

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München

**Nebenwirkungen der definitiven, konformalen, dreidimensionalen
Strahlentherapie des Prostatakarzinoms unter besonderer
Berücksichtigung der chronischen rektalen Blutabgänge**

Andreas Michael Schumertl

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. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.- Prof. Dr. G. Multhoff

Die Dissertation wurde am 15.02.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.06.2008
angenommen.

Gliederung

Titelblatt.....	S. 1
0. Gliederung.....	S. 2
1. Einleitung.....	S. 6
1.1. Epidemiologie.....	S. 6
1.2. Therapieverfahren.....	S. 6
1.2.1. Strahlentherapie.....	S. 6
1.2.1.1. Behandlungstechniken.....	S. 6
1.2.1.2. Perkutane Strahlentherapie.....	S. 6
1.2.1.3. Konformale Strahlentherapie.....	S. 7
1.2.1.4. Dosisescalation.....	S. 8
1.2.1.5. Neoadjuvante Hormontherapie.....	S. 9
1.2.1.6. Interne Immobilisation/ Rektumballonkatheter.....	S. 9
2. Problemstellung.....	S. 10
3. Material und Methoden.....	S. 11
3.1. Krankengut.....	S. 11
3.2. Technik und Behandlungskonzepte der Strahlentherapie.....	S. 11
3.2.1. Bestrahlungstechnik und Planungssysteme.....	S. 11
3.2.2. Dosisverschreibung und Zielvolumina.....	S. 13
3.3. Ablauf der Behandlung.....	S. 15
3.3.1. Symptomerhebung.....	S. 15
3.3.2. Staginguntersuchungen.....	S. 17
3.3.3. Planungs-CT (bzw. -MR) und Lagerung.....	S. 17
3.3.4. Konturierung und Planung am Rechner.....	S. 17
3.3.5. Simulation.....	S. 17
3.3.6. Durchführung der Bestrahlung.....	S. 18
3.3.7. Antihormonelle Therapie.....	S. 18
3.3.8. Nachsorge.....	S. 18
3.3.8.1. Nebenwirkungsdokumentation.....	S. 18
3.3.8.2. Posttherapeutische Rektoskopie.....	S. 18
3.4. Datensammlung.....	S. 18
3.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	S. 19
3.5.1. Begleiterkrankungen als Einflussfaktoren auf radiogene Nebenwirkungen.....	S. 19
3.5.2. Einteilungen und Abstufungen der Nebenwirkungen.....	S. 19
3.5.2.1. Allgemeines.....	S. 19
3.5.2.2. Akute vs. chronische Nebenwirkungen.....	S. 19
3.5.2.3. Einteilungen der Schweregrade rektaler Nebenwirkungen.....	S. 19
3.5.2.3.1. Rektale Blutabgänge.....	S. 19
3.5.2.3.2. Stuhlfrequenzerhöhungen.....	S. 20
3.5.2.3.3. Proktitis.....	S. 20
3.5.2.3.4. Akute intestinale Gesamtoxizität (CTCGI).....	S. 21
3.5.2.3.5. Chronische intestinale Gesamtoxizität (RTOGGI).....	S. 21
3.5.2.4. Einteilung der Schweregrade urologischer Nebenwirkungen.....	S. 21
3.5.2.4.1. Hämaturie.....	S. 21
3.5.2.4.2. Algurie.....	S. 22
3.5.2.4.3. Nykturie.....	S. 22
3.5.2.4.4. Pollakisurie.....	S. 22
3.5.2.4.5. Harnröhrenstenose.....	S. 23
3.5.2.4.6. Akute urologische Gesamtoxizität (CTCUro).....	S. 23

3.5.2.4.7. Chronische urologische Gesamttoxizität (RTOGUro).....	S. 23
3.5.2.5. Einteilungen der Schweregrade von radiogen induzierten Dermatitisden.	S. 23
3.6. Dateneingabe.....	S. 24
3.7. Gruppeneinteilungen und durchgeführte Analysen.....	S. 24
3.8. Datenverarbeitung/ Statistik.....	S. 24
4. Ergebnisse.....	S. 25
4.1. Subgruppen und Patientencharakteristika.....	S. 25
4.1.1. Alter.....	S. 25
4.1.2. Tumorstadien.....	S. 25
4.1.3. Tumordifferenzierungsgrad.....	S. 25
4.1.4. Zielvolumenkonzept.....	S. 25
4.1.5. Bestrahlungsdosis.....	S. 25
4.1.6. Hormontherapie.....	S. 25
4.1.7. Begleiterkrankungen (BE).....	S. 26
4.1.8. PSA-Wert vor Therapie (initialer PSA-Wert = iPSA).....	S. 27
4.1.9. Nachbeobachtungszeit.....	S. 27
4.2. Rezidive.....	S. 28
4.3. Sterbefälle.....	S. 28
4.4. Überprüfung der rektalen Strahlentoxizität anhand Rektoskopien.....	S. 28
4.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	S. 28
4.5.1. Akute rektale Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (Tabelle 19).....	S. 28
4.5.1.1. Akute rektale Blutabgänge (arB).....	S. 28
4.5.1.2. Akute Stuhlfrequenzerhöhung.....	S. 28
4.5.1.3. Akute Proktitis.....	S. 29
4.5.1.4. Akute intestinale Gesamttoxizität (CTCGI).....	S. 29
4.5.2. Akute urologische Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (CTCUro) (Tabelle 28).....	S. 29
4.5.2.1. Akute Hämaturie.....	S. 29
4.5.2.2. Akute Harnwegsstenose.....	S. 29
4.5.2.3. Akute Algurie.....	S. 29
4.5.2.4. Akute Nykturie.....	S. 29
4.5.2.5. Akute Pollakisurie.....	S. 29
4.5.2.6. Akute urologische Gesamttoxizität (CTCUro).....	S. 30
4.5.3. Chronische rektale Nebenwirkungen der Gesamtgruppe.....	S. 30
4.5.3.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB).....	S. 30
4.5.3.1.1. Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge der Gesamtgruppe.....	S. 31
4.5.3.1.1.1. Prädiktive Variablen.....	S. 31
4.5.3.1.1.1.1. Akute rektale Blutabgänge (arB).....	S. 31
4.5.3.1.1.1.2. Akute intestinale Gesamttoxizität (CTCGI).....	S. 32
4.5.3.1.1.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen intermittierenden rektalen Blutabgängen (crB).....	S. 33
4.5.3.1.1.2.1. Univariat getestete Faktoren (Tabelle 22).....	S. 34
4.5.3.1.1.2.1.1. Gesamtdosis im Zielvolumen.....	S. 34
4.5.3.1.1.2.1.2. Rektum- und Sigmadivertikel.....	S. 34
4.5.3.1.1.2.1.3. Nikotinabusus.....	S. 35
4.5.3.1.1.2.1.4. Alter.....	S. 35
4.5.3.1.1.2.1.5. Prostatavolumen.....	S. 35
4.5.3.1.1.2.1.6. BMI (Body-Mass-Index).....	S. 35
4.5.3.1.1.2.1.7. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (BE).....	S. 35
4.5.3.1.1.2.1.8. T-Stadium.....	S. 36

4.5.3.1.1.2.1.9. Hämorrhoiden.....	S. 36
4.5.3.1.1.2.1.10. Polypen.....	S. 36
4.5.3.1.1.2.1.11. Hormontherapie.....	S. 36
4.5.3.1.1.2.1.12. Diabetes mellitus.....	S. 36
4.5.3.1.1.2.2. Multivariat getestete Faktoren.....	S. 36
4.5.3.2. Chronische Proktitis.....	S. 36
4.5.3.3. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung.....	S. 37
4.5.3.4. Chronische intestinale Gesamttoxizität (RTOGGI).....	S. 38
4.5.3.5. Einflussfaktoren auf die chronische intestinale Gesamttoxizität (RTOGGI).....	S. 39
4.5.4. Chronische urologische Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (Tabelle 28).....	S. 39
4.5.4.1. Chronische Hämaturie.....	S. 39
4.5.4.2. Chronische Harnröhrenstenose.....	S. 39
4.5.4.3. Chronische Algurie.....	S. 40
4.5.4.4. Chronische Nykturie.....	S. 40
4.5.4.5. Chronische Pollakisurie.....	S. 40
4.5.4.6. Chronische urologische Gesamttoxizität.....	S. 40
4.5.5. Nebenwirkungen an der Haut.....	S. 40
4.5.6. Vergleich der Häufigkeiten akuter rektaler Nebenwirkungen bei Patienten > 69 Gy Bestrahlung mit und ohne Rektumballonkatheter.....	S. 40
4.5.6.1. Akute rektale Blutabgänge (arB).....	S. 40
4.5.6.2. Akute Proktitis.....	S. 41
4.5.6.3. Akute Stuhlfrequenzerhöhung.....	S. 41
4.5.6.4. Akute intestinale Gesamttoxizität.....	S. 41
4.5.7. Vergleich der Häufigkeiten chronischer rektaler Nebenwirkungen bei Patienten > 69 Gy Bestrahlung mit und ohne Rektumballonkatheter während des 1. und 2. Nachbeobachtungsjahres.....	S. 41
4.5.7.1. Chronische rektale Blutabgänge (crB).....	S. 41
4.5.7.2. Chronische Proktitis.....	S. 41
4.5.7.3. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung.....	S. 41
4.5.7.4. Chronische rektale Gesamttoxizität.....	S. 41
4.5.8. Therapie der Nebenwirkungen.....	S. 42
5. Diskussion.....	S. 44
5.1. Kollektiv.....	S. 44
5.2. Gradeinteilungen der Nebenwirkungen.....	S. 44
5.3. Probleme im Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur.....	S. 44
5.4. Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit Fremdergebnissen.....	S. 45
5.4.1. Akute rektale Nebenwirkungen.....	S. 45
5.4.2.1. Chronische rektale Nebenwirkungen.....	S. 45
5.4.2.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen rektalen Nebenwirkungen.....	S. 46
5.4.2.3. Zeitpunkt des Auftretens chronischer rektaler Nebenwirkungen.....	S. 47
5.4.2.4.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB).....	S. 47
5.4.2.4.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen rektalen Blutabgängen (crB).....	S. 48
5.4.2.4.2.1. Diabetes mellitus.....	S. 48
5.4.2.4.2.2. Strukturelle Veränderungen des Rektums.....	S. 48
5.4.2.4.2.3. Alter der Patienten.....	S. 49
5.4.2.4.2.4. Bestrahlungsdosis.....	S. 49
5.4.2.4.2.5. Hormontherapie.....	S. 49

5.4.2.4.2.6. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen.....	S. 50
5.4.2.4.2.7. „Consequential late effect“ und akute rektale Blutabgänge (arB) als Risikofaktor für chronische intermittierende Blutabgänge (crB).....	S. 50
5.4.3. Akute urologische Nebenwirkungen.....	S. 51
5.4.4. Chronische urologische Nebenwirkungen.....	S. 51
5.4.5. Ballonkatheter vs. kein Ballonkatheter.....	S. 52
5.5. Impotenz und Inkontinenz.....	S. 53
5.6. Bestrahlungstechnik.....	S. 54
6. Zusammenfassung mit Schlussfolgerungen.....	S. 55
7. Literaturverzeichnis.....	S. 57

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des älteren Mannes. Die Inzidenz beträgt zwischen 40-200/100.000 Männern, wobei geographische und ethnische Unterschiede auftreten. In Deutschland erkranken ca. 47/100.000 Männern an einem Prostatakarzinom pro Jahr. Bei den über 65-jährigen steigt diese Zahl auf ca. 1000/100.000 (Erbar, 2002, S. 483). Durch die stetig steigende Lebenserwartung, ist somit mit einer weiteren Zunahme der Patienten mit Prostatakarzinom zu rechnen.

1.2. Therapieverfahren

Zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms werden weltweit zwei etablierte Methoden angewendet: zum einen die radikale Prostatovesikulektomie und zum anderen die Strahlentherapie. Größere randomisierte Studien, die die Überlegenheit einer der Therapieverfahren hinsichtlich des Überlebens oder der lokalen Kontrolle belegen, existieren nicht. Verschiedene nicht randomisierte Studien zeigen zudem keinen Vorteil im biochemisch rezidivfreien Überleben für die eine oder die andere Therapieoption (Nguyen et al., 2005, S. 287; Potters et al., 2004, S. 31; Kupelian et al., J Clin Oncol 2002, S. 3363; Martinez et al., 2000, S. 427; Stokes, 2000, S. 130; D'Amico et al., 1997, S. 1055; Kupelian et al., 1997, S. 81; Hanks, 1988, S. 1301). Für die Entscheidung, welches Verfahren gewählt wird, spielen somit die potentiellen Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle. Unterschiede im Spektrum zeigen sich bei der Harninkontinenz und der Impotenz, die häufiger nach chirurgischer Intervention als nach Strahlentherapie auftreten (McCammon et al., 1999, S. 514; Grups et al., 1986, S. 651). Umgekehrt zeigen sich mehr rektale Nebenwirkungen nach Strahlentherapie (McCammon et al., 1999, S. 514; Grups et al., 1986, S. 651). Immer häufiger wird die Strahlentherapie auch mit einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Hormontherapie kombiniert. Welche Therapie in Zukunft bevorzugt werden wird, wird von der Nebenwirkungsrate bei Verbesserung der Behandlungstechniken abhängen. Zur palliativen Therapie bei fortgeschrittenen Stadien steht die alleinige Hormontherapie zur Verfügung.

1.2.1. Strahlentherapie

1.2.1.1. Behandlungstechniken

Neben der perkutanen Strahlentherapie, auf die im Weiteren ausführlicher eingegangen wird, kommen bei der Strahlentherapie der Prostata auch brachytherapeutische Techniken wie die Spickung mit Jodseeds oder das High-Dose-Rate (HDR) Afterloading zum Einsatz. Bei den letztgenannten Techniken werden umschlossene radioaktive Substanzen permanent oder temporär in die Prostata eingebracht.

1.2.1.2. Perkutane Strahlentherapie

Die von außen durch die Haut applizierte Strahlentherapie („perkutane Strahlentherapie“) hat sich in den etwa 100 Jahren ihrer Anwendung in der Onkologie grundlegend gewandelt. Bei den Strahlengeräten ging die Entwicklung von niedrig energetischen Röntgengeräten über die Röntgentiefentherapie zu den Kobaltgeräten und schließlich zum Linearbeschleuniger, der eine schonende Therapie auch tiefliegender Tumoren erlaubt. Kamen früher nur einfache Techniken, wie die Bestrahlung aus einer Richtung über ein unbewegliches Strahlenfeld („Stehfeld“) zum Einsatz, so wird heute über multiple Einstrahlrichtungen („Mehrfeldertechnik“) behandelt. Auf diese Weise kann der Hochdosisanteil im nicht-tumortragenden Gewebe („Normalgewebe“) deutlich reduziert werden. Hierzu dient auch die sogenannte „Gantry“, ein um den Patienten rotierbares Gerüst, an dem der Linearbeschleuniger befestigt ist. Hierdurch können auch nonkoplanare, d.h. in unterschiedlichen Ebenen liegende Bestrahlungsfelder erzeugt werden.

Bis in die Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die perkutane Bestrahlung der Prostata ohne CT-basierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung vorgenommen. Diese sogenannte „konventionell geplante“ Strahlentherapie konnte nicht optimal an die Anatomie des Patienten bzw. an das Tumolvolumen angepasst werden, so dass auf der einen Seite stärkere Nebenwirkungen durch Behandlung größerer Normalgewebsanteile auftraten und zum anderen eine schlechte Abdeckung des zu behandelnden Volumens („Planungszielvolumen“, PTV) zu Therapieversagern führte (Ten Haken et al., 1989, S. 198; Sandler et al., 1991, S. 364). Auch die Steigerung der Strahlendosis über 60–66 Gy hinaus, mit dem Ziel eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erreichen (Hanks et al., 1988, S. 2155; Perez et al., 1986, S. 527) ist mit konventionellen Techniken limitiert, da die Nähe der Prostata zu kritischen gesunden Geweben wie der Blase und des Rektums eine präzise Lokalisation des Hochdosisbereiches notwendig machen, um stärkere Nebenwirkungen an diesen Organen zu vermeiden (Hanks et al., 1988, S. 2155; Perez et al., 1986, S. 528; Lawton et al., 1991, S. 937; Smit et al., 1990, S. 25; Greskovich et al., 1991, S. 800; Zagars et al., 1987, S. 1484).

1.2.1.3. Konformale Strahlentherapie

Die Einführung der Computertomografie (CT) und die Herstellung immer leistungsstärkerer Rechner führten zur Entwicklung der konformalen dreidimensional (3-D) geplanten Strahlentherapie. Bei der konformalen Strahlentherapie wird auf der Basis einer CT („Planungs-CT“) in Bestrahlungsposition die Dosis in jedem Voxel des untersuchten Körpervolumens berechnet. Die für die Berechnung notwendigen Bestrahlungsplanungssysteme werden seit den 90er Jahren von kommerziellen Herstellern angeboten. Die 3-D Behandlungsplanung liefert exakte anatomische Informationen und Dosisverteilungen für das gesamte Tumolvolumen und die es umgebenden Strukturen (Fuks et al., 1992, S. 2620 u. 1991, S. 1066). Die konformale Planung ermöglicht es, den Hochdosisbereich individuell an die Konfiguration des Tumors und der Risikoorgane anzupassen. Für alle in den einzelnen CT-Schichten konturierten Strukturen können sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden. Die DVH geben an, wie hoch der Volumenanteil eines konturierten Organs ist, der mit einer bestimmten Dosis belastet wurde. Zur Vergleichbarkeit der Dosierung muss die ICRU 50 angewendet werden. Hierzu wird die Dosis auf den Referenzpunkt bezogen, das Dosisminimum im PTV sollte 95% nicht unterschreiten, das Maximum sollte nicht mehr als 107% betragen (ICRU Report 50, 1993, S. 12).

Das mit der verschriebenen Dosis zu bestrahlende Volumen umfasst im Allgemeinen den in der Planungs-CT sichtbaren Tumor („Gross tumor volume“, GTV) sowie angrenzende Areale, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen mikroskopischen Tumorbefall haben („Clinical Target Volume“, CTV). Um Unsicherheiten bei der täglichen Lagerung zu kompensieren, wird ein „Sicherheitssaum“ („Safety Margin“) um das CTV für die Bestrahlungsplanung mit berücksichtigt, so dass die Dosis für das Planungszielvolumen („Planning Target Volume“, PTV = CTV plus Sicherheitssaum) verschrieben wird.

Um den im Bestrahlungsplanungssystem erstellten Plan umsetzen zu können, wird der Zielpunkt (der Punkt im Bestrahlungsplan, an dem sich alle Zentralstrahlen der geplanten Bestrahlungsfelder kreuzen) auf den Patienten übertragen. Die Übertragung erfolgt entweder unter Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator (einem Gerät zur Therapieplanung, das die gleiche geometrische Konfiguration wie das Bestrahlungsgerät hat) oder mit Hilfe der virtuellen Simulation, bei der der Abstand des Zielpunktes zu einem vorher in der Planungs-CT markierten Punkt berechnet und bei der Lagerung des Patienten am Strahlengerät berücksichtigt wird. Die Feldbegrenzung („Kollimierung“) am Strahlengerät erfolgt entweder

mit Hilfe von individuell gegossenen Blöcken aus Schwermetall oder durch Multileaf-Kollimatoren, die im Kopf des Bestrahlungsgerätes integriert sind. Multileaf-Kollimatoren bestehen aus servogetriebenen Schwermetalllamellen, die computergesteuert für jedes Bestrahlungsfeld so in Position gefahren werden, dass die gewünschte Feldform erreicht wird. Eine exakte täglich reproduzierbare Lagerung an den Bestrahlungsgeräten wird durch Markierungen auf der Haut des Patienten erreicht, die mit den fest im Bestrahlungsraum installierten Lagerungslasern in Übereinstimmung gebracht werden. Der Patient wird bestrahlt, sobald die räumliche Lage des Zielpunktes (des auf den Patienten übertragenen Bestrahlungsplanes) mit dem Isozentrum des Bestrahlungsgerätes („Drehpunkt“ des Linearbeschleunigers) in Übereinstimmung ist.

Zwei Aspekte sind bei der konformalen Technik von Interesse: Die kritischen Gewebe erfahren mit dieser Technik eine Schonung. So zeigt eine Dosisescalation bei der konformalen Methode weniger Nebenwirkungen (Schultheiss et al., 1995, S. 647; Hanks et al., 1995, S. 27; Sandler et al., 1995, S. 799; Nguyen et al., 1998, S. 996; Tait et al., 1997, S. 131; Dearnaley et al., 1999, S. 268; Fenwick et al., 2001, S. 477; Perez et al., 2000, S. 631 u. 2002, S. 100; Ryu et al., 2002, S. 1038; Michalski et al., 2000, S. 399 u. 2003, S. 194 u. 2004, S. 736 u. 2005, S. 708). Einen guten Vergleich zwischen den Nebenwirkungen bei konventioneller und konformaler Bestrahlung zugunsten der konformalen Bestrahlungsmethode zeigten die Ergebnisse der randomisierten Studien von Dearnaley et al. und Koper et al. (Dearnaley et al., 1999, S. 269; Koper et al., 1999, S. 729).

Der zweite Aspekt ist die, durch die genauere Zuordnung des Strahlenfeldes zum Zielvolumen bedingte theoretisch bessere lokale Tumorkontrolle als bei der konventionellen Technik. Allerdings hängt die lokale Tumorkontrolle auch von den gewählten Sicherheitssäumen, der Beweglichkeit der Prostata und von der Lagerungsgenauigkeit ab.

Die konformale Strahlentherapie erfährt in den letzten Jahren eine Veränderung. Bei der intensitätsmodulierten konformalen Strahlentherapie (IMRT) werden die Strahlenfelder in Subfelder unterschiedlicher Gewichtung aufgeteilt und so die Dosis innerhalb eines Feldes variiert („moduliert“). Auf diese Weise lassen sich auch konkave Zielvolumina konformal bestrahlen. Planungsstudien und retrospektive klinische Studien zeigen für die IMRT eine bessere Schonung des Normalgewebes gegenüber der gängigen konformalen 3-D Bestrahlung (Kupelian et al., 2001, S. 422 u. 2005, S. 1467 u. 2007, S. 1426 u. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, S. 908; Zelefsky et al., 2001, S. 877 u. 2002, S. 1114 u. 2006, S. 1416; Teh et al., 2001, S. 709 u. 2002, S. 108 u. 2005, S. 28; Shu et al., 2001, S. 106; Nutting et al., 2002, S. 155; De Meerleer et al., 2004, S. 779 u. 2007, S. 164; Vlachaki et al., 2005, S. 70; Bastasch et al., 2006, S. 9). Prospektive randomisierte Studien liegen bisher allerdings nicht vor.

1.2.1.4. Dosisescalation

Falls bei Patienten ungünstige prognostische Faktoren, wie PSA-Werte über 10ng/ml, G3-Tumoren bzw. Gleason-Score ≥ 7 und T-Stadien $\geq T2b$ vorliegen, sind Dosen im Bereich von 66-70 Gy oft nicht ausreichend, um diese Tumoren zu sterilisieren (Hanks et al., 2000, S. 830; Fiveash et al., 2000, S. 337). Durch eine gezielte Dosisescalation auf über 70 Gy wird versucht, die lokale Tumorkontrolle bei der konformalen Strahlentherapie zu erhöhen (Michalski et al., 2000, S. 400 u. 2003, S. 194 u. 2004, S. 735 u. 2005, S. 707; Ryu et al., 2002, S. 1038; Kupelian et al., 2000, S. 570). Das eine Dosiserhöhung auf der anderen Seite mit einer signifikanten Steigerung der Nebenwirkungen auf die Blase und das Rektum einhergeht, konnte in vielen Studien gezeigt werden (Kuban et al., 2003, S. 1265; Boersma et al., 1998, S. 85; Bey et al., 2000, S. 514; Fukunaga-Johnson et al., 1997, S. 311; Schultheiss et al. 1997, S. 4; Nguyen et al., 1998, S. 995; Hanks et al., 1997, S. 544 u. 1998, S. 501; Zefelesky et al., 1998, S. 171; Michalski et al., 2000, S. 399; Pollack et al., 2000, S. 3907 u.

2002, S. 1101; Levegrun et al. 2000, S. 1245 u. 2001, S. 1071 u. 2002, S. 12; Storey et al., 2000, S. 636; Fenwick et al., 2001, S. 477; Skwarchuk et al., 2000, S. 103; Gardner et al., 2002, S. 124; Jackson et al., 2001, S. 696; Shipley et al., 1995, S. 5).

