

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
des Klinikums rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Bedeutung von Dosis-Volumen-Parametern für die Vorhersage  
akuter rektaler Nebenwirkungen der konformalen Radiotherapie  
des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**

Christine Stephanie Heinrich

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. F. B. Zimmermann

2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 02.01.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2007 angenommen.

# *Danke*

*Prof. M. Molls*

*PD F. Zimmermann*

*PD. H. Geinitz*

*Meiner Familie*

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>2 . EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Prognose des Prostatakarzinoms.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Stadieneinteilung.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Therapie des Prostatakarzinoms .....</b>	<b>6</b>
2.3.1    Dreidimensionale konformale Strahlentherapie .....	7
<b>2.4 Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....</b>	<b>8</b>
2.4.1    Akute Nebenwirkungen .....	8
2.4.2    Chronische Nebenwirkungen.....	8
<b>2.5 Klassifizierung des Schweregrades radiogener Nebenwirkungen.....</b>	<b>9</b>
<b>2.6 Problemstellung und Zielsetzung .....</b>	<b>10</b>
<b>3 . PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 . Therapiekonzepte.....</b>	<b>12</b>
3.2.1    Definitive Strahlentherapie und Bestrahlungsplanung.....	12
<b>3.3 Computertomographie zur Bestrahlungsplanung .....</b>	<b>14</b>
<b>3.4 Planungssystem .....</b>	<b>14</b>
<b>3.5 Konturierung der Risikoorgane .....</b>	<b>14</b>
3.5.1    Rektum.....	14
3.5.2    Rektumwand .....	14
3.5.3    Analkanal .....	15
<b>3.6 Dosis-Volumen-Histogramme.....</b>	<b>15</b>
<b>3.7 Dosisdefinitionen und Berechnung.....</b>	<b>16</b>
3.7.1    Kombinierte Hormon- und Radiotherapie .....	17
3.7.2    Additive/Adjuvante Strahlentherapie .....	18
<b>3.8 Ablauf der Datenerhebung .....</b>	<b>18</b>
<b>3.9 Scores.....</b>	<b>19</b>
3.9.1    Rektaler Toxizitätsscore .....	19
3.9.2    Kontinenzscore von Jorge und Wexner .....	20

<b>3.10 Datenbank .....</b>	<b>20</b>
<b>3.11 Statistik.....</b>	<b>21</b>
<b>4 . ERGEBNISSE .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Rektaler Toxizitätsscore .....</b>	<b>23</b>
4.2.1 Ergebnisse des Scores bei 0 Gy und 60 Gy .....	23
4.2.2 DVH-Parameter.....	23
4.2.2.1 Additive/Adjuvante Patientengruppe (55,9-64,8 Gy).....	24
4.2.2.2 Definitive Patientengruppe (64,8-70,2 Gy).....	25
4.2.2.3 Definitive Patientengruppe (74 Gy).....	28
<b>4.3 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner.....</b>	<b>28</b>
4.3.1 Ergebnisse des Scores bei 0 Gy und 60 Gy .....	28
4.3.2 DVH-Parameter.....	28
<b>5 . DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Aktueller Literaturvergleich mit den erarbeiteten Ergebnissen .....</b>	<b>30</b>
<b>5.2 Kritische Bewertung der Methoden .....</b>	<b>36</b>
5.2.1 Studiendesign.....	36
5.2.2 Patientenkollektiv.....	37
5.2.3 Scores.....	38
5.2.4 Konturierung der Organe.....	39
5.2.5 Reproduzierbarkeit der Organlage .....	40
5.2.6 Bestrahlungspläne und Strahlenbiologie .....	41
5.2.7 DVH .....	42
<b>5.3 Implikation und Ausblick für die Klinik.....</b>	<b>43</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>46</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>47</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>
8.1 Abbildungen .....	55
8.2 Tabellen .....	55
<b>9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>

## **2. Einleitung**

### **2.1 Prognose des Prostatakarzinoms**

Das Adenokarzinom der Prostata ist heute die häufigste Tumorerkrankung des älteren Mannes. Es verursacht einen großen Teil der Krebsmorbidity und Krebsmortality bei Männern oberhalb des 65. Lebensjahres. Mit 56,5 % ist es die häufigste Todesursache unter den urologischen Tumoren und zugleich bei Männern ab dem 80. Lebensjahr die häufigste tumorbedingte Todesursache (Skoda, 1997, 1). Seit Ende der 80er-Jahre wird ein Anstieg der Inzidenz um 2-3 % pro Jahr beobachtet (Skoda, 1997, 2-3). In der Stadt München lag die Inzidenzrate im Jahr 2001 in der Altersgruppe der 65- bis 70-jährigen bei 495,1 pro 100.000 Einwohner und für die 70- bis 75-jährigen bei 616,7 pro 100.000 Einwohner (Tumorregister München, 2006, 1). Die ansteigenden Inzidenzwerte sind vor allem durch intensivierete PSA-Bestimmungen bei hoher Prävalenz des klinisch latenten Prostatakarzinoms (ca. 20 % im 60.Lj, 37 % im 70.Lj, 60 % im 80.Lj) zu erklären (Siegsmund, 2006, 1). Sozioökonomische Bedeutung hat auch die Veränderung der Alterspyramide mit einem Anstieg der älteren Bevölkerung in den westlichen Industrienationen, die zu einem stetigen Anwachsen der Risikogruppe führt (Adolfsson, 1997, 722-726).

Das Prostatakarzinom ist in den meisten Fällen ein langsam wachsender Tumor. Über alle Tumorstadien hinweg liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66 % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 41 % (Aydemir, 2003, 170). Trotz laufender Verbesserungen der verfügbaren Therapien – radikale Prostatektomie, perkutane bzw. interstitielle Radiotherapie und kombinierte Radiohormontherapie – konnte die Heilungsrate des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren nur geringfügig verbessert werden. An den Folgen des Prostatakarzinoms sterben weiterhin ein Drittel der Erkrankten (Adolfsson, 1997, 722-726). Da die Krankheit auch im metastasierten Stadium in der Regel langsam voranschreitet liegt das relative um die altersbedingte Sterblichkeit bereinigte Überleben für alle erkrankten Männer bei 87 % nach fünf Jahren bzw. 77 % nach zehn Jahren. (Aydemir, 2003, 171). Daher sollte ein besonderes Augenmerk auf eine optimale Balance zwischen der Radikalität der Behandlung einerseits und der Vermeidung von schweren Nebenwirkungen andererseits gerichtet werden. Gerade die langen Überlebenszeiten dieser Patienten betonen die Bedeutung einer hohen Lebensqualität, die nur durch eine geringe Nebenwirkungsrate der Therapie erreicht werden kann.

## 2.2 Stadieneinteilung

Die in dieser Arbeit verwendete klinische Stadieneinteilung erfolgte nach der entsprechenden Klassifikation des TNM-Systems der UICC in der Fassung von 2002:

**Abbildung 1 TNM-Klassifikation**

<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
<b>T1</b>	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, in bildgebenden Verfahren nicht darstellbar	<b>N1</b>	Regionärer Lymphknotenbefall
<b>T1a</b>	Inzidenteller Tumor in 5% des histologischen Resektionspräparates		
<b>T1b</b>	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des histologischen Resektionspräparates		
<b>T1c</b>	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (z. B. wegen erhöhter PSA-Werte)	<b>Mx</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>T2</b>	Tumor auf Prostata begrenzt	<b>M0</b>	Kein Anhalt für Fernmetastasen
<b>T2a</b>	Tumor infiltriert nur einen Lappen	<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>T2b</b>	Tumor infiltriert beide Lappen	<b>M1a</b>	Extraregionärer Lymphknotenbefall
<b>T3</b>	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus	<b>M1b</b>	Knochenmetastasen
<b>T3a</b>	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein und/oder beidseitig)	<b>M1c</b>	Andere Manifestation
<b>T3b</b>	Tumor infiltriert Samenblasen		
<b>T4</b>	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)		

Quelle: Wittekind, 2005, 283-291

## 2.3 Therapie des Prostatakarzinoms

Für die kurative Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms (cT<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>, cN<sub>0</sub>) stehen operative und radioonkologische, zum Teil auch kombinierte Behandlungsmethoden zur Verfügung: zum einen die radikale Prostatektomie ggf. mit additiver oder adjuvanter Strahlentherapie, zum anderen die primär lokale oder lokoregionäre Strahlentherapie. Diese kann alleinig perkutan, kombiniert perkutan und interstitiell (temporär im Afterloadingverfahren oder mit Seeds) oder bei sehr frühen Stadien dauerhaft interstitiell mit Seeds durchgeführt werden. Vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist eine Kombination der perkutanen Radiotherapie, seltener auch der Prostataresektion, mit einer peripheren oder zentralen antiandrogenen Therapie üblich.

Die Konsensuskonferenz des National Institute of Health gab 1988 eine Therapieempfehlung für die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms heraus. Die radikale Prostatektomie

und die definitive Strahlentherapie sollten beide als Therapieoption zur Verfügung stehen. Bei der Wahl der Therapieform sollten die individuellen Präferenzen des Patienten hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums und der Lebensqualität eine wichtige Grundlage sein (Halperin, 1988 75-79). Daraufhin untersuchten in den vergangenen Jahren verschiedene Arbeitsgruppen die beiden Behandlungsmethoden und stellten Vergleichsanalysen an. Da randomisierte Studien fehlen bleibt die Wertigkeit der beiden Therapieformen zu einander trotz zahlreicher klinischer Studien nach wie vor unklar (Laverdiere, 1997, 247-252; Roach, 2001, 864-868; Pisansky, 2000, 845-850). Keine der bisherigen Untersuchungen zeigte einen eindeutigen Vorteil zugunsten einer der kurativen Behandlungen des lokal begrenzten Prostatakarzinom (Martinez, 2000, 425-432; Stokes, 2000 129-136; Hanks, 1988, 2153-2160). Die operativen wie radioonkologischen Methoden werden somit als gleichwertige kurative Verfahren angesehen. Unterschiede finden sich jedoch im Spektrum der Nebenwirkungen. Mehrere Studien untersuchten die Auswirkungen der radikalen Prostatektomie und der definitiven Strahlentherapie auf die Funktionen des Urogenitaltrakts und des anorektalen Systems. Es konnte dabei gezeigt werden, dass urogenitale Nebenwirkungen (Harninkontinenz, Impotenz) häufiger nach chirurgischer Intervention und anorektale Nebenwirkungen öfter nach strahlentherapeutischer Behandlung auftreten (Beard, 1997, 223-229; Lilleby, 1999, 735-743; Potosky, 2000, 1582-1592).

### **2.3.1 Dreidimensionale konformale Strahlentherapie**

Die dreidimensionale konformale Strahlentherapie hat in den letzten Jahren die Behandlungsweise des Prostatakarzinoms aus radioonkologischer Sicht revolutioniert. Eine dreidimensionale CT-gestützte Bestrahlungsplanung liefert exakte anatomische Informationen über die zu bestrahlenden Strukturen. Die Bestrahlung kann somit individuell an die dreidimensionale Konfiguration des Tumors angepasst werden. Gleichzeitig ermöglicht die moderne Bestrahlungsplanung und –umsetzung einen steilen Dosisgradienten zwischen dem Zielvolumen (Prostata oder Prostataloge, ggf. mit Samenblasen und pelvinem Lymphsystem) und dem umliegenden Normalgewebe. Risikoorgane wie z.B. das Rektum, die Harnblase oder auch die Sphinkterapparate können durch diese dreidimensionale konformale Technik bestmöglich geschont werden. Die Häufigkeit vor allem schwerer akuter und chronischer Nebenwirkungen konnte in den letzten Jahren durch den Einsatz der konformalen Radiotherapie reduziert werden (Dearnaley, 1999, 267-272; Fenwick, 2001 473-480; Perez, 2000, 629-637).

Zahlreiche, auch randomisierte klinische Studien zur dreidimensional geplanten, konformalen Radiotherapie mit Gesamtdosen von 70-74 Gy zeigten deren kuratives Potential mit hoher lokaler Tumorkontrolle bei sehr niedriger Nebenwirkungswahrscheinlichkeit (Zeleftsky, 1998, 491-500; Pollack, 2002, 1097-1105; Pinover, 2000, 649-654; Kupelian, 2001, 621-625). Die Planung der Dosisverteilung erfolgt auf der Basis einer Computertomographie in Bestrahlungsposition. Zur exakten Festlegung des Zielvolumens werden eine Kernspintomographie, ggf. auch eine Cholin-PET-CT ergänzend durchgeführt. Die Dosisverteilung des verwendeten Plans kann mit Hilfe von Isodosenkurven auf jedem CT-Schnitt beurteilt werden. Zweidimensionale Graphen – Dosis-Volumen-Histogramme – fassen die dreidimensionale Dosisverteilung aller CT-Schnitte zusammen: jeder Punkt der Kurve gibt an, wie viel Strahlendosis mindestens in einem bestimmten Volumen eines Risikoorgans vorliegt. Auf diese Weise können Pläne miteinander verglichen werden.

## **2.4 Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

### **2.4.1 Akute Nebenwirkungen**

Akute radiogene Nebenwirkungen treten im Verlauf der Behandlung oder bis zu drei Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie auf. Sie sind meist reversibel und heilen häufig ohne weitere supportive Therapie innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Therapieende vollständig ab (Tab. 1).

### **2.4.2 Chronische Nebenwirkungen**

Als Spätfolgen bezeichnet man alle Nebenwirkungen, die drei Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie und später auftreten. Meist zeigen sie sich erst Jahre nach einer Strahlenbehandlung. Diese Folgeschäden erweisen sich meist nur als teilweise reversibel und können mitunter chronisch persistieren (Tab. 1). Chronische Nebenwirkungen, die direkt aus akuten hervorgehen ohne zuvor abzuklingen, werden konsekutive Späteffekte (consequential late effects) genannt.



## Tabelle 1 Nebenwirkungen

Nach Organsystemen getrennt können folgende Nebenwirkungen unterschieden werden:

Organsystem	Art der Nebenwirkung
<b>Urogenitaltrakt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystitis mit Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Algurie</li> <li>• Erektile Dysfunktionen, Potenzstörungen, Fertilitätsstörungen</li> </ul>
<b>Anorektaltrakt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proktitis mit erhöhtem Stuhldrang (Urge), erhöhter Stuhlfrequenz, veränderter Stuhlkonsistenz, Tenesmen, Defäkationsschmerz, verstärktem Auftreten von Flatulenzen, Schleim- und Blutbeimengungen, rektalen Blutungen</li> <li>• Störungen des Sphinkterapparates mit Stuhlschmierer, rektaler Inkontinenz</li> </ul>

Quelle: Eigene Darstellung

## 2.5 Klassifizierung des Schweregrades radiogener Nebenwirkungen

Um den Schweregrad akuter und chronischer Nebenwirkungen zu erfassen, verwendet man verschiedene Scoringsysteme. Häufig angewendet werden: der CTC-Score (Common Toxicity Criteria), der LENT/SOMA-Score (Late Effects of Normal Tissue/Subjective, Objective, Management and Analytic; nur für chronische Nebenwirkungen) und der EORTC/RTOG-Score (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Treatment Oncology Group). Der EORTC/RTOG-Score ist der am häufigsten eingesetzte Score zur Einstufung akuter radiogener Nebenwirkungen (Abb. 2).

### Abbildung 2 EORTC/RTOG-Score: Allgemeine Einteilung von Nebenwirkungen

<b>Grad I</b>	Milde Nebenwirkungen, keine Medikation erforderlich.
<b>Grad II</b>	Symptome, die auf eine einfache ambulante Medikation ansprechen und die Lebensqualität des Patienten nicht beeinflussen.
<b>Grad III</b>	Symptome, die die Lebensqualität beeinflussen oder/und eine stationäre Diagnostik/Therapie oder/und einen kleinen chirurgischen Eingriff notwendig machen.
<b>Grad IV</b>	Symptome die einen größeren chirurgischen Eingriff erfordern.
<b>Grad V</b>	Tödliche Komplikationen.

Quelle: RTOG and EORTC, 2006, 1.

Während und direkt nach einer perkutanen Radiotherapie, auch wenn sie mit konformaler Technik durchgeführt wird, treten häufig leichtgradige Nebenwirkungen (Grad I und II) auf. Führend ist die radiogen induzierte Cystitis, seltener sind die Symptome einer Proktitis. Diese

heilen meist ohne medikamentöse Therapie spontan ab. Schwere, behandlungsbedürftige Grad III Nebenwirkungen werden bei weniger als 5 % der Patienten beobachtet (Dearnaley, 1999, 270). Schwerwiegende Grad IV und V Nebenwirkungen sind sehr selten geworden.

