Beobachtens“ (Active Surveillance) in Erwägung gezogen werden. Neben den oben genannten Therapieansätzen gibt es weitere Behandlungsmöglichkeiten, die unter bestimmten Bedingungen zum Einsatz kommen können, beziehungsweise sich zum Teil noch in einem

experimentellen Stadium befinden. Dazu zählen unter anderem die Chemotherapie, der hochintensive fokussierte Ultraschall, die photodynamische Therapie oder auch die Immuntherapie.

Im Folgenden soll auf die wichtigsten der aufgezählten Therapien genauer eingegangen werden.

### **2.1.3.1 Radikale Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie stellt eine der beiden großen Säulen in der kurativen Therapie des PK dar. Ihren Einsatz findet sie sowohl zur Behandlung des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen PK als auch zur Therapie des lymphknotenpositiven PK. Sie ist definiert als die komplette Entfernung der Prostata, der Samenblasen und der Prostatakapsel. Es werden verschiedene Operationsverfahren beziehungsweise Zugangswege zu ihrer Durchführung unterschieden. Das in Deutschland am häufigsten gewählte Operationsverfahren ist die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) (Graefen 2014). Hierbei wird die Prostata nach einer Inzision zwischen Symphyse und Bauchnabel aufgesucht und entfernt. Im Gegensatz dazu wird sie bei der radikalen perinealen Prostatektomie (RPP) nach einer Inzision zwischen Skrotum und Anus, also des Perineums, aufgesucht. Neben diesen beiden offenen Operationsverfahren besteht auch die Möglichkeit des Einsatzes minimalinvasiver, endoskopischer Operationstechniken. Wie bei diesen üblich, werden mehrere kleine Hautschnitte, hier am Unterbauch, vorgenommen, die dann nach Einführen von Trokaren als Arbeitskanäle verwendet werden. Der Zugang zur Prostata kann dabei entweder unter Eröffnung des Peritoneums, wie bei der laparoskopischen transperitonealen radikalen Prostatektomie (LRPE), oder auch extraperitoneal, wie bei der endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomie (EERPE), erfolgen (Stolzenburg, Do et al. 2002, Stolzenburg, Tuerk et al. 2011). Des Weiteren können beide minimalinvasiven Operationsverfahren auch roboterassistiert durchgeführt werden. In den USA stellt die roboterassistierte Prostatektomie inzwischen die am häufigsten gewählte Operationstechnik dar (Graefen 2014).

Wie alle operativen Eingriffe wird auch die Prostatektomie von etwaigen Nebenwirkungen und einem gewissen perioperativen Risiko begleitet. Die operationsbedingte Mortalität wird von der European Association of Urology (EAU) mit 0,2 bis 1% angegeben (Heidenreich, Bellmunt et al. 2011), in einem Review von Hugosson et al gar nur mit um die 0,1% (Hugosson, Stranne et al. 2011). Die bedeutendsten Nebenwirkungen sind die erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und Urethrastrikturen nach vesiko-urethraler Anastomose. Als weitere Nebenwirkungen können rektale Verletzungen und Stuhlinkontinenz bei transperinealem Zugang und Leistenhernien auftreten. Daneben kommt es auch zu unspezifischen Nebenwirkungen wie therapielevanten Blutungen, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Ein Vergleich der verschiedenen Operationstechniken und Zugangswege bezüglich Nebenwirkungen und tumorfreien Überleben ist bei begrenzter Komparabilität der vorliegenden Daten nur bedingt möglich. (Wirth, Berges et al.

2016). Tooher et al beschreibt zwar in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass sowohl die Daten zum rezidivfreien Überleben als auch zu Harninkontinenz- und Potenzraten bei endoskopischer und offener Operation vergleichbar seien, verweist jedoch gleichzeitig auf eine eingeschränkte Aussagekraft bei schlechter Datenlage beziehungsweise schlechter Vergleichbarkeit (Tooher, Swindle et al. 2006). Eine randomisierte Studie zum Vergleich der konventionellen laparoskopischen Prostatektomie mit der roboterassistierten Prostatektomie hat keine signifikanten Unterschiede bezüglich Komplikationsraten, Blutverlust, Operationszeit, Kontinenzraten und positiver Resektionsränder gezeigt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die roboterassistierte Operationstechnik mit einer signifikant schnelleren und besseren Wiederherstellung der erektilen Funktion vergesellschaftet ist (Asimakopoulos, Pereira Fraga et al. 2011).

### **2.1.3.2 Strahlentherapie**

Eine Alternative zur radikalen Prostatektomie stellt die primäre RT da. Sie kann, wie die radikale Prostatektomie auch, sowohl zur Therapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen PK als auch zur Therapie des lymphknotenpositiven PK eingesetzt werden. Darüber hinaus kann sie auch als Salvage RT bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach Prostatektomie zur Anwendung kommen. Die Entscheidung, ob ein Patient nun eher operativ oder strahlentherapeutisch therapiert werden soll, muss in Absprache mit dem Patienten individuell getroffen werden. Weder für das lokal begrenzte noch für das lokal fortgeschrittene PK liegen bisher Daten vor, die die Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen beweisen könnten. Kupelian et al zeigten in ihrer Studie vielmehr, dass die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie, der perkutanen RT (>72 Gy) und der LDR-Brachytherapie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben für das lokal begrenzte PK vergleichbar sind (Kupelian, Potters et al. 2004). Auch für das lokal fortgeschrittene PK konnte in mehreren Studien kein signifikanter Vorteil für entweder die radikale Prostatektomie oder die perkutane RT hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Edamura, Saika et al. 2005, Akakura, Suzuki et al. 2006, Saito, Kitamura et al. 2006). Die Vorzüge der RT gegenüber der Operation bestehen im Allgemeinen darin, dass die Behandlung ambulant durchgeführt werden kann und dass die Risiken, die mit einer Operation einhergehen, wegfallen.

#### **2.1.3.2.1 Perkutane Strahlentherapie**

Bei der perkutanen Strahlentherapie muss ein Mittelweg gefunden werden zwischen einer effektiven Bekämpfung der Krebszellen auf der einen Seite und einer möglichst guten Schonung der OAR auf der anderen Seite. So haben mehrere Studien die Überlegenheit einer Dosisescalation jenseits konventioneller Strahlendosen gezeigt (Zietman, DeSilvio et al. 2005, Dearnaley, Sydes et al. 2007, Kuban, Tucker et al. 2008, Viani, Stefano et al. 2009, Kuban, Levy et al. 2011). Jedoch wird mit der Erhöhung der Gesamtstrahlendosis auch ein erhöhtes Risiko für therapiespezifische Nebenwirkungen

in Kauf genommen (Dearnaley, Sydes et al. 2007, Kuban, Tucker et al. 2008). Für die primäre RT des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen PK wird unabhängig von der Risikogruppe eine Gesamtdosis zwischen 74,0 Gy und 80,0 Gy bei einer Standardfraktionierung von 1,8 Gy bis 2,0 Gy pro Bestrahlungstermin empfohlen (Wirth, Berges et al. 2016). Patienten mit einem lokal begrenzten PK der Hochrisikogruppe sollte, wie auch Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder mit einem lymphknotenpositiven PK, zusätzlich zur RT eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormontherapie angeboten werden (Wirth, Berges et al. 2016). Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Hypofraktionierung der RT. Diese ermöglicht bei erhöhten Einzeldosen pro Bestrahlungssitzung und einer geringeren Gesamtdosis eine deutliche Verkürzung der Therapiedauer. Bei der Durchführung einer Salvage RT bei PSA- oder Lokalrezidiv werden Gesamtdosen von mindestens 66 Gy empfohlen (Wirth, Berges et al. 2016). Der Stellenwert der Salvage RT ist, obwohl sie die einzige Therapie mit kurativer Intention darstellt, noch nicht endgültig geklärt. Trock et al publizierte jedoch in seiner Studie, dass eine Salvage RT das tumorspezifische Überleben im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen verlängere (Trock, Han et al. 2008).

#### **2.1.3.2.2 LDR-Brachytherapie**

Bei der LDR-Brachytherapie werden mehrere kleine Strahlenquellen, sogenannte Seeds, direkt in der Prostata platziert. So muss anders als bei der perkutanen RT nicht zunächst gesundes Gewebe auf dem Weg zur Prostata passiert werden. Weitere Vorteile der LDR-Brachytherapie sind die geringe Invasivität der Behandlung und die dadurch ermöglichte sehr kurze Krankenhausaufenthaltsdauer. Unter Umständen kann die Seedimplantation auch in einem ambulanten Setting durchgeführt werden. Seine Anwendung findet sie vor allem beim lokal begrenzten PK mit niedrigem Risikoprofil. Für diese Patientengruppe konnten in mehreren Studien gute Ergebnisse hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit gezeigt werden (Sylvester, Blasko et al. 2003, Zelefsky, Kuban et al. 2007, Koukourakis, Kelekis et al. 2009). Weiter gaben Kupelian et al, wie schon vorrausgehend erörtert, Hinweise darauf, dass die LDR-Brachytherapie weder der radikalen Prostatektomie noch der perkutanen RT in Bezug auf das rezidivfreie Überleben unterlegen ist (Kupelian, Potters et al. 2004). Der Einsatz der LDR-Brachytherapie als Monotherapie wird jedoch für Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils bei heterogener Studienlage in der S3-Leitlinie nicht empfohlen (Wirth, Berges et al. 2016).

#### **2.1.3.2.3 HDR-Brachytherapie**

Im Vergleich zur LDR-Brachytherapie werden bei der HDR-Brachytherapie Strahlenquellen höherer Dosisleistung verwendet. Weiter werden bei der HDR-Brachytherapie die Strahlenquellen nur temporär eingeführt und nach einigen Minuten wieder entfernt. Dazu werden mehrere Hohlnadeln ultraschallgesteuert in die Prostata eingebracht, in deren Innerem im Anschluss die Strahlenquellen

in die Prostata gefahren werden. Anwendung findet diese Technik vor allem zur Therapie des lokal begrenzten PK des mittleren und hohen Risikoprofils und beim lokal fortgeschrittenen PK im Stadium T3. Infiltriert der Tumor jedoch bereits umliegende Organe, befindet sich also im Stadium T4, ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert (Wirth, Berges et al. 2016). Die HDR-Brachytherapie wird routinemäßig in Kombination mit der perkutanen RT angewendet und stellt eine gute Möglichkeit zur Dosisescalation dar. Ihr Stellenwert in der Therapie des PK konnte nicht endgültig geklärt werden. Zwar konnte in zwei randomisierten Studien die Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus perkutaner RT und HDR-Brachytherapie gegenüber der alleinigen perkutanen RT gezeigt werden, allerdings wurden in den Kontrollgruppen Gesamtdosen deutlich unterhalb der aktuellen Empfehlungen verabreicht (Sathya, Davis et al. 2005, Hoskin, Motohashi et al. 2007).

### **2.1.3.3 Hormontherapie**

Die Hormontherapie oder auch hormonablative Therapie hat das Ziel den Testosteronspiegel zu senken und so dem PK das Testosteron zu entziehen. Die Senkung des Testosteronspiegels kann zum einen durch Entfernung des testosteronproduzierenden Gewebes, also der Hoden, erfolgen. Zum anderen kann die Unterdrückung der Testosteronproduktion durch Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga), von GnRH-Antagonisten oder von nichtsteroidalen Androgenrezeptorantagonisten erreicht werden. Voraussetzung für die Wirksamkeit dieser Therapie, ist ein testosteronabhängiges Wachstum des PK.

### **2.1.4 Strahlentherapie (IMRT und IGRT)**

Seit den Anfängen der Strahlentherapie um den Jahrhundertwechsel vom 19. in das 20. Jahrhundert unterliegt sie einem ständigen Wandel angetrieben durch technischen Fortschritt. Eine der neueren Entwicklungen ist der Einzug der IMRT in die routinemäßige Behandlung von Krebspatienten.

Bei der IMRT wird, wie bei der 3-dimensional konformalen RT auch, zunächst eine CT-Bildgebung durchgeführt. Auf dieser werden sowohl die Zielvolumina als auch die OAR, die möglichst geschont werden sollen, konturiert. Folgende Volumina werden bei der Bestrahlungsplanung unterschieden. Das Gross Tumor Volume (GTV) beschreibt das makroskopisch sichtbare Tumolvolumen. Davon unterschieden wird das Clinical Target Volume (CTV), welches sich aus dem GTV und einem Volumen, in dem eine mikroskopische Tumorausbreitung sehr wahrscheinlich ist, zusammensetzt. Das Planning Target Volume (PTV) erhält man durch das Hinzufügen eines Sicherheitssaumes zum CTV.

Der in das PTV einkalkulierte Sicherheitssaum ist nötig, um eine Unterdosierung des CTV und somit eine Gefährdung des Therapieerfolgs möglichst zu verhindern. Er ist folglich als eine Antwort auf inter- und intrafraktionelle Form- und Lageveränderungen des CTV und auf Ungenauigkeiten bei der Patientenlagerung zu sehen. Der möglichst guten Abdeckung des CTV steht die Schonung des

gesunden, nicht von Krebszellen befallenen Gewebes entgegen. Je größer der Sicherheitssaum, desto mehr gesundes Gewebe wird mit hohen Energiedosen bestrahlt. Daher wird versucht den Sicherheitssaum als so groß wie nötig und so klein wie möglich festzulegen. Weiter wird versucht die Dosis außerhalb des PTV steil abfallen zu lassen, das heißt einen steilen Dosisgradienten zu erzeugen. Dieser ermöglicht ebenfalls eine gute Schonung umliegender gesunder Gewebe.

Bei der IMRT wird eine sogenannte „inverse“ Bestrahlungsplanung durchgeführt. Anders als bei der konventionellen Planung werden dabei zunächst Dosisgrenzen, auch als Constraints bezeichnet, für die OAR und das PTV festgelegt. Anschließend wird von einem Bestrahlungsplanungssystem versucht einen Plan zu erstellen, der alle vorgegebenen Richtwerte erfüllt.

Die eigentliche Innovation der IMRT, welche auch namensgebend ist, stellt die Möglichkeit der Modulierung der Bestrahlungsintensität innerhalb des Tumors dar. Dies wird in den allermeisten Fällen durch den Einsatz von MLC erreicht. Diese bestehen aus mehreren Lamellen, die zwischen der Strahlenquelle und dem Patienten positioniert werden können. So lässt sich die Form des Strahlungsfelds sehr gut an die der Zielvolumina anpassen, wodurch die IMRT eine hochkonformale RT auch komplex geformter Zielvolumina ermöglicht. Sie eignet sich daher besonders zur Therapie von Zielvolumina mit strahlensensiblen Organen in unmittelbarer Nachbarschaft.

Prinzipiell können zwei Applikationsformen der IMRT unterschieden werden. Auf der einen Seite die Step and Shoot Technik, auf der anderen die Sliding Window Technik. Während bei ersterer der MLC zunächst in eine bestimmte Position gebracht wird und dann ein Teil der Strahlung appliziert wird und dieser Vorgang mehrmals nacheinander wiederholt wird, werden bei der Sliding Window Technik die Kollimatorlamellen dynamisch bewegt und währenddessen fortlaufend Strahlung appliziert.

Zelefsky et al konnten in mehreren Studien zeigen, dass IMRT im Vergleich zur konventionellen 3-dimensionalen RT nicht nur eine bessere Abdeckung des CTV ermöglicht, sondern auch zu einer Reduktion der prozentualen Anteile der Blasen- und Rektumwand, die mit hohen Dosen bestrahlt werden, führt (Zelefsky, Fuks et al. 2000). Weiter publizierten sie, dass IMRT sowohl die akuten als auch die chronischen rektalen Nebenwirkungen reduziert im Vergleich zur konventionellen 3-dimensionalen RT (Zelefsky, Fuks et al. 2000, Zelefsky, Fuks et al. 2001, Zelefsky, Fuks et al. 2002).

Eine weitere relativ neue Bestrahlungstechnik, die ihren Weg in die klinische Routine der RT gefunden hat, ist die Image-guided radiotherapy. Bei der IGRT wird ein Linearbeschleuniger mit einem Instrument zur Bildgebung, beispielweise einem Computertomographen, kombiniert. Vor jeder RT kann so eine Bildgebung generiert werden, welche anschließend mit der Bildgebung zur Bestrahlungsplanung fusioniert wird. Die Fusionierung kann entweder anhand von knöchernen

Strukturen, anhand des PTV oder auch anhand von in den Körper implantierten Markern durchgeführt werden. Abweichungen in der Patientenlage können detektiert und noch vor Beginn der RT korrigiert werden. Auch auf Bewegungen des Zielvolumens innerhalb des Patienten kann so reagiert werden. Bei der RT der Prostata im Speziellen kann der Füllungszustand von Blase und Rektum kontrolliert werden. Wenn nötig kann der Beginn der RT um einige Stunden verschoben werden und es können Maßnahmen ergriffen werden, um Füllungszustände zu erreichen, die mit denen des Planungs-CT vergleichbar sind. So erhöht die IGRT die Bestrahlungspräzision und reduziert Fehler bei der Patientenlagerung. Dadurch ermöglicht sie die Verwendung von kleineren Sicherheitssäumen bei der Erzeugung des PTV aus dem CTV. Die Potenz der IGRT zur weiteren Reduktion von gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen bei der strahlentherapeutischen Behandlung des PK konnte in Studien belegt werden (Zeleftsky, Kollmeier et al. 2012, Becker-Schiebe, Abaci et al. 2016).

#### **2.1.4.1 Tomotherapie**

Eine spezielle Form der IMRT stellt die Tomotherapie dar. Die Besonderheit liegt dabei in der Bestrahlung des Patienten in helikalen Schichten. Dazu liegt der Patient auf einem Tisch, der unter permanenten Vorschub durch die Gantry-Öffnung bewegt wird. Währenddessen rotiert der Linearbeschleuniger, ähnlich wie bei der Computertomographie, ringförmig um den Patienten. Dadurch resultiert eine RT in Spiralplanen. Die Intensitätsmodulation wird bei der Tomotherapie durch einen MLC gewährleistet, der durch seine 64 voneinander getrennt steuerbaren Kollimatorblätter das Strahlungsfeld in 64 kleinere Subfelder unterteilt. Da jede vollständige Rotation des Linearbeschleunigers um den Patienten wiederum in 51 Bestrahlungsrichtungen aufgeteilt wird, werden pro Bestrahlungssitzung tausende beamlets appliziert. Als ein beamlet wird die Strahlendosis definiert, die in einer einzelnen Feldrichtung in einem der 64 Subfelder verabreicht wird. So können pro Umdrehung des Linearbeschleunigers 51 mal 64 beamlets appliziert werden. Vor jeder RT wird bei der Tomotherapie ein MVCT generiert, welches zur Kontrolle der anatomischen Verhältnisse des Patienten zum Zeitpunkt der RT und der korrekten Patientenlage im Sinne der IGRT dient. Abbildung 1 zeigt den Aufbau eines Tomotherapie Linearbeschleunigers.

Für die Tomotherapie wurden im Vergleich zu anderen image guided-IMRT-Techniken geringere urogenitale Nebenwirkungen beschrieben (Drozd, Schwedas et al. 2016). Ein weiterer Vorteil der Tomotherapie besteht darin, dass sehr große Zielvolumina bis zu einer Länge von maximal 160 cm therapiert werden können.

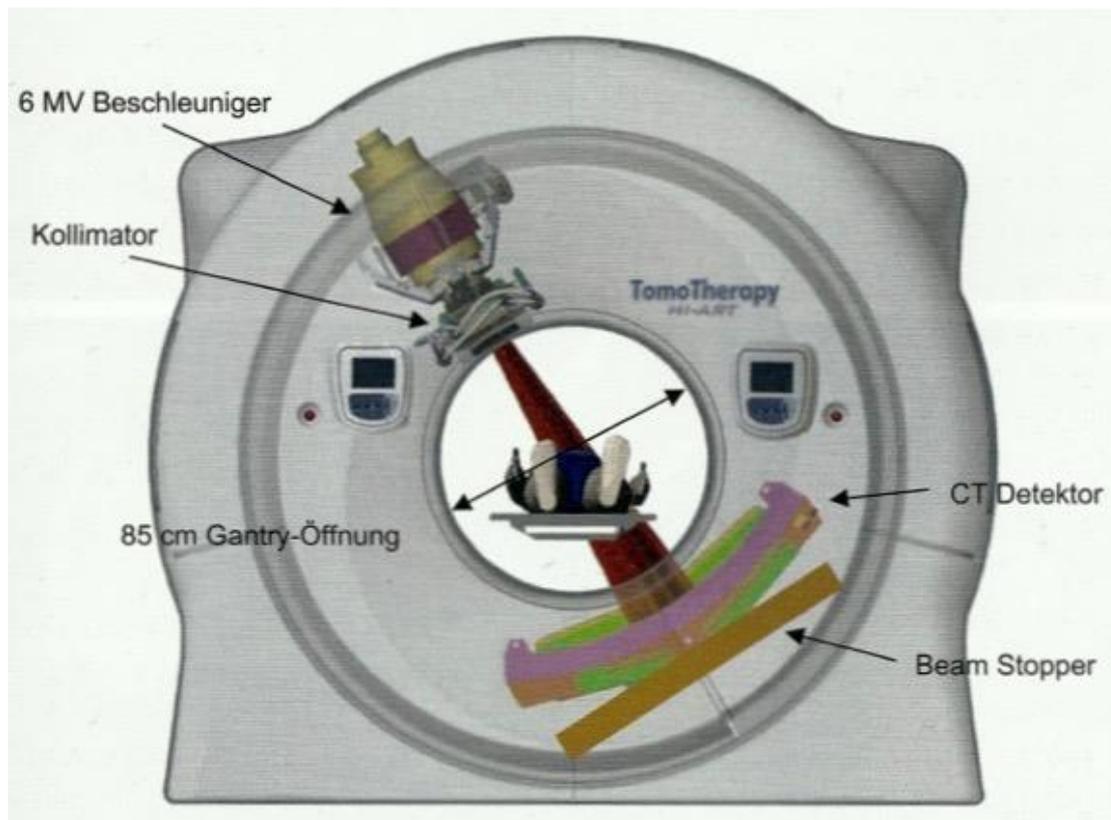


Abbildung 1: Tomotherapie Hi-ART, der Linearbeschleuniger rotiert um den auf dem Patiententisch liegenden Patienten. Durch den permanenten Vorschub des Tisches resultiert eine Bestrahlung in Spiralplanen (Sauer 2010).

### 2.1.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Das Ziel einer kurativen Strahlentherapie besteht darin alle Tumorzellen zu vernichten. Umliegende Organe und Gewebe sollen dabei möglichst geschont werden. Der Vorteil einer Dosisescalation gegenüber geringeren Strahlendosen konnte in Bezug auf biochemische und klinische Rezidivraten in mehreren Studien gezeigt werden (Zietman, DeSilvio et al. 2005, Dearnaley, Sydes et al. 2007, Kuban, Tucker et al. 2008, Viani, Stefano et al. 2009, Kuban, Levy et al. 2011). Zum einen muss also eine möglichst hohe Strahlendosis im Bereich des PTV erreicht werden, zum anderen muss die Strahlendosis außerhalb des PTV möglichst steil abfallen, um keine Strahlenschäden in angrenzenden Organen zu verursachen. Trotz technischen Fortschritts und der Implementation von IGRT und IMRT in die klinische Routine kommt es weiterhin zu ungewollten Nebenwirkungen benachbarter Organe. Bei der RT des PK sind davon besonders die Blase und das Rektum betroffen.

Die Nebenwirkungen wiederum lassen sich nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in akute Nebenwirkungen und chronische Nebenwirkungen unterteilen. Akute Nebenwirkungen treten dabei während der RT oder innerhalb der ersten 90 Tage nach deren Beendigung auf, chronische Nebenwirkungen treten später als 90 Tage nach Beendigung der RT auf.

Im Folgenden soll nun auf die zwei häufigsten Nebenwirkungen bei der RT des PK eingegangen werden.

### **2.1.5.1 Radiogene Zystitis**

Werden die Harnblase oder benachbarte Organe einer RT zugeführt, kann es durch die applizierte Strahlung zur Schädigung der Harnblase kommen. Die dadurch entstehenden Symptome werden als radiogene Zystitis oder auch als Strahlenzystitis bezeichnet. Die Erkrankung lässt sich in drei Phasen unterteilen, in denen unterschiedliche Gewebereaktionen ablaufen.

Die akute Reaktion stellt die erste Phase dar. In den ersten 4-6 Wochen steht eine Entzündungsreaktion mit Gewebeödem und Hyperämie im Vordergrund. An diese akute Phase kann sich entweder durch die Regeneration des Harnblasenepithels die vollständige Ausheilung (*restitutio ad integrum*) oder der Übergang in eine zweite Phase (Ischämische Reaktion) anschließen. Bei der ischämischen Reaktion kommt es zu ischämiebedingten Gewebeschäden. Ursache der Ischämie sind zum einen die Nekrose vaskulären Epithels und zum anderen die Fibrosierung perivaskulären Bindegewebes. Folge sind eine zunehmende Empfindlichkeit des Gewebes und eine reduzierte Heilungsfähigkeit. Die dritte Phase wird auch als fibrotische Reaktion bezeichnet. Sie ist durch eine progrediente Fibrosierung und Schrumpfung der Harnblase gekennzeichnet und kann auch nach über 10 Jahren nach RT auftreten (Manski 2016).

Symptomatisch wird die radiogene Zystitis unter anderem durch Hämaturie, Pollakisurie, Dysurie, Urge-Symptomatik, Nykturie oder eine neu aufgetretene Inkontinenz. Die Therapieoptionen reichen von einer rein symptomatischen Therapie mit Anticholinergika und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) über eine Blasenspülung bis hin zur hyperbaren Sauerstofftherapie und zur palliativen Zystektomie als *Ultima Ratio* (Manski 2016). Ob sich eine Strahlenzystitis entwickelt und wenn ja wie stark diese ausgeprägt ist, ist von der der Harnblase applizierten Strahlendosis abhängig. So konnten Zelefsky et al. bezüglich der RT des PK eine Zunahme urogenitaler Nebenwirkungen mit Zunahme der applizierten Strahlendosis zeigen (Zelefsky, Levin et al. 2008).

### **2.1.5.2 Radiogene Proktitis**

Eine RT im Bereich des kleinen Beckens kann nicht nur zur Schädigung der Blase, sondern auch zur Schädigung des Darms führen. Bei der RT des PK ist davon in erster Linie das Rektum betroffen. Folge kann dann eine radiogene Proktitis sein, welche auch als Strahlenproktitis bezeichnet wird. Früh auftretende Symptome einer Proktitis sind unter anderem Diarrhoe, teilweise mit Schleimbeimengungen, schmerzlose transanale Blutabgänge, die zu großen Blutverlusten führen können, rektale Schmerzen, Tenesmen, Urge-Symptomatik und Stuhlinkontinenz. Diese Symptome bilden sich entweder nach einigen Monaten zurück oder können auch zu chronischen Beschwerden

werden. Weiter ist es möglich, dass Nebenwirkungen mit einer Latenzzeit von mehreren Monaten bis hin zu Jahren auftreten. Zu diesen chronischen Symptomen gehören rezidivierende Diarrhoen, oftmals mit Schleim- und/oder Blutbeimengungen, Obstipation, rektale Schmerzen, Urge-Symptomatik bis hin zur Stuhlinkontinenz. Weitere schwerwiegende Spätfolgen können Fisteln und Abszesse darstellen. Zur Therapie der Proktitis stehen, je nach Schwere und vorherrschendem Beschwerdebild, verschiedene therapeutische Mittel zur Verfügung. Dazu zählt unter anderem der Einsatz von Suppositorien, stuhlregulierender Maßnahmen, Schmerztherapie, ballaststofffreier oder auch parenteraler Ernährung, lokaler oder seltener auch systemischer Kortisontherapie und hyperbarer Sauerstofftherapie. Bei nicht ansprechen dieser Maßnahmen kann auch die Anlage eines Anus praeter oder eines Ileostomas in Betracht gezogen werden (Löhnert 2012).