1.2.1.5. Neoadjuvante Hormontherapie

Zur (neo-)adjuvanten Hormontherapie werden GnRH-Agonisten („Gonadotropin releasing hormone“-agonists), GnRH-Antagonisten oder Antiandrogene benutzt. Die GnRH-Agonisten zeigen eine hemmende Beeinflussung der hypophysären Gonadotropinrezeptoren und reduzieren dadurch indirekt die Androgenproduktion in den Gonaden. Weiterhin wird die direkte antiproliferative Wirkung von GnRH-Antagonisten zusammen mit GnRH-Agonisten an der Prostata ausgenutzt. Dieser unbekannte Mechanismus wirkt über GnRH-Rezeptoren im Tumorgewebe. Antiandrogene hemmen kompetitiv zytoplasmatische Androgenrezeptoren an den Erfolgsorganen wie der Prostata. Dies verhindert die Proliferation und fördert möglicherweise die Apoptose der Karzinomzellen. In der Literatur zeigt sich, dass eine zusätzlich zur Bestrahlung durchgeführte neoadjuvante Hormontherapie, erstens eine bessere lokale Tumorkontrolle (Dearnaley et al., 1997, S. 1896; Bolla et al. 1997, S. 295 u. 1998, S. 24 u. 1999, S. 23 u. 2002, S. 82; Horwitz et al., 2000, S. 350 u. 2001, S. 950; Zietman, 2000, S. 203; Pilepich et al. 1995, S. 616 u. 1997, S. 1015 u. 2001, S. 1246) und zweitens, synergistisch mit der Bestrahlung, eine Verkleinerung der Prostatagröße bzw. des tumorösen Gewebes erzielt (Labrie et al., 1993, S. 501; Dearnaley et al., 1997, S. 1896). Dies führt zu einem potentiellen Vorteil hinsichtlich der Strahlenbelastung des gesunden umgebenden Gewebes.

1.2.1.6. Interne Immobilisation/ Rektumballonkatheter

Seit Oktober 1999 führt das Klinikum rechts der Isar in München zusammen mit dem Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien eine risikoadaptierte, leichte Dosisescalations-Studie bei konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms für ungünstige T-Stadien und PSA-Werten > 20 ng/ml durch. Im Rahmen dieser Studie findet auch ein Rektumballonkatheter Anwendung. Wie Gerstner et al. zeigen konnten, wird durch die Anwendung eines Rektumballons die Prostataeigenverschieblichkeit in ventrolateraler Richtung reduziert, sowie der Abstand der Prostatahinterwand zur Rektumhinterwand signifikant vergrößert (Gerstner et al., 1999, S. 233). Der Ballonkatheter dient damit einerseits der internen Immobilisation der Prostata und andererseits der Schonung der Rektumhinterwand. So konnten Sanghani et al. und auch Patel et al. zeigen, dass die Verwendung eines Rektumballons zu einer signifikanten prozentualen Reduzierung des mitbestrahlten Rektums führt (Sanghani et al., 2004, S. 166; Patel et al., 2003, S. 288).

2. Problemstellung

Ziel bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms ist es, Techniken zu entwickeln, die eine möglichst hohe Heilungsrate auf der einen Seite mit einer möglichst geringen Nebenwirkungsrate an den Risikoorganen Rektum und Blase auf der anderen Seite verbindet. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Häufigkeit und dem Ausmaß der Toxizität nach primärer, definitiver, konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bei einer Bestrahlungsgesamtdosis von bis zu 74,0 Gy sowie mit den Risikofaktoren, die darauf potentiell Einfluss nehmen. Der Schwerpunkt wurde auf die Auswertung der rektalen Nebenwirkungen gelegt. Ein zweiter untersuchter Aspekt befasst sich mit der Frage, ob die Anwendung eines Rektumballonkatheters während der Bestrahlung eine Reduzierung der rektalen Nebenwirkungen mit sich bringt.

3. Material und Methoden

3.1. Krankengut

Die in dieser retrospektiven, nicht-randomisierten Studie verwendeten 302 Datensätzen von primär bestrahlten Patienten, waren wie folgt ausgewählt worden: Von Dezember 1993 bis März 2000 waren 509 Patienten in der Klinik für Strahlentherapie der Technischen Universität München konformal wegen eines Prostatakarzinoms behandelt worden. Diese Gruppe kann untergliedert werden in 343 primär bestrahlte Patienten (67,4%), 96 Patienten (18,8%) mit adjuvanter Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie und 64 Patienten (12,6%), die wegen einem Rezidiv nach Prostatektomie behandelt wurden. 6 Patienten (1,2%) hatten andere Indikationen. Von den 343 primär bestrahlten Patienten hatten 25 Patienten ein Follow-up von weniger als 12 Monaten. Bei 11 Patienten war die Hormontherapie früher als 12 Monate vor Bestrahlung begonnen oder später als 3 Monaten nach Therapieende abgeschlossen worden. Diese Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, um eine vergleichbare Länge der Hormontherapie zu gewährleisten. Bei 5 Patienten konnten keine ausreichend gesicherten Nachsorgedaten erhoben werden. Somit gelangten zur Auswertung die Daten von 302 Patienten.

3.2. Technik und Behandlungskonzepte der Strahlentherapie

3.2.1. Bestrahlungstechnik und Planungssysteme

Alle Patienten wurden konformal bestrahlt, wobei die Bestrahlungsfelder individuell auf der Basis einer 3D-CT (siehe 3.3.3.3. Planungsberechnung) an die Anatomie des Patienten angepasst wurde. Alle Patienten wurden über 4-5 Felder bestrahlt. Der Bestrahlungsplan bestand bei 239 Patienten (79,1%) aus einem Hauptplan kombiniert mit einem sogenannten Boostplan und bei 63 Patienten (20,9%) ausschließlich aus einem Hauptplan. Ein Boostplan war definiert als: 1) ein Plan auf ein verkleinertes Planungszielvolumen („Boostvolumen“); 2) eine Umstellung der Bestrahlungstechnik (d.h. eine Änderung der Einstrahlrichtungen); 3) eine Kombination aus 1) und 2). Bei 289 Patienten (96%) wurde die Hauptbestrahlung über eine sogenannte Vier-Felder-Box-Technik (Gantrywinkel 0°, 90°, 180°, 270°) bis zu Dosen von 48-70,2 Gy durchgeführt. Bei 4 Patienten (1%) erfolgte sie mit einer nonkoplanaren Technik mit zwei schrägen ventralen und zwei schrägen dorsalen Feldern (sogenannte Andreas-Kreuz-Technik: Gantrywinkel 70°, 100°, 260° und 290°; Tischwinkel 350°, 0°, 0° und 10°). Bei 9 Patienten (3%) kam eine andere nonkoplanare Technik zur Anwendung, die leicht von der Andreas-Kreuz-Technik abwich (Tabelle 1).

Tabelle 1. Häufigkeiten der Bestrahlungstechniken bezüglich des Hauptplans.

4-Felder-Box-Technik	289 (96%)
Andreas-Kreuz-Technik	4 (1%)
Sonstige nonkoplanare Technik	9 (3%)

Der Boostplan umfasste 8-24 Gy und sah bei 191 Patienten (63,2%) eine Änderung der Bestrahlungswinkel im Vergleich zum Hauptplan vor. 175 Patienten (57,9%) erhielten bei der Boostbestrahlung eine Umstellung von der Vier-Felder-Box-Technik auf die Andreas-Kreuz-Technik und 16 Patienten (5,3%) eine Umstellung von der Vier-Felder-Box-Technik auf eine alternative nonkoplanare Technik. Von den Patienten, die bei der Boostbestrahlung keine Umstellung der Technik erhielten, waren 40 Patienten (13,2%) in der Haupt- und in der Boostbehandlung mit der Vier-Felder-Box-Technik, 2 Patienten (0,7%) in der Haupt- und in der Boostbehandlung mit der Andreas-Kreuz-Technik und 6 Patienten (2%) in der Haupt- und in der Boostbehandlung mit einer alternativen nonkoplanaren Technik bestrahlt worden. Von den 63 Patienten, die ausschließlich nach einem Plan behandelt wurden, hatten 58 Patienten

(19,3%) eine Vier-Felder-Box-Technik, 2 Patienten (0,7%) eine Andreas-Kreuz-Technik und 3 Patienten (1%) eine alternative nonkoplanare Technik (Tabelle 2).

Bei den Patienten, die eine Prostatadosis > 69 Gy unter Anwendung eines Rektumballons erhielten (n = 49) wurde der überwiegende Teil (n = 43; 88%) über eine Vier-Felder-Box-Bestrahlungstechnik behandelt, ein Patient erhielt eine Andreas-Kreuz-Technik und 2 Patienten eine alternative nonkoplanare Technik, alle ohne Umstellung auf einen Boostplan. Bei 3 Patienten dieses Kollektivs (6,1%) wurde eine Boostbehandlung durchgeführt, alle 3 Patienten wurden von einer Vier-Felder-Box-Technik auf eine Andreas-Kreuz-Technik umgestellt (Tabelle 3).

Tabelle 2. Häufigkeiten der Bestrahlungstechnik bezogen auf die Durchführung von Haupt- u. Boostplänen.

Kombinierter Haupt- mit Boostplan 239 (79,1%)	Boostplan mit Umstellung auf andere Winkel 191 (63,3%)	4-Felder-Box →Andreas-Kreuz	175 (57,9%)
		4-Felder-Box →Alternative Winkel	16 (5,3%)
	Boostplan ohne Umstellung auf andere Winkel 48 (15,9%)	4-Felder-Box	40 (13,2%)
		Andreas-Kreuz	2 (0,7%)
Alternative Winkel		6 (2,0%)	
Nur Hauptplan, kein Boostplan 63 (20,9%)	4-Felder-Box	58 (19,3%)	
	Andreas-Kreuz	2 (0,7%)	
	Alternative Winkel	3 (1%)	

Tabelle 3. Häufigkeiten der Bestrahlungstechnik bezogen auf die Durchführung von Haupt- u. Boostplänen bei Patienten mit Prostatadosen > 69 Gy und Ballonkatheter.

Kombinierter Haupt- mit Boostplan 3 (6,1%)	Boostplan mit Umstellung von 4-Felder-Box →Andreas-Kreuz 3 (6,1%)	
Nur Hauptplan, kein Boostplan 46 (93,9%)	4-Felder-Box	43 (87,8%)
	Andreas-Kreuz	1 (2,0%)
	Alternative Winkel	2 (4,1%)

Bei Patienten ohne Ballonkatheter > 69 Gy hatten 185 Patienten (95,9%) eine Haupt- und eine Boostbehandlung. 5 Patienten (2,6%) davon erhielten während der Haupt- und Boostbehandlung eine alternative nonkoplanare Technik, 1 Patient (0,5%) hatte während der Haupt- und Boostbehandlung eine Andreas-Kreuz-Technik und 32 Patienten (16,6%) erhielten in der Haupt- und Boostbehandlung eine Vier-Felder-Box-Technik. Bei 147 Patienten (76,2%) wurde während der Haupt- und der Boostbehandlung eine Umstellung der Technik vorgenommen. Davon waren bei 135 Patienten (69,9%) in der Hauptbestrahlung eine Vier-Felder-Box-Technik und in der Boostbehandlung eine Andreas-Kreuz-Technik angewendet worden. Bei 12 Patienten (6,3%) dagegen war in der Hauptbestrahlung eine Vier-Felder-Box-Technik und in der Boostbehandlung eine alternative nonkoplanare Technik angewendet worden. Ausschließlich eine Hauptbestrahlung ohne zusätzliche Boostbestrahlung in der Gruppe mit mehr als 69 Gy ohne Ballonkatheter kam bei 8 Patienten

(4,1%) zum Einsatz. Hiervon bekamen 7 Patienten (3,6%) eine Vier-Felder-Box-Technik und 1 Patient (0,5%) eine Andreas-Kreuz-Technik (Tabelle 4).

Als Planungssystem kam bei 266 Patienten das HELAX TMS-System (MDS-Nordion) und bei 36 Patienten das AXIOM-System (Siemens) zur Anwendung. Das letztere System wurde unserer Klinik als β -Version zur Verfügung gestellt und bis 1995 verwendet.

Tabelle 4. Häufigkeiten der Bestrahlungstechnik bezogen auf die Durchführung von Haupt- u. Boostplänen bei Patienten mit Prostatadosen > 69 Gy ohne Ballonkatheter.

Kombinierter Haupt- mit Boostplan 185 (95,9%)	Boostplan mit Umstellung auf andere Winkel 147 (76,2%)	4-Felder-Box →Andreas-Kreuz	135 (69,9%)
		4-Felder-Box →Alternative Winkel	12 (6,3%)
	Boostplan ohne Umstellung auf andere Winkel 38 (19,7%)	4-Felder-Box	32 (16,6%)
		Andreas-Kreuz	1 (0,5%)
Alternative Winkel		6 (2,6%)	
Nur Hauptplan, kein Boostplan 8 (4,1%)	4-Felder-Box	58 (19,3%)	
	Andreas-Kreuz	2 (0,7%)	

3.2.2. Dosisverschreibung und Zielvolumina

Zur Dosisverschreibung und Bestimmung der Zielvolumina wurden zwei verschiedene Protokolle verwendet. Für beide Konzepte galt, dass für die Beurteilung der Rektumbelastung Dosis-Volumen-Histogramme herangezogen wurden und für jeden Patienten unter Einbeziehung der Begleiterkrankungen individuell entschieden wurde, ob und in welcher Weise das klinische Zielvolumen (CTV) in Abweichung von den jeweiligen Vorgaben geändert werden sollte.

Das erste Konzept wurde bis Oktober 1999 angewendet und bei 248 der 302 Patienten (82,1%) verfolgt. Die Dosisverschreibung nach ICRU 50 (= International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50, 1993) und die Definition des Zielvolumens erfolgte in Abhängigkeit vom Tumorgrading, vom T-Stadium und vom prätherapeutischen PSA-Wert (Tabelle 5). Das CTV umfasste den makroskopisch sichtbaren bzw. tastbaren Tumor (Gross tumor volume = GTV) plus die gesamte Prostata (34/302 Patienten; 11,2%) und je nach Vorliegen von Risikofaktoren die gesamten Samenblasen (193/302 Patienten; 63,9%). In speziellen Fällen (21/302 Patienten; 6,9%) entsprach das CTV jedoch nicht den in Tabelle 5 aufgeführten Vorgaben, und zwar dann, wenn die Belastung für das Rektum für zu hoch erachtet wurde. In diesen Fällen wurden statt der gesamten Samenblasen nur die Samenblasenbasen (= innerhalb der Prostata-abbildenden CT-Schnitte an die Prostata heranreichenden 50% der Samenblasen) bestrahlt.

Das Planungszielvolumen (PTV) bei diesem Konzept umfasste das CTV mit einem Sicherheitssaum von 12 mm nach dorsal und 15 mm in alle anderen Richtungen. Von den nach diesem Protokoll behandelten Patienten hatten 233 (94%) eine Umstellung auf einen Boostplan und 15 Patienten (6%) ausschließlich einen Hauptplan. Der Boostplan sah eine Verkleinerung des Zielvolumens von der Prostata plus Samenblasenbasen oder gesamten Samenblasen hin zur Prostata alleine bei 225 Patienten (90,7%) vor, um rektale

Nebenwirkungen zu reduzieren. Im Allgemeinen wurde bei Patienten mit Boostplan und Zielvolumeneingrenzung bis zu einer Dosis von 50 Gy die Prostata und die Samenblasen bzw. Samenblasenbasen bestrahlt und anschließend mit weiteren 10-20 Gy ausschließlich die Prostata weiterbehandelt.

Mit einigen Patienten wurde aufgrund von individuellen Überlegungen bezüglich der Tumorelimination anders verfahren: Bei 4 Patienten wurde trotz Boostplan mit Umstellung der Bestrahlungsfelder das ursprüngliche Zielvolumen des Hauptplans auch im Boostplan weiterverfolgt (1 Patient mit 70 Gy auf die Prostata und die gesamten Samenblasen sowie 3 Patienten mit 70 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasen) und bei 4 Patienten wurde während der Boostbehandlung anstelle der im Hauptplan bestrahlten gesamten Samenblasen nur noch die Samenblasenbasen mitbestrahlt. Patienten, für die nur ein Hauptplan vorgesehen war, erhielten im Median 66 Gy (59,4 Gy-70,2 Gy).

Tabelle 5. Behandlungskonzept bis 10/99: Definition des klinischen Zielvolumens und Wahl der Dosis in Abhängigkeit von prätherapeutischen Prognosefaktoren. iPSA = prätherapeutischer (initialer) PSA-Wert; PS = Prostata; SB = Samenblasen; Gl = Gleason score.

T-Stadium	Differenzierungsgrad	iPSA	Klinisches Zielvolumen/ Dosis	Boostvolumen/ Dosis
T1/T2	G1-G2 (Gl 2-7)	< 10 ng/ml	PS (66)/ 70 Gy	-
T1/T2	G3 (Gl 8-10)	< 10 ng/ml	PS+SB 50 Gy	PS 20 Gy
T1/T2	Jeder	> 10 ng/ml	PS+SB 50 Gy	PS 20 Gy
T3/T4	Jeder	Jeder	PS+SB 50 Gy	PS 20 Gy
Samenblasenbefall	Jeder	Jeder	PS+SB 60-70 Gy	PS 0-10 Gy

Am 03.05.1999 wurde erstmals ein anderes Protokoll angewendet. Während der Übergangszeit bis Oktober 1999 wurden noch 11 Patienten nach dem alten Protokoll behandelt. Die ab Mai 1999 nach dem neuen Protokoll der Dosiseskalationsstudie des Klinikums rechts der Isar in München und des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien (Tabelle 6) behandelten 54 Patienten bekamen bis auf 2 Patienten alle einen Ballonkatheter. Es wurde unterteilt in eine low, medium und high risk Gruppe (Tabelle 6). Das CTV der Low Risk Gruppe stellte die Prostata dar, die bis 70 Gy bestrahlt wurde. Das CTV der medium risk Gruppe umfasste die Prostata und die Samenblasenbasen. Auch hier wurde eine Dosis von 70 Gy appliziert. Das Planungszielvolumen (PTV) umfasste bei den low und medium risk Patienten das jeweilige CTV mit einem Sicherheitssaum von 10 mm bei der Bestrahlung mit Rektumballon und einem Sicherheitssaum von 12 mm bei der Bestrahlung ohne Rektumballon.

Das sichtbare Tumolvolumen (GTV) wurde zusammen mit der Prostata und den Samenblasenbasen als CTV der high risk Gruppe definiert. Die Bestrahlungen in dieser Gruppe hatten wie die beiden anderen Gruppen einen Sicherheitssaum von 10 mm bei der Behandlung mit Rektumballon und einen Sicherheitssaum von 12 mm bei der Behandlung ohne Rektumballon.

Nach Anwendung dieses Protokolls, wurden von den hiernach behandelten 54 Patienten, 4 Patienten (7,4%) mit 70,2 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasen bestrahlt. 46 Patienten (81,5%) wurden mit 70 Gy auf die Prostata behandelt, wovon 43 Patienten die Samenblasenbasen und 1 Patient die gesamte Samenblase bis 70 Gy mitbestrahlt bekamen. 1 Patient (1,8%) wurde mit 66 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasen, 1 Patient (1,8%) mit 66,4 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasen, 1 Patient (1,8%) mit 68 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasen und 1 Patient (1,8%) mit 74 Gy auf die Prostata und die gesamten Samenblasen bestrahlt. Nur 6 der 54 Patienten erhielten einen Haupt- und einen Boostplan. Allerdings wurden die Zielvolumina hierbei nicht eingeschränkt. Es wurde

lediglich eine Umstellung der Feldtechnik von einer Vier-Felder-Box auf eine Andreas-Kreuz-Technik durchgeführt. Die anderen 48 Patienten hatten nur einen Hauptplan. 49 der nach dem neuen Protokoll behandelten Patienten hatten während der Bestrahlung einen Rektumballon appliziert und alle nach dem neuen Protokoll behandelten Patienten erhielten eine Hormontherapie.

Tabelle 6. Neues Behandlungskonzept: Definition des klinischen Zielvolumens und Wahl der Dosis in Abhängigkeit von prätherapeutischen Prognosefaktoren. iPSA = prätherapeutischer (initialer) PSA-Wert; PS = Prostata; SBB = Samenblasenbasen; GTV = Gross tumor volume = sichtbarer Tumor; HT = Hormontherapie 3 bis max. 12 Monate vor Strahlentherapie bis Ende der Bestrahlung; Weiß = low risk Gruppe; Hellgrau = medium risk Gruppe; Dunkelgrau = high risk Gruppe.

	≤ cT2a	≤ cT2b	CT3	jedes T
iPSA	≤ 10	< 20	< 20	20-50
G 1 / Gleason 2-3	PS 70	PS + SBB 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT
G 2 / Gleason 4-6	PS 70	PS + SBB 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT
G 3 / Gleason > 6	Prost + SBB 70 HT	PS + SBB 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT	PS + SBB + GTV 70 HT

Betrachtet man alle behandelten Patienten gemeinsam, so wurden bei 193 Patienten (64%) die Prostata und die gesamten Samenblasen, bei 75 Patienten (25%) die Prostata und die Samenblasenbasen und bei 34 Patienten (11%) ausschließlich die Prostata bestrahlt. Tabelle 7 zeigt, wie häufig die einzelnen im CTV eingeschlossenen Strukturen unter Berücksichtigung der verwendeten Dosis bestrahlt wurden.

Tabelle 7. Häufigkeiten der einzelnen bestrahlten Zielstrukturen unter Berücksichtigung der Bestrahlungsdosis. PS = Prostata; SB = Samenblasen; SBB = Samenblasenbasen.

Bestrahlungsdosis auf:	Zusätzliche Dosis auf:	Häufigkeiten (Prozente):
PS u. SB= 50 Gy (50,4 Gy)	PS= 20 Gy (19,8 Gy)	128 (42,4%)
PS u. SB= 60 Gy	PS= 10 Gy	19 (6,3%)
PS u. SB= 50 Gy	PS= 16 Gy	21 (7,0%)
PS u. SBB= 50 Gy (50,4 Gy)	PS= 20 Gy (19,8 Gy)	17 (5,6%)
PS u. SBB= 70 Gy (70,2 Gy)	-	48 (15,9%)
PS = 70 Gy (70,2 Gy)	-	19 (6,3%)
Sonstige		50 (16,6%)

3.3. Ablauf der Behandlung

3.3.1. Symptomenerhebung

Die Patienten wurden bis zum Frühjahr 2000 ohne spezielle Befragungsbögen aufgenommen und die von ihnen geschilderten urogenitalen und rektalen Symptome ebenso wie PSA-Werte und Begleiterkrankungen in den Akten vermerkt. Ab dem Frühjahr 2000 wurden standardisierte Befragungsbögen zur Datenerfassung verwendet (Abbildung 1).

Abbildung 1. Anamnese- u. Nachsorgedokumentationsbogen.

<u>Dokumentation Prostata</u>			
<u>Name</u>	<u>Datum:</u>		Vor Hormonth. <input type="checkbox"/>
geb.:			Vor RT <input type="checkbox"/>
			Während RT <input type="checkbox"/>
			Nach RT <input type="checkbox"/>
Größe: _____ (cm)	Gewicht: _____ (Kg)	Dosis: _____ Gy	
<u>Stuhlgang:</u>			
Häufigkeit:		_____ /Tag; Urge	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Anzahl Windeln/Vorlagen: _____
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____
			Häufigkeit/Menge: _____
			Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____ Hb-Nadir _____
			Transfusion (Anzahl): _____ OP (Art): _____
			Sonstige Therapie: _____
Endoskopie:			wann: _____ bei (Dr.): _____
Schleim:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Häufigkeit: _____
Schmerzen:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Stärke: _____
			Therapie: _____
Ballonverträgl:	o.B. <input type="checkbox"/>	Blut <input type="checkbox"/>	Schmerzen <input type="checkbox"/>
			Anderes: _____
			Abbruch: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Bei Gy: _____
<u>Wasserlassen:</u>			
Häufigkeit:		_____ /Tag, _____ /Nacht. Urge	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Anzahl Windeln/Vorlagen: _____
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Art (Streß-, Drangink., etc): _____ seit: _____
			Häufigkeit/Menge: _____
			Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____
			Transfusion (Anzahl): _____ Op (Art): _____
			Sonstige Therapie: _____
Algurie:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Stärke: _____
			Therapie: _____
Harnverhalt:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Art: _____
			Zeitpunkt: _____ Therapie: _____
<u>Haut:</u>			
	o.B. <input type="checkbox"/>	Rötung <input type="checkbox"/>	Epitheliolyse <input type="checkbox"/> Hyperpigm. <input type="checkbox"/> Atrophie <input type="checkbox"/>
		Lokalisation: perianal <input type="checkbox"/> andere _____	
<u>Potenz:</u>			
	Normal <input type="checkbox"/>	Gestört, GV möglich <input type="checkbox"/>	Gestört kein GV <input type="checkbox"/> Erlöschen <input type="checkbox"/>
		Häufigkeit des GV _____ x pro _____	
RTOG-Score Gastrointestinal _____		RTOG-Score Urogenital _____	
Andere Nebenwirkungen: _____			
<u>Hormontherapie:</u>			
		Neoadjuvant von _____ bis _____	Erneut seit: _____
<u>PSA:</u>		_____ ng/ml Datum: _____;	_____ ng/ml Datum: _____
		_____ ng/ml Datum: _____;	_____ ng/ml Datum: _____
<u>Rezidiv:</u>	Nein <input type="checkbox"/>	Lokal <input type="checkbox"/>	Lymphknoten <input type="checkbox"/> Datum: _____
<u>Metastase:</u>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Lokalisation _____ Datum: _____
Nächste NU: _____		Nächste Rektoskopie: _____	

3.3.2. Staginguntersuchungen

Bei allen Patienten war das Karzinom histologisch gesichert und vor Beginn der Therapie der aktuelle PSA-Wert bestimmt worden. Das T-Stadium wurde nach Tastbefund und transrektalem Ultraschall (durchgeführt bei 93% der Patienten) festgelegt. Zum Ausschluss von Lymphknoten- oder Fernmetastasen wurden folgende Untersuchungen veranlasst: Bei 277 Patienten (91,7%) eine Skelettszintigraphie, bei 279 Patienten (92,4%) eine Becken-CT, bei 202 Patienten (66,9%) eine Röntgenuntersuchung des Thorax, bei 159 Patienten (52,6%) eine Abdomensonographie und bei 103 Patienten (34,1%) eine Becken-MRT. 52 Patienten (17%) hatten vor Therapie eine TURP und 258 Patienten (85,4%) eine Rektoskopie erhalten.

3.3.3. Planungs-CT (bzw. -MR) und Lagerung

Die Bestrahlungsplanungs-CT wurde in Lagerungsposition (Rückenlage, Kopfkissen, Knierolle, Fersenschluss) von 3cm caudal des Anus bis zur Oberkante der Iliosacralfugen durchgeführt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass der Patient mit mäßig gefüllter Blase zum Termin kam, um das Blasendach mit aufliegendem Dünndarm anzuheben und die ventrodorsale Verschiebung der Prostata durch die Blasenfüllung zu nutzen. Es wurde kein Kontrastmittel zur CT-Aufnahme benutzt, um Fehlberechnungen zu vermeiden. Die Schichtdicke lag bei 5 mm bei einem Vorschub von 5 mm. Zusätzlich wurde bei 103 Patienten ein Kernspintomogramm (T2; axial, sagittal und coronar) zur genauen räumlichen Abgrenzung der Prostata in der Beurteilung der Kapselüberschreitung und des Samenblasenbefalls durchgeführt. Bei 49 Patienten wurde vor der Anfertigung der Schichtaufnahmen ein mit 40 ml Luft gefüllter, 30 cm langer, rektaler 2-Wege-Ballonkatheter aus elastischem Weichgummi mit Latexbeschichtung appliziert.

3.3.4. Konturierung und Planung am Rechner

Nach der CT-Daten-Übertragung an das Planungssystem, erfolgte die Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane (Rektum, Harnblase) Schicht um Schicht auf den CT-Bildern. Der nächste Schritt erforderte die Festlegung der Strahlenfelder. Im Planungsrechner konnten alle am Strahlengerät möglichen Winkel der Gantry, des Kollimators und des Tisches simuliert werden. Die Planung der Feldgröße und Feldform erfolgte mit Hilfe der sogenannten Beams-Eye-View Technik. Sie zeigt die Sicht auf den Tumor und die Risikoorgane von der Strahlenquelle aus. Die Feldgrenzen konnten so optimal an das PTV angepasst werden. Bei der Festlegung der Grenzen wurde darauf geachtet einen Sicherheitsabstand zum PTV einzuhalten, um den Dosisabfall im Halbschatten zu kompensieren. Er lag zwischen 3-10mm. Die Dosis für den gesamten CT-Datensatz in jedem einzelnen Volumenelement (Voxel) wurde berechnet. Die Gantry- u. Kollimatorwinkel wurden im Rechner solange verändert, bis die Dosisverteilung den Vorstellungen des planenden Arztes entsprach (vgl. 3.2.1.). Die Dosisverteilung wurde in jedem CT-Schnitt als Isodosendarstellung und als dreidimensionale Grafik derselben betrachtet. Anhand der sogenannten Dosis-Volumen-Histogramme konnte abgelesen werden, welches Volumen eines Objektes welche Dosis erhielt. Die Dosis-Volumen-Histogramme folgender „Regions of interest“ wurden dokumentiert und ausgewertet: CTV; PTV; Harnblase; Rektum; Patientenaußenkontur. War der Plan akzeptiert, wurden die Planungsdaten, die Block- oder Multileafkonturen und die Beams-Eye-View Ansichten ausgedruckt. Den Beams-Eye-View Ansichten wurden die in der jeweiligen Strahlenrichtung rekonstruierten und aufsummierten CT-Daten unterlegt (Digitally Reconstructed Radiographs).

3.3.5. Simulation

Bei der Simulation der Bestrahlung wurde der computerunterstützte 3-D-Plan unter Röntgendurchleuchtung auf den Patienten übertragen und Dokumentationsaufnahmen der Felder und gegebenenfalls des Isozentrums von a.p. und seitlich angefertigt.

3.3.6. Durchführung der Bestrahlung

Die Bestrahlung erfolgte mit Photonen durch folgende Linearbeschleuniger: Mevatron MX (mit 6 MeV), KD1 (6 u.10 MeV) und KD2 (6 u.15 MeV) der Firma Siemens. Es wurden 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Fraktion täglich an Wochentagen verabreicht, bis die festgelegte Gesamtdosis erreicht war. Wöchentlich erfolgte ein Eintrag in die Patientenakte über den Zustand des Patienten und über aufgetretene Nebenwirkungen. Feldkontrollaufnahmen wurden nach der ersten Bestrahlung und in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

3.3.7. Antihormonelle Therapie

Allen Patienten, außer denjenigen mit einem T1-Stadium und einem initialen PSA unter 10 ng/ml, wurde eine antihormonelle Therapie angeboten. Diese sollte idealer Weise 3-6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen und mit deren Ende abgesetzt werden. Hatten Patienten, die sich für eine Hormontherapie qualifizierten, diese nicht erhalten, lagen die Gründe hierfür meistens in dem Wunsch des Patienten nach Potenserhalt oder in Bedenken gegenüber der Therapie aufgrund von anderen Begleiterkrankungen. 235 Patienten (78%) waren mit einer Hormontherapie behandelt worden und 67 Patienten (22%) nicht. Die Dauer der Therapie betrug im Median 5 Monate (Range: 1-13 Monate). Patienten, deren Hormontherapie mehr als 1 Jahr vor Strahlentherapie begonnen worden war oder mehr als 3 Monate über das Ende der Strahlentherapie hinaus fortgeführt wurde, wurden nicht in die Auswertung mit eingeschlossen (siehe 3.1. Krankengut). Für die Therapie verwendeten die zuständigen Urologen folgende GnRH-Analoga: Zoladex[®], Decapetyl[®], Enantone[®], Carcinil[®], Profact[®], Trenantone[®] oder Suprafact[®] und/oder folgende peripher wirkende Antiandrogene: Androcur[®], Flutamex[®], Fugerel[®] oder Casodex[®].

3.3.8. Nachsorge

3.3.8.1. Nebenwirkungsdokumentation

Den Patienten wurde nahegelegt im ersten Jahr nach Strahlentherapie vierteljährlich, im zweiten post-RT Jahr halbjährlich und danach jährlich zu Nachsorgeterminen zu erscheinen. Rektale und urologische Symptome wurden bei jeder Nachsorgeuntersuchung erfasst. Hierbei kamen ab 1/2000 die bereits zur Patientendatenerhebung verwendeten Befragungsbögen (Abbildung 1) zum Einsatz. Patienten, die längere Zeit nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen waren, wurden telefonisch kontaktiert.

3.3.8.2. Posttherapeutische Rektoskopie

Für Patienten mit einem Ballonkatheter wurden Rektoskopien 12 und 24 Monate nach Strahlentherapieende empfohlen. Ebenso empfahlen wir eine Rektoskopie oder Coloskopie allen Patienten bei intestinalen Beschwerden. Ob ein perianaler Blutabgang durch die Bestrahlung oder durch eine andere Ursache hervorgerufen wurde, wurde anhand des Rektoskopieberichts definiert. Unklare Fälle galten als Strahlenfolge.

3.4. Datensammlung

Die Datenerfassung wurde 1998 begonnen und bis Ende 2000 abgeschlossen. Recherchiert wurde zunächst in den Patientenakten. Um alle in den Akten nicht vorhandenen Daten zu erhalten, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Hierbei fanden die oben erwähnten, standardisierten Patientenbefragungsbögen (Abbildung 1) Anwendung. Falls wichtige Informationen vom Patienten nicht zu erfragen waren, wurden die zuständigen Urologen bzw. Hausärzte oder Angehörigen mit Einverständnis des Patienten um die erforderlichen Informationen gebeten.

3.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

3.5.1. Begleiterkrankungen als Einflussfaktoren auf radiogene Nebenwirkungen

Bei der Aufnahme der Patienten wurde nach Vorerkrankungen gefragt und diese in den Akten vermerkt. Als mögliche Einflussfaktoren auf radiogene Nebenwirkungen wurden folgende Begleiterkrankungen statistisch untersucht: Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (schließt ein: KHK, AVK, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz), Divertikel, Polypen, Hämorrhoiden und alle intestinalen Begleiterkrankungen zusammengenommen.

3.5.2. Einteilungen und Abstufungen der Nebenwirkungen

3.5.2.1. Allgemeines

Die Einteilungskriterien für die Ausprägung bzw. den Schweregrad von akuten Nebenwirkungen wurden, soweit möglich, von den als Common Toxicity Criteria (CTC) bezeichneten Richtlinien übernommen. Bei den chronischen Nebenwirkungen kamen die Einteilungen der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zur Anwendung (Pilepich et al., 1987; Cox et al., 1995). Jedoch nicht alle diese standardisierten Einteilungen ließen sich auf das vorhandene Datenmaterial anwenden, weshalb Abwandlungen notwendig wurden. Für Symptome, die in den CTC und RTOG nicht explizit aufgeführt, jedoch in den Akten vermerkt waren, galten nach den allgemeinen Formulierungen sinnngemäße Graduierungen (z.B. Nykturie). Gleiches galt für Symptomenausprägungen (z.B. Darmblutungen Grad 4). Manifeste vorbestehende oder neu aufgetretene Begleiterkrankungen mit urogenitalen oder rektalen Symptomen (z.B. Herzkreislauferkrankungen, Nierenerkrankungen und Colitis) wurden bei der Graduierung der radiogen induzierten Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist eine fälschlich höhere Nebenwirkungsrate bewusst in Kauf genommen worden, um die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht zu unterschätzen.

Die für die Errechnung von Kaplan-Meier-Kurven notwendigen zeitlichen Angaben über den Beginn und Ende der jeweiligen Nebenwirkung, wurden nur bei den rektalen Blutabgängen dokumentiert und ausgewertet.

3.5.2.2. Akute vs. chronische Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen von Beginn bis 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie wurden als akute Nebenwirkungen, alle Nebenwirkungen ab 3 Monate nach Ende der Therapie als chronische Nebenwirkungen definiert.

3.5.2.3. Einteilungen der Schweregrade rektaler Nebenwirkungen

3.5.2.3.1. Rektale Blutabgänge

Tabelle 8. Graduierungen akuter und chronischer rektaler Blutabgänge.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	Hämoccult pos.	Blut im Stuhl („leicht“)	(nicht definiert)
2	makroskopisch sichtbar	Blut im Stuhl („deutlich“)	makroskopisch sichtbar
3	lokale Therapiepflicht	massive Diarrhö mit Blut, operationsbedürftige Darmobstruktion/ Blut im Stuhl, OP	stark: wiederholte Laserkoagulation (>2x), lokale Umstechung, Transfusionen
4	transfusionsbedürftige Blutung, OP	(nicht explizit gelistet)	lebensbedrohliche Blutung, OP (Anus praeter)

Da ein positives Untersuchungsergebnis im Hämocult-Test nicht spezifisch für eine Blutung im Enddarmbereich ist und das Ergebnis von der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Testanwendung abhängt, wurde es in der Auswertung nicht berücksichtigt. Jede Art von makroskopischem rektalem Blutabgang wurde als Nebenwirkung der Bestrahlung angesehen (mindestens Grad 2), es sei denn, eine Rektoskopie schloss die radiogene Genese aus.

3.5.2.3.2. Stuhlfrequenzerhöhungen

Tabelle 9. Graduierungen akuter und chronischer Stuhlfrequenzerhöhungen.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung
0	keine	keine	(entsprechend den Vorgaben von CTC und RTOG)
1	gering vermehrt (2-3 Stühle am Tag)	leichte Diarrhoe (<5x/Tag)	
2	mäßig vermehrt (4-6 Stühle am Tag, nächtliche Stühle)	deutliche Diarrhoe (<5x/Tag)	
3	stark vermehrt (7-9 Stühle am Tag, Inkontinenz)	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut	
4	>10 Stühle am Tag, blutige Diarrhoe	(nicht explizit gelistet)	

Der Begriff Diarrhoe wird hier als Defäkationsfrequenz interpretiert, da sich zusätzliche Kriterien (dünnflüssig, reichlich, Krämpfe) retrospektiv meist nicht erheben lassen.

3.5.2.3.3. Proktitis

Tabelle 10. Graduierungen akuter und chronischer Proktitis.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	leichte Krämpfe	Schleim und Blut im Stuhl, vereinzelte Teleangiektasien	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch vereinzelte Teleangiektasien, etwas Schleim
2	mäßige Krämpfe, Schmerzen ohne Medikamentenbedarf	starker Blut- und Schleimabgang, großflächige Teleangiektasien	mäßige Proktitisbeschwerden (>2x/Tag Schleim), Therapeutika (Scheriproct, Buscopan...; keine Antibiotika), chronisch großflächige Teleangiektasien
3	starke Krämpfe, Schmerzen mit Medikamentenbedarf	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut, Laserkoagulation, medikamentöse Therapie	starke Proktitisbeschwerden, Therapeutika (auch Analgetika WHO 1)
4	(nicht explizit gelistet)	Darmnekrose, Perforation, Fistel, OP, medikamentöse Therapie	Verschluss, Perforation, Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stationärer Aufenthalt, ständiger unkontrollierter Schleimabgang, Anus praeter, Analgetika (WHO 2)

Alle Symptome, die auf eine radiogene Darmschädigung im Sinne einer Proktitis hinwiesen **und nicht unter rektalem Blutabgang oder Stuhlfrequenzerhöhung subsummiert werden konnten**, wurden unter diesem Begriff zusammengefasst.

3.5.2.3.4. Akute intestinale Gesamtoxität (CTCGI)

Die 3 untersuchten akuten intestinalen Nebenwirkungen wurden zu der Variable CTCGI zusammengefasst. Falls bei einem Patient ein akuter rektaler Blutabgang und/oder eine akute Proktitis und/oder eine akute Stuhlfrequenzerhöhung auftrat, wurde für die Variablengraduierung von CTCGI die höchste Graduierung der 3 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 3 akuten Nebenwirkungen auf, wurde der Variable der Grad 0 zugewiesen.

3.5.2.3.5. Chronische intestinale Gesamtoxität (RTOGGI)

Die 3 untersuchten chronischen intestinalen Nebenwirkungen wurden zu der Variable RTOGGI zusammengefasst. Falls bei einem Patient ein chronischer rektaler Blutabgang und/oder eine chronische Proktitis und/oder eine chronische Stuhlfrequenzerhöhung auftrat, wurde für die Variablengraduierung von RTOGGI die höchste Graduierung der 3 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 3 chronischen Nebenwirkungen auf, wurde der Variable der Grad 0 zugewiesen.

3.5.2.4. Einteilungen der Schweregrade urologischer Nebenwirkungen

3.5.2.4.1. Hämaturie

Tabelle 11. Graduierungen akuter und chronischer Hämaturie.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	Mikrohämaturie	Mikrohämaturie	Mikrohämaturie
2	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	intermittierende Makrohämaturie	spontan sistierende Makrohämaturie als seltenes Ereignis, mit oder ohne Gerinnsel, seltene Therapie
3	Makrohämaturie mit Gerinnsel, Blasenspülung nötig	persistierende Makrohämaturie mit Bluttransfusionen oder artifizieller Harnableitung	dauernd therapiepflichtige Makrohämaturie (Blasenspülung, Cystoskopie, Spülkatheter, selten Transfusionen, hyperbarer O ₂)
4	transfusionsbedürftige Blutung, Zystektomie nötig	hämorrhagische Zystitis, Bluttransfusion, Zystektomie	bedrohliche Makrohämaturie mit intensiver Therapie (häufige Transfusionen, stationärer Aufenthalt, OP, öfter hyperbarer O ₂ , Zystektomie)

3.5.2.4.2. Algurie

Tabelle 12. Graduierungen akuter und chronischer Algurie.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie	(nicht explizit gelistet)	„gelegentliche“ oder geringe Schmerzen, keine Therapie
2	mäßige Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente kontrollierbar	deutliche Dysurie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten kontrollierbar
3	starke Schmerzen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	massive Diarrhoe m. Blut, massive Dysurie, starke Analgetika, Spasmolytika	starke Schmerzen, trotz Medikation persistierend
4	(nicht explizit gelistet)	(nicht explizit gelistet)	(nicht definiert)

3.5.2.4.3. Nykturie

Tabelle 13. Graduierungen akuter und chronischer Nykturie.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	(nicht gelistet)	(nicht gelistet)	keine
1			gering (<3x oder >4-stündlich)
2			mäßig (3-6x oder 2-3-stündlich)
3			stark (>6x oder 1-2-stündlich)
4			(nicht definiert)

3.5.2.4.4. Pollakisurie

Tabelle 14. Graduierungen akuter und chronischer Pollakisurie.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	normal	keine	bis 5x/Tag, bis 4-stündlich
1	gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang, $\leq 2x$ des Normalen	(nicht explizit gelistet)	gering, 6-8x/Tag, bis 2-stündlich
2	mäßig vermehrter Harndrang, $> 2x$ des Normalen, $< 1x/h$	deutliche Pollakisurie, ($> 6x/Tag$, $< 1x/h$)	mäßig, 9-11x/Tag, bis 2-stündlich
3	stark vermehrter Harndrang, mit Urgesymptomatik, $> 1x/h$, Katheter notwendig	massive Pollakisurie ($> 1x/h$)	massiv, $> 12x/Tag$, $1x/h$, Katheter notwendig
4	(nicht explizit gelistet)	(nicht explizit gelistet)	(nicht definiert)

3.5.2.4.5. Harnröhrenstenose

Tabelle 15. Graduierungen akuter und chronischer Harnröhrenstenosen.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	(nicht gelistet)	keine
1	Restharn > 100 cm ³ , gelegentlich Dysurie		abgeschwächter Harnstrahl
2	Katheter immer zur Entleerung nötig		Katheter gelegentlich oder immer nötig
3	OP (TURP, Bougierung) nötig		OP (TURP, Bougierung, Kerbung) nötig
4	(nicht explizit gelistet)		(nicht definiert)

3.5.2.4.6. Akute urologische Gesamttoxizität (CTCUro)

Die 5 untersuchten akuten urologischen Nebenwirkungen wurden zu der Variable CTCUro zusammengefasst. Falls bei einem Patient eine Hämaturie und/oder eine Harnröhrenstenose und/oder eine Algurie und/oder eine Nykturie und/oder eine Pollakisurie auftrat, wurde für die Variablengraduierung von CTCUro die höchste Graduierung der 5 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 5 akuten Nebenwirkungen auf, wurde der Variable der Grad 0 zugewiesen.

3.5.2.4.7. Chronische urologische Gesamttoxizität (RTOGUro)

Die 5 untersuchten chronischen urologischen Nebenwirkungen wurden zu der Variable RTOGUro zusammengefasst. Falls bei einem Patient eine Hämaturie und/oder eine Harnröhrenstenose und/oder eine Algurie und/oder eine Nykturie und/oder eine Pollakisurie auftrat, wurde für die Variablengraduierung von RTOGUro die höchste Graduierung der 5 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 5 chronischen Nebenwirkungen auf, wurde der Variable der Grad 0 zugewiesen.

3.5.2.5. Einteilungen der Schweregrade von radiogen induzierten Dermatitiden

Tabelle 16. Graduierungen akuter und chronischer radiogen induzierter Dermatitiden.

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Von uns verwendete Einteilung
0	keine	keine	(entsprechend den Vorgaben von CTC und RTOG)
1	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierter Schweiß	leichte Atrophie od. Fibrose, Pigmentveränderungen, geringer Haarverlust	
2	mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolysen (< 50% des Bestrahlungsfelds), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	mäßige Atrophie od. Fibrose, vereinzelt Teleangiektasien, völliger Haarverlust	

3	ausgeprägtes Erythem, konfluierend feuchte Epitheliolysen (> 50% des Bestrahlungsfelds), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	ausgeprägte Atrophie od. Fibrose, Kontraktur, vermehrt Teleangiektasien, dermatologische Behandlung	
4	tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP nötig	ausgedehnte konfluierende Nekrose, tiefe Ulceration, massive dermatologische Behandlung	

3.6. Dateneingabe

Die Dateneingabe in eine Excel-Tabelle wurde mit Hilfe von in Visual Basic programmierten Masken vorgenommen.

3.7. Gruppeneinteilungen und durchgeführte Analysen

Analysiert wurden die Gesamtgruppe und die Unterschiede zwischen zwei Teilgruppen. Die Subgruppen gliederten sich in Patienten mit rektalem Ballonkatheter während der Bestrahlung und Patienten ohne Ballonkatheter. Die durchschnittliche Dosis für Patienten mit Ballonkatheter und Patienten ohne Ballonkatheter unterschieden sich in den Rangsummen nach Mann-Whitney signifikant ($p=0,002$). Um einen Einfluss der Gesamtdosis auszuschließen, wurden deshalb nur Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy in den Subgruppenvergleich eingeschlossen. Die im weiteren Verlauf der Arbeit erwähnten Unter- oder Subgruppen beziehen sich immer auf die hier definierten Untergruppen.

Zunächst wurden für die Gesamtgruppe und die Untergruppen Häufigkeitsverteilungen der Patientencharakteristika errechnet und die Häufigkeiten der Strahlentherapieebenenwirkungen bestimmt. Außerdem wurden bei allen 302 primär konformal bestrahlten Patienten (Gesamtgruppe) folgende Einflussfaktoren auf das Auftreten chronischer rektaler Nebenwirkungen und auf Unterschiede in den RTOGGI-Graduierungen analysiert: Alter, Tumorstadium, Dosis, Hormontherapie (ja/nein), akute Darmblutung (ja/nein), CTCGI-Grad, Divertikel (ja/nein), Nikotinabusus (ja/nein), Prostatavolumen, BMI, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (ja/nein), Hämorrhoiden (ja/nein), Polypen (ja/nein) und Diabetes mellitus (ja/nein). Schließlich wurden Vergleiche zwischen der Häufigkeit des Auftretens von rektalen Nebenwirkungen in den beiden Subgruppen vorgenommen.

3.8. Datenverarbeitung/ Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 11.0). Die Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines rektalen Blutabgangs nach Ende der Strahlentherapie erfolgte aktuarisch nach der Kaplan-Meier-Methode. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test analysiert. Unterschiede in der Verteilung kontinuierlicher Parameter zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests analysiert und Unterschiede bei nicht-kontinuierlichen Parametern anhand des χ^2 -Tests. Die multivariate Analyse erfolgte mit Hilfe des Cox Proportional Hazard Models. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Subgruppen und Patientencharakteristika

Um den Einfluss des Rektumballons auf die Nebenwirkungsrate unabhängig von der verabreichten Dosis zu untersuchen, wurden neben der Gesamtgruppe (n= 302) die Subgruppen S1 (Behandlung der Prostata mit > 69 Gy ohne Rektumballon, n= 193) und S2 (Behandlung der Prostata mit > 69 Gy mit Rektumballon, n= 49) analysiert. Charakteristika der Gesamtgruppe und der beiden Untergruppen sind in den Tabellen 17 und 18 dargestellt. Gegeneinander getestet wurden die beiden Subgruppen.

4.1.1. Alter

Die Patienten der Gesamtgruppe waren im Median 70 Jahre alt (52-88 Jahre). Die Patienten in den beiden Untergruppen S1 und S2 waren im Median 71 Jahre alt.

4.1.2. Tumorstadien

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten (57% der Gesamtgruppe) war ein cT2-Stadium diagnostiziert worden. 56 Patienten (18%) hatten ein cT1- und 71 Patienten (23%) ein cT3-Stadium. Nur 2 Patienten (1%) waren als cT4 eingestuft worden. Die T-Stadien waren in den beiden Untergruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt (p= 0,519).

4.1.3. Tumordifferenzierungsgrad

Mehr als 70% aller Tumoren der Gesamtgruppe waren mäßig differenziert (G2). Dies traf auch auf die Untergruppen S1 und S2 zu. Unterschiede gab es allerdings bei den schlecht differenzierten und bei den gut differenzierten Tumoren: 20% der Patienten aus S2 hatten G3 Tumoren, wohingegen nur 12% aus S1 ein Tumor-Grading von 3 hatten. Umgekehrt verhielt es sich mit den G1- Tumoren: Nur 4% der S2 Subgruppe hatten einen G1-Tumor aber 17% der anderen Untergruppe. Der Tumordifferenzierungsgrad unterschied sich somit signifikant in beiden Untergruppen (p= 0,039).

4.1.4. Zielvolumenkonzept

In der Gesamtgruppe hatten die Patienten zu 64% die Prostata einschließlich der Samenblasen, zu 25% die Prostata und die Samenblasenbasen und zu 11% ausschließlich die Prostata als Zielvolumen. In den Untergruppen waren 81% der ohne Ballon Behandelten und 4% der mit Ballon Behandelten auf die Prostata und die Samenblasen bestrahlt worden, wohingegen 11% der ohne Ballon Behandelten und 88% der mit Ballon Behandelten die Prostata zusammen mit den Samenblasenböden als Zielvolumen hatten. Die nur auf die Prostata bestrahlten Patienten waren in beiden Gruppen 8%.