## **2.6 Problemstellung und Zielsetzung**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den akuten radiogenen Nebenwirkungen des Rektums und des Analkanals, die während oder kurz nach der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms auftraten. Die Zusammenhänge zwischen diesen akuten Nebenwirkungen und den Parametern der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der einzelnen Risikoorgane waren Ziel einer ausführlichen Untersuchung. Mit speziellen Scores (rektaler Toxizitätsscore, Kontinenzscore nach Jorge und Wexner) wurden die akuten analen und rektalen Nebenwirkungen getrennt von einander erfasst. Anhand der Bestrahlungspläne wurde für jedes der Risikoorgane (Rektum, Rektumwand, Analkanal) die Dosisbelastung ermittelt. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der einzelnen Dosis-Volumen-Beziehungen/Dosis-Volumen-Parameter. Die erarbeiteten Dosis-Volumen-Parameter wurden mit den ermittelten Toxizitäts- und Kontinenzdaten verglichen und die signifikanten Korrelationen ermittelt. Die daraus resultierenden signifikanten Dosis-Volumen-Parameter sind als Trennwerte anzusehen, die dabei helfen können das Risiko für die Entstehung von akuten anorektalen Nebenwirkungen bei der dreidimensionalen konformalen Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten besser einzuschätzen.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung ist Teil einer prospektiven Studie an Patienten mit Prostatakarzinom, in der Lebensqualitäts- und Toxizitätsparameter jeweils vor, während und nach dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht worden sind. Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Definitive, adjuvante oder additive dreidimensionale Strahlentherapie der Prostata und ggf. der Samenblasen
- Tumorstadien cT 1-4 cN<sub>0</sub> und cM<sub>0</sub>

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- PSA-Rezidiv
- Klinisches Tumorrezidiv
- Primäre Metastasierung
- Radiotherapie der pelvinen Lymphbahnen
- Ablehnung der Studienteilnahme seitens des Patienten bzw. fehlende Compliance
- Anus praeter Anlage
- Missbildungen der ableitenden Harnwege
- Vorausgegangene Chemotherapie
- Schwere, die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigende Begleiterkrankungen

Diese Studie wurde nach der Genehmigung durch die Ethikkommission der TU München an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München durchgeführt. Alle Patienten wurden vor der Teilnahme im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgespräches über die Inhalte und Ziele der Studie informiert (informed consent) und stimmten der Teilnahme aus freiwilligen Stücken zu.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv entstammt aus einem Krankengut von 213 Prostatakarzinompatienten, die zwischen 11/2001 und 1/2003 mit einer definitiven (155 Patienten) oder adjuvanten/additiven (58 Patienten) dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie in unserer Klinik behandelt wurden. Von diesen 213 Patienten, die den Kriterien unserer Studie entsprachen, waren 148 Patienten (69,4 %) gebeten worden, an der Studie teilzunehmen. 120 (81,1 %) der 148 angesprochenen Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. 28 Patienten (18,9 %) nahmen aus verschiedenen Gründen nicht an der Studie teil: 18 (64,3 %) lehnten die

Untersuchung ab, acht (28,6 %) konnten wegen mangelnder Deutschkenntnisse nicht berücksichtigt werden und zwei (7,1 %) litten an einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung (schwere Depression, paranoide Schizophrenie).

110 der 120 befragten Patienten (91,6 %) füllten zeitgerecht vor Beginn der ersten Strahlenbehandlung die Fragebögen aus und schickten diese an uns zurück. Diese 110 Patienten bildeten das Patientenkollektiv für die vorliegende Arbeit.

## 3.2. Therapiekonzepte

### 3.2.1 Definitive Strahlentherapie und Bestrahlungsplanung

Die definitive Strahlentherapie an unserer Klinik wurde im Rahmen einer risikoadaptierten Phase-II-Multicenter-Studie („München-Wien-Protokoll“) durchgeführt (Wachter, 2002, 231-236). Die kurative Radiotherapie innerhalb dieser Studie wurde allen Patienten mit histologisch verifiziertem lokalisiertem Prostatakarzinom in allen Tumorstadien ohne Metastasierung ( $cT_{1-4}cN_0$ ,  $cM_0$ ) angeboten. Die Festlegung des klinischen Zielvolumens (Prostata; Prostata und Samenblasenbasis; Samenblasenbasis und sichtbarer Tumor), der Gesamtdosis (70 bzw. 74 Gy) und der Kombination mit einer peripheren bzw. zentralen antiandrogenen Therapie richtete sich nach folgenden Risikofaktoren: klinisches Tumorstadium, Höhe des PSA-Wertes und Grading bzw. Gleason-Score (siehe Abb. 3).

**Abbildung 3 Therapieprotokoll und Studiendesign: „München-Wien-Protokoll“**

TNM-Stadien	$\leq cT_{2a}^*$	$\leq cT_{2b}^*$	$cT_3^*$	jedes T*
PSA (ng/ml)	$\leq 10$	$\leq 20$	$< 20$	20 - 50
G 1/ Gleason 2-3	Prost 70 Gy	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT
G 2/ Gleason 4-6	Prost 70 Gy	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB+ GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB+ GTV 74 Gy + HT
G 3/ Gleason >6	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB+ GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT

Prost = Prostata; SBB = Samenblasenbasis; GTV = Gross Tumor Volume, sichtbarer Tumor;

HT = Hormontherapie 3 bis maximal 12 Monate vor Strahlentherapie bis Ende der Bestrahlung.

\* UICC 4. Auflage, 1998

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an das München-Wien-Protokoll.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wurde auf der Basis einer aktuellen Computertomographie zusätzlich zum klinischen Zielvolumen ein Planungsvolumen erzeugt. Dieses enthielt das klinische Zielvolumen mit zusätzlichem Sicherheitssaum, um Ungenauigkeiten bei der Patientenlagerung und Variationen der Prostatalage im Becken gleichermaßen zu kompensieren. Das Ausmaß dieser Ungenauigkeiten und ihre Beeinflussung durch einen Rektumballon waren zuvor im Rahmen einer initialen Planungsstudie überprüft worden. Die Größe des Sicherheitsabstandes variierte in alle Richtungen (craniocaudal, ventrodorsal, lateral) je nach Einsatz eines Rektumballonkatheters: 10 mm bei Bestrahlung mit Rektumballon, 12 mm bei Bestrahlung ohne Rektumballon. Dieser Rektumballonkatheter (Firma Rüschi) wurde vor jeder Fraktion in das Rektum eingelegt. Nach dem Einführen wurde er mit 40 ml Luft gefüllt. Dadurch wurde eine innere Schienung des Rektums gebildet, welche eine bessere tägliche Reproduzierbarkeit und der Prostata im kleinen Becken während der Therapie gewährleistete. Die Prostataeigenbeweglichkeit wurde verringert und die Rektumhinterwand einer verminderten Strahlenbelastung ausgesetzt (Gerstner, 1999, 237-238; Wachter, 2002, 98-100). Der Rektumballon wurde so lange eingesetzt, wie der Patient die tägliche Anwendung tolerierte. In mehr als 95 % der Fälle war dies bis zum Therapieende möglich. Die Strahlentherapie erfolgte konventionell fraktioniert mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünfmal die Woche. Als Bestrahlungstechniken kamen die „4-Felder-Box-Technik“, „Andreaskreuz-Technik“ und die „5-Felder-Technik“ zum Einsatz (Abb. 4).

**Abbildung 4 Bestrahlungstechniken**

**4-Felder-Technik**

<b>Gantrywinkel</b>	0°	90°	180°	270°
<b>Tischwinkel</b>	0°	0°	0°	0°

**Andreaskreuz- Technik**

<b>Gantrywinkel</b>	70°	100°	260°	290°
<b>Tischwinkel</b>	350°	0°	0°	10°

**Andreaskreuz- Technik koplanar**

<b>Gantrywinkel</b>	70°	100°	260°	290°
<b>Tischwinkel</b>	0°	0°	0°	0°

**5-Felder-Technik**

<b>Gantrywinkel</b>	0°	70°	100°	260°	290°
<b>Tischwinkel</b>	0°	360°	0°	0°	10°

**5-Felder-Technik koplanar**

<b>Gantrywinkel</b>	0°	70°	100°	260°	290°
<b>Tischwinkel</b>	0°	0°	0°	0°	0°

Quelle: Eigene Darstellung

### **3.3 Computertomographie zur Bestrahlungsplanung**

Die Grundlage für die Konturierung der Risikoorgane war die Computertomographie, welche zur Bestrahlungsplanung erstellt wurde. Diese CT erfolgte ohne Kontrastmittelgabe in der Bestrahlungsposition (Rückenlage, Kopfschale, Knierolle, Fersenschluss). Das Untersuchungsgebiet erstreckte sich für alle Patienten von der Oberkante der Iliosacralfuge bis 3 cm kaudal des Anus. Die Untersuchung erfolgte mit gefüllter Harnblase und je nach Indikation (primäre oder postoperative Radiotherapie) mit oder ohne Rektumballon. Die Schichtdicke betrug 5 mm bei einem Tischvorschub von ebenfalls 5 mm.

### **3.4 Planungssystem**

Die Konturierung der Organvolumina (Volumes of Interest, VOI) erfolgte an unserer Klinik in dem dreidimensionalen Bestrahlungsplanungssystem Helax-TMS der Firma Nordion. Die Planungs-CT-Daten wurden dazu vom CT an das Planungssystem transferiert. Dies ermöglichte die schichtweise Konturierung eines jeden Organs.

Die VOIs in der vorliegenden Arbeit sind das gesamte Rektum, die Rektumwand und der Analkanal.

### **3.5 Konturierung der Risikoorgane**

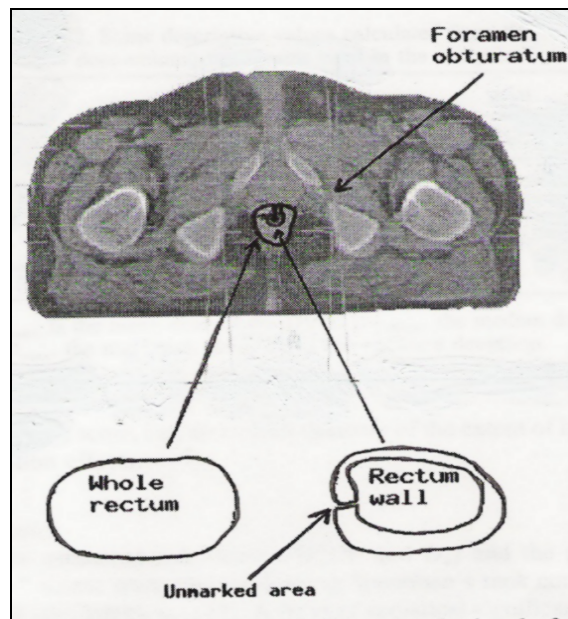
#### **3.5.1 Rektum**

Die Organgrenzen des Rektums wurden vom Anus bis zum Beginn der Sigmaflexur definiert. Unter Berücksichtigung dieser Grenzen wurde die Rektumaußenkontur, wie in der CT sichtbar, schichtweise eingezeichnet. Es wurde nur die Außenkontur verwendet. Der Rektuminhalt gehört somit definitionsgemäß zum berechneten Rektumvolumen.

#### **3.5.2 Rektumwand**

Die Rektumwand wurde ebenfalls, wie in der CT sichtbar, vom Anus bis zum Beginn der Sigmaflexur eingezeichnet. Dies geschah durch zusätzlich Konturierung der Rektuminnenkontur unter Aussparung des Rektuminhalts. Durch die Zusammenführung der bereits gezeichneten Außenkontur und der Innenkontur entstand die Rektumwand. Dies konnte allerdings auf Grund der technischen Voraussetzung des Planungssystems nur mit einer kleinen Lücke in der Wandkontur gezeichnet werden. Um den Einfluss dieser Lücke so klein wie möglich zu halten, wurde diese in jeder Schicht abwechselnd anders ausgerichtet (ventral, lateral dorsal) (Abb. 5).

## Abbildung 5 Rektumkonturierung



Beispiel für die Konturierung von Rektum (= whole rectum) und Rektumwand (= rectum wall) im Helax-TMS- System. Quelle: Dale, 1999, 386.

### 3.5.3 Analkanal

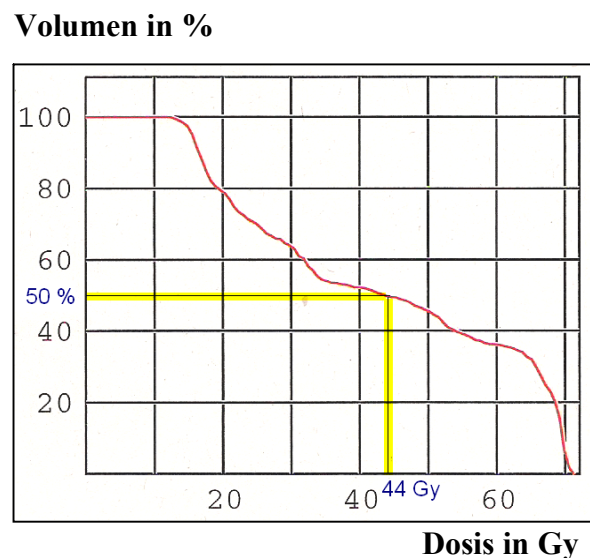
Der Beginn der Analregion ist durch den M. puborectalis und die geschlossene Analfalte definiert. Das Ende des Analkanals wurde als letzte Schicht vor Beginn des sichtbaren Rektumlumens definiert. Über diese definierte Länge erfolgte die Konturierung des Analkanals. Bei Patienten mit Rektumballonkatheter wurde, wie bei der Rektumwand, auch die Innenkontur des Analkanals eingezeichnet und der Ballon dadurch aus dem Analvolumen ausgeschlossen.

### 3.6 Dosis-Volumen-Histogramme

Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt auf der Basis eines dreidimensionalen CT-Datensatzes. Im gesamten gescannten Volumen und damit in jedem erfassten Organ (Prostata, Rektum, Analkanal u.a.) kann die räumliche Dosisverteilung berechnet werden. Zur einfacheren Beurteilung der Dosisverteilung in den konturierten Strukturen (Risikoorganen) verwendet man Dosis-Volumen-Histogramme (DVH). Die Darstellung des DVHs kann in integraler oder in kumulativer Form erfolgen. Bei den integralen DVH gibt jeder Punkt der Kurve die Summe der Punkte an, die eine bestimmte Gesamtdosis erhalten. Das kumulative DVH stellt das prozentuale Volumen einer konturierten Struktur z.B. eines Risikoorgans auf der y-Achse dar, welches eine Dosis größer oder gleich der auf der x-Achse dargestellten Dosis erhält (Abb. 6). In dieser graphischen Darstellung wird die Dosis entweder als absolute Dosis in Gray oder als relative Dosis in Prozent bezogen auf die Referenzdosis angegeben.

Die Dosisangabe erfolgt in der Graphik auf der x-Achse. Für das Volumen gibt es ebenfalls zwei Angabemöglichkeiten. Es wird entweder als absolutes Volumen in ccm oder als relatives Volumen in Prozent bezogen auf das Gesamtvolumen des jeweiligen Risikoorgans angegeben. Aufgetragen wird das Volumen in der Graphik auf der y-Achse. Aufgrund der übersichtlicheren Darstellung wird in der Regel, ebenso wie in dieser Arbeit, die kumulative Darstellungsform verwendet.

**Abbildung 6 Beispiel-DVH des Rektum erstellt im Helax-TMS-System**



Aus dem Beispiel-DVH errechnen sich für das Rektum: minimale Dosis: 12,8 Gy, maximale Dosis: 71,4 Gy, mediane Dosis: 44,0 Gy, mittlere Dosis: 43,8 Gy.

Beispiel gelb: 50 % des Rektumvolumens erhalten hier mindestens 44 Gy.

Definitionen der im Weiteren verwendeten Dosisbegriffe:

- **Referenzdosis ( $D_R$ ):** ist die Energiedosis, für die die physikalische Dosisverteilung im klinischen Zielvolumen als repräsentativ angesehen wird. Relative Dosisangaben in Prozent beziehen sich immer auf die Referenzdosis d.h. entweder auf die Einzelreferenzdosis pro Fraktion oder die Gesamtreferenzdosis für die gesamte Strahlentherapie.
- **Minimaldosis ( $D_{min}$ ):** stellt den kleinsten Wert der Energiedosis in einem angegebenen Volumen dar.
- **Maximaldosis ( $D_{max}$ ):** stellt den größten Wert der Energiedosis in einem angegebenen Volumen dar.
- **Mittlere Dosis ( $D_{mean}$ ):** ist der arithmetischer Mittelwert der Energiedosis im angegebenen Volumen.
- **Mediane Dosis ( $D_{median}$ ):** ist der Median der Energiedosis im angegebenen Volumen.



Die Angabe der Minimaldosis, Maximaldosis, mittleren Dosis oder medianen Dosis kann für jedes in der Computertomographie sichtbare und im Bestrahlungsplanungssystem konturierte Volumen (z.B. Risikoorgane) gemacht werden.

In der hier folgenden Analyse wurden je zwei DVHs für die drei Risikoorgane (Rektum, Rektumwand, Analkanal) eines jeden Patienten erstellt. Dazu wurden für jeden Patienten alle individuell verwendeten Bestrahlungspläne während der Behandlung addiert und erst dann die DVHs für die drei Risikoorgane berechnet. Bei der Erstellung der DVHs erfolgte die Angabe der Dosis in beiden Histogrammen in absoluten Werten (Gy) auf der x-Achse. Die Angabe des Organvolumens erfolgte einmal in absoluten Werten (cm<sup>3</sup> bzw. ml) und in der zweiten Berechnung in relativen Werten (%) bezogen auf das Gesamtorganvolumen des Risikoorgans auf der y-Achse. Die Dosis-Volumen-Paare wurden aber nicht für alle Dosiswerte von 0 Gy bis zur Maximaldosis des jeweiligen Therapieplans erstellt. Ausgewählt wurden neben der Minimaldosis, der Maximaldosis, der mittleren Dosis und der medianen Dosis, die absoluten und relativen Volumina, die mindestens 35 Gy, 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy und 74 Gy erhalten hatten. Je nach Gesamtdosis der verschiedenen Patientengruppen wurden die Dosis-Volumen-Paare bis 60 Gy bzw. 70 Gy oder 74 Gy erstellt.

### **3.7.1 Kombinierte Hormon- und Radiotherapie**

Bei der Radiotherapie lokal fortgeschrittener Tumoren wird in der Regel eine kombinierte Hormon- und Radiotherapie durchgeführt. Die Hormontherapie wird 3-6 Monate vor Beginn der perkutanen Strahlentherapie begonnen. Durch diese neoadjuvante Hormontherapie (Antiandrogene, GnRH-Analoga) wird versucht, die Größe und Ausdehnung des Tumors und der Prostata zu reduzieren, um kleinere Zielvolumina für die nachfolgende Radiotherapie zu erreichen. Bei Tumoren in fortgeschrittenem Stadium soll zudem das Wachstum von Mikrometastasen frühzeitig gehemmt werden. Auch die Induktion einer Apoptose mit dem Ziel einer Verringerung der Tumorzellen wird verfolgt.

Die optimale Kombination von Hormonentzugstherapie und radioonkologischer Intervention ist noch nicht abschließend untersucht. Neuere Studien befassen sich momentan eingehend mit den Einflüssen der neoadjuvanten Hormontherapie auf die Strahlentherapie und deren Nebenwirkungsspektrum (Peeters, 2005, 1142-1152). Über die langfristigen Auswirkungen bei Fortführung der Hormontherapie nach Abschluss der Strahlentherapie gibt es nur wenige Daten. Bei Tumoren mit Risikofaktoren (cT3 bzw. PSA > 20 ng/ml bzw. Gleason-Score > 7) wird durch eine länger dauernde Hormontherapie eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erzielt. Ob sich auch für frühe Tumorstadien (T<sub>1-2a</sub>, N<sub>0</sub>) dadurch ein Vorteil ergibt muss noch geprüft werden (Breul, 2003, 1-34).

### **3.7.2 Additive/Adjuvante Strahlentherapie**

Die Indikation für eine additive oder adjuvante perkutane Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie wird auf der Basis postoperativer und klinischer Staginguntersuchungen gestellt. An unserer Klinik wird die Indikation zur adjuvanten Therapie für die Stadien  $pT_{3/4}$   $pN_0$   $cM_0$   $R_0$  gestellt und zur additiven Therapie für die Stadien  $pT_{1-4}$   $pN_0$   $cM_0$   $R_1$ , wenn es sich um eine vergleichsweise große R1-Region handelt (an mehreren Stellen oder an einer Stelle flächig  $> 2$  mm in einer Ausdehnung).

Beide Patientengruppen werden in unserer Klinik mit einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bzw. 60 Gy in täglichen Fraktionen von 1,8 Gy bzw. 2,0 Gy fünfmal die Woche bestrahlt. Bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gy bzw. 50,4 Gy wird die gesamte Prostataloge als klinisches Zielvolumen erfasst. Bei ursprünglicher Infiltration wird zusätzlich die Samenblasenloge mit hinzugenommen. Anschließend erfolgt eine Verkleinerung auf ein Boostvolumen, das nur noch die Risikoregion (R1-Region, initiale Tumorage) einschließt. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel ohne die Anwendung eines Rektumballonkatheters.

Sowohl bei der additiven/adjuvanten als auch bei der definitiven Strahlentherapie können sich Änderungen des Therapiekonzeptes ergeben, wenn bereits bei der Bestrahlungsplanung ersichtlich ist, dass die Dosisbelastung für die Risikoorgane zu hoch ist oder wenn es während des Therapieverlaufs zu einer schlechten Verträglichkeit kommt. In diesen Situationen werden die hier beschriebenen Therapiekonzepte individuell für den jeweiligen Patienten modifiziert.

### **3.8 Ablauf der Datenerhebung**

Im Rahmen dieser prospektiven Studie an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München wurden verschiedene Toxizitäts- und Lebensqualitätsparameter vor, während und nach einer konformalen dreidimensionalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erhoben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei der verwendeten Toxizitätsscores analysiert. Die erste Kontaktaufnahme mit den Patienten erfolgte meist im Rahmen der Bestrahlungsplanung. Hier wurden die Patienten von einem Doktoranden unserer Klinik über die Studie informiert und um ihre Teilnahme gebeten. Schriftlich gaben die Teilnehmer ihre Einwilligungserklärung und bekamen dann den ersten Fragebogen ausgehändigt. Die Fragebögen wurden den Patienten detailliert erläutert, so dass die Patienten diese im Weiteren selbstständig ausfüllen konnten. Um bei allen Patienten die festgelegten Termine einhalten zu können, musste ein kleiner Teil der Fragebögen verschickt oder telefonisch abgefragt werden. Im Laufe der Studie gab es mehrere Erhebungszeitpunkte (vor Strahlentherapie, bei 40 Gy, bei 60 Gy, acht Wochen nach Therapieende, ein Jahr nach

Therapieende, zwei Jahre nach Therapieende). In der vorliegenden Arbeit wurden zwei der Zeitpunkte analysiert. Der erste Erhebungszeitpunkt ca. eine Woche vor Beginn der Strahlentherapie und der dritte Erhebungszeitpunkt während der Strahlentherapie bei einer erreichten Gesamtdosis von 59,4 Gy bzw. 60 Gy. Der zweite Erhebungszeitpunkt wurde nicht verwendet da zu diesem Zeitpunkt das Nebenwirkungsspektrum noch nicht bei allen Patienten voll ausgeprägt war.

### 3.9 Scores

#### 3.9.1 Rektaler Toxizitätsscore

Der rektale Toxizitätsscore ist ein Ad-hoc-Score (Abb. 7) zur differenzierten Erfassung der rektalen Toxizität während und nach einer Strahlentherapie. Er basiert auf Befragungen und Beobachtungen von mehr als 300 Patienten, die in unserer Klinik seit 1994 eine definitive dreidimensionale konformale Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms erhalten haben. Standardisierte Instrumente für diese Fragestellung existierten zur Zeit der Datenerhebung nicht. Lediglich Dale et al. hatten für eine retrospektive Befragung von Prostatakarzinompatienten nach Strahlentherapieende bereits einen ähnlichen, jedoch weniger differenzierten Score entwickelt (Dale, 1999, 385-391).

#### Abbildung 7 Rektaler Toxizitätsscore

Im letzten Monat: : \_\_\_\_\_

Score: \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Blut im Stuhl	0	1	2	3	4
Schleim im Stuhl	0	1	2	3	4
Schmerzen beim Stuhlgang	0	1	2	3	4
Schmerzhafte Bauchkrämpfe	0	1	2	3	4
Blähungen	0	1	2	3	4
Durchfall	0	1	2	3	4
Stuhl-Drang	0	1	2	3	4
Medikation zur Stuhlregulierung	0	1	2	3	4

**nie:** 0 mal

**selten:** weniger als 1 mal im Monat

**gelegentlich:** 1 mal im Monat oder mehr bis weniger als 1 mal in der Woche

**öfters:** 1 mal in der Woche oder mehr bis weniger als 1 mal täglich

**immer:** 1 mal am Tag oder öfter

Quelle: Fragebogen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und onkologische Radiologie am Klinikum rechts der Isar der TU München

### 3.9.2 Kontinenzscore von Jorge und Wexner

Der hier verwendete Kontinenzscore (Abb. 8) wurde von Jorge und Wexner erarbeitet (Jorge, 1993, 84). Er stellt ein standardisiertes Instrument zur Erfassung rektaler Kontinenz dar. Vor allem in der Chirurgie wurde er bisher speziell zur Evaluierung der Kontinenz nach kontinenzserhaltenden Rektumoperationen verwendet (Jorge, 1994, 1002-1005).

**Abbildung 8 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner**

Im letzten Monat: Score: \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Inkontinenz für festen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für flüssigen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für Luft/Flatus	0	1	2	3	4
Vorlagen	0	1	2	3	4
Änderung des Lebensstils	0	1	2	3	4

- nie:** 0 mal
- selten:** weniger als 1 mal im Monat
- gelegentlich:** 1 mal im Monat oder mehr bis weniger als 1 mal in der Woche
- öfters:** 1 mal in der Woche oder mehr bis weniger als 1 mal täglich
- immer:** 1 mal am Tag oder öfter

Quelle: Jorge, 1993, 84

### 3.10 Datenbank

Zur Speicherung und Bearbeitung der klinischen Daten von Patienten unserer Klinik mit Prostatakarzinom wurde eine Access-Datenbank entwickelt. Programmiert wurde diese von einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik, Dr. Reinhard Thamm. Die Datenbank erfasst ein großes Patientenkollektiv mit allen Prostatakarzinompatienten, die seit 1994 an unserer Klinik dreidimensional konformal bestrahlt wurden. Alle relevanten Variablen (v.a. rektaler Toxizitätsscore, Kontinenzscore), die im Rahmen der oben genannten prospektiven Studie verwendet wurden, sowie alle in dieser Arbeit erstellten DVH-Parameter sind darin gespeichert. Die Variablen der Fragebögen und Scores mussten manuell eingegeben werden. Dies geschah durch die Doktoranden der Klinik. Die berechneten DVH-Parameter wurden durch mich direkt aus dem Helax-TMS-Planungssystem zur Datenbank transferiert und dort verwaltet.

### 3.11 Statistik

Die zur statistischen Auswertung benötigten Daten wurden von der Access-Datenbank in das Statistikprogramm SPSS Version 12.0.1 überführt. In diesem Programm wurde analysiert, für welche der erstellten DVH-Parameter ein Zusammenhang mit dem rektalen Toxizitätsscore und/oder dem Kontinenzscore besteht. Dazu wurde zunächst für das gesamte Patientenkollektiv der Scoreanstieg zwischen 0 Gy (= vor der Therapie) und 60 Gy für beide Scores berechnet und der Median definiert. Die Patienten wurden dann in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit einem Scoreanstieg größer als der Medianwert und eine zweite mit einem Scoreanstieg kleiner bzw. gleich dem Medianwert. Anhand eines nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-Test) wurde ermittelt, ob sich die Verteilung der DVH-Parameter in beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheidet. Für diesen „Screening-Test“ wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,1$  verwendet. Mit allen DVH-Kombinationen, die sich mit  $p < 0,1$  in diesem „Screening-Test“ unterschieden, wurde eine ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristic) durchgeführt. Die Patienten wurden dafür nach ihrem jeweiligem Bestrahlungsplan in drei Gruppen (definitiv 70 Gy, definitiv 74 Gy, additiv/adjuvant 59,4-64,8 Gy) unterteilt und jede Gruppe für sich separat analysiert. Die ROC-Analyse diente dazu, die DVH-Kombinationen zu finden, die am besten zwischen Patienten mit erhöhter Toxizität/Inkontinenz und solchen mit niedrigerer/keiner Toxizität/Inkontinenz unterscheiden. Ein signifikant trennender DVH-Parameter wurde in dieser Analyse bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen. Für die signifikanten DVH-Parameter wurde jeweils das Konfidenzintervall errechnet, da die aus Stichproben geschätzten Parameter für eine Grundgesamtheit häufig von den wahren Parametern abweichen.

Es ist anzumerken, dass die Dosis-Volumen-Paare nicht für alle Dosiswerte von 0 Gy bis zur Maximaldosis des jeweiligen Therapieplans erstellt wurden. Ausgewählt wurden neben der Minimaldosis, der Maximaldosis, der mittleren Dosis und der medianen Dosis, die absoluten und relativen Volumina, die mindestens 35 Gy, 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy und 74 Gy erhalten hatten. Je nach Gesamtdosis der verschiedenen Patientengruppen wurden die Dosis-Volumen-Paare bis 60 Gy bzw. 70 Gy oder 74 Gy erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Im nachfolgenden werden die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten aufgeführt.

**Tabelle 2 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs**

	<b>Definitiv 70 Gy n = 61</b>	<b>Definitiv 74 Gy n = 17</b>	<b>Additiv/Adjuvant n = 32</b>
<b>Med. Alter</b>	71 Jahre (51 - 86)	71 Jahre (56 - 75)	64 Jahre (49 - 70)
<b>Med. PSA vor RT/OP</b>	8 ng/ml (3,4 - 90,2 ng/ml)	19,7 ng/ml (2,4 - 48,3 ng/ml)	8,8 ng/ml (3,3 – 87 ng/ml)
<b>Tumorstadien</b>	cT1 = 6 (9,9 %) cT2 = 44 (72,1 %) cT3 = 10 (16,4 %) cT4 = 1 (1,6 %)	cT1 = 0 cT2 = 5 (29,4 %) cT3 = 12 (70,6 %) cT4 = 0	pT1 = 0 pT2 = 7 (21,9 %) pT3 = 21 (65,6 %) pT4 = 4 (12,5 %)
<b>Grading</b>	G1 = 6 (9,8 %) G2 = 47 (77,1 %) G3 = 8 (13,1 %)	G1 = 0 G2 = 13 (76,5 %) G3 = 4 (23,5 %)	G1 = 0 G2 = 14 (43,8 %) G3 = 18 (56,3 %)
<b>Gleason-Score</b>	3 = 2 (3,3 %) 4 = 5 (11,5 %) 5 = 5 (11,5 %) 6 = 23 (37,7 %) 7 = 19 (31,1 %) 8 = 3 (4,9 %) 9 = 4 (6,6 %)	5 = 2 (11,8 %) 6 = 4 (23,5 %) 7 = 10 (58,8 %) 8 = 1 (5,9 %)	6 = 4 (12,5 %) 7 = 16 (50,0 %) 8 = 4 (12,5 %) 9 = 8 (25,0 %)
<b>Neoadj. HT</b>	57 (93,4 %)	17 (100 %)	3 (9,6 %)
<b>Gesamtdosis Prostata</b>	64,8 Gy = 1 70,0 Gy = 57 70,2 Gy = 3	74,0 Gy = 17	55,9 Gy = 1 59,4 Gy = 27 60,0 Gy = 2 61,2 Gy = 1 64,0 Gy = 1
<b>Ballon</b>	53 (86,9 %)	17 (100%)	-
<b>Ballon bis Ende RT</b>	49 (94,5 %)	17 (100%)	-
<b>Med. Analkanal</b>	3,5 cm (2 - 4,5 cm)	3,5 cm (2 - 4,5 cm)	4 cm (2 - 5 cm)

Med.=Median, Neoadj.=Neoadjuvant., RT=Radiotherapie, HT=Hormontherapie, Ballon=rektaler Ballonkatheter.

## 4.2 Rektaler Toxizitätsscore

### 4.2.1 Ergebnisse des Scores bei 0 Gy und 60 Gy

Von 105 Patienten lag ein Scorewert vor Therapiebeginn und von 96 Patienten ein zweiter Scorewert bei 60 Gy vor. Als Berechnungsgrundlage dienten die 96 Patienten von denen beide Scorewerte vorhanden waren.

**Tabelle 3 Toxizitätsscorewerte bei 0 Gy und 60 Gy**

<b>Dosis</b>	<b>0 Gy</b>	<b>60 Gy</b>
<b>n</b>	96	96
<b>Score Minimum</b>	0	0
<b>Score Maximum</b>	4	20
<b>Score Mittelwert</b>	0,19	5,53
<b>Score Median</b>	0	4
<b>Score = 0</b>	91 (94,8 %)	11 (11,5 %)
<b>Medianer Scoreanstieg Von 0 Gy auf 60 Gy</b>	<b>4</b>	

Scoreergebnisse vor Therapiebeginn (0 Gy) und bei 60 Gy im gesamten Kollektiv

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,001$ ) des Toxizitätsscores bei 60 Gy Gesamtdosis im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten. Vor Therapiebeginn gaben 91 Patienten (94,8%) völlige Beschwerdefreiheit der rektalen Funktionen an. Bei 60 Gy waren es nur noch 11 Patienten (11,5 %). 85 Patienten (88,5 %) beschrieben während der Therapie Grad I Nebenwirkungen nach dem EORTC-Score: Rektale Beschwerden mit Blähungen, häufigen Stuhldrang, leichtes Brennen/Schmerzen beim Stuhlgang und leichte Durchfälle. Der maximale Scorewert von 32 Punkten (maximale rektale Toxizität) wurde von keinem Patienten im Verlauf der Therapie erreicht.

### 4.2.2 DVH-Parameter

Da die Gesamtdosis einer Radiotherapie ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung akuter und später radiogener Effekte ist, wurde die Gesamtgruppe der Patienten auf der Basis der applizierten Gesamtdosis in homogene Untergruppen unterteilt. Hierdurch sollte der Effekt der Gesamtdosis möglichst ausgeschlossen werden, um eine Auswertung der DVH-Parameter innerhalb möglichst homogener Gruppen zu ermöglichen. Die Patienten wurden in drei Gruppen (adjuvant/additiv; definitiv bis 70,2 Gy; definitiv mit 74 Gy) untergliedert und

separat ausgewertet. Ein medianer Scoreanstieg = 4 wurde nicht nur für das Gesamtkollektiv, sondern auch in allen drei Patientenuntergruppen errechnet und diente als Grundlage der weiteren Berechnungen. Gesucht wurden DVH-Parameter, die zwischen Patienten mit einer starken Zunahme der rektalen Toxizität ( $>$  Median des Scoreanstiegs) und Patienten mit einer geringen Zunahme ( $\leq$  Median des Scoreanstiegs) signifikant unterscheiden können. Für die adjuvante/additive und die definitive 70 Gy Patientengruppe konnten mehrere signifikante DVH-Parameter als Trennwerte gefunden werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse aufgeteilt nach Patientengruppe und Risikoorgan dargestellt.

#### 4.2.2.1 Additive/Adjuvante Patientengruppe (55,9-64,8 Gy)

Von den 32 Patienten der additiven/adjuvanten Gruppe waren nur bei 22 Patienten vollständige Scorewerte bei 0 Gy und bei 60 Gy sowie alle DVH-Parameter des Rektums vorhanden. Es zeigten sich für diese Gruppe von 22 Patienten vier DVH-Parameter, die eine signifikante Unterscheidung des Risikos für strahlenbedingte Effekte des Rektums erlauben (Tab. 4 u. 5).

**Tabelle 4 Signifikante DVH-Parameter des Rektums (additive/adjuvante Gruppe)**

<b>Rektum</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>Mediane Dosis</b>	$> 39$ Gy	$p = 0,019$	RR= 9	1,3 - 63
<b>Relatives Volumen 35 Gy</b>	$> 50$ %	$p = 0,002$	RR= 7	1,9 - 26,2
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	$> 32$ %	$p = 0,010$	RR= 12	1,6 - 91,1
<b>Rektumvolumen</b>	$> 48$ ml	$p = 0,043$	RR= 0,1	0,01 - 1,1

Für Patienten der additiven/adjuvanten Gruppe, die die Trennwerte für die mediane Dosis, das relative Volumen 35 Gy und das relative Volumen 50 Gy (siehe Tab.4) überschritten, zeigte sich ein signifikant höheres relatives Risiko für einen Anstieg des rektalen Toxizitätsscores  $> 4$  (= medianer Scoreanstieg). Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit einem überdurchschnittlich großen Rektumvolumen (siehe Tab. 4) zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos für einen Anstieg des rektalen Toxizitätsscores  $> 4$  (= medianer Scoreanstieg). Daraus folgt, dass ein großes Rektumvolumen einen protektiven Effekt im Hinblick auf die Entwicklung akuter rektaler Toxizitäten haben kann.



**Tabelle 5 Verteilung in der additiven/adjuvanten Gruppe**

<b>n = 22 Patienten</b>	<b>Trennwert</b>	<b>Toxizitätsscore &gt; 4</b>	<b>Toxizitätsscore ≤ 4</b>
<b>Mediane Dosis</b>	≤ 39 Gy	2 (9,1 %)	7 (31,8 %)
	> 39 Gy	8 (36,4 %)	5 (22,7 %)
<b>Rektumwandvolumen</b>	≤ 48 ml	5 (22,7 %)	1 (4,5 %)
	> 48 ml	5 (22,7 %)	11 (50,0 %)
<b>Relatives Volumen 35 Gy</b>	≤ 50 %	1 (4,5 %)	6 (27,3 %)
	> 50 %	9 (40,9 %)	6 (27,3 %)
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	≤ 32 %	3 (13,6 %)	9 (40,9 %)
	> 32 %	7 (31,8 %)	2 (9,1 %)

Diese Kreuztabelle beschreibt die Verteilung der additiven/adjuvanten Patienten ober- und unterhalb des errechneten DVH-Trennparameters und gleichzeitig ihre Verteilung ober- und unterhalb des medianen Toxizitätsscores.

#### 4.2.2.2 Definitive Patientengruppe (64,8-70,2 Gy)

In der definitiven Patientengruppe waren von 61 Patienten nur bei 53 Patienten die vollständigen Scorewerte bei 0 Gy und 60 Gy sowie alle DVH-Parameter des Rektums vorhanden. Für das Rektum ergaben sich acht signifikante DVH-Parameter, die eine signifikante Unterscheidung des Risikos für strahlenbedingte Effekte des Rektums erlauben (Tab. 6 u. 7; Abb. 10).

**Tabelle 6 Signifikante DVH-Parameter des Rektums (definitiven Gruppe 64,8-70,2 Gy)**

<b>Rektum</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>p - Wert</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>
<b>Mediane Dosis</b>	> 39 Gy	p = 0,002	RR = 7	1,9 - 26,2
<b>Mittlere Dosis</b>	> 42 Gy	p = 0,013	RR = 4,6	1,3 - 16
<b>Relatives Volumen 35 Gy</b>	> 54 %	p = 0,005	RR = 6	1,6 - 22,2
<b>Relatives Volumen 50 Gy</b>	> 41 %	p = 0,022	RR = 4,2	1,2 - 14,7
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	> 33 %	p = 0,043	RR = 3,9	1 - 9,3
<b>Relatives Volumen 60 Gy</b>	> 31 %	p = 0,026	RR = 3,6	1,1 - 11
<b>Relatives Volumen 65 Gy</b>	> 28 %	p = 0,013	RR = 4,6	1,3 - 16
<b>Rektumvolumen</b>	> 124 ml	p = 0,017	RR = 0,2	0,5 - 0,8

Für Patienten der definitiven Gruppe, die die rektalen Trennwerte (siehe Tab. 6) überschritten, zeigte sich, mit Ausnahme des Rektumvolumens, ein signifikant höheres relatives Risiko für einen Anstieg des rektalen Toxizitätsscores > 4 (= medianer Scoreanstieg) während der Strahlentherapie. Bei Überschreitung des Grenzwertes für das Rektumvolumen zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für einen Anstieg des

rektalen Toxizitätsscores > 4 (= medianer Scoreanstieg). Somit bietet auch in dieser Patientengruppe ein großes Rektumvolumen eine protektive Wirkung gegen das Auftreten von akuter rektaler Toxizität.

**Tabelle 7 Verteilung in der definitiven Gruppe (64,8-70,2 Gy)**

<b>n = 53 Patienten</b>	<b>Trennwert</b>	<b>Kontinenzscore &gt; 4</b>	<b>Kontinenzscore ≤ 4</b>
<b>Mediane Dosis</b>	≤ 39 Gy	11 (20,1%)	26 (49,1%)
	> 39 Gy	12 (22,6%)	4 (7,5%)
<b>Mittlere Dosis</b>	≤ 42 Gy	12 (22,6 %)	26 (49,1 %)
	> 42 Gy	11 (20,1 %)	4 (7,5 %)
<b>Rektumvolumen</b>	≤ 124 ml	21 (39,6 %)	16 (30,2 %)
	> 124 ml	3 (5,6 %)	13 (24,5 %)
<b>Relatives Volumen 35 Gy</b>	≤ 54 %	12 (22,6 %)	26 (49,1 %)
	> 54 %	11 (20,1 %)	4 (7,5 %)
<b>Relatives Volumen 50 Gy</b>	≤ 41 %	13 (54,5 %)	25 (47,1 %)
	> 41 %	10 (36,4 %)	5 (9,4 %)
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	≤ 33 %	9 (16,9 %)	21 (39,6 %)
	> 33 %	14 (26,4 %)	9 (17 %)
<b>Relatives Volumen 60 Gy</b>	≤ 31 %	10 (4,5 %)	23 (43,4 %)
	> 31 %	13 (24,5 %)	7 (13,2 %)
<b>Relatives Volumen 65 Gy</b>	≤ 28 %	12 (22,6 %)	25 (47,1 %)
	> 28 %	11 (20,1 %)	5 (9,4 %)

Diese Kreuztabelle beschreibt die Verteilung der additiven/adjuvanten Patienten ober- und unterhalb des errechneten DVH-Trennparameters und gleichzeitig ihre Verteilung ober- und unterhalb des medianen Toxizitätsscoreanstiegs.

Für die Berechnungen der DVH- Korrelationen der Rektumwand lagen von den 61 Patienten der definitiven Gruppe nur von 52 Patienten die vollständigen Scorewerte bei 0 Gy und 60 Gy sowie alle DVH-Parameter der Rektumwand vor. Es zeigten sich sechs signifikante DVH-Parameter der Rektumwand (siehe Tab 8 u. 9).

**Tabelle 8 Signifikante DVH-Parameter der Rektumwand der definitiven Gruppe  
(64,8-70,2 Gy)**

Rektumwand	Grenzwert	p - Wert	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Mittlere Dosis	> 39 Gy	p = 0,015	RR= 5	1,2 - 8
Relatives Volumen 50 Gy	> 37 %	p = 0,029	RR= 3,9	1,1 - 13,5
Relatives Volumen 55 Gy	> 33 %	p = 0,029	RR= 3,7	1,1 - 12,1
Relatives Volumen 60 Gy	> 30 %	p= 0,034	RR= 3,4	1,1 - 11
Relatives Volumen 65 Gy	> 21 %	p = 0,004	RR= 9	1,7 - 47
Wandvolumen	> 38 ml	p = 0,06	RR= 0,3	0,09 - 1

Für Patienten der definitiven Gruppe, ergaben sich bei überschreiten bestimmter Gesamtdosen in zugeordneten prozentualen Volumenanteilen des Rektums signifikant höhere Risiken für einen Anstieg des rektalen Toxizitätsscores > 4 (= medianer Scoreanstieg) während der Strahlentherapie. (siehe Tab. 8). Bei Überschreitung des Grenzwertes des Rektumwandvolumens ergab sich hingegen eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für einen Anstieg des rektalen Toxizitätsscores > 4 (= medianer Scoreanstieg). Ein großes Rektumwandvolumen erweist sich in dieser Patientengruppe ebenfalls als protektiver Faktor gegenüber dem Auftreten einer akuten rektalen Toxizität.

**Tabelle 9 Verteilung in der definitiven Gruppe (64,8-70,2 Gy)**

n = 52 Patienten	Trennwert	Kontinenzscore > 4	Kontinenzscore ≤ 4
Mittlere Dosis	≤ 39Gy	13 (25,0%)	25 (48,1%)
	> 39Gy	10 (19,2%)	4(7,5%)
Rektumwandvolumen	≤ 38 ml	19 (36,5 %)	15 (28,8%)
	> 38 ml	4 (7,5 %)	14 (26,9 %)
Relatives Volumen 50 Gy	≤ 37 %	13 (25,0 %)	22 (42,3 %)
	> 37 %	11 (21,2 %)	5 (9,6 %)
Relatives Volumen 55 Gy	≤ 33 %	16 (30,7 %)	25 (48,1 %)
	> 33 %	7 (22,7 %)	4 (7,5 %)
Relatives Volumen 60 Gy	≤ 30 %	11 (21,2 %)	22 (42,3 %)
	> 30 %	12 (23,1 %)	7 (13,5 %)
Relatives Volumen 65 Gy	≤ 21 %	7 (21,2 %)	16 (30,7 %)
	> 21%	15 (28,8 %)	14 (26,9 %)

Diese Kreuztabelle beschreibt die Verteilung der definitiven Patienten ober- und unterhalb des errechneten DVH-Trennparameters und gleichzeitig ihre Verteilung ober- und unterhalb des medianen Toxizitätsscoreanstiegs.

### 4.2.2.3 Definitive Patientengruppe (74 Gy)

In der definitiven Patientengruppe 74 Gy, die 17 Patienten beinhaltet, wurden keine signifikanten DVH-Parameter gefunden.

## 4.3 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner

### 4.3.1 Ergebnisse des Scores bei 0 Gy und 60 Gy

Von 101 Patienten lag ein Scorewert vor Therapiebeginn und von 90 Patienten ein zweiter Score Wert bei 60 Gy vor. Als Berechnungsgrundlage dienten die 90 Patienten von denen beide Scorewerte vorhanden waren.

**Tabelle 10 Werte des Kontinenzscores bei 0 Gy und 60 Gy**

<b>Dosis</b>	<b>0 Gy</b>	<b>60 Gy</b>
<b>n</b>	90	90
<b>Score Minimum</b>	0	0
<b>Score Maximum</b>	7	14
<b>Score Mittelwert</b>	0,89	1,84
<b>Score Median</b>	0	1
<b>Score = 0</b>	65 (72,2 %)	44 (49 %)
<b>Med. Scoreanstieg Von 0 Gy auf 60 Gy</b>	<b>1</b>	

Beschrieben sind hier die detaillierten Scoreergebnisse vor Therapiebeginn (0 Gy) und im Vergleich dazu die Ergebnisse bei 60 Gy.

Beim Vergleich der Scorewerte vor Behandlung und bei 60 Gy zeigt sich ein signifikanter Scoreanstieg ( $p = 0,001$ ). Vor Therapiebeginn gaben 65 Patienten (72,2 %) eine perfekte rektale Kontinenz (Score = null Punkte) an. Bei 60 Gy entsprachen hatten nur noch 44 Patienten (49 %) keinerlei Einschränkungen bei der rektalen Kontinenz. 27 Patienten (21,2 %) entwickelten eine milde Inkontinenz als akute anale Nebenwirkung. Symptome wie Inkontinenz für Flatulenzen und flüssigen Stuhl standen im Vordergrund. Der maximale Scorewert von 20 Punkten (vollständige Inkontinenz) wurde von keinem Patienten im Verlauf der Therapie erreicht.

### 4.3.2 DVH-Parameter

Um der Gesamtdosis einer Radiotherapie als gesichertem Risikofaktor für die Entstehung akuter und später radiogener Effekte Rechnung zu tragen und die Bedeutung der DVH-Parameter für die Entstehung rektalen Nebenwirkungen auswerten zu können, wurde die Patienten in drei homogene Untergruppen nahezu gleicher Gesamtdosen unterteilt:

adjuvant/additiv, definitiv bis 70,2 Gy und definitiv mit 74 Gy. Diese Gruppen wurden separat ausgewertet. Der mediane Anstieg der Scorewerte von 0 Gy zu 60 Gy wurde für alle drei Patientenuntergruppen berechnet. Der mediane Scoreanstieg zeigte sich nicht nur für das Gesamtkollektiv, sondern auch in allen drei Patientenuntergruppen bei 1 und wurde somit als Berechnungsgrundlage verwendet. Gesucht wurden DVH-Parameter, die zwischen Patienten mit einer Zunahme des Kontinenzscores ( $>$  Median des Scoreanstiegs) und Patienten mit einer geringeren Zunahme ( $\leq$  Median des Scoreanstiegs) signifikant unterscheiden können. Für alle drei konturierten Risikoorgane (Rektum, Rektumwand, Analkanal) konnten bis auf zwei Ausnahmen, keine signifikant trennenden DVH-Parameter erarbeitet werden. Nur für die additive/adjuvante Patientengruppe wurden zwei signifikante DVH-Parameter gefunden (Tab. 11 u. 12).

**Tabelle 11 Signifikante DVH-Parameter der Rektumwand (additive/adjuvante Gruppe)**

<b>Rektumwand</b>	<b>DVH-Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>
<b>Mediane Dosis</b>	$> 43$ Gy	$p = 0,035$	RR = 11	0,9 - 130
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	$> 38$ %	$p = 0,015$	RR = 16	1,3 - 201

Patienten in der additiven/adjuvanten Gruppe, die diese Trennwerte überschritten, zeigten ein signifikant höheres relatives Risiko für einen Kontinenzscoreanstieg  $> 1$  (= Medianer Scoreanstieg).

**Tabelle 12 Verteilung in der additiven/adjuvanten Gruppe**

<b>n = 22 Patienten</b>	<b>Trennwert</b>	<b>Kontinenzscore <math>&gt; 1</math></b>	<b>Kontinenzscore <math>\leq 1</math></b>
<b>Mediane Dosis</b>	$\leq 43$ Gy	4 (18,1 %)	7 (31,8 %)
	$> 43$ Gy	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)
<b>Relatives Volumen 55 Gy</b>	$\leq 38$ %	6 (27,3 %)	10 (45,5 %)
	$> 38$ %	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)

Diese Kreuztabelle beschreibt die Verteilung der additiven/adjuvanten Patienten ober- und unterhalb des errechneten DVH-Trennparameters und gleichzeitig ihre Verteilung ober- und unterhalb des medianen Kontinenzscoreanstiegs.

## **5. Diskussion der Ergebnisse**

### **5.1 Aktueller Literaturvergleich mit den erarbeiteten Ergebnissen**

Es gibt bereits eine Reihe von Studien, die den Zusammenhang von chronischen rektalen Nebenwirkungen nach einer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms (z.B. rektalen Blutungen) und den rektalen Dosis-Volumen-Parametern untersucht haben. (Boersma, 1998, 83-92; Dale, 1999, 385-391; Fiorino, 2002, 1-12; Hartford, 1996, 721-730; Jackson, 2001, 685-698; Lebesque, 1995, 1109-1119). Es finden sich hingegen nur wenige Studien und Publikationen, die sich wie in der vorliegenden Arbeit mit akuten Nebenwirkungen wie der akuten rektalen Toxizität und der akuten rektalen Inkontinenz während dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beschäftigten.

Davon untersuchten wiederum nur einige wenige Publikationen die Zusammenhänge von DVH-Parametern des Analkanals mit der akuten rektalen Inkontinenz während dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie. Auch mit der Bedeutung rektaler DVH-Parametern für die Vorhersage akuter rektaler Toxizitäten während einer dreidimensionalen konformalen Bestrahlung haben sich bisher wenige Arbeitsgruppen befasst. Dabei zeigte sich jedoch in einer aktuellen Auswertung der bislang größten europäischen Studie zum Stellenwert der Dosisescalation der Radiotherapie beim Prostatakarzinom die Bedeutung der akuten rektalen Nebenwirkungen für die Entstehung später Veränderungen im Bereich des Enddarmes (Koper, 2004, 1-9). Im Sinne eines so genannten konsekutiven Späteffektes (consequential late effect) ist die Ausprägung der akuten Proktitis ein signifikanter prognostischer Faktor für die Häufigkeit und den Schweregrad chronischer Proktitiden (Koper, 2004, 7). Es ist somit sinnvoll, die Zusammenhänge zwischen akuten Nebenwirkungen und DVH näher zu untersuchen. Findet sich ein solcher Zusammenhang so bestünde zumindest theoretisch und frühzeitig – ohne lange Nachbeobachtungen abzuwarten – die Chance, die Therapie zu modifizieren, um solche akuten und damit auch zwangsläufig die chronischen Nebenwirkungen günstig zu beeinflussen. Vor allem für die Planung weiterer klinischer Studien, die sich mit einer Dosisescalation auf der Basis modernster Bestrahlungstechniken beschäftigen – IMRT, stereotaktische Radiotherapie, Protonentherapie – könnten die Aussagen von beträchtlicher Relevanz sein. Die Überschreitung von Grenzwerten bestimmter DVH-Kombinationen wäre dann unbedingt zu vermeiden. Ob die in der vorliegenden Arbeit gefundenen und beschriebenen Konstellationen von DVH-Parametern solch eine Qualität besitzen und eine gute reproduzierbare Leitschiene für die

zukünftige Planung von Strahlenbehandlungen in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar darstellen soll vor dem Hintergrund aktueller Publikationen diskutiert werden.

Im Folgenden soll noch einmal kurz der aktuelle Forschungsstand auf dem Gebiet der akuten rektalen Toxizität und der akuten rektalen Inkontinenz zusammengefasst und anschließend mit den eigenen Ergebnissen diskutiert werden:

In der vorliegenden Arbeit wurden prospektiv 110 Patienten während einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht. Davon erhielten 61 Patienten eine definitive Therapie mit 70 Gy, 17 Patienten eine definitive Therapie mit 74 Gy und 32 Patienten eine additive/adjuvante Therapie. Für das gesamte Patientenkollektiv ergab sich während der Strahlentherapie ein signifikanter Anstieg der rektalen Toxizität bei 60 Gy im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapiebeginn ( $p = 0,001$ ). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen rektaler Toxizität und den Parametern der Dosis-Volumen-Histogramme der Planungs-CT ergaben sich in zwei von drei Behandlungsgruppen mehrere signifikante Trennwerte, deren Überschreiten mit einer signifikant erhöhten Toxizitätsrate für milde Grad I und II Nebenwirkungen einhergingen. In der additiven/adjuvanten Gruppe und in der definitiven Gruppe 70 trennten zahlreiche Parameter Gruppen mit niedrigen und hohen Risiken von einander. In der definitiven Gruppe 74 Gy konnten jedoch in Korrelation mit dem Toxizitätsscoreanstieg keine signifikanten Trennwerte gefunden werden. Auch für den rektalen Inkontinenzscore ergab sich während der Strahlentherapie im Vergleich zu den Scorewerten vor Therapiestart ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,001$ ) im gesamten Patientenkollektiv. Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen rektaler Inkontinenz und den Parametern der Dosis-Volumen-Histogramme der Planungs-CT ergaben sich nur in der additiven/adjuvanten Gruppe zwei relevante Trennwerte für die Rektumwand. Für den Analkanal fanden sich in Korrelation mit dem medianen Kontinenzscoreanstieg in keiner Behandlungsgruppe Trennwerte, die bei Überschreiten eine signifikant erhöhte Inkontinenzrate aufzeigen konnten.

Von einigen Arbeitsgruppen wurden die akuten rektalen Nebenwirkungen während dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beobachtet und dokumentiert. Fast alle fanden, unabhängig von der Bestrahlungsart, der Gesamtdosis, der Fraktionierung und der Patientenzahl eine Zunahme der Grad I und II Nebenwirkungen (nach EORTC/RTOG, siehe Abb. 2) während des Therapieverlaufs (Storey, 2000, 638; Woel, 2005, 394; Muanza, 2005, 1318; Nuyttens, 2002, 211). Diese waren in den meisten Fällen bis acht

Wochen nach Therapieende rückläufig. Grad III und IV Nebenwirkungen wurden bei den meisten Studiengruppen, vermutlich aufgrund des Einsatzes moderner Bestrahlungsplanungen und -techniken, nicht beobachtet (Storey, 2000, 638; Woel, 2005, 394; Muanza, 2005, 1318; Nuyttens, 2002, 211). Diese Ergebnisse werden von der eigenen Forschung gestützt. Auch hier fanden sich nur geringgradige Nebenwirkungen, die sich rasch nach Abschluss der Radiotherapie zurückbildeten.

In einigen Studien wurden nicht nur die akuten rektalen Nebenwirkungen während dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beobachtet und dokumentiert, sondern auch wie in der eigenen Arbeit die rektalen DVH-Parameter mit den Nebenwirkungsscores korreliert. Storey et al. untersuchten prospektiv während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms eine große Gruppe von 189 Patienten (T<sub>1b</sub>-T<sub>3</sub>) aufgeteilt in zwei Studienarme (70 Gy, 78 Gy). Das gesamte Patientenkollektiv wurde bis zu einer Dosis von 46 Gy konventionell mit der Vier-Felder-Technik bestrahlt. In der 70 Gy-Gruppe wurde diese Vier-Felder-Technik auch für das Boostvolumen weitergeführt. Nur in der 78 Gy-Gruppe wurde für das Boostvolumen zur Schonung der Risikoorgane in höheren Dosisregionen eine konformale Sechs-Felder-Technik eingesetzt. Eine neoadjuvante Hormontherapie oder ein Rektumballonkatheter kam bei keinem Patienten zum Einsatz. Die zur Planung verwendete CT wurde in 5 mm dicken Schichten angefertigt. Zur Erstellung der DVHs wurde das Rektum als Volumen innerhalb der 11 cm zwischen oberer und unterer Grenze des anteroposterioren Feldes definiert (Storey, 2000, 636). Dies erfolgte zur Standardisierung des Rektumvolumens (Storey, 2000, 636). Die genauen Rektumgrenzen und die Art der Konturierung des Risikoorgans wurden von Storey et al. nicht beschrieben. Für die Einteilung der Schweregrade der akuten rektalen Nebenwirkungen wurden von Storey et al. der EORTC/RTOG-Score (siehe Abb. 2) verwendet. Für beide Studiengruppen ergab sich ein Anstieg der akuten rektalen Grad I und II Nebenwirkungen während der Therapie (Storey, 2000, 638). Ob es sich dabei um einen signifikanten Anstieg handelte und zu welchem Zeitpunkt im Therapieverlauf sich die rektalen Symptome zeigten, wurde von den Autoren nicht dokumentiert. Nur zwei Patienten entwickelten in der konventionellen 70 Gy-Gruppe rektale Grad III Symptome (Storey, 2000, 638), womit das geringe Risiko für höhergradige Toxizitäten wie in unserer Arbeit bestätigt wurde. Bei einem Vergleich der beiden Behandlungsgruppen konnte bei Storey et al. bezüglich der akuten Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Storey, 2000, 638). Eine Berechnung der rektalen DVH-Parameter und eine Korrelation mit den akuten Nebenwirkungen erfolgten nur für die 78 Gy-Gruppe mit konformalem Boost. Die Untersuchung bezog sich ausschließlich auf die



absoluten und relativen rektalen Volumina, die  $\geq 60$  Gy und  $\geq 70$  Gy erhalten hatten. Weitere Dosis-Volumen-Parameter wurden von Storey et al. nicht berechnet und korreliert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der gefundenen akuten rektalen Toxizität (Grad I und II) und diesen vier verwendeten DVH-Parametern konnte von Storey et al. nicht nachgewiesen werden (Storey, 2000, 638).

In einer anderen prospektiven Studie stellten Karlsdottir et al. die akute rektale Toxizität während definitiver dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie bei 132 Prostatakarzinompatienten (T1-T4) näher dar. Die Gesamtdosis entsprach für alle Patienten 70 Gy in 2 Gy Fraktionen fünfmal die Woche. Die letzten 20 Gy wurden auf ein kleineres Boostvolumen verabreicht. 113 Patienten (86 %) wurden mit einer neoadjuvanten Hormontherapie behandelt, die auch noch einen Monat während der Radiotherapie weitergeführt wurde. Es wurde bei keinem Patienten ein Rektumballonkatheter verwendet. Nach Risikoprofil (T-Stadium, PSA und Gleason-Score) aufgeteilt in drei Behandlungsgruppen erfolgte die Bestrahlung auf unterschiedliche Zielvolumina (Gruppe P: Prostata, Gruppe PSV: Prostata und Samenblasen, Gruppe MPF: modifizierte Beckenbestrahlung). Die gesamte Planungs-CT wurde in 5 mm dicken Schichten durchgeführt. Die rektale DVH-Parameter erstellten Karlsdottir et al. nur für das gesamte Rektum inklusive Inhalt, nicht aber für die Rektumwand wie in der vorliegenden Arbeit. Das Rektum wurde bei allen Patienten vom Analrand bis eine Schicht unterhalb der Sigmoidschlinge konturiert und die rektalen DVHs berechnet. Auch ein Analkanal wurde nicht extra definiert. Die Erhebung der akuten Nebenwirkungen erfolgte vor Therapiebeginn sowie in der zweiten und sechsten Woche der Behandlung mit dem EORTC/RTOG-Score (siehe Abb. 2). Bei Auftreten von stärkeren Beschwerden fanden die Untersuchungen in kürzeren Abständen statt. Im Verlauf der Bestrahlung zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg ( $p = 0,06$ ) der rektalen Grad I und II Nebenwirkungen in allen drei Gruppen (Karlsdottir, 2004, 46). Grad III und IV Nebenwirkungen traten zu keinem Zeitpunkt auf (Karlsdottir, 2004, 46). In der nach Gruppen separat durchgeführten univariaten Analyse der DVH-Parameter des Rektums fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen akuter rektaler Toxizität und dem absoluten oder relativen Rektumvolumina (Karlsdottir, 2004, 47). Jedoch bei einer univariaten Auswertung des gesamten Patientenkollektivs erwies sich die Größe des relativen Rektumvolumens, das  $\geq 40$  Gy (77 %) erhielt, als signifikant ( $p = 0,03$ ) für das Auftreten von rektalen Grad II Nebenwirkungen (Karlsdottir, 2004, 49). Karlsdottir et al. schlossen der univariaten eine multivariate Analyse an. In diese wurden folgende Variablen eingeschlossen: absolutes Volumen, maximal Volumen,

Behandlungsgruppe, kardiovaskuläre Erkrankung, Alter. Die Analyse wurde für jeden Dosislevel von 0 Gy bis 75 Gy in 1Gy-Schritten durchgeführt. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Rektumvolumina, die mit  $\geq 37$  Gy - 40 Gy bzw. über 70 Gy bestrahlt wurden, jeweils engste Korrelationen ( $p < 0,01$ ) zur rektalen Toxizität hatten (Karlsdottir, 2004, 47).

In einer großen prospektiven Multicenterstudie untersuchten Peeters et al. die akuten rektalen Nebenwirkungen von 336 Prostatakarzinompatienten (T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>) aus vier Krankenhäusern während dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie. Das Kollektiv wurde nach der Bestrahlungsdosis in zwei Studiengruppen aufgeteilt. In werktäglichen Fraktionen zu 2 Gy erhielt die eine Gruppe eine Gesamtdosis von 68 Gy, die andere eine Gesamtdosis von 78 Gy (68 Gy + 10 Gy Boost). Die Bestrahlung erfolgte bei allen Patienten ohne Rektumballonkatheter jedoch nach neoadjuvanter Hormontherapie. Die Erhebung der akuten rektalen Nebenwirkungen erfolgte einmal vor Therapiebeginn und dann wöchentlich während der Strahlenbehandlung. Dazu wurde hier ebenfalls der EORTC/RTOG-Score verwendet. Zur Erstellung der DVHs erfolgte die Konturierung der Rektumwand von der Tuberositas ischii bis zur unteren Grenze der Iliosakralgelenke. Die dazu verwendete Planungs-CT wurde in 3 mm dicken Schichten angefertigt. Der Analkanal wurde, wenn dieser nicht schon durch die oben genannte Rektumdefinition eingeschlossen war, separat konturiert und zum Rektum addiert. Somit war der Analkanal durch diese Definition des Rektums von Peeters et al. immer in alle rektalen Berechnungen mit eingeschlossen. Die Dosis-Volumen-Histogramme wurden aus den vier verschiedenen Kliniken in eine spezielle dosimetrische und volumetrische Datenbank transferiert und dann gemeinsam bearbeitet. In der Auswertung ergab sich, dass 155 Patienten (46 %) im Verlauf der Therapie akute rektale  $\geq$  Grad II Nebenwirkungen entwickelt hatten (Peeters, 2005, 1146). Davon klagten 24 Patienten über Grad III Nebenwirkungen (Peeters, 2005, 1146). Das Auftreten von akuten  $\geq$  Grad II Nebenwirkungen konnte bei fast allen Patienten innerhalb der ersten sieben Behandlungswochen (innerhalb von 68 Gy) beobachtet werden (Peeters, 2005, 1143). Daraus schlossen die Autoren, dass die zusätzliche 10 Gy-Boostbestrahlung in der 78 Gy-Gruppe, gegeben in der achten Woche, nicht zu einer größeren Inzidenz an akuten  $\geq$  Grad II Nebenwirkungen führt (Peeters, 2005, 1143-1144). Die Analyse der DVH-Parameter erfolgte deshalb auch nur bis 68 Gy statt 78 Gy (Peeters, 2005, 1144). Aufgrund multipler Testungen wurde  $p = 0,01$  als unterstes Signifikanzniveau definiert. In der univariaten Analyse zeigten folgende rektale DVH-Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit dem  $\geq$  Grad II Nebenwirkungen: die relativen Rektumwandvolumina, die  $\geq 50$  Gy,  $\geq 60$  Gy,

$\geq 65$  Gy erhielten, die relative Rektumlänge, die  $\geq 10$  Gy erhielt, die absoluten Rektumwandvolumina, die  $\geq 50$  Gy,  $\geq 60$  Gy,  $\geq 65$  Gy erhielten und die absoluten Rektumlängen, die  $\geq 10$  Gy,  $\geq 15$  Gy,  $\geq 20$  Gy erhielten (Peeters, 2005, 1146). In der ergänzenden multivariaten Regressionsanalyse ließ sich für die relativen Rektumwandvolumina, die  $\geq 30$  Gy,  $\geq 35$  Gy,  $\geq 65$  Gy erhielten, ein signifikanter Zusammenhang mit der akuten rektalen Toxizität beobachten (Peeters, 2005, 1146). Auch die absoluten Rektumwandvolumina, die  $\geq 30$  Gy,  $\geq 35$  Gy,  $\geq 60$  Gy,  $\geq 65$  Gy erhielten, wiesen in dieser Berechnung eine signifikante Korrelation mit der akuten Toxizität auf (Peeters, 2005, 1147). Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse erfolgte nicht getrennt nach Behandlungsgruppen sondern immer für das gesamte Patientenkollektiv. Auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde von Peeters et al. nicht eingegangen.

Das Auftreten von anorektalen Funktionsstörungen und rektaler Inkontinenz als akute oder chronische Folge der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms wurde in den vergangenen Jahren nur von sehr wenigen Arbeitsgruppen untersucht und dokumentiert. Eine Studie über akute anale Nebenwirkungen und ihre Korrelation mit den entsprechenden analen und rektalen DVH-Parametern wie sie in dieser Arbeit berechnet wurden findet sich in der aktuellen Literatur nicht. In einer prospektiven Studie untersuchten Yeoh et al. die akuten anorektalen Nebenwirkungen an einem sehr kleinen Kollektiv von 35 Prostatakarzinompatienten ( $T_1$ - $T_2$ ) vier bis sechs Wochen nach Therapieende. Das Patientenkollektiv wurde nach Gesamtdosis getrennt in zwei Behandlungsgruppen (18 Patienten mit 55 Gy, 17 Patienten mit 64 Gy) konventionell mit einer Drei- oder Vier-Felder-Technik in 2 Gy Fraktionen bestrahlt. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nur eingeschränkt zu werten, da hier noch zweidimensional geplant und bestrahlt wurde. Kein Patient erhielt neoadjuvant eine Hormontherapie. Auch ein Rektumballonkatheter wurde nicht eingesetzt. Die anorektalen Nebenwirkungen wurden an Hand eines Symptom-Scores ähnlich dem Kontinenzscore von Jorge und Wexner (siehe Abb. 8) erhoben. Die Stuhlfrequenz, das Auftreten von Stuhldrang und die rektale Inkontinenz wurden damit vor Therapiebeginn und vier bis sechs Wochen nach Strahlentherapieende dokumentiert. Während des Therapieverlaufs erhoben Yeoh et.al. keine Nebenwirkungen. Die Auswertung vier bis sechs Wochen nach Therapieende ergab für alle Patienten zusammen einen signifikanten Anstieg für den totalen Symptom-Scores ( $p < 0,01$ ), für das Symptom Stuhldrang ( $p < 0,01$ ) und für das Symptom rektale Inkontinenz ( $p < 0,01$ ) verglichen mit den prätherapeutischen Werten (Yeoh, 1998, 125). 13 Patienten (37 %) entwickelten erstmalig eine Stuhldrangsymptomatik, sieben Patienten (20 %) zeigten eine rektale Inkontinenz und acht Patienten (23 %) litten

unter Stuhldrang und rektaler Inkontinenz (Yeoh, 1998, 125). 13 Patienten (37 %) wiesen eine erhöhte Stuhlfrequenz auf (Yeoh, 1998, 125). Die Stuhlfrequenz pro Woche wiederum zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem totalen Symptom-Score ( $p < 0,001$ ), mit der rektalen Inkontinenz ( $p < 0,01$ ) und dem Stuhldrang ( $p < 0,01$ ) (Yeoh, 1998, 125). Die Stuhlkonsistenz blieb bei allen Patienten durch die Strahlentherapie unbeeinflusst (Yeoh, 1998, 125). Eine Auswertung getrennt nach den zwei Behandlungsgruppen erfolgte nicht. Dosis-Volumen-Histogramme des Analkanals konnten aufgrund der zweidimensionalen Bestrahlungsplanung nicht berechnet werden.

Der Zusammenhang der akuten rektalen Inkontinenz mit Dosis-Volumen-Parametern wurde bis jetzt von keinem Autor untersucht. Wenige Studien befassten sich bislang mit den Zusammenhängen von DVH-Parametern und der chronischen rektalen Inkontinenz bei einer Strahlentherapie im Beckenbereich (Vordermark, 2003, 210). In einer retrospektiven Studie fanden Vordermark et al. zum ersten Mal einen signifikanten analen DVH-Parameter, der einen Zusammenhang mit chronisch auftretender rektaler Inkontinenz aufwies.

Allen Studien zu eigen ist die Fülle an getesteten Parametern – in der Regel auf Basis einer einzigen prätherapeutischen CT-Untersuchung im Rahmen der Bestrahlungsplanung – so dass schon rein zufällig einige DVH-Parameter gefunden würden, die scheinbar eine Trennung in Risikogruppen erlauben. Deutlich wird auch, dass sich die trennenden Parameter in den Studien unterscheiden, so dass kein Parameter für die zuverlässige prätherapeutische Risikoeinstufung nutzen lässt. Dies mag zum einen an den unterschiedlichen Formen der Konturierung des vermeintlichen Risikoorgans Rektum liegen (gesamtes Rektum oder Rektumwand; unterschiedliche craniocaudale Grenzen zur Definition des Rektums, Einbeziehung des Analkanals, in der Regel keine Erfassung des Sphinkterapparates auch wenn die Kontinenz beurteilt wurde), zum anderen an der Momentaufnahme eines einzigen Planungs-CTs oder den unterschiedlichsten Bestrahlungstechniken und begleitenden Behandlungen. Die einzelnen Probleme, die bei der Auswertung der DVH bestehen, sollen im Nachfolgenden diskutiert werden.

## **5.2 Kritische Bewertung der Methoden**

### **5.2.1 Studiendesign**

Die Daten der vorliegenden Arbeit entstanden aus einer prospektiven Studie. In dieser wurden nicht nur Patientendaten während der laufenden Therapie, sondern bereits vor Strahlentherapiebeginn erhoben. Dadurch war es möglich, die bereits vorhandenen rektalen und analen Beschwerden vor Bestrahlungsbeginn von solchen, die durch die Therapie neu

aufgetreten waren, zu differenzieren. Die Patienten des Studienkollektivs wurden jedoch nicht mit einem einheitlichen Therapiekonzept behandelt. So fanden sich zwei Konzepte zur definitiven Radiotherapie und eines zur postoperativen Strahlenbehandlung. Die Patienten wurden teilweise mit, zum Teil auch ohne neoadjuvante Hormontherapie bestrahlt. Bei einem Großteil der Patienten wurde ein rektaler Ballonkatheter verwendet. Es gab je nach Behandlungskonzept verschiedene Einzel- und Gesamtdosen für Prostata oder Prostataloge. Auch in den oben genannten vergleichbaren aktuellen Studien (Storey, 2000, 636, Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144; Yeoh, 1998, 125) zeigten sich keine einheitlichen Bestrahlungskonzepte innerhalb der jeweiligen Studie und eine abweichende Verwendung von neoadjuvanter Hormontherapie und Rektumballonkatheter, die die Auswertung von Zusammenhängen zwischen DVH-Parametern und Nebenwirkungen beeinflussen dürften.

### **5.2.2 Patientenkollektiv**

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde der Verlauf von rektaler Toxizität und rektaler Inkontinenz während der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms von 110 Patienten verfolgt und detailliert dokumentiert. Das Patientenkollektiv teilte sich nach drei verschiedenen Therapiekonzepten auf: definitiv bis 70 Gy und definitiv bis 74 Gy mit Fraktionen von 2 Gy, sowie postoperativ bis 59,4 bzw. 64,8 Gy mit Fraktionen von 1,8 Gy. Durch die unterschiedlichen Gesamtdosen mussten für die Korrelation der DVH-Parameter mit den Scorewerten Patientengruppen mit etwa gleichen Gesamtdosen gebildet werden. Es entstanden in Anlehnung an die drei Therapiekonzepte drei Patientenuntergruppen, welche getrennt ausgewertet und beurteilt wurden. Die ursprüngliche Fallzahl von 110 Patienten reduzierte sich damit auf 61 (definitiv bis 70 Gy), 32 (additiv/adjuvant) und 17 (definitiv 74 Gy) Patienten. Eine Reduktion der Fallzahl hat ihrerseits wieder Auswirkungen auf die statistische Auswertung der Ergebnisse, da bei kleinen Fallzahlen signifikante Resultate nur bei sehr großen Unterschieden zu sehen sind. Zusätzlich ergaben sich in der vorliegenden Arbeit teilweise sehr weite 95 %-Konfidenzintervalle, d.h. große Streubereiche innerhalb denen die wahren Werte liegen können. In der kleinsten Patientenuntergruppe (definitive Patientengruppe 74 Gy) mit 17 Patienten könnte dies dazu geführt haben, dass keine signifikanten Korrelationen gefunden werden konnten.

Die gewonnenen Ergebnisse der einzelnen Patientenuntergruppen sind, wegen der unterschiedlichen Therapievorsetzungen, nur bedingt miteinander vergleichbar. Die erarbeiteten signifikanten Trennwerte einer jeden Gruppe gelten somit nur für Patienten, die

mit einem gleichen oder ähnlichen Therapiekonzept bestrahlt werden. Eine Übertragung auf Patienten mit anderen Therapiekonzepten ist nur bedingt möglich.

In den aktuellen Literaturstudien fanden sich entweder Untersuchungen zur rektalen Toxizität (Storey, 2000, 636, Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144) oder zur rektalen Inkontinenz (Yeoh, 1998, 125, Vordermark, 2003, 210). Eine kombinierte Untersuchung wurde bisher nicht durchgeführt. Die Patientenkollektive zeigten sich ähnlich heterogen mit unterschiedlichen Therapiekonzepten und kleineren Untergruppen bei der Auswertung der Ergebnisse. Die Ergebnisse dieser Studien müssen somit ebenso kritisch interpretiert werden.

### **5.2.3 Scores**

Zur Erhebung der Nebenwirkungen wurden der aus Erfahrungswerten unserer Klinik bestehende rektale Toxizitätsscore und der nicht an einer gesunden Vergleichspopulation validierte rektale Kontinenzscore nach Jorge und Wexner verwendet. Die Scores wurden, nach ausführlicher Erläuterung, von den Patienten selbst ausgefüllt. Dies hatte den Vorteil, dass es bei der Dokumentation der Symptome zu keiner Beeinflussung durch eine Fremdbeurteilung des Untersuchers kam. In einer Untersuchung von Goldner et. al. zeigte sich, dass die Beurteilung der akuten Nebenwirkungen während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms durch den Arzt alleine zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Grad 0-II Nebenwirkungen führt (Goldner, 2003, 325). Die vergleichende Literatur (Storey, 2000, 636, Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144) verwendete bis auf Yeoh et al (Yeoh, 1998, 125) den EORTC/RTOG-Score (siehe Abb.2) zur Dokumentation der akuten Nebenwirkungen. Yeoh et al verwendeten einen Symptom-score der mit dem Aufbau der Jorge und Wexner – Scores vergleichbar ist. Der EORTC/RTOG-Score gilt als standardisiertes Instrument zur Erhebung von Nebenwirkungen. Die Ergebnisse aus dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Scores sind darauf gut zu übertragen und damit zu vergleichen.

Für die meisten Patienten bestand keine Schwierigkeit in der Beantwortung der Fragen und der Einschätzung ihrer Symptome. Nur wenige Patienten (5 %) bedurften, bedingt durch Verständnisschwierigkeiten der verwendeten Fachbegriffe, der Hilfestellung des Untersuchers zur Ermittlung des für sie zutreffenden Schweregrads an Nebenwirkungen. Dennoch wurden nicht alle Fragebögen, die die Scores beinhalteten, vollständig ausgefüllt und zurückgegeben. Bei jedem Erhebungszeitpunkt gab es Fragebögen, die gar nicht oder lückenhaft ausgefüllt wurden. Nur einige der fehlenden Scores konnten durch Telefonate ergänzt werden. Die restlichen fehlenden Informationen konnten nicht mehr erhoben und somit der Gesamtscore des rektalen Toxizitätsscores oder des Kontinenzscores nicht ermittelt werden. Somit fehlten über die zwei Erhebungszeitpunkte (0 Gy und 60 Gy) in der definitiven Gruppe 70 Gy die

kompletten Scorewerte von acht Patienten, in der definitiven Gruppe 74 Gy die kompletten Scorewerte von fünf Patienten und in der additiven/adjuvanten Gruppe die kompletten Scorewerte von zehn Patienten. Über die genaue Ausführung der Erhebung von Nebenwirkungen wurden in den hier verwendeten vergleichenden Studien keine näheren Einzelheiten oder Probleme angegeben.

#### **5.2.4 Konturierung der Organe**

Die Definition von Analkanal, Rektum und Sigmoid sind chirurgische Einteilungen, die auf der CT-Aufnahme nicht eindeutig zu erkennen sind. In dieser Arbeit wurden aus diesem Grund eigene Organdefinitionen verwendet. Der Analkanal wurde vom erkennbaren Analrand bis eine Schicht vor einem deutlich erkennbaren Rektumlumen gezeichnet. Von dort bis eine Schicht vor der ersten Sigmoidschlinge erstreckt sich das hier definierte Rektum. Da in einigen Studien argumentiert wird, dass nicht der Inhalt des Rektums, sondern die Wand des Organs ausschlaggebend ist für die rektale Toxizität (Boersma, 1998, 83-92; Hartford, 1996, 721-730), wurde die Rektumwand auf der gleichen Länge wie das gesamte Rektum ebenfalls mitkonturiert. Zur Konturierung wurde nur die eine CT-Aufnahme herangezogen, die zur Bestrahlungsplanung erstellt wurde. Auch die oben genannten aktuellen Studien (Storey, 2000, 636, Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144) verwendeten jeweils nur eine Einzige CT. Die dadurch gewonnenen „Volumes of interest“ stellen deshalb nicht nur in der vorliegenden Arbeit, sondern auch in der vergleichbaren Literatur eine Annäherung an die realen Volumina der Risikoorgane dar. Besonders das Rektumvolumen und dadurch auch die Wanddicke unterliegen Änderungen von Tag zu Tag. Durch ein stark gefülltes Rektum könnte das tatsächlich bestrahlte Rektumvolumen überschätzt, durch ein leeres Rektum evtl. unterschätzt werden. Auch die Ausmaße der Rektumwand zeigen sich bei stark mit Faeces oder Luft gefüllter Rektumampulle sehr variabel und die Abgrenzbarkeit zum Rektuminhalt ist oft erschwert. Suppositorien oder Einläufe wurden vor der CT-Aufnahme ebenso wenig wie vor den jeweiligen Behandlungen angewandt. Der Rektumballonkatheter, welcher bei den definitiv behandelten Patienten zur Anwendung kam, konnte als Leitstruktur bei der Erstellung der Organkonturen genutzt werden. Besonders die Kontur der Rektumwand konnte durch das vom Ballon erzeugte gleichmäßig weite und übersichtliche Lumen genauer gezeichnet werden. Der Einfluss einer Totalendoprothese des Hüftgelenks erschwerte bei zwei Patienten die Konturierung. Durch Veränderungen der Kontrasteinstellungen im Helax-System konnten diese jedoch eben so genau wie bei den restlichen Patienten ermittelt werden. Die gesamte Konturierung aller Volumina erfolgte durch den gleichen Untersucher. Interindividuelle Zeichenfehler bei der Erstellung der Konturierungen können dadurch

vernachlässigt werden. Denn diese können speziell bei der Konturierung des Rektums starke Einflüsse auf die errechneten DVHs haben (Fiorino, 2002, 254-255). Eventuelle untersucherspezifische Zeichenfehler oder Eigenheiten würden sich als systematischer Fehler durch die gesamte Arbeit ziehen und die Ergebnisse einheitlich beeinflussen. Durch die Einschränkungen des Helax-Systems konnte die Rektumwand nur mit einer kleinen Lücke gezeichnet werden, die ein Stückchen des Volumens der Rektumwand ausspart. Um keine bestimmte Wandregion bei den Berechnungen zu vernachlässigen, wurde die Lücke bei jedem Patienten in jeder einzelnen Schicht an eine andere Stelle positioniert.

Die Grenzen des Analkanals sind in einer CT-Aufnahme nicht immer eindeutig. Die hier verwendete Definition stellt eine Möglichkeit der individuellen Analkanalkonturierung dar. Es wurde keine, wie z.B. in den Arbeiten von Mavroidis et al. und al-Abany et al., vorher für alle Patienten gleich definierte Analkanallänge verwendet (Mavroidis, 2005, 295; al-Abany, 2005, 1038). Jeder Anakanal wurde entsprechend seiner in der CT sichtbaren Länge konturiert. Vom Analrand bis zum ersten sichtbaren Lumen fand sich eine mediane Länge von 3,5 cm (2-4,5 cm) für die Patienten mit definitiver Bestrahlung und 4 cm (2-5 cm) für die postoperative Gruppe. Unsicherheiten herrschen immer noch darüber, welche andere Strukturen im oder um den Anakanal als „Risikoorgane“ für rektale Inkontinenz zu werten sind. Nicht nur die Strukturen des Analkanals und seine Sphinkteren, sondern auch die Beckenbodenmuskulatur und der M. levator ani sind an der Kontinenzhaltung beteiligt. Diese Muskeln sowie im Besonderen auch die Gefäß- und Nervenversorgung des gesamten Muskelapparats in dieser Region wurde nicht in die Dosis-Volumen-Analyse mit einbezogen. Dies könnte einen der Gründe darstellen, weshalb kein DVH-Parameter des Analkanals signifikant zwischen geringer und mäßiger bis stärkerer Inkontinenz trennte.

### **5.2.5 Reproduzierbarkeit der Organlage**

Ein besonderes Interesse liegt bei jeder Fraktion der Strahlenbehandlung in der Reproduzierbarkeit der Organlage. Hier kommen vor allem die Lageveränderungen von Rektum, Rektumwand und Anakanal zum tragen. Diese Hohlgane erschweren es durch ihre ständig wechselnden Füllungszustände, die gleiche Volumengröße bei jeder Strahlenbehandlung beizubehalten. Die Konturierung in der Planungs-CT stellt nur eine Momentaufnahme der Organlage dar. Bei den meisten Bestrahlungsplanungen (Storey, 2000, 636; Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144), wie auch bei den hier untersuchten Patienten, liegt nur eine CT-Aufnahme als Grundlage der Bestrahlungsplanung vor. Dies führt dazu, dass die Organbewegungen und die veränderten Füllungszustände nicht in der Planung berücksichtigt werden können. Dies kann sich entweder in einer Unterdosierung des Tumors



oder einer Überdosierung des angrenzenden Normalgewebes auswirken (Melian, 1997, 74). Das Rektum zeigte in einer Untersuchung von Melian et al., in der vier CT-Aufnahmen gemacht wurden, Volumenschwankungen von Aufnahme zu Aufnahme. Diese Schwankungen beeinflussten auch die Dosisverteilungen in der Rektumwand. Der Prozentsatz der verordneten Gesamtdosis, die mindestens 30 % der Rektumwand erhielt, differierte hier zwischen 5 % (in der Planung) und 32 % in einer der vier folgenden CT-Aufnahmen (Melian, 1997, 76). Nach Wachter et al. führen bereits kleine Veränderungen der Wanddicke zu großen Volumenschwankungen der Rektumwand und die Reproduzierbarkeit wird dadurch herabgesetzt (Wachter, 2001, 68-69).

Durch Verwendung eines Rektumballonkatheters bei den definitiv bestrahlten Patienten in der vorliegenden Arbeit konnten die Lageänderungen der Prostata bedingt durch Volumenschwankungen des Rektums minimiert werden. Diese Reduktion der Prostatabeweglichkeit verringert einerseits die Beweglichkeit der Rektumvorderwand und andererseits die Strahlendosis an der Rektumhinterwand (Gerstner, 1999, 237-238; Wachter, 2002, 98-100). In den oben aufgeführten vergleichbaren Studien der Literatur wurde nie ein Rektumballon eingesetzt. Die Möglichkeit der Rektumschonung wurde hier bei keinem Patienten verwendet (Storey, 2000, 636; Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144; Yeoh 1998, 125).

### **5.2.6 Bestrahlungspläne und Strahlenbiologie**

Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der angegebenen aktuellen Literatur (Storey, 2000, 636; Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144; Yeoh 1998, 125) wurden bei der Berechnung der DVH-Parameter die vorhandenen Bestrahlungspläne eines jeden Patienten einfach addiert. Somit entstand ein addierter Plan, der die Unterschiede einzelner Pläne z.B. die Wahl der Sequenz bei der Bestrahlung verschiedener Zielvolumina (Behandlung eines großen Planungsvolumens; Boostbestrahlung) oder Modifikationen der Fraktionierung nicht berücksichtigt. Für die Berechnung der DVH-Parameter und die Erstellung etwaiger Grenzparameter konnten somit die individuellen Unterschiede der einzelnen Pläne hinsichtlich der Dosisbelastung der Risikoorgane nicht detailliert berücksichtigt werden, vor allem nicht unter den wesentlichen strahlenbiologischen Gesichtspunkten der Fraktionierung. Die Erfassung eines wesentlichen Anteils des Rektums bis zu höheren Gesamtdosen hat eine andere Bedeutung, wenn diese mit niedrigen Einzeldosen (z.B. 1,6 Gy) über den gesamten Zeitraum der Therapie oder innerhalb einer kürzeren Zeit (z.B. nur während der Strahlenbehandlung des ersten Zielvolumens) mit vergleichsweise höheren Einzeldosen (z.B.

2,0 Gy) erfolgte. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse und Diskussionen aller aktuellen Beiträge zum Stellenwert von DVH-Parametern zu sehen.

Weder in der vorliegenden Arbeit noch in der aktuellen Literatur (Storey, 2000, 636; Karlsdottir, 2004, 46; Peeters, 2005, 1144; Yeoh 1998, 125) wurden diese strahlenbiologischen Aspekte bei der Berechnung der Bedeutung der DVH-Parameter für die Prognose der rektalen und analen Nebenwirkungen berücksichtigt. Ob diese Überlegungen bei der insgesamt geringen Rate an Nebenwirkungen eine wesentliche Relevanz besitzen, muss leider offen bleiben. Vor allem für die Entstehung akuter Folgen dürfte der Einfluss der Fraktionierung gering sein. Sie könnten jedoch eher zu einer Unterschätzung der Bedeutung der DVH-Parameter gerade hinsichtlich später chronischer Nebenwirkungen führen, da vor allem diese Effekte durch die Höhe der Einzeldosis und das Fraktionierungsschemas maßgeblich beeinflusst werden. Für die Korrelation chronischer radiogener Effekte mit DVH-Parametern sollte dieser Faktor – Höhe der Einzeldosis – eingerechnet werden.

### **5.2.7 DVH**

Die Analyse der kumulativen DVHs erfolgte nach einer vielfach angewandten Methode zur Auswertung rektaler und analer Dosis-Volumen-Histogramme. Dies ist die Bestimmung einzelner Volumenfraktionen, d.h. die Bestimmung der Anteile des Rektums, der Rektumwand oder des Analkanals, die einen bestimmten Mindestanteil der Gesamtdosis erhalten haben. Die Werte können hierbei sowohl in absoluten Zahlen (Dosis in Gy, Volumen in cm<sup>3</sup>) als auch in Prozent der Gesamtdosis bzw. des Gesamtvolumens angegeben werden (Lebesque, 1995, 1109-1119; Hartford, 1996, 721-730; Tait, 1997, 121-129).

Für jedes der 330 generierten DVHs wurden die Minimaldosis, die Maximaldosis, die mittlere Dosis, die mediane Dosis und das Gesamtvolumen des Organs berechnet. Des Weiteren wurden die relativen Volumina, die mehr als 35 Gy, 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy oder 74 Gy erhielten, und die absoluten Volumina, die mehr als 35 Gy, 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy, 74 Gy erhielten, je nach Patientengruppe erstellt. Die Analyse erfolgte, angelehnt an Vordermark et al. (Vordermark, 2003, 211), nur für diese vorher ausgewählten Punkte auf der Kurve, nicht wie in anderen Arbeiten in 0.5 oder 1 Gy Intervallen für den gesamten Dosisbereich (al-Abany, 2005, 1036, Karlsdottis, 2004, 47). Die Auswahl der Punkte erfolgte nach der Erkenntnis aus früheren Untersuchungen, in denen Trennwerte für akute rektale Toxizität besonders ab Dosen  $\geq 35$  Gy in einem bestimmten Rektumvolumen gefunden werden konnten (Nuyttens, 2002, 211; Karlsdottir, 2004, 47; Storey, 2000, 638). Auch für die rektale Inkontinenz berichteten al-Abany et al. und Marvoidis et al. in ihren Untersuchungen von ähnlichen Zusammenhängen für die höheren Bestrahlungsdosen, die auf ein bestimmtes

Analvolumen gerichtet sind (al-Abany, 2005, 1036; Mavroidis, 2005, 295). Die Berechnung von verschiedenen Flächen unter den DVH-Kurven wurde nicht wie bei Wachter et al. (Wachter, 2001, 68) zur Erarbeitung von Trennwerten für die akute rektale Toxizität und Inkontinenz verwendet. Ein Vorteil dieser Methode konnte bis jetzt noch nicht herausgestellt werden. Die Untersuchung von Storey et al. erfolgte nur für die hohen Dosisbereiche (60 Gy; 70 Gy) (Storey, 2000, 638). Peeters et al. vernachlässigten hingegen den Hochdosisbereich von 68 Gy bis 78 Gy vollständig (Peeters, 2005, 1144). In der Literatur zeigt sich somit eine starke Uneinheitlichkeit in Bezug auf die relevanten Dosisbereiche innerhalb deren man die Nebenwirkungen am effektivsten erfassen und berechnen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde durch die 5-Gy-Schritte versucht, ein möglichst großes relevantes Spektrum abzudecken.

Bei der Erarbeitung von signifikanten Dosis-Volumen-Parametern fanden sich Trennwerte vor allem unter den relativen Volumina, die mit einer bestimmten Dosis bestrahlt wurden. Diese Trennwerte sollen signifikant zwischen geringer und mäßiger bis stärkerer Toxizität/Inkontinenz unterscheiden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, wie diese relativen Parameter von ihrer Wertigkeit einzuordnen sind. Relative Volumenangaben variieren, im Gegensatz zu absoluten Zahlen, mit der Gesamtgröße des Organs. Durch die interindividuellen Unterschiede bei der Organgröße verändert sich die Größe des relativen Volumens, das mit einer bestimmten Dosis bestrahlt wird, umgekehrt proportional zur Organgröße nach oben oder nach unten. So ergibt sich für jeden Patienten ein eigener Trennwert je nach Rektum- oder Analkanalgröße. Bei Peeters et al zeigten sich Signifikanzen sowohl für absolute als auch für relative Volumina (Peeters, 2005 1146). Es ist jedoch zu bemerken, dass hier ein wesentlich größeres Studienkollektiv verwendet wurde. Storey et al fanden hingegen überhaupt keine signifikanten Zusammenhänge mit DVH-Parametern (Storey, 2000, 638). Des Weiteren ist zu sagen, dass durch die geringe Rate schwerer Nebenwirkungen keine DVH-Parameter ermittelbar sind, die eine sichere Trennung zwischen schweren Grad III oder IV Nebenwirkungen und einer geringen Ausprägung der Symptomatik erlauben. Dies zeigt sich auch in der Vergleichsliteratur, in der in der Regel auch nur Grad I und II Nebenwirkungen beschrieben sind.

### **5.3 Implikation und Ausblick für die Klinik**

In der vorliegenden Arbeit findet sich für das gesamte untersuchte Patientenkollektiv ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,001$ ) der akuten rektalen Toxizität während der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Es zeigen sich aber

wie auch in der vergleichenden aktuellen Literatur nur milde Grad I und II Nebenwirkungen. Höhere Grade an Nebenwirkungen konnten nicht gefunden werden. Bei der Auswertung konnten für zwei von drei Behandlungsgruppen signifikante rektale DVH-Parameter dargestellt werden, die im Hinblick auf die Vorhersage akuter Nebenwirkungen nur sehr eingeschränkt verwendbar sind: sie wurden auf der Basis eines einzigen Planungs-CT erstellt, unterscheiden sich von den prognostisch relevanten DVH-Parametern in der Literatur, und wurden nicht prospektiv überprüft.

Im klinischen Alltag ist deshalb eine Verwendung dieser erarbeiteten Trennwerte als Entscheidungshilfe bei der Erstellung von Bestrahlungsplanungen und der Evaluierung von DVHs schwierig. Eine deutliche Überschreitung der erarbeiteten Trennwerte erhöht möglicherweise die Wahrscheinlichkeit der Entstehung akuter rektaler Nebenwirkungen. Dies würde nahe legen, dass eine Reduktion der Dosis unter die hier berechneten Trennmarken zu einer Verminderung der rektalen Beschwerden in der klinischen Praxis führen kann. Man muss jedoch betonen, dass es sich hier um bereits sehr geringgradige akute Nebenwirkungen handelt und die hier signifikanten Trennwerte nicht ohne weiteres auf andere Behandlungsgruppen übertragen werden können.

Festzuhalten ist, dass die DVH-Parameter der Rektumwand, keine bessere Trennung erlauben als die des gesamten Rektums, so dass auf die aufwändigere Konturierung der Rektumwand verzichtet werden kann.

Im Weiteren soll noch der Zusammenhang von akuten und chronischen rektalen Nebenwirkungen näher beleuchtet werden. Bereits Koper et al. versuchten einen Zusammenhang zwischen der Entstehung akuter und späterer, chronischer Nebenwirkungen herzustellen. Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akuter und chronischer rektaler Toxizität ( $p = 0,0008$ ) und von akuter analer und chronischer rektaler Toxizität ( $p = 0,003$ ). In einem Zwei-Jahres-Follow-up fanden sich insbesondere bei Patienten mit akuten rektalen Nebenwirkungen auch späte Nebenwirkungen am Rektum (Koper, 2004, 4). Erklärt wird dies durch die „Consequential Late Damage Theory“. Das Auftreten akuter anorektaler Nebenwirkungen wird damit von Koper et al. als prädiktiver Faktor für das Auftreten von chronischen Nebenwirkungen angesehen (Koper, 2004, 7). Im Rahmen der laufenden prospektiven Studie, die auch die Grundlage dieser Arbeit darstellt, könnten die Zusammenhänge näher untersucht werden. Mit den Ergebnissen der weiteren Erhebungen ein, zwei und fünf Jahre nach Ende der Strahlenbehandlung könnte der prädiktive Charakter der akuten rektalen Toxizität auf die Entstehung von chronischen rektalen Nebenwirkungen in dem in dieser Arbeit verwendeten Patientenkollektiv überprüft werden.

Auch für die geringgradige rektale Inkontinenz lag in der hier vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Inkontinenzanstieg ( $p < 0,001$ ) während des Therapieverlaufs der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms vor. Dies unterstreicht, dass die akute rektale Inkontinenz als Nebenwirkung der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms angegeben werden und im Aufklärungsgespräch angesprochen werden sollte. Es muss aber an selber Stelle auch betont werden, dass es sich hier ausschließlich um Grad I Nebenwirkungen handelt. Anale DVH-Parameter, die signifikant Patienten mit milder rektaler Inkontinenz von Patienten ohne dieses Symptom unterscheiden, konnten in keiner der drei Behandlungsgruppen gefunden werden. Es muss jedoch auch hier betont werden, dass für die Erstellung dieser Trennparameter dieselben Voraussetzungen wie für die rektale Toxizität galten. Auch hier wurde durch eine einzige CT nur eine Momentaufnahme bearbeitet. Für den klinischen Alltag bleibt deshalb die Frage nach Grenzwerten für die Dosis im Bereich des Analkanals und ihr Nutzen weiter offen.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Zusammenhänge zwischen den akuten rektalen und analen Nebenwirkungen und den DVH-Parametern des Rektums, der Rektumwand und des Analkanals während einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zu prüfen. Dazu wurden prospektiv 110 Patienten (61 definitiv 70 Gy, 17 definitiv 74 Gy, 32 additiv/adjuvant) untersucht. Für das gesamte Patientenkollektiv ergab sich während der Behandlung ein signifikanter Anstieg der akuten rektalen Toxizität ( $p = 0,001$ ) und akuten rektalen Inkontinenz ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten. Es wurden jedoch nur geringgradige Nebenwirkungen verzeichnet. Starke rektale Beschwerden oder schwere rektale Inkontinenz traten nicht auf. Die maximalen Scorewerte wurden von keinem Patienten auch nur annähernd erreicht. Bei der in drei Behandlungsgruppen (postoperativ, definitiv 70 Gy, definitiv 74 Gy) getrennten Analyse des Zusammenhangs zwischen rektaler Toxizität und den rektalen Parametern der Dosis-Volumen-Histogramme der Planungs-CT ergaben in zwei von drei Behandlungsgruppen (postoperativ, definitiv 70 Gy) einige signifikante DVH-Trennparameter. Bei Überschreitung dieser Trennparameter zeigte sich für die einzelnen Patientengruppen ein signifikant höheres Risiko eine rektale Toxizität zu entwickeln. Auch die Analyse des Zusammenhangs von rektaler Inkontinenz und den analen DVH-Parametern der Planungs-CT erfolgte getrennt in drei Behandlungsgruppen (postoperativ, definitiv 70 Gy, definitiv 74 Gy). Es fanden sich jedoch in keiner Patientengruppe signifikante Trennwerte, die bei Überschreitung eine erhöhte Inkontinenzrate aufzeigen könnten. Nur bei der Korrelation des Kontinenzscores mit den DVH-Parametern der Rektumwand erwiesen sich in der additiven/adjuvanten Gruppe zwei Parameter als signifikante Trennwerte.

Die hier erarbeiteten rektalen Trennwerte könnten im klinischen Alltag einen Anhalt und eine mögliche Entscheidungshilfe bei der Erstellung und Auswahl von Behandlungsplänen liefern. Da sich in Auswertungen anderer radioonkologischer Zentren unterschiedlichste DVH-Parameter als prognostisch relevant erwiesen, erscheint eine abschließende Beurteilung des Zusammenhangs von analen DVH-Parametern und der rektalen Inkontinenz mit den bisherigen Ergebnissen nicht möglich. Für die rektale Inkontinenz scheint jedoch nicht allein die Dosis im Bereich des Analkanals verantwortlich zu sein. Die Frage nach anderen dosisrelevanten Strukturen für die rektale Inkontinenz muss somit noch geklärt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adolfsson J, Steinbeck G., Hedlung PO.  
Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer: actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series.  
Urology, 50, 1997, 722-726.
2. al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, Lind B, Mavroidis P, Wersall P, Lind H, Qvanta E, Steineck G.  
Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61, 2005, 1035-1044.
3. Aydemir Ü, Hölzel D.  
Inzidenz und Mortalität, prognostische Faktoren und Survival.  
In: „Manual Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Urogenitale Tumoren.“  
Tumorzentrum München.  
W. Zuckschwerdt Verlag München.  
München 2003, 3. Auflage, 167-172.
4. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, Velde A, Lebesque JV.  
Estimation of the incidence of late bladder and rectum complication after high-dose conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 41, 1998, 83-92.
5. Breul J, Zimmermann FB, Dettmar P, Paul R  
Prostatakarzinom  
In: „Manual Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Urogenitale Tumoren.“  
Tumorzentrum München.  
W. Zuckschwerdt Verlag München.  
München 2003, 3. Auflage, 1-34.
6. Dale E, Olsen DR, Fossa SD.  
Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after

- prostate conformal radiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 43, 1999, 385-391.
7. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A.  
Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.  
Lancet, 353, 1999, 267-272.
  8. Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Sanchez-Nieto B, Dearnaley DP.  
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, 2001, 473-480.
  9. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, Foppiano F, Magli A, Piazzolla A.  
Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions.  
Radiother Oncol, 64, 2002, 1-12.
  10. Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Potter R.  
Die Bedeutung des Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Bestrahlung des Prostatatkarzinoms.  
Strahlenther Onkol, 175, 1999, 232-238.
  11. Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, Dieckmann K, Janda M, Potter R.  
Acute side effects during 3-D-planned conformal radiotherapy of prostate cancer. Differences between patient's self-reported questionnaire and the corresponding doctor's report.  
Strahlenther Onkol, 179, 2003, 320-327.
  12. Halperin EC, Fraser RW, Hughes J.  
The management of clinically localized prostate cancer. A summary of the Consensus Statement of the National Institutes of Health.  
N C Med J, 49, 1988, 75-79.
  13. Hanks GE.  
Radical prostatectomy or radiation therapy for early prostate cancer. Two roads to the same end.  
Cancer, 61, 1988, 2153-2160.



14. Hartford AC, Niemierko A, Adams JA, Urie MM, Shipley WU.  
Conformal irradiation of the prostate: estimating long - term rectal bleeding risk using dose-volume histograms.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 36, 1996, 721-730.
15. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA, Ling CC.  
Late rectal Bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose - volume histograms.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49, 2001, 685-698.
16. Jorge JM, Wexner SD, James K, Nogueras JJ, Jagelman DG.  
Recovery of anal sphincter function after the ileoanal reservoir procedure in patients over the age of fifty.  
Dis Colon Rectum 37, 1994, 1002-1005.
17. Jorge JM, Wexner SD.  
Etiology and Management of Fecal Incontinence.  
Dis Colon Rectum, 1993, 77-97.
18. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel - Larsen T, Dahl O.  
Acute morbidity related to treatment volume during 3D - conformal radiation therapy for prostate cancer.  
Radiat Ther Oncol, 71, 2004, 43-53.
19. Koper PC, Jansen J, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, Levendag PC.  
Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial.  
Radiother Oncol, 73, 2004, 1-9.
20. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA.  
Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or =10).  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60, 2001, 621-625.
21. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F  
Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37, 1997, 247-252.

22. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes APG, Touw A, Shouman T, van Herk M.  
Variation in volumes, dose - volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 33, 1995, 1109 - 1119.
23. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR.  
Long-term morbidity and quality of life in patients with localised prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 43, 1999, 735-743.
24. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, Ziaja EL, Brabbins DS, Vicini FA.  
A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution.  
Cancer, 88, 2000, 425-432.
25. Mavroidis P, Al-Abany M, Helgason AR, Agren Cronqvist AK, Wersall P, Lind H, Qvanta E, Theodorou K, Kappas C, Lind BK, Steineck G, Brahme A.  
Dose-Response Relations for Anal Sphincter Regarding Fecal Leakage and Blood or Phlegm in Stools after Radiotherapy for Prostate Cancer Radiobiological Study of 65 Consecutive Patients.  
Strahlenther Onkol, 181, 2005, 293-306.
26. Melian E, Mageras GS, Fuks Z, Leibel SA, Niehaus A, Lorant H, Zelefsky M, Baldwin B, Kutcher GJ.  
Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 38, 1997, 73-81.
27. Muanza TM, Albert PS, Smith S, Godette D, Crouse NS, Cooley-Zgela T, Sciuto L, Camphausen K, Coleman CN, Menard C.  
Comparing measures of acute bowel toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62, 2005, 1316-1321.
28. Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT 3rd.  
Dose - volume relationship for acute side effects during high dose conformal

- radiotherapy for prostate cancer.  
Radiat Ther Oncol, 64, 2002, 209-214.
29. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Slot A, Tabak H, Koper PC, Lebesque JV.  
Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63, 2005, 1142-1152.
30. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA.  
Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 2000, 629-637.
31. Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE.  
Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA  $\leq$  10 ng/ml prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 2000, 649-654.
32. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, Chevillet JC, Ferrigni RG, Schild SE.  
Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer.  
J Urol, 163, 2000, 845-850.
33. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I.  
Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 53, 2002, 1097-1105.
34. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Standford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC.  
Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study.  
J Natl Cancer Inst, 92, 2000, 1582-1592.
35. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D.  
Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials.  
J Urol, 161, 1999, 864-868.

36. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), (2006).  
RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema.  
<http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html>  
Stand: 23.2.2006.
37. Siegsmund M, (2000).  
Epidemiologie und Diagnostik des Prostatakarzinoms.  
Urologische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Fakultät für Klinische Medizin  
der Universität Heidelberg.  
<http://66.249.93.104/search?q=cache:G0dj9FKFHVkJ:www.dkfz.de/tzhdma/texte/tzmahe2000g.doc+Pr%C3%A4valenz+des+latent+Prostatakarzinoms&hl=de>  
Stand: 2.1.2006.
38. Skoda M, (1997).  
Sterbefälle aufgrund urogenitaler Tumoren. Prostatakarzinom - ICD 185.  
Deutsche Krebsgesellschaft. Deutsche Krebshilfe. TZM.  
<http://www.krebsinfo.de/ki/daten/prostata/tt0.html>  
Stand: 2.9.2003
39. Stokes SH.  
Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma  
of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided  
radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 2000, 129-136.
40. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I.  
Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary  
results of a randomized trial.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48, 2000, 635-642.
41. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, Mayles WP,  
Yarnold JR.  
Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus  
conventional treatment.  
Radiother Oncol, 42, 1997, 121-136.
42. Tumorregister München, (2006).  
An bösartigen Neubildungen erkrankte Personen je 100.000 der Bevölkerung.  
Inzidenzrate 2001. Stadt München.  
Tumorregister München.

[http://www.tumor-register-muenchen.de/epi/r27\\_162m2001.pdf](http://www.tumor-register-muenchen.de/epi/r27_162m2001.pdf)

Stand: 23.2.2006.

43. Vordermark D, Schwab M, Flentje M, Sailer M, Kolbl O.  
Chronic fatigue after radiotherapy for carcinoma of the prostate: correlation with anorectal and genitourinary function.  
Radiother Oncol, 62, 2002, 293-297.
44. Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R, Sailer M, Flenie M, Koelbl O.  
Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate.  
Radiother Oncol, 69, 2003, 209-214.
45. Wachter S, Gerstner N, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Potter R.  
The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose - volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer.  
Int Radiat Oncol Biol Phys, 52, 2002, 91-100.
46. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R.  
Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors.  
Radiother Oncol, 59, 2001, 65-70.
47. Wachter S, Wachter-Gerstner N, Zimmermann F, Geinitz H, Goldner G., Glocker S, Feldman HJ, Becker G, Bamberg M, Molls M, Pötter R.  
Acute toxicity in 260 patients with localized prostate cancer treated within a prospective multicenter phase-II trial with combined 3-D conformal therapy (CRT) up to 74Gy  $\pm$  neoadjuvant hormonal therapy (HT).  
In: Progress in Radio-Oncology VII.  
KogelnikHD, Lukas P, Sedlmayr F.  
Monduzzi Editore, International Proceedings Devision.  
Bologna, 2002, 1.Auflage, 231-236.
48. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LM.  
Prostata.  
In: TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LM.

- Springer Medizin Verlag.  
Heidelberg, 2005, 5. Auflage, 283-291.
49. Woel R, Beard C, Chen MH, Hurwitz M, Loffredo M, McMahon E, Ching J, Lopes L, D'Amico AV.  
Acute gastrointestinal, genitourinary, and dermatological toxicity during dose-escalated 3D-conformal radiation therapy (3DCRT) using an intrarectal balloon for prostate gland localization and immobilization.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 2005, 392-396.
50. Yeoh EK, Russo A, Botten R, Fraser R, Roos D, Penniment M, Borg M, Sun WM.  
Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function.  
*Gut*, 43, 1998, 123 - 127.
51. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z.  
Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41, 1998, 491-500.

## 8. Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Abbildungen

<b>Abbildung 1</b>	TNM-Klassifikation	6
<b>Abbildung 2</b>	EORTC/RTOG-Score: Allgemeine Einteilung von Nebenwirkungen	9
<b>Abbildung 3</b>	Therapieprotokoll und Studiendesign: "München-Wien-Protokoll"	12
<b>Abbildung 4</b>	Bestrahlungstechniken	13
<b>Abbildung 5</b>	Rektumkonturierung	15
<b>Abbildung 6</b>	Beispiel-DVH des Rektums erstellt im Helax-TMS-System	16
<b>Abbildung 7</b>	Rektaler Toxizitätsscore	19
<b>Abbildung 8</b>	Kontinenzscore nach Jorge und Wexner	20

### 8.2 Tabellen

<b>Tabelle 1</b>	Nebenwirkungen	9
<b>Tabelle 2</b>	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	22
<b>Tabelle 3</b>	Toxizitätsscorewerte bei 0Gy und 60Gy	23
<b>Tabelle 4</b>	Signifikante DVH-Parameter des Rektums (additive/adjuvante Gruppe)	24
<b>Tabelle 5</b>	Verteilung in der additiven/adjuvanten Gruppe	25
<b>Tabelle 6</b>	Signifikante DVH-Parameter des Rektums (definitive Gruppe 64,8-70,2Gy)	25
<b>Tabelle 7</b>	Verteilung in der definitiven Gruppe	26
<b>Tabelle 8</b>	Signifikante DVH-Parameter der Rektumwand (definitive Gruppe 64,8-70,2 Gy)	27
<b>Tabelle 9</b>	Verteilung in der definitiven Gruppe(64,8-70,2 Gy)	27
<b>Tabelle 10</b>	Werte des Kontinenzscores bei 0Gy und 60Gy	28
<b>Tabelle 11</b>	Signifikante DVH-Parameter der Rektumwand (additive/adjuvante Gruppe)	29
<b>Tabelle 12</b>	Verteilung in der additiven/adjuvanten Gruppe	29

## 9. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Definition</b>
Add.	Additiv
Adj.	Adjuvant
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
Def.	Definitiv
$D_{\max}$	Maximaldosis
$D_{\text{mean}}$	Mittlere Dosis
$D_{\text{median}}$	Mediane Dosis
$D_{\min}$	Minimaldosis
$D_R$	Referenzdosis
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GTV	Gross Tumor Volume, sichtbarer Tumor
Gy	Gray
HT	Hormontherapie
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
LENT	Late Effects of Normal Tissue
$L_j$	Lebensjahr
MAX	Maximum
MEAN	Mittelwert
MEDIAN	Median
MIN	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
Neoadj.	Neoadjuvant
PET	Positronen Emissionstomographie
Prost	Prostata
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Rel. Vol.	Relatives Volumen
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Treatment Oncology Group
SBB	Samenblasenbasis
SOMA	Subjective, Objective, Management and Analytic
Stand dev	Standardabweichung
TEP	Total Endoprothese
UICC	Unio internationalis contra cancrum
VOI	Volume of Interest