

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

## **Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar**

**Aktuarische intestinale und urologische Grad II/III-Spättoxizität  
nach definitiver, konformaler Bestrahlung von Patienten mit  
Prostatakarzinom**

**Tobias Christian Müller**

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: Priv.- Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz

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

Die Dissertation wurde am 07.10.2008 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.05.2009  
angenommen.

Gewidmet

meinen Eltern und meiner Ehefrau

für das entgegengebrachte Verständnis, für die ausdauernde  
Unterstützung und für die zeitliche Entbehrung

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	8
2.	Grundlagen .....	10
2.1	Pathohistologie des Prostata-Karzinoms.....	10
2.1.1	Epidemiologie des Adenokarzinoms .....	10
2.1.2	Ätiologie des Adenokarzinoms .....	12
2.2.	TNM-Klassifikation [155] .....	13
2.3.	Grading nach WHO .....	16
2.4.	Gleason-Score .....	16
2.5.	Histologische Materialgewinnung .....	17
2.6.	PSA-Wert .....	17
2.7.	Ergänzende diagnostische Verfahren .....	19
2.7.1	Bildgebende Untersuchungen .....	19
2.7.2	Invasive und laparoskopische chirurgische Diagnostik .....	19
2.8	Therapie des Prostatakarzinoms.....	19
2.9	Die konformale, dreidimensionale Strahlentherapie .....	21
2.9.1	Kombinierte Hormon- und Radiotherapie .....	24
2.10	Zeitliches Auftreten der durch die Strahlentherapie bedingten Nebenwirkung .....	26
2.10.1	Akute Nebenwirkung .....	26
2.10.2	Chronische Nebenwirkung .....	26
2.11	Schweregrade der Nebenwirkung .....	27
2.11.1	Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG.....	27
2.11.1.1	Graduierung urologischer Nebenwirkungen .....	28
2.11.1.1.1	Hämaturie.....	28
2.11.1.1.2	Harninkontinenz .....	28
2.11.1.1.3	Harnverhalt und –röhrenstenose.....	29
2.11.1.1.4	Nykturie .....	29
2.11.1.1.5	Pollakisurie.....	29
2.11.1.1.6	Algurie .....	30
2.11.1.2	Graduierung intestinaler Nebenwirkungen .....	30
2.11.1.2.1	Intermittierender perianaler Blutabgang .....	31
2.11.1.2.2	Stuhlfrequenz .....	31
2.11.1.2.3	Weitere proktitische Beschwerden .....	32

2.12	Einteilung der Nebenwirkungen nach Organsystem .....	33
2.12.1	Urologische Toxizität .....	33
2.12.2	Intestinale Toxizität .....	33
3.	Problemstellung und Zielsetzung .....	35
4.	Material und Methoden .....	36
4.1	Patientenkollektiv .....	36
4.2	Datengewinnung .....	37
4.3	Therapiekonzept .....	38
4.4	Statistik .....	40
5.	Ergebnisse .....	41
5.1	Anzahl und Geschlecht .....	41
5.2	Alter .....	41
5.3	Tumorstadien .....	41
5.4	Grading .....	41
5.5	Risikogruppen nach D'Amico [26] .....	42
5.6	Gleason-Score .....	42
5.7	PSA bei Erstdiagnose .....	42
5.8	Strahlentherapiedauer und Fraktionierung .....	42
5.9	Bestrahlungsdosis .....	43
5.10	Klinisches Zielvolumen .....	43
5.11	Rektumballon .....	44
5.12	Hormontherapie .....	44
5.13	TURP $\leq$ 6 Monate vor Strahlentherapiebeginn .....	44
5.14	Nachbeobachtungszeit und Lost of Follow up .....	44
5.15	Rezidive .....	45
5.16	Intestinale Begleiterkrankungen .....	46
5.17	Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen .....	46
5.18	Sonstige Begleiterkrankungen .....	47
5.19	Voruntersuchungen .....	47

5.20	Aktuarisches Auftreten, Grad und Verlauf der chronischen.....	48
	intestinalen Nebenwirkungen	
5.20.1	Intermittierender perianaler Blutabgang .....	50
5.20.2	Diarrhoe/Stuhlfrequenz .....	53
5.20.3	Proktitis .....	56
5.21	Aktuarisches Auftreten, Grad und Verlauf der chronischen.....	59
	urologischen Nebenwirkungen	
5.21.1	Hämaturie.....	61
5.21.2	Harnröhrenstenose .....	63
5.21.3	Pollakisurie.....	66
5.21.4	Algurie .....	69
5.21.5	Nykturie .....	72
5.22	Therapie der chronischen intestinalen Nebenwirkungen.....	74
5.22.1	Intermittierender perianaler Blutabgang .....	74
5.22.2	Proktitis .....	75
5.22.3	Stuhlfrequenz/Diarrhoe .....	75
5.23	Behandlung der chronischen urologischen Nebenwirkungen.....	76
5.23.1	Hämaturie.....	76
5.23.2	Harnröhrenstenose .....	76
5.23.3	Pollakisurie.....	76
5.23.4	Algurie .....	77
5.23.5	Nykturie .....	77
5.24	Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen intestinalen .....	77
	Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.24.1	Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten.....	79
	von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.24.2	Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten.....	85
	von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.24.3	Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer intestinaler ...	85
	Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.25	Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen urologischen .....	88
	Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.25.1	Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten.....	90
	von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.25.2	Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten.....	96
	von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen	
5.25.3	Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer urologischer .	96
	Grad 2/3 Nebenwirkungen	

5.26	Vergleich des Auftretens chronischer intestinaler und urologischer ..99 Grad 2/3 Nebenwirkungen bei Patienten $\geq 70$ Gy Gesamtdosis mit und ohne Rektumballonkatheter	
6.	Diskussion der Ergebnisse.....	102
6.1	Patientenkollektiv .....	102
6.2	Schwierigkeiten bei Einteilung und Vergleich der .....	102
	Nebenwirkungen mit anderen Ergebnissen aus der Literatur	
6.3	Diskussion und Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit.....	104
	Fremdergebnissen	
6.3.1	Kritische Bewertung der intestinalen Nebenwirkungen und .....	104
	Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur	
6.3.2	Kritische Bewertung der urologischen Nebenwirkungen .....	106
	und Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur	
6.3.3	Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen .....	108
	intestinalen und urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen	
6.3.3.1	Alter.....	108
6.3.3.2	Hormontherapie .....	109
6.3.3.3	Samenblasen im Zielvolumen .....	111
6.3.3.4	Rektumballon .....	111
6.3.3.5	Diabetes mellitus.....	114
6.3.3.6	Anatomische Veränderungen des Intestinaltraktes .....	115
	(Divertikel, Hämorrhoiden, Polypen)	
6.3.3.7	Arterieller Hypertonus.....	118
6.3.3.8	Vaskuläre Vorerkrankungen (pAVK und KHK).....	118
6.3.3.9	TEP der Hüften (ein- oder beidseitig).....	120
6.3.3.10	Standardisierter Erhebungsbogen vor Strahlentherapiebeginn.....	121
6.3.3.11	Gesamtdosis $< 70$ Gy vs. $\geq 70$ y .....	122
6.3.3.12	Krankheitsspezifische Einteilungskriterien (T-Stadium, Grading, ....	124
	Risikogruppe nach D'Amico [26])	
6.3.3.13	Body-Mass-Index (BMI) $\leq 25$ vs. $> 25$ .....	125
6.3.3.14	Akute gastrointestinale bzw. urogenitale Nebenwirkung .....	125
6.3.3.15	Chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum.....	126
6.3.4	Erektile Dysfunktion .....	127
7.	Zusammenfassung.....	128
8.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	130

9.	Addendum .....	134
10.	Abkürzungsverzeichnis .....	135
11.	Literaturverzeichnis .....	137
12.	Danksagung .....	158

## 1. Einleitung

Dicht hinter Herz-Kreislauf-Erkrankungen rangieren Krebserkrankungen in Deutschland auf Platz 2 der Todesursachenstatistik [111]. Die Gewichtigkeit dieser schweren Erkrankungen wird erst im vollen Ausmaß durch das immense wirtschaftliche und medizinpolitische Interesse neben den individuellen persönlichen Einzelschicksalen nachdrücklich unterstrichen. Wurden in Deutschland im Jahr 2002 ca. 234 Milliarden Euro als gesamte Gesundheitsausgaben veranschlagt, so entfällt der beträchtliche Teil von 1,174 Milliarden Euro speziell auf die direkten Krankheitskosten des bösartigen Prostatakarzinoms [111], das zurzeit als häufigstes Karzinom beim Mann auftritt [2]. Mit mehr als 10000 Todesfällen per annum verursacht es einen erheblichen Einschnitt in die Alterspyramide und somit auch in die sozioökonomische Struktur eines Landes mit weitreichenden Folgen in wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Bereichen [111]. Es gingen dadurch 8000 Erwerbstätigkeitsjahre sowie 100000 Lebensjahre in 2002 verloren [111]. Die erforderlichen 846620 Krankenhauspflegetage für Patienten mit einer bösartigen Neubildung der Prostata sowie die zwischen 4740 Euro und 8580 Euro je nach Begleiterkrankung schwankenden Therapiekosten pro Fall [111] nach Einführung der Diagnosis Related Group's (DRGs) im Jahr 2004 lassen schnell auf Änderung vor allem für Mensch, Gemeinschaft und Staat hoffen. Zusammen durch Primär- und Sekundärprävention mit revolutionären medizinischen und technischen Innovationen neuer Behandlungsstrategien beim Prostatakarzinom soll die Reduktion dieser Negativergebnisse erreicht werden. Aus radioonkologischer Sicht ist hierzu sicherlich neben anderen Therapieverfahren die perkutane, konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie wegweisend anzuführen. Diese bietet gerade bei den oftmals frühen Tumorstadien ( $T_{1-2}$ ,  $N_x$ ) auf der einen Seite ein gutes krankheitsfreies 10-Jahresüberleben von 43 – 76 Prozent [162] und birgt

andererseits wenig Kurz- und Langzeitkomplikationen [127]. Insbesondere, nicht nur in Bezug auf die oben beschriebene Situation, sondern auch speziell für den erkrankten Patienten selbst, gelingt es mit dieser Technik die rektalen bzw. intestinalen und urologischen Nebenwirkungen auf ein Minimum zu reduzieren [39, 96, 159]. Insgesamt wird die konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie für die verschiedenen Altersgruppen als gut verträglich gesehen [39] und ermöglicht bei rezidivfreiem Überleben ein geringes Auftreten an höhergradigen Spättoxizitäten [110]; dieser Themenkomplex soll nachfolgend herausgearbeitet werden.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Pathohistologie des Prostata-Karzinoms**

Mit mehr als 90 % stellt das Adenokarzinom den größten Teil der bösartigen epithelialen Prostataentdifferenzierungen dar. In einer Vielzahl der Fälle ausgehend von den ca. 30 - 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, den Acini [94] werden in histologischen Präparaten auch seltenere Subtypen des Adenokarzinoms mit aggressiveren Infiltrationsmustern gesehen: duktales (ca. 0,5%), muzinöses (weniger als 0,5%), kleinzelliges Karzinom (weniger als 0,5%). Daneben kommen andere epitheliale Tumorentitäten wie Plattenepithelkarzinome und mesenchymale Tumore sowie nicht epitheliale wie Rhabdomyosarkome oder Leiomyosarkome in sehr geringer Inzidenz zur Beschreibung. Diese Erkrankungen gehen dann zu den entsprechenden Behandlungsoptionen anders lokalisierter Tumoren mit derselben Histologie über. Als potentielle Präkanzerosen beim Prostatakarzinom im weiteren Sinne kommen als Veränderungen die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) in Betracht. In Kombination eines elevierten PSA-Wertes und suspekten Tastbefundes, kommen diese bei nachfolgender Biopsie zum Nachweis. Höhergradige Dysplasien, mit PIN 2 und 3 bezeichnet, werden letztendlich als mögliche Präkanzerose bei Kamei [73] und Fowler [36] diskutiert, wobei dann gerade bei zusätzlichem erhöhten PSA-Verlauf wiederholte Biopsien zum Ausschluss eines frühen Karzinoms indiziert sind [73, 77].

#### **2.1.1 Epidemiologie des Adenokarzinoms**

Hinsichtlich epidemiologischer Untersuchungen des Prostatakarzinoms kann auf eine sehr gute nationale wie internationale Datenlage zurückgegriffen werden [111]. An erster Stelle der Krebsneuerkrankungen des Mannes in Deutschland steht derzeit mit ca.

20 Prozent das Prostatakarzinom. Dicht gefolgt mit 16 bzw. 15 Prozent der Darm- und Lungenkrebs [111]. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt in den Zahlen aus 2006 knapp 49000 Neuerkrankungen in allen deutschen Bundesländern an, wobei die Inzidenz bei 120 pro 100000 Männer in allen Altersklassen bzw. altersstandardisiert über Europa bei ca. 100 pro 100000 Männer liegt [111, 2]. Interessanterweise liegt bei Diagnose das mittlere Alter bei 71 Jahren wobei 90 Prozent aller Erkrankten älter als 60 Jahre und bei den unter 50-jährigen Männern kaum Prostatakarzinome gesehen werden [111]. Gleichsam steigt die Erkrankungsrate bei den über 75-Jährigen dramatisch auf mehr als 800 Fälle pro 100000 Männer an [111, 2].

Die jährlich 11400 Prostatakrebstodesfälle (10,4 % aller Krebstodesfälle) der Männer liegen erst an dritter Stelle hinter Lungen- bzw. Darmkrebs [2]. 96 Prozent der Verstorbenen sind älter als 60 Jahre und das Sterbealter liegt bei ca. 78 Jahren. Die stark mit dem Alter ansteigende Sterberate wird mit durchschnittlich 24 Todesfällen pro 100000 Männer für das Jahr 2002 angegeben [111, 2].

Ogleich die Sterberate seit 1970 über die Jahre relativ konstant blieb, die Inzidenzrate von 1970 bis 1990 nur gering anstieg, musste ein deutlicher Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzrate ab 1990 verzeichnet werden [111]. Vorsichtig muss dabei die steigende Inzidenz bei gleich bleibender Mortalität betrachtet werden. Zum einen könnte die Einführung des PSA-Testes im Blut häufiger für die Diagnose eines Frühkarzinoms, das nicht zum Tode führt, verantwortlich sein. Zum anderen können die unterschiedlichen bevölkerungsbezogenen Daten methodisch nicht abschließend aufgearbeitet werden [111]. So müssen die veränderten Verläufe auch an verbesserte Therapiemöglichkeiten und Heilungschancen durch rechtzeitiges Entdecken von Frühkarzinomen oder verbesserte Nachsorge z. B. mittels PSA-Verlauf [86] denken lassen. Viele Patienten versterben mit einem

asymptomatischen Prostatakarzinom. So werden altersgruppenbezogen bei 30 bis 60 Prozent der Patienten, die wegen anderer Erkrankungen verstorben sind, bei Obduktion Karzinome der Prostata entdeckt. Bei den 85-Jährigen gelingt dies in bis zu 85 Prozent der Fälle [121, 28, 120, 119]. Die relative 5-Jahre-Überlebensrate aller Prostatakarzinompatienten lag 1970 noch bei 60 % und erfuhr durch eine stadienadaptierte Therapie sowie aus oben beschriebenen Gründen bis heute eine Verbesserung auf ca. 80 % [130].