4.1.5. Bestrahlungsdosis

Die mediane Dosis im Bereich des Boostvolumens lag für alle Patienten sowie für die Untergruppen bei 70 Gy (Range 59,0-74,0 Gy). 80% aller Patienten erhielten eine Dosis von 69,4-74,0 Gy, 13% zwischen 66 und 69 Gy und 7% eine Dosis von weniger als 66 Gy aufgrund individueller Dosisanpassung (vgl. 3.2.2.). Zu den Dosisunterschieden in den Subgruppen siehe: 3.7. Gruppeneinteilungen und durchgeführte Analysen.

4.1.6. Hormontherapie

In der Gesamtgruppe hatten 235 (78%) eine Hormontherapie bekommen. 195 Patienten (81%) der mit mehr als 69 Gy Behandelten erhielten eine Hormontherapie. Diese Gruppe setzte sich aus allen Ballonkatheterpatienten (> 69 Gy) und 146 Patienten (76%) ohne Ballonkatheter (>69 Gy) zusammen.

4.1.7. Begleiterkrankungen (BE)

In der Gesamtgruppe hatten 141 Patienten (47%) Hämorrhoiden. 63 Patienten (21%) litten unter Dickdarpolypen. Eine Divertikulose zeigte sich bei 62 Patienten (20%). Diabetes mellitus kam bei 33 Patienten (11%) und kardiovaskuläre BE (schließt ein: KHK, AVK, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz) bei 205 Patienten (68%) vor.

In den Untergruppen (Patienten mit > 69 Gy mit und ohne Ballonkatheter) wurden folgende Häufigkeiten errechnet: Diabetes mellitus fand sich bei 12 Patienten (6%) ohne Ballonkatheter > 69 Gy, sowie bei 8 Patienten (16%) mit Ballonkatheter > 69 Gy. 125 Personen (65%) ohne Ballonkatheter > 69 Gy und 31 Personen (63%) mit Ballonkatheter > 69 Gy hatten kardiovaskuläre Probleme. Divertikel wurden bei 40 Patienten (21%) ohne Ballonkatheter > 69 Gy und bei 10 Patienten (20%) mit Ballonkatheter > 69 Gy nachgewiesen. Bei 39 Patienten (20%) ohne Ballonkatheter > 69 Gy und 11 Patienten (22%) mit Ballonkatheter > 69 Gy fanden sich Polypen. Außer bei Diabetes mellitus ($p= 0,022$) ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Untergruppen feststellen.

	Gesamtgruppe
n	302
Alter	
Median (Jahre)	70
>75 Jahre	80 (26%)
>80 Jahre	21 (7%)
T-Stadium	
T1	56 (18%)
T2	173 (57%)
T3	71 (23%)
T4	2 (1%)
Differenzierungsgrad	
G1	48 (16%)
G2	214 (71%)
G3	39 (13%)
G4	1 (0,3%)
Dosis	
Median (Gy)	70
Min (Gy)	59
Max (Gy)	74
> 69–74 Gy	242 (80%)
66-69 Gy	40 (13%)
< 66 Gy	20 (7%)
Zielvolumenkonzept	
PS+SBG	193 (64%)
PS+SBB	75 (25%)
PS	34 (11%)
Hormontherapie erhielten	235 (78%)
Begleiterkrankungen (BE)	
Diabetes mellitus	33 (11%)
Kardiovaskuläre BE	205 (68%)
Divertikel	62 (20%)
Polypen	63 (21%)
Hämorrhoiden	141 (47%)
Gesamte intestinale BE	238 (79%)
Initiales PSA	
Median (ng/ml)	11,9
Nachbeobachtungszeit	
Median (Monate)	33

Tabelle 17. Patientencharakteristika für die Gesamtgruppe. Kardiovaskuläre BE schließt ein: KHK, Herzinfarkt, AVK, Hypertonie. PS= Prostata; SBG= Samenblase; SBB= Samenblasenboden.

Tabelle 18. Patientencharakteristika für alle Patienten mit > 69 Gy Bestrahlungsdosis, sowie für die Untergruppe der Ballonkatheterpatienten mit > 69 Gy (S2) und für die Patienten ohne Ballonkatheter mit > 69 Gy (S1). Kardiovaskuläre BE schließt ein: KHK, Herzinfarkt, AVK, Hypertonie. PS= Prostata; SBG= Samenblase; SBB= Samenblasenboden; *= U-Test (Mann-Whitney); #= χ^2 -Test.

	Alle Patienten > 69 Gy	Ohne Ballonkatheter > 69 Gy (S1)	Mit Ballonkatheter > 69 Gy (S2)	p-Wert
n	242	193	49	
Alter				
Median (Jahre)	71	71	71	0,633*
> 75 Jahre	66 (27%)	55 (28%)	11 (22%)	
> 80 Jahre	17 (7%)	15 (8%)	2 (4%)	
T-Stadium				
T1	36 (15%)	26 (13%)	10 (20%)	0,519#
T2	142 (59%)	113 (58%)	29 (59%)	
T3	63 (26%)	53 (27%)	10 (20%)	
T4	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)	
Differenzierungsgrad				
G1	35 (14%)	33 (17%)	2 (4%)	0,039#
G2	173 (71%)	136 (70%)	37 (75%)	
G3	34 (14%)	24 (12%)	10 (20%)	
G4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dosis				
Median (Gy)	70	70	70	0,581*
Zielvolumenkonzept				
PS+SBG	158 (65%)	156 (81%)	2 (4%)	0,001#
PS+SBB	65 (27%)	22 (11%)	43 (88%)	
PS	19 (8%)	15 (8%)	4 (8%)	
Hormontherapie erhielten	195 (81%)	146 (76%)	49 (100%)	
Begleiterkrankungen (BE)				
Diabetes mellitus	20 (8%)	12 (6%)	8 (16%)	0,022#
Kardiovaskuläre BE	156 (64%)	125 (65%)	31 (63%)	0,845#
Divertikel	50 (21%)	40 (21%)	10 (20%)	0,961#
Polypen	50 (21%)	39 (20%)	11 (22%)	0,729#
Hämorrhoiden	109 (45%)	85 (44%)	24 (49%)	0,535#
Gesamte intestinale BE	193 (80%)	157 (81%)	36 (73%)	0,220#
Initiales PSA				
Median (ng/ml)	12,5	12,2	12,7	0,883*
Nachbeobachtungszeit				
Median (Monate)	29,5	37	15	0,001*

4.1.8. PSA-Wert vor Therapie (initialer PSA-Wert = iPSA)

Die Gesamtgruppe aller Behandelten hatte im Median einen iPSA-Wert von 11,9 ng/ml (0,4-171,0 ng/ml). Die Patienten der Untergruppen S1 und S2 hatten im Median etwas höhere Werte. Bei den Patienten ohne Ballonkatheter lag der Median bei 12,2 ng/ml (1,3-92,0 ng/ml) und bei den Patienten mit Ballonkatheter bei 12,7 ng/ml (1,1-167,1 ng/ml); (p= 0,883).

4.1.9. Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit bei allen Patienten betrug 33 Monate (12-85 Monate). Die Patienten wurden erst ab Oktober 1998 auch mit Ballonkathetern behandelt. Deshalb beträgt die Nachbeobachtungszeit für Patienten der Gruppe S2 im Median nur 15 Monate (12-24 Monate), wohingegen Patienten der Gruppe S1 im Median 37 Monate (14-85 Monate) nachbeobachtet wurden.

4.2. Rezidive

Klinische Rezidive traten bei 16 Patienten (5,3%) auf. Lokalrezidive wurden bei 5 Patienten (1,7%), Lymphknotenrezidive bei 3 Patienten (1%) und Fernmetastasen bei 13 Patienten (4,3%) entdeckt. Die Lokalrezidive traten im Median 29 Monate nach Bestrahlungsende auf (19-54 Monate). Lymphknotenrezidive wurden im Median nach 19 Monaten (11-27 Monate) und Fernmetastasen im Median nach 38 Monaten (11-55 Monate) festgestellt. 2 Patienten hatten lokale und Fernmetastasen, wobei bei einem Patient das Lokalrezidiv nach 29 und die Fernmetastasen nach 47 Monaten und beim anderen beide Rezidivformen gleichzeitig nach 46 Monaten nach Strahlentherapieende festgestellt wurden. Bei einem Patient diagnostizierte man gleichzeitig Lymphknoten- und Fernmetastasen nach 11 Monaten. Bei einem weiteren Patient zeigten sich lokale, Lymphknoten- und Fernmetastasen gleichzeitig 16 Monate nach Radiotherapie.

4.3. Sterbefälle

Während der Nachbeobachtungszeit starben insgesamt 25 Patienten (8,3%), 7 Patienten (2,3%) davon litten an Prostatakarzinomrezidiven. Sie verstarben im Median 54 Monate nach der Strahlentherapie (38-79 Monate). Hierbei handelte es sich um pulmonale oder ossäre Metastasen mit teilweise auch lokalen Rezidiven. Bei den anderen 18 Verstorbenen waren als Todesursache andere Erkrankungen, die eindeutig nicht als Strahlenfolge oder als Prostatarezidiv in Frage kamen, diagnostiziert worden. Kein Patient verstarb in Folge der Nebenwirkungen der Therapie.

4.4. Überprüfung der rektalen Strahlentoxizität anhand Rektoskopien

Zur Überprüfung, ob rektale Strahlenschäden vorlagen, wurde bei 178 Patienten (58,9%), die entweder proktitische Beschwerden hatten, oder unabhängig von rektalen Symptomen die empfohlenen Nachsorgerektoskopien wahrnahmen, durchgeführt (siehe auch 3.3.8.2.). 68 Patienten (22,5%) hatten mehrere Rektoskopien nach der Bestrahlung. Bei 77 Patienten (25%) wurde die der Rektoskopie zugrundeliegende perianale Blutung als Nebenwirkung der Bestrahlung gewertet.

4.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

4.5.1. Akute rektale Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (Tabelle 19)

4.5.1.1. Akute rektale Blutabgänge (arB)

Bei 40 Patienten (13,2%) trat ein radiogen induzierter rektaler Blutabgang Grad 2 während der Bestrahlungszeit oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlungsende auf, die nicht mit Hämorrhoiden oder anderen Ursachen in Verbindung gebracht werden konnten (unklare Fälle wurden als radiogen induziert gewertet). Von diesen Patienten hatten 9 einen Ballonkatheter während der Bestrahlung erhalten und bei 10 der 40 Patienten ging der arB ohne Unterbrechung in einen chronischen rektalen Blutabgang über, was als „Consequential late effect“ gewertet werden kann.

Hinweis: Bei 9 Patienten trat eine hämorrhoidale Blutung während der Bestrahlungszeit oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlungsende auf, wovon bei 2 Patienten ein Ballonkatheter verwendet wurde.

Es wurden keine Grad 3 oder 4 perianalen Blutabgänge festgestellt.

4.5.1.2. Akute Stuhlfrequenzerhöhung

163 Fälle (53,9%) von akuter Stuhlfrequenzerhöhung auf mindestens 3x/Tag wurden erfasst. Hiervon hatten 110 Patienten (36,4%) einen leichten (Grad 1) Anstieg der Frequenz, 39 Patienten (12,9%) eine mäßige (Grad 2) Steigerung und 14 Patienten (4,6%) eine Grad 3 Stuhlfrequenzerhöhung.

4.5.1.3. Akute Proktitis

Eine akute Proktitis trat bei 122 Patienten (40,4%) auf. Davon hatten eine Grad 1 Nebenwirkung 86 Patienten (28,5%), eine Grad 2 Nebenwirkung 35 Patienten (11,6%) und eine Grad 3 Nebenwirkung ein Patient (0,3%).

4.5.1.4. Akute intestinale Gesamttoxizität (CTCGI)

Bei 83 Patienten (27,5%) waren keine akuten rektalen Nebenwirkungen nachzuweisen. 117 Patienten (38,7%) hatten eine oder mehrere rektale Nebenwirkung(en), die nicht höher war(en) als Grad 1. Eine Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung kam bei 87 Patienten (28,8%) und eine Grad 3 Nebenwirkung als höchste Graduierung bei 15 Patienten (5%) vor.

Tabelle 19. Häufigkeiten akuter rektaler Nebenwirkungen. arB= akute rektale Blutabgänge, n.d.= nicht definiert; CTCGI= akute intestinale Gesamttoxizität.

Grad	Stuhlfrequenzerhöhung		Akute Proktitis		arB		CTCGI	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	139	46,0%	180	59,6%	262	86,8%	83	27,5%
1	110	36,4%	86	28,5%	n.d.	n.d.	117	38,7%
2	39	12,9%	35	11,6%	40	13,2%	87	28,8%
3	14	4,6%	1	0,3%	0	0	15	5,0%

4.5.2. Akute urologische Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (Tabelle 20)

4.5.2.1. Akute Hämaturie

Über Blut im Urin (Grad 2) klagten 11 Patienten (3,6%) während oder bis 3 Monate nach Bestrahlungsende. Bei 5 dieser Patienten wurde ein Urinstatus durchgeführt, der bei allen negativ ausfiel.

4.5.2.2. Akute Harnwegsstenose

Eine Abschwächung des Harnstrahls kam bei 63 Patienten (20,8%) vor. Bei 4 dieser Patienten (1,3%) musste ein Dauerkatheter wegen akutem Harnverhalt appliziert werden. Ein Patient (0,3%) erhielt im weiteren Verlauf (6 Monate nach Bestrahlungsende) eine TURP, um die sich verschlimmernde Stenose zu beseitigen. Es trat in der Folgezeit keine erneute Stenose oder Harninkontinenz bei dem Patienten auf.

4.5.2.3. Akute Algurie

Schmerzen oder Brennen beim Urinieren verspürten 159 Patienten (52,6%). Davon hatten 119 Patienten (39,4%) eine leichte Algurie. 39 Patienten (12,9%) hatten mäßige Schmerzen, die medikamentös kontrolliert werden konnten und ein Patient (0,3%) starke Schmerzen, die trotz Morphinderivateinnahme nicht in befriedigendem Maß unterdrückt werden konnten. Bei 88 der 159 Patienten mit akuter Algurie wurde ein Urinstatus erhoben, der bei 7 Patienten positiv war und ebenfalls als auslösender Grund für die Algurie verantwortlich sein könnte.

4.5.2.4. Akute Nykturie

254 Patienten (84,1%) litten unter einer Nykturie. Eine Grad 1 Nebenwirkung war bei 91 Patienten (30,1%), eine Grad 2 Nebenwirkung bei 120 Patienten (39,7%) und eine Grad 3 Nebenwirkung bei 43 Patienten (14,2%) aufgetreten. Bei 143 der 254 Patienten mit akuter Nykturie wurde ein Urinstatus erhoben, der bei 8 Patienten positiv war.

4.5.2.5. Akute Pollakisurie

Häufigeren Harndrang als 5x/Tag verspürten 180 Patienten (59,6%). 6-8x/Tag bzw. alle 2-3 Stunden mussten 106 Patienten (35,1%), 9-11x/Tag bzw. stündlich 58 Patienten (19,2%) und häufiger als 11x/Tag bzw. häufiger als jede Stunde 16 Patienten (5,3%) urinieren. Bei 96 der

180 Patienten mit akuter Pollakisurie wurde ein Urinstatus erhoben, der bei 6 Patienten positiv ausfiel.

4.5.2.6. Akute urologische Gesamttoxizität (CTCUro)

12 Patienten (4%) zeigten keine akuten urologischen Nebenwirkungen. 83 Patienten (27,5%) hatten eine oder mehrere akute urologische Nebenwirkung(en) mit einem Höchstgrad von 1. Eine Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung kam bei 152 Patienten (50,3%) und eine Grad 3 Nebenwirkung als höchster Grad bei 55 Patienten (18,2%) vor.

Tabelle 20. Häufigkeiten akuter urologischer Nebenwirkungen. HS= Harnröhrenstenose; CTCUro= akute urologische Gesamttoxizität.

Grad	Hämaturie		HS		Algurie		Nykturie		Pollakisurie		CTCUro	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	291	96,4%	239	79,1%	143	47,4%	48	15,9%	122	40,4%	12	4,0%
1	0	0%	58	19,2%	119	39,4%	91	30,1%	106	35,1%	83	27,5%
2	11	3,6%	4	1,3%	39	12,9%	120	39,7%	58	19,2%	152	50,3%
3	0	0%	1	0,3%	1	0,3%	43	14,2%	16	5,3%	55	18,2%

4.5.3. Chronische rektale Nebenwirkungen der Gesamtgruppe

4.5.3.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB)

CrB kamen bei 66 Patienten (21,9%) vor. Davon hatten 63 Patienten (20,9%) crB Grad 2 und 3 Patienten (1,0%) crB Grad 3 (**jede** makroskopische Blutung wurde mindestens als Grad 2 Toxizität gewertet, Tabelle 25). Im Allgemeinen handelte es sich bei den Grad 2 Toxizitäten um intermittierende Blutauflagerungen auf dem Stuhl, die die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigten. Die crB traten im Median nach 9,5 Monaten (0-53 Monate) auf (Abbildung 2). Für die Evaluation der Länge der Blutungen konnten nur 19 Patienten herangezogen werden, da bei den anderen 44 Patienten die Blutabgänge nicht bis Nachbeobachtungsende zum Stillstand kamen. Im Median stoppten die Blutungen bei den 19 Patienten (28,8% der Patienten mit crB) nach 32 Monaten (0-53 Monate), entweder spontan oder nach lokaler Therapie mit einem topischen Cortison oder Mesalazin.

Wie aus Abbildung 2 ebenfalls zu entnehmen ist, begannen die meisten Blutabgänge innerhalb der ersten 18 Monate nach Bestrahlungsende, während nach 4,5 Jahren keine **neuen** Blutungen mehr bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (bis zu 85 Monate) auftraten. Die Prävalenz der crB einschließlich deren Schweregrade über die Jahre 1-6 der Nachbeobachtungszeit, kann anhand Tabelle 21 verfolgt werden.

Abbildung 2. Auftreten chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge (= cDB) während der Nachbeobachtungszeit. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.

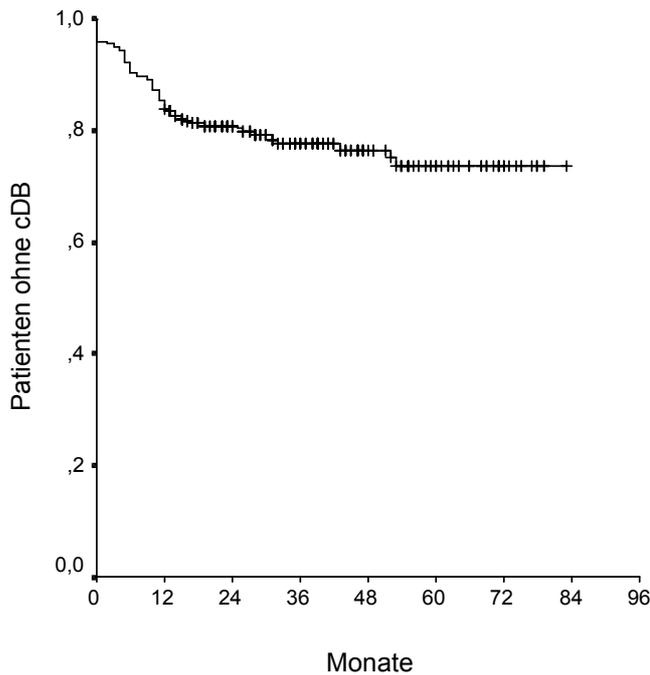


Tabelle 21. Prävalenz der chronischen intermittierenden rektalen Blutabgänge während unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume.

Grad	Jahre 1/2; n= 302		Jahre 3/4; n= 183		Jahre 5/6; n= 70	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	245	81,1%	152	83,1%	56	80,0%
2	54	17,9%	29	15,8%	14	20,0%
3	3	1,0%	2	1,1%	0	0%

4.5.3.1.1. Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge in der Gesamtgruppe

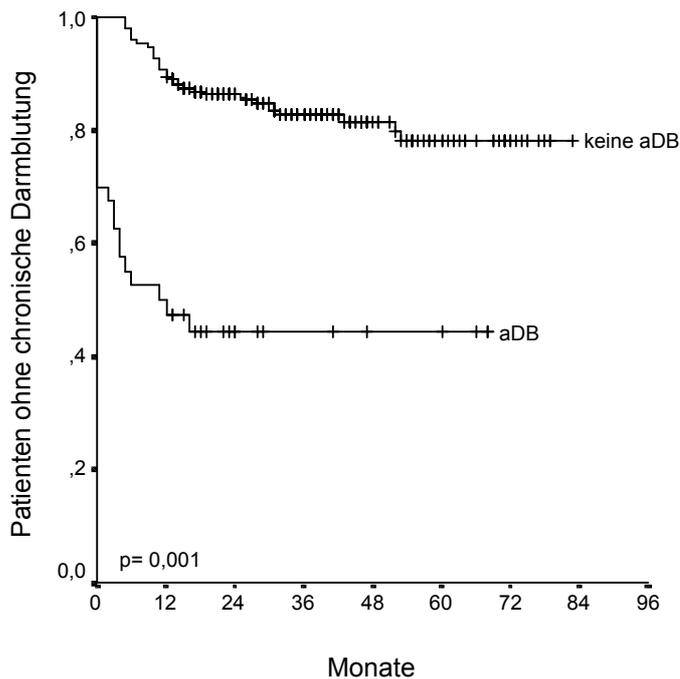
4.5.3.1.1.1. Prädiktive Variablen

Es wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Log-Rank-Test) untersucht, inwieweit die Prädiktoren akute rektale Blutabgänge und akute intestinale Gesamttoxizität das Auftreten von chronischen intermittierenden rektalen Blutabgängen anzeigen können. Die akute intestinale Gesamttoxizität umfasste das Auftreten einer oder mehrerer folgender Parameter: akute rektale Blutabgänge, Stuhlfrequenzerhöhung und/oder akute Proktitis.

4.5.3.1.1.1.1. Akute rektale Blutabgänge (arB)

Das Auftreten von arB war der stärkste Prädiktor für das Auftreten von späteren chronischen rektalen Blutabgängen (crB) ($p= 0,001$; Abbildung 3). Während nur bei 16,8% der Patienten ohne arB crB auftraten, waren es bei Patienten mit arB 55%. Bei 10 von insgesamt 40 Patienten mit arB gingen diese, wie unter 4.5.1.1. beschrieben, ohne Unterbrechung in crB über und spiegeln sich am tieferen Startpunkt der Verlaufslinie von Patienten mit vorbestehenden arB in Abbildung 3 wider.

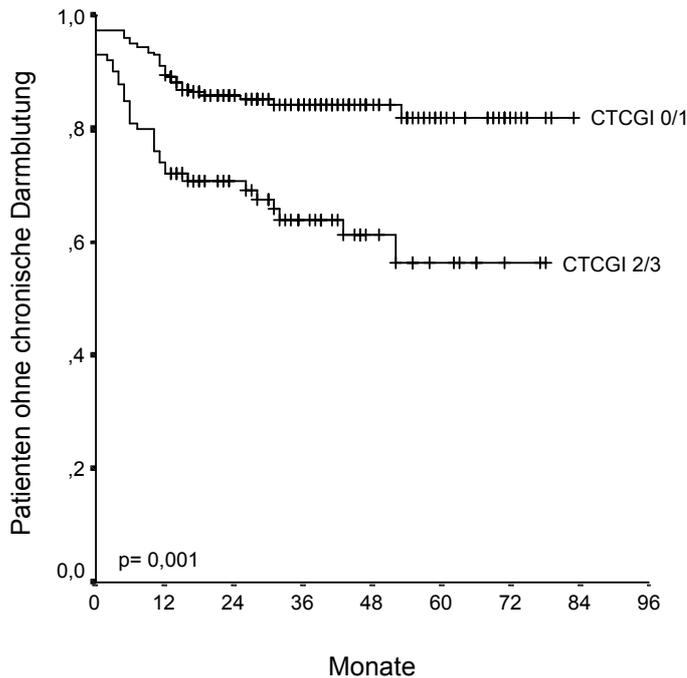
Abbildung 3. Akute rektale Blutabgänge (aDB) als prädiktive Werte für das Auftreten von crB. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.



4.5.3.1.1.1.2. Akute intestinale Gesamtoxität (CTCGI)

Ob Patienten bei einer der 3 untersuchten akuten rektalen Nebenwirkungen einen Grad von 0 oder 1, oder aber einen Grad von 2 oder 3 hatten, zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der chronischen rektalen intermittierenden Blutabgänge (crB; $p= 0,001$; Abbildung 4). Nur bei 15,4% der Patienten, die einen Grad von 0 oder 1 der unter der Variable CTCGI zusammengefassten akuten Nebenwirkungen zeigten, kam es auch zu crB. Patienten mit einem Grad von 2 oder 3 hingegen, hatten zu 35% crB. Ein höherer Grad bei der Variable CTCGI war in dieser Auswertung also ein starker Prädiktor für das Auftreten von crB. Auch hier sieht man anhand des nicht bei 1,0, sondern bereits zu Beginn der Nachbeobachtungszeit für chronische Nebenwirkungen tiefer beginnenden Verlaufskurven der Abbildung 4, dass ein bestimmter Anteil der akuten Nebenwirkungen direkt in chronische übergingen.

Abbildung 4. Akute intestinale Gesamtoxizität (CTCGI) als prädiktiver Wert für das Auftreten einer chronischen Darmblutung. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.



4.5.3.1.1.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen intermittierenden rektalen Blutabgängen (crB)

Untersucht wurde der Einfluss folgender Faktoren auf das Auftreten von crB nach Kaplan-Meier (Log-Rank-Test): Alter, T-Stadium, Prostatadosis, Hormontherapie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre BE (schließt ein: KHK, Herzinfarkt, AVK, Hypertonie), Divertikel, Polypen, Hämorrhoiden, Nikotinabusus, BMI und Prostatavolumen (Tabelle 22).

Tabelle 22. Univariate und multivariate Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Auftreten chronischer rektaler Blutabgänge mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (univariat) und der Cox-Regression (multivariat). PTV= Planungszielvolumen; BMI= Body Mass Index; BE= Begleiterkrankung; n.s.= nicht signifikant.

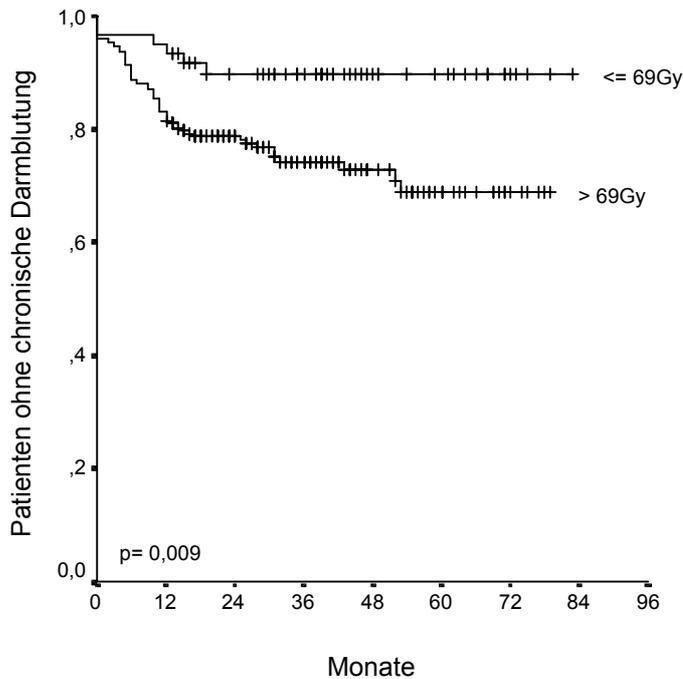
Faktor	Univariat	Multivariat
Gesamtdosis im PTV ≤ 69 vs. > 69 Gy	0,009	0,013
Divertikel	0,026	0,028
Nikotinabusus	0,185	n.s.
Alter ≤ 70 vs. > 70 Jahre	0,198	n.s.
Prostatavolumen ≤ 36 vs. > 36 cm ³	0,343	n.s.
BMI $< 26,2$ vs. $\geq 26,2$ kg/m ²	0,343	n.s.
Kardiovaskuläre BE	0,423	n.s.
T-Stadium T12 vs. 34	0,47	n.s.
Hämorrhoiden	0,687	n.s.
Polypen	0,805	n.s.
Hormontherapie	0,892	n.s.
Diabetes mellitus	0,905	n.s.

4.5.3.1.1.2.1. Univariat getestete Faktoren (Tabelle 22)

4.5.3.1.1.2.1.1. Gesamtdosis im Zielvolumen

Die Strahlendosis zeigte einen starken Einfluss auf das Auftreten von chronischen rektalen Blutabgängen (crB). Patienten mit Bestrahlungen ≤ 69 Gy Gesamtdosis (59-68,4 Gy) zeigten in 6 Fällen (10%) eine crB. Dagegen traten 60 Fälle (24,8%) bei Patienten mit einer Dosis von über 69 Gy (69,4-74,0 Gy) auf ($p=0,009$; Abbildung 5).

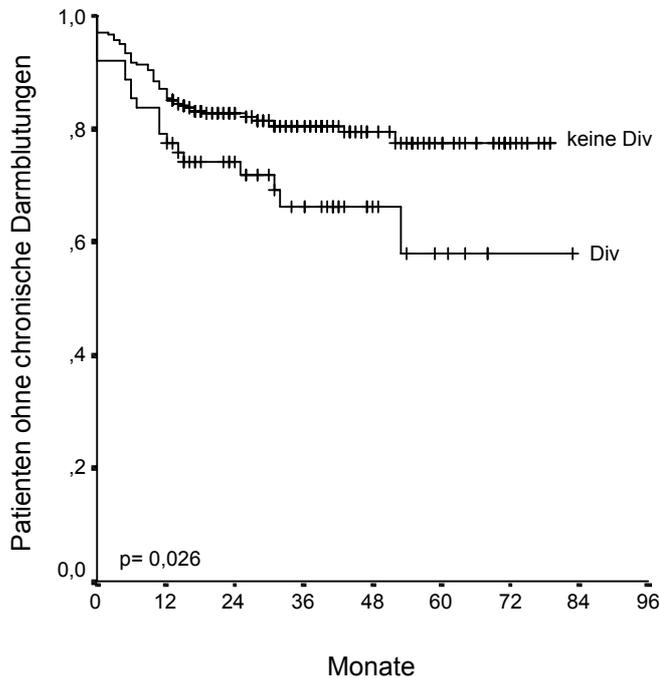
Abbildung 5. Einfluss der Gesamtdosis im PTV auf das Auftreten einer chronischen Darmblutung. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.



4.5.3.1.1.2.1.2. Rektum- und Sigmadivertikel

Bei allen 302 Patienten war durch Rektoskopie (258 Patienten) oder Computertomographie/MRT (44 Patienten) festgestellt worden, ob Divertikel im Rektum u./o. Sigma vorkamen oder nicht. Bei 62 Patienten wurden Divertikel im Rektum u./od. Sigma nachgewiesen. Von diesen hatten 20 Personen (32,3%) im Anschluss an die Bestrahlung crB. Demgegenüber entwickelten von den Patienten, bei denen keine Divertikel dokumentiert waren 46 (19,2%) crB ($p=0,026$; Abbildung 6).

Abbildung 6. Einfluss von Rektum- u. Sigmadivertikel auf das Auftreten chronischer rektaler Blutabgänge. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.



4.5.3.1.1.2.1.3. Nikotinabusus

Rauchen erhöht die Wahrscheinlichkeit crB zu entwickeln nach dieser Studie nicht. 23,2% der nicht rauchenden Patienten und 15,4% der Rauchenden hatten crB ($p=0,185$).

4.5.3.1.1.2.1.4. Alter

In der Gruppe der Patienten, die bei Therapiebeginn nicht älter als 70 Jahre ($n=143$) alt waren, zeigten sich in 26 Fällen (18,2%) crB. In der Gruppe der Patienten, die älter als 70 Jahre ($n=159$) waren, waren in 40 Fällen (25,2%) crB aufgetreten. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Untergruppen ($p=0,198$).

4.5.3.1.1.2.1.5. Prostataavolumen

Vor der Therapie war bei 119 Patienten das Prostataavolumen anhand der Planungs-CT bestimmt und in den Akten vermerkt worden. Der mediane Wert betrug $36,0 \text{ cm}^3$. Bei 18,6% der analysierten Daten von Patienten mit einem Prostataavolumen \leq dem medianen Wert von $36,0 \text{ cm}^3$ traten crB auf. Bei Patienten die ein größeres Prostataavolumen aufwiesen waren dies 25%. Dies bedeutete keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten der crB ($p=0,343$).

4.5.3.1.1.2.1.6. BMI (Body-Mass-Index)

Der BMI lag im Median bei $26,2 \text{ kg/m}^2$. 36 Personen (24%) mit einem BMI $< 26,2 \text{ kg/m}^2$ und 30 Personen (19,7%) mit einem BMI $\geq 26,2 \text{ kg/m}^2$ hatten crB. Es zeigte sich somit kein nachweisbarer Einfluss eines höheren oder niedrigeren BMI auf die crB ($p=0,343$).

4.5.3.1.1.2.1.7. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (BE)

Die Variable kardiovaskuläre BE schloss KHK, Herzinfarkt, AVK und Hypertonie ein. Das Vorliegen einer kardiovaskulären BE, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von crB ($p=0,423$). 18 Patienten (18,6%) mit einer kardiovaskulären BE und 48 Patienten (23,4%) ohne derartige BE hatten crB.

4.5.3.1.1.2.1.8. T-Stadium

Das Auftreten von crB bei 48 von 229 Patienten (21%) mit T1- oder T2-Tumoren zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Auftreten von crB bei 18 von 73 Patienten (24,7%) mit T3- oder T4-Tumoren ($p=0,47$).

4.5.3.1.1.2.1.9. Hämorrhoiden

CrB zeigten sich nicht signifikant häufiger bei Patienten mit Hämorrhoiden ($p=0,687$). 23% der Patienten ohne Hämorrhoiden hatten crB. Dagegen waren nur bei 20,6% der Patienten mit Hämorrhoiden crB als Strahlentherapiefolge aufgetreten.

4.5.3.1.1.2.1.10. Polypen

Ob Patienten Polypen hatten, spielte keine signifikante Rolle bei der Entstehung der crB. Von 239 Patienten ohne Polypen hatten 53 (22,2%) crB. Demgegenüber standen 13 Fälle (20,6%) von 63 Patienten mit Polypen, die crB entwickelten.

4.5.3.1.1.2.1.11. Hormontherapie

Von den 235 Patienten mit Hormontherapie hatten 50 (21,3%) crB. Die 67 Patienten ohne Hormontherapie zeigten in 16 Fällen (23,9%) crB. Dies bedeutete, dass kein nachweisbarer Einfluss der Hormontherapie auf die crB festzustellen war ($p=0,892$).

4.5.3.1.1.2.1.12. Diabetes mellitus

CrB traten etwa gleich häufig bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus auf (21,2% vs. 21,9%; $p=0,905$).

4.5.3.1.1.2.2. Multivariat getestete Faktoren

Mit Hilfe der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode wurden folgende Einflussfaktoren multivariat getestet: Hormontherapie, Prostatadosis, T-Stadium, kardiovaskuläre BE, Diabetes mellitus, Alter und Divertikel (Variablenbeschreibung siehe univariat getestete Faktoren).

Nur die bereits univariat signifikant in Erscheinung getretenen Variablen „Prostatadosis“ und „Divertikel“ zeigten auch multivariat einen signifikanten Einfluss auf die crB (Tabelle 22). Die Wahrscheinlichkeit crB zu entwickeln, lag bei Patienten mit mehr als 69 Gy Gesamtdosis 2,9 (95%-KI= 1,2-6,7) mal so hoch wie bei Patienten mit einer geringeren Dosis als 69 Gy ($p=0,013$). Patienten mit Divertikel zeigten eine 1,8 (95%-KI= 1,1-3,0) mal höhere Wahrscheinlichkeit crB zu entwickeln, als Patienten ohne Divertikel ($p=0,028$).

4.5.3.2. Chronische Proktitis

Eine chronische Proktitis trat bei 67 Patienten (22,2%) auf. 61 Patienten hatten eine Grad 1 und 6 Patienten (2%) eine Grad 2 Proktitis (Tabelle 25).

Von den 122 Patienten mit einer akuten Proktitis, hatten 36 Patienten auch eine chronische Proktitis in den ersten beiden Nachbeobachtungsjahren. Bei 20 dieser 36 Patienten blieb der Schweregrad der Proktitis gleich. Bei 13 dieser 36 Patienten verbesserte sich das Zustandsbild um einen Grad und bei 3 Patienten verschlechterte sich die Proktitis von Grad 1 auf Grad 2. Bei 20 Patienten zeigte sich eine Proktitis in der Nachbeobachtungszeit für chronische Nebenwirkungen in den ersten beiden Jahren, die keine akute Proktitis bis 3 Monate nach Bestrahlung gehabt hatten.

Der Verlauf der chronischen Proktitis über die Nachbeobachtungszeit ist aus Tabelle 23 zu ersehen. Demnach nahmen prozentual Grad 1 Nebenwirkungen im Laufe der Zeit ab, während Grad 2 Nebenwirkungen in etwa konstant blieben.

Von den 4 Patienten mit einer Grad 2 Nebenwirkung blieb bei 2 dieser Grad über die gesamte Nachbeobachtungszeit konstant. Bei den anderen 2 Patienten verbesserte sich die Symptomatik im 3./4. Jahr auf eine Grad 1 Nebenwirkung. Im 3./4. Jahr nach Bestrahlung traten nur bei 4 Patienten Grad 1 Nebenwirkungen und bei 2 Patienten Grad 2 Nebenwirkungen neu auf. 15 Patienten mit einer Grad 1 Proktitis während dem 3./4. Nachbeobachtungsjahr hatten im 1./2. Nachbeobachtungsjahr bereits eine Grad 1 Proktitis und 2 Patienten mit einer Grad 1 Proktitis während dem 3./4. Nachbeobachtungsjahr hatten im 1./2. Nachbeobachtungsjahr eine Grad 2 Proktitis.

Im 5./6. Nachbeobachtungsjahr traten keine neuen Grad 1 oder 2 Nebenwirkungen mehr auf. Die 5 Patienten mit einer Grad 1 Proktitis während der Jahre 5/6 hatten in der Zeit davor bereits eine Grad 1 Proktitis und die 2 Patienten mit einer Grad 2 Proktitis ebenfalls in den Jahren davor eine Grad 2 Nebenwirkung. Die restlichen 2 Patienten mit einer Grad 2 Nebenwirkung im 3./4. Jahr fielen aus der Nachbeobachtungszeit heraus.

Tabelle 23. Prävalenz chronischer Proktitis während unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume.

Grad	Jahr 1/2; n= 302		Jahr 3/4; n= 183		Jahr 5/6; n= 70	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	246	81,5%	158	86,3%	63	90,0%
1	52	17,2%	21	11,5%	5	7,1%
2	4	1,3%	4	2,2%	2	2,9%

4.5.3.3. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung

Betrachtet man die gesamte Nachbeobachtungszeit, dann war die Stuhlfrequenz bei insgesamt 82 Patienten (27,2%) erhöht. Davon hatten 67 Patienten (22,2%) eine Grad 1, 10 Patienten (3,3%) eine Grad 2 und 5 Patienten (1,7%) eine Grad 3 Frequenzerhöhung (Tabelle 25).

Eine akute Stuhlfrequenzerhöhung mit Übergang in eine chronische Stuhlfrequenzerhöhung kam bei 48 Patienten vor. Weitere 104 Patienten mit akuten Nebenwirkungen zeigten keine gesteigerten Stuhlfrequenzen mehr in den nachfolgenden 2 Jahren. Bei 19 Patienten trat eine Grad 1 Nebenwirkung neu in den Jahren 1/2 nach Bestrahlung auf.

Von den 55 Patienten, die in den Jahren 1/2 der Nachbeobachtungszeit eine Grad 1 Frequenzerhöhung zeigten, hatten 15 auch in den Jahren 3/4 eine Grad 1 Nebenwirkung. Von den anderen 40 Patienten waren 25 nicht mehr im Kollektiv und die restlichen 15 Patienten zeigten keine Frequenzerhöhungen mehr.

Bei den 8 Patienten mit einer Grad 2 Stuhlfrequenzerhöhung in den ersten 2 Jahren nach Bestrahlung blieb nur bei einem dieser Grad in den Jahren 3/4 nachweislich bestehen. 3 der 8 Patienten waren in den Jahren 3/4 nicht mehr im Kollektiv und 4 der 8 Patienten zeigten eine Verbesserung auf eine Grad 1 Nebenwirkung in den Jahren 3/4.

Bei den 4 Patienten mit einer Grad 3 Frequenzerhöhung in den ersten 2 Jahren der Nachbeobachtungszeit waren 2 Patienten in den Jahren 3/4 nicht mehr im Kollektiv. Von den anderen 2 Patienten blieb bei einem die Grad 3 Nebenwirkung bestehen und beim anderen verbesserte sich die Stuhlfunktion auf eine Grad 2 Nebenwirkung.

Bei 2 Patienten trat eine Grad 1 Stuhlfrequenzerhöhung neu in den Jahren 3/4 auf. Sonst traten keine weiteren Stuhlfrequenzerhöhungen neu auf.

Von den 21 Patienten, die in den Jahren 3/4 der Nachbeobachtungszeit eine Grad 1 Stuhlfrequenzerhöhung hatten, fielen 11 Patienten anschließend aus der Nachbeobachtungszeit heraus. 8 der verbliebenen 10 Patienten zeigten immer noch eine Grad 1 Nebenwirkung und 2 der 10 Patienten waren beschwerdefrei.

Von den 2 Patienten mit einer Grad 2 Nebenwirkung in den Jahren 3/4 verschlimmerte sich der Zustand bei einem Patienten zu einer Grad 3 Nebenwirkung und bei dem anderen Patienten blieb die Grad 2 Frequenzerhöhung bestehen.

Der Patient, der in den Jahren 3/4 die Grad 3 Nebenwirkung hatte, zeigte auch in den Jahren 5/6 dieselbe Symptomatik.

Wenn man bestimmte Nachbeobachtungszeiträume miteinander vergleicht, sieht man den Trend, dass Grad 1 und 2 Nebenwirkungen im Laufe der Zeit prozentual abnehmen, Grad 3 Nebenwirkungen jedoch bei längerer Nachbeobachtungszeit geringfügig zunehmen (Tabelle 24).

Tabelle 24. Prävalenz chronischer Stuhlfrequenzerhöhung während unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume.

Grad	Jahre 1/2; n= 302		Jahre 3/4; n= 183		Jahre 5/6; n= 70	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	235	77,8%	159	86,9%	59	84,3%
1	55	18,2%	21	11,5%	8	11,4%
2	8	2,6%	2	1,1%	1	1,4%
3	4	1,3%	1	0,5%	2	2,9%

4.5.3.4. Chronische intestinale Gesamtoxizität (RTOGGI)

154 Patienten (51,0%) hatten keine der 3 chronischen intestinalen Nebenwirkungen. Während der gesamten Nachbeobachtungsperiode hatten 75 Patienten (24,8%) eine oder mehrere der 3 chronischen intestinalen Nebenwirkungen mit einer Höchstgraduierung von 1. Eine Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung zeigte sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit bei 65 Patienten (21,5%) und eine Grad 3 Nebenwirkung bei 8 Patienten (2,7%). Grad 0 oder 1 als höchste Nebenwirkungsgrade zeigten sich somit bei 229 Patienten (75,8%) und eine Grad 2 oder 3 Nebenwirkung bei 73 Patienten (24,2%; Tabelle 25).

Tabelle 25. Prävalenz chronischer rektaler Nebenwirkungen über die Jahre 1-6 der Nachbeobachtungszeit. crB= chronische rektale Blutabgänge; RTOGGI= chronische intestinale Gesamtoxizität; n.d.= nicht definiert.

Grad	Stuhlfrequenzerhöhung		Proktitis		crB		RTOGGI	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	220	72,8%	238	78,8%	236	78,1%	154	51,0%
1	67	22,2%	58	19,2%	n.d.	n.d.	75	24,8%
2	10	3,3%	6	2,0%	63	20,9%	65	21,5%
3	5	1,7%	0	0%	3	1,0%	8	2,7%

Von 148 Patienten mit chronischen intestinalen Nebenwirkungen hatten zuvor auch 111 (75,0%) akute intestinale Nebenwirkungen erlebt und 37 (25,0%) Patienten nicht. Es konnte kein Trend zu einem Anstieg oder Abfall der Prävalenz der rektalen Gesamtoxizität im Verlauf der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden (Tabelle 26).

Tabelle 26. Prävalenz chronischer rektaler Nebenwirkungen (RTOGGI) während unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume. #: RTOGGI Grad 0 oder 1 als Höchstgraduierung; *= RTOGGI Grad 2 oder 3 als Höchstgraduierung.

Grad	RTOGGI Jahre 1-6; n= 302		RTOGGI Jahre 1/2; n= 302		RTOGGI Jahre 3/4; n= 183		RTOGGI Jahre 5/6; n= 70	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0 oder 1#	229	75,8%	237	78,5%	151	82,5%	56	80,0%
2 oder 3*	73	24,2%	65	21,5%	32	17,5%	14	20,0%

4.5.3.5. Einflussfaktoren auf die chronische intestinale Gesamttoxizität (RTOGGI)

Getestet wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Höhe der RTOGGI-Graduierungen. Mit Hilfe des Chi²-Tests wurde untersucht, ob ein Einflussfaktor signifikant häufiger bei Patienten mit einer chronischen intestinalen Nebenwirkung 0/1 oder 2/3 auftrat. Alle getesteten Einflussfaktoren zeigten keine signifikanten Unterschiede über die gesamte Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 bis zu höchstens 6 Jahren (Tabelle 27) im Gruppenvergleich. Dies galt auch für die alleinige Nachbeobachtungszeit von bis zu 2 Jahren nach Strahlentherapieende. Erst ab einer Nachbeobachtungszeit über 2 Jahren zeigten sich bei bestimmten Einflussfaktoren signifikant mehr Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen auf das Rektum. Während des 3./4. Jahres nach Therapieende waren bei Patienten mit einer Gesamtdosis im PTV > 69 Gy (p= 0,012), bei Patienten mit Divertikel (p= 0,017) und bei **nicht** rauchenden Patienten (p= 0,043) signifikant mehr rektale Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen aufgetreten. Patienten mit Divertikel zeigten im 5./6. Nachbeobachtungsjahr sogar eine noch deutlichere Signifikanz (p= 0,01). Auch die höheren Bestrahlungsdosen mit mehr als 69 Gy blieben im 5./6. Nachbeobachtungsjahr signifikant (p= 0,016). Allerdings traten bei rauchenden Patienten im 5./6. Nachbeobachtungsjahr nicht signifikant weniger rektale Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen auf als bei nicht rauchenden Patienten (p= 0,426). Für die anderen getesteten Faktoren konnte kein signifikanter Einfluss in den Jahren 3/4 bzw. 5/6 nach Therapieende gefunden werden.

Tabelle 27. Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamttoxizitätsgraduierung von 0 oder 1, oder einer chronischen intestinalen Gesamttoxizitätsgraduierung von 2 oder 3 anhand des Chi²-Tests. PTV= Planungszielvolumen; BMI= Body Mass Index; BE= Begleiterkrankung; #: n=119. *: n= 57, exakter Test nach Fisher. □: Nicht genügend Fälle zur Berechnung.

Faktor	p Jahre 1-6; n= 302	p Jahre 1/2; n= 302	p Jahre 3/4; n= 183	p Jahre 5/6; n= 70
Gesamtdosis im PTV ≤ 69 vs. > 69 Gy	0,064	0,170	0,012	0,016
Nikotinabusus	0,104	0,236	0,043	0,426
Divertikel	0,182	0,205	0,017	0,01
BMI < 26,2 vs. ≥ 26,2 kg/m ²	0,202	0,447	0,35	0,337
Hormontherapie	0,364	0,385	0,276	0,056
Hämorrhoiden	0,406	0,51	0,973	0,786
Polypen	0,461	0,591	0,255	0,195
Kardiovaskuläre BE	0,481	0,792	0,421	0,114
Alter ≤ 70 vs. > 70 Jahre	0,49	0,95	0,179	0,615
T-Stadium T1/2 vs. 3/4	0,671	0,925	0,706	0,209
Diabetes mellitus	0,674	0,963	0,846	0,599
Prostatavolumen ≤ 36 vs. > 36 cm ³	0,958#	0,872#	1,0*	□

4.5.4. Chronische urologische Nebenwirkungen der Gesamtgruppe (RTOGUro) (Tabelle 28)

4.5.4.1. Chronische Hämaturie

18 Patienten (6%) hatten Blut im Urin. Bei einem Patienten (0,3%) war die Blutung (Mikrohämaturie) beim Urinstatus nachgewiesen worden. 15 Patienten (5%) zeigten eine Grad 2 und 2 Patienten (0,7%) eine Grad 3 Blutung.

4.5.4.2. Chronische Harnröhrenstenose

Ein abgeschwächter Harnstrahl trat bei 42 Patienten (13,9%) auf. Es wurden 36 Fälle (11,9%) mit einer Grad 1 Harnröhrenstenose, ein Fall (0,3%) mit einer Grad 2 Harnröhrenstenose und 5 Fälle (1,7%) mit einer Grad 3 Harnröhrenstenose dokumentiert.

4.5.4.3. Chronische Algurie

Schmerzen oder Brennen beim Urinieren zeigte(n) sich bei 33 Patienten (11%). Bei 28 Patienten (9,3%) handelte es sich um geringfügige, „gelegentliche“ Schmerzen und bei 5 Patienten (1,7%) um mäßige Schmerzen, die medikamentös zu kontrollieren waren.

4.5.4.4. Chronische Nykturie

269 Patienten (89,1%) mussten in der Nacht wegen Harndrangs das Bett verlassen. Die Mehrzahl der Patienten (193/63,9%) mussten nicht häufiger als 2x/Nacht urinieren. Bei 68 Patienten (22,5%) handelte es sich um eine Nykturie Grad 2 und bei 8 Patienten (2,6%) um eine Nykturie Grad 3.

4.5.4.5. Chronische Pollakisurie

149 Patienten (49,2%) litten unter einer chronischen Pollakisurie. Eine Pollakisurie Grad 1 kam bei 114 Patienten (37,7%), Grad 2 bei 27 Patienten (8,9%) und Grad 3 bei 8 Patienten (2,6%) vor.

4.5.4.6. Chronische urologische Gesamtoxizität (RTOGUro)

22 Patienten (7,3%) hatten keine der 5 chronischen urologischen Nebenwirkungen. Während der gesamten Nachbeobachtungsperiode hatten 177 Patienten (58,6%) eine oder mehrere der 5 chronischen urologischen Nebenwirkungen mit einer Höchstgraduierung von 1. Eine Grad 2 Nebenwirkung als höchste Graduierung zeigte sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit bei 84 Patienten (27,8%) und eine Grad 3 Nebenwirkung bei 19 Patienten (6,3%). Grad 0 oder 1 als höchste Nebenwirkungsgrade zeigten sich somit bei 199 Patienten (65,9%) und eine Grad 2 oder 3 Nebenwirkung bei 103 Patienten (34,1%).

Tabelle 28. Häufigkeiten chronischer urogenitaler Nebenwirkungen über die Jahre 1-6 der Nachbeobachtungszeit. HS= Harnröhrenstenose; RTOGUro= chronische urologische Gesamtoxizität.

Grad	Hämaturie		HS		Algurie		Nykturie		Pollakisurie		RTOGUro	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	284	94,0%	260	86,1%	269	89,1%	33	10,9%	153	50,7%	22	7,3%
1	1	0,3%	36	11,9%	28	9,3%	193	63,9%	114	37,7%	177	58,6%
2	15	5,0%	1	0,3%	5	1,7%	68	22,5%	27	8,9%	84	27,8%
3	2	0,7%	5	1,7%	0	0%	8	2,6%	8	2,6%	19	6,3%

4.5.5. Nebenwirkungen an der Haut

Radiogen induzierte Dermatitis wurden während der Bestrahlung und 3 Monate darüber hinaus bei 111 Patienten (36,8%) registriert. 80 Patienten (26,5%) davon zeigten eine Nebenwirkung Grad 1 und 31 Patienten (10,3%) eine Nebenwirkung Grad 2. Die Strahlentherapie musste bei keinem Patienten deswegen abgebrochen werden.

4.5.6. Vergleich der Häufigkeiten akuter rektaler Nebenwirkungen bei Patienten > 69 Gy Bestrahlung mit und ohne Rektumballonkatheter

4.5.6.1. Akute rektale Blutabgänge (arB)

Es zeigte sich ein Trend zu mehr akuten Darmblutungen bei Applikation eines Rektumballonkatheters. 21 Patienten (10,9%) ohne Ballonkatheter und 10 Patienten (20,4%) mit Ballonkatheter hatten eine Darmblutung während oder innerhalb der ersten 3 Monate nach der Bestrahlung (p= 0,075).

4.5.6.2. Akute Proktitis

Eine akute Proktitis trat prozentual etwa gleich häufig bei beiden Subgruppen auf. 25 Patienten (13%) der ohne Ballonkatheter und 7 Patienten (14,3%) der mit Ballonkatheter Behandelten, zeigten eine Grad 2 oder 3 Nebenwirkung ($p=0,806$).

4.5.6.3. Akute Stuhlfrequenzerhöhung

Patienten ohne Ballonkatheter waren prozentual weniger häufig von einer Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2 oder 3 betroffen (6/49; 12,2%), als Patienten mit Ballonkatheter (32/193; 16,6%). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,456$).

4.5.6.4. Akute intestinale Gesamtoxizität

Bei 65 Patienten (33,7%) ohne Ballonkatheter und bei 17 Patienten (34,7%) mit Ballonkatheter waren akute intestinale Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 aufgetreten ($p=0,893$).

4.5.7. Vergleich der Häufigkeiten chronischer rektaler Nebenwirkungen bei Patienten > 69 Gy Bestrahlung mit und ohne Rektumballonkatheter während des 1. und 2. Nachbeobachtungsjahres

4.5.7.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB)

CrB traten nicht signifikant häufiger bei Patienten mit Ballonkathetern als bei Patienten ohne Ballonkatheter auf. 11 Patienten (22,5%) mit Ballonkatheter und 40 Patienten (20,7%) ohne Ballonkatheter hatten crB ($p=0,661$; Abbildung 7).

4.5.7.2. Chronische Proktitis

4 Patienten (2%) ohne Ballonkatheter zeigten eine Proktitis Grad 2 oder 3. Bei Patienten mit Ballonkatheter wurde keine Proktitis Grad 2 oder 3 registriert ($p=0,585$).

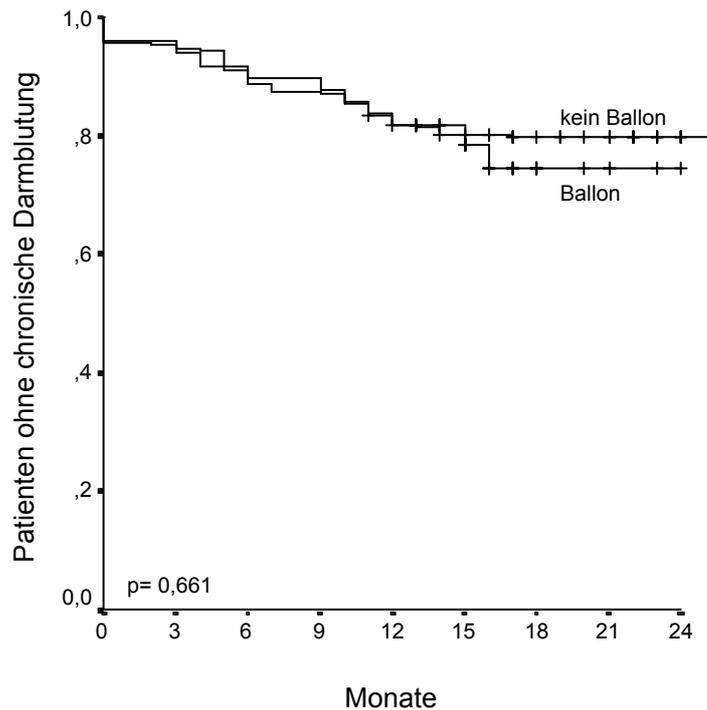
4.5.7.3. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung

Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten chronischer Stuhlfrequenzerhöhung gezeigt werden ($p=0,734$). Bei 6 Patienten (3,1%) ohne Ballonkatheter und bei 2 Patienten (4,1%) mit Ballonkatheter bestanden Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen.

4.5.7.4. Chronische intestinale Gesamtoxizität

Bei 44 Patienten (22,8%) ohne Ballonkatheter und bei 12 Patienten (24,5%) mit Ballonkatheter traten chronische rektale Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 auf. Dies bedeutete keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ($p=0,802$).

Abbildung 7. Vergleich chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge bei Patienten > 69 Gy Strahlentherapie mit und ohne Ballonkatheter. Zeitpunkt 0= Anfang Nachbeobachtungszeit der chronischen Nebenwirkungen= 3 Monate nach Bestrahlungsende.



4.5.8. Therapie der Nebenwirkungen

Jedem Patienten, der über rektale Blutabgänge berichtete, wurde eine Rektoskopie vorgeschlagen. Folgende Therapiemaßnahmen fanden bei chronischen intermittierenden rektalen Blutabgängen Anwendung: Eine Therapie mit Corticoiden, Lokalanästhetika, Mesalazin, Sucralfat und Laktulose erhielten 17 Patienten (5,6%). Wegen anhaltender Blutungen erhielt 1 Patient (0,3%) eine Elektrokoagulation, 1 Patient (0,3%) eine Infrarotkoagulation und 4 Patienten (1,3%) eine Laserkoagulation, wovon 3 Patienten je 2 Koagulationen erhielten, weil die Blutungen wiederum auftraten.

Stuhlfrequenzerhöhungen wurden mit folgenden Maßnahmen bzw. Medikamenten behandelt: Bei 58 Patienten (19,2%) kamen Loperamid, Metoclopramid, Sucralfat, Kaolin, Kohle, Bacillussporen und pflanzliche Substanzen zur Anwendung.

Bei proktitischen Beschwerden wurden zur Therapie bei 53 Patienten (17,5%) genutzt: Lokale Corticoide, lokale nicht steroidale Antiphlogistika, Lokalanästhetika, Mesalazin, Sucralfat, Hamamelisextrakte, Lebertran, andere pflanzliche Substanzen und Kamillesitzbäder.

Falls ein Patient über Hämaturie berichtete, wurden folgende Maßnahmen bzw. Medikamente angewendet: Durchführung einer Zystoskopie bei 2 Patienten; 1 Patient erhielt 2 Laserungen; 2 Patienten erhielten Antibiotika; 1 Patient erhielt Metoclopramid und Cotrimoxazol; 1 Patient entwickelte im Rahmen einer Pneumonie eine intensivstationspflichtige Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie und wurde mit Tranexamsäure behandelt. Konsekutiv kam es zu einer Dauerblutung aus der Blase, die mit einer Blasentamponade (und -spülung), sowie mit einer Laserkoagulation angegangen wurde. Der Patient verstarb schließlich bei der Operation an einer Perforation der Blase, die zu einem Peritonealempyem geführt hatte.

Eine Harnröhrenstenose wurde konservativ bei je einem Patient mit folgenden Medikamenten behandelt: Butylscopolamin, Tamsulosin und einem nicht steroidalen Antiphlogistikum. Ein Patient bekam einen Einmalkatheter wegen akuten Harnstaus. 6 Patienten erhielten einen Dauerkatheter wegen Problemen beim Urinieren. Von diesen 6 Patienten wurde ein Patient zusätzlich bougiert und bekam einen Urethrastent eingesetzt und ein Patient erhielt zusätzlich eine TURB. Insgesamt wurden 4 Patienten bougiert, wovon bei einem Patient 2 Bougierungen durchgeführt werden mussten.

Pollakisurien wurden bei 34 Patienten (11,2%) konservativ mit folgenden Medikamenten behandelt: Spasmolytika, Antibiotika, Mistelextrakt, nicht steroidalen Antiphlogistika, Sägepalmenfruchtextrakten, Kürbissamenöl und Tamsulosin. Einen Dauerkatheter erhielten 2 Patienten.

Eine Algurie wurde bei 56 Patienten (18,5%) mit folgenden Mitteln behandelt: Nicht steroidale Antiphlogistika, Antibiotika, Spasmolytika, Cotrimoxazol, Kürbissamenöl, Tamsulosin und Blasentee.

Folgende Therapiemaßnahmen wurden bei 21 Patienten (7%) mit Nykturie angewendet: Spasmolytika, Alphasymphatholytika, Antibiotika und Tamsulosin. Ein Patient bekam einen Dauerkatheter appliziert.

Während und nach der Behandlung aufgetretene Hautprobleme wurden in allen Fällen konservativ behandelt. 15 Patienten (5%) führten Kamillesitzbäder durch. 14 Patienten (4,6%) wurden mit Kristallviolett, Mercurochrom oder Gentianaviolett behandelt. Wund- und Heilsalben wendeten 12 Patienten (4%) an.

5. Diskussion

5.1. Kollektiv

Die in dieser Studie verwendete Patientenzahl von 302 Patienten stellt eines der größten Kollektive in Deutschland dar. Um ein einheitliches Kollektiv zu untersuchen, wurden ausschließlich primär konformal bestrahlte Patienten für die Auswertung verwendet, bei denen die Hormontherapie nicht früher als 12 Monate vor Bestrahlung begonnen und nicht später als 3 Monaten nach Therapieende abgeschlossen worden war. Im Folgenden werden die Ergebnisse kritisch bewertet und im Vergleich zur Literatur diskutiert.

5.2. Gradeinteilungen der Nebenwirkungen

In einem Großteil der Fälle waren die Symptome vor Strahlentherapie in den Akten nicht aufgeführt worden und die Beschwerden nach Strahlentherapie wurden aufgrund dessen ohne eine Berücksichtigung der etwaigen vorbestehenden Symptome erfasst. Eventuell bestehende Vorerkrankungen sind bei uns also auch z.T. als Toxizitäten der Bestrahlung gewertet worden. Hierbei wird die Schwäche der retrospektiv durchgeführten Studie deutlich. Weitere Faktoren, die für die nach der Bestrahlung bestehenden Symptome verantwortlich gemacht werden können sind Begleiterkrankungen und die Toxizität von Medikamenten zur Therapie von Begleiterkrankungen.

Probleme treten auch bei der Definition des „Normalen“ auf. Nach den Bestimmungen der CTC ist das Normale als individueller Ausgangszustand des Patienten vor Behandlungsbeginn zu sehen. Eine Abweichung von der Vorgabe der CTC wurde bei überproportionalen Steigerungen der Symptomenausprägung durchgeführt: Betrachtet man z.B. die Miktionsfrequenz am Tage, scheint ein 5-maliger Toilettengang „normal“ zu sein. Eine Grad 4 Nebenwirkung, wie sie die allgemeinen CTC-Kriterien vorsehen, mit einer Miktionsfrequenz von 25-50 (entspricht 5-10-fache Norm) ist jedoch wenig realistisch. Die Nebenwirkung Nykturie ist in den CTC- Katalogen und in den RTOG/EORTC- Katalogen nicht gelistet, weshalb für sie analoge Nebenwirkungseinteilungen zu den Einteilungen der anderen Nebenwirkungen kreiert wurden. Für die in den RTOG/EORTC-Katalogen nicht gelistete Nebenwirkung „Harnröhrenstenose“ wurde die Graduierung der CTC-Kataloge übernommen.

5.3. Probleme im Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Eine Schwierigkeit besteht darin, die eigenen Ergebnisse mit denen anderer Forschergruppen zu vergleichen, denn in der Literatur findet man die unterschiedlichsten Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten. Meist basieren diese zwar auf der RTOG- oder LENT SOMA-Einteilung (LENT SOMA tables, 1995, S. 25), jedoch werden diese auch oft abgewandelt (Liu et al., 2004, S. 63). Einen guten Vergleich der beiden Einteilungssysteme kann man bei Boersma et al. finden (Boersma et al., 1998, S. 86). Dort wird auch der durchaus relevante Einfluss der verwendeten Skalen auf das Untersuchungsergebnis deutlich.

Nicht nur die unterschiedlichen Gradeinteilungen der Nebenwirkungen, sondern auch verschiedene Parameter in der Durchführung der Bestrahlung müssen bei dem Vergleich von anderen Ergebnissen mit den unseren bedacht werden. In erster Linie sind hier die Höhe der Dosis, die Verwendung von 3D-, IMRT- und konventioneller Bestrahlungsregime, die Größe der Sicherheitssäume, die Bestrahlungswinkel, die Verwendung eines Boosts bzw. das Zielvolumenkonzept zu nennen. Die folgenden Vergleiche unserer Studie mit Fremdergebnissen werden in Bezug auf die genannten abweichenden Parameter hin bewertet, und beziehen sich, falls nicht anders bezeichnet, auf Prävalenzen. Bei den diskutierten Literaturkollektiven handelt es sich, wenn nicht anders angegeben, um definitiv konformal bestrahlte Patienten mit Prostatakarzinom.

5.4. Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit Fremdergebnissen

5.4.1. Akute rektale Nebenwirkungen

Unsere Nebenwirkungsraten fügen sich problemlos in die Ergebnisse anderer Forschergruppen ein. Beckendorf et al. berichteten beispielsweise in ihrer randomisierten Dosisescalationsstudie von 70 Gy vs. 80 Gy über 70,5% bzw. 69,9% der Patienten mit akuten rektalen Grad 0 oder 1 Nebenwirkungen, welche bei uns 66,2% aller Patienten zeigten. Die akuten rektalen Grad 2 Nebenwirkungen betragen bei Beckendorf et al. 27,5% bzw. 28,1%, bei uns 28,8%. Die einzige Abweichung bestand bei Grad 3 Nebenwirkungen, welche bei Beckendorf et al. je 2,0% und bei uns 5,0% ausmachten (Beckendorf et al., 2004, S. 1058). Andere Dosisescalationsstudien zeigen Zahlenverhältnisse mit Variationsbreiten von 51-79% bei Grad 0 oder 1 Nebenwirkungen, 21-46% bei Grad 2 Nebenwirkungen und 0-6% bei Grad 3 Nebenwirkungen. In allen Studien waren Grad 4 Nebenwirkungen nicht berichtet worden (Yang et al., 1996, S. 234; Koper et al., 1999, S. 729; Chou et al., 2000, S. 116; Michalski et al., 2000, S. 394; Storey et al., 2000, S. 637; Ryu et al., 2002, S. 1041; Lebesque et al., 2003, S. 152; Peeters et al., 2005, S. 1023 u. 2006, S. 1158). Unsere Ergebnisse lagen demzufolge in den zu erwartenden Bereichen.

5.4.2.1. Chronische rektale Nebenwirkungen

Die von uns über einen Zeitraum von 6 Jahren Nachbeobachtungszeit erfassten 24,2% chronischer intestinaler Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von 2 oder 3 entsprechen in etwa den Ergebnissen des M. D. Anderson Cancer Center in Houston, die mit insgesamt 23% Grad 2 oder 3 rektaler Nebenwirkungen im selben Zeitraum in ihrer randomisierten Studie konfrontiert waren (Kuban et al., 2003, S. 1264). In beiden Studien waren keine Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen aufgetreten. Wie oben beschrieben spielt die Höhe der Dosis eine entscheidende Rolle für die Höhe der Nebenwirkungen. Die Untersuchung von Kuban et al. beinhaltete deshalb zwei Untergruppen, eine mit einer Bestrahlung bis 70 Gy und die andere bis 78 Gy. Es zeigte sich eine über zweimal höhere Rate an Grad 2 oder 3 intestinalen Nebenwirkungen in der mit 78 Gy behandelten Gruppe fünf Jahre nach der Bestrahlung verglichen mit der 70 Gy Gruppe (26% vs. 12%). Weiterhin konnten Kuban et al. interessanterweise auch zeigen, dass bei einer Einschränkung des Anteils der mit ≥ 70 Gy bestrahlten Rektumwand auf $\leq 26\%$ nur 13% rektaler Nebenwirkungen gegenüber 51% rektaler Nebenwirkungen bei $\geq 26\%$ mitbehandeltem Rektumanteil auftraten!

Diese Feststellung untermauern auch die Ergebnisse des Fox Chase Cancer Center in Philadelphia. Die Forscher um Gerald E. Hanks benutzten bei einem Teil ihrer Patienten einen lateralen rektalen Block, der die Inzidenz einer rektalen Grad 2 oder 3 Nebenwirkung von 22% auf 7% bei einer Bestrahlungsdosis von 71-75 Gy reduzierte (Lee et al., 1996, S. 254). In der Gesamtgruppe zeigten sich hier nur rektale Nebenwirkungen von 18%, die sich durch den erwähnten rektalen Block zu erklären scheinen. Auch Lee et al. berichteten keine Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen beobachtet zu haben. Neuere Ergebnisse der gleichen Forschergruppe unterstreichen den Nutzen eines solchen rektalen Blocks (vgl. auch 5.4.2.4.1.; Chism et al., 2003, S. 74). Dies deutet darauf hin, dass das Volumen des Rektums eine Rolle spielt, das mit einer bestimmten Dosis belastet wird.

Der offensichtliche Nutzen eines rektalen Blocks führt zu der Frage, was dieser tatsächlich am Rektum schützt. Ist es ein bestimmtes absolutes oder ein bestimmtes relatives Rektumvolumen, welches zur Vermeidung von Nebenwirkungen maximal bestrahlt werden darf? Kupelian und Michalski berichten beide über eine Korrelation zwischen dem absoluten bestrahlten Rektumvolumen und rektalen Nebenwirkungen (Kupelian et al., Cancer J 2002, S. 64; Michalski et al., 2000, S. 391) im Gegensatz zu Boersma, Skwarchuk und Peeters, welche das relative Rektumvolumen als signifikante unabhängige Variable für rektale

Nebenwirkungen gefunden haben (Boersma et al., 1998, S. 89; Skwarchuk et al., 2000, S. 107; Peeters et al., 2006, S. 1157).

Wenn man von den Ergebnissen des M.D. Anderson Cancer Center in Houston ausgeht (siehe oben), muss unser Bestreben sein weniger als 26% des Rektums mit mehr als 70 Gy zu bestrahlen, um akzeptable intestinale Nebenwirkungsraten zu erreichen. Das heißt, falls wir höhere Dosen als 70 Gy bei der Behandlung einsetzen um eine gute Tumorkontrolle zu erreichen, müssen wir die Rektumwand vor dieser Gesamtdosis zu mindestens 74% schützen. Dies kann durch die Verwendung eines rektalen Blocks (Lee et al., 1996, S. 255), eines rektalen Ballons mit ≥ 60 ml Luftfüllung (Sanghani et al., 2004, S. 166; Patel et al., 2003, S. 291) oder weiterentwickelter Bestrahlungsarten wie der IMRT (Zelevsky et al., 2002, S. 1111; Teh et al., 2001, S. 707 u. 2002, S. 105) erreicht werden.

Peeters et al. konnten in einer randomisierten Dosisescalationsstudie von 68 auf 78 Gy keinen signifikanten Unterschied der Nebenwirkungsraten der chronischen rektalen Gesamtnebenwirkungen in den beiden Studienarmen finden. Sie stellten in der 68 Gy Gruppe bei 20% der Patienten und in der 78 Gy Gruppe bei 26% eine Nebenwirkung von mindestens Grad 2 und in 3 bzw. 4% eine Nebenwirkung von mindestens Grad 3 fest (Peeters et al., 2006, S. 1156). Die Ergebnisse stellen damit vergleichbare Resultate wie bei uns dar.

Die kanadischen Forschungsergebnisse von Liu et al. sind mit einer Inzidenz von nur 12% chronischer rektaler Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit vergleichsweise niedrig (Liu et al., 2004, S. 61). Ein entscheidender Grund hierfür ist sicherlich in der relativ niedrigen Bestrahlungsdosis zu sehen (Median= 66 Gy), welche erwartungsgemäß auch keine Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen hervorrief.

Michalski et al. berichteten über 20,2% rektaler Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 bei einer Dosis von 78 Gy, sowie über 2 Fälle (0,9%) einer Grad 4 Nebenwirkung (Michalski et al., 2005, S. 708).

5.4.2.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen rektalen Nebenwirkungen

Bei Schultheiss et al. stellten sich die Bestrahlungsdosis ($p= 0,0001$), die Verwendung eines rektalen Blocks ($p= 0,05$) und von Zoladex ($p= 0,001$) als signifikant für das Auftreten rektaler Nebenwirkungen \geq Grad 2 heraus (Schultheiss et al., 1997, S. 5). Auch bei anderen Autoren werden in der Regel die Bestrahlungsdosis als ein wichtiger Faktor beschrieben (Liu et al., 2004, S. 62; Huang et al., 2002, S. 1317; Jackson et al., 2001, S. 686).

Eine Studie von Borghede et al. beschreibt bei vorbestehenden Analproblemen ein relatives Risiko von 6,54 eine chronische rektale Nebenwirkung zu entwickeln (Borghede et al., 1997, S. 142). Smit et al. berichten über einen vergleichbaren Zusammenhang bei bereits vor der Bestrahlung bestehenden Erkrankungen wie Divertikulose, Reizkolon, schwerer Obstipation, usw. mit einem relativem Risiko eine Proktitis nach der Bestrahlung zu entwickeln von 2,87 (Smit et al., 1990, S. 25).

Die Ergebnisse von Liu et al. stützen diese Aussagen (Liu et al., 2004, S. 63). Unsere Ergebnisse jedoch bestätigen diese Berichte nicht. Die von uns getesteten potentiellen Einflussfaktoren auf die chronischen rektalen Gesamtnebenwirkungen zeigten sich allesamt als nicht signifikant, wenn man die Gesamtnachbeobachtungszeit von 6 Jahren betrachtet. Dies schloss interessanterweise auch die Gesamtbestrahlungsdosis ein ($p= 0,064$), wobei ab einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 3 Jahren und später die Prävalenz signifikant wurde ($p= 0,012$ für die Jahre 3/4 und $p= 0,016$ für die Jahre 5/6).

Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt ist ein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern im 3/4 Nachbeobachtungsjahr zugunsten der Raucher. D.h. es traten mehr chronische rektale Nebenwirkungen bei **Nichtrauchern** in diesem Zeitraum auf ($p= 0,043$).

Allerdings konnte dieser überraschende Effekt bei allen übrigen untersuchten Zeiträumen nicht erneut nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden. Am ehesten ist dieser Umstand auf unser nicht randomisiertes Studiendesign zurückzuführen.

5.4.2.3. Zeitpunkt des Auftretens chronischer rektaler Nebenwirkungen

Im Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens der chronischen rektalen Nebenwirkungen ist zu erwähnen, dass bei Kuban et al. nach 2 Jahren 80% der chronischen rektalen Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 (Kuban et al., 2003, S. 1262), bei Lee et al. rektale Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen im Median nach 15 Monaten (Lee et al., 1996, S. 256) und bei Huang et al. im Median nach 12 Monaten auftraten (Huang et al., 2002, S. 1315). Teshima et al. berichteten über ein medianes Auftreten von Grad 3 crB nach 13 Monaten bzw. von Grad 4 crB nach 18 Monaten (Teshima et al., 1997, S. 77) und Schultheiss et al. beschreiben eine mediane Latenz von 13,7 Monaten bis zum Auftritt von Grad 2 oder höheren chronischen rektalen Nebenwirkungen (Schultheiss et al., 1997, S. 4). Der Auftrittszeitpunkt der chronischen rektalen Gesamtnebenwirkungen ist in unseren Auswertungen nicht bestimmt worden, jedoch der der chronischen rektalen Blutabgänge, welche im Median nach 9,5 Monaten für Grad 2 oder 3 auftraten. Damit liegen wir im Vergleich mit anderen Forschergruppen bei einem relativ frühen Blutungsbeginn, dessen Grund unklar bleibt.

5.4.2.4.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB)

Die häufigste intestinale Nebenwirkung nach konformaler RT der Prostata ist die intermittierende rektale Blutung (Kuban et al., 2003, S. 1263; Hanks et al., 1998, S. 503). Dies bestätigen auch unsere Ergebnisse, nach denen 21,9% aller Patienten crB, jedoch nur 5% eine Stuhlfrequenzerhöhung und 2% eine Proktitis mit Grad 2 oder 3 präsentierten. Aus diesem Grunde diskutieren wir im folgenden die Häufigkeiten und möglichen Faktoren, welche auf die Häufigkeit und Schwere dieser Hauptnebenwirkung einen Einfluss ausüben können gesondert. Hierbei ist zu erwähnen, dass wir jede makroskopische Blutung als mindestens Grad 2 gewertet haben. Andere Forschergruppen machen dies nicht, weswegen sie unter Umständen weniger Grad 2 Nebenwirkungen als wir registriert haben. Z.B. ist bei uns ein einmaliger makroskopischer rektaler Blutabgang als Grad 2, bei fast allen anderen Forschern jedoch als Grad 1 gewertet worden. Im Übrigen ist zu erwähnen, dass nach unseren Ergebnissen die crB nicht chronisch progredient, d.h. kaum Übergänge von Grad 2 in Grad 3 und oftmals auch ein Sistieren der Symptomatik zu beobachten waren.

Zahlen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers in New York zeigen deutlich höhere crB \geq Grad 2 bei mit 75,6 Gy bestrahlten Patienten als mit 70,2 Gy: 30% vs. 25%, wobei hier das mitbestrahlte Rektumvolumen bei den Patienten mit rektalem Blutabgang verglichen mit den Patienten ohne Blutabgang um 10% größer war bei Dosen von 30-50 Gy und um 5% größer bei Dosen über 50 Gy (Jackson et al., 2001, S. 687). Hier wird wiederum eine Abhängigkeit der Höhe der rektalen Nebenwirkungen vom bestrahlten Rektumvolumen sichtbar (vgl. 5.4.2.1.). Mit 21,9% crB in unserer Studie bei einem Median von 70 Gy liegen wir unter dem 70,2 Gy-Arm von Jackson et al. mit 25% crB \geq Grad 2. Dies könnte auf unser Therapieschema zurückzuführen sein, welches bei 90,7% unserer Patienten nach einer applizierten Dosis von im Allgemeinen 50 Gy eine Reduktion des Zielvolumens von der Bestrahlung der Prostata und Samenblasen(basen) hin zur Bestrahlung der Prostata alleine vorsah (Boost).

Denham et al. berichten über 22,7% crB \geq Grad 1 bei 65 Gy medianer Bestrahlungsdosis (Denham et al., 1999, S. 46). Damit liegen wir bei einer 5 Gy höheren Dosis unterhalb der Nebenwirkungsrate von Denham et al.

Das Fox Chase Cancer Center in Philadelphia veröffentlichte Ergebnisse einer prospektiven Studie, die die Verwendung eines rektalen Blocks bei Bestrahlungsdosen von 79 bis 84 Gy

untersuchte. Hierbei zeigten sich bei Verwendung eines solchen Blocks nur 6,8% crB \geq Grad 2 gegenüber 33,3% crB \geq Grad 2 bei den Patienten, die ohne Block therapiert worden waren (Chism et al, 2003, S. 73).

Bei der randomisierten Dosiseskaltionsstudie von Peeters et al. beschreiben die Autoren eine signifikant höhere Grad 3 rektale Blutungsrate (d.h. Patienten, welche Bluttransfusionen oder Laserbehandlungen aufgrund der crB benötigten) in dem 78 Gy Arm verglichen mit dem 68 Gy Arm nach 3 Jahren (5,5% vs. 1,5%; $p= 0,05$; Peeters et al., 2005). Bei uns traten 1,9% Grad 3 crB bei einer medianen Dosis von 70 Gy auf und stellen somit ein vergleichbares Ergebnis dar. Peeters et al. berichteten später, dass die Anzahl der Blutungen, welche eine Laserbehandlung oder eine Bluttransfusion benötigten, nach einer längeren Nachbeobachtungszeit (4 Jahren) in der 78 Gy Gruppe bei 7% gegenüber 3% in der 68 Gy Gruppe lagen, womit der prozentuale Unterschied der crB in den Untergruppen konstant blieb (Peeters et al., 2006, S. 1155).

5.4.2.4.2. Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen intermittierende rektale Blutabgänge (crB)

5.4.2.4.2.1. Diabetes mellitus

Von einigen Autoren ist ein Zusammenhang zwischen einem beim Patienten vorbestehenden Diabetes mellitus und dem vermehrten Vorkommen von crB (Zeleftsky et al., 1999, S. 2460; Schultheiss et al, 1997, S. 6) bzw. den intestinalen Gesamtnebenwirkungen bei einer medianen Dosis von 72,1 Gy (Herold et al., 1999, S. 477) festgestellt worden. Obwohl auch bei Skwarchuk et al. die Gesamtgruppe und die 75,6 Gy-Untergruppe einen signifikanten Einfluss von Diabetes mellitus auf crB nachzuweisen scheinen, zeigt sich in dem 70,2 Gy-Arm keine signifikante Auswirkung (Skwarchuk et al., 2000, S. 103).

Auch Liu et al. berichten bei einer medianen Bestrahlungsdosis von 66 Gy über keinen Effekt von Diabetes mellitus auf die crB (Liu et al., 2004, S. 66). Die Studie von Teshima et al. bestätigt dieses Ergebnis bei einer medianen Dosis von 72 Gy (Teshima et al., 1997, S. 78). Bei unserer Studie, die mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 70 Gy durchgeführt wurde, zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von crB durch einen bestehenden Diabetes mellitus ($p= 0,905$). Diese Ergebnisse könnten den Schluss zulassen, dass sich der Einfluss von Diabetes mellitus erst ab einer bestimmten Bestrahlungsdosis negativ bemerkbar macht. Dies wiederum würde bedeuten, dass ein Mann mit Diabetes mellitus als ein Hochrisikopatient bei der hochdosierten Bestrahlung eines Prostatakarzinoms hinsichtlich des Auftretens chronischer intestinaler Nebenwirkungen gelten muss. Andere Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auch die verschiedene Schwere, Länge und Therapie des in den Studien beschriebenen Diabetes mellitus darstellen.

5.4.2.4.2.2. Strukturelle Veränderungen des Rektums

Im Hinblick auf die Häufigkeit von crB bei nachgewiesenen Polypen, Hämorrhoiden oder Divertikeln bei unseren Patienten, konnten wir nur bei vorhandenen Divertikeln einen signifikanten Anstieg der Blutungen beobachten ($p= 0,026$). Leider konnten wir in der Literatur keine Bestätigung dieser Signifikanz durch Ergebnisse anderer Forschergruppen finden. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte eine durch die Divertikel hervorgerufene vergrößerte Gesamtoberfläche der im Bestrahlungsfeld befindlichen Rektumschleimhaut sein. Auch eine vulnerablere Schleimhaut wäre bei Divertikeln aufgrund struktureller Besonderheiten denkbar. Huang et al. konnten durch die zu kleine Zahl der Patienten mit Divertikeln (3 Pat.) keine Aussage in ihrer Studie machen. Es zeigte sich bei ihnen jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen ein signifikanter Einfluss von Hämorrhoiden auf das Auftreten der crB ($p= 0,003$; Huang et al., 2002, S. 1314). Neuere Studien desselben Forschungszentrums bestätigten dieses Ergebnis (Cheung et al., 2004, S. 1515). Der Grund für diese Diskrepanz könnte darin liegen, dass wir einen rektalen

Blutabgang, bei durch Rektoskopie nachgewiesenem hämorrhoidalem Ursprung, nicht als Nebenwirkung der Bestrahlung werteten, wohingegen bei Huang et al. und Cheung et al. keine derartige Unterscheidung beschrieben wird. Ein möglicher weiterer Grund für die Abweichungen könnte sein, dass wir ein kleineres Rektumvolumen als Huang et al. bestrahlt haben, da Huang et al. bis 46 Gy mit einer konventionellen 4-Felder-Box arbeiteten.

5.4.2.4.2.3. Alter der Patienten

Ob ein Patient ≤ 70 oder > 70 Jahre alt war hatte in unserer Studie keine signifikanten Auswirkungen auf die crB. Dies zeigt sich auch in der Literatur (Peeters et al., 2005, S. 1020; Geinitz et al., 2003, S. 3011 u. 1999, S. 122; Skwarchuk et al., 2000, S. 104; Hanks et al., 1994, S. 2176).

5.4.2.4.2.4. Bestrahlungsdosis

Es zeigt sich bei vielen Forschergruppen (Schultheiss et al., 1997, S. 4; Sandler et al., 1995, S. 800; Hanks et al., 1997, S. 545), wie auch bei uns, ein signifikanter Einfluss der Dosis auf das Auftreten von crB. CrB traten in unserer Studie deutlich häufiger bei > 69 Gy als bei ≤ 69 Gy auf ($p= 0,009$). Allerdings spielt hier auch das prozentuale (relative und absolute) Rektumvolumen eine Rolle, welches im Behandlungsfeld miterfasst wird. Daraus ergibt sich, dass je höher die Dosis und je größer das bestrahlte Rektumvolumen ist, desto größer sind die Schäden an der mitbehandelten Rektummukosa und desto höher ist die Blutungshäufigkeit. Dieser sogenannte Dosis-Volumen-Effekt ist vielfach beschrieben worden (Koper et al., 2004, S. 46; Greco et al., 2003, S. 216; Fiorino et al., 2003, S. 956; Huang et al., 2002, S. 1316; Kupelian et al., Cancer J 2002, S. 64; Michalski et al., 2000, S. 397; Skwarchuk et al., 2000, S. 105; Boersma et al., 1998, S. 84). Storey et al. berichten in diesem Zusammenhang über eine Korrelation zwischen der Schwere der Bestrahlungsschäden und dem Anteil des Volumens der anterioren rektalen Wand, welcher mit mehr als 70 Gy bestrahlt wurde (Storey et al., 2000, S. 635).

Heemsbergen et al. untersuchten zusätzlich unterschiedliche Abschnitte der anorektalen Region auf die Blutungshäufigkeit. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen einer Bestrahlung der gesamten anorektalen Region mit mehr als 60 Gy und crB ($p=0,008$), wobei die Blutungen signifikant häufiger in den oberen 80% der anorektalen Region vorkamen ($p=0,0012$; Heemsbergen et al., 2005, S. 1013). Die gleiche Forschergruppe konnte bei einem anderen Patientengut teils diese Ergebnisse untermauern, wobei dort jedoch der signifikanteste Dosiswert für das Auftreten einer Darmblutung bei 65 Gy lag ($p= 0,004$) und sich die Blutungen in diesem Fall häufiger in der unteren anorektalen Region nachweisen ließen. Falls 10% mehr der anorektalen Wand mit 65 Gy bestrahlt wurde, erhöhte sich das relative Risiko eines rektalen Blutabgangs auf das 1,66-fache. D. h. es zeigten sich 4 Jahren nach Bestrahlung bei 1% der Patienten Darmblutungen, wenn weniger als 23% der anorektalen Wand eine Dosis von 65 Gy oder mehr erhielten, im Gegensatz zu 10% rektale Blutabgänge, falls mehr als 28% der Wand mit mindestens 65 Gy behandelt wurden (Peeters et al., 2006, S. 1152).

5.4.2.4.2.5. Hormontherapie

Die Durchführung einer Hormontherapie zusätzlich zur Strahlentherapie hatte wie bei Heemsbergen et al. und Peeters et al. (Heemsbergen et al., 2005, S. 1014; Peeters et al., 2006, S. 1153) keinen erkennbaren Einfluss auf das Auftreten von crB in unserem Kollektiv, obwohl durch die Reduktion des Krebsgewebes mithilfe der Hormontherapie eine Verkleinerung des Zielvolumens und eine damit verbundene Verringerung der Strahlenfeldergrößen eine Erniedrigung der Nebenwirkungsrate vermuten ließe. Interessanterweise trat bei Liu et al. sogar eine höhere Anzahl von crB bei einem Einsatz der Hormontherapie unter 2 Monaten auf. Bei keinem und bei längerem Einsatz der

Hormontherapie zeigten sich jedoch auch hier keine signifikanten Einflüsse (Liu et al., 2004, S. 60). Eine Erklärung hierfür konnten die Autoren nicht geben.

Ein negativer Effekt von Zoladex auf die Auftrittswahrscheinlichkeit von chronischen rektalen Nebenwirkungen Grad 2 mit einem relativen Risiko von 2,5 ist von Schultheiss et al. berichtet worden (Schultheiss et al., 1997, S. 5). Sie führten diesen Umstand auf die vor der Hormontherapie vollzogene Bestrahlungsfeldplanung zurück, welche die potentielle Prostataverkleinerung durch die Hormontherapie (Zelevsky et al., 1997, S. 41) nicht berücksichtigte. Hierdurch ist es denkbar, dass mehr gesundes Gewebe mitbestrahlt wurde als beabsichtigt. Vergleichbare Sachverhalte wurden von Sanguineti et al. (Sanguineti et al., 2001, S. 20 u. 2002, S. 1844) und Fiorino et al. (Fiorino et al., 2002, S. 3) beschrieben. Michalski et al. und Valicenti et al. schließlich berichten über eine höhere akute urologische Nebenwirkungsrate bei zusätzlicher Hormontherapie ($p=0,009$; Michalski et al., 2000, S. 392; Valicenti et al., 2003, S. 616), welche von den Autoren ebenfalls auf die veränderte Größe des tumorösen Gewebes zurückgeführt wurde.

5.4.2.4.2.6. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Liu et al. beschreiben ein weniger häufiges Auftreten von chronischen rektalen Nebenwirkungen Grad 2 beim Bestehen einer Hypertension ($p=0,004$), welches jedoch nicht für Grad 3 Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnte. Eine mögliche Erklärung bestünde laut den Autoren darin, dass sich Antihypertensiva vielleicht durch einen vaskulären Effekt protektiv auswirken könnten (Liu et al., 2004, S. 61).

Dunphy et al. kamen wie Teshima et al. zu dem Ergebnis, dass keine signifikante Korrelation zwischen einer Hypertension und chronischen rektalen Nebenwirkungen besteht (Dunphy et al., 1989, S. 1174; Teshima et al., 1997, S. 79). Bei unserer Studie untersuchten wir den Einfluss von kardiovaskulären Begleiterkrankungen im Allgemeinen, welche Hypertension mit einschloss. Wir konnten keine Verbindung zwischen diesen und dem Auftreten von crB feststellen. Dies scheint eher die Feststellung von Dunphy et al. und Teshima et al. als von Liu et al. zu bestätigen.

5.4.2.4.2.7. „Consequential late effect“ und akute rektale Blutabgänge (arB) als Risikofaktor für chronische intermittierende Blutabgänge (crB)

Ein prädiktiver Wert für das Auftreten von crB ist laut Literatur das Vorliegen von arB. So berichtet Liu über einen Zusammenhang zwischen akuten und chronischen Darmblutungen ($p=0,0001$; Liu et al., 2004, S. 65). Dieser Umstand erscheint logisch und wird im Falle eines direkten Überganges von einer akuten in eine chronische Blutung auch als „Consequential late effect“ bezeichnet.

Heemsbergen et al. beschreiben eine starke Tendenz eine spätere Blutung bei bestehenden akuten Beschwerden zu entwickeln ($p=0,06$; Heemsbergen et al., 2005, S. 1013), welche sie in weiteren Studien bestätigen konnten (Heemsbergen et al., 2006, S. 4).

Auch Schultheiss et al. berichten über eine Beziehung zwischen akuten und chronischen rektalen Nebenwirkungen. In ihrer Studie erhöht sich beim Vorliegen einer akuten rektalen Nebenwirkung das relative Risiko eine chronische Nebenwirkung Grad 2 zu entwickeln auf das 2,2-fache (Schultheiss et al., 1997, S. 6). Auch unsere Ergebnisse bestätigen das häufigere Auftreten von crB bei davor bestandenen arB ($p=0,001$).

Eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen akuter und chronischer rektaler Blutung könnte sein, dass die rektale Mukosa und/oder Submucosa während der Bestrahlung so geschädigt wird, dass ein dauerhafter Defekt bleibt. Dieser Defekt könnte nach Bestrahlung zunächst klinisch inapparent bleiben (symptomfreies Intervall nach Bestrahlung) und dann bei einer zusätzlichen Schädigung (z.B. Obstipation, harter Stuhlgang) wieder zu Symptomen führen (crB). Bleibt der Defekt auch direkt nach Bestrahlung klinisch sichtbar, so handelt es sich um den beschriebenen „Consequential late effect“.

5.4.3. Akute urologische Nebenwirkungen

Bei den akuten urologischen Nebenwirkungen zeigten sich im Vergleich zur Literatur bestimmte Differenzen. Während in anderen Studien eine Variationsbreite von 46-73% Grad 0 oder 1 Nebenwirkungen, 24-46% Grad 2 Nebenwirkungen und 0-14,6% Grad 3 Nebenwirkungen auftraten (Yang et al., 1996, S. 234; Chou et al., 2000, S. 116; Michalski et al., 2000, S. 393; Storey et al., 2000, S. 640; Ryu et al., 2002, S. 1037; Lebesque et al., 2003, S. 152; Beckendorf et al., 2004, S. 1058; Peeters et al., 2005, S. 1021), waren wir mit 31,5% Grad 0 oder 1 Nebenwirkungen, 50,3% Grad 2 Nebenwirkungen und 18,2% Grad 3 Nebenwirkungen konfrontiert. Die Verschiebung Richtung schwererer Nebenwirkungen bei unseren Ergebnissen ließe sich dadurch erklären, dass urologische Nebenwirkungen Grad 2 oder 3 häufig Pollakisurie und Nykturie sind, welche erstens schon vorbestehend sein können, da es sich um ältere Männer mit gleichzeitiger Prostatahyperplasie und eventuellen Begleiterkrankungen mit entsprechender Begleitmedikation handelt, oder zweitens zwar nach der Bestrahlung aufgetreten sein können, jedoch z.B. durch etwaige Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation hervorgerufen worden sein. Das Problem unserer Auswertung besteht in diesem Fall in der retrospektiven Auswertung, welche Symptome, die vor der Bestrahlung bestanden, nicht immer vollständig erfasste.

5.4.4. Chronische urologische Nebenwirkungen

Zieht man Zahlen einer randomisierten Dosisescalationsstudie von Kuban et al. als Vergleich zu unseren Ergebnissen heran, kann man eine deutlich höhere Grad 2 und 3 Nebenwirkungsraten bei unserer Studie sehen. Kuban et al. berichten über 7 bzw. 10% Grad 2 Nebenwirkungen bei einer Gesamtdosis von 70 bzw. 78 Gy und 1 bzw. 3% Grad 3 Nebenwirkungen bei 70 bzw. 78 Gy (Kuban et al, 2003, S. 1261), wohingegen wir uns 27,8% Grad 2 und 6,3% Grad 3 Nebenwirkungen bei einer medianen Bestrahlungsdosis von 70 Gy gegenübersehen. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse stellt die von uns verwendete Variable Nykturie dar, welche hauptverantwortlich für die hohen Nebenwirkungsraten ist. Kuban et al. verwendeten dagegen die LENT-Einteilung, bei der diese Variable nicht mit einbezogen wird. Man kann hier sehen, dass das verwendete Einteilungssystem einen großen Einfluss auf die Höhe der Nebenwirkungsrate hat. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht in der Retrospektivität unserer Arbeit mit den entsprechenden Schwächen (vgl. 5.4.3.).

Chism et al. berichten bei Verwendung einer RTOG-Graduierung über 12% Grad 2 Nebenwirkungen und 2% Grad 3 Nebenwirkungen nach 5 Jahren bei einer Bestrahlungsdosis von 79 bis 84 Gy (Chism et al., 2003, S. 74). Auch hier zeigt sich eine deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate als unsere, welche erstens wieder aufgrund der von Chism et al. nicht verwendeten Variable Nykturie und zweitens auf eine Reduktion des Sicherheitssaums von 10 mm auf 7,5 mm (außer posterior: auf 2,5 mm) nach 56 Gy bei Chism et al. zurückzuführen sein könnte. Wir verwendeten dagegen durchgängig einen Sicherheitssaum von 10, 12 oder 15 mm, welcher eine höhere Gesamtdosis der mitbestrahlten Blasenanteile bedeutete.

Eine Studie von Zelefsky et al. zeigt eine Rate von 10 bzw. 3% bei Grad 2 bzw. Grad 3 chronischen urologischer Nebenwirkungen bei Bestrahlungsdosen von 75,6 und 81 Gy (Zelefsky et al., 1999, S. 2462) und McCloskey et al. berichten sogar nur über 9 bzw. 0,5% Grad 2 bzw. Grad 3 Nebenwirkungen bei Dosen zwischen 68,4 bis 75,6 Gy (McCloskey et al., 2004, S. 2696). Im Hinblick auf diese Zahlen muss man eine vergleichsweise hohe chronische urologische Nebenwirkungsrate bei uns konstatieren, welche jedoch aufgrund der nicht herausgerechneten bereits vor Therapie bestehenden Pathologien (v.a. Nykturie), und somit durch eine falsch hohe Nebenwirkungsrate verursacht sein könnte (vgl. 3.5.2.1.). Ein weiterer Grund dafür könnte die unterschiedliche Art der Nebenwirkungsbestimmung sein: Goldner et al. und auch Talcott et al. konnten zeigen, dass die direkt beobachteten und dokumentierten Nebenwirkungen von Ärzten (wie in den oben genannten Studien) im

Vergleich zur Verwendung von Fragebögen, welche durch die Patienten ausgefüllt werden, eine Unterschätzung v.a. der urologischen Nebenwirkungen zur Folge hat (Goldner et al., 2003, S. 323; Talcott et al., 2003, S. 3981). Wir befragten unsere Patienten zwar auch direkt, verwendeten dabei allerdings den oben erwähnten ausführlichen standardisierten Fragebogen. Dies könnte die höheren Nebenwirkungsraten in unserer Studie ebenfalls hervorgerufen haben.

Im Gegensatz zu den obigen Studien geben Michalski et al. über 20,7% Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen bei einer Dosis von 78 Gy an (Michalski et al., 2005, S. 707). Auch Peeters et al. berichten von 28 bzw. 30,2% Grad 2 oder höheren Nebenwirkungen (kumulatives 3-Jahres Risiko) in der 68 bzw. 78 Gy Untergruppe und von 5,1 bzw. 6,9% Grad 3 oder höheren Nebenwirkungen, wobei eine Grad 4 Nebenwirkung vorkam (Peeters et al., 2005, S. 1025). Diese Berichte entsprechen tendenziell eher unseren Ergebnissen.

5.4.5. Ballonkatheter vs. kein Ballonkatheter

Während einer 10-15 minütigen Behandlung konnten von D'Amico et al. eine Prostatabewegung von 5 mm bei bis zu 20% der Patienten nachgewiesen werden, welche sich durch die Verwendung eines rektalen Ballons auf ≤ 1 mm reduzierte (D'Amico et al., 2001, S. 1434). Sanghani et al. zeigten daraufhin, dass das prozentuale rektale Volumen, welches mit mehr als 70 Gy mitbestrahlt wird von 25 auf 7,5% reduziert werden kann, wenn man von 40 Einzelfractionen 15 mit einem Ballonkatheter, der mit 60 ml Luft gefüllt ist, durchführt (Sanghani et al., 2004, S. 167). Wachter et al. beschrieben eine signifikante Reduktion des absoluten und relativen Rektumwandvolumens, welches mit 60-90% der verschriebenen Gesamtdosis behandelt wurde, durch die Verwendung eines Ballonkatheters. Bei nur 2 von 10 Patienten mit einem Rektumballon war eine maximale Lageveränderung anterior-posterior von mehr als 5 mm beobachtet worden, wohingegen 8 von 10 Patienten ohne Ballonkatheter diese Lageveränderung boten ($p=0,008$). Sie sprechen deshalb von der Möglichkeit die Sicherheitssäume, aufgrund dieser Reduktion der Prostatabewegung während der Behandlung mit einem Rektumballon, zu verringern (Wachter et al., 2002, S. 94). Bereits frühere Ergebnisse derselben Forschergruppe beschrieben eine fixiertere Lage der Prostata in ventrodorsaler Richtung und einen signifikanten Anstieg der Distanz zwischen der Prostata und der hinteren Rektumwand von 8 mm bei der Verwendung eines Ballons (Gerstner et al., 1999, S. 232). Eine Studie von Patel et al. kommt zu dem Schluss, dass durch die Verwendung eines mit 60 ml Luft gefüllten Rektumballons 39% des Rektumvolumens weniger mit ≥ 65 Gy bestrahlt wird als ohne Ballon (Patel et al., 2003, S. 290).

Alle diese Erkenntnisse müssten bei der Verwendung eines Rektumballonkatheters zu niedrigeren Nebenwirkungsraten führen, weshalb wir diesen Aspekt untersuchten. In unserer Studie war ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Ballonkatheter allerdings aufgrund einiger Unterschiede der Subgruppen nicht unproblematisch. Als wohl wichtigster Faktor muss die Bestrahlungsdosis angesehen werden, welche bei der Ballongruppe im Vergleich zu den restlichen Patienten höher ausfiel. Aufgrund der Wichtigkeit dieses Aspektes, verwendeten wir für den Vergleich Ballon vs. kein Ballon nur Patienten mit einer Gesamtdosis von mehr als 69 Gy. Ein weiteres Problem waren die unterschiedlichen mitbestrahlten Samenblasenanteile in den verwendeten Subgruppen. Während in der Ballongruppe das CTV bei 88% zusätzlich zur Prostata die Samenblasenbasen mit einschloss, umfasste das CTV der anderen Patienten zusätzlich zur Prostata zu 81% die gesamten Samenblasen. Außerdem muss die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit angeführt werden, welche in der Ballongruppe im Median 15 und in der anderen Gruppe 37 Monate betrug.

Aus den oben genannten Gründen hätte man eine höhere Nebenwirkungsrate bei den Patienten ohne Ballonkatheter erwarten können, welche jedoch nicht auftrat. Im Gegenteil, es

zeigten sich deutlich mehr akute Darmblutungen in der Ballongruppe (20,4 vs. 10,9%) und auch die chronischen rektalen Blutabgänge bzw. intestinalen Gesamtnebenwirkungen traten häufiger in der Ballongruppe auf (22,5 vs. 20,7% bzw. 24,5 vs. 22,8%). Die akuten intestinalen Gesamtnebenwirkungen waren in beiden Untergruppen mit 34,7% in der Ballongruppe und 33,7% in der Vergleichsgruppe in etwa gleich hoch.

Während sich der Anstieg der akuten rektalen Blutabgänge durch die manuelle Applikation des Rektumballonkatheters erklären lassen könnten, sind die häufigeren chronischen Gesamtnebenwirkungen dadurch nicht zu erklären. Eine Untersuchung von Hille et al. kam zu dem Schluss, dass ein mit 40 ml Luft gefüllter Rektumballonkatheter im Gegensatz zu einem mit 60 ml Luft gefüllten keine signifikante Reduktion des Rektumvolumens, welches unter anderem mit 70 Gy bestrahlt wurde, ergab (Hille et al., 2005, S. 711). Dies bedeutet, dass unsere unerwartet schlechten Ergebnisse bei Verwendung des mit 40 ml Luft gefüllten Ballons auf eine zu geringe Füllung zurückzuführen sein könnten.

Andere Untersucher lieferten ermutigendere Nebenwirkungsraten bei die Verwendung von mit ≥ 60 ml Luft gefüllten Ballonkathetern. So geben D'Amico et al. eine kumulative 2-Jahres-Rate von 10% crB bei einer Bestrahlungsdosis von 75,6 Gy an, wobei Grad 3 Blutungen nur bei Patienten auftraten, die Antikoagulantien einnahmen (D'Amico et al., 2006, S. 781).

Eine Baylor College Studie berichtet bei einer Bestrahlungsdosis von 76 Gy unter IMRT-Technik und Verwendung eines mit 100 ml gefüllten Rektumballons über 10,3% Grad 1, 6,9% Grad 2 und 1,7% Grad 3 chronische rektale Nebenwirkungen nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten, wobei nur 12,6% des Rektums mit mehr als 70 Gy bestrahlt wurden (Teh et al., 2005, S. 28). Weitere Berichte derselben Forschergruppe zeigen akute rektale Nebenwirkungen Grad 1 bzw. Grad 2 von 13,9% bzw. 18,4% bei einer Bestrahlungsdosis von 77 Gy unter IMRT-Technik, sowie 11% Grad 1 bzw. 6% Grad 2 rektale Nebenwirkungen bei 75,8 Gy. Es wurden keine Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen beobachtet (Bastash et al., 2006, S. 9; Teh et al., 2001, S. 709).

Eine prospektive Vergleichsstudie von Van Lin et al. berichtet bei einer Gesamtdosis von 67,5 Gy und der Verwendung eines mit 80 ml Luft gefüllten Ballons über in etwa gleich viele akute rektale Nebenwirkungen in der Gruppe mit und ohne Ballonkatheter (45,8 vs. 50% Grad 1 Nebenwirkungen bzw. 29,2 vs. 29,2% Grad 2 Nebenwirkungen). Keine Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen waren aufgetreten. Nach einer Beobachtungszeit von 30 Monaten zeigten sich signifikant ($p= 0,003$) weniger chronische rektale Nebenwirkungen in der Gruppe mit Ballonkatheter (20,8 vs. 58,3% Grad 1 Nebenwirkungen bzw. 0 vs. 4,2% Grad 2 Nebenwirkungen). Nur in der Gruppe ohne Ballonkatheter trat eine Grad 3 Nebenwirkung auf. Sonst zeigten sich wiederum keine Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen. Wenn man die crB einzeln betrachtet, kamen bei 13% der Gruppe mit Ballonkatheter und bei 33% der Gruppe ohne Ballonkatheter Blutungen vor (Van Lin et al., 2007, S. 803).

5.5. Impotenz und Inkontinenz

In der Literatur lässt sich Impotenz als häufigste Spätnebenwirkung nach Radiotherapie des Prostatakarzinoms nachweisen (Hamilton et al., 2001, S. 2520; Turner et al., 1999, S. 124; Beard et al., 1998, S. 259; Crook et. al., 1996, S. 387). Hamilton beschreibt, dass von den Männern, welche vor der Strahlentherapie potent gewesen waren (57% aller Patienten) 43% keine ausreichenden Erektionen mehr nach der Bestrahlung hatten. Beard berichtet sogar, dass 62% der vor Strahlentherapie potenten Männer impotent nach der Bestrahlung waren.

In unserer Studie wurde die Impotenz allerdings aus folgenden Gründen nicht betrachtet: Erstens war diese Funktionsstörung vor Therapie nicht erfragt und als eventuell bestehende Vorerkrankung auch nicht in den Akten dokumentiert worden und zweitens muss die bei 78% der Patienten durchgeführte Hormontherapie als Hauptgrund für eine eventuell aufgetretene

Erektionsschwäche verantwortlich gemacht werden. Somit war die Möglichkeit, die Impotenz als Nebenwirkung der Strahlentherapie in unserer Auswertung zu erfassen nicht gegeben. Auch eine Harn- bzw. Stuhlinkontinenz war vor Therapiebeginn bis 2000 nicht dokumentiert worden, wodurch eine nach der Bestrahlung bestehende Inkontinenz nicht eindeutig auf die Behandlung zurückzuführen war. Wir konnten deshalb eine Auswertung der vorhandenen Angaben auf den erst ab 2000 benutzten Nachsorgedokumentationsbögen nicht vornehmen.

5.6. Bestrahlungstechnik

Aufgrund der zu kleinen Zahl an Patienten, die im Hauptplan mit einer Andreas-Kreuz-Technik oder einer anderen alternativen Technik bestrahlt wurden, haben wir auf einen Vergleich der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken innerhalb unseres Kollektivs im Hinblick auf die Nebenwirkungen verzichtet (vgl. Tabelle 2). Außerdem ist zu erwähnen, dass eine Abweichung von der 4-Felder-Box-Technik nur vorgenommen wurde, falls die Bestrahlungswinkel eine zu große Belastung für das Rektum erwarten ließ. Dies wiederum hätte eine problematische Voreinteilung der zu vergleichenden Untergruppen zur Folge gehabt.

6. Zusammenfassung mit Schlussfolgerungen

Hintergrund und Ziel: Die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zeigt heute vergleichbar gute Ergebnisse wie die radikale Prostatektomie. Um eine ausreichende Tumorkontrolle zu erreichen, müssen Dosen über 70 Gy verabreicht werden. Hierbei gilt es die Risikoorgane Rektum und Blase zu schonen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Häufigkeit und dem Ausmaß der Toxizität auf die Risikoorgane nach primärer, definitiver, konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bei einer Bestrahlungsgesamtdosis von bis zu 74,0 Gy sowie mit den Risikofaktoren, die darauf potentiell Einfluss nehmen. Der Schwerpunkt wurde auf die Auswertung der rektalen Nebenwirkungen gelegt. Ein zweiter untersuchter Aspekt befasst sich mit der Frage, ob die Anwendung eines Rektumballonkatheters während der Bestrahlung eine Reduzierung der rektalen Nebenwirkungen mit sich bringt.

Patienten und Methoden: Untersucht wurden 302 Datensätze von primär, konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten, wovon 235 eine neoadjuvante Hormontherapie erhielten. Die verschriebene Dosis betrug im Median 70 Gy (59 – 74 Gy), welche in Einzeldosen von 1,8 bzw. 2,0 Gy verabreicht wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 33 Monate. Bei 49 Patienten kam ein Rektumballonkatheter gefüllt mit 40 ml Luft zum Einsatz. Die Patienten wurden mit Hilfe von standardisierten Befragungsbögen vor und nach der Strahlentherapie befragt. Die dabei angegebenen akuten und chronischen Nebenwirkungen wurden anhand einer modifizierten EORTC/RTOG-Skala klassifiziert und anschließend statistisch ausgewertet. Untersucht wurden die akuten und chronischen rektalen und urologischen Nebenwirkungen, mögliche Einflussfaktoren wie Begleiterkrankungen und der Nutzen des verwendeten Rektumballons.

Ergebnisse: Die akute und chronische intestinale Gesamtoxizität Grad 0/1 betrug 66,2 bzw. 75,8%, Grad 2 betrug 28,8 bzw. 21,5% und Grad 3 5,0 bzw. 2,7%. Die akute und chronische urologische Gesamtoxizität Grad 0/1 betrug 31,5 bzw. 65,9%, Grad 2 betrug 50,3 bzw. 27,8% und Grad 3 18,2 bzw. 6,3%. Keine Nebenwirkungen Grad 4 traten auf. Akute und chronische rektale Blutungen traten bei 13,2 bzw. 21,9% der Patienten auf. Vorbestehende Divertikel und die Höhe der Bestrahlungsdosis zeigten signifikante Korrelationen ($p= 0,026$ bzw. $0,009$) zu chronischen intermittierenden Darmblutungen. Im Vergleich der bestrahlten Patienten mit Ballonkatheter und ohne Ballonkatheter zeigte sich ein Trend zu mehr akuten rektalen Blutungen in der Ballongruppe 20,4 vs. 10,9% ($p= 0,075$). Bei den chronischen rektalen Blutungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Subgruppen. Kein Patient litt an chronisch progredienten Nebenwirkungen und keiner verstarb an den Folgen der Strahlentherapie.

Schlussfolgerungen:

- 1) Die konformale Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit 70 Gy Bestrahlungsdosis hat eine niedrige Rate an schweren chronischen Nebenwirkungen.
- 2) Eine höhere applizierte Strahlendosis führt zu einer höheren Rate an Grad 2 rektalen Spätnebenwirkungen.
- 3) Bei den chronischen intestinalen Nebenwirkungen ist die intermittierende, geringgradige rektale Blutung am häufigsten. Sie tritt im Median 9,5 Monate nach der Strahlentherapie auf und sistiert in einem gewissen Prozentsatz spontan oder mit lokaler Therapie. Wir haben keinen Anhalt dafür, dass die intestinalen oder urologischen Nebenwirkungen chronisch progredient sind.
- 4) Einen positiven Einfluss des verwendeten Rektumballons auf die Nebenwirkungsrate konnten wir in dieser retrospektiven Arbeit nicht nachweisen. Möglicherweise ist eine Füllung mit 40 cm³ Luft nicht ausreichend für diesen Effekt.

- 5) Begleiterkrankungen haben einen Einfluss auf die Nebenwirkungsrate, welcher jedoch in unserem Kollektiv gering ausfällt.
- 6) Die konformale Strahlentherapie ist auch in höherem Alter gut verträglich.
- 7) Pollakisurie und Nykturie traten in diesem Kollektiv relativ häufig auf. Es war jedoch kaum zu differenzieren, ob diese von der Bestrahlung oder von Begleiterkrankungen bzw. Begleitmedikamenten herrührten.

7. Literaturverzeichnis

- Bastasch MD, Teh BS, Mai WY, McGary JE, Grant WH 3rd, Butler EB. Tolerance of endorectal balloon in 396 patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1):8-11.
- Beard CJ, Lamb C, Buswell L, Schneider L, Propert KJ, Gladstone D, D'Amico A, Kaplan I. Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 May; 41(2):257-62.
- Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: Feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4):1056-65.
- Bey P, Carrie C, Beckendorf V, Ginestet C, Aletti P, Madelis G. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer : French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(2):513-7.
- Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, Lebesque JV. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(1):83-92.
- Bolla M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35 Suppl 1:23-5; discussion 26.
- Bolla M. Adjuvant Hormonal Treatment with Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 1998 Dec; 35 Suppl S1:23-6.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337(5):295-300.
- Bolla M, de Reijke TM, Zurlo A, Collette L. Adjuvant hormone therapy in locally advanced and localized prostate cancer: Three EORTC trials. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 36:81-6.
- Borghede G, Hedebin H. Radiotherapy of localized prostate cancer: Analysis of late treatment complications-A prospective study. *Radiother Oncol* 1997; 43:139-46.
- Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1):71-7.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-6.
- Cheung R, Tucker SL, Ye JS, Dong L, Liu H, Huang E, Mohan R, Kuban D. Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Ther Oncol* 2004; 58(5):1513-9.

Chou RH, Wilder RB, Ji M. Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:115-9.

Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: The patient's perspective. *Urology* 1996; 47(3):387-94.

D'Amico AV, Manola J, McMahon E. A prospective evaluation of rectal bleeding after dose-escalated three-dimensional conformal radiation therapy using an intrarectal balloon for prostate gland localization and immobilization. *Urology* 2006; 67:780-4.

D'Amico AV, Manola J, Loffredo M. A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1431-6.

D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Jiroutek M, Malkowicz SB, Wein A, Coleman CN. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4-20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5):1053-8

Dearnaley DP, Khoo VS, Norma AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: A randomised trial. *Lancet* 1999; 353:267-72.

Dearnaley DP, Shearer RJ, Ellingham L, Gadd J, Horwich A. Basic principles and initial results of adjuvant hormone therapy and irradiation of prostate carcinoma. *Schweiz Rundsch Prax* 1997; 86(48):1895-901.

De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, Lummen N, De Neve WJ. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007; 82(2):160-6.

De Meerleer GO, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs GM, Verbaeys A, Oosterlinck W, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: Acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(3):777-87.

Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol* 1999; 51:43-53.

Dunphy EP, Petersen IA, Cox RS. The influence of initial hemoglobin and blood pressure levels on results of radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1173-8.

Erbar P. In: „Onkologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren“, Schattauer-VerlagsGes., Stuttgart-New York, 2002, 4. Auflage, 481-93.

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* 2001; 49(2):473-80.

- Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:953-62.
- Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: Analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002;64:1-12.
- Fiveash JB, Hanks GE, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: A multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2):335-42.
- Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Fitting tumor control probability to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer: Pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4):1064-80.
- Fuks Z, Hellman S. Three-dimensional conformal radiotherapy. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer principles and practice of oncology*, 4th edn. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 2614-24.
- Fuks Z, Leibel SA, Kutscher GE. Three dimensional conformal treatment: A new frontier in radiation therapy. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Important advances in oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991:151-72.
- Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Mc Laughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:311-7.
- Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: The pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol* 1992; 147:888.
- Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 167(1):123-6.
- Geinitz H, Liesenfeld S, Zimmermann FB, Molls M, Wendt T. Strahlentherapie im Alter: Indikationen, Effektivität und Verträglichkeit. *Dtsch Arztebl* 2003;100:3010-21.
- Geinitz H, Zimmermann FB, Molls M. Strahlentherapie des alten Patienten. Verträglichkeit und Ergebnisse der Strahlentherapie älterer Personen. *Strahlenther Onkol* 1999;175:119-27.
- Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Potter R. Die Bedeutung des Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Bestrahlung des Prostatakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(5):232-8.
- Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S. 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* 2003; 179:320-7.
- Greco C, Mazzetta C, Cattani F. Finding dose-volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69:215-22.

Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer : An analysis of patients treated with and without staging lymphadenectomy. *J. Urol* 1991; 146:798-802.

Grups JW, Wirth M, Frohmuller H. Localized prostatic cancer. Comparison of radical prostatectomy versus radiotherapy. *Fortschr Med* 1986; 104(35):651-3.

Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, Eley JW, Harlan LC, Potosky AL. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2517-26.

Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:823-32.

Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with 3D conformal treatment: Five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:501-10.

Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt MH, Lee WR, Epstein BE, Coia LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: Report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:543-50.

Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein B. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standart radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(1):25-9.

Hanks GE, Hanlon A, Owen JB, Schultheiss TE. Patterns of radiation treatment of elderly patients with prostate cancer. *Cancer* 1994; 74:2174-7.

Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:1299-305.

Hanks GE. Radical prostatectomy or radiation therapy for early prostate cancer. Two roads to the same end. *Cancer* 1988; 61(11):2153-60.

Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: Consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1):3-10.

Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Hart GA, Lebesque JV, Koper PC. Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4):1011-8.

Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: A predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:475-9.

Hille A, Schmidberger H, Töws N, Weiss E, Vorwerk H, Hess CF. The impact of varying volumes in rectal balloons on rectal dose sparing in conformal radiation therapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:709-16.

Horwitz EM, Winte K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):947-56.

Horwitz EM, Hanks GE. External beam radiation therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(6):349-75.

Horwitz EM, Hanlon AL, Hanks GE. Update on the treatment of prostate cancer with external beam irradiation. *Prostate* 1998; 37:195-206.

Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban D. Late rectal toxicity: Dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5):1314-21.

ICRU. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993; S.3-16.

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* 2001; 49(3):685-98.

Koper PC, Jansen P, Van Putten W. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: Observations of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2004; 73:43-53.

Koper PC, Stroom JC, Van Putten WL. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):727-34.

Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, Rosen I. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5):1260-8.

Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 per fraction) for localized prostate cancer: Long term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5):1463-8.

Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:904-12.

Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Willoughby TR. Dose/Volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Absolute or relative rectal volume? *Cancer J* 2002; 8(1):62-6.

Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3363-4.

Kupelian PA, Willoughby TR. Short-course, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer J* 2001; 7(5):421-6.

Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3):567-74.

Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Suh J, Macklis R, Klein E. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: Therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(2):78-87.

Labrie F, Dupont A, Cusan L. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: The first controlled and randomised trial. *Clin Invest Med* 1993; 16:499-509.

Lassen PM, Kearsse WS. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. *Urology* 1995; 45(2):266.

Lawton CA, Won M, Pilepich MV. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:935-9.

Lebesque J, Koper P, Slot A. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy; Results of a randomized trial. *Int J Oncol Biol Phys* 2003; 57:152.

Lee RW, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA. High dose radiation delivered by modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer: Further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1996; 35(2): 251-7.

Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Wolden SL, Rosenzweig KE, Alektiar KM, Hunt MA, Yorke ED, Hong LX, Amols HI, Burman CM, Jackson A, Mageras GS, LoSasso T, Happersett L, Spirou SV, Chui CS, Ling CC. Intensity-modulated radiotherapy. *Cancer J* 2002; 8(2):164-76.

LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35:17-60.

Levegrun S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Skwarchuk MW, Schlegel W, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63(1):11-26.

Levegrun S, Jackson A, Zelefsky MJ, Skwarchuk MW, Venkatraman ES, Schlegel W, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional radiation therapy of prostate cancer: Pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4):1064-80.

Levegrun S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Skwarchuk MW, Schlegel W, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Analysis of biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer using dose-distribution variables and tumor control probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5):1245-60.

Levy DA, Resnick MI. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy and radical perineal prostatectomy: A viable alternative to radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994; 151:905.

Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, Mc Kenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1):59-67.

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* 2000; 88(2):425-32.

McCammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PF. Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54(3):509-16

McCloskey SA, Ellerbroek NA, McCarthy L, Malcolm AW, Tao ML, Wollman RC, Rose CM. Treatment outcomes of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate carcinoma: A large community-based experience. *Cancer* 2004; 101:2693-700.

Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Mack Roach, Bosch W, Cox JD. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):706-13.

Michalski JM, Winter K, Purdy JA. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:735-42.

Michalski JM, Winter K, Purdy JA; Wilder RB, Perez CA, Roach M, Parliament MB, Pollack A, Markoe AM, Harms W, Sandler HM, Cox JD. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):192-8.

Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):391-402.

Nguyen TD, Portmans PM, van der Hulst M, Studer G, Pigois E, Collen TD, Belkacemi Y, Beckendorf V, Miralbell R, Scandolaro L, Soete G, Villa S, Gez E, Thomas O, Krenqli M, Jovenin N. The curative role of radiotherapy in adenocarcinoma of the prostate in patients under 55 years of age: A rare cancer network retrospective study. *Radiother Oncol* 2005; 77(3):286-9.

Nguyen L, Pollack A, Zagars G. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-response study: Results of a self-assessment questionnaire. *Urology* 1998; 51:991-7.

Nutting CM, Corbishley CM, Sanchez-Nieto B, Cosgrove VP, Webb S, Dearnaley DP. Potential improvements in the therapeutic ratio of prostate cancer irradiation: Dose escalation

of pathologically identified tumour nodules using intensity modulated radiotherapy. *Br J Radiol* 2002; 75(890):151-61.

Patel RR, Orton N, Tome WA, Chappell R, Ritter MA. Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 67(3):285-94.

Perez CA, Michalski JM, Mansur D, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy versus standard radiation therapy in localized carcinoma of prostate: an update. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1(2):97-104.

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* 2000; 47(3):629-37.

Perez CA, Pilepich MV, Zivnuska F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:523-31.

Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, VanPutten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1151-61.

Peeters ST, Heemsbergen WD, VanPutten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4):1019-34.

Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5):1243-52.

Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable- prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1013-21.

Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45(4):616-23.

Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, Johnson RJ, Russ HH, Hanks GE, Perez CA, Zinninger M, Martz KL, Gardner P. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate- analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1007-12.

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee J, 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* 2002 ; 53(5):1097-1105.

Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(23):3904-11.

Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1):29-33.

Ryu JK, Winter K, Michalski JM. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1036-46.

Sandler HM, Mc Laughlin PW, Ten Haken RK. Three- dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: Low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:797-801.

Sandler HM, McShan DL, Lichter AS. Potential improvement in the results of irradiation for prostate carcinoma using improved dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22:361-7.

Sanghani MV, Ching J, Schultz D, Cormack R, Loffredo M, McMahon E, Beard C, D'Amico AV. Impact on rectal dose from the use of a prostate immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy. *Urol Oncol* 2004; 22(3):165-8.

Sanguineti G, Agosinelli S, Foppiano F. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1843-7.

Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:18-9.

Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1):3-11.

Schultheiss TE, Hanks GE, Hunt MA, Lee WR. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(3):643-9.

Shiple WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL. Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(1):3-12.

Shu HK, Lee TT, Vigneau E, Xia P, Pickett B, Phillips TL, Roach M. Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001;57(1):102-7.

Smit WGJM, Helle PA, Van Putte WLJ. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:23-9.

Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrun S, Burman CM, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):103-13.

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* 2000; 47(1):129-36

Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3):635-42.

Takla N, Graham S, Witt M. The incidence of erectile dysfunction following radical perineal nerve sparing prostatectomy: A retrospective review of 76 cases. *J Urol* 1994; 151(suppl): 355A.

Talkott JA, Manola J, Clark JA. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:3979-86.

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* 1997; 42:121-36.

Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ. Boost treatment of the prostata using shaped fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:193-200.

Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, Peter RS, Schultheiss TE. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: Time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):77-83.

Teh BS, Dong L, McGary JE. Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Med Dosim* 2005; 30:25-30.

Teh BS, Woo SY, Mai WY, McGary JE, Carpenter LS, Lu HH, Chiu JK, Vlachaki MT, Grant WH 3rd, Butler EB. Clinical experience with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of rectal balloon for prostate immobilization. *Med Dosim* 2002; 27(2):105-13.

Teh BS, Mai WY, Uhl BM. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: Acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):705-12.

Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP. Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: A prospective evaluation. *Urology* 1999; 54(1):124-9.

Valicenti RK, Winter K, Cox JD. RTOG 9406: Is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3):614-20.

Van Lin EN; Kristinsson J, Philippens ME. Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3):799-811.

Vlachaki MT, Teslow TN, Amosson C, Uy NW, Ahmad S. IMRT versus conventional 3DCRT on prostate and normal tissue dosimetry using an endorectal balloon for prostate immobilization. *Med Dosim* 2005; 30(2):69-75.

Wachter S, Gerstner N, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Pötter R. The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):91-100.

Yang FE, Vaida F, Ignacio L. Acute toxicity in radiotherapy of prostate cancer: Results of a randomized study with and without beam's eye view three-dimensional conformal therapy. *Radiat Oncol Investing* 1996; 4:231-8.

Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987; 60:1489-99.

Zelevsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippey AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(4):1415-9.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5):1111-6.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(3):876-81.

Zelevsky MJ, Cowen DM, Fuks Z. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 1999;85:2460-8.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Wolfe T. Locally advanced prostatic cancer: Long-term toxicity outcome after three-dimensional conformal radiation therapy- a dose-escalation study. *Radiology* 1998; 209:169-74.

Zelevsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: Reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997; 49:38-45.

Zietman AL. The case for neoadjuvant androgen suppression before radiation therapy. *Mol Urol* 2000; 4(3):203-8; discussion 215.