Pathophysiologisch kommt es ähnlich wie bei der Strahlenzystitis zunächst zu einer Entzündungsreaktion des Endothels. Diese kann wiederum folgenlos ausheilen oder zu ischämischen und fibrotischen Veränderungen der verschiedenen Darmwandschichten führen und zu den oben aufgezählten Symptomen führen.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Wir analysierten 20 Patienten, die aufgrund eines PK im Zeitraum von September 2014 bis Juli 2015 im Klinikum rechts der Isar (Technische Universität München) mit einer Tomotherapie (HT; Tomotherapy Inc., Madison, WI, USA) behandelt wurden. Zehn Patienten erhielten eine RT der Prostataloge nach Prostatektomie im Sinne einer Salvage RT (Gruppe A). Von diesen wurden neun mit einer Gesamtdosis von 68 Gy in 34 Fraktionen und ein Patient mit einer Gesamtdosis von 64 Gy in 32 Fraktionen bestrahlt. Weitere zehn Patienten erhielten eine primäre RT des PK (Gruppe B). Von diesen wurden wiederum neun mit einer Gesamtdosis von 76,5 Gy in 34 Fraktionen und ein Patient mit einer Gesamtdosis von 74 Gy in 37 Fraktionen bestrahlt.

In Gruppe A weisen neun Patienten ein PK mit hohem Risiko gemäß der Risikoklassifizierung nach d'Amico auf und ein Patient ein PK mit mittlerem Risiko. In Gruppe B lassen sich sechs Patienten der Hochrisikogruppe zuweisen und drei Patienten der Gruppe mittleren Risikos. Das Karzinom von Patient 16 lässt sich aufgrund von mangelnder Spezifizierung des T Stadiums nicht eindeutig in die Klassen hohen bzw. mittleren Risikos einteilen.

Das mediane Alter in Gruppe A beträgt zum Zeitpunkt des Bestrahlungsstarts 67,5 Jahre mit einer Range von 57 bis 78 Jahre und 74,5 Jahre in Gruppe B mit einer Range von 51 bis 82 Jahre. Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und Bestrahlungsdaten aller Patienten

Gruppe	Patientennummer	Alter bei RT [Jahre]	TNM initial	Bestrahlungsart	Gleason Score	Prä-RTx PSA [ng/ml]	Endorektaler Ballon	Geamtdosis [Gy]	Einzeldosis [GY]
A	1	69	pT2c pN0 M0	salvage	8 (4+4)	5.9	Nein	68	2
	2	70	pT2a pN0 M0	salvage	9 (4+5)	8.3	Nein	68	2
	3	78	pT2c pN0 M0	salvage	7 (4+3)	10.6	Nein	68	2
	4	77	pT3a pN0 M0	salvage	8 (3+5)	8.1	Nein	68	2
	5	72	pT3b pN1 M1	salvage	8 (4+4)	360.0	Nein	64	2
	6	58	pT3a pN0 M0	salvage	7 (3+4)	7.7	Nein	68	2
	7	65	pT3a pN0 M0	salvage	9 (5+4)	48.7	Nein	68	2
	8	57	pT2c pN0 M0	salvage	7 (3+4)	5.0	Nein	68	2
	9	62	pT2c pN0 M0	salvage	7 (3+4)	18.6	Nein	68	2
	10	66	pT3a pN1 M0	salvage	7 (3+4)	6.8	Nein	68	2
						Initiales PSA [ng/ml]			
B	11	75	cT2c cN0 cM0	primär	7 (3+4)	22.3	Nein	76.5	2.25
	12	82	cT2c cN0 cM0	primär	7 (4+3)	23.0	Ja	76.5	2.25
	13	79	rcTx cN0 cM0	primär	10 (5+5)	49.0	Ja	74	2
	14	75	cT2c cN0 cM0	primär	7 (4+3)	5.4	Ja	76.5	2.25
	15	77	cT1c cN0 cM0	primär	6 (3+3)	13.8	Ja	76.5	2.25
	16	68	cT2 cNx cMx	primär	7 (4+3)	9.6	Ja	76.5	2.25
	17	51	cT2c cN0 cM0	primär	7 (3+4)	6.4	Ja	76.5	2.25
	18	67	cT2b cN0 cM0	primär	7 (4+3)	5.1	Ja	76.5	2.25
	19	74	cT1c cN0 cM0	primär	6 (3+3)	10.8	Ja	76.5	2.25
	20	71	cT1c cN0 cM0	primär	7 (3+4)	6.8	Ja	76.5	2.25

### 2.3 Bestrahlungsplanung

Bei allen Patienten wurde vor Beginn der RT eine Kilovoltage Computertomographie (KVCT) mit einer axialen Schichtdicke von 3 mm (Siemens Somatom, Siemens Inc., Erlangen, Germany) zur Bestrahlungsplanung durchgeführt. Die Patienten waren dazu angehalten sowohl zur Erstellung dieses CTs als auch zu jedem der Bestrahlungstermine mit voller Blase und entleertem Enddarm zu erscheinen. Hierfür sollten die Patienten eine Stunde zuvor etwa einen halben bis dreiviertel Liter trinken. Das erstellte CT wurde im Anschluss zu der Bestrahlungsplanungssoftware (Eclipse Treatment Planning System, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) exportiert. Mithilfe dieser Software wurden dann sowohl die Zielvolumina als auch die OAR, wie Blase und Rektum, von einem erfahrenen Strahlentherapeuten konturiert, wobei das CTV als GTV und das PTV als CTV+7mm definiert wurden. Der eigentliche Bestrahlungsplan wurde danach von der Strahlenphysik mit dem Tomotherapy Treatment Planning System "Planning Station" version 4 by Tomotherapy® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) berechnet. Dabei wurden für das Rektum folgende Dosisbegrenzungen, die bei der Planung eingehalten werden mussten, vorgegeben: V50 < 50%, V60 < 35%, V65 < 25%, V70 < 20%, und V75 < 15%. Für die Blase wurden die Dosisbegrenzungen wie folgt festgelegt: V65 < 50%, V70 < 35%, V75 < 25% und V80 < 15%. Bei Erfüllung der Constraints aller OAR und bei den Vorgaben entsprechender Dosisabdeckung des PTV wurde der Plan nach nochmaliger Kontrolle zur RT freigegeben. Im Laufe der Therapie ist es bei keinem unserer Patienten zu einer Neuplanung des initialen Plans gekommen.

### 2.4 Bestrahlung

Die Patienten wurden in der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar bestrahlt. Alle Patienten erhielten fünf Fraktionen pro Woche mit einer täglichen Dosis von 2 Gy (Gruppe A), beziehungsweise 2,25 Gy (Gruppe B). Die RT wurde mit helikaler Tomotherapie (HT; TomoTherapy Inc., Madison, WI, USA) und mit einer Energie von 6 Megaelektronenvolt (MeV) durchgeführt. Vor jeder Bestrahlungssitzung wurde, wie bei der Tomotherapie üblich, eine MVCT mit 3,5 MeV durchgeführt. Das so generierte MVCT wurde dann im Sinne der IGRT mit dem CT der Bestrahlungsplanung fusioniert. Detektierte Setup Fehler bzw. interfraktionelle Lageunterschiede wurden durch eine Positionskorrektur des Patienten behoben. Die Position der Patienten konnte dabei sowohl in der Longitudinalachse, als auch in der Sagittalachse und in der Transversalachse korrigiert werden. Des Weiteren konnten Rotationsabweichungen in der Längsachse des Patienten durch seitliches Kippen des Bestrahlungstisches ausgeglichen werden. Erst nach diesem Procedere wurde die RT der Patienten begonnen.

## 2.5 Rekonturierung

Wie schon im Abschnitt 2.4 beschrieben, wurde vor jeder Bestrahlungseinheit eine MVCT entsprechend der IGRT erstellt. Dabei wurde darauf geachtet, dass zumindest auf einem MVCT pro Woche sowohl die gesamte Blase, als auch das gesamte Rektum abgebildet sind. Diese „langen MVCT“ wurden mithilfe der Software Planned Adaptive (TomoTherapy Inc, Madison, WI, USA) im Nachhinein mit dem Bestrahlungsplanungs-CT fusioniert, sodass sogenannte „merged images“ für die jeweiligen Fraktionen entstanden. Die merged images wurden anschließend zum Eclipse Treatment Planning System exportiert. Dort wurden für jeden Patienten die OAR, Blase und Rektum, konturiert. Dafür wurden die merged images zunächst mit dem Planungs-CT registriert und anschließend wurden die ursprünglichen Konturen von Blase und Rektum des Planungs-CT auf die merged images kopiert. Die kopierten Blasen- und Rektumkonturen wurden dann, falls nötig, an die Anatomie von Blase und Rektum unmittelbar vor Beginn der Bestrahlungssitzung angepasst.

Das Rektum wurde vom Anus mit einer mittleren Länge in der Longitudinalachse von 9,4 cm (6,9 bis 10,8 cm) in Gruppe A und 10,5 cm (8,1 bis 12,0 cm) in Gruppe B konturiert. Es wurde stets darauf geachtet, dass bei der Konturierung des Rektums die gleiche Länge auf dem Planungs-CT und allen entsprechenden MVCT eingehalten wurde.

## 2.6 Dosisberechnung

Zur Berechnung der am Bestrahlungstag tatsächlich verabreichten Dosis (Dosis des Tages) wurden die merged images (siehe Abschnitt 2.5) mit der Software Planned Adaptive zunächst mit dem Struktur Set der Bestrahlungsplanung registriert. Anschließend wurde die Dosis des Tages Voxel für Voxel für die merged images berechnet. Dabei wurde die kleinste Auflösung gewählt, sodass die Voxelgröße wie folgt angegeben werden kann:

$$2 \times 2 \times d \text{ mm}^3$$

Das  $d$  steht dabei für die Schichtdicke der CT und betrug in der Regel 6mm.

Die so gewonnenen Datensätze wurden zum Eclipse Treatment Planning System exportiert und mit den zugehörigen merged images, auf denen zuvor Blase und Rektum rekonturiert wurden, verknüpft. Des Weiteren wurden auch die originalen Planungsdaten nach Eclipse exportiert.

Pro Patient erhielten wir so das Original Planungs-Dosis Volumen Histogramm (DVH) und weitere fünf bis acht DVH der merged images mit der tatsächlich an dem jeweiligen Tag verabreichten Dosis. Um die Dosis der jeweiligen merged images mit der des Planungs-DVH vergleichen zu können, erstellten wir Summenpläne. Dazu wurde die für die einzelnen Bestrahlungstage errechnete Dosis mit der Anzahl der Fraktionen multipliziert.

## 2.7 Organwände

Da sowohl das Rektum, als auch die Blase Hohlgane sind, erscheint die Verwendung von DVH zur Analyse von Dosis-Nebenwirkung-Beziehungen nur bedingt sinnvoll. Denn während die Bestrahlung der Organwände und insbesondere der Schleimhäute Nebenwirkungen verursacht, sind die Dosen, die auf Faeces und Urin appliziert werden, von keinerlei Bedeutung für den Patienten. Daher wurde mehrfach die Einführung von Dosis Wand Histogrammen (DWH) vorgeschlagen (Ting, Wu et al. 1997, Tucker, Dong et al. 2004). Zur Erstellung der Organwände von Blase und Rektum wurden verschiedene Vorgehensweisen beschrieben. Wir generierten zu der von uns konturierten, äußeren Blasen- bzw. Rektumwand eine zweite, innere Wand im Abstand von 4mm automatisch hinzu. So erhielten wir für Blase und Rektum Strukturen mit einer Dicke von 4mm, die als Annäherung an die anatomischen Organwände von Blase und Rektum betrachtet werden können. Die Dosisstatistik von DVH und DWH wurde zunächst auf Grundlage des Planungs-CT miteinander verglichen. Anschließend verglichen wir auch die Volumen- und Dosisveränderungen von Blase und Rektum, bzw. Blasen- und Rektumwand, im Verlauf der RT miteinander.

## 2.8 Volumen und Dosisanalyse

Gegenstand unserer Untersuchungen waren neben der Blase und dem Rektum auch die von uns erstellten Organwände beider Organe. Sowohl die Volumina, als auch die Strahlendosen dieser Strukturen wurden aus den erzeugten DVH bzw. DWH extrahiert. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für ein solches DVH. Folgende Parameter wurden von uns neben den Volumina für alle oben genannten Strukturen ausgewertet:

- Der Maximalwert der applizierten Dosis im betrachteten Volumen ( $D_{max}$ )
- Der arithmetische Mittelwert der applizierten Dosis im betrachteten Volumen ( $D_{mean}$ )
- Der Median der applizierten Dosis im betrachteten Volumen ( $D_{median}$ )
- Der relative Anteil am gesamten Organvolumen, dem 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 50 Gy, 60 Gy, 70 Gy, 75 Gy appliziert wurden ( $V_{10}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{40}$ ,  $V_{50}$ ,  $V_{60}$ ,  $V_{70}$ ,  $V_{75}$ )

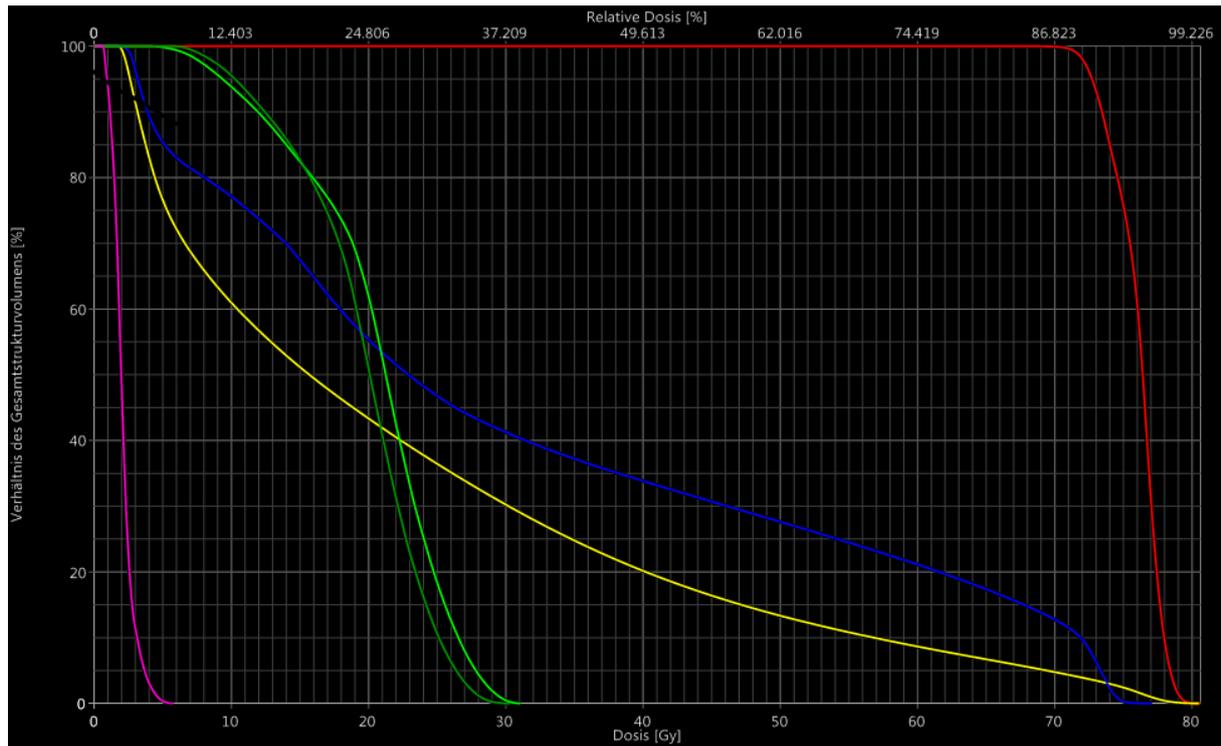


Abbildung 2: DVH eines Patienten mit PK. Neben dem PTV (rot), werden auch die Blase (gelb), das Rektum (blau), das Sigma (pink) und der rechte (dunkelgrün) und linke Hüftkopf (hellgrün) dargestellt

Um die einzelnen Volumina und Strahlendosen besser beurteilen zu können und um Schwankungen im Verlauf der RT gut sichtbar zu machen, wurden die ermittelten Werte des Planungs-CT normalisiert. Das heißt, dass die Volumina und Dosen des Planungs-CT gleich 100% gesetzt wurden und die Werte der dazugehörigen merged images eines Patienten in Relation dazu als relative Werte in Prozent angegeben wurden.

Um den Einfluss eines ERB auf die Volumen- und Dosisschwankungen im Verlauf der RT analysieren zu können, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die Patienten 1 bis 11 benutzten keinen ERB während der RT und werden als nicht-ERB Gruppe zusammengefasst. Die restlichen Patienten, also die Patienten 12 bis 20, erhielten einen ERB während der RT und bilden die ERB Gruppe. Besonders interessierten uns die Standardabweichungen, als Maß der Streuung, der Volumen und Dosisänderungen des Rektums in beiden Gruppen.

## 2.9 Nebenwirkungen

Die Patienten wurden sowohl während der RT als auch danach im Rahmen der Nachsorge auf strahlentypische Nebenwirkungen anamnestiziert und körperlich untersucht. Zur Dokumentation wurde unter anderem der in Abbildung 3 dargestellte Fragebogen verwendet. Dieser wurde zudem bereits vor Therapiebeginn ausgefüllt, in der Absicht eventuelle Vorerkrankungen nicht fälschlicherweise der RT zuzuschreiben. Die auf diese Weise dokumentierten Nebenwirkungen wurden retrospektiv aus den Patientenakten ausgelesen und nach CTCAE Version 4.0 erfasst. Wir

beschränkten uns hierbei auf die Erhebung der Frühtoxizität, in die nur Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapieende auftreten, eingehen. Der Fokus lag dabei auf Nebenwirkungen der Blase und des Rektums, die durch ihre enge nachbarschaftliche Lage zur Prostata, bzw. der Prostataloge, besonders gefährdet sind. Neben der Strahlenzystitis und der radiogenen Proktitis haben wir folgende Symptome, die auch definierend für die Zystitis bzw. die Proktitis sind, einzeln betrachtet:

#### Gastrointestinale Toxizität:

- Stuhlinkontinenz
- Rektaler Schmerz
- Rektale Blutung
- Diarrhoe
- Drang-Symptomatik (Urge) beim Stuhlgang

#### Urogenitale Toxizität:

- Hämaturie
- Harnverhalt
- Dysurie
- Inkontinenz
- Erektile Dysfunktion
- Nykturie
- Drang-Symptomatik (Urge) beim Wasserlassen

Einen Überblick über die graduelle Einteilung der aufgezählten Nebenwirkungen nach CTCAE gibt Tabelle 4 für die urogenitalen und Tabelle 5 für die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Symptome Nykturie, Dysurie, sowie Urge-Symptomatik beim Stuhlgang werden bei der CTCAE nicht gelistet. Die erektile Dysfunktion wird zwar in der CTCAE gelistet, jedoch haben wir sie analog zum von uns angewendeten Fragebogen (s. Abbildung 3) in vier Schweregrade eingeteilt. Die graduelle Einteilung der letztgenannten Symptome, abweichend von der CTCAE, wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 4: Graduelle Einteilung der akuten urogenitalen Nebenwirkungen nach CTCAE 4.0 (U.S Department of Health and Human Services 2010)

CTCAE	Zystitis	Hämaturie	Harnverhalt	Inkontinenz	Drang-Symptomatik (Urge)
0	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
1	Mikrohämaturie, minimale Zunahme der Häufigkeit, der Drang-Symptomatik, der Dysurie oder der Nykturie, neu aufgetretene Inkontinenz	Asymptomatisch, Intervention nicht indiziert	Blasen- oder suprapubischer Katheter nicht indiziert, willkürliche Blasenentleerung mit Restharn möglich	Gelegentlich (z.B. beim Husten, Niesen, etc.), Einlagen nicht indiziert	Vorhanden
2	Mäßige Hämaturie,mäßige Zunahme der Häufigkeit, der Drang-Symptomatik, der Dysurie, der Nykturie oder der Inkontinenz, Blasen Katheter oder Blasenpülung indiziert	Symptomatisch, Blasen Katheter oder Blasenpülung indiziert	Blasen- oder suprapubischer Katheter indiziert, Medikation indiziert	Spontan, Einlagen indiziert	Medikamentöse Behandlung indiziert
3	Starke Hämaturie, Transfusion, i.v. Medikation oder Hospitalisation indiziert, elektive endoskopische, radiologische oder operative Intervention indiziert	Starke Hämaturie, Transfusion, i.v. Medikation oder Hospitalisation indiziert, elektive endoskopische, radiologische oder operative Intervention indiziert	Elektive operative oder radiologische Intervention indiziert, erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion	Intervention indiziert (z.B. Kollageninjektion), operative Intervention indiziert	-
4	Lebensbedrohliche Folgen, sofortige radiologische oder operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen, sofortige radiologische oder operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen, Organversagen, dringende operative Intervention indiziert	-	-
5	Tod	Tod	Tod	-	-

Tabelle 5: Graduelle Einteilung der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE 4.0 (U.S Department of Health and Human Services 2010)

CTCAE	Proktitis	Rektale Blutung	Rektaler Schmerz	Diarrhoe	Stuhlinkontinenz
0	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
1	Rektaler Diskomfort, Intervention nicht indiziert	Mild, Intervention nicht indiziert	Geringer Schmerz	Anstieg der Stuhlfrequenz um <4 Stuhlgänge pro Tag	Gelegentlicher Gebrauch von Einlagen erforderlich
2	Symptome (z.B. rektaler Diskomfort, Blut- oder Schleimbeimengungen), medizinische Intervention indiziert	Mäßig, medizinische Intervention oder kleinere Kauterisation indiziert	Mäßiger Schmerz	Anstieg der Stuhlfrequenz um 4-6 Stuhlgänge pro Tag	Täglicher Gebrauch von Einlagen erforderlich
3	Schwere Symptome, Drang-Symptomatik oder Stuhlinkontinenz	Transfusion, radiologische, endoskopische oder elektive operative Intervention indiziert	Starker Schmerz	Anstieg der Stuhlfrequenz um >7 Stuhlgänge pro Tag, Inkontinenz, Hospitalisation indiziert	Schwere Symptome, elektive operative Intervention indiziert
4	Lebensbedrohliche Folgen, sofortige Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen, sofortige Intervention indiziert	-	Lebensbedrohliche Folgen, sofortige Intervention indiziert	-
5	Tod	Tod	-	Tod	-

Tabelle 6: Graduelle Einteilung der übrigen untersuchten Nebenwirkungen

Grad	Dysurie	Nykturie	Erektile Dysfunktion	Urge-Symptomatik (Stuhlgang)
0	Keine	Keine	Keine	Keine
1	Mild	Anstieg der Miktionsfrequenz um $\leq 2$ Miktionen pro Nacht	Gestörte Erektionsfähigkeit, Geschlechtsverkehr möglich	Vorhanden, keine Stuhlinkontinenz
2	Stark	Anstieg der Miktionsfrequenz $> 2$ Miktionen pro Nacht	Gestörte Erektionsfähigkeit, Geschlechtsverkehr nicht möglich	-
3		-	Erektionsfähigkeit erloschen	-



**Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar**

Patientenetikett

**DOKUMENTATION Prostata** Datum: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm  vor Hormontherapie  während Strahlenth. bei \_\_\_\_\_ Gy  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg  vor Strahlentherapie  nach Strahlentherapie

**Stuhlgang** Häufigkeit: \_\_\_\_\_ / Tag \_\_\_\_\_ / Nacht **Urge:** Nein  Ja

**Inkontinenz:** Nein  Ja  Anzahl Windeln / Vorlagen: \_\_\_\_\_  
 Art (Streß-, Drangink. etc): \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

**Blut (klinisch):** Nein  Ja  Häufigkeit / Menge: \_\_\_\_\_  
 Beginn: \_\_\_\_\_ Ende: \_\_\_\_\_ Laserung (Anzahl): \_\_\_\_\_  
 Hb-Nadir: \_\_\_\_\_ Transfusionen (Anzahl): \_\_\_\_\_  
 OP (Art): \_\_\_\_\_ Sonstige Therapie: \_\_\_\_\_  
 wann: \_\_\_\_\_ bei (Dr.): \_\_\_\_\_

**Endoskopie:** \_\_\_\_\_

**Schleim:** Nein  Ja  Häufigkeit: \_\_\_\_\_

**Schmerzen:** Nein  Ja  Stärke: \_\_\_\_\_  
 Therapie: \_\_\_\_\_

**Ballon-  
verträglichkeit:** o.B.  Blut  Schmerzen  Abbruch  bei: \_\_\_\_\_ Gy  
 Anderes: \_\_\_\_\_

**Wasserlassen** Häufigkeit: \_\_\_\_\_ / Tag \_\_\_\_\_ / Nacht **Urge:** Nein  Ja

**Inkontinenz:** Nein  Ja  Anzahl Windeln / Vorlagen: \_\_\_\_\_  
 Art (Streß-, Drangink. etc): \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

**Blut (klinisch):** Nein  Ja  Häufigkeit / Menge: \_\_\_\_\_  
 Beginn: \_\_\_\_\_ Ende: \_\_\_\_\_ Laserung (Anzahl): \_\_\_\_\_  
 Hb-Nadir: \_\_\_\_\_ Transfusionen (Anzahl): \_\_\_\_\_  
 OP (Art): \_\_\_\_\_ Sonstige Therapie: \_\_\_\_\_

**Algurie:** Nein  Ja  Stärke: \_\_\_\_\_  
 Therapie: \_\_\_\_\_

**Harnverhalt:** Nein  Ja  Art: \_\_\_\_\_  
 Zeitpunkt: \_\_\_\_\_ Therapie: \_\_\_\_\_

**Haut** o.B.  Rötung  Epitheliolyse  Hyperpigm.  Atrophie   
 Lokalisation: perianal  andere: \_\_\_\_\_

**Potenz** Normal  gestört, GV möglich  gestört, kein GV  erloschen   
 Häufigkeit GV: \_\_\_\_\_ x pro \_\_\_\_\_

**Aktuelle PSA-Werte**

**Hormontherapie:** Neoadjuvant \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_  
 erneut seit \_\_\_\_\_

**Rezidiv:** Nein  lokal  Lymphknoten  Datum \_\_\_\_\_  
 Metastase: Nein  Ja  Datum \_\_\_\_\_  
 Lokalisation \_\_\_\_\_

**Nächste NU:** \_\_\_\_\_ max. CTC / RTOG - GI: \_\_\_\_\_

**Nächste Rektoskopie:** \_\_\_\_\_ max. CTC / RTOG - Uro: \_\_\_\_\_



BYST\_E00230

MST074\_101020

Abbildung 3: Fragebogen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie Klinikum rechts der Isar zur Dokumentation typischer Nebenwirkungen bei RT der Prostata

## 2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung führten wir mit Hilfe von Windows EXCEL 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durch. Sowohl die Volumina als auch die mittleren Strahlendosen der MVCTs im Verlauf der RT werden als relative Werte in Bezug zu den entsprechenden Werten des Planungs-CT wiedergegeben. Mittels deskriptiver Statistik werden die Mittelwerte der analysierten Parameter und deren Range, sowie die SD dargestellt.

Zur Untersuchung der Volumen- und Strahlendosisveränderungen und deren statistischen Zusammenhang wurde die Bravais-Pearson-Korrelation durchgeführt und der Korrelationskoeffizient nach Bravais und Pearson ermittelt. Eine statistisch signifikante Korrelation wurde bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen.

Um die Unterschiede der SD der Volumina und Strahlendosen in der ERB Gruppe und der nicht-ERB Gruppe auf statistische Signifikanz zu untersuchen wurde der Mann Whitney U Test angewandt und ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

Unterschiede in der Dosisstatistik von DVH und DWH wurden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf Signifikanz geprüft, wobei Unterschiede bei  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurden.

### 3 Ergebnisse

Teile der im Folgenden präsentierten Ergebnisse wurden vom Journal „Radiation Oncology Journal“ unter dem Titel „Interfraction variation and dosimetric changes during image-guided radiation therapy in prostate cancer patients“ zur Publikation angenommen.

#### 3.1 Volumenschwankungen

Sowohl bei der Blase, als auch beim Rektum treten Schwankungen des Volumens im Verlauf der RT auf. Durch die Rekonturierung beider Organe auf den unmittelbar vor der RT erstellten MVCT im wöchentlichen Abstand konnten die Volumenunterschiede objektiviert werden. Die von uns ermittelten Daten werden im Folgenden dargestellt.

##### 3.1.1 Volumenschwankungen der Blase

Die Blase unterlag großen Volumenschwankungen im Verlauf der RT. So bewegte sich das relative Volumen bezogen auf das Blasenvolumen des Planungs-CT zwischen 22% und 375% in Gruppe A und zwischen 30% und 311% in Gruppe B.

Die mittleren Blasenvolumina für die einzelnen Patienten schwankten zwischen 47% (Patient 4) und 173% (Patient 9) mit SD von 19% bis 60% in Gruppe A und zwischen 57% (Patient 13) und 212% (Patient 14) mit SD von 9% bis 42% in Gruppe B (s. Tabelle 7). Die mittleren Volumenveränderungen und die dazugehörigen SD werden in Abbildung 4 dargestellt.

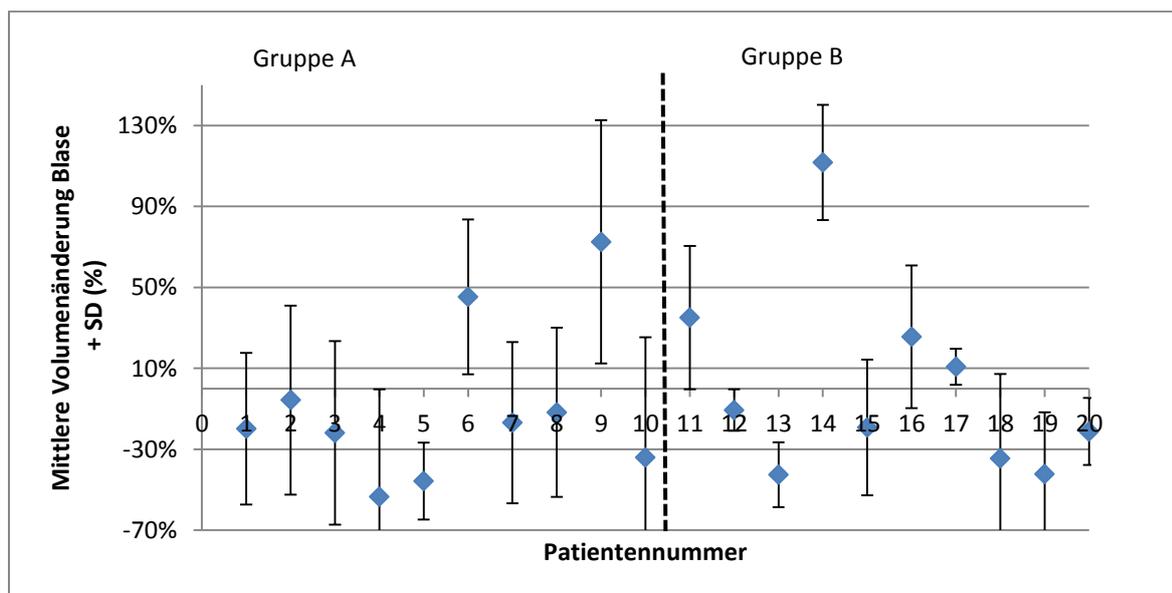


Abbildung 4: Mittlere relative Volumenabweichungen der Blase auf den MVCT von den Blasenvolumina des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten

Die Min-Max-Deltas zwischen dem maximalen Blasenvolumen (Max) und minimalen Blasenvolumen (Min) im Verlauf der Therapie lagen zwischen 29% (Patient 5) und 320% (Patient 9) in Gruppe A und

zwischen 23% (Patient 12) und 178% (Patient 14) in Gruppe B. Das mittlere Delta betrug 116% in Gruppe A und 74% in Gruppe B.

Die Abbildungen 5a und 5b zeigen die Volumenverläufe der Blase über die Zeit. Es konnte weder in Gruppe A, noch in Gruppe B ein Trend im Sinne einer kontinuierlichen Volumenabnahme oder -zunahme nachgewiesen werden, sodass die Schwankungen innerhalb eines Patienten eher zufällig erscheinen.

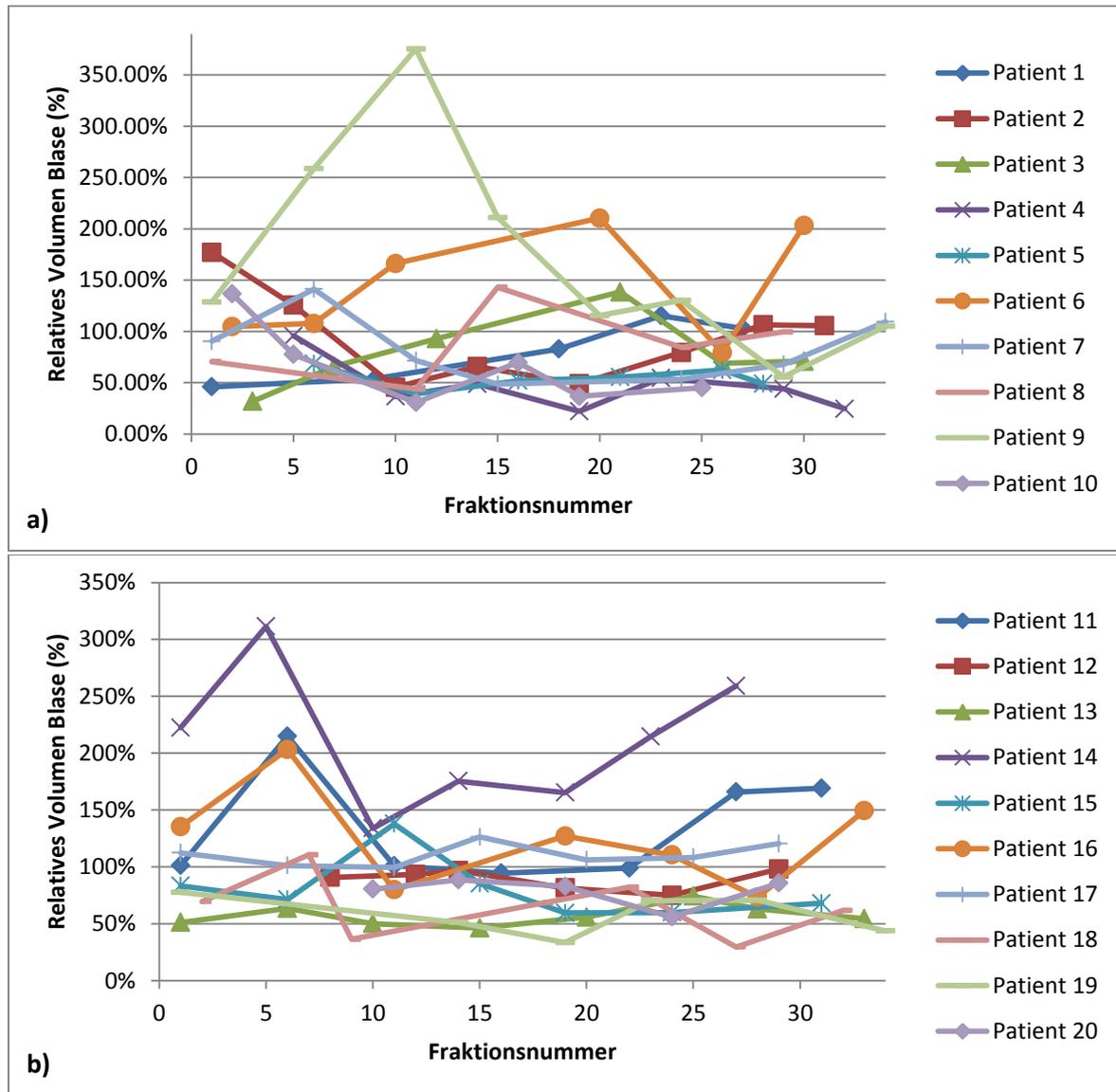


Abbildung 5 a + b: Relatives Volumen der Blase im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b)

Bei den Patienten 4 und 5 aus Gruppe A und 13 und 19 aus Gruppe B fiel jedoch auf, dass die Blasenvolumina der Planungs-CT bei allen von uns beobachteten Bestrahlungen deutlich unterschritten wurden. Patient 14 wies dagegen auf allen MVCT ein Blasenvolumen deutlich oberhalb des Volumens des Planungs-CT vor (Fuchs, Habl et al. 2019).

Tabelle 7: Darstellung der gemittelten relativen Volumina von Blase und Rektum, sowie der gemittelten relativen mittleren Dosen (Dmean) auf den MVCT im Verlauf der RT für alle 20 Patienten. Die SD werden ebenfalls dargestellt (nach Fuchs, Habl et al. 2019).

Gruppe A	mittleres Volumen Rektum	SD Volumen Rektum	mittleres Dmean Rektum	SD Dmean Rektum	mittleres Volumen Blase	SD Volumen Blase	mittleres Dmean Blase	SD Dmean Blase
Patient 1	79%	27%	87%	17%	80%	38%	120%	11%
Patient 2	106%	22%	100%	10%	94%	47%	104%	14%
Patient 3	137%	23%	118%	11%	78%	45%	94%	24%
Patient 4	84%	11%	97%	7%	47%	53%	130%	9%
Patient 5	119%	49%	101%	6%	54%	19%	113%	8%
Patient 6	133%	24%	110%	23%	145%	38%	83%	27%
Patient 7	136%	34%	108%	15%	83%	40%	114%	24%
Patient 8	125%	16%	94%	12%	88%	42%	120%	21%
Patient 9	104%	13%	90%	13%	173%	60%	82%	19%
Pateint 10	98%	7%	104%	12%	66%	59%	153%	29%
Gruppe B								
Patient 11	94%	15%	92%	9%	135%	35%	80%	18%
Patient 12	130%	16%	115%	7%	89%	10%	100%	7%
Patient 13	132%	10%	93%	13%	57%	16%	160%	15%
Patient 14	94%	25%	100%	9%	212%	28%	58%	13%
Patient 15	86%	10%	108%	5%	81%	34%	110%	13%
Patient 16	116%	12%	94%	6%	126%	35%	87%	32%
Patient 17	113%	14%	97%	8%	111%	9%	90%	6%
Patient 18	70%	8%	98%	12%	66%	42%	157%	34%
Patient 19	70%	10%	91%	11%	58%	30%	144%	18%
Patient 20	113%	13%	101%	6%	79%	17%	107%	11%

### **3.1.2 Volumenschwankungen des Rektums**

#### **3.1.2.1 Volumenschwankungen in den Gruppen A und B**

Ähnlich wie bei der Blase zeigten sich auch beim Rektumvolumen große Schwankungen im Verlauf der RT. Die relativen Volumina rangierten zwischen 64% und 223% in Gruppe A und zwischen 62% und 157% in Gruppe B.

Die mittleren Rektumvolumina der einzelnen Patienten schwankten zwischen 79% (Patient 1) und 137% (Patient 3) mit SD von 7% bis 49% in Gruppe A und zwischen 70% (Patient 18) und 132% (Patient 13) mit SD von 8% bis 25% in Gruppe B (s. Tabelle 7).

Das mittlere Min-Max-Delta in Gruppe A betrug 69% mit den Extremwerten von 20% (Patient 10) und 153% (Patient 5). In Gruppe B lag das mittlere Min-Max-Delta bei 37%. Das Minimum wies dabei Patient 18 mit einem Wert von 15%, das Maximum Patient 14 mit 67% auf.

Wie auch schon bei der Blase war für die Volumenentwicklung des Rektums kein Trend im Sinne einer kontinuierlichen Zunahme oder Abnahme des Volumens zu erkennen (s. Abbildungen 6a und 6b) (Fuchs, Habl et al. 2019).

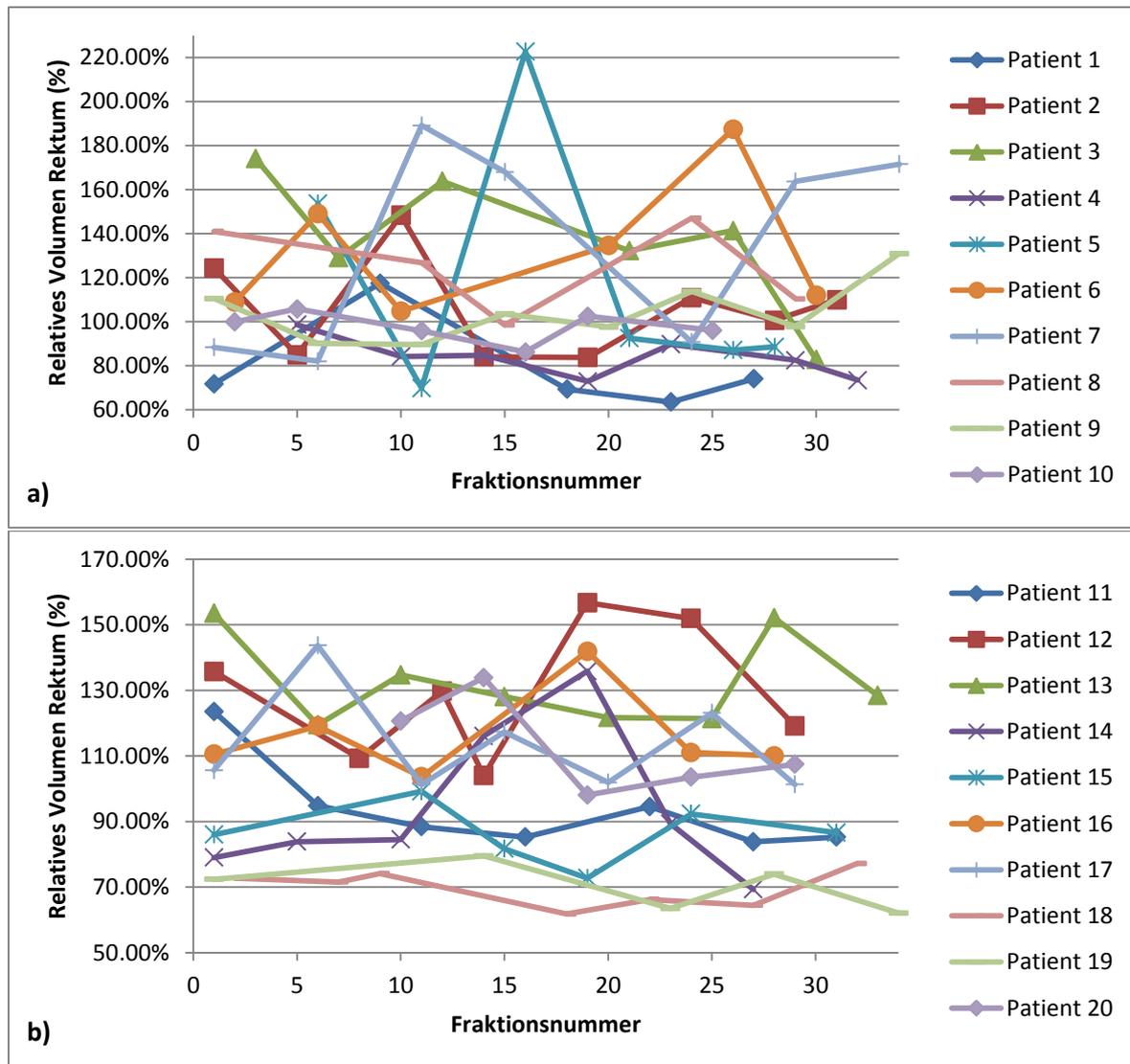


Abbildung 6a + b: Relatives Volumen des Rektums im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b)

### 3.1.2.2 Volumenschwankungen in der ERB Gruppe und der nicht-ERB Gruppe

Neben der Unterteilung des Patientenkollektivs in Gruppe A und B nach der Art der durchgeführten RT haben wir eine weitere Unterteilung der Patienten nach dem Nutzen (ERB Gruppe) bzw. Nicht-Nutzen (nicht-ERB Gruppe) eines ERB vorgenommen. Im Folgenden werden einige statistische Daten für die ERB Gruppe und die nicht-ERB Gruppe wiedergegeben.

Das mittlere Volumen des Rektums bewegte sich zwischen 79% (Patient 1) und 137% (Patient 3) in der nicht-ERB Gruppe und zwischen 70% (Patient 18) und 132% (Patient 13) in der ERB Gruppe. Die mittlere SD betrug 22% mit einer Range von 7% bis 49% in der nicht-ERB Gruppe. In der ERB Gruppe dagegen betrug die mittlere SD 13% und wies eine Range von 8% bis 25% auf. Die SD in der ERB Gruppe waren signifikant kleiner als in der nicht-ERB Gruppe ( $p = 0,048$ ).

Die mittleren Volumenänderungen des Rektums eines jeden Patienten und die entsprechenden SD werden in Abbildung 7 dargestellt (Fuchs, Habl et al. 2019).

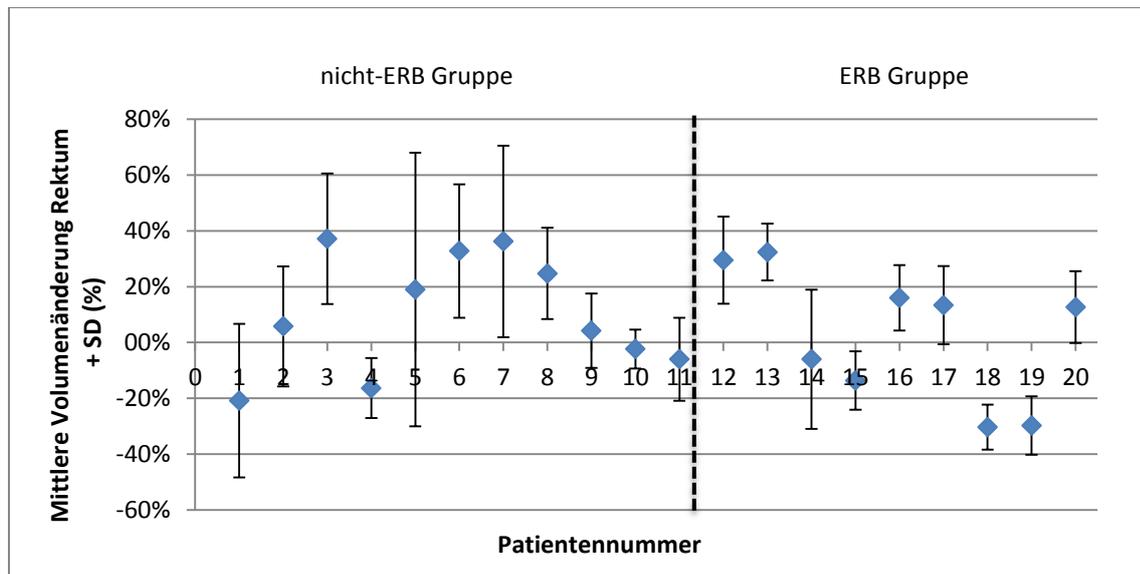


Abbildung 7: Mittlere relative Volumenabweichungen des Rektums auf den MVCT von den Rektumvolumina des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten (nach Fuchs, Habl et al. 2019)

### 3.2 Dosisschwankungen

Nicht nur die Volumina, sondern auch die tatsächlich applizierten Strahlendosen der Blase und des Rektums unterlagen großen Schwankungen im Verlauf der RT. In den Abbildungen 8 und 9 sind beispielhaft die DVH des Planungs-CT sowie der MVCT von Blase und Rektum im Verlauf der RT dargestellt. Weiter sind auch die Konturen von Blase bzw. Rektum zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung und im Verlauf der RT abgebildet. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen dabei jeweils einen Patienten mit großen Schwankungen des Volumens und der Strahlendosis zwischen den einzelnen Fraktionen und auch großen Veränderungen in Bezug auf das Planungs-CT (Fuchs, Habl et al. 2019).

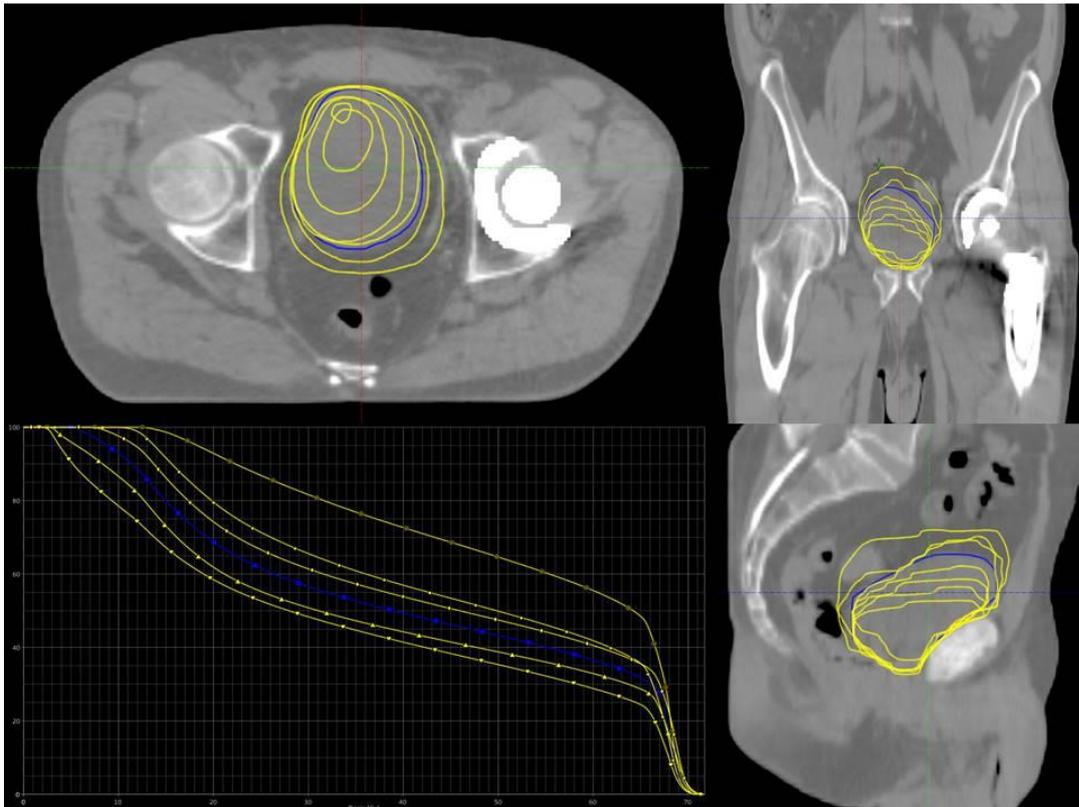


Abbildung 8: Das DVH und die Blasenkonturierung des Planungs-CT werden in blau, die DVH und die Konturen der Blase der MVCT werden in gelb zusammen auf dem Planungs-CT dargestellt (Patient 2) (nach Fuchs, Habl et al. 2019).

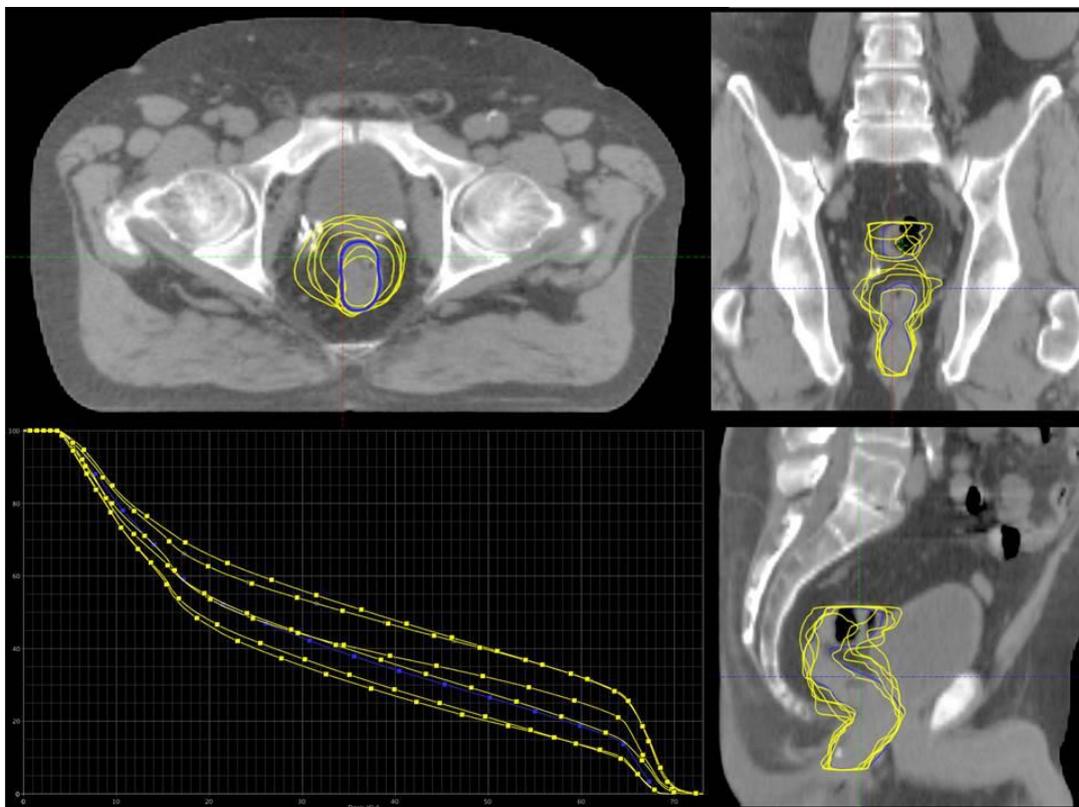


Abbildung 9: Das DVH und die Rektumkonturierung des Planungs-CT werden in blau, die DVH und die Konturen des Rektums der MVCT werden in gelb zusammen auf dem Planungs-CT dargestellt (Patient 7) (nach Fuchs, Habl et al. 2019).

### 3.2.1 Dosisschwankungen der Blase

Die der Blase applizierte Strahlendosis schwankte stark im Verlauf der RT. Das Minimum der relativen mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) bezogen auf die Planungs-dosis betrug 56% in Gruppe A und 49% in Gruppe B. Das Maximum selbiger Dosis betrug 197% in Gruppe A und 237% in Gruppe B.

Die über die gesamte RT gemittelte relative mittlere Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) der Patienten lag zwischen 82% (Patient 9) und 153% (Patient 10) mit SD zwischen 8% und 29% in Gruppe A und zwischen 58% (Patient 14) und 160% (Patient 13) mit SD zwischen 6% und 34% in Gruppe B (s. Tabelle 7 und Abbildung 10).

Das Min-Max Delta der mittleren Dosis innerhalb eines Patienten zeigte Werte zwischen 22% (Patient 5) und 107% (Patient 10) in Gruppe A und zwischen 14% (Patient 17) und 141% (Patient 18) in Gruppe B. Der Mittelwert aller Patienten betrug 54% in Gruppe A und 60% in Gruppe B.

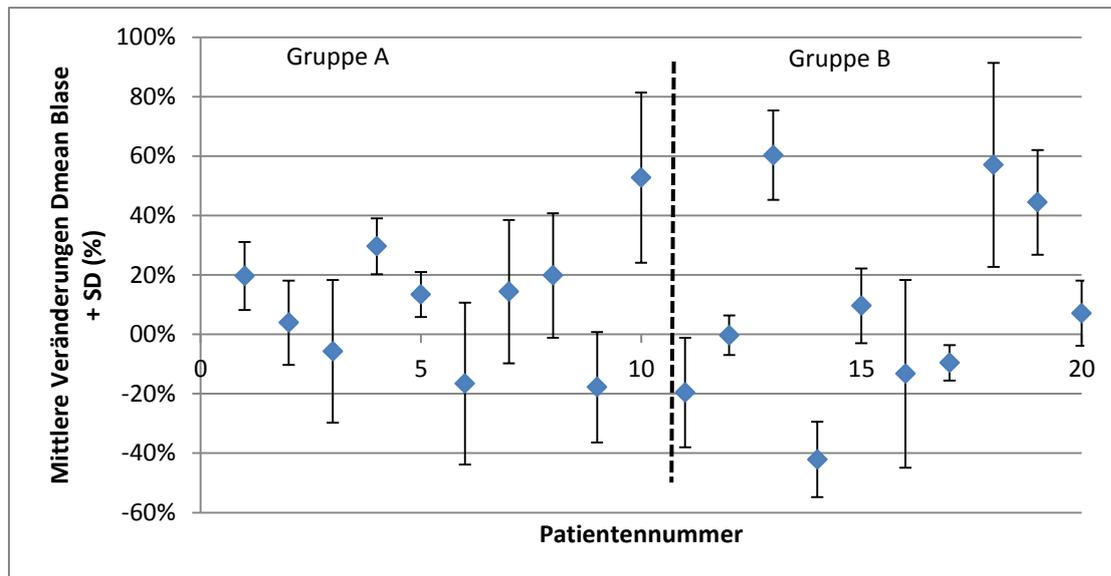


Abbildung 10: Mittlere relative Dosisabweichungen der Blase auf den MVCT von der geplanten Strahlendosis der Blase des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten.

Der Verlauf der mittleren Dosis der Blase über die Zeit wird in den Abbildungen 11a und 11b dargestellt. Wie schon bei den Volumenänderungen ist weder eine kontinuierliche Zu- noch Abnahme der Dosis für die einzelnen Patienten zu erkennen (Fuchs, Habl et al. 2019).

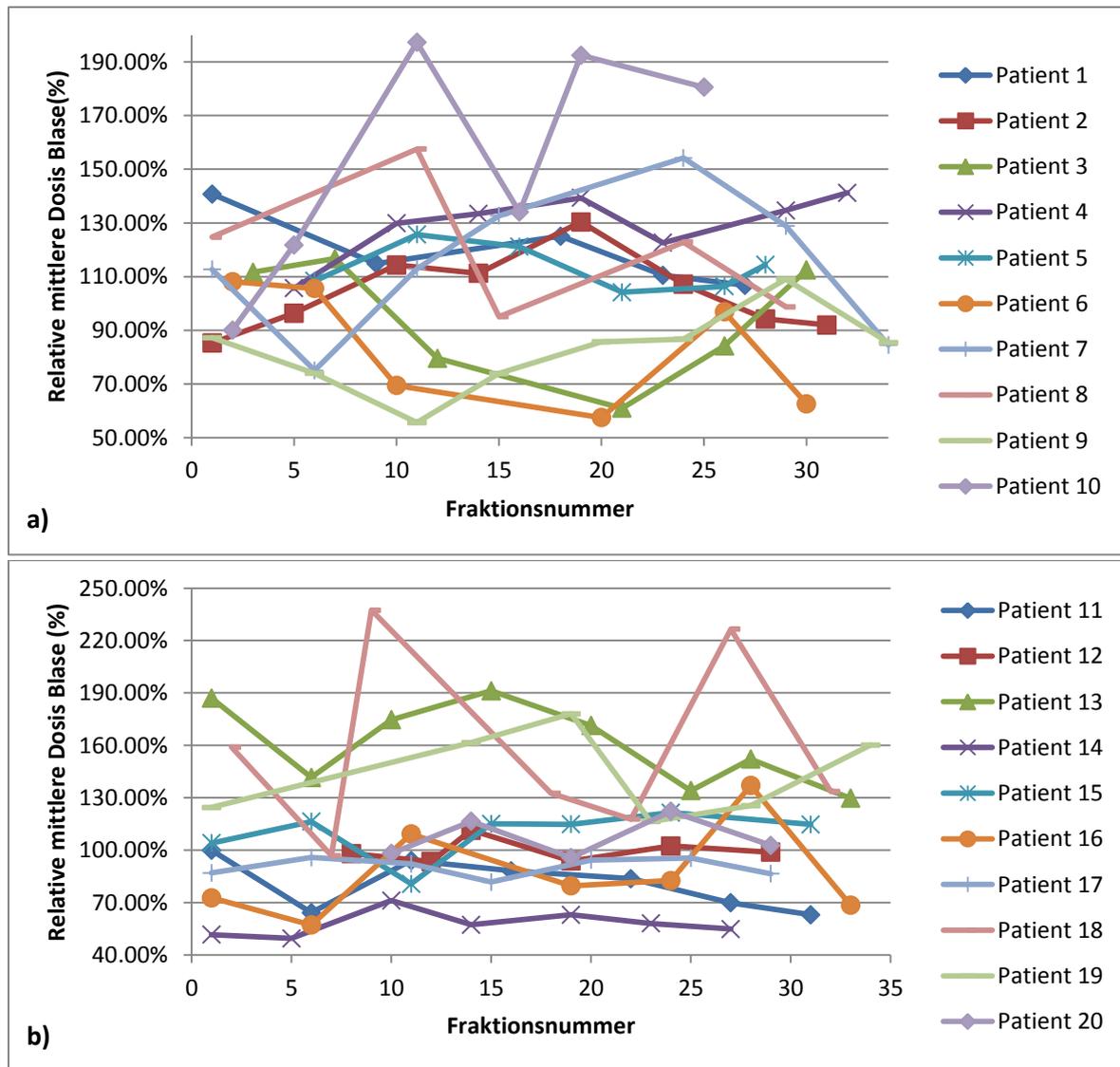


Abbildung 11a + b: Relative mittlere Strahlendosis (Dmean) der Blase im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) (nach Fuchs, Habl et al. 2019)

### 3.2.2 Dosisschwankungen des Rektums

#### 3.2.2.1 Dosisschwankungen in den Gruppen A und B

Auch für das Rektum konnten Schwankungen der Dosis zwischen den einzelnen Bestrahlungsfraktionen und Abweichungen von der geplanten Dosis gezeigt werden. Die relative mittlere Dosis (Dmean) des Rektums bewegte sich zwischen 72% und 149% in Gruppe A und zwischen 75% und 124% in Gruppe B.

Die für die einzelnen Patienten über die Fraktionen gemittelte relative mittlere Dosis (Dmean) zeigte Extremwerte von 87% (Patient 1) und 118% (Patient 3) in Gruppe A und von 91% (Patient 19) und 115% (Patient 12) in Gruppe B. Die SD bewegten sich dabei zwischen 6% und 23% in Gruppe A und zwischen 5% und 13% in Gruppe B (s. Tabelle 7 und Abbildung 13).

Das Min-Max-Delta der mittleren Dosis (Dmean) innerhalb eines Patienten betrug im Mittelwert 35% mit einer Range von 19% (Patient 5) bis 68% (Patient 6) in Gruppe A. In Gruppe B ergaben sich ein Mittelwert von 22% und eine Range von 13% (Patient 15) bis 34% (Patient 13).

Insgesamt fallen die Dosisvariationen des Rektums geringer als die der Blase aus. Allerdings lässt sich auch hier, wie schon zuvor bei den Dosisvariationen der Blase, kein Entwicklungstrend über die Zeit erkennen (s. Abbildung 12a und 12b) (Fuchs, Habl et al. 2019).

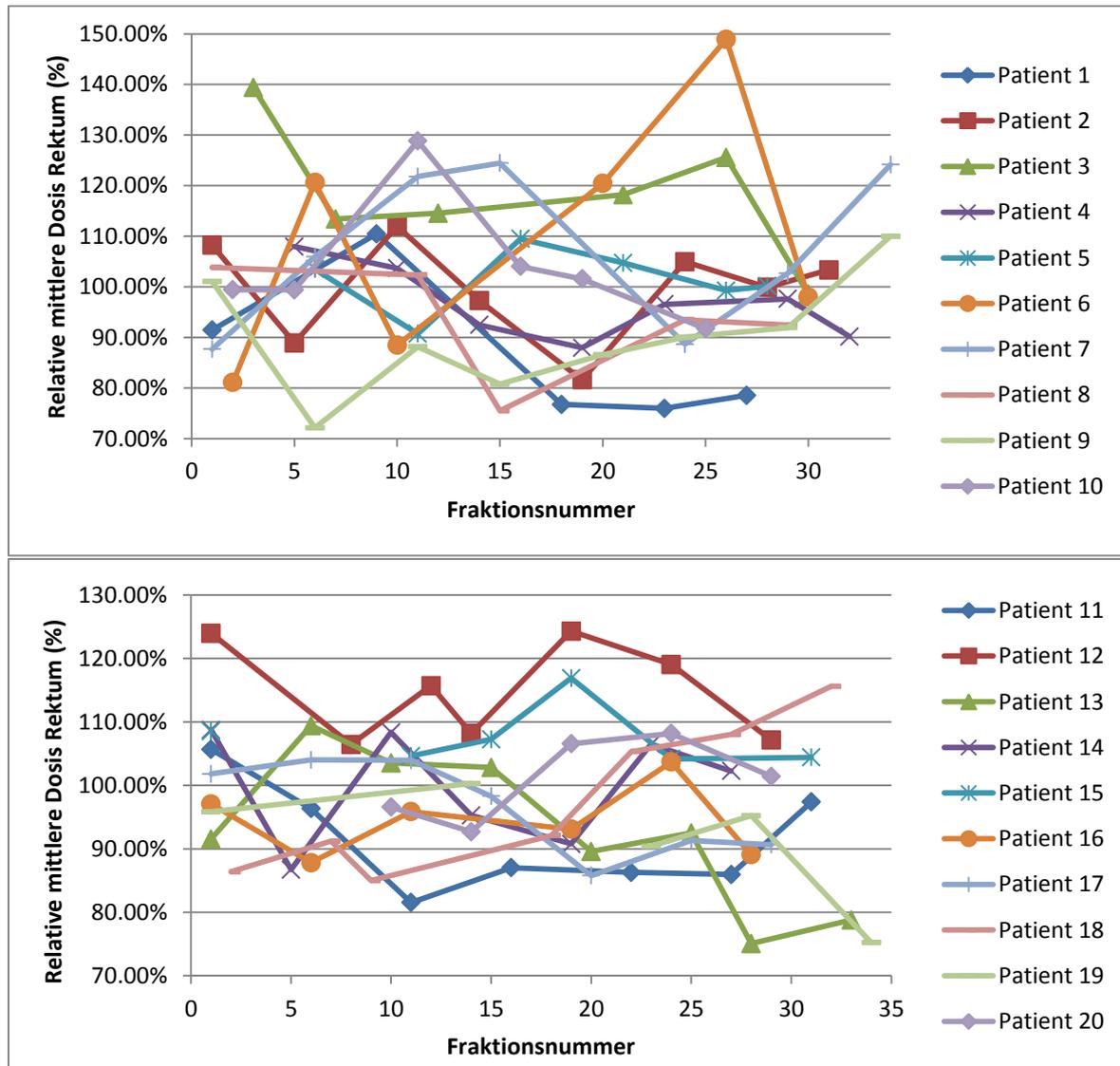


Abbildung 12a + b: Relative mittlere Strahlendosis (Dmean) des Rektums im Verlauf der RT für Gruppe A (a) und Gruppe B (b) (nach Fuchs, Habl et al. 2019)

### 3.2.2.2 Dosischwankungen in der ERB Gruppe und in der nicht-ERB Gruppe

Die Mittelwerte der relativen mittleren Dosis (Dmean) erstreckten sich von 87% (Patient 1) bis 118% (Patient 3) in der nicht-ERB Gruppe und von 91% (Patient 19) bis 115% (Patient 12) in der ERB Gruppe. Die mittlere SD wurde in der nicht-ERB Gruppe mit 12% errechnet, wobei die minimale SD 6% und die maximale SD 23% betrug. In der ERB Gruppe ergab sich eine mittlere SD von 9%, eine

minimale SD von 5% und eine maximale SD von 13% (s. Abbildung 13). Wie schon beim Vergleich der SD der Rektumvolumina im Punkt 3.1.2.2 sind auch die SD der mittleren Dosis (Dmean) in der ERB Gruppe signifikant kleiner als in der nicht-ERB Gruppe ( $p < 0,05$ ) (Fuchs, Habl et al. 2019).

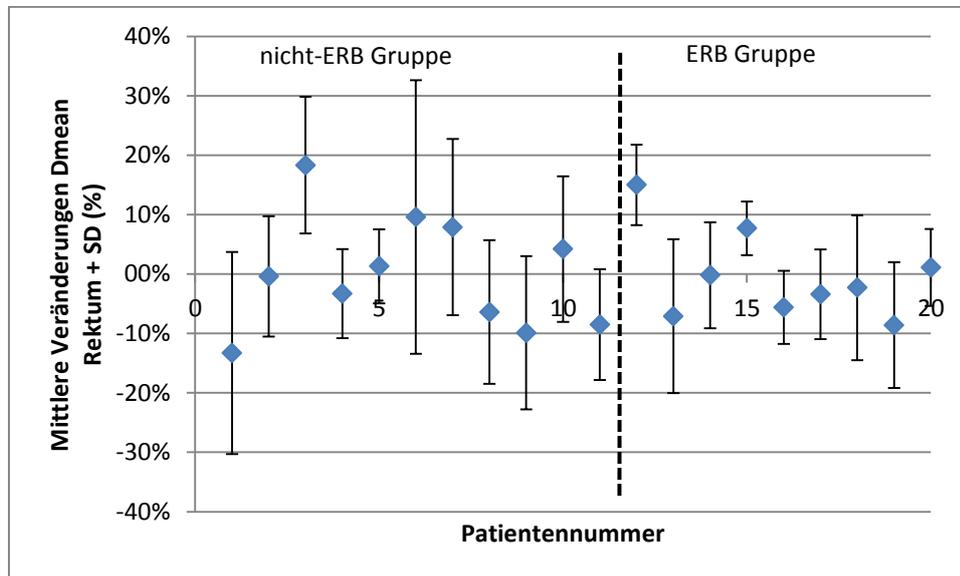


Abbildung 13: Mittlere relative Dosisabweichungen des Rektums auf den MVCT von der geplanten Strahlendosis des Rektums des Planungs-CT und SD in % für alle 20 Patienten

### 3.3 Korrelation von Volumen- und Dosisveränderungen

Wie in den Abschnitten 3.1 und 3.2 gezeigt, kommt es im Verlauf der RT zwischen den einzelnen Fraktionen zu großen Volumen- und Dosischwankungen sowohl der Blase als auch des Rektums. Weder für die Volumen- noch für die Dosischwankungen ließ sich eine zeitliche Gesetzmäßigkeit erkennen. Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen des Organvolumens und der applizierten Strahlendosis nachgewiesen werden kann.

Die Pearson-Korrelation zwischen den Mittelwerten des relativen Blasenvolumens und den Mittelwerten der relativen mittleren Dosis (Dmean) der Blase ist in Abbildung 14 dargestellt. Es ergibt sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = -0,82$  bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Eine Zunahme des Blasenvolumens ist also statistisch signifikant mit einer Abnahme der mittleren Dosis korreliert.

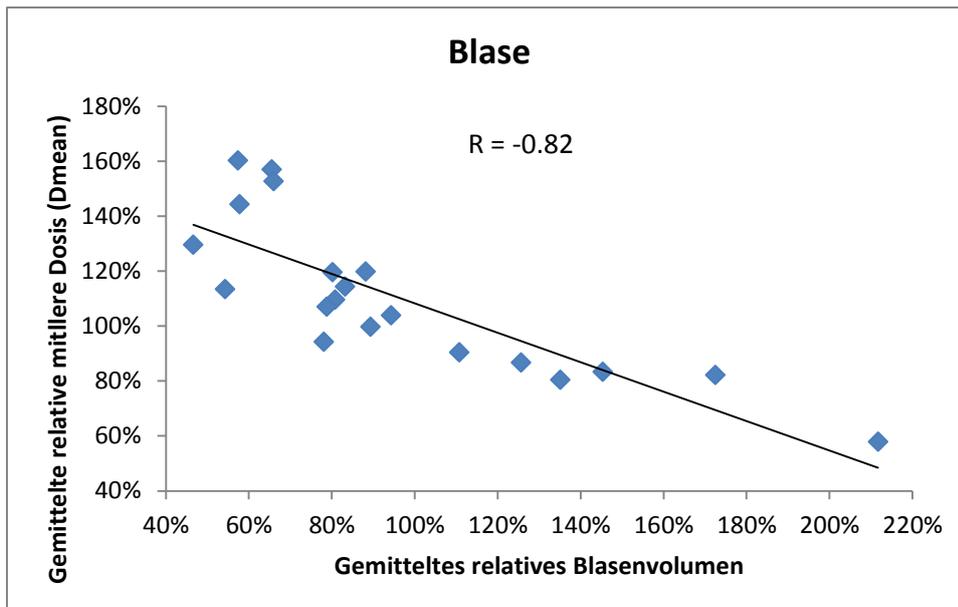


Abbildung 14: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Blasenvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) der Blase aller 20 Patienten (nach Fuchs, Habl et al. 2019)

Die Pearson-Korrelation zwischen den Mittelwerten des relativen Rektumvolumens und der relativen mittleren Dosis (Dmean) des Rektums ergibt einen Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = 0,52$  bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Es besteht folglich auch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Rektumvolumen und der mittleren Dosis des Rektums, wobei eine Zunahme des gemittelten Rektumvolumens mit einer Zunahme der gemittelten mittleren Dosis korreliert (s. Abbildung 15) (Fuchs, Habl et al. 2019).

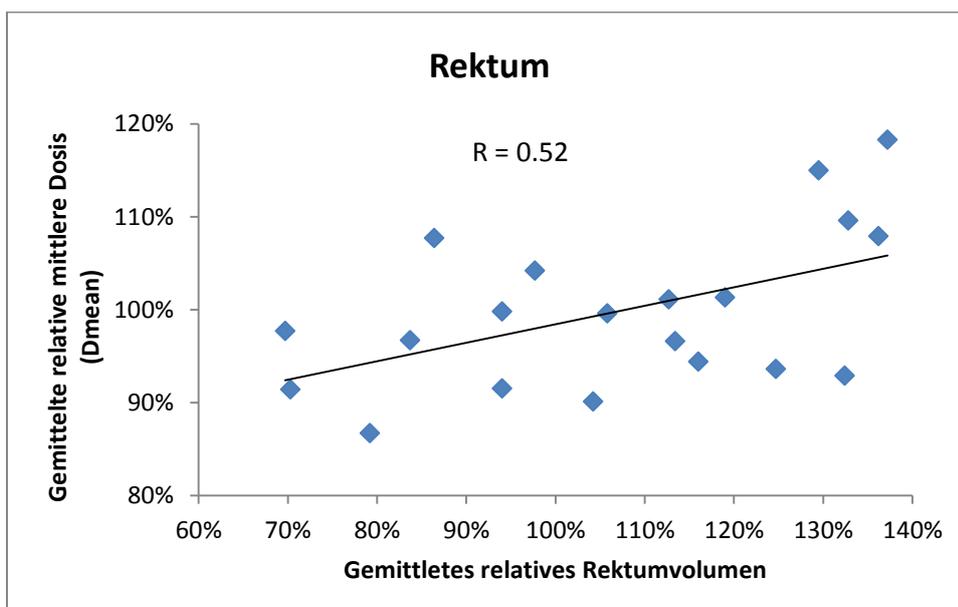


Abbildung 15: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Rektumvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) des Rektums aller 20 Patienten

### 3.4 Korrelation von Dosisgradient und Dosisschwankungen des Rektums

Die Steilheit des Dosisgradienten wurde als der Abstand (cm) von der 90 Isodose-Linie zur 50 Isodose-Linie festgelegt. Gemessen wurde dieser Abstand in der Mitte des PTV bzgl. der kraniokaudalen und der transversalen Achse. Bezüglich der Sagittalachse wurde der Abstand dorsal des PTVs zur Messung herangezogen. Die Messung wurde 1,5 cm kranial und 1,5 cm kaudal dieses Punktes wiederholt. Aus den drei erhaltenen Messwerten wurde der Mittelwert gebildet.

Um den Einfluss des Dosisgradienten auf Schwankungen der rektalen Dosis zu untersuchen, wurde eine Pearson-Korrelation zwischen der Steilheit des Dosisgradienten und der relativen SD der mittleren Dosis des Rektums durchgeführt (s. Abbildung 16). Bei einem Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = -0,27$  und unter Berücksichtigung einiger Ausreißer ist allenfalls eine schwache Korrelation anzunehmen.

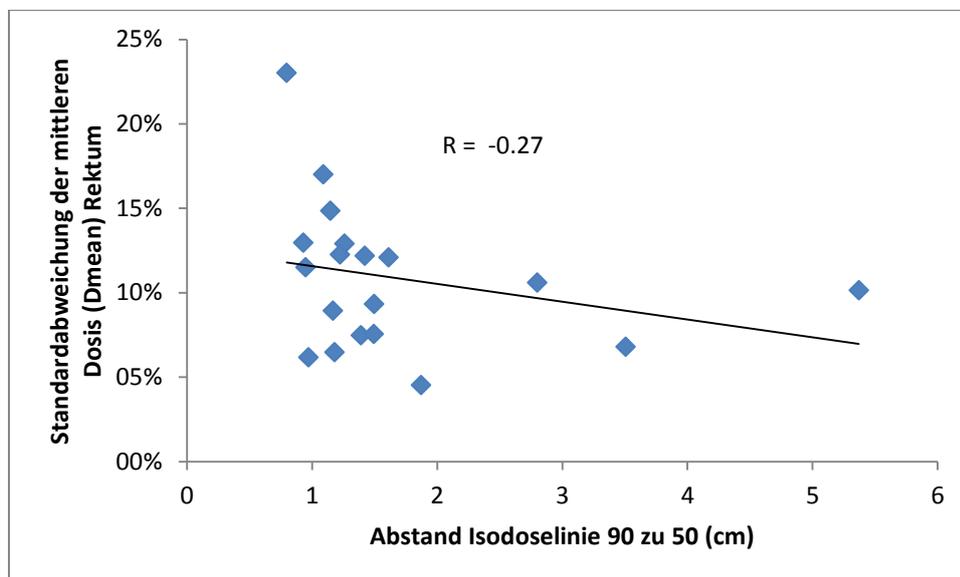


Abbildung 16: Pearson-Korrelation zwischen der Steilheit des Dosisgradienten und der SD der mittleren Dosis des Rektums aller 20 Patienten

### 3.5 Vergleich von DVH und DWH

Wie schon im Punkt 2.7 erläutert, erscheint die Betrachtung von Blase und Rektum als solide Organe nur bedingt sinnvoll. Daher haben wir neben der Blase und dem Rektum als solide Organe mitsamt deren Füllung auch deren Organwände erstellt. Im Folgenden soll nun die Dosisstatistik der Blase und des Rektums mitsamt deren Füllung (DVH) mit der Dosisstatistik der Organwände (DWH) von Blase und Rektum verglichen werden. Weiter sollen die Volumenänderungen von Blase/Blasenwand und Rektum/Rektumwand im Verlauf der RT betrachtet werden.

### 3.5.1 Dosisstatistikvergleich von DVH und DWH in Bezug auf das Planungs-CT

Der folgende Abschnitt bezieht sich nur auf das Planungs-CT.

Die gemittelte mittlere Dosis (Dmean) des Rektums ist, betrachtet man die Rektumwand (DWH), um 3,2% (Gruppe A 3,3%, Range: -1,2-17,2%; Gruppe B 3,1%, Range: -0,8-5,7%) höher als bei Betrachtung des gesamten Rektums inklusive seiner Füllung (DVH). Für die Blase ergibt sich beim Vergleich der DWH mit den DVH eine um 9,4% (Gruppe A 11,4%, Range: 0,0-27,1%; Gruppe B 7,4%, Range: -3,4-20,7%) höhere gemittelte mittlere Dosis (Dmean) für das DWH. Die beobachteten Unterschiede sind statistisch signifikant (Rektum:  $p = 0,001$ ; Blase:  $p = 0,0005$ ).

Vergleicht man die Dosisstatistik von V10 bis V75 der DWH mit der der DVH fällt auf, dass die Werte von V10 bis V30 des Rektums bei einem Großteil der Patienten für das DWH geringer ausfallen (s. Tabelle 8). Die Mittelwerte von V40 bis V75 sind dahingegen für das DWH höher als für das DVH. Dies gilt jeweils für Gruppe A und Gruppe B. Für die Blase lassen sich ähnliche Beobachtungen anstellen. Allerdings sind in Gruppe A lediglich der Mittelwert von V10 und in Gruppe B die Mittelwerte von V10 und V20 für das DWH geringer als für das DVH. Für alle restlichen Dosisparameter, V20 bis V75 in Gruppe A und V30 bis V75 in Gruppe B, ergeben sich höhere Mittelwerte für das DWH als für das DVH. Exemplarisch wird dieser Sachverhalt in Abbildung 17 für die Blase und in Abbildung 18 für das Rektum dargestellt.

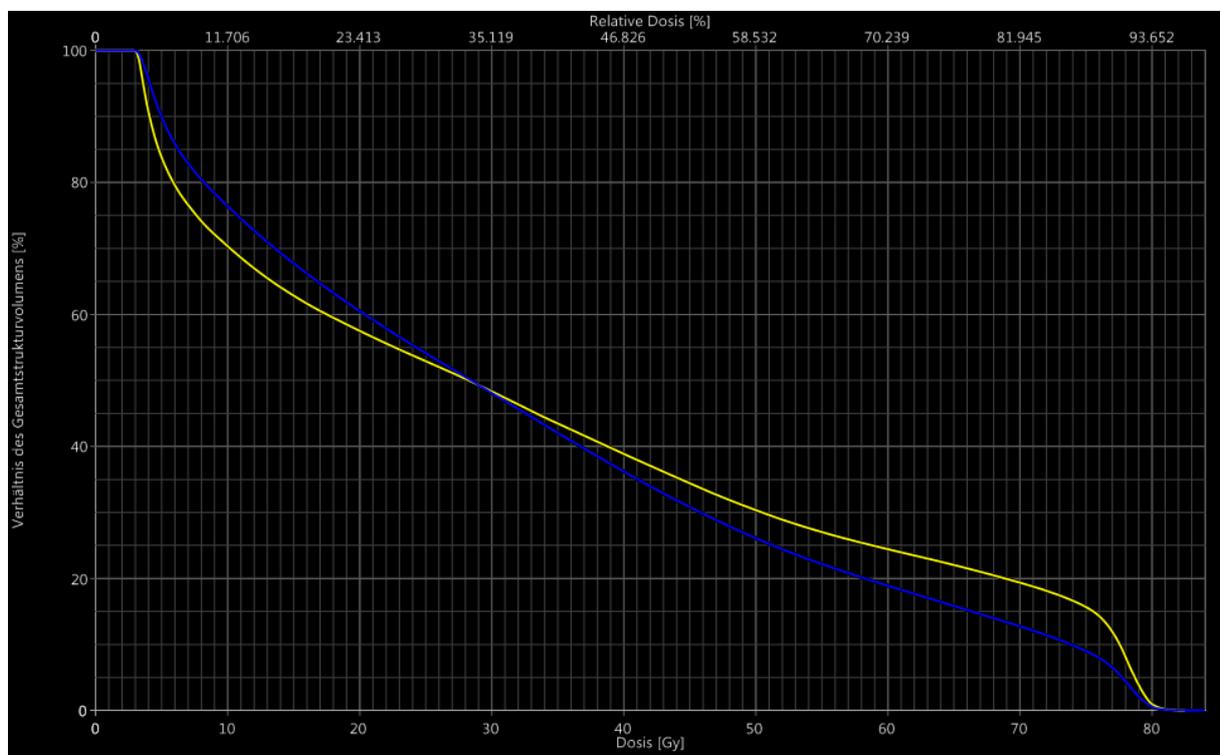


Abbildung 17: DVH bzw. DWH des Planungs-CT (Patient 19). In blau wird die Blase mitsamt ihrer Füllung, in gelb die Blasenwand dargestellt.

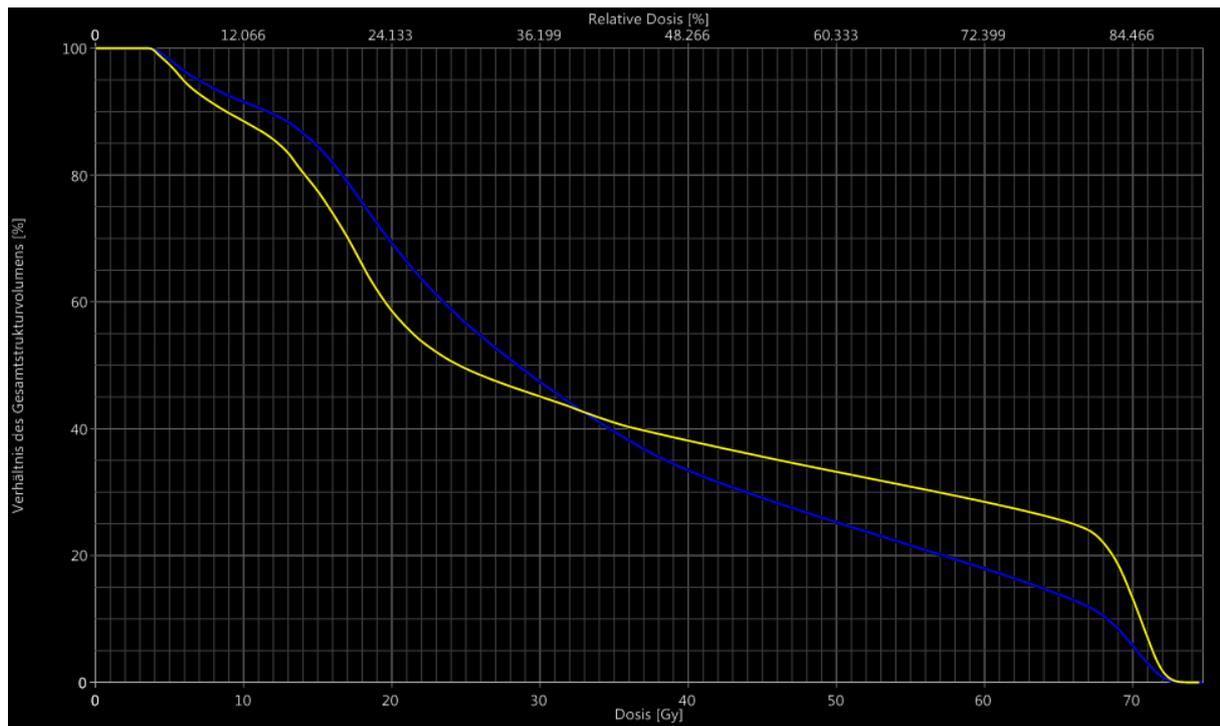


Abbildung 18: DVH bzw. DWH des Planungs-CT (Patient 12). In blau wird das Rektum mitsamt seiner Füllung, in gelb die Rektumwand dargestellt (nach Fuchs, Habl et al. 2019).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das DVH sowohl die mittleren Dosen von Blase und Rektum, als auch die relativen Volumina von Blase und Rektum, die im Hochdosisbereich liegen, für einen Großteil der Patienten tendenziell unterschätzt (Fuchs, Habl et al. 2019).

Tabelle 8: Differenzen der Dosisparameter V10 bis V75 (%) zwischen den Organwänden (DWH) und den Organen mitsamt ihrer Füllung (DVH) aller 20 Patienten. Negative Werte zeigen kleinere Werte für das DWH als für das DVH an, positive Werte zeigen größere Werte für das DWH als für das DVH an.

Gruppe A	Rektum								Blase							
	V10 (%)	V20 (%)	V30 (%)	V40 (%)	V50 (%)	V60 (%)	V70 (%)	V75 (%)	V10 (%)	V20 (%)	V30 (%)	V40 (%)	V50 (%)	V60 (%)	V70 (%)	V75 (%)
Patient 1	0.0	7.6	13.2	15.5	14.2	7.9	1.0		0.2	14.3	18.1	20.4	18.5	9.3	5.2	0.0
Patient 2	-1.1	-2.0	-1.8	-2.1	0.8	4.2	0.0		-5.7	0.2	3.9	5.4	6.7	8.4	0.6	0.0
Patient 3	-2.4	-6.1	-1.9	1.6	3.8	6.0	0.1		-6.2	-1.9	1.0	2.2	3.5	5.4	1.8	1.3
Patient 4	-2.7	-4.2	-6.7	-2.1	2.0	6.0	0.0		-5.0	-1.9	-0.1	1.0	1.7	3.3	0.0	0.0
Patient 5	-0.3	-2.0	-5.0	-2.4	2.7	4.2	0.0		0.0	1.5	3.0	6.7	10.0	11.8	0.0	0.0
Patient 6	-3.0	-0.8	0.5	2.6	4.8	7.2	0.0		-3.4	1.4	3.0	4.0	5.1	6.6	0.8	0.0
Patient 7	-0.4	-2.3	-1.8	-0.8	0.7	1.9	0.0		0.1	7.3	9.3	10.4	11.0	11.1	1.1	0.0
Patient 8	-1.0	-1.6	-1.8	1.4	4.7	5.9	0.0		4.5	8.3	9.2	9.5	9.3	8.8	0.1	0.0
Patient 9	-0.7	-2.0	-3.6	0.5	3.3	6.3	0.0		0.0	-0.3	-3.9	-0.7	1.5	3.6	-0.1	0.0
Patient 10	0.1	-0.6	3.7	5.9	7.4	8.2	0.0		-1.2	6.5	9.5	7.7	10.2	9.3	0.4	0.0
Mean A	-1.2	-1.4	-0.5	2.0	4.4	5.8	0.1		-1.7	3.5	5.3	6.7	7.8	7.8	1.0	0.1
<b>Gruppe B</b>																
Patient 1	-1.5	-3.1	-0.1	1.9	3.5	3.8	1.0	0.0	-8.6	-3.1	0.0	2.0	3.3	4.4	5.2	5.2
Patient 2	-3.1	-10.7	-2.3	4.7	8.0	10.5	7.4	0.0	-5.0	-3.9	-1.6	0.8	4.0	6.6	10.2	10.7
Patient 3	-4.0	-5.4	-1.6	0.9	2.4	3.4	3.5	0.0	3.3	4.8	5.7	6.2	6.4	6.2	5.2	0.9
Patient 4	-3.7	-2.4	1.2	3.1	4.1	5.2	6.0	0.0	-9.0	-5.0	-0.7	2.0	3.3	4.1	4.3	3.7
Patient 5	-3.9	-2.6	1.7	3.6	4.6	5.1	5.6	0.0	-3.0	3.7	6.5	7.5	8.0	8.5	7.6	5.1
Patient 6	-4.2	-5.1	0.0	2.1	3.7	5.5	7.1	0.2	-4.8	0.8	3.7	4.5	4.2	4.0	4.0	3.3
Patient 7	-3.1	-7.6	-0.7	3.7	7.4	11.3	14.6	0.0	-1.3	2.2	4.5	5.7	6.5	6.5	6.1	5.5
Patient 8	-3.2	-8.6	-2.5	1.9	4.0	5.7	6.9	0.2	-0.2	3.3	5.6	5.7	5.8	5.6	5.4	5.2
Patient 9	-1.3	-6.0	-9.6	4.4	9.1	10.9	12.9	2.2	-6.1	-3.0	0.2	2.7	4.3	5.5	6.6	6.7
Patient 10	-1.8	-8.8	-2.6	2.8	5.2	7.1	9.6	1.4	-6.8	-12.0	-7.4	-2.3	1.5	4.6	7.0	6.2
Mean B	-3.0	-6.0	-1.6	2.9	5.2	6.9	7.5	0.4	-4.1	-1.2	1.7	3.5	4.7	5.6	6.1	5.3

### 3.5.2 Volumenschwankungen der Organwände

Nach der Betrachtung der Differenzen in der Dosisstatistik von Rektum und Blase und deren Organwände für das Planungs-CT im Abschnitt 3.5.1 sollen nun die Volumen- und Dosischwankungen von Rektum- und Blasenwand im Verlauf der RT betrachtet werden.

Das relative mittlere Volumen der Blasenwand im Verlauf der RT lag zwischen 60% (Patient 4) und 143% (Patient 9) mit SD von 11% bis 38% in Gruppe A und zwischen 67% (Patient 13) und 169% (Patient 14) mit SD von 6% bis 27% in Gruppe B (s. Tabelle 9).

Die Mittelwerte des relativen Volumens der Rektumwand bewegten sich zwischen 88% (Patient 1) und 122% (Patient 6) mit SD von 4% bis 26% in Gruppe A und zwischen 81% (Patient 18) und 119% (Patient 13) mit SD von 5% bis 14% in Gruppe B (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Darstellung der gemittelten relativen Volumina der Blasen- und Rektumwand, sowie der gemittelten relativen mittleren Dosen (Dmean) auf den MVCT im Verlauf der RT für alle 20 Patienten. Die SD werden ebenfalls dargestellt.

Gruppe A	mittleres Volumen Rektumwand	SD Volumen Rektumwand	mittleres Dmean Rektumwand	SD Dmean Rektumwand	mittleres Volumen Blasenwand	SD Volumen Blasenwand	mittleres Dmean Blasenwand	SD Dmean Blasenwand
Patient 1	88%	13%	82%	16%	87%	24%	106%	5%
Patient 2	104%	10%	99%	8%	99%	30%	101%	11%
Patient 3	112%	14%	108%	8%	87%	28%	99%	18%
Patient 4	96%	7%	98%	6%	60%	34%	128%	10%
Patient 5	112%	26%	100%	5%	70%	11%	106%	6%
Patient 6	122%	13%	105%	17%	128%	24%	86%	19%
Patient 7	117%	21%	109%	13%	91%	27%	110%	18%
Patient 8	110%	10%	92%	11%	94%	29%	110%	17%
Patient 9	101%	8%	92%	10%	143%	38%	85%	16%
Patient 10	100%	4%	101%	6%	79%	38%	136%	25%
Gruppe B								
Patient 11	95%	9%	93%	9%	123%	25%	85%	13%
Patient 12	110%	8%	114%	7%	102%	6%	99%	6%
Patient 13	119%	6%	98%	10%	67%	12%	141%	10%
Patient 14	96%	14%	99%	5%	169%	21%	66%	10%
Patient 15	95%	6%	103%	3%	87%	20%	105%	9%
Patient 16	111%	7%	96%	4%	119%	23%	93%	22%
Patient 17	109%	9%	97%	6%	110%	7%	94%	5%
Patient 18	81%	5%	95%	11%	77%	27%	137%	29%
Patient 19	82%	8%	90%	12%	73%	17%	135%	17%
Patient 20	113%	8%	100%	4%	84%	11%	107%	11%

Wie aus den Tabellen 7 und 9 und den Abbildungen 19a und 19b ersichtlich wird, sind die mittleren relativen Volumenänderungen im Verlauf der RT für die Blasen- und Rektumwand deutlich geringer als für die Blase und das Rektum mitsamt ihrer Füllung. Dies gilt sowohl für Gruppe A als auch für Gruppe B.

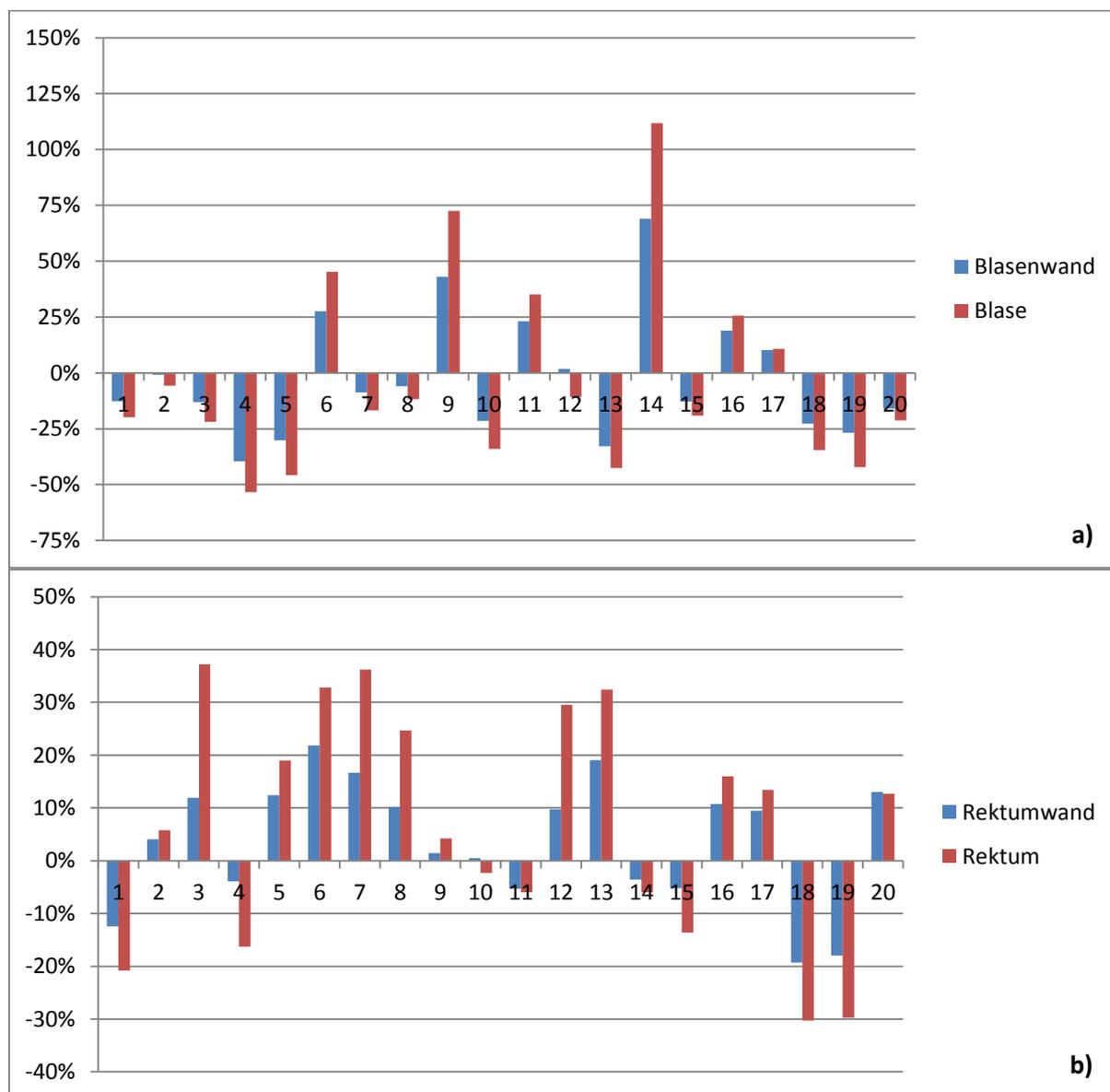


Abbildung 19a + b : Vergleich der mittleren relativen Volumenänderungen von Blase und Blasenwand (Abb. 19a) bzw. von Rektum und Rektumwand (Abb. 19b) im Verlauf der RT für alle 20 Patienten

Einen Ansatz für eine Erklärung der unterschiedlich starken relativen Volumenschwankungen geben folgende stark vereinfachenden Annahmen für Blase bzw. Rektum:

Annahme 1: Die Blase entspricht in Ihrer Form einer Kugel:

Daraus ergeben sich für die relativen Volumenänderungen der Blase mitsamt ihrer Füllung und der Blasenwand folgende Gleichungen, wobei  $x$  für die Änderung des Außenradius der Blase vom ursprünglichen Radius des Planungs-CT steht:

$$\text{Relatives Blasenvolumen: } f(x) = \frac{\frac{4}{3}\pi(xr)^3}{\frac{4}{3}\pi r^3} = x^3$$

$$\text{Relatives Volumen der Blasenwand: } f(x) = \frac{\frac{4}{3}\pi(xr)^3 - \frac{4}{3}\pi(xr-4)^3}{\frac{4}{3}\pi r^3 - \frac{4}{3}\pi(r-4)^3} = \frac{(xr-2)^2 + \frac{4}{3}}{(r-2)^2 + \frac{4}{3}}$$

Abbildung 20 stellt die beiden Funktionen für  $r = 35\text{mm}$  dar. Bei einem Radius von 35 mm ergibt sich ein Blasenvolumen von ca. 180 ml, was als gute Annäherung an die beobachteten absoluten Blasenvolumina der Planungs-CT zu sehen ist.

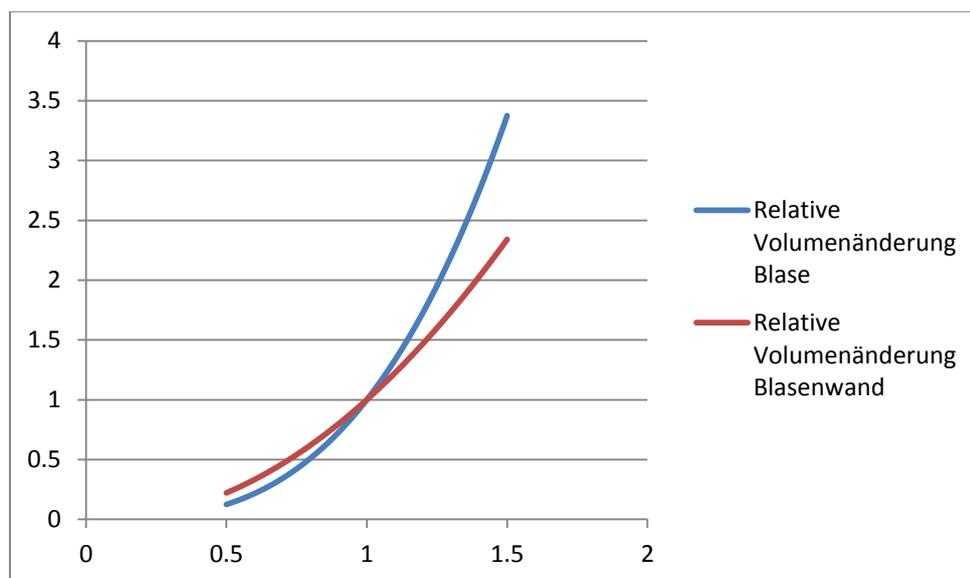


Abbildung 20: Darstellung der beiden Funktionen für das relative Blasenvolumen (blau) bzw. für das relative Volumen der Blasenwand (rot) für  $r = 35\text{ mm}$

Annahme 2: Das Rektum entspricht in seiner Form einem Zylinder:

Daraus ergeben sich für die relativen Volumenänderungen des Rektums mitsamt seiner Füllung und der Rektumwand folgende Gleichungen, wobei  $x$  für die Änderung des Außenradius des Rektums vom ursprünglichen Radius des Planungs-CT steht:

$$\text{Relatives Rektumvolumen: } f(x) = \frac{(xr)^2\pi h}{r^2\pi h} = x^2$$

$$\text{Relatives Volumen Rektumwand: } f(x) = \frac{(xr)^2\pi h - (xr-4)^2\pi h}{r^2\pi h - (r-4)^2\pi h} = \frac{x^2r^2 - (x^2r^2 - 8xr + 16)}{r^2 - (r^2 - 8r + 16)} = \frac{8xr - 16}{8r - 16} = \frac{xr - 2}{r - 2}$$

Abbildung 21 stellt die beiden Funktionen für  $r = 20\text{ mm}$  dar. Bei einem Radius von 20 mm und einer Höhe von 100 mm ergibt sich ein Rektumvolumen von ca. 120 ml, welches wiederum eine gute Annäherung an die beobachteten absoluten Rektumvolumina der Planungs-CT darstellt.

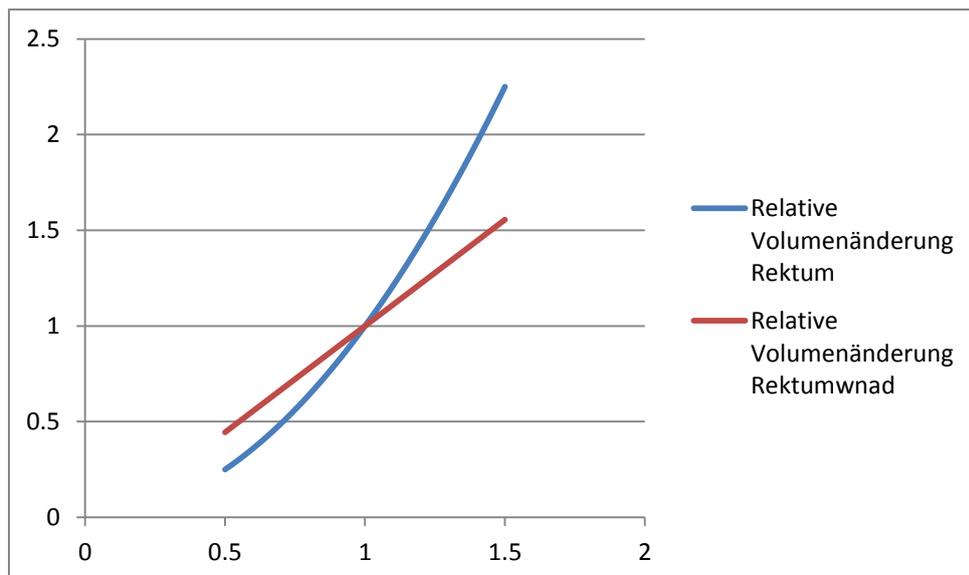


Abbildung 21: Darstellung der beiden Funktionen für das relative Rektumvolumen (blau) bzw. für das relative Volumen der Rektumwand (rot) für  $r = 20$  mm

### 3.5.3 Dosisschwankungen der Organwände

Die Mittelwerte der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) der Blasenwand lagen für die einzelnen Patienten zwischen 85% (Patient 9) und 136% (Patient 10) mit SD zwischen 5% und 25% in Gruppe A und zwischen 66% (Patient 14) und 141% (Patient 13) mit SD zwischen 5% und 29% in Gruppe B.

Für die Rektumwand ergaben sich für die gemittelte relative mittlere Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) Werte zwischen 82% (Patient 1) und 109% (Patient 7) mit SD von 5% bis 17% in Gruppe A und Werte zwischen 90% (Patient 19) und 114% (Patient 12) mit SD zwischen 3% und 12% in Gruppe B.

Vergleicht man nun die gemittelten relativen Dosisänderungen der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) der Blasenwand mit denen der Blase fällt, wie bei entsprechendem Vergleich der Volumenänderungen im Punkt 3.5.2, auf, dass die Veränderungen der relativen mittleren Dosis für die Blasenwand für den Großteil der Patienten geringer ausfallen (s. Abbildung 22a).

Für das Rektum trifft diese Beobachtung bei der Mehrheit der Patienten zu. Es gibt allerdings auch Patienten bei denen die relative mittlere Dosisänderung der Rektumwand, diejenige des Rektums übertrifft (s. Abbildung 22b).

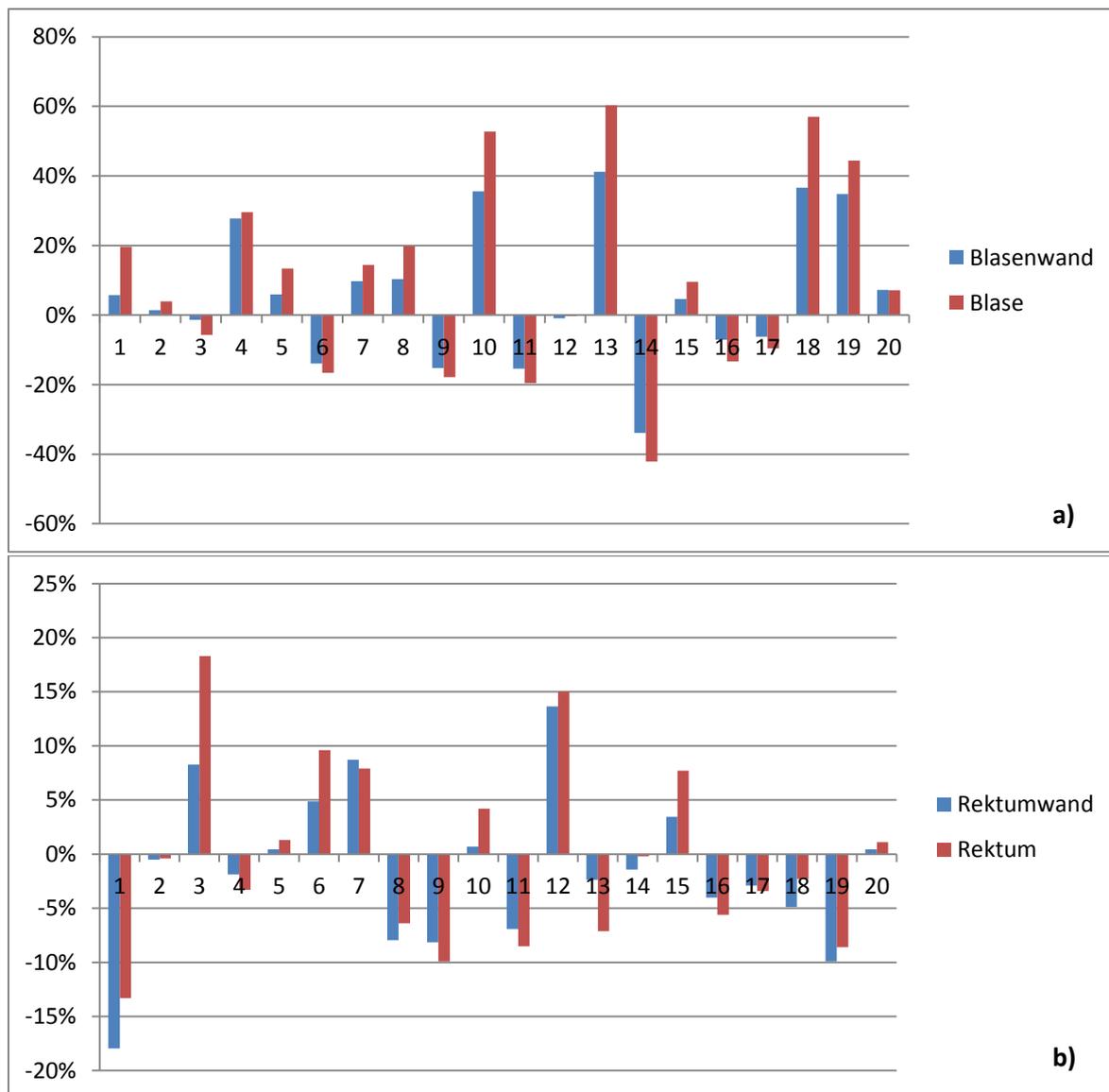


Abbildung 22a + b: Vergleich der mittleren relativen Veränderung der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) von Blase und Blasenwand (Abb. 22a) bzw. von Rektum und Rektumwand (Abb. 22b) im Verlauf der RT für alle 20 Patienten

### 3.5.4 Korrelation von Volumen und Dosisveränderungen der Organwände

Die Pearson Korrelation zwischen den Mittelwerten des relativen Volumens der Blasenwand und den Mittelwerten der relativen mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) der Blasenwand wird in Abbildung 23 dargestellt. Bei einem Pearson Korrelationskoeffizient von  $r = -0,87$  und einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  ist eine statistisch signifikante, starke Korrelation anzunehmen.

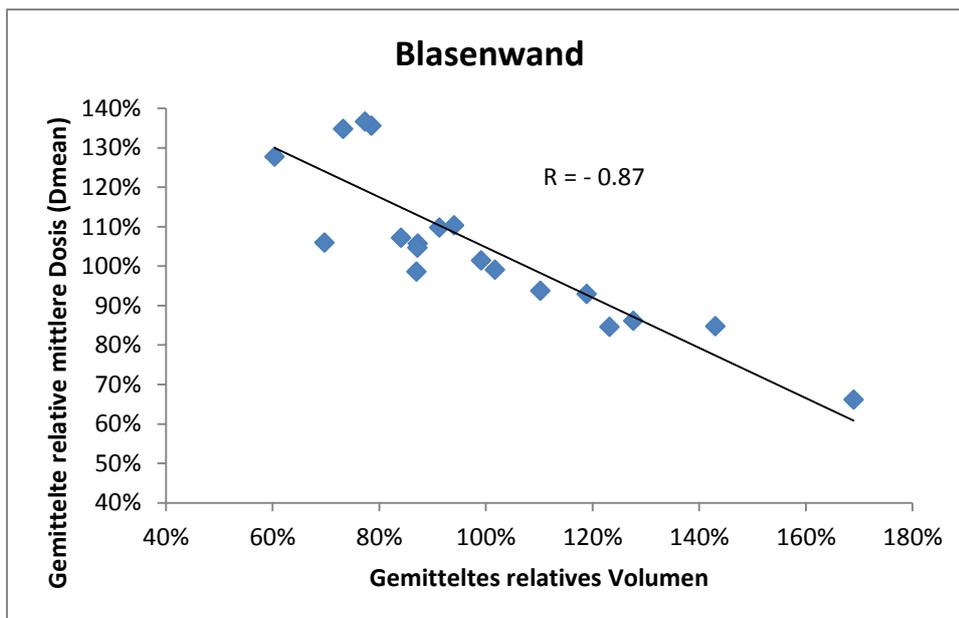


Abbildung 23: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Blasenwandvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) der Blasenwand aller 20 Patienten

Für die Rektumwand ergibt sich bei der Pearson-Korrelation zwischen der mittleren relativen Volumenänderung und der gemittelten relativen Dosisänderung der mittleren Dosis ein Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = 0,56$  und ein Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  (s. Abbildung 24). Es ist also auch hier eine statistisch signifikante Korrelation anzunehmen.

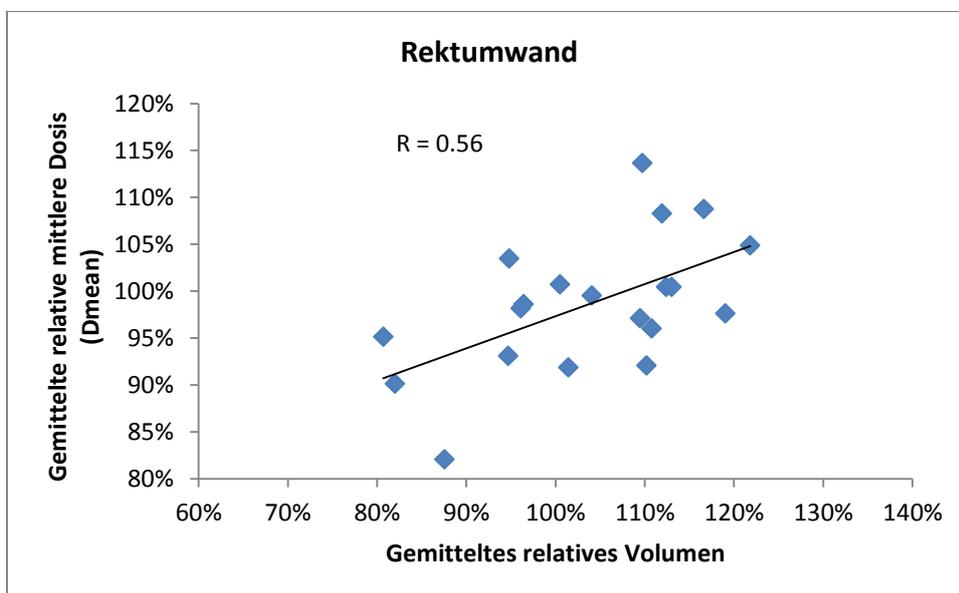


Abbildung 24: Pearson-Korrelation zwischen dem gemittelten relativen Rektumwandvolumen und der gemittelten relativen mittleren Dosis (Dmean) der Rektumwand aller 20 Patienten

### 3.6 Nebenwirkungen

Im folgenden Abschnitt werden die Häufigkeit und die graduelle Einteilung der in unserem Patientenkollektiv aufgetretenen akuten Nebenwirkungen dargestellt.

Bei drei Patienten der Gruppe A trat eine Proktitis Grad I auf. In Gruppe B war bei einem Patienten eine erstgradige und bei einem weiteren Patienten eine drittgradige Proktitis zu beobachten (s. Abbildung 25).

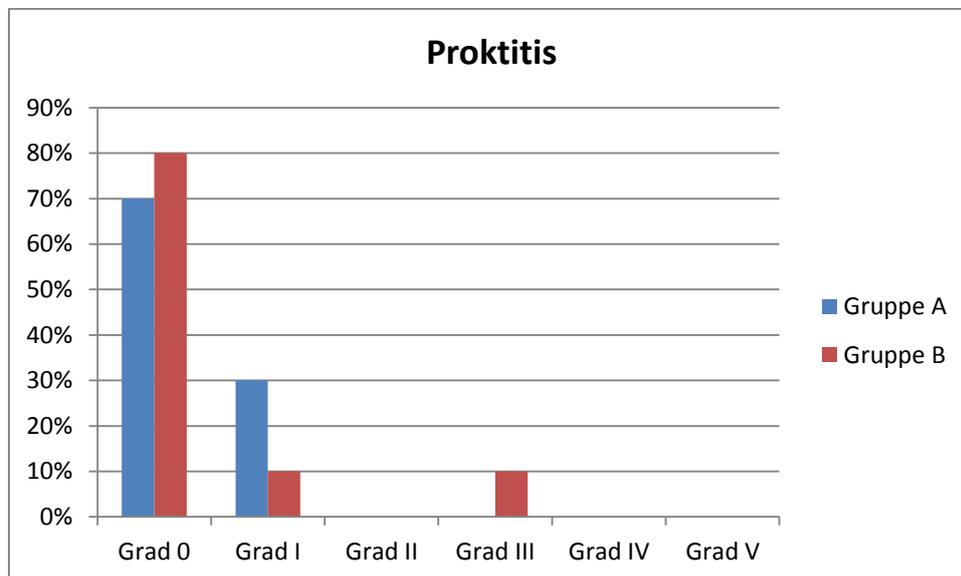


Abbildung 25: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Grade 0 bis V für die Proktitis in Gruppe A (blau) und B (rot)

Die weiteren das Rektum betreffende Nebenwirkungen sind in Tabelle 10 dargestellt. Erfreulicherweise ist neben der Proktitis Grad III nur bei einem Patienten eine höhergradige Nebenwirkung in Form einer Diarrhoe Grad II aufgetreten.

Tabelle 10: Akute gastrointestinale Nebenwirkungen der RT des PK in den Gruppen A und B

		Diarrhoe		Stuhldrang		Rektaler Schmerz		Stuhlinkontinenz	
		A	B	A	B	A	B	A	B
Grad der Nebenwirkungen	0	70%	60%	70%	60%	90%	90%	100%	90%
	I	30%	30%	30%	40%	10%	10%	0%	10%
	II	0%	10%			0%	0%	0%	0%
	III	0%	0%			0%	0%	0%	0%
	IV	0%	0%			0%	0%		
	V	0%	0%			0%	0%		

Urogenitale Nebenwirkungen traten in unserem Patientenkollektiv insgesamt häufiger auf im Vergleich zu den oben behandelten gastrointestinalen Nebenwirkungen. So klagten sieben Patienten in Gruppe A und sechs Patienten in Gruppe B über eine Zystitis ersten Grades. Weitere drei Patienten aus Gruppe B erlitten eine Zystitis zweiten Grades (s. Abbildung 26).

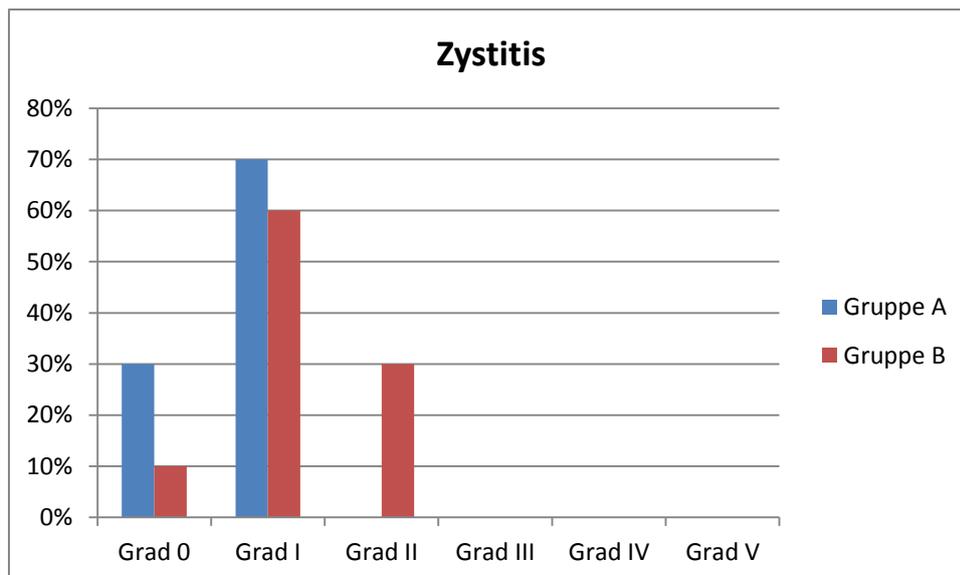


Abbildung 26: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Grade 0 bis V für die Zystitis in Gruppe A (blau) und B (rot)

Einen Überblick über die anderen von uns eruierten urogenitalen Nebenwirkungen gibt Tabelle 11. Eine häufig beobachtete Nebenwirkung war das Auftreten einer Urge-Symptomatik. Hiervon waren sechs Patienten aus Gruppe A und acht Patienten aus Gruppe B betroffen. Bei drei von den acht betroffenen Patienten aus Gruppe B war eine medikamentöse Therapie indiziert und somit die Kriterien einer zweitgradigen Urge-Symptomatik erfüllt.

Bei drei Patienten aus Gruppe B wurde eine Verschlechterung der erektilen Funktionsfähigkeit durch die RT beobachtet. Dabei veränderte sich die graduelle Einteilung der erektilen Dysfunktion von Grad 1 nach Grad 3, von Grad 0 nach Grad 1 und von Grad 1 nach Grad 2 für die betroffenen Patienten. Von den restlichen Patienten gaben acht Patienten an, dass die Erektionsfähigkeit schon vor Beginn der RT erloschen sei ( $\cong$  Grad 3) und vier Patienten, dass die Erektionsfähigkeit bereits gestört und Geschlechtsverkehr nicht möglich gewesen sei ( $\cong$  Grad 2). Fünf Patienten machten keine Angaben zu diesem Punkt. Eine Harninkontinenz ist weder in Gruppe A noch in Gruppe B neu aufgetreten.

Tabelle 11: Akute urogenitale Nebenwirkungen der RT des PK in den Gruppen A und B

	Grad der Nebenwirkungen	Urge-Symptomatik		Dysurie		Harnverhalt		Nykturie		Hämaturie	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
	0	40%	20%	90%	50%	0%	30%	90%	80%	0%	0%
	I	60%	50%	10%	50%	0%	70%	10%	10%	0%	10%
	II	0%	30%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	0%	0%
	III					0%	0%			0%	0%
	IV					0%	0%			0%	0%
	V					0%	0%			0%	0%

## 4 Diskussion

In unserer Studie untersuchten wir sowohl Änderungen der Volumina als auch Änderungen der Strahlendosen von Blase und Rektum im Verlauf der RT. Dabei betrachteten wir neben der Blase und dem Rektum mitsamt ihrer Füllung (DVH) auch die entsprechenden Organwände (DWH). Von Interesse waren in der Folge auch die Unterschiede in der Dosisstatistik von DWH und DVH. Diese wurden zum einen in Bezug auf das Planungs-CT und zum anderen in Bezug auf die MVCT untersucht. Daneben waren die akuten gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen Gegenstand unserer Untersuchungen.

### 4.1 Volumenschwankungen von Blase und Rektum

Das mittlere Blasenvolumen im Verlauf der RT in Bezug auf das Planungs-CT betrug zwischen 47% und 212% (Gruppe A: 47% - 173%, Gruppe B: 57% - 212%) bei SD zwischen 9% - 60% (Gruppe A: 19% - 60%, Gruppe B: 9% - 42%). Für das Rektum zeigten sich mittlere Volumina zwischen 70% und 137% (Gruppe A: 79% - 137%, Gruppe B: 70% - 132%) mit SD zwischen 7% und 49% (Gruppe A: 7% - 49%, Gruppe B: 8% - 25%). Für die mittleren SD des Rektumvolumens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ERB Gruppe (13%) und der nicht-ERB Gruppe (22%). Wir sahen also große Unterschiede zwischen den Organvolumina zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung und den mittleren Volumina im Verlauf der RT. Weiter ist unter Betrachtung der SD, der Min-Max-Deltas und der Abbildungen 5a und b und 6a und b festzuhalten, dass auch die Volumenschwankungen zwischen den einzelnen Bestrahlungssitzungen innerhalb eines Patienten deutlich ausgefallen sind.

Ähnliche Volumenänderungen wurden bereits vor unserer Studie mehrfach beschrieben (Roeske, Forman et al. 1995, Huang, Chou et al. 2015, Chen, Yang et al. 2016). Chen et al. untersuchten 314 CBCT von 19 Patienten in ihrer Studie (Chen, Yang et al. 2016). 16 Patienten erhielten eine primäre RT des PK mit Gesamtdosen zwischen 70,2 Gy und 79,2 Gy bei Einzeldosen von 1,8 Gy pro Fraktion. Die restlichen drei Patienten erhielten eine Salvage RT nach biochemischem Rezidiv mit einer Gesamtdosis von 64,8 Gy bei Einzeldosen von 1,8 Gy. Alle Patienten wurden dazu aufgefordert eine halbe Stunde vor Erstellung des Planungs-CT und vor den Bestrahlungssitzungen ein Glas Wasser zu trinken. Sie konnten große relative Volumenabweichungen der Blase und des Rektums auf den CBCT in Bezug zu den Organvolumina des Planungs-CT nachweisen, wobei die relativen Volumenänderungen der Blase größer als die des Rektums waren. Weiter berichten sie von SD zwischen 13% und 58% für die Blase und zwischen 12% und 50% für das Rektum.

Huang et al. schlossen 112 CBCT von insgesamt 28 Patienten in ihrer Studie ein (Huang, Chou et al. 2015). 14 Patienten erhielten eine IMRT und 14 Patienten eine Volumetrisch-modulierte Arc-

Therapie (VMAT). Die Anzahl der Fraktionen lag zwischen 25 und 35 bei Einzeldosen von 1,8 Gy oder 2,0 Gy. Zur Beurteilung der Volumenänderungen von Blase und Rektum wurden das erste, das siebte, das vierzehnte und das zwanzigste CBCT eines jeden Patienten herangezogen. Die Patienten waren dazu angehalten eine Stunde vor jeder Bestrahlungssitzung und auch vor Erstellung des Planungs-CT ihre Blase und ihr Rektum zu entleeren und 500ml Wasser zur erneuten Füllung der Blase zu trinken. Sie beobachteten mittlere Volumenabweichungen von durchschnittlich 44% (Range: 0% - 222%) für die Blase und 36% (Range: 1% - 217%) für das Rektum bei durchschnittlichen SD von 41% (Blase) und 29% (Rektum). Angaben dazu, ob es sich um eine primäre oder eine Salvage RT handelte, werden nicht gemacht.

Roeske et al. zeigten in ihrer Studie erhebliche Schwankungen des Blasenvolumens im Verlauf der RT mit SD um die 25% bis 30% des mittleren Volumens (Roeske, Forman et al. 1995). Sie beschreiben weiter eine Zunahme des Blasenvolumens mit der Zeit bei einer Hälfte der Patienten, während es bei der anderen Hälfte der Patienten mit zunehmender Dauer der RT abgenommen hätte. Auch beim Rektumvolumen beobachteten sie beträchtliche Veränderungen zwischen den einzelnen Fraktionen. So wich das Rektumvolumen um bis zu 50% des mittleren Volumens in beide Richtungen ab. Weiter berichteten sie von einer Abnahme des Rektumvolumens im Verlauf der Therapie bei sieben von zehn Patienten. Untersucht wurden in der Studie zehn Patienten, die eine primäre RT des PK erhielten. Die Volumenänderungen wurden anhand von wöchentlichen CT, die entweder direkt vor oder nach der eigentlichen RT erstellt wurden, ermittelt. Alle Patienten wurden mit voller Blase gescannt und behandelt.

In der Zusammenschau sind die von uns beobachteten Schwankungen des Blasenvolumens mit den in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar (Roeske, Forman et al. 1995, Huang, Chou et al. 2015, Chen, Yang et al. 2016). Trotz des Versuches das Blasenvolumen mit Hilfe unterschiedlicher Trinkprotokolle konstant zu halten, sind die Schwankungen im Verlauf der RT zwischen den einzelnen Fraktionen und auch in Bezug auf das Planungs-CT beträchtlich. Im Gegensatz zu Roeske et al. war für unsere Patienten kein Entwicklungstrend im Sinne einer Abnahme oder Zunahme des Blasenvolumens mit zunehmender Bestrahlungsdauer zu beobachten. Jedoch fiel bei mehreren Patienten (Patient 4, Patient 5, Patient 13, Patient 19) auf, dass das Blasenvolumen des Planungs-CT in der Folge auf allen untersuchten MVCT unterschritten wurde. Obwohl diesen Patienten im Verlauf mehrmals die Bedeutung einer vollen Blase für die RT erläutert wurde, konnte eine entsprechende Füllung nicht erreicht werden. Lediglich Patient 5 berichtete von einer seit der Prostatektomie bestehenden schwach ausgeprägten Harninkontinenz. Da diese jedoch auch schon zum Zeitpunkt der Erstellung des Planungs-CT vorlag und sich durch die RT nicht verschlechterte, liefert sie keine hinreichende Erklärung. Eventuell ist ein Trinkprotokoll mit Vorgabe einer festen Trinkmenge zu

einem definierten Zeitpunkt vor der RT für einige Patienten nicht ausreichend. Bei Patienten mit einem defizitären Flüssigkeitshaushalt, entweder bei zu geringer Flüssigkeitsaufnahme oder bei erhöhtem Flüssigkeitsverlust (z.B. bei Diarrhoe), kommt es zu einer Harnkonzentrierung und somit zu einer reduzierten Harnproduktion. Trinkt der betroffene Patient nun beispielsweise eine Stunde vor Therapie 500 ml Wasser, führt dies in der Folge zunächst zu einem Ausgleich des defizitären Wasserhaushalts und nicht zu einer vermehrten Harnproduktion. Ein strikteres Trinkprotokoll mit zusätzlich vorgegebenen täglichen Trinkmengen könnte ein möglicher Ansatz zur besseren Reproduzierbarkeit der Blasenfüllung darstellen. Im Gegensatz dazu fielen bei Patient 14 auf allen MVCT Blasenvolumina oberhalb des Volumens des Planungs-CT auf. Bei auch großen absoluten Blasenvolumina ist ein möglicher Erklärungsansatz, dass dieser Patient aufgrund von Nervosität größere Trinkmengen vor der RT als vor der Erstellung des Planungs-CT zu sich nahm.

Auch die von uns eruierten Volumenveränderungen des Rektums verhalten sich weitgehend konkordant zu den oben berichteten Daten der anderen Arbeitsgruppen (Roeske, Forman et al. 1995, Huang, Chou et al. 2015, Chen, Yang et al. 2016). Betrachtet man allerdings die mittlere SD des Rektumvolumens in der ERB Gruppe mit einem Wert von 13% fällt auf, dass diese nicht nur signifikant geringer ist als in der nicht-ERB Gruppe mit 22%, sondern dass diese auch deutlich kleiner ausfällt als bei Huang et al (Huang, Chou et al. 2015). Die SD für die einzelnen Patienten in der ERB Gruppe lagen dabei zwischen 8% und 25% und waren somit auch deutlich geringer als bei Chen et al., der Werte zwischen 12% und 50% in seinem Patientenkollektiv beobachtete (Chen, Yang et al. 2016). Weder Chen et al. noch Huang et al. gaben allerdings an, ob bei Ihren Patienten ein ERB zum Einsatz kam. Darüber hinaus werden bei Chen et al. keine Angaben gemacht, ob die Patienten ihr Rektum vor den einzelnen Fraktionen entleeren sollten. Unabhängig davon scheint der ERB die Streuung des Rektumvolumens im Verlauf der RT zu verringern und somit für eine erhöhte Stabilität des Rektumvolumens zu sorgen. Diese These wird von Jameson et al. und von De Leon et al. unterstützt, die in ihren Studien je von einem signifikant höheren Konkordanz-Index des Rektumvolumens in der ERB Gruppe als in der nicht-ERB Gruppe berichteten (Jameson, De Leon et al. 2013, de Leon, Jameson et al. 2015). Im Gegensatz zu Roeske et al. konnten wir allerdings, wie bereits für die Blase, kein Entwicklungstrend des Volumens im Verlauf der RT erkennen.

## **4.2 Dosisschwankungen von Blase und Rektum**

Neben den Schwankungen des Volumens konnten auch Veränderungen der Strahlendosis von Blase und Rektum im Verlauf der RT beobachtet werden. Die relativen gemittelten mittleren Dosen ( $D_{\text{mean}}$ ) der Blase lagen zwischen 58% und 160% (Gruppe A: 82% - 153%, Gruppe B: 58% - 160%) mit SD zwischen 6% und 34% (Gruppe A: 8% - 29%, Gruppe B: 6% - 34%). Für das Rektum ergaben sich Werte zwischen 87% und 118% (Gruppe A: 87% - 118%, Gruppe B: 91% - 115%) mit SD von 6% bis

23% (Gruppe A: 6% - 23%, Gruppe B: 5% - 13%). Für die Blase konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des Blasenvolumens mit einer Abnahme der mittleren Dosis korreliert ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Beim Rektum dagegen korreliert eine Zunahme des Volumens mit einer Zunahme der mittleren Dosis ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Vergleichbare Resultate demonstrierten auch Huang et al. So betrug der gemittelte prozentuale Unterschied der mittleren Dosis (Dmean) im Verlauf der RT zur Dosis des Planungs-CT 18% mit einer mittleren SD von 17% für die Blase und 22% mit einer mittleren SD von 15% für das Rektum. Der Bereich, in dem die prozentualen gemittelten Unterschiede der mittleren Dosen (Dmean) zu liegen kamen, wurde für die Blase mit von 0% bis 85% und für das Rektum von 0% bis 54% angegeben (Huang, Chou et al. 2015).

Weitere Arbeitsgruppen berichten ebenfalls von starken Abweichungen der tatsächlich verabreichten Dosis auf den CBCT von der geplanten Dosis des Planungs-CT für Blase und Rektum (Kupelian, Langen et al. 2006, Chen, Paskalev et al. 2010, Akin, Oksuz et al. 2014, Chen, Yang et al. 2016). Ein direkter Vergleich mit diesen Daten stellt sich allerdings als schwierig dar, da verschiedene Dosisparameter und zum Teil absolute Werte betrachtet wurden.

Wie dem auch sei, für die mittlere Strahlendosis (Dmean), die der Blase tatsächlich appliziert wird, ist das Blasenvolumen von entscheidender Bedeutung. So konnten wir eine starke, negative Korrelation zwischen dem relativen Blasenvolumen und der relativen mittleren Dosis (Dmean) nachweisen. Diese Beobachtung bestätigen auch Chen et al., die von einer Abnahme der mittleren Dosis um  $5,6\% \pm 4,9\%$  bei Zunahme des Blasenvolumens um 10% berichten (Chen, Yang et al. 2016). Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass sich die Blase mit zunehmender Füllung und steigendem Volumen nach kranial ausdehnt. In der Folge befinden sich der Apex oder sogar größere Teile der Blase außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Im Gegensatz dazu befindet sich bei kleineren Volumina der Blase ein Großteil der strahlensensiblen Blasenwand in unmittelbarer Nähe der Prostata oder des Prostatabetts und somit in der Nähe des PTV. Folge sind dann höhere mittlere Strahlendosen (Dmean) der Blase als bei größeren Blasenvolumina. Daher sollte vor Beginn der Bestrahlung ein besonderes Augenmerk auf das Blasenvolumen auf den MVCT/CBCT gelegt werden. Bei deutlichem Unterschreiten des ursprünglichen Volumens des Planungs-CT sollte die RT beispielsweise um eine Stunde verschoben werden. Der betroffene Patient sollte dann mit dem Ziel einer adäquaten Blasenfüllung dazu angehalten werden in diesem Zeitraum nochmals eine bestimmte Menge Flüssigkeit zu sich nehmen. Im Anschluss kann ein erneuter Bestrahlungsversuch begonnen werden. Bei Patienten, die wie bei uns beobachtet, das Blasenvolumen des Planungs-CT bei jedem Bestrahlungstermin unterschreiten und auch nach nochmaliger Erklärung der Bedeutung einer vollen

Blase für die RT kein mit dem Planungs-CT vergleichbares Volumen reproduzieren können, sollte über eine Neuplanung der RT auf Basis eines CT mit geringerer Blasenfüllung nachgedacht werden.

Die von uns untersuchten Patienten erhielten keine RT der Lymphabflusswege (LAW). Ob die beschriebene negative Korrelation zwischen dem Blasenvolumen und der mittleren Dosis (Dmean) allerdings auch auf Patienten mit zusätzlicher RT der LAW übertragbar ist, wäre ein interessanter noch zu untersuchender Aspekt. Dabei ist zu beachten, dass sich bei der RT der LAW das obere Ende des PTV deutlich nach kranial verlagert. Folglich entfernt sich der Apex bzw. der kraniale Anteil der Blase mit zunehmender Blasenfüllung nicht automatisch vom PTV.

Die Korrelation zwischen dem Volumen und der mittleren Dosis ist für das Rektum nicht so stark wie für die Blase. Weiter korreliert eine Zunahme des Rektumvolumens mit einer Zunahme der mittleren Strahlendosis im Gegensatz zur negativen Korrelation bei der Blase. Volumenänderungen des Rektums werden durch eine unterschiedlich starke Füllung des Rektums mit Stuhl und Luft verursacht. Ob eine Veränderung des Rektumvolumens allerdings überhaupt eine signifikante Änderung in der Dosisstatistik des Rektums hervorruft und wie stark diese ausfällt, hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab. Ein wichtiger Faktor dafür ist in welche Richtung sich das Rektum bei Volumenzunahme ausdehnt. Ein weiterer Faktor ist in welcher Höhe auf der Longitudinalachse sich die Dehnung des Rektums zuträgt. So führt eine Dehnung nach ventral, also in Richtung des PTV, auf Höhe des PTV zu stärkeren Veränderungen des DVH, als Volumenzunahmen unter- oder oberhalb des PTVs nach lateral oder posterior. Neben Änderungen des Rektumvolumens können auch Lageänderungen des Rektums innerhalb des kleinen Beckens durch Organbewegungen zu Veränderungen der applizierten Dosis auf das Rektum führen. Diese Bewegungen des Rektums wurden bereits mehrfach beschrieben (Padhani, Khoo et al. 1999, Engels, Tournel et al. 2009, Murthy, Shukla et al. 2011, Peng, Ahunbay et al. 2011, Scaife, Harrison et al. 2014). Scaife et al. untersuchten in ihrer Studie die Verschiebung des am weitesten anterior liegenden Punktes des Rektums nach anterior bzw. posterior auf den MVCT in Relation zum gleichen Punkt auf dem Planungs-CT. Verschiebungen dieses Punktes auf den MVCT nach anterior wurden als positiv, Verschiebungen nach posterior als negativ definiert. Sie konnten für ihre Patienten mediane Verschiebungen dieses Punktes zwischen – 6,5 mm und 8,5 mm zeigen (Scaife, Harrison et al. 2014). Insbesondere Verschiebungen des Rektums nach anterior können zu erhöhten Strahlendosen führen. Dies lässt sich durch eine mögliche Reduktion des Abstandes zwischen dem PTV und der Rektumvorderwand erklären.

Ein weiterer, von uns untersuchter Aspekt war der Einfluss des Dosisgradienten, bzw. dessen Steilheit, auf die Variation der applizierten Dosis des Rektums im Verlauf. Eine Überlegung war, dass steilere Dosisgradienten zu stärkeren Dosischwankungen zwischen den einzelnen Fraktionen führen.

Unserer Annahme nach führen schon kleine Volumenänderungen oder Organbewegungen des Rektums zu relativ starken Dosisveränderungen bei einem steilen Dosisgradienten. Bei eher flachen Dosisgradienten dahingegen sollten Veränderungen der Organform und -position sich weniger stark auf die Dosisstatistik auswirken. Diese Annahme konnte von uns allerdings nicht bestätigt werden. Die Korrelation zwischen der Steilheit des Dosisgradienten und der SD der mittleren Dosis des Rektums aller 20 Patienten ergab einen Pearson Korrelationskoeffizient von  $-0,27$  und somit keine starke lineare Abhängigkeit voneinander.

Betrachtet man die Dosisvariationen des Rektums in der ERB Gruppe und in der nicht-ERB Gruppe fällt auf, dass die SD in der ERB Gruppe mit einer mittleren SD von 9% (5% - 13%) signifikant kleiner als in der nicht-ERB Gruppe mit einer mittleren SD von 12% (6% - 23%) ausfallen. Somit fällt die Streuung der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) des Rektums zwischen den einzelnen Fraktionen eines Patienten bei den Patienten, die mit einem ERB bestrahlt wurden, geringer als bei den Patienten, die ohne ERB bestrahlt wurden, aus. Da auch schon das Rektumvolumen durch die Benutzung eines ERB an Stabilität gewonnen hat und eine signifikante Korrelation zwischen Rektumvolumen und -dosis nachgewiesen werden konnte, überrascht diese Tatsache nicht. Auf der anderen Seite ist die Datenlage in der Literatur bezüglich dieses Themas weniger eindeutig. Es konnte bisher in Planungsstudien gezeigt werden, dass der Einsatz eines ERB bei der primären RT des PK und auch nach Prostatektomie die anorektale Dosis senkt (van Lin, Hoffmann et al. 2005, Smeenk, van Lin et al. 2009, Morikawa, Kudchadker et al. 2010, Smeenk, Teh et al. 2010, Smeenk, van Lin et al. 2011). Allerdings konnte ein Einfluss auf die Dosisstabilität des Rektums im Verlauf der RT nicht belegt werden (Jameson, De Leon et al. 2013, Streller, Rusch et al. 2017).

### **4.3 Vergleich von DVH und DWH**

Für den Vergleich der Dosisstatistik des Planungs-CT von Blase und Rektum als solide Organe (DVH) mit deren Organwänden (DWH) konnten wir für das DWH des Rektums eine durchschnittlich um 3,3% höhere mittlere Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) in Gruppe A und eine um 3,1% höhere mittlere Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) in Gruppe B zeigen. Bei der Blase übertraf der Mittelwert der mittleren Dosis ( $D_{\text{mean}}$ ) des DWH den analogen Mittelwert des DVH um 11,4% in Gruppe A und um 7,4% in Gruppe B. Für die Dosisparameter von V10 bis V75 konnten wir zusammenfassend zeigen, dass für einen Großteil der Patienten V10 bis V30 für das Rektum bzw. V10 und V20 für die Blase für das DVH größer sind als für das DWH. Gegenteiliges zeigte sich für die Werte von V20 bis V75 bzw. V30 bis V75. Hier ergaben sich höhere Werte für das DWH als für das DVH.

Bereits vor unserer Untersuchung beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Problematik, dass es sich bei Blase und Rektum um Hohlorgane handelt, diese allerdings im Rahmen der RT des PK in der Regel als solide Organe mitsamt deren Füllung behandelt werden (MacKay, Hendry et al. 1997,

Ting, Wu et al. 1997, Fenwick, Khoo et al. 2001, Tucker, Dong et al. 2004, Guckenberger, Meyer et al. 2006, Carillo, Cozzarini et al. 2012, Ahmed, Egleston et al. 2013, Maggio, Carillo et al. 2013). Maggio et al. schlossen 17 Patienten mit histologisch gesichertem PK, die mit einer primären RT in Form einer IMRT behandelt wurden, ein. Sie verglichen für alle Patienten die Dosisstatistik der mithilfe einer MRT manuell konturierten Blasenwand (DWH) mit der einer ausgehend von der äußeren Blasenkontur automatisch erstellten Blasenwand mit verschiedenen Wanddicken von 5, 7 und 10 mm (DWH5, DWH7, DWH10) und auch mit der der Blase mitsamt ihrer Füllung (DVH). Sie konnten eine starke Korrelation zwischen der manuell konturierten Blasenwand und den in verschiedenen Wandstärken automatisch erstellten Blasenwänden zeigen. Am stärksten war die Korrelation zwischen DWH und DWH5. Die Korrelation zwischen der manuell konturierten Blasenwand und der Blase mitsamt deren Füllung war bedeutend schwächer, so dass das DVH als keine besonders gute Annäherung an die tatsächliche Anatomie, also die manuell konturierte Blasenwand, zu sehen ist (Maggio, Carillo et al. 2013). Guckenberger et al. untersuchten, ähnlich wie Maggio et al. für die Blase, die Dosisstatistik des Rektums. Sie erstellten für 10 Patienten mit lokalisiertem PK eine manuell konturierte Rektumwand (DWH), eine von der äußeren Rektumkontur ausgehende automatisch erstellte Rektumwand mit einer Wandstärke von 3 mm (DWH3) und das Rektum mitsamt seiner Füllung. Statistisch signifikante Unterschiede in der Dosisstatistik konnten sowohl zwischen dem DVH und dem DWH als auch zwischen dem DVH und DWH3 gezeigt werden. Die Unterschiede zwischen dem DWH und dem DWH3 dahingegen waren nicht signifikant. Darüber hinaus beschrieben sie eine Abhängigkeit der Korrelation zwischen dem DVH und dem DWH vom Füllungszustand des Rektums bzw. dessen Grad der Ausdehnung. So waren die Dosisunterschiede zwischen dem DVH und dem DWH in der Gruppe mit geringem Rektumvolumen geringer als in der Gruppe mit großem Rektumvolumen. Vergleichbar zu unseren Daten konnten sie zeigen, dass die Betrachtung des DVH zu geringeren Werten für V30 bis V75 als bei Betrachtung des DWH führt (Guckenberger, Meyer et al. 2006). Es konnte also sowohl für die Blase als auch für das Rektum gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen den soliden Organen mitsamt deren Füllung mit den anatomischen Organwänden relativ schwach ist. Auch die bei uns beobachteten Differenzen in der Dosisstatistik von DVH und DWH von Blase und Rektum geben Anlass zu dieser Annahme. Die manuelle Konturierung der Organwände allerdings ist zum einen auf der Grundlage eines CT nur schwerlich möglich und zum anderen sehr zeitintensiv. Ein Mittelweg ist, wie von uns praktiziert, die Erstellung der Organwände durch Hinzufügen einer automatisch erstellten Innenwand der Organe ausgehend von der äußeren Kontur von Blase und Rektum. Diese so halbautomatisch erstellten Organwände zeigen eine stärkere Korrelation mit den manuell konturierten Organwänden als das DVH und sind gleichzeitig ohne großen Aufwand zu erstellen. Insbesondere weil die DVH den

relativen Anteil des Blasen- und Rektumvolumens in der Hochdosisregion unterschätzen, sollte über die Implementation von DWH in die klinische Routine nachgedacht werden.

Interessanterweise konnten wir zeigen, dass es bei den Volumina von Blasen- und Rektumwand zu kleineren relativen Schwankungen zwischen den einzelnen Fraktionen im Verlauf der RT kam, als das bei den Volumina von Blase und Rektum mitsamt deren Füllung der Fall war (s. Abbildungen 19a und 19b). Dies war bei allen 20 Patienten aus Gruppe A und B der Fall. Einen Erklärungsversuch für die Blase haben wir unter der Annahme, dass das Blasenvolumen in seiner Form einer Kugel gleicht, gegeben. Halbiert sich der Blasenradius im Verlauf der RT im Vergleich zum ursprünglichen Blasenradius des Planungs-CT ergibt sich nach der unter 3.5.2 beschriebenen Formel nur noch ein relatives Volumen von 12,5% für die Blase samt Füllung. Berechnet man dagegen das relative Volumen der Blasenwand bei Halbierung des Außenradius, ergibt sich abhängig vom absoluten Ursprungsradius ein relatives Volumen, das größer als 12,5% ist. Dies hängt damit zusammen, dass sich der Innenradius im Gegensatz zum Außenradius der Blasenwand bei einer konstanten Wandstärke von 4 mm nicht halbiert, sondern in stärkerem Maße verringert. Die relative Volumenabnahme der Blase ist also größer als die der Blasenwand. Bei Zunahme des Radius dahingegen nimmt das Blasenvolumen stärker als das Blasenwandvolumen zu (s. Abbildung 20). Analog dazu verhält sich das relative Volumen des Rektums unter der Annahme, dass es in seiner Form einem Zylinder gleicht. Auch hier führen Änderungen des Rektumradius zu stärkeren relativen Volumenab- bzw. -zunahmen beim Rektum mitsamt seiner Füllung als bei der Rektumwand (s. Abbildung 21). Die für die Blase und das Rektum formulierten Annahmen können lediglich ein Modell zur Veranschaulichung der unterschiedlichen starken Schwankungen der soliden Organe und deren Organwände im Verlauf der RT darstellen. Dabei kann es die Anatomie beider Organe, die sich als deutlich komplizierter als von uns angenommen darstellt und von Patient zu Patient variiert, nicht korrekt wiedergeben. Weiter ist unsere Annahme eines konstanten Wanddurchmessers von 4mm bei alle Patienten unabhängig vom Füllungszustand in vivo nicht zu erwarten (Hakenberg, Linne et al. 2000).

Für die Dosischwankungen der Organwände im Verlauf der RT konnten wir ähnliche Beobachtungen wie schon bei den Volumenschwankungen machen. So waren die mittleren Veränderungen der mittleren Dosis ( $D_{mean}$ ) bei allen Patienten für die Blasenwand geringer oder allenfalls genauso groß wie für die Blase. Für die Rektumwand waren die mittleren Abweichungen der mittleren Dosis ( $D_{mean}$ ) im Verlauf der Therapie bei der Mehrheit der Patienten entweder genauso groß oder kleiner als für das Rektum. Auch die SD, also das Maß der Dosisstreuung innerhalb einer Bestrahlungsserie eines Patienten, waren für die Organwände in der Regel geringer als für die Organe mitsamt ihrer Füllung. Dies ist unter anderem durch die geringeren Schwankungen der

Organwandvolumina im Verhältnis zu den Schwankungen der Volumina der soliden Organe zu erklären. So konnte eine starke negative Korrelation der relativen mittleren Blasenwandvolumina mit den gemittelten relativen mittleren Dosen ( $D_{\text{mean}}$ ) ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,001$ ) gezeigt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich für die Rektumwand eine positive Korrelation zwischen den relativen mittleren Rektumwandvolumina und den entsprechenden gemittelten relativen mittleren Dosen ( $D_{\text{mean}}$ ) der Rektumwand ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ). Betrachtet man also das DWH und nicht wie in der klinischen Routine üblich das DVH, sind die Schwankungen der Volumina als auch der Strahlendosen für den Großteil der betrachteten Fraktionen geringer als vom DVH vorgegeben. Allerdings sind auch die Änderungen der Organwandvolumina und in der Folge auch die Änderungen der Strahlendosen nicht vernachlässigbar klein und stellen eine Herausforderung in der strahlentherapeutischen Behandlung des PK dar.

#### 4.4 Nebenwirkungen

Obwohl die OAR wie Blase und Rektum durch die Implementation von neuen Techniken wie IGRT und IMRT besser geschont werden und gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen vermindert werden konnten, spielen sie weiterhin eine wichtige Rolle bei der RT des PK (Zelevsky, Fuks et al. 2000, Zelevsky, Fuks et al. 2001, Zelevsky, Fuks et al. 2002, Alongi, Fiorino et al. 2009, Nath, Sandhu et al. 2010, Zelevsky, Kollmeier et al. 2012, Becker-Schiebe, Abaci et al. 2016, Shimizuguchi, Nihei et al. 2016).

In unserem Patientenkollektiv traten verschiedene für die RT des PK typische Nebenwirkungen auf. Insgesamt waren dabei urogenitale Nebenwirkungen häufiger als gastrointestinale Nebenwirkungen. An höhergradigen Nebenwirkungen waren eine Proktitis dritten Grades, eine Diarrhoe zweiten Grades und insgesamt drei Patienten mit einer Zystitis Grad 2 zu beobachten. Letztere wurden je aufgrund von medikamentös behandelte Urge-Symptomatik als Zystitiden zweiten Grades klassifiziert.

Zelevsky et al. schlossen in ihre Studie 772 Patienten mit lokalisiertem PK ein. Alle Patienten wurden mit IMRT behandelt, wobei 90% der Patienten eine Gesamtstrahlendosis von 81,0 Gy und 10% der Patienten eine Gesamtdosis von 86,4 Gy appliziert wurde. Sie berichteten von akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei 35 (4,5%) Patienten. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die über den zweiten Grad hinausgingen, wurden nicht beobachtet. Bei 217 (28%) Patienten wurden akute urogenitale Nebenwirkungen zweiten Grades und bei einem Patienten urogenitale Nebenwirkungen dritten Grades festgestellt (Zelevsky, Fuks et al. 2002).

Nath et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 50 Männern, die nach Prostatektomie entweder eine adjuvante oder eine Salvage RT erhielten mit einer medianen Gesamtdosis von 68 Gy. Die

akuten Nebenwirkungen wurden nach CTCAE 3.0 klassifiziert. Sie beobachteten bei ca. 70% der Patienten Nebenwirkungen ersten Grades und bei 22% Nebenwirkungen zweiten Grades. Dritt- oder noch höhergradige Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Getrennt nach gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen schilderten sie bei 56% der Patienten urogenitale Nebenwirkungen ersten Grades und bei 14% der Patienten zweiten Grades. Die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung war dabei die Urge-Symptomatik. Für die gastrointestinalen Nebenwirkungen berichteten sie von Nebenwirkungen Grad 1 bei 60% der Patienten und von Nebenwirkungen Grad 2 bei 8% der Patienten (Nath, Sandhu et al. 2010).

Insgesamt sind die bei uns aufgetretenen Nebenwirkungen mit denen in der Literatur beschriebenen Daten vergleichbar und weichen nicht im außergewöhnlichen Maße davon ab. Bei Nebenwirkungen ersten Grades ist die Interobserver-Variabilität unserer klinischen Erfahrung nach hoch und erschwert so den Vergleich der Daten verschiedener Studien. So werden als sehr milde geschilderte Ereignisse von einem Klinker als Nebenwirkung Grad 1 interpretiert, von einem anderen jedoch wird dasselbe Ereignis noch nicht als solche wahrgenommen. Aus klinischer Perspektive ist die Unterscheidung von Grad 0 und Grad 1 weniger bedeutend. Ein weiterer Punkt, der beim Vergleich der Daten mit der Literatur und seiner Interpretation Zurückhaltung verlangt, ist die nur sehr kleine Fallnummer von lediglich 10 Patienten je Gruppe A und B.

#### **4.5 Limitationen der Studie**

Zur Beobachtung der Blasen- und Rektumvolumina und den entsprechenden tatsächlich applizierten Strahlendosen im Verlauf der RT wurden pro Patient zwischen fünf bis acht MVCT ausgewertet, die kurz vor der RT generiert wurden. Die Volumina und Strahlendosen an den restlichen Bestrahlungstagen wurden nicht für die Analyse herangezogen. Somit wurden von den 34 Fraktionen lediglich fünf bis acht ausgewertet. Bei häufig sehr großen Schwankungen für die kein Entwicklungstrend mit zunehmender Bestrahlungsdauer zu erkennen war, sind Aussagen über die Gesamtstrahlenbelastung der Blase und des Rektums mit Unsicherheiten verbunden. Um gesicherte Aussagen darüber und eine Dosis-Nebenwirkung-Beziehung herstellen zu können, wäre eine tägliche Auswertung der MVCT von Nöten. Die von uns durchgeführte wöchentliche Evaluation der Volumina und Strahlendosen war allerdings ausreichend um zum einen das Ausmaß der Schwankungen beurteilen und zum anderen die Veränderungen auf einen Entwicklungstrend mit der Zeit untersuchen zu können.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht im Vergleich von Datensätzen, die auf der Basis von KVCT erhoben wurden, mit Datensätzen, die auf der Basis von MVCT ermittelt wurden. Der Vergleich der Dosisstatistik des Planungs-CT (KVCT) mit der Dosisstatistik der rekalkulierten Pläne im Verlauf der RT (MVCT) könnte zu Ungenauigkeiten in den Dosisveränderungen über die Therapiedauer

führen und betrifft somit einen wichtigen Punkt dieser Arbeit. Langen et al. untersuchten diesen Aspekt und konnten zeigen, dass die Ungenauigkeiten relativ gering sind und MVCT zur Berechnung der tatsächlich applizierten Dosis herangezogen werden können. So berichteten sie, dass die Differenzen in der Dosisstatistik zwischen KVCT und MVCT in den meisten Fällen weniger als 2% betragen und die maximale Differenz bei 3,1% lag (Langen, Meeks et al. 2005). Richter et al. zeigten ebenfalls nur geringe Unterschiede bei der Dosiskalkulation, entweder auf Basis eines MVCT oder auf Basis eines KVCT, auf die Dosisstatistik und konnten somit eine gute Vergleichbarkeit beider bestätigen (Richter, Hu et al. 2008).

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ergibt sich durch die schlechtere Bildqualität der MVCT im Vergleich zu den KVCT. So ist anzunehmen, dass, bedingt durch das bei den MVCT verstärkt auftretende Bildrauschen und die im Vergleich zum KVCT schlechtere Kontrastierung von Weichgewebe, die Intraobserver-Variabilität bei der Konturierung der OAR auf den MVCT ausgeprägter ist als auf den KVCT (Martin, Rodrigues et al. 2011, Jackowiak, Bak et al. 2015). Jackowiak et al. kamen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass sowohl die Inter- als auch die Intraobserver-Variabilität bei der Konturierung auf MVCT größer ist als bei der Konturierung auf KVCT (Jackowiak, Bak et al. 2015). Eine erhöhte Interobserver-Variabilität für die MVCT spielt bei unserer Studie allerdings keine Rolle, da die MVCT aller 20 Patienten von derselben Person konturiert wurden. Im Gegensatz dazu wurden die Planungs-CT von verschiedenen Strahlentherapeuten der Klinik konturiert. Dies stellt eine mögliche Fehlerquelle in Form von Interobserver-Variabilität dar, welche auch bei der Konturierung auf KVCT zu beobachten ist.

Für die Auswertung des Einflusses eines ERB auf die Stabilität des Rektumvolumens und der Strahlendosis des Rektums im Verlauf der Therapie wurden die Patienten, je nachdem ob sie mit ERB oder ohne ERB bestrahlt wurden, in Gruppen eingeteilt. Anschließend wurden für das Volumen und die Strahlendosis des Rektums die SD ermittelt und die Unterschiede mittels Mann Whitney U Test auf Signifikanz geprüft. Zu beachten ist dabei jedoch, dass in der ERB Gruppe alle Patienten eine primäre RT der Prostata erhielten. In der nicht-ERB Gruppe dahingegen erhielten zehn von elf Patienten eine Salvage RT und lediglich ein Patient eine primäre RT des PK. Somit könnte die Auswertung der Stabilität des Rektumvolumens und der Strahlendosis des Rektums einem Bias unterliegen. Für eine endgültige Aussage sollte die Untersuchung wiederholt werden, wobei darauf zu achten ist, dass die Bestrahlungsmodalitäten in beiden Gruppen ausgeglichen verteilt sind.

Bei der Auswertung dieser Arbeit wurde in erster Linie deskriptive Statistik angewandt. Dies ist durch die sehr kleine Fallzahl von nur 20 Patienten bedingt, die wiederum in zwei Gruppen A und B a jeweils 10 Patienten unterteilt wurden. Durch diese lediglich sehr kleine Patientenzahl ist die

statistische Power gering. Um definitive Aussagen tätigen und Empfehlungen aussprechen zu können, wäre in vielen Bereichen dieser Arbeit eine größere Anzahl an Patienten nötig gewesen.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Bei Patienten mit PK, die entweder mit einer definitiven oder einer Salvage RT behandelt werden, können große Volumenschwankungen der OAR, wie Blase und Rektum, im Verlauf der RT beobachtet werden. In der Folge unterliegen auch die entsprechenden Bestrahlungsdosen großen Veränderungen. Weder für das Volumen noch für die applizierte Dosis konnten wir einen Entwicklungstrend im Verlauf der RT feststellen. Bei der Blase führt eine Volumenzunahme zu geringeren Strahlendosen. Im Gegensatz dazu führt eine Volumenzunahme des Rektums tendenziell zu einer Zunahme der Dosis. Die Korrelation zwischen Volumen und Strahlendosis ist allerdings für das Rektum deutlich schwächer als für die Blase.

Weiter haben wir beträchtliche Unterschiede in der Dosisverteilung zwischen der Blase und dem Rektum als solide Organe mitsamt ihrer Füllung einerseits und der Blasen- und Rektumwand andererseits in Bezug auf das Planungs-CT zeigen können. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Volumen- und Dosischwankungen der Organwände zwischen den einzelnen Fraktionen in der Mehrheit geringer ausfallen als für die soliden Organe. Um zum einen die Dosis-Volumen-Beziehungen für Blase und Rektum besser verstehen zu können und zum anderen bessere Voraussagen bezüglich der Nebenwirkungen treffen zu können, sollte über die Implementation von DWH in die klinische Routine nachgedacht werden.

Als eine potenzielle Antwort auf die beobachteten Volumen- und Dosisänderungen im Verlauf der RT des PK wird die adaptive Strahlentherapie gesehen. Welche der Methoden sich dabei letztendlich als am geeignetsten erweisen wird, muss allerdings noch in zukünftigen Untersuchungen evaluiert werden.

## **5 Zusammenfassung**

### **5.1 Einleitung**

Das PK stellt den häufigsten, bösartigen Tumor des männlichen Geschlechts in Deutschland dar. Eine der tragenden Säulen in der Therapie des PK wird von der perkutanen RT gebildet. Trotz des technischen Fortschrittes und der damit einhergehenden Verbesserung der Präzision kommt es weiterhin zu ungewünschten Nebenwirkungen im Rahmen der RT des PK. Besonders betroffen sind hiervon das Rektum und der Urogenitaltrakt. Ziel dieser Arbeit ist es Änderungen der Organvolumina der OAR im Verlauf der RT zu detektieren. Weiter sollen die an den einzelnen Bestrahlungssitzungen tatsächlich applizierten Strahlendosen von Blase und Rektum berechnet werden und mit den geplanten Strahlendosen des Bestrahlungsplanes verglichen werden. Die Volumen- und Dosisänderungen sollen sowohl für die Blase und das Rektum als solide Organe mitsamt deren Füllung als auch für die Organwände von Blase und Rektum betrachtet werden. Darüber hinaus soll das Patientenkollektiv auf Häufigkeit und Schwere auftretender Nebenwirkungen untersucht werden.

### **5.2 Material und Methoden**

Wir untersuchten insgesamt 20 Patienten, die aufgrund eines PK mit einer Tomotherapie im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Zehn Patienten erhielten eine RT der Prostataloge nach Prostatektomie im Sinne einer Salvage RT, weitere zehn Patienten erhielten eine primäre RT des PK. Einmal wöchentlich wurden sowohl die Blase als auch das Rektum auf den vor jeder Bestrahlungssitzung erstellten MVCT konturiert. Anschließend wurden die tatsächlich an diesem Tag applizierten Strahlendosen der OAR berechnet und mit der Summe der Bestrahlungssitzungen multipliziert, um sie mit dem Bestrahlungsplan zu vergleichen. Diese Arbeitsschritte wurden sowohl für die Blase und das Rektum als solide Organe mitsamt deren Füllung als auch für die Organwände durchgeführt. Die Änderungen der Strahlendosis im Verlauf der RT wurden, wie auch der Vergleich der Dosisstatistik der soliden Organe mit der Dosisstatistik der Organwände, anhand der mittleren Dosis, der maximalen Dosis, der medianen Dosis und V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70 und V75 erfasst. Die Nebenwirkungen wurden retrospektiv aus den Patientenakten ausgelesen und nach den CTCAE Version 4.0 dokumentiert.

### **5.3 Ergebnisse**

Die Blase unterlag großen Volumenschwankungen im Verlauf der RT. So bewegte sich das relative Volumen bezogen auf das Blasenvolumen des Planungs-CT zwischen 22% und 375%. Ähnlich wie bei der Blase zeigten sich auch beim Rektumvolumen große Schwankungen im Verlauf der RT. Die relativen Volumina kamen zwischen 62% und 223% zum Liegen. Auch die Strahlendosen von Blase

und Rektum unterlagen großen Veränderungen zwischen den einzelnen Bestrahlungsfraktionen. So schwankten die mittleren Dosen der Blase zwischen 49% und 237%, die mittleren Dosen des Rektums zwischen 72% und 149% bezogen auf die ursprünglich geplanten Strahlendosen des Bestrahlungsplans. Weder für die Organvolumina noch für die Strahlendosen von Blase und Rektum ließ sich ein Entwicklungstrend im Sinne einer kontinuierlichen Zunahme oder Abnahme des Volumens beziehungsweise der Strahlendosis erkennen. Beim Vergleich der Dosisstatistik der Blase und des Rektums mitsamt ihrer Füllung mit der Dosisstatistik ihrer Organwände zeigten sich relevante Unterschiede. Diesbezüglich lässt sich sagen, dass das DVH sowohl die mittleren Dosen von Blase und Rektum als auch die relativen Volumina von Blase und Rektum, die im Hochdosisbereich liegen, für einen Großteil der Patienten tendenziell unterschätzt.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Im Verlauf der perkutanen RT des PK kommt es zu erheblichen Volumenschwankungen der OAR. In der Folge variieren auch die Strahlendosen von Blase und Rektum zwischen den einzelnen Fraktionen und weichen zum Teil stark von der ursprünglich geplanten Dosis des Bestrahlungsplanes ab. Bei beträchtlichen Unterschieden in der Dosisverteilung von Blase und Rektum mitsamt ihrer Füllung und der Blasen- und Rektumwand sollte über die Implementation von DWH in die klinische Routine nachgedacht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Ahmed, A. A., B. Egleston, P. Alcantara, L. Li, A. Pollack, E. M. Horwitz and M. K. Buyyounouski (2013). "A novel method for predicting late genitourinary toxicity after prostate radiation therapy and the need for age-based risk-adapted dose constraints." Int J Radiat Oncol Biol Phys **86**(4): 709-715.

Akakura, K., H. Suzuki, T. Ichikawa, H. Fujimoto, O. Maeda, M. Usami, D. Hirano, Y. Takimoto, T. Kamoto, O. Ogawa, Y. Sumiyoshi, J. Shimazaki and T. Kakizoe (2006). "A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months." Jpn J Clin Oncol **36**(12): 789-793.

Akin, M., D. C. Oksuz, B. Iktueren, P. Ambarcioglu, S. Karacam, S. Koca and F. O. Dincbas (2014). "Does rectum and bladder dose vary during the course of image-guided radiotherapy in the postprostatectomy setting?" Tumori **100**(5): 529-535.

Alongi, F., C. Fiorino, C. Cozzarini, S. Broggi, L. Perna, G. M. Cattaneo, R. Calandrino and N. Di Muzio (2009). "IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy." Radiother Oncol **93**(2): 207-212.

Anderhuber, F., T. J. Filler, F. Pera and E. T. Peuker (2012). Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. Waldeyer - Anatomie des Menschen. F. Anderhuber, F. Pera and J. Streicher. Berlin, De Gruyter: S. 684-687.

Andriole, G. L., E. D. Crawford, R. L. Grubb, 3rd, S. S. Buys, D. Chia, T. R. Church, M. N. Fouad, E. P. Gelmann, P. A. Kvale, D. J. Reding, J. L. Weissfeld, L. A. Yokochi, B. O'Brien, J. D. Clapp, J. M. Rathmell, T. L. Riley, R. B. Hayes, B. S. Kramer, G. Izmirlian, A. B. Miller, P. F. Pinsky, P. C. Prorok, J. K. Gohagan and C. D. Berg (2009). "Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial." N Engl J Med **360**(13): 1310-1319.

Asimakopoulos, A. D., C. T. Pereira Fraga, F. Annino, P. Pasqualetti, A. A. Calado and C. Mugnier (2011). "Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy." J Sex Med **8**(5): 1503-1512.

Barnes, B., N. Buttman-Schweiger, S. Dahm, J. Fiebig, M. Franke, I. Gurung-Schönfeld, J. Haberland, K. Kraywinkel and A. Wienecke (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Becker-Schiebe, M., A. Abaci, T. Ahmad and W. Hoffmann (2016). "Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy." Rep Pract Oncol Radiother **21**(3): 188-194.

Caplan, A. and A. Kratz (2002). "Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer." Am J Clin Pathol **117** Suppl: S104-108.

Carillo, V., C. Cozzarini, A. Chietera, L. Perna, S. Gianolini, A. Maggio, A. Botti, T. Rancati, R. Valdagni and C. Fiorino (2012). "Correlation between surrogates of bladder dosimetry and dose-volume histograms of the bladder wall defined on MRI in prostate cancer radiotherapy." Radiother Oncol **105**(2): 180-183.

Catalona, W. J., J. P. Richie, F. R. Ahmann, M. A. Hudson, P. T. Scardino, R. C. Flanigan, J. B. deKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin and et al. (1994). "Comparison of digital rectal examination and

serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men." J Urol **151**(5): 1283-1290.

Chen, L., K. Paskalev, X. Xu, J. Zhu, L. Wang, R. A. Price, W. Hu, S. J. Feigenberg, E. M. Horwitz, A. Pollack and C. M. Ma (2010). "Rectal dose variation during the course of image-guided radiation therapy of prostate cancer." Radiother Oncol **95**(2): 198-202.

Chen, Z., Z. Yang, J. Wang and W. Hu (2016). "Dosimetric impact of different bladder and rectum filling during prostate cancer radiotherapy." Radiat Oncol **11**: 103.

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 (1998). "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer." Jama **280**(11): 969-974.

de Leon, J. F., M. G. Jameson, A. Windsor, K. Cloak, S. Keats, P. Vial, L. Holloway, P. Metcalfe and M. Sidhom (2015). "Superior target volume and organ stability with the use of endorectal balloons in post-prostatectomy radiotherapy." J Med Imaging Radiat Oncol **59**(4): 507-513.

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 (2007). "Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial." Lancet Oncol **8**(6): 475-487.

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

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

Draisma, G., R. Boer, S. J. Otto, I. W. van der Crujisen, R. A. Damhuis, F. H. Schroder and H. J. de Koning (2003). "Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer." J Natl Cancer Inst **95**(12): 868-878.

Drozdz, S., M. Schwedas, H. Salz, S. Foller and T. G. Wendt (2016). "Prostate cancer treated with image-guided helical TomoTherapy(R) and image-guided LINAC-IMRT : Correlation between high-dose bladder volume, margin reduction, and genitourinary toxicity." Strahlenther Onkol **192**(4): 223-231.

Edamura, K., T. Saika, T. Senoh, F. Koizumi, D. Manabe, S. Ebara, H. Kaku, T. Yokoyama, F. Abarzua, A. Nagai, Y. Nasu, T. Tsushima and H. Kumon (2005). "Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute." Acta Med Okayama **59**(5): 195-199.

Engels, B., K. Tournel, G. Soete and G. Storme (2009). "Assessment of rectal distention in radiotherapy of prostate cancer using daily megavoltage CT image guidance." Radiother Oncol **90**(3): 377-381.

Epstein, J. I. (2000). "Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made." Am J Surg Pathol **24**(4): 477-478.

Epstein, J. I. (2010). "An update of the Gleason grading system." J Urol **183**(2): 433-440.

Epstein, J. I., W. C. Allsbrook, Jr., M. B. Amin and L. L. Egevad (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." Am J Surg Pathol **29**(9): 1228-1242.

Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley and P. A. Humphrey (2016). "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System." Am J Surg Pathol **40**(2): 244-252.

Etminan, M., B. Takkouche and F. Caamano-Isorna (2004). "The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **13**(3): 340-345.

Fenwick, J. D., V. S. Khoo, A. E. Nahum, B. Sanchez-Nieto and D. P. Dearnaley (2001). "Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **49**(2): 473-480.

Fornara, P., K. Fischer, H. J. Luboldt, C. Doehn and A. Semjonow (2004). "Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens." Deutsches Arzteblatt **25**: S. 1820–1823.

Fossa, S. D., T. Bengtsson, M. Borre, G. Ahlgren, A. Rannikko and A. A. Dahl (2016). "Reduction of quality of life in prostate cancer patients: experience among 6200 men in the Nordic countries." Scand J Urol **50**(5): 330-337.

Fuchs, F., G. Habl, M. Devecka, S. Kampfer, S. E. Combs and K. A. Kessel (2019). "Interfraction variation and dosimetric changes during image-guided radiation therapy in prostate cancer patients." Radiat Oncol J **37**(2): 127-133.

Graefen, M. (2014). Prostatakarzinom. Urologie. R. Hautmann and J. E. Gschwend. Heidelberg, Springer: S. 217-229.

Guckenberger, M., J. Meyer, K. Baier, D. Vordermark and M. Flentje (2006). "Distinct effects of rectum delineation methods in 3D-conformal vs. IMRT treatment planning of prostate cancer." Radiat Oncol **1**: 34.

Hakenberg, O. W. (2014). Prostatakarzinom. Facharztwissen Urologie. H. U. Schmelz, C. Sparwasser and W. Weidner. Heidelberg, Springer: S. 222-262.

Hakenberg, O. W., C. Linne, A. Manseck and M. P. Wirth (2000). "Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement." Neurourol Urodyn **19**(5): 585-593.

Heidenreich, A., J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H. P. Schmid, T. van der Kwast, T. Wiegel and F. Zattoni (2011). "EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease." Eur Urol **59**(1): 61-71.

Hoskin, P. J., K. Motohashi, P. Bownes, L. Bryant and P. Ostler (2007). "High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial." Radiother Oncol **84**(2): 114-120.

Huang, E., L. Dong, A. Chandra, D. A. Kuban, Rosen, II, A. Evans and A. Pollack (2002). "Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **53**(2): 261-268.

- Huang, T. C., K. T. Chou, S. N. Yang, C. K. Chang, J. A. Liang and G. Zhang (2015). "Fractionated changes in prostate cancer radiotherapy using cone-beam computed tomography." Med Dosim **40**(3): 222-225.
- Hugosson, J., J. Stranne and S. V. Carlsson (2011). "Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects." Acta Oncol **50 Suppl 1**: 92-97.
- Humphrey, P. A. (2014). Cancers of the male reproductive organs. World Cancer Report 2014. P. W. Stewart and C. P. Wild. Lyon: S. 453.
- Jackowiak, W., B. Bak, A. Kowalik, A. Ryczkowski, M. Skorska and M. Paszek-Widzinska (2015). "Influence of the type of imaging on the delineation process during the treatment planning." Rep Pract Oncol Radiother **20**(5): 351-357.
- Jameson, M. G., J. De Leon, A. A. Windsor, K. Cloak, S. Keats, J. A. Dowling, S. S. Chandra, P. Vial, M. Sidhom, L. Holloway and P. Metcalfe (2013). "Endorectal balloons in the post prostatectomy setting: do gains in stability lead to more predictable dosimetry?" Radiother Oncol **109**(3): 493-497.
- Johns, L. E. and R. S. Houlston (2003). "A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk." BJU Int **91**(9): 789-794.
- Koukourakis, G., N. Kelekis, V. Armonis and V. Kouloulis (2009). "Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review." Adv Urol: 327945.
- Kuban, D. A., L. B. Levy, M. R. Cheung, A. K. Lee, S. Choi, S. Frank and A. Pollack (2011). "Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(5): 1310-1317.
- Kuban, D. A., S. L. Tucker, L. Dong, G. Starkschall, E. H. Huang, M. R. Cheung, A. K. Lee and A. Pollack (2008). "Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(1): 67-74.
- Kupelian, P. A., K. M. Langen, O. A. Zeidan, S. L. Meeks, T. R. Willoughby, T. H. Wagner, S. Jeswani, K. J. Ruchala, J. Haimerl and G. H. Olivera (2006). "Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **66**(3): 876-882.
- Kupelian, P. A., L. Potters, D. Khuntia, J. P. Ciezki, C. A. Reddy, A. M. Reuther, T. P. Carlson and E. A. Klein (2004). "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 **58**(1): 25-33.
- Langen, K. M. and D. T. Jones (2001). "Organ motion and its management." Int J Radiat Oncol Biol Phys **50**(1): 265-278.
- Langen, K. M., S. L. Meeks, D. O. Poole, T. H. Wagner, T. R. Willoughby, P. A. Kupelian, K. J. Ruchala, J. Haimerl and G. H. Olivera (2005). "The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations." Phys Med Biol **50**(18): 4259-4276.
- Lin, K., R. Lipsitz and S. Janakiraman (2008). U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Löhnert, M. (2012). Proktitis. Duale Reihe Chirurgie. D. Henne-Bruns. Stuttgart, Thieme: S. 418-419.

- MacKay, R. I., J. H. Hendry, C. J. Moore, P. C. Williams and G. Read (1997). "Predicting late rectal complications following prostate conformal radiotherapy using biologically effective doses and normalized dose-surface histograms." Br J Radiol **70**(833): 517-526.
- Maggio, A., V. Carillo, C. Cozzarini, L. Perna, T. Rancati, R. Valdagni, P. Gabriele and C. Fiorino (2013). "Impact of the radiotherapy technique on the correlation between dose-volume histograms of the bladder wall defined on MRI imaging and dose-volume/surface histograms in prostate cancer patients." Phys Med Biol **58**(7): N115-123.
- Mandair, D., R. E. Rossi, M. Pericleous, T. Whyand and M. E. Caplin (2014). "Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review." Nutr Metab (Lond) **11**: 30.
- Manski, D. (2016). Erkrankungen der Harnblase; Prostatakarzinom. Urologielehrbuch.de. D. Manski. Stadtbergen.
- Martin, S., G. Rodrigues, Q. Chen, S. Pavamani, N. Read, B. Ahmad, A. Hammond, V. Venkatesan, J. Renaud and S. Yartsev (2011). "Evaluation of tomotherapy MVCT image enhancement program for tumor volume delineation." J Appl Clin Med Phys **12**(3): 3505.
- Mikuz, G. and G. Kristiansen (2012). Männliche Geschlechtsorgane. Pathologie. W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz et al. München, Urban & Fischer: S. 729-749.
- Mistry, K. and G. Cable (2003). "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma." J Am Board Fam Pract **16**(2): 95-101.
- Mohammed, N., L. Kestin, M. Ghilezan, D. Krauss, F. Vicini, D. Brabbins, G. Gustafson, H. Ye and A. Martinez (2012). "Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(1): 204-212.
- Morikawa, L., R. Kudchadker, J. Kanke, M. Oyervides, S. Frank, A. Lee, K. Hoffman, S. Choi, Q. Nguyen and D. Kuban (2010). "Endorectal balloon in post-operative radiation therapy for prostate cancer." International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics **78**(3): S395.
- Murthy, V., P. Shukla, P. Adurkar, Z. Master, U. Mahantshetty and S. K. Shrivastava (2011). "Dose variation during hypofractionated image-guided radiotherapy for prostate cancer: planned versus delivered." J Cancer Res Ther **7**(2): 162-167.
- Nath, S. K., A. P. Sandhu, B. S. Rose, D. R. Simpson, P. D. Nobiensky, J. Z. Wang, F. Millard, C. J. Kane, J. K. Parsons and A. J. Mundt (2010). "Toxicity analysis of postoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **78**(2): 435-441.
- Ozasa, K., M. Nakao, Y. Watanabe, K. Hayashi, T. Miki, K. Mikami, M. Mori, F. Sakauchi, M. Washio, Y. Ito, K. Suzuki, K. Wakai and A. Tamakoshi (2004). "Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men." Cancer Sci **95**(1): 65-71.
- Padhani, A. R., V. S. Khoo, J. Suckling, J. E. Husband, M. O. Leach and D. P. Dearnaley (1999). "Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI." Int J Radiat Oncol Biol Phys **44**(3): 525-533.
- Peng, C., E. Ahunbay, G. Chen, S. Anderson, C. Lawton and X. A. Li (2011). "Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(3): 909-914.

- Richter, A., Q. Hu, D. Steglich, K. Baier, J. Wilbert, M. Guckenberger and M. Flentje (2008). "Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation." Radiat Oncol **3**: 42.
- Roeske, J. C., J. D. Forman, C. F. Mesina, T. He, C. A. Pelizzari, E. Fontenla, S. Vijayakumar and G. T. Chen (1995). "Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **33**(5): 1321-1329.
- Saito, T., Y. Kitamura, S. Komatsubara, Y. Matsumoto, T. Sugita and N. Hara (2006). "Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan." Asian J Androl **8**(5): 555-561.
- Sanda, M. G., R. L. Dunn, J. Michalski, H. M. Sandler, L. Northouse, L. Hembroff, X. Lin, T. K. Greenfield, M. S. Litwin, C. S. Saigal, A. Mahadevan, E. Klein, A. Kibel, L. L. Pisters, D. Kuban, I. Kaplan, D. Wood, J. Ciezki, N. Shah and J. T. Wei (2008). "Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors." N Engl J Med **358**(12): 1250-1261.
- Sandblom, G., E. Varenhorst, J. Rosell, O. Lofman and P. Carlsson (2011). "Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up." Bmj **342**: d1539.
- Sathya, J. R., I. R. Davis, J. A. Julian, Q. Guo, D. Daya, I. S. Dayes, H. R. Lukka and M. Levine (2005). "Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate." J Clin Oncol **23**(6): 1192-1199.
- Sauer, R. (2010). *Gerätekunde, Bildgestützte Radiotherapie (IGRT). Strahlentherapie und Onkologie.* R. Sauer. München, Urban & Fischer Verlag: S. 199.
- Scaife, J., K. Harrison, M. Romanchikova, A. Parker, M. Sutcliffe, S. Bond, S. Thomas, S. Freeman, R. Jena and A. Bates (2014). "Random variation in rectal position during radiotherapy for prostate cancer is two to three times greater than that predicted from prostate motion." The British journal of radiology **87**(1042): 20140343.
- Schlomm, T. and G. Sauter (2016). "Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016." Dtsch Arztebl International **113**(33-34): -14-.
- Schroder, F. H., J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. Tammela, M. Zappa, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, L. Maattanen, H. Lilja, L. J. Denis, F. Recker, A. Paez, C. H. Bangma, S. Carlsson, D. Puliti, A. Villers, X. Rebillard, M. Hakama, U. H. Stenman, P. Kujala, K. Taari, G. Aus, A. Huber, T. H. van der Kwast, R. H. van Schaik, H. J. de Koning, S. M. Moss and A. Auvinen (2014). "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up." Lancet **384**(9959): 2027-2035.
- Shah, R. B. (2009). "Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer." Arch Pathol Lab Med **133**(11): 1810-1816.
- Shimizuguchi, T., K. Nihei, T. Okano, Y. Machitori, K. Ito and K. Karasawa (2016). "A comparison of clinical outcomes between three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer." Int J Clin Oncol.
- Smeenk, R. J., B. S. Teh, E. B. Butler, E. N. van Lin and J. H. Kaanders (2010). "Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review." Radiother Oncol **95**(3): 277-282.

- Smeenk, R. J., E. N. van Lin, P. van Kollenburg, M. Kunze-Busch and J. H. Kaanders (2009). "Anal wall sparing effect of an endorectal balloon in 3D conformal and intensity-modulated prostate radiotherapy." Radiother Oncol **93**(1): 131-136.
- Smeenk, R. J., E. N. van Lin, P. van Kollenburg, G. M. McColl, M. Kunze-Busch and J. H. Kaanders (2011). "Endorectal balloon reduces anorectal doses in post-prostatectomy intensity-modulated radiotherapy." Radiother Oncol **101**(3): 465-470.
- Stephan, C., M. Klaas, C. Muller, D. Schnorr, S. A. Loening and K. Jung (2006). "Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update." Clin Chem **52**(1): 59-64.
- Stolzenburg, J. U., M. Do, H. Pfeiffer, F. Konig, B. Aedtner and W. Dorschner (2002). "The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience." World J Urol **20**(1): 48-55.
- Stolzenburg, J. U., I. Tuerk and E. N. Liatsikos (2011). Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie. Heidelberg, Springer.
- Streller, T., U. Rusch, M. D. Herraiz Lablanca, I. Minneken, Y. Najafi, B. Shrestha, S. Oertel and O. Riesterer (2017). "The effect of endorectal balloon on anorectal dose during postoperative volumetric arc radiotherapy of prostate cancer." Radiother Oncol **123**(3): 454-458.
- Strom, T. J., A. A. Cruz, N. B. Figura, K. Shrinath, K. Nethers, E. A. Mellon, D. C. Fernandez, A. S. Saini, D. C. Hunt, R. V. Heysek and R. B. Wilder (2015). "Health-related quality-of-life changes due to high-dose-rate brachytherapy, low-dose-rate brachytherapy, or intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer." Brachytherapy **14**(6): 818-825.
- Sylvester, J. E., J. C. Blasko, P. D. Grimm, R. Meier and J. A. Malmgren (2003). "Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys **57**(4): 944-952.
- Ting, J. Y., X. Wu, J. A. Fiedler, C. Yang, M. L. Watzich and A. Markoe (1997). "Dose-volume histograms for bladder and rectum." Int J Radiat Oncol Biol Phys **38**(5): 1105-1111.
- Tooher, R., P. Swindle, H. Woo, J. Miller and G. Maddern (2006). "Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies." J Urol **175**(6): 2011-2017.
- Trock, B. J., M. Han, S. J. Freedland, E. B. Humphreys, T. L. DeWeese, A. W. Partin and P. C. Walsh (2008). "Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy." Jama **299**(23): 2760-2769.
- Tucker, S. L., L. Dong, R. Cheung, J. Johnson, R. Mohan, E. H. Huang, H. H. Liu, H. D. Thames and D. Kuban (2004). "Comparison of rectal dose-wall histogram versus dose-volume histogram for modeling the incidence of late rectal bleeding after radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(5): 1589-1601.
- van Lin, E. N., A. L. Hoffmann, P. van Kollenburg, J. W. Leer and A. G. Visser (2005). "Rectal wall sparing effect of three different endorectal balloons in 3D conformal and IMRT prostate radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **63**(2): 565-576.
- Verma, V., S. Chen, S. Zhou, C. A. Enke and A. O. Wahl (2017). "Prostate bed target interfractional motion using RTOG consensus definitions and daily CT on rails : Does target motion differ between superior and inferior portions of the clinical target volume?" Strahlenther Onkol **193**(1): 38-45.

- Viani, G. A., E. J. Stefano and S. L. Afonso (2009). "Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **74**(5): 1405-1418.
- Waschke, J. (2015). Männliche Geschlechtsorgane. Anatomie. J. Waschke, T. M. Böckers and F. Paulsen. München, Elsevier, Urban & Fischer Verlag: S. 378-390.
- Welsch, U. (2014). Männliche Geschlechtsorgane. Lehrbuch Histologie. U. Welsch, W. Kummer and T. Deller. München, Elsevier, Urban & Fischer Verlag: S. 474-496.
- Wertz, K., U. Siler and R. Goralczyk (2004). "Lycopene: modes of action to promote prostate health." Arch Biochem Biophys **430**(1): 127-134.
- Wirth, M., R. Berges, M. Fröhner, K. Miller, H. Rübber, M. Stöckle, F. Wenz, T. Wiegel, B. Wörmann and O. Hakenberg. (2016). "Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL." Retrieved 26.02.2017, from <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>.
- Zeegers, M. P., A. Jellema and H. Ostrer (2003). "Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis." Cancer **97**(8): 1894-1903.
- Zelefsky, M. J., Z. Fuks, L. Happersett, H. J. Lee, C. C. Ling, C. M. Burman, M. Hunt, T. Wolfe, E. S. Venkatraman, A. Jackson, M. Skwarchuk and S. A. Leibel (2000). "Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer." Radiother Oncol **55**(3): 241-249.
- Zelefsky, M. J., Z. Fuks, M. Hunt, H. J. Lee, D. Lombardi, C. C. Ling, V. E. Reuter, E. S. Venkatraman and S. A. Leibel (2001). "High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer." J Urol **166**(3): 876-881.
- Zelefsky, M. J., Z. Fuks, M. Hunt, Y. Yamada, C. Marion, C. C. Ling, H. Amols, E. S. Venkatraman and S. A. Leibel (2002). "High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **53**(5): 1111-1116.
- Zelefsky, M. J., M. Kollmeier, B. Cox, A. Fidaleo, D. Sperling, X. Pei, B. Carver, J. Coleman, M. Lovelock and M. Hunt (2012). "Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(1): 125-129.
- Zelefsky, M. J., D. A. Kuban, L. B. Levy, L. Potters, D. C. Beyer, J. C. Blasko, B. J. Moran, J. P. Ciezki, A. L. Zietman, T. M. Pisansky, M. Elshaikh and E. M. Horwitz (2007). "Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**(2): 327-333.
- Zelefsky, M. J., E. J. Levin, M. Hunt, Y. Yamada, A. M. Shippy, A. Jackson and H. I. Amols (2008). "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 **70**(4): 1124-1129.
- Zietman, A. L., M. L. DeSilvio, J. D. Slater, C. J. Rossi, Jr., D. W. Miller, J. A. Adams and W. U. Shipley (2005). "Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial." Jama **294**(10): 1233-1239.