### **2.1.2 Ätiologie des Adenokarzinoms**

Neben dem hormonabhängigen Wachstum durch Testosteron [113], das besonders bei adipösen Männern mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) und Körperfettgewebsanteil begünstigt wird, scheint das zunehmende Alter ein Risikofaktor für die Erkrankung zu sein. Nicht ausreichend geklärt sind dagegen multifaktorielle Einflüsse aus ethnographischen [150], diätetischen [139], genetischen [7], beruflichen [125], hormonellen [153] und medizinischen [109] Bereichen.

Im Einzelnen bedeutet dies z. B. auf molekularer Ebene eine Veränderung des Phytoestrogens Equol, das die Blockade verschiedener Steroidrezeptoren der Prostatazellen und die Entdifferenzierung begünstigt [1]. Eine Komorbidität wie z. B. Diabetes mellitus [11] oder Hypoparathyreoidismus [157] scheinen über eine Wechselwirkung des endokrinen Systems einen negativen Beitrag zum Tumorwachstum zu leisten. Genussgifte in Kombination mit genetischer Disposition [153] können das Erkrankungsrisiko teilweise erheblich auf das bis zu 10-fache ansteigen lassen. Bei familiärer Häufung (3- bis 6-fach höheres Risiko) [7] wird hauptsächlich eine genetische Veränderung des Chromosom 1 und des X-Chromosom [156], speziell das HPC1-Gen (Human Prostate Cancer 1) angenommen [13]. Kontrovers wurde in den Arbeiten von Chacko [12] bzw. John [72] die Wirkung einer Vasektomie

in der Sexualanamnese auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms diskutiert.

Dem lässt sich vermutlich mit der Aufnahme von Antioxidantien und Spurenelementen in Nahrungsergänzungen entgegenwirken. Mit groß angelegten Präventionsstudien (Prostate Cancer Prevention Trial) [143] sollen das Gesundheitsbewusstsein und frühere Präventionsmöglichkeiten [100] eingehender untersucht, weiter verfolgt und ggf. gestärkt werden. Medikamentöse Therapien mit einem 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer (Finasterid) als Eingriff in den hormonellen Stoffwechsel des Sexualhormons Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) finden bisher noch keine Zulassung [64]. Es traten zwar signifikant weniger Prostatakarzinome auf, diese waren dann schlechter differenziert, das heißt aggressiver und damit schwerer behandelbar [142]. Informationen aus Umwelt- und Ernährungseinflüssen liegen vor [42]. Ob und auch in wie weit speziell Omega-3-Fettsäuren, als wichtigste Quelle in Fisch vorkommend, oder Sojaextrakte, grüner Tee, Carotinoide [59], Phytoöstrogene, Selen, Vitamin E [154], Lycopene, ausreichende karzinomprotektive Einflüsse haben, konnte in einer WHO-Studie [151] nur mittels Indizien belegt werden. Neuere Studien untersuchen die Wirkung von spezieller Diät in Verbindung mit Kalzium hinsichtlich des Auftretens eines Prostatakarzinoms [105].

## **2.2 TNM-Klassifikation**

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms in dieser Arbeit erfolgt nach der Klassifikation des weltweit verbreiteten und anerkannten Systems zur Einteilung maligner Tumore nach ihrer anatomischen Ausbreitung, dem TNM-Systems der UICC in der 5. Fassung von 1997 (UICC 1997) (Tabelle 1). Diese bewährte Facettenklassifikation, vom französischen Chirurgen Pierre F. Denoix (\*1912 - †1990) in den Jahren 1943 bis 1952 entwickelt, wurde 1950 von der Union Internationale Contre Le Cancer

(UICC) eingeführt und auch in anderen Tumorentitäten übernommen und weitergeführt. Aktuell kann mit dieser Klassifikation dem Fortschritt der verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten besonders Rechnung getragen werden. Neben der T-Kategorie erhielten der unten beschriebene Gleason-Score und PSA-Wert Bedeutung als prätherapeutische Prognosefaktoren [75].

## TNM-Klassifikation

Tabelle 1: TNM-Klassifikation [155]

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

## 2.3 Grading nach WHO

Den histologischen Tumordifferenzierungsgrad (Tabelle 2) als Maß für die Aggressivität des Tumorwachstums unterteilt die WHO in Grad 1, 2 und 3 (hoch, mäßig und geringgradig differenziertes Adenokarzinom) bzw. 4 (undifferenziert). Wesentlicher Vorteil scheint eine leichtere Einteilung der vier Gruppen und somit bessere Reproduzierbarkeit im Gegensatz zu dem nun nachfolgend erklärten Gleason-Score. Insgesamt ist eine einheitliche, leicht reproduzierbare Beurteilung bei 9 unterschiedlichen Graduierungsstufen (Gleason) wesentlich schwieriger zu erreichen als bei 4 Graden (WHO).

### WHO-Grading

WHO-Grad		Beschreibung
1	G1	hoch
2	G2	mäßig
3	G3	gering
4	G4	undifferenziert

Tabelle 2: WHO-Grading

## 2.4 Gleason-Score

Beim Gleason-Score [45] wird das strukturelle Wachstumsmuster des Tumors unter Berücksichtigung der unterschiedlichen differenzierten Drüsenstrukturen herangezogen. Das diesbezügliche Grading erfolgt mit Punkten von 1, sehr gut differenziert, bis 5, sehr niedrig differenziert. Bei häufig nebeneinander nachweisbaren differenten Wachstumsmustern, wird der größte und zweitgrößte Anteil des Karzinoms jeweils bewertet und ihre Punktzahlen addiert. Hieraus ergibt sich der Gleason-Score mit Bewertungsziffern von 2 (1+1) bis 10 (5+5). Eine zytologische Differenzierung hat keinen Einzug in das Scoring. Vergleichbar ist in

etwa ein Gleason-Score von 2 bis 4 mit dem WHO-Grading 1 (hoch differenziert), ein Gleason-Score von 5 bis 7 mit dem WHO-Grading 2 (mäßig differenziert) und ein Gleason-Score von 8 bis 10 mit dem WHO-Grading 3 (gering differenziert).

Vorteilhaft in der Anwendung des Gleason-Score ist die ausschließliche Beurteilung des Grades und die Art der drüsigen Differenzierung und das Erkennen unterschiedlicher histologischer Wachstumsmuster, die jederzeit mit einer standardisierten und vereinfachten Zeichnungsvorlage bestimmt und verglichen werden können, ohne dabei durch eventuelle vorhandene Fixations- und Färbeartefakte Veränderung erfahren zu haben. Weiterer Vorteil ist sicherlich, dass die intratumorale Heterogenität bzw. unterschiedliche Differenzierung der meisten Prostatakarzinome durch die Beurteilung des überwiegenden, "primären" und die Beurteilung des zweithäufigsten, "sekundären" Wachstumsmusters ausreichend sicher berücksichtigt werden.

## **2.5 Histologische Materialgewinnung**

Einer histologischen Einteilung geht maßgeblich deren Materialgewinnung voraus. Dort zeigt sich eine Schwierigkeit in der Diagnosesicherheit: hinsichtlich der Prostatagröße und Erfahrung des Untersuchers [117, 15] erreicht man eine hohe Sensitivität. Zum Einsatz kommt die Sextantenbiopsie, die bei Bedarf um weitere Biopsien aus der peripheren Zone der Prostata bzw. aus sonographisch und/oder palpatorisch suspekten Bereichen ergänzt werden kann. Zugangswege sind unter transrektaler Ultraschallkontrolle (TRUS) transperineal etabliert.

## **2.6 PSA-Wert**

Maßgeblich beitragend zur Diagnosefindung und in manchen Fällen überhaupt erst auslösender Faktor für weitere klärende Schritte bei

klinischer Inapparenz, ist der PSA-Wert. Neben einem suspekten rektalen Tastbefund, ein schnelles, verhältnismäßig kostengünstiges und weit verbreitetes Diagnostikum, oftmals auch als bester onkologischer Tumormarker bei Prostatakarzinom beschrieben [113, 83]. Allerdings können auch benigne oder entzündliche Veränderungen der Prostata zu einer Erhöhung der PSA-Serumkonzentration führen. Aufgrund dieser geringen Spezifität sind verschiedene Methoden zur Testoptimierung wie altersadjustierte PSA-Werte, PSA-Dichte, PSA-Übergangszonendichte und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit beschrieben worden [53]. Als Verlaufskontrolle hingegen kennzeichnet der laborchemische Parameter oftmals frühzeitig ein relevantes Rezidiv und findet daher weitreichend seinen Einsatz [113, 10]. Kritisch sind gerade niedrige PSA-Werte ( $< 4$  ng/ml) zu betrachten. Gut 20 Prozent der Patienten weisen trotzdem ein lokalisiertes Karzinom auf (niedriger prädiktiver Wert). Bei einem verhältnismäßig breiten Graubereich (4 - 10 ng/ml) müssen neben der eigentlich malignen Erkrankung auch gutartige Prostataveränderungen oder vorangegangene Untersuchungen bzw. Komorbidität mit Beachtung finden. Ein Nachweis für den Nutzen des PSA-Screenings wird aus den beiden Studien ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) und PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial of the National Cancer Institute) für das Jahr 2008 erwartet [128, 129]. Entsprechend hängt eine Aufnahme des PSA-Testes als erstattungsfähige Prävention im Leistungskatalog der GKV ab, die bisher nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) vom Patienten selbst getragen werden musste. Bei histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom ist der PSA-Wert erstattungsfähig [103]. In manchen Kliniken wurden oben genannte Einteilungsverfahren aus TNM-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert zur Erstellung von Nomogrammen herangezogen um Entscheidungshilfe für geplante Therapien zu geben [106].

## **2.7 Ergänzende diagnostische Verfahren**

### **2.7.1 Bildgebende Verfahren**

Neben den beschriebenen Verfahren von digital rektaler Untersuchung und laborchemischen Parametern ist eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) gerade auch bei PSA-negativen Tumorstadien sinnvoll. Apparative Methoden wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mit den jeweiligen endorektalen Zusatzmethoden bringen gerade bei der zuverlässigen Bestimmung zur Ausdehnung des Primärtumors in Anbetracht des erhöhten Aufwandes weniger Nutzen [85], sind aber bei moderner Therapieplanung zweifelsfrei ausnahmslos unerlässlich. Andere radiologische und nuklearmedizinische (Skelettszintigraphie) Untersuchungen sind meistens den fortgeschrittenen Tumorstadien (höheres Stadium, niedrigere Differenzierung, hoher PSA-Wert) und der palliativen Therapieplanung vorbehalten.

### **2.7.2 Invasive und laparoskopische chirurgische Diagnostik**

Zur Vervollständigung der Diagnostik bei fortgeschrittenen, lymphogen metastasierten Tumorstadien wird die pelvine Lymphadenektomie als gleichzeitig verlässliche Methode zur histologischen Differenzierung beschrieben. Derzeit hat sich die minimal invasive laparoskopische neben der offenen Lymphadenektomie durchgesetzt.

## **2.8 Therapie des Prostatakarzinoms**

Durch die bereits oben beschriebenen deutlich verbesserten Screening- und Diagnoseverfahren, gelingt es heute die Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms vorwiegend im Stadium der Organbegrenzung zu stellen, das in den meisten Fällen einen kurativen Therapieansatz bedeutet. Eine Einteilung der Risikogruppen in verschiedene

Prognosegruppen ist bei der heterogenen Erkrankung sinnvoll und wird durch D'Amico [26] wie folgt vorgeschlagen:

#### Risikogruppen nach D'Amico [26]

Risiko	Beschreibung
niedrig	PSA $\leq$ 10 ng/ml, Gleason Score $\leq$ 6 und T <sub>1c</sub> bis T <sub>2a</sub>
mittel	kein niedriges Risiko und mindestens PSA > 10 ng/ml – 20 ng/ml oder Gleason Score = 7 oder T <sub>2b</sub>
hoch	mindestens PSA > 20 ng/ml oder Gleason $\geq$ 8 oder $\geq$ T <sub>2c</sub>

Tabelle 3: Risikogruppen nach D'Amico [26]

Gut dreiviertel der Erkrankungen entfallen auf die Tumorstadien cT<sub>1-3</sub>, cN<sub>0</sub> für die momentan hauptsächlich zwei unterschiedliche kurative Behandlungsoptionen mit zusätzlichen additiven, entsprechend modifizierten Optionen bereitgestellt werden. Schwierig stellt sich immer noch die Empfehlung der optimalen und geeignetsten Therapieauswahl dar. Selten kommt es in diesen Fällen schon innerhalb der ersten fünf Jahre zu einem weiteren Fortschreiten des Grundleidens [4, 31]. Unter Berücksichtigung von Alter, Mobilität und Komorbidität kann dem Patienten zum einen die radikale Prostatektomie ggf. mit neoadjuvanter antiandrogener Therapie und/oder additiver oder adjuvanter Strahlentherapie angeboten werden. Zum anderen sind diese Tumorstadien der primär lokalen oder lokoregionären Strahlentherapie zugänglich. Technisch ist diese perkutan, temporär im Afterloadingverfahren oder bei sehr frühen Stadien dauerhaft interstitiell mittels Seeds durchzuführen. Die medikamentöse Möglichkeit einer adjuvanten antiandrogenen Kombinationstherapie besteht ebenfalls. Patienten mit höherer Aetas und mit multifaktoriellen Erkrankungen kann bei günstigem Tumorstadium (cT<sub>1</sub>, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) neben den beiden möglichen kurativen Therapieansätzen die Alternative des

sog. „Active Surveillance“ [91] mittels regelmäßigen PSA-Wert-Kontrollen mit notwendigem Therapiebeginn erst bei entsprechendem Anstieg näher gebracht werden [98, 137]. Verschiedene retrospektive Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen können eine gleiche Effektivität der definitiven Strahlentherapie bzw. radikaler Prostatektomie nachweisen. Unterschiedlich sind dagegen die meistens seltenen schweren akuten und chronischen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie zu bewerten. Speziell die Letztgenannten in Kombination mit Kofaktoren sollen in dieser Arbeit näher besprochen werden. Nach den Richtlinien der AUA (American Urological Association) [104] soll eine Aufklärung über beide Therapiealternativen inklusive des Active Surveillance erfolgen. Nicht zu vernachlässigen sind dabei die inter- und intraindividuellen Präferenzen eines jeden einzelnen Patienten hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums und der postinterventionellen Lebensqualität, die bereits die Meinung der Konsensuskonferenz des National Institute of Health von 1988 [90] und die Arbeit von Halperin [51] widerspiegeln. Beweisende Ergebnisse für den eindeutigen Vorzug einer Therapie liegen auf Grund von kurzen Nachbeobachtungszeiten [83, 74, 115] noch nicht abschließend vor. Absolut gleichwertig geeignet [92, 136, 54] scheint die perkutane konformale, dreidimensionale Strahlentherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom zu sein, die nachfolgend erörtert wird.

## **2.9 Die konformale dreidimensionale Strahlentherapie**

Mit der Behandlung eines Prostatasarkoms mittels einer Radiumquelle im Jahre 1910 [112] erhielt die Strahlentherapie erstmals Einzug in die Therapie von bösartigen Neubildungen der Prostata. Durch stetige Weiterentwicklung, angefangen von Röntgentiefentherapie über Kobaltbestrahlung, wurde der dem heutigen Standard entsprechende Linearbeschleuniger eingeführt. Dieser ermöglicht die Erzeugung von

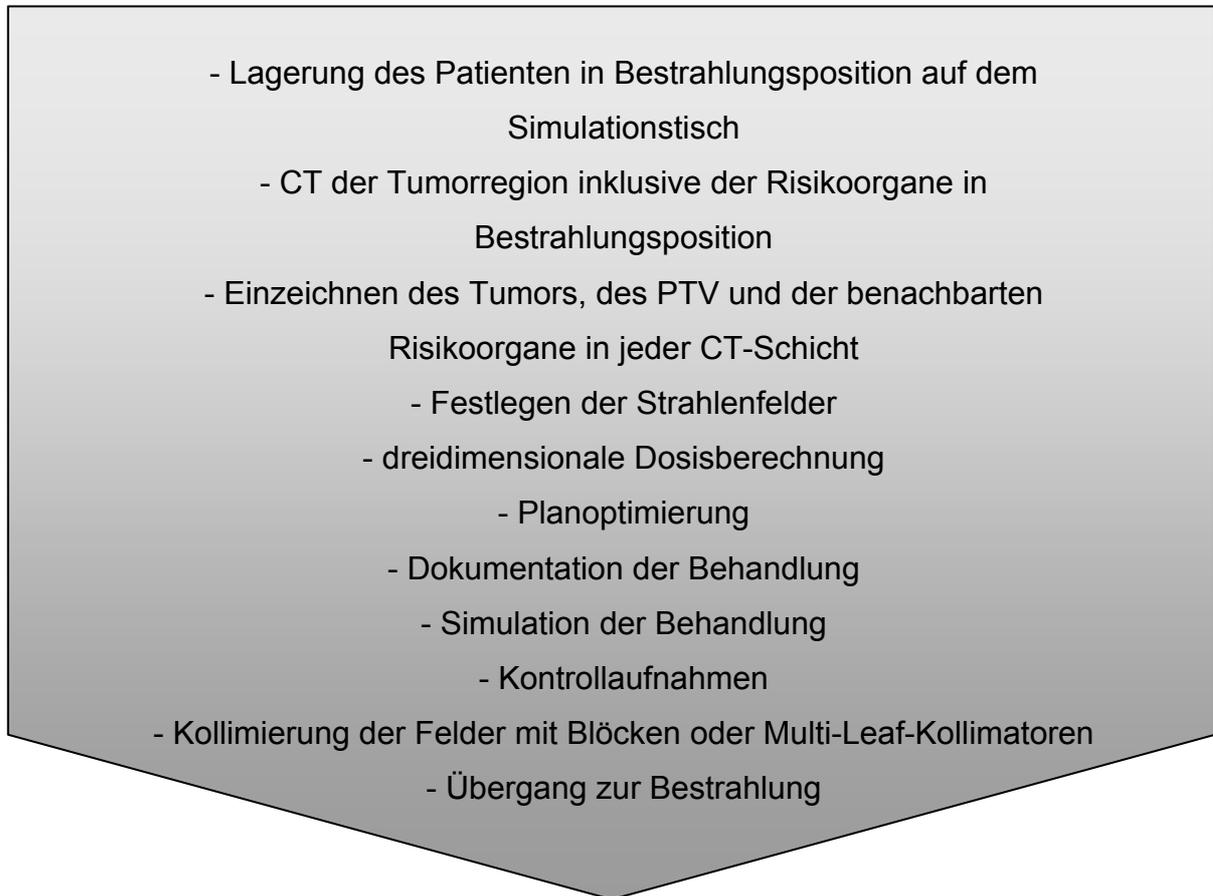
hochenergetischer, elektromagnetischer  $\gamma$ -Strahlung und eine gute Dosisverteilung in der Tiefe ohne Überdosierung der Haut bzw. im Subkutangewebe. Parallel dazu wurden in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts leistungsstarke Computertomographen mit entsprechender Möglichkeit rechnergestützter Bilddarstellung und Datenweiterverarbeitung eingeführt. Durch computergestützte dreidimensionale Planung an Hand der schon in Bestrahlungsposition gewonnenen CT-Datensätzen wurde es möglich, einen präzisen Bestrahlungsplan mit entsprechenden Bestrahlungsfeldern aufzustellen und dabei für jeden Voxel die jeweilige Dosis anzugeben. Ziel einer jeden Bestrahlung ist, die Strahlenfelder und die Dosis, also die pro Masse absorbierte Energie ( $1 \text{ Gray} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$ ) individuell an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten anzupassen [1]. Dabei umfasst im Allgemeinen das *gross tumor volume* (GTV) das, mit der verschriebenen Dosis zu bestrahlende Volumen des in der Planungs-CT makroskopisch sichtbaren Tumors (bei der Prostata oftmals multilokulär und in der Bildgebung im Einzelnen oft nicht detailliert darstellbar) zusammen mit extrakapsulären Tumoranteilen. Das GTV bildet in Kombination mit angrenzenden Arealen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines mikroskopischen Tumorbefalls das *clinical target volume* (CTV). Das klinische Zielvolumen (CTV) wird um einen Sicherheitssaum ergänzt, um Unsicherheiten bei der täglichen Lagerung und Organbewegungen Rechnung zu tragen [27, 21, 63]. Für dieses *planning target volume* (PTV) wird dann die zu verabreichende Dosis verschrieben. Die Umsetzung des Bestrahlungsplanes und die Übertragung des Zielpunktes (der Punkt im Bestrahlungsplan, an dem sich alle Zentralstrahlen der geplanten Bestrahlungsfelder kreuzen) auf den Patienten erfolgt entweder unter Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator oder mit einer virtuellen Simulation. Die Feldbegrenzung am Linearbeschleuniger wird durch mikro-

prozessorgesteuerte Multi-Leaf-Kollimatoren oder durch speziell angefertigte Metallblöcke im Strahlengang ermöglicht. Dabei kann ein notwendiger steiler Dosisgradient zwischen PTV und dem umliegenden Normalgewebe erreicht werden. Durch die Gantry, eine frei um den Patienten rotierbare, den Linearbeschleuniger tragende Einheit, wird die Bestrahlung unterschiedlicher, nicht in einer Ebene liegender Felder (nonkoplanar) möglich. Die meistens hohe Lagerungspräzision [102], teilweise in Ganzkörperformen bzw. mit definierter Harnblasen- und Rektumfüllung [41] und die Reproduzierbarkeit werden mit Hilfe von fest installierten Lagerungslasern und Markierungen auf der Haut des Patienten erreicht. Zusätzlich erfolgen während der Bestrahlungsserie wiederholte MV-Röntgen-Aufnahmen (Feldkontrollaufnahmen) in Bestrahlungsposition, um die korrekte Positionsplanung der Hauptmarkierungen zu prüfen. Die Bestrahlung des Patienten unter Schonung von strahlensensiblen Organen wie Blase, Rektum, Haut, Hüftköpfe, umliegendes Gewebe sowie dem Sphinkterapparat erfolgt, sobald die räumliche Lage des auf den Patienten mit dem Bestrahlungsplan übertragenden Zielpunktes und dem Isozentrum des Linearbeschleunigers, Kongruenz erreicht haben. Die Gesamtdosis wird dabei auf kleinere Einzeldosen pro Tag (fraktionierte Strahlentherapie) zur besseren Normalgewebeschonung bei gleichzeitig höherer Effektivität, als bei unfraktionierter Bestrahlung, aufgeteilt.

Durch die konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie des Prostatakarzinoms, den ICRU 50 Leitlinien (International Commission on Radiation Units and Measurement) [97] entsprechend, lassen sich neben der sicheren Erfassung des Planungsvolumens (Dosisminimum im PTV nicht unter 95% bzw. –maximum nicht mehr als 107%) die Nebenwirkungen auch bei einer möglichen Dosisescalation bis 78 Gy [101] auf ein Minimum reduzieren [161, 116, 114, 82]. Das Diagramm in Tabelle 4 veranschaulicht den gesamten Prozess der dreidimensionalen

Bestrahlungsplanung und stellt den Weg bis zur dreidimensional konformalen Bestrahlung vereinfacht dar.

### Bestrahlungsplanung



### Bestrahlung mit wiederholten Feldkontrollaufnahmen

Tabelle 4: Schematischer Ablauf der Bestrahlungsplanung

#### 2.9.1 Kombinierte Hormon- und Radiotherapie

Grundsätzlich kann die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms mittels Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormonentzugstherapie durch GnRH-Analoga in Kombination mit/ohne peripheren Antiandrogenen erfolgen. GnRH-Analoga führen zunächst zu einer Überstimulation der Gonadotropinausschüttung in der Hypophyse mit initial gesteigerten Testosteronkonzentrationen (Flare-up-Phänomen). Durch Downregulation der LHRH-Rezeptoren in der

Hypophyse folgt dann ein LH-Abfall mit konsekutivem Absinken des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau. Initial sollten deshalb LHRH-Analoga mit einem Antiandrogen kombiniert werden. Antiandrogene blockieren am Zielorgan die Androgenrezeptoren. Cyproteronacetat (Androcur®) hat zusätzlich eine antigonadotrope Wirkung. Reine, nichtsteroidale Antiandrogene wie Flutamid oder Bicalutamid stimulieren auf hypophysärer Ebene die Gonadotropinfreisetzung und führen daher in Monotherapie zu einem konsekutiven Testosteronanstieg; dies kann den blockierenden Effekt an der Prostata neutralisieren.

Die Androgendeprivation beabsichtigt neben einer Tumorregression zur Zielvolumenminimierung auch die Apoptose (programmierter Zelltod) und einen Zellshift hin zur strahlensensiblen Phase des Zellzyklus. Langzeithormonanwendungen ( $\geq 24$  Monate) sind ebenfalls möglich, jedoch für die vorliegende Arbeit nicht relevant [6].

Im frühen Tumorstadium wirkt sich nach Chodak [18] der Verzicht einer neoadjuvanten Hormontherapie zumindest nicht nachteilig aus. Die unerwünschten Nebenwirkungen des Androgenentzuges wie Hitzewallungen, Impotenz, Gynäkomastie, Osteoporose, Anämie, Schwäche und Müdigkeit könnten dadurch vermieden werden. Negative Auswirkungen auf die urogenitale und rektale Toxizität sind in der Studie von Greco [49] nicht ersichtlich. Ebenso wenig sind Vorteile für rezidivfreies oder Gesamtüberleben der Hormontherapie belegt [18]. Einen Überlebensvorteil für undifferenzierte, frühe Tumorstadien mit Hormontherapie wird bei D'Amico [23] widerlegt. Ein möglicher Vorteil für die frühen Tumorstadien ( $T_{1-2a}$ ,  $N_0$ ) wird noch eingehend geprüft [8]. Insgesamt müssen für die weiteren Therapieempfehlungen Ergebnisse aus den beiden Studien „RTOG 9408“ bzw. „DFCI 95096“ (Kurzzeitandrogensuppression vor und während der Strahlentherapie über einen Zeitraum von vier bis sechs Monate) abgewartet werden.

## **2.10 Zeitliches Auftreten der durch die Strahlentherapie bedingten Nebenwirkung**

Je nach zeitlichem Auftreten muss neben den nachfolgend besprochenen Schweregraden und Lokalisationen auch bei Nebenwirkungen zwischen akut und chronisch unterschieden werden. In vorliegender Arbeit bildet diese Einteilung eine wichtige Differenzierung von nicht durch die Therapie ausgelösten, möglicherweise auch schon vorbestehenden Beschwerden und bestehender Komorbidität.

### **2.10.1 Akute Nebenwirkungen**

Die akuten radiogenen Nebenwirkungen treten im Allgemeinen noch während der Behandlung auf, dauern bis maximal 90 Tage nach Strahlentherapie an, um dann meistens vollständig abzuklingen [99]. In dieser Arbeit unterliegt der Zeitraum der gesamten strahlentherapeutischen Behandlung bis einschließlich sechs Wochen nach Therapieende den akuten Nebenwirkungen. Die vollständige Rekonvaleszenz wird häufig ohne supportive oder nur mit geringen Maßnahmen erreicht.

### **2.10.2 Chronische Nebenwirkungen**

Treten Beschwerden postinterventionell nach mehr als 90 Tagen, in diesem Fall nach mehr als sechs Wochen auf, wird von chronischen Nebenwirkungen gesprochen. Anders als bei den akuten Nebenwirkungen können diese teilweise irreversibel oder chronisch progredient auftreten. Vollständiges Abklingen ist ebenfalls nicht selten. Die Rekonvaleszenz kann zum Teil nur durch erhebliche supportive Maßnahmen erreicht werden. Der Patient kann teilweise in seiner Lebensqualität beeinträchtigt sein. Der fließende Übergang von akut auf chronische Beschwerden wird als konsekutiver Späteeffekt (consequential late effect) bezeichnet.

## 2.11 Schweregrade der Nebenwirkung

Die konformale Strahlentherapie versucht durch entsprechende Technik eine Schonung der entsprechenden Organsysteme zu gewährleisten. Selten bleibt eine medizinische Therapie ohne Nebenwirkungen. Probate Mittel zur Einschätzung und Evaluierung dieser Toxizitäten werden mittels verschiedener Scores umgesetzt. Neben dem CTC-Score (Common Toxicity Criteria Score; akute Nebenwirkungen) des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI) [22] und dem LENT/SOMA-Score (Late Effects of Normal Tissue/Subjective, Objective, Management and Analytic; nur für chronische Nebenwirkungen) findet in dieser Arbeit das weit verbreitete, am häufigsten eingesetzte RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) zur Einstufung chronischer radiogener Nebenwirkungen, seine Anwendung [118].

### 2.11.1 Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC

Grad	Symptomatik
0	keine
1	gering, leicht
2	mäßig, deutlich
3	stark, ausgeprägt
4	lebensbedrohlich oder mit Behinderung verbunden
5	Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang

Tabelle 5: Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG

#### 2.11.1.1 Graduierung chronischer urologischer Nebenwirkungen

Die chronischen urologischen Nebenwirkungen wurden nach RTOG/EORTC graduiert und für die vorliegende Arbeit angepasst.

### 2.11.1.1.1 Hämaturie

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	keine	keine
1	Mikrohämaturie	(wird nur bei Urinstatus diagnostiziert)
2	intermittierende Makrohämaturie	spontan sistierende Makrohämaturie als seltenes Ereignis; mit oder ohne Gerinnsel; seltene Therapie (auch Blasenspülung)
3	persistierende Makrohämaturie mit Bluttransfusionen oder artifizieller Harnableitung	dauernd therapiepflichtige Makrohämaturie (Blasenspülung, Cystoskopie, Spülkatheter, selten Transfusionen, hyperbarer O <sub>2</sub> )
4	hämorrhagische Zystitis, Bluttransfusion, Zystektomie	bedrohliche Makrohämaturie mit intensiver Therapie (häufige Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Operationen, hyperbarer O <sub>2</sub> , Zystektomie bei hämorrhagischer Zystitis)

Tabelle 6: Kriterien für die Graduierung der chronischen Hämaturie

### 2.11.1.1.2 Harninkontinenz

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0		keine
1	nicht gelistet	<i>nicht definiert</i>
2		Zusammenschluss zu Grad 2: Stressinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln, ≤ 2 Vorlagen
3		unkontrollierter Abgang (Windeln, > 2 Vorlagen, Kondomurinal etc.)
4		<i>nicht definiert</i>

Tabelle 7: Kriterien für die Graduierung der chronischen Harninkontinenz

Bei retrospektiver Auswertung konnte ein Grad 1 für die Harninkontinenz nicht definiert werden, weil genaue Angaben aus den Krankenakten meist nicht zu ermitteln waren.

### 2.11.1.1.3 Harnverhalt/-röhrenstenose

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	nicht gelistet	keine
1		abgeschwächter Harnstrahl
2		Katheter gelegentlich oder immer nötig
3		OP (TURP, Bougierung, Kerbung)
4		<i>nicht definiert</i>

Tabelle 8: Kriterien für die Graduierung des/der chronischen Harnverhalts und -röhrenstenose

### 2.11.1.1.4 Nykturie

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	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)

Tabelle 9: Kriterien für die Graduierung der chronischen Nykturie

### 2.11.1.1.5 Pollakisurie

Grad	RTOG/EORTC (urogenital/Blase)	Angepasste Einteilung
0	keine	bis 5x/Tag, bis 4 stdl.
1	nicht explizit gelistet	gering, 6 - 8x/Tag, 2 - 3 stdl.
2	deutliche Pollakisurie, (> 6x/Tag, < 1x/h)	mäßig, 9 - 11x/Tag, bis 2 stdl.
3	massive Pollakisurie (> 1x/h)	massiv, > 12x/Tag, ~ 1x/h, Katheter notwendig
4	<i>nicht definiert</i>	<i>nicht definiert</i>

Tabelle 10: Kriterien für die Graduierung der chronischen Pollakisurie

In den Patientenakten wurde das Ausmaß einer Pollakisurie entweder als "leicht", "mittel" oder "stark" oder als Angabe der Miktionsfrequenz dokumentiert. Die erste Einteilung ist aufgrund subjektiver Einflussmöglichkeiten relativ ungenau, weshalb eine zusätzliche numerische Skalierung die Graduierung präzisiert.

### 2.11.1.1.6 Algurie

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	keine	keine
1	nicht explizit gelistet	"gelegentlich" oder geringe Schmerzen, keine Therapie
2	deutliche Dysurie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Analgetika, Spasmolytika) kontrollierbar
3	massive Dysurie, starke Analgetika, Spasmolytika	starke Schmerzen, trotz Medikation Schmerzpersistenz
4	<i>nicht definiert</i>	<i>nicht definiert</i>

Tabelle 11: Kriterien für die Graduierung der chronischen Algurie

### 2.11.1.2 Graduierung chronischer intestinaler Nebenwirkungen

Die chronischen intestinalen Nebenwirkungen wurden nach RTOG/EORTC graduiert und für die vorliegende Arbeit angepasst. Intermittierender perianaler Blutabgang, häufiger Stuhldrang, Schmerzen im Anal- oder Rektumbereich, Tenesmen, sowie schleimige oder eitrige Sekretion werden unter dem Symptom einer radiogenen Proktitis zusammengefasst. Die Stuhlfrequenz und der intermittierende perianale Blutabgang werden getrennt von den anderen proktitischen Beschwerden aufgeführt, weil sie meist genau in den Patientenakten dokumentiert wurden.

### 2.11.1.2.1 Intermittierender perianaler Blutabgang

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	keine	keine
1	Blut im Stuhl ("leicht")	
2	Blut im Stuhl ("deutlich")	makroskopisch sichtbar
3	massive Diarrhoe mit Blut, OP bedürftige Darm-obstruktion/Blut im Stuhl, OP	starke Blutung: wiederholte Laser-koagulation (> 2x), lokale Umstechung, Transfusionen
4	nicht explizit gelistet	lebensbedrohliche Blutung, OP (Anus praeter)

Tabelle 12: Kriterien für die Graduierung des intermittierenden perianalen Blutabgangs

Jede Art von rektaler Blutung wird als Nebenwirkung der Bestrahlung angesehen. Die radiogene Genese kann nur durch eine Rektoskopie oder Koloskopie ausgeschlossen werden (z. B. Hämorrhoidenblutung, Zustand nach Polypentfernung oder Hämorrhoidensklerosierung).

### 2.11.1.2.2 Stuhlfrequenz

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	keine	
1	leichte Diarrhoe (< 5x/ die)	
2	deutliche Diarrhoe (> 5x/ die)	entsprechend den Vorgaben der RTOG
3	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut	
4	<i>nicht definiert</i>	

Tabelle 13: Kriterien für die Graduierung der chronischen Erhöhung der Stuhlfrequenz

Der Begriff Diarrhoe wird als Defäkationsfrequenz interpretiert, zusätzliche Merkmale (dünnflüssig, reichlich, Krämpfe) konnten retrospektiv meist schwer klassifiziert werden.

### 2.11.1.2.3 Weitere proktitische Beschwerden

Grad	RTOG/EORTC	Angepasste Einteilung
0	<i>nicht definiert</i>	<i>nicht definiert</i>
1	Schleim und Blut im Stuhl, vereinzelte Teleangiektasien	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch: vereinzelte Teleangiektasien, etwas Schleim
2	starker Blut- und Schleimabgang, großflächige Teleangiektasien	mäßige Proktitisbeschwerden (> 2x/die Schleim), Therapeutika (Scheriproct, Buscopan, ect., keine Analgetika), chronisch großflächige Teleangiektasien
3	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut, Laserkoagulation, medikamentöse Therapie	starke Proktitisbeschwerden, Therapeutika (auch Analgetika WHO 1)
4	Darmnekrose, Perforation, Fistel, OP, medikamentöse Therapie	Verschluss/Perforation/Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stationärer Aufenthalt, ständiger unkontrollierter Schleimabgang, Anus praeter, Analgetika (WHO 2 - 3)

Tabelle 14: Kriterien für die Graduierung der akuten und chronischen Darmtoxizität

Konnte man Symptome, die auf eine radiogene Darmschädigung im Sinne einer Proktitis hinweisen, nicht unter Darmblutung oder Stuhlfrequenz einteilen, wurden sie unter proktitische Beschwerden zusammengefasst. Beschreibungen in den Patientenakten wie „leichte proktitische Beschwerden“ oder „mäßige Proktitis“ sowie Symptome wie Schmerzen, Krämpfe und Blähungen werden darunter aufgeführt.

## **2.12 Einteilung der Nebenwirkungen nach Organsystemen**

Aufgeteilt nach verschiedenen Organsystemen sind hauptsächlich folgende, durch die strahlentherapeutische Intervention verursachte Nebenwirkungen aufzuführen. Überhaupt schwierig dabei erscheint es, gerade die in der Altersgruppe der 70-jährigen Männer teilweise vorbestehende Pollakis- und Nykturie von postinterventionell bedingten Beschwerden sicher zu unterscheiden, die dann selbstverständlich nicht der Strahlentherapie angelastet werden dürfen.

### **2.12.1 Urologische Toxizität**

Im urologischen Nebenwirkungsbereich muss nach einer Studie von Dearnaley [27] die radiogen bedingte Cystitis (Grad 1 und 2) bei 50 % der Patienten als führend angegeben werden. Die chronischen radiogenen Folgen an der Harnblase imponieren durch hypoplastisch-denudative und polypös-hyperproliferative Veränderungen des Urothels [80]. Im weiteren Verlauf kann zur epithelialen Atrophie ein fibrotischer Umbau mit Schleimhaut- und Wandfibrose (Schrumpfbhase) hinzutreten. Chronisch radiogene Veränderungen des Gefäßendothels können zu Teleangiectasien sowie chronischen Ulzera mit Blutungsneigung führen [63]. Weiterhin unerwünschte Nebeneffekte sind als Harnröhrenstenosen, Urethritis, erhöhter Harndrang (Urge) sowie radiogen verursachte Blasenwandschädigungen und Harninkontinenz und –frequenzerhöhung (Pollakisurie) zu beschreiben. Ferner wird die Hämaturie mit 8 % und die Impotenz bzw. erektile Dysfunktion als wenig häufig angegeben. Zusätzlich ist die Algurie und Nykturie mit aufzunehmen.

### **2.12.2 Intestinale Toxizität**

Ähnliches muss für die Situation der intestinalen/rektalen Nebenwirkungen aufgeführt werden. Dabei stellt die radiogen bedingte

Proktitis mit mehr als 50 % Auftreten (Grad  $\geq 1$ ) eine der meist berichteten rektalen Nebenwirkung dar [27]. Eine wesentliche Ursache für diese radiogenen Spätfolgen sind Veränderungen in den angiomesenchymalen Geweben mit Obliterationen von Arteriolen sowie progressiven, ischämisch fibrotischen Veränderungen der Epithelien, der Submukosa und der Serosa, ausgelöst durch die Bestrahlung. Diese können nun wiederum zu klinischen Manifestationen wie Ulzerationen, Fisteln, Strikturen und Nekrosen führen [163]. Hinzu kommen im weiteren Umfeld die rektale/perianale Blutung (Hämatochezie) bzw. Schleim- und Blutbeimengung, Stuhlinkontinenz und -frequenzerhöhung bzw. Stuhldrang (Urge) mit veränderter Stuhlkonsistenz, radiogen bedingte Diarrhoe, Flatus/Meteorismus mit Stuhlschmierern bei Sphinkterstörungen sowie Tenesmen.

### **3. Problemdarstellung und Zielsetzung der Arbeit**

Mit der Strahlentherapie und der operativen radikalen Prostatektomie werden zwei kurative Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms angeboten. Derzeitiger Standard der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist die CT-geplante, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie. Sowohl die chirurgische Methode, als auch die konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie sind wahrscheinlich gleich effektiv. Entscheidend für die Auswahl der Therapie sind die Nebenwirkungen der einzelnen Therapiealternativen. Mit dieser Arbeit soll das zeitliche Auftreten von chronischen Nebenwirkungen, die aktuarische Grad II/III-Spättoxizität, angelehnt an den RTOG/EORTC-Score im Bereich des intestinalen und urologischen Organsystems nach definitiver, konformaler, dreidimensional geplanter Bestrahlung von Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom, herausgearbeitet werden. Mittels entsprechend evaluierter Toxizitätsscores und an Hand der applizierten Gesamtdosis soll eine differenzierte Einteilung hinsichtlich des zeitlichen Ereignisses der jeweiligen intestinalen/rektalen und urologischen Nebenwirkungen nach Art, Häufigkeit, Dauer und Schweregrad durchgeführt werden.

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden alle Patienten, die zwischen März 1994 und Februar 2001 eine primäre, perkutane, konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhalten hatten. Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studie sind jeweils in Tabelle 15 bzw. 16 zusammengefasst:

Einschlusskriterien
Definitive, perkutane, konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie der Prostata und ggf. der Samenblasen
Tumorstadium cT <sub>1-4</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>

Tabelle 15: Einschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien
Zweittumorerkrankung
radikale Orchiektomie, radikale Prostatektomie
Brachytherapie
Beckenbestrahlung
Langzeithormontherapien mit Antiandrogene, GnRH-Analoga oder Östrogenpräparaten ( $\geq 12$ Monate vor Beginn und/oder $\geq 6$ Monate nach Ende der Radiatio)
Chemotherapie des Prostatakarzinoms
fehlende dreidimensionale Therapieplanung
Vorbestrahlung
vorbestehende schwere genitale Missbildungen
Nachbeobachtungszeit $< 12$ Monate

Tabelle 16: Ausschlusskriterien der Studie

## 4.2 Datengewinnung

Die Untersuchung wurde nach abschließender Vorlage und Genehmigung durch die Ethikkommission der Technischen Universität München an vorgenannter Klinik durchgeführt. Die Datenerhebung war für alle Patienten ohne Vor- und Nachteile hinsichtlich einer möglichen weiteren Therapie. Die Patientenrekrutierung erfolgte unter Zuhilfenahme und Durchsicht des klinikeigenen CT-Planungsbuches. Zunächst wurden die relevanten Daten retrospektiv aus den jeweiligen Dokumentationen der Patientenakten gewonnen. Vorliegend waren chronische Nebenwirkungen, die im ersten Jahr nach Bestrahlungsende im mindestens 3-monatigen Intervall, im zweiten und dritten Jahr im

mindestens 6-monatlichen Intervall oder dann weiter mindestens einmal jährlich erhoben wurden. Dabei wurden Auftreten bzw. Abklingen, Graduierung und ggf. Zusatzinformationen intestinaler und urologischer chronischer Nebenwirkungen mit jeweiligem Datum erfasst. Zusätzlich wurden demographische Daten sowie Komorbidität erhoben. Patienten die nicht mehr in der Klinik zur Nachsorge erschienen waren, wurden zunächst schriftlich über eine erneut folgende Kontaktaufnahme informiert. Anschließend erfolgte eine telefonische Erhebung der relevanten chronischen Nebenwirkungen. Ergänzende Informationen wurden bei Bedarf vom behandelnden Hausarzt bzw. Urologen eingeholt. Die Grundlage der Dokumentation stellt seit Frühjahr 2000 ein etablierter, klinikeigener Dokumentationsbogen bei Prostatakarzinom (Anhang 1). Vor diesem Zeitpunkt wurden die geschilderten urologischen und intestinalen Symptome in den Patientenakten vermerkt. Abschließend wurden die gesammelten Daten anonymisiert und für die statistische Auswertung in ein rechnergestütztes, klinikeigenes, vernetztes Datenerfassungssystem einer Client-Server-Datenbank auf der Basis von Microsoft Access und SQL Server impliziert.

#### **4.3 Therapiekonzept**

Alle Patienten wurden mittels 6 - 15 MeV-Photonen eines Linearbeschleunigers einer konformalen Bestrahlung unterzogen. Lymphknoten- und Fernmetastasen wurden ggf. mittels CT- bzw. MRT-Abdomen/Becken, Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Skelettszintigraphie ausgeschlossen. Als Bestrahlungstechnik kamen individuell geplante „4-Felder-Box-“ sowie „(nonkoplanare) Andreaskreuz“-Techniken bzw. eine Kombination beider Methoden zum Einsatz. Die Strahlentherapie erfolgte konventionell fraktioniert kontinuierlich fünfmal pro Woche mit 1,8 Gy bzw. 2 Gy. Die

Dosisverschreibung erfolgte nach den ICRU 50 Leitlinien [97] (siehe auch Punkt 2.9).

Grundsätzlich erfuhren Patienten in oben benannter Klinik vor dem Jahr 2000 mit niedrigem Risiko nach D'Amico [26] eine Bestrahlung der Prostata mit 66 bis 70 Gy [40]. Alle anderen Risikogruppen führte man einer neoadjuvanten Hormontherapie mit Bestrahlung der Samenbläschen und Prostata bis 50 Gy und anschließendem Boost der Prostata mit 20 Gy zu. Waren die Samenbläschen ebenfalls befallen, wurden diese mit 60 bis 70 Gy behandelt.

Ab 1999 erfolgte die Therapie nach einem Studienprotokoll einer Phase-2-Multi-Center-Studie [149]: Wieder eingeteilt nach D'Amico [26] bestrahlte man bei Patienten mit niedrigem Risiko die Prostata mit 70 Gy. Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risiko wurden sowohl an Prostata und Samenblasenbasis mit 70 Gy respektive 74 Gy behandelt. Außerdem erhielten die beiden letzt genannten eine adjuvante Hormontherapie. Während der Therapie konnte, je nach Toxizität und Verträglichkeit, Einfluss auf die Gesamtdosis und Bestrahlungstechnik genommen werden. Für diese Arbeit fand sich allerdings hinsichtlich der Dosis-Eskalation bis 74 Gy kein Patient.

Als Grundlage für das Planungsvolumen diene neben dem klinischen Zielvolumen eine aktuelle Computertomographie des Beckens ohne Kontrastmittel bzw. ergänzend eine Magnetresonanztomographie desselben Untersuchungsgebietes zur Konturierung der Prostata und Samenblasenbasis bzw. zur Implementierung des Sicherheitssaums für Rektum, Rektumhinterwand, Analkanal und Harnblase. Die bildgebende Diagnostik führte man in standardisierten, reproduzierbaren Untersuchungsbedingungen mit gefüllter Harnblase und ggf. mit Rektumballon (40 cm<sup>3</sup> Luftfüllung) der Firma Rüschi durch. Bei 99 Patienten mit einem mit 40 ml Luft gefüllten Ballon wurde ein Sicherheitsabstand zum CTV zu PTV von 1,0 cm bei Anwendung und

1,2 cm bei Nichtanwendung berücksichtigt. Die übrigen 286 Patienten wurden mit 1,2 cm dorsalem bzw. je 1,5 cm craniocaudalem, ventrodorsalem und lateralem Sicherheitsabstand geplant. Die dreidimensionale rechnergestützte Planung erfolgte mit dem HELAX TMS- (MDS Nordion, Ottawa, Kanada) bzw. mit dem AXIOM-Planungssystem (Siemens Inc., Erlangen, Deutschland), das seine Daten durch elektronischen Datenaustausch direkt aus der CT bezog.

#### **4.4 Statistik**

Unter Anwendung des Programmes „SPSS“ (Statistical Package for Social Sciences), Version 16.0, erfolgte die statistische Auswertung. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde das aktuarische Auftreten der Toxizitäten ermittelt. Die univariate Analysen wurden mit dem Log-Rank-Test und die multivariaten Analysen mit der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei 5%. Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Anzahl und Geschlecht**

483 Patienten erhielten zwischen März 1994 und Februar 2001 eine definitive, konformale Strahlentherapie ohne Nachplanung. Davon wurden insgesamt 98 Patienten ausgeschlossen (Follow up < 12 Monate, Chemotherapie, Hormontherapie  $\geq$  12 Monate vor Beginn und/oder  $\geq$  6 Monate nach Ende der Radiatio, Orchiektomie, Becken-RTX, Vorbestrahlung, Brachytherapie, schwere genitale Missbildungen). Insgesamt konnten 385 männliche Patienten für die Studie eingeschlossen werden.

### **5.2 Alter**

Das mediane Alter aller Patienten lag bei 71 Jahren (52 – 88 Jahre), wobei 47,5% der Patienten (n = 183) 70 Jahre oder jünger waren. 52,5% der Patienten (n = 202) waren älter als 70 Jahre.

### **5.3 Tumorstadien**

Bei 57,7% (n = 222) der Patienten wurde ein cT<sub>2</sub>-Stadium vorgefunden. 18,7% (n = 72) hatten ein cT<sub>1</sub>-Stadium, 22,9% (n = 88) ein cT<sub>3</sub>-Stadium und 0,8% (n = 3) ein cT<sub>4</sub>-Stadium.

### **5.4 Grading**

71,7% der Patienten (n = 276) wiesen ein mäßig differenziertes Tumorstadium (G2) auf. 15,8% der Patienten (n = 61) hatten einen hohen Tumordifferenzierungsgrad (G1), 12,2% der Patienten (n = 47) eine geringe Differenzierung des Tumorstadiums (G3). Bei einem Patienten (0,3%) lag ein undifferenziertes Tumorstadium (G4) vor.

## 5.5 Risikogruppen nach D'Amico [26]

Bei 124 Patienten (32,2%) bestand ein niedriges Risiko. 96 Patienten (24,9%) hatten ein mittleres Risiko und die restlichen 165 Patienten (42,9%) waren in ein hohes Risiko einzuteilen.

## 5.6 Gleason-Score

Folgende Gleason-Scores konnten bei den Patienten histologisch differenziert werden:

Gleason-Score	Anzahl Patienten
2	8 2,1%
3	28 7,3%
4	23 6,0%
5	42 10,9%
6	85 22,1%
7	80 20,8%
8	12 3,1%
9	5 1,3%
10	2 0,5%
	285 74,1%

Tabelle 17: Gleason-Score

Für 100 Patienten (25,9%) erfolgte im histopathologischen Untersuchungsbefund keine Klassifizierung.

## 5.7 PSA bei Erstdiagnose

Der PSA-Wert bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms lag im Median bei 17 ng/dl (0,4 – 171,0 ng/dl).

## 5.8 Strahlentherapiedauer und Fraktionierung

Die Bestrahlung dauerte im Median 50 Tage (41 – 63 Tage) an. Dabei wurden 330 Patienten (85,7%) mit einer Fraktion von 2,0 Gy/5x pro

Woche und 55 Patienten (14,3%) mit einer Fraktion von 1,8 Gy/5x pro Woche bestrahlt.

### 5.9 Bestrahlungsdosis

Es wurde eine kumulative Gesamtdosis im Bereich der Prostata/±Samenblasenbasis von 70 Gy (59 – 72 Gy) verschrieben. 80% der Patienten (n = 308) erhielten eine Dosis von 70 Gy (ein Patient 72 Gy), die restlichen 20% der Patienten (n = 77) eine Dosis zwischen 59 Gy und < 70 Gy.

### 5.10 Klinisches Zielvolumen

Bei 74 Patienten (19,2%) wurde während der gesamten Bestrahlungsserie die Prostata alleine und bei 99 Patienten (25,7%) die Prostata einschließlich der Samenblasen(-basen) als klinisches Zielvolumen bestrahlt. 212 Patienten (55,1%) erhielten zunächst eine Bestrahlung der Prostata einschließlich der Samenblasen(-basen). Ab einer Dosis von 50 Gy erfolgte eine Reduktion des Zielvolumens auf die Prostata alleine („Dosisboost“) bis zur geplanten Enddosis (siehe Tabelle 18).

Patientenanzahl		Zielvolumen/ Dosis	Boostvolumen/ Dosis
74 Patienten	22 Patienten	PS/59 - < 70 Gy	
	52 Patienten	PS/70 Gy	
99 Patienten	55 Patienten	PS+SB/59 - < 70 Gy	
	44 Patienten	PS+SB/70 Gy	
212 Patienten		PS+SB/50 Gy	PS/20 Gy

Tabelle 18: Behandlungskonzepte; Abk.: PS = Prostata, SB = Samenblasen

### **5.11 Rektumballon**

Insgesamt wurde bei 99 Patienten (25,7%) ein Ballon während der Bestrahlung eingesetzt. Die mediane Bestrahlungsdosis der Patienten mit Rektumballon betrug 70 Gy (Range 64 – 70,4 Gy). Dabei tolerierten 91,9% der Patienten (n = 91) diesen während der kompletten Behandlung. 8,1% (n = 8) konnten den Ballon wegen stärkerer Schmerzen und Missempfindungen im anorektalen Bereich nicht über die ganze Bestrahlung anwenden. 30 Patienten beschrieben leichte Beschwerden (leichte Schmerzen etc.) unter der Anwendung, ohne jedoch die Ballontherapie abubrechen.

### **5.12 Hormontherapie**

301 Patienten (78%) erhielten eine Hormontherapie, die im Median 153 Tage (31 – 470 Tage) dauerte ( $\leq$  12 Monate vor Beginn und/oder  $\leq$  6 Monate nach Ende der Radiatio).

### **5.13 TURP $\leq$ 6 Monate vor Strahlentherapiebeginn**

33 Patienten (8,6%) unterzogen sich vor Strahlentherapiebeginn einer transurethralen Resektion der Prostata.

### **5.14 Nachbeobachtungszeit und Lost of Follow up**

Die mediane Nachbeobachtungszeit erstreckt sich über 60 Monate (12 – 128 Monate). Es verstarben insgesamt 67 Patienten (17,4%). An den Folgen des Prostatakarzinoms starben 15 Patienten (3,9%) im Median 53 Monate (18 – 98 Monate) nach Ende der Strahlentherapie. Bei den restlichen 52 (13,5%) verstorbenen Patienten (Tod im Median 54,5 Monate nach Strahlentherapieende, Range 11 – 112 Monate) war eine andere Todesursache (kardiales Versagen, weitere Tumorerkrankung, Apoplexie, Bauchaortenaneurysma) maßgeblich. Kein Patient verstarb an den Folgen der Nebenwirkung der Strahlentherapie.

### 5.15 Rezidive

Während der Nachbeobachtungszeit starben 5 Patienten im Median 94 Monate nach Bestrahlungsende (55 – 98 Monate) mit einem Lokalrezidiv. Dabei zeigten sich bei 1 Patient zusätzlich ossäre Metastasen (78 Monate nach Bestrahlungsende), bei 2 Patienten zusätzlich sonstige Metastasen (im Median 75,5 Monate nach Bestrahlungsende, Range 55 – 96 Monate) und bei 1 Patient zu den ossären Metastasen ein Lymphknotenrezidiv (94 Monate nach Bestrahlungsende).

3 Patienten starben mit einem Lymphknotenrezidiv im Median 45 Monate nach Bestrahlungsende (18 – 67 Monate). Davon 1 Patient mit zusätzlichen ossären Metastasen (18 Monate nach Ende der Strahlentherapie) und 2 Patienten mit sonstigen Metastasen (im Median 56 Monate nach Strahlentherapieende, Range 45 – 67 Monate).

Es verstarben 7 Patienten mit Fernmetastasen im Median 50 Monate nach Bestrahlungsende (24 – 56 Monate). Ossäre Metastasen traten dabei bei einem Patienten auf (42 Monate nach Bestrahlungsende) und sonstige Metastasen zeigten sich bei 6 Patienten (im Median 50 Monate nach Ende der Strahlentherapie, Range 24 – 56 Monate). Eine Übersicht gibt Tabelle 19.

Rezidivart	Anzahl	
Metastasen	ossäre	1
	sonstige	6
Lokalrezidiv	5	
Lymphknotenrezidiv	3	

Tabelle 19: Rezidivarten bei verstorbenen Patienten

## 5.16 Gastrointestinale Begleiterkrankungen

327 Patienten (85%) untersuchte man vor Strahlentherapiebeginn zur Beurteilung der intestinalen/rektalen Mukosa endoskopisch (Koloskopie oder Rektoskopie). Bei 22,3% (n = 86) konnten Polypen des Dickdarms endoskopisch verifiziert werden. 82 Patienten (21,3%) litten an einer Divertikulose. Hämorrhoiden wiesen 48,1% (n = 185) der Patienten auf. Siehe hierzu die Übersicht in Tabelle 20.

Polypen (n)	86	22,3 %
Divertikulose (n)	82	21,3 %
Hämorrhoiden (n)	185	48,1 %

Tabelle 20: Gastrointestinale Begleiterkrankungen

Nach Abschluss der Strahlentherapie erfolgte bei 326 Patienten (85%) eine erneute endoskopische Untersuchung des unteren Gastrointestinaltraktes (Koloskopie oder Rektoskopie) zur Beurteilung einer durch Strahlentherapie verursachten Schleimhautschädigung. 34 (9%) von diesen 326 Patienten erhielten dabei  $\geq 2$  bis  $\leq 7$  endoskopische Untersuchungen.

## 5.17 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (inkl. Diabetes mellitus und Adipositas)

Diabetes mellitus (n)	43	11,2 %
arterieller Hypertonus (n)	148	38,4 %
pAVK (n)	41	10,6 %
KHK (n)	107	27,8 %
medianer Body-Mass-Index (BMI) ( $\geq 25$ Übergewicht, $\geq 30$ Adipositas))	26,2	17,9 – 44,3

Tabelle 21: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (inkl. Diabetes mellitus und Adipositas)

43 Patienten (11,2%) litten an einem Diabetes mellitus. 38,4 % der Patienten (n = 148) mussten wegen eines arteriellen Hypertonus behandelt werden. Eine pAVK wiesen 41 Patienten (10,6%) auf. Eine KHK war bei 107 Patienten (27,8%) zu ermitteln.

Der Body-Mass-Index (BMI) der 385 Patienten betrug im Median 26,2 (17,9 – 44,3). Ein Normalgewicht (BMI 20 – 24,99) wiesen dabei 30,1% der Patienten (n = 116) auf. Übergewichtig (BMI  $\geq$  25) zeigten sich 68,3% der Patienten (n = 263), untergewichtig (BMI < 20) waren 1,6% der Patienten (n = 6). Ein Überblick ist in Tabelle 21 gegeben.

### 5.18 Sonstige Begleiterkrankungen

Nikotin (n)	61	15,8 %
Alkohol (n)	241	62,6 %
TEP der Hüfte (ein- oder beidseitig) (n)	25	6,5 %

Tabelle 22: Sonstige Begleiterkrankungen

Einen chronischen Nikotinabusus gaben 15,8% der Patienten (n = 61) an. Über regelmäßigen Alkoholkonsum berichteten 62,6% der Patienten (n = 241). Eine entweder einseitige (n = 15) oder zweiseitige (n = 10) TEP der Hüfte hatten 6,5% der Patienten implantiert (siehe Tabelle 22).

### 5.19 Voruntersuchungen

Abdomensonographie (n)	209	54,3 %
Röntgen-Thorax (n)	250	64,9 %
Computertomographie (n)	364	94,5 %
Magnetresonanztomographie (n)	156	40,5 %
Skelettszintigraphie (n)	347	90,1 %
TRUS (n)	269	69,9 %

Tabelle 23: Voruntersuchungen

Zum Staging vor Beginn der Strahlentherapie wurde bei 209 Patienten (54,3%) eine Abdomensonographie durchgeführt. Eine radiologische Diagnostik mit Röntgen-Thorax führte man bei 250 Patienten (64,9%) durch. Es wurden 364 CT-Untersuchungen (94,5%) und 156 MRT-Untersuchungen (40,5%) angefertigt. Nuklearmedizinisch wurden 90,1% der Patienten (n = 347) mit einer Skelettszintigraphie untersucht. Einen TRUS erhielten 269 Patienten (69,9%). Einen Überblick zeigt Tabelle 23.

## **5.20 Aktuarisches Auftreten, Grad und Verlauf der chronischen intestinalen Nebenwirkungen**

Insgesamt konnten wir in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten 109 Fälle (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 28,3%) einer Grad 2/3 intestinalen Nebenwirkung (siehe Abbildung 1) mit einem medianen Auftreten 11 Monate (Range 1 – 70 Monate) nach Ende der Strahlentherapie feststellen. Die intestinalen Nebenwirkungen der Arbeit beschränken sich dabei *ausschließlich* auf intermittierenden perianalen Blutabgang, Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung und Proktitis.

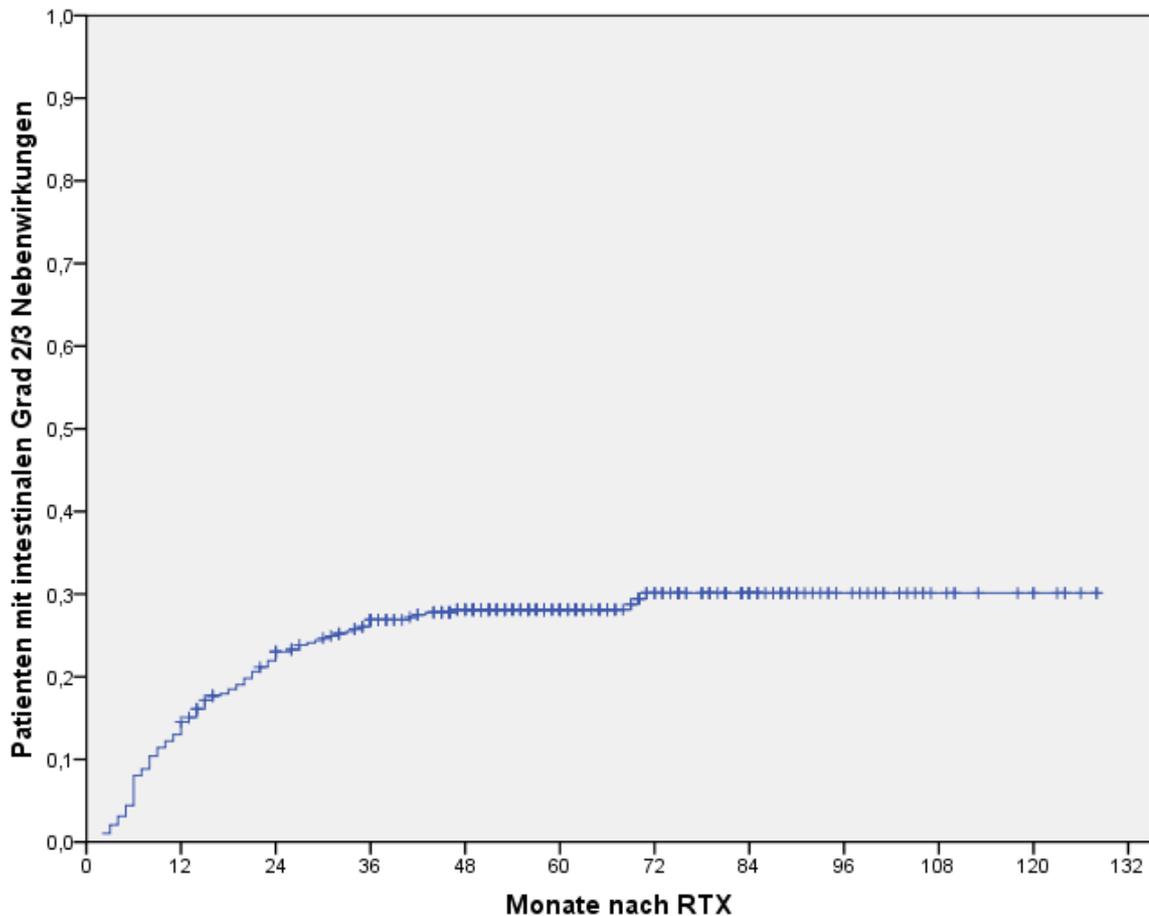


Abbildung 1: Aktuarisches Auftreten intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen  
 Abk.: RTX = Strahlentherapie

Insgesamt traten 92 Grad 2 und 17 Grad 3 Nebenwirkungen (medianer Beginn 11 bzw. 14 Monate nach Ende der Strahlentherapie, Range 1 – 6 Monate bzw. 3 – 70 Monate) auf. Die 5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier für Grad 2 bzw. 3 intestinale Nebenwirkungen betrug 23,9% bzw. 4,4% (siehe Abbildung 2 bzw. 3). Es kamen auch Patienten mit mehr als einer intestinalen Nebenwirkung vor.

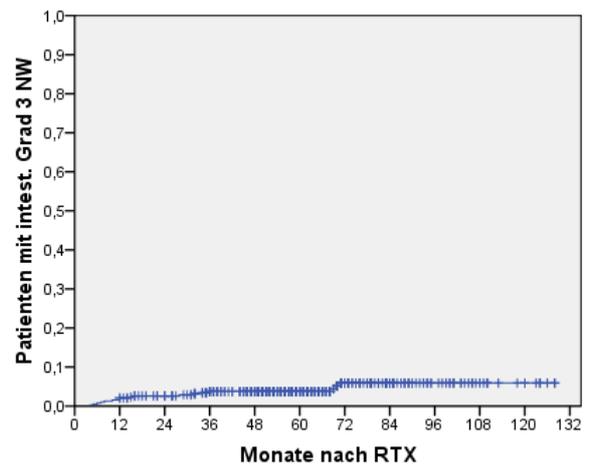
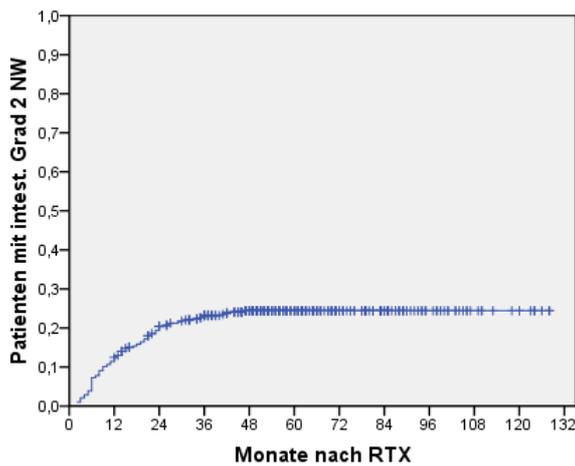


Abbildung 2: Aktuarisches Auftreten intest. Grad 2 NW

Abbildung 3: Aktuarisches Auftreten intest. Grad 3 NW

Abk.: intest. = intestinale, NW = Nebenwirkung, RTX = Strahlentherapie

Zwischen März 1994 und Frühjahr 2000 wurden wegen Fehlens des erst später eingeführten klinikeigenen Dokumentationsbogens (siehe Punkt 4.2. und Anhang 1) die intestinalen Nebenwirkungen Stuhllurge und -inkontinez insbesondere vor Strahlentherapiebeginn nur unzureichend erfasst. Wegen einer geringen Anzahl ( $n = 81$ ) von Fragebögen vor Therapiebeginn und weil Stuhllurge zumindest bei älteren Männern auch ohne pelvine Bestrahlung häufig ist [88], wird auf fäkale Inkontinenz und Stuhllurge im Weiteren nicht eingegangen.

Die einzelnen intestinalen Nebenwirkungen wurden im Folgenden separat nach Auftreten, Dauer, Persistenz und Höhe betrachtet. Zeitlich begrenzte Nebenwirkungen traten während eines definierten Zeitraums auf. Die persistierenden Nebenwirkungen hielten vom Auftreten bis über das Ende der Nachbeobachtungszeit an.

### 5.20.1 Intermittierender perianaler Blutabgang

Ein chronischer Grad 2/3 perianaler Blutabgang (siehe Abbildung 4) trat nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten bei 95 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 24,7%) im Median 14 Monate (1 – 70 Monate) nach Strahlentherapieende auf, dauerte im limitierten Fall (46 Patienten) im Median für 13,5 Monate (0 – 70 Monate)

an und endete im Median 43,5 Monate (12 – 84 Monate) nach Strahlentherapieende.

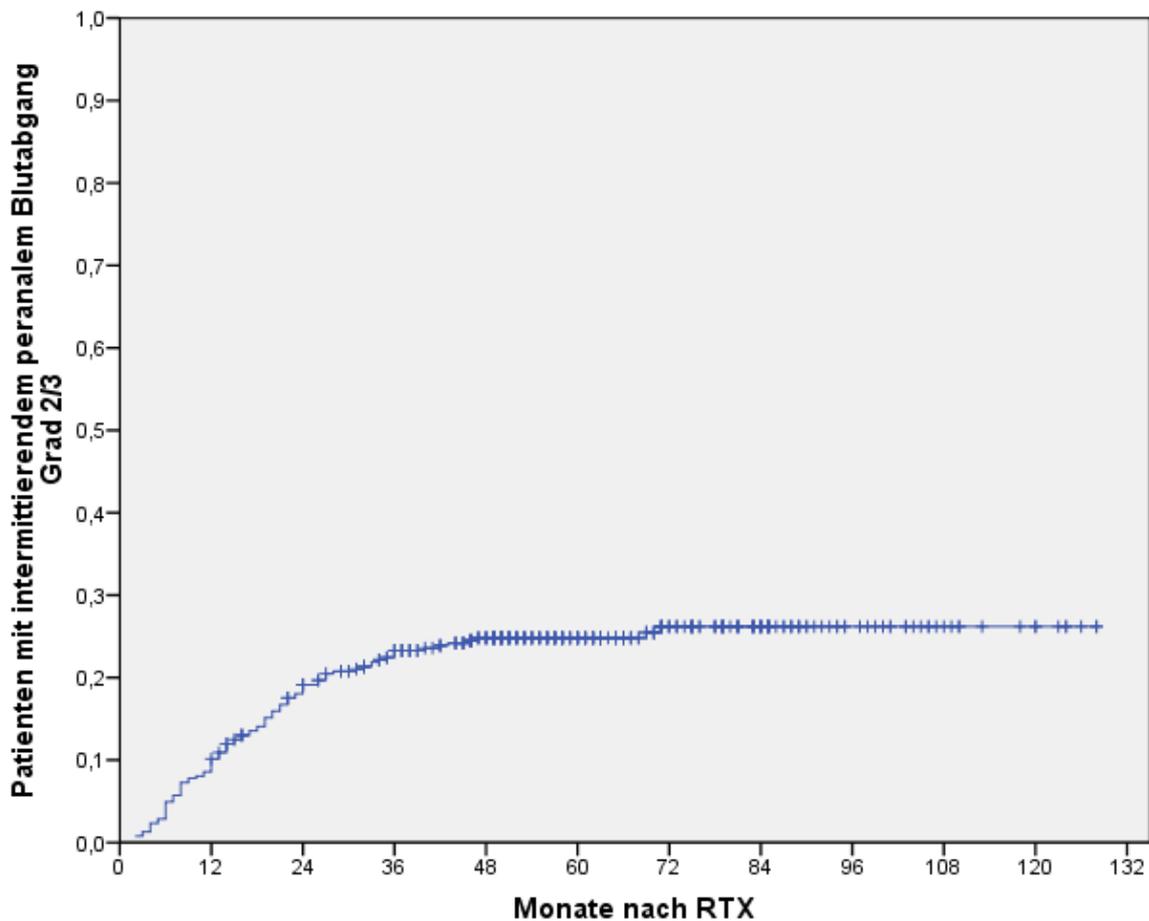


Abbildung 4: Aktuarisches Auftreten intermittierender perianaler Blutabgang (IPB) Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie, IPB = intermittierender perianaler Blutabgang

Von diesen 95 Patienten hatten 83 Patienten eine Grad 2 Nebenwirkung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 21,6%), wobei 38 (9,9%) Blutabgänge zeitlich limitiert und 45 (11,7%) persistent waren (siehe Abbildung 5). 12 Patienten hatten eine Grad 3 Nebenwirkung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 3,1%), wobei 8 Blutungen (2,1%) limitiert und 4 (1,0%) persistent waren (siehe Abbildung 6).

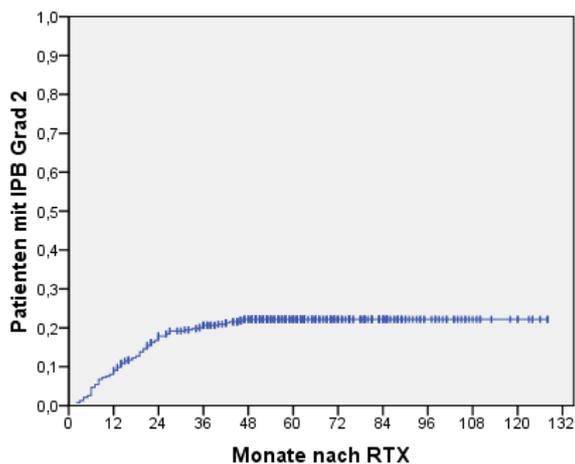


Abbildung 5: Aktuarisches Auftreten IPB Grad 2

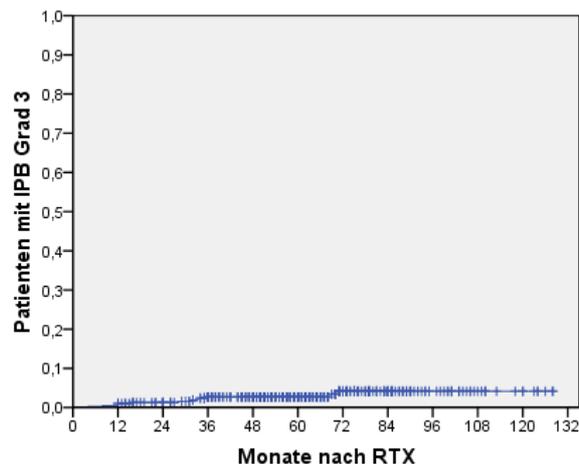


Abbildung 6: Aktuarisches Auftreten IPB Grad 3

Abk.: IPB = intermittierender perianaler Blutabgang, RTX = Strahlentherapie

Die limitierten Grad 2 Nebenwirkungen (38 Fälle, 9,9%) traten im Median 16,5 Monate (1 – 46 Monate) nach Strahlentherapieende auf, dauerte im Median für 15 Monate (0 – 74 Monate) an und endete im Median 46,5 Monate (12 – 84 Monate) nach Strahlentherapieende.

Die limitierten Grad 3 Nebenwirkungen (8 Fälle, 2,1%) begannen im Median 29,5 Monate (7 – 70 Monate) nach Ende der Strahlentherapie, hielten im Median für 6 Monate an (0 – 29 Monate) und endeten im Median nach 38 Monaten (13 – 82 Monate) nach Bestrahlungsende.

Die persistenten Grad 2 Nebenwirkungen (45 Fälle, 11,7%) begannen im Median 13 Monate (1 – 39 Monate) nach Strahlentherapieabschluss. Für die persistierenden Grad 3 Nebenwirkungen (4 Fälle, 1,0%) war der Beginn im Median 23 Monate (3 – 68 Monate) nach Ende der Strahlentherapie festzulegen. Eine Übersicht ist in Tabelle 24 zu finden.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): intermittierender perianaler Blutabgang				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Intermittierender perianaler Blutabgang	limitiert	38 9,9%	8 2,1%	46 11,9%
	persistent	45 11,7%	4 1,0%	49 12,7%
gesamt		83 21,6%	12 3,1%	95 24,7%

Tabelle 24: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): intermittierender perianaler Blutabgang

### 5.20.2 Diarrhoe/Stuhlfrequenz

Bei 20 Patienten trat nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten eine chronische Grad 2/3 Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 5,2%) (siehe Abbildung 7) im Median 9 Monate (1 – 69 Monate) nach Bestrahlungsende auf, dauerte im limitierten Fall (14 Patienten, 3,6%) im Median für 7,5 Monate (0 – 40 Monate) an und endete im Median 24,5 Monate (7 – 70 Monate) nach Strahlentherapieende.

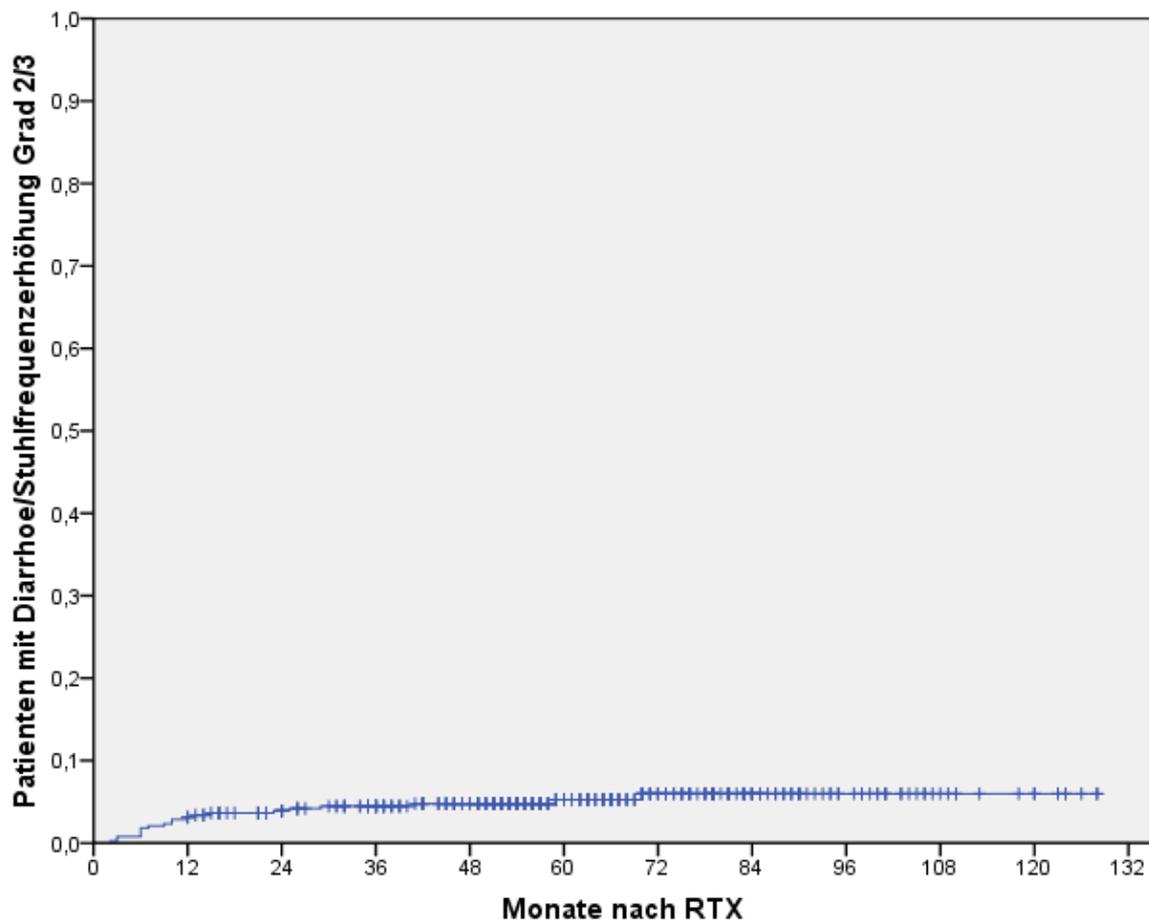


Abbildung 7: Aktuarisches Auftreten Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

15 dieser 20 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 3,9%) hatten eine Grad 2 Nebenwirkung (siehe Abbildung 8), die in 11 Fällen (2,9%) limitiert und in 4 Fällen (1,0%) persistent war. Eine Grad 3 Nebenwirkung hatten 5 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 1,3%) (siehe Abbildung 9), wobei darunter 3 (0,8%) zeitlich begrenzt und 2 (0,5%) persistent waren (2 Patienten mit 1 - 2 stündlicher Stuhlgangfrequenz, 3 Patienten mit 9 - 11 schleimigen Stuhlgängen pro Tag).

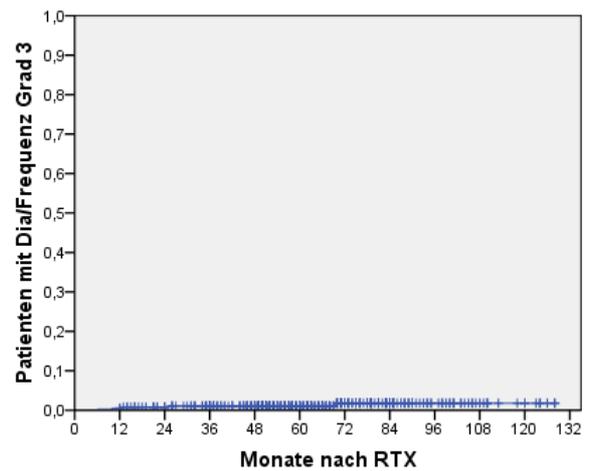
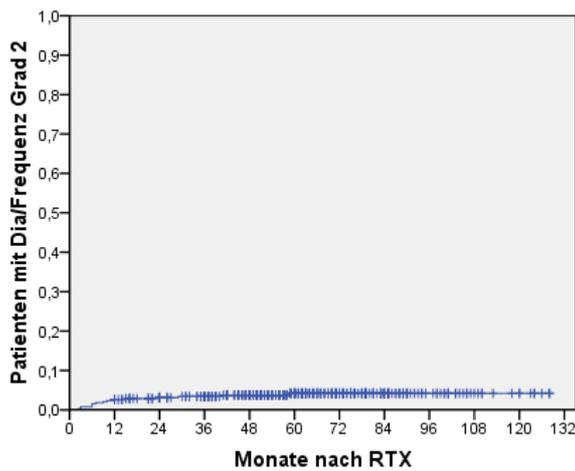


Abbildung 8: Aktuarisches Auftreten Dia/Frequenz Grad 2    Abbildung 9: Aktuarisches Auftreten Dia/Frequenz Grad 3

Abk.: Dia/Frequenz = Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung, RTX = Strahlentherapie

Zeitlich begrenzte Grad 2 Nebenwirkungen (11 Fälle, 2,9%) traten im Median 8 Monate (2 – 28 Monate) nach Strahlentherapieende auf, dauerten im Median für 8 Monate (1 – 36 Monate) an und sistierten im Median 24 Monate (7 – 62 Monate) nach Beendigung der Strahlentherapie.

Der Beginn von limitierten Grad 3 Nebenwirkungen (3 Fälle, 0,8%) war im Median 24 Monate (9 – 69 Monate) nach Ende der Strahlentherapie, sie dauerten im Median für 1 Monat an (0 – 40 Monate) und kamen im Median nach 49 Monaten (25 – 70 Monate) nach Bestrahlungsende zum Abklingen.

Für die persistenten Grad 2 Nebenwirkungen (4 Fälle, 1,0%) konnte der Beginn im Median 22,5 Monate (1 – 53 Monate) nach Strahlentherapieabschluss dokumentiert werden. Für die anhaltenden Grad 3 Nebenwirkungen (2 Fälle, 0,5%) lag der Beginn im Median 8,5 Monate (5 – 12 Monate) nach Ende der Strahlentherapie. Tabelle 25 zeigt die Verteilung in der Übersicht.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Diarrhoe/Stuhlfrequenz				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Diarrhoe/Stuhlfrequenz	limitiert	11 2,9%	3 0,8%	14 3,6%
	persistent	4 1,0%	2 0,5%	6 1,6%
gesamt		15 3,9%	5 1,3%	20 5,2%

Tabelle 25: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung

### 5.20.3 Proktitis

Bei 34 Patienten war eine chronische Grad 2/3 Proktitis nach medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit im Median 11 Monate (2 – 71 Monate) nach Strahlentherapieende nachzuweisen (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 8,8%) (siehe Abbildung 10). Vornehmlich wurden dabei Schleimabgänge beobachtet, nur in wenigen Einzelfällen wird ein Defäkationsschmerz angegeben. Diese chronische Nebenwirkung hielt im zeitlich begrenzten Fall (24 Patienten, 6,2%) im Median für 10 Monate (1 – 74 Monate) an und sistierte im Median 26,5 Monate (7 – 84 Monate) nach Bestrahlungsende.

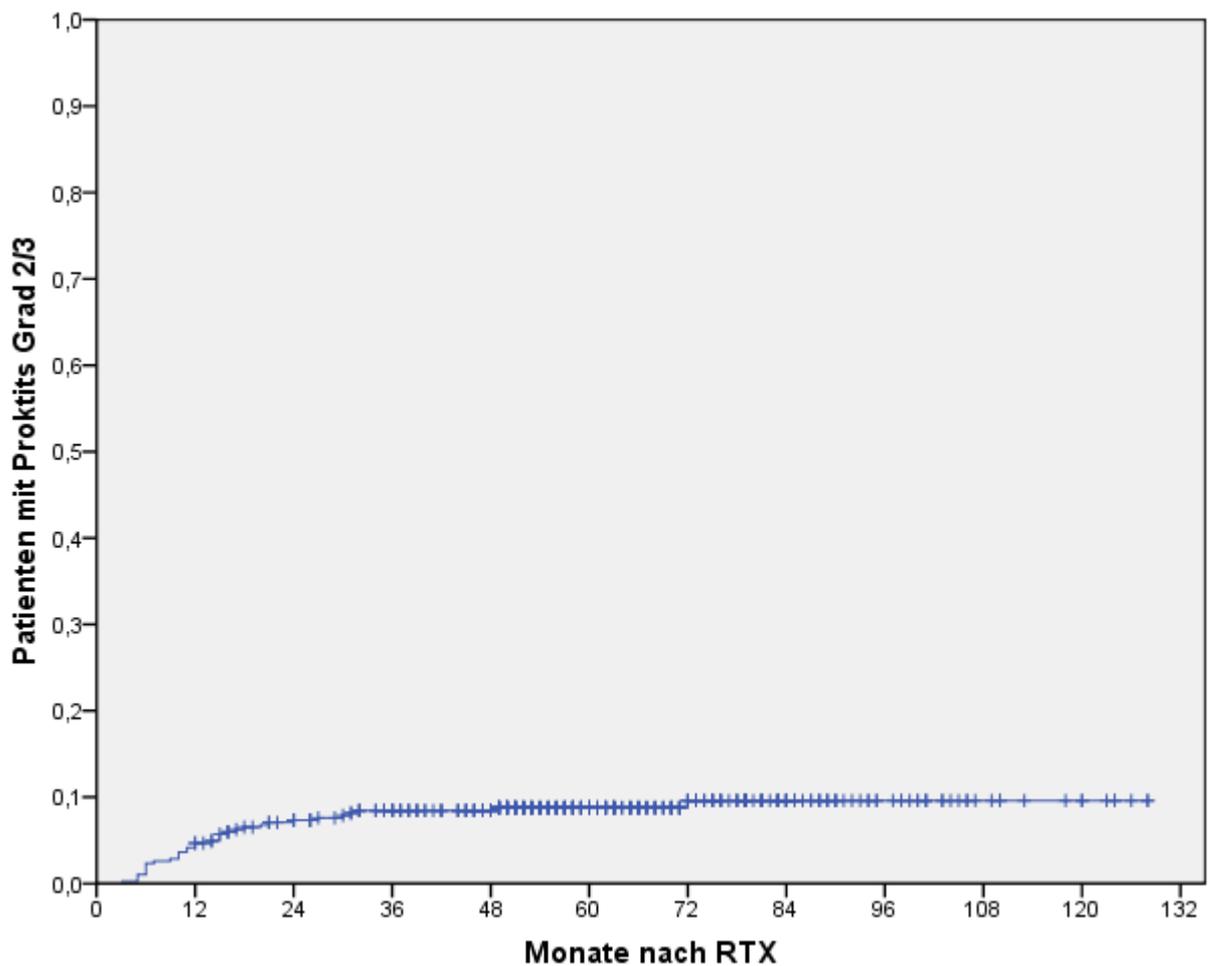


Abbildung 10: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Bei 32 von diesen 34 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 8,3%) war eine Grad 2 Nebenwirkung nachzuweisen (siehe Abbildung 11), die in 23 Fällen (6,0%) zeitlich begrenzt und in 9 Fällen (2,3%) persistent war. 2 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 0,5%) wurden durch eine Grad 3 Nebenwirkung (siehe Abbildung 12) auffällig, wobei darunter 1 Fall (0,3%) limitiert und 1 Fall (0,3%) persistent war.

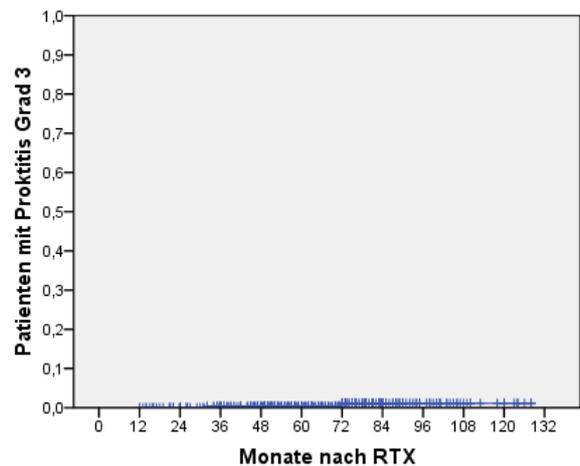
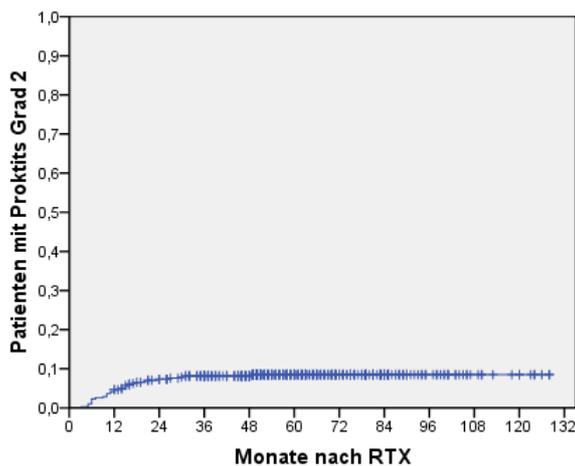


Abbildung 11: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 2

Abbildung 12: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Grad 2 Nebenwirkungen (23 Fälle) mit zeitlicher Begrenzung wurden im Median 11 Monate (4 – 48 Monate) nach Bestrahlungsende gesehen, dauerten im Median für 9 Monate (1 – 74 Monate) an und kamen im Median 26 Monate (7 – 84 Monate) nach Beendigung der Strahlentherapie zum Sistieren.

Das Auftreten einer limitierten Grad 3 Nebenwirkung lässt sich 32 Monate nach Ende der Strahlentherapie dokumentieren, sie dauerte für 18 Monate an und klang 50 Monate nach Bestrahlungsende ab.

Für die persistenten Grad 2 Nebenwirkungen (9 Fälle) wurde der Beginn im Median 9 Monate (2 – 23 Monate) nach Strahlentherapieabschluss dokumentiert. Für eine Grad 3 Nebenwirkung lag der Beginn bei 71 Monaten nach Ende der Strahlentherapie (siehe Tabelle 26).

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Proktitis				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Proktitis	limitiert	23 6,0%	1 0,3%	24 6,2%
	persistent	9 2,3%	1 0,3%	10 2,6%
gesamt		32 8,3%	2 0,5%	34 8,8%

Tabelle 26: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Proktitis

## 5.21 Aktuarisches Auftreten, Grad und Verlauf der chronischen urologischen Nebenwirkungen

In unserer Arbeit fanden wir nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten insgesamt 119 Fälle einer Grad 2/3 urologischen Nebenwirkung mit einem medianen Auftreten 20 Monate (Range 1 – 110 Monate) nach Ende der Strahlentherapie (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 30,9%) (siehe Abbildung 13). Die urologischen Nebenwirkungen beschränken sich dabei *ausschließlich* auf Hämaturie, Harnröhrenstenose, Algurie, Pollakisurie und Nykturie.

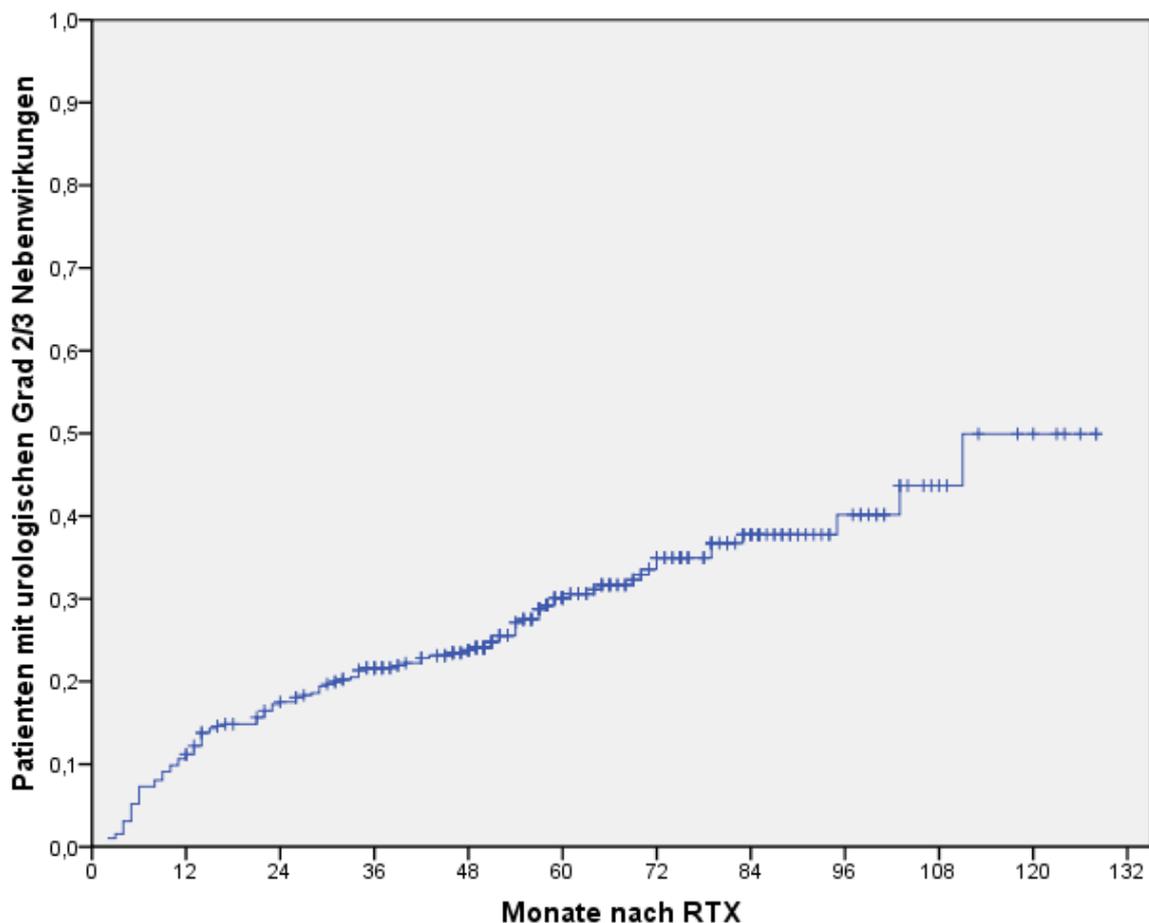


Abbildung 13: Aktuarisches Auftreten urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Es traten 95 Grad 2 und 24 Grad 3 Nebenwirkungen auf (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 24,7% bzw. 6,2%; siehe Abbildung 14 bzw. 15) (medianer Beginn 22 bzw. 12 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie, Range 1 – 110 Monate bzw. 3 – 69 Monate). Es kamen auch Patienten mit mehr als einer urologischen Nebenwirkung vor.

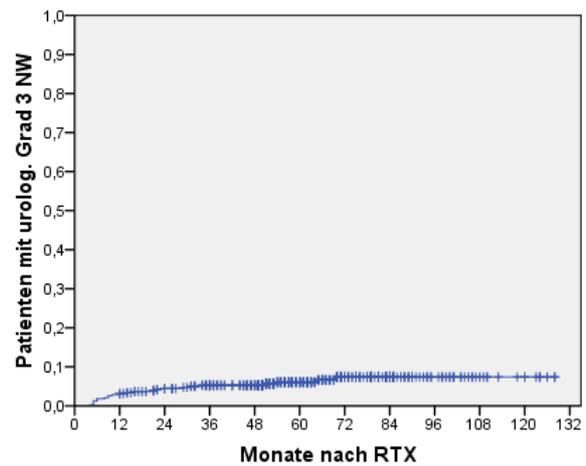
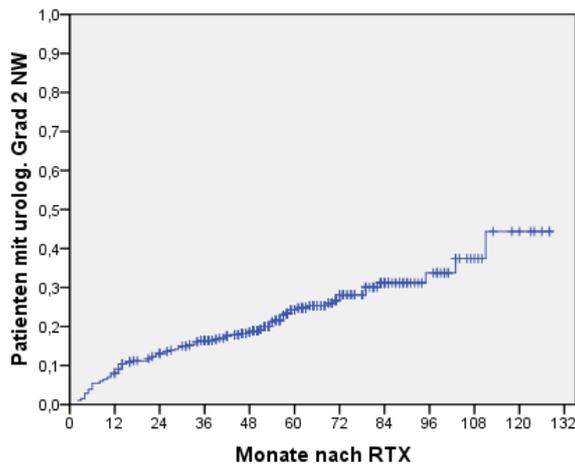


Abbildung 14: Aktuarisches Auftreten urolog. Grad 2 NW    Abbildung 15: Aktuarisches Auftreten urolog. Grad 3 NW

Abk.: urolog. = urologische, NW = Nebenwirkung, RTX = Strahlentherapie

Analog zu den intestinalen Nebenwirkungen kann zu den urologischen Nebenwirkungen Harnurge und –inkontinez auf Grund des bis zum Frühjahr 2000 fehlenden klinikeigenen Dokumentationsbogens (siehe Punkt 4.2. und Anhang 1) und der geringen Anzahl von Fragebögen vor Strahlentherapiebeginn (n = 81) keine weitere Aussage getroffen werden.

Die einzelnen urogenitalen Nebenwirkungen wurden nachfolgend separat nach Auftreten, Dauer, Persistenz und Höhe betrachtet. Zeitlich begrenzte Nebenwirkungen traten während einer definierten Periode auf. Die persistierenden Nebenwirkungen hielten vom Auftreten bis über das Ende der Nachbeobachtungszeit an.

### 5.21.1 Hämaturie

Bei 25 Patienten konnte nach medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit eine chronische Grad 2/3 Hämaturie im Median 25 Monate (1 – 71 Monate) nach Strahlentherapieende dokumentiert werden (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 6,5%) (siehe Abbildung 16). Im zeitlich begrenzten Fall (20 Patienten, 5,2%) konnte sie im Median über 2 Monate (0 – 40 Monate) gesehen werden. Ein Sistieren wurde im Median 23,5 Monate (4 – 76 Monate) nach Strahlentherapieende beobachtet.

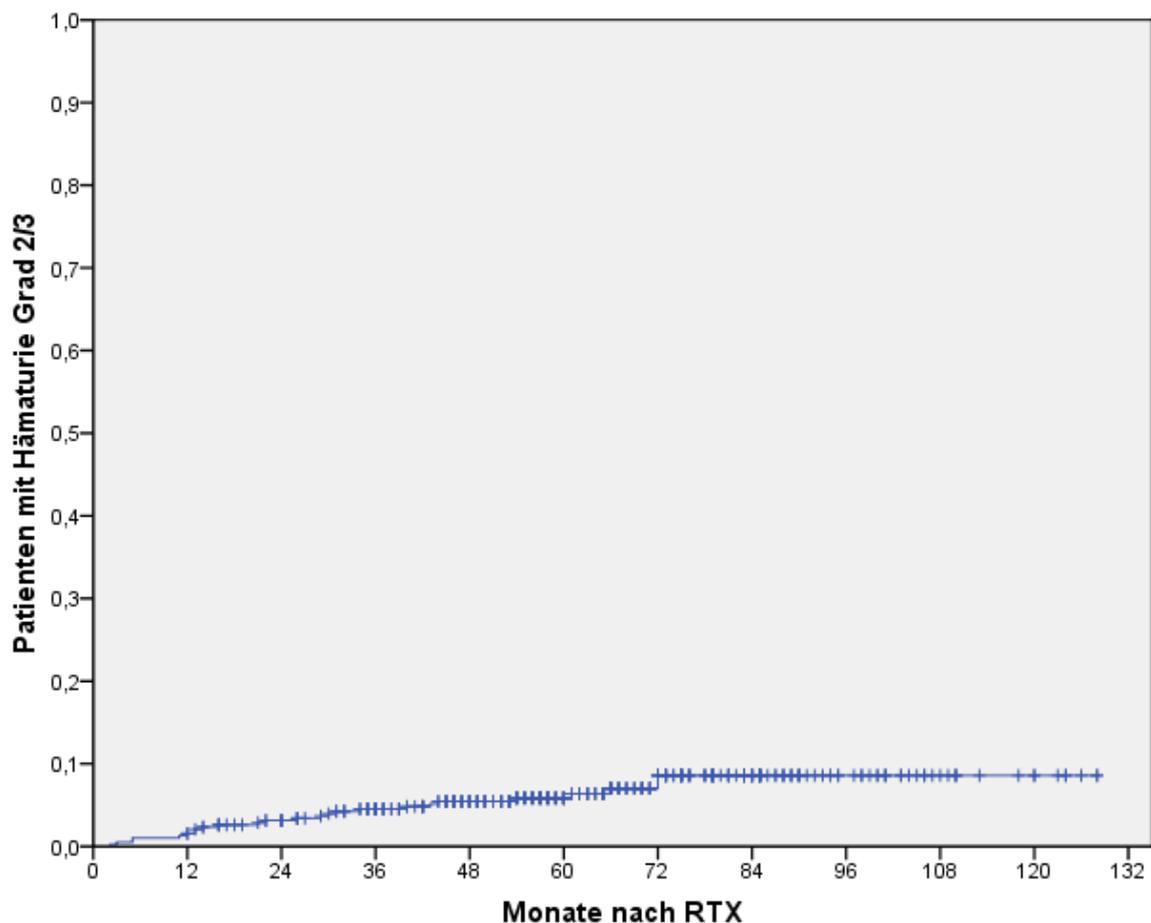


Abbildung 16: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

23 Patienten dieser 25 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 6,0%) hatten eine Grad 2 Nebenwirkung (siehe Abbildung 17), wobei 19

Blutabgänge (4,9%) zeitlich limitiert und 4 (1,0%) persistent waren. Eine Grad 3 Nebenwirkung trat bei 2 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 0,5%) auf (siehe Abbildung 18), einmal limitiert (0,3%) bzw. einmal persistent (0,3%).

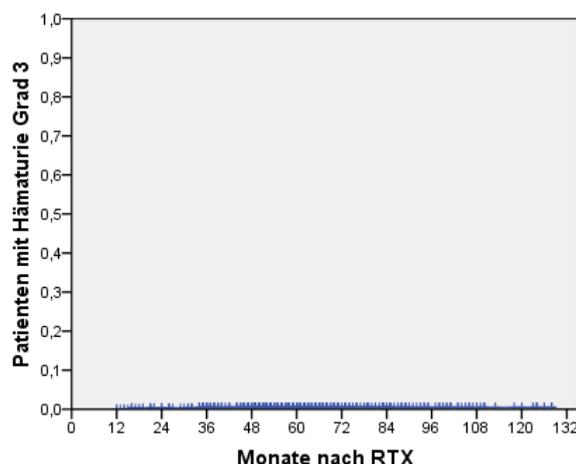
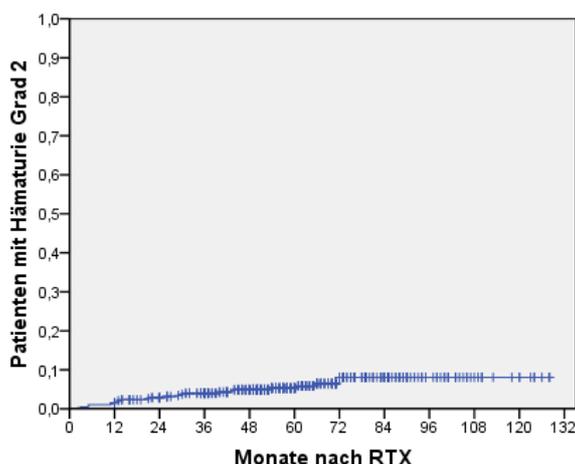


Abbildung 17: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 2

Abbildung 18: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

19 limitierte Grad 2 Nebenwirkungen (4,2%) wurden im Median 20 Monate (1 – 71 Monate) nach Beendigung der Bestrahlung dokumentiert, dauerten im Median für 2 Monate (0 – 40 Monate) an, um im Median 22 Monate (4 – 76 Monate) nach Strahlentherapieende zu enden.

Die limitierte Grad 3 Nebenwirkung (0,3%) hatte ihren Beginn 33 Monate nach Ende der Strahlentherapie, dauerte über 29 Monate an und kam 62 Monate (Median) nach Bestrahlungsende zum Sistieren.

Vier persistierende Grad 2 Nebenwirkungen (1,0%) begannen im Median 49,5 Monate (30 – 71 Monate) nach Strahlentherapieabschluss. Eine persistierende Grad 3 Nebenwirkung (0,3%) wurde 15 Monate nach Ende der Strahlentherapie dokumentiert. Die Tabelle 27 zeigt einen Überblick.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Hämaturie				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Hämaturie	limitiert	19 4,9%	1 0,3%	20 5,2%
	persistent	4 1,0%	1 0,3%	5 1,3%
gesamt		23 6,0%	2 0,5%	25 6,5%

Tabelle 27: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Hämaturie

### 5.21.2 Harnröhrenstenose

11 Patienten wurden nach einer medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit mit einer chronischen Grad 2/3 Harnröhrenstenose im Median 13 Monate (4 – 37 Monate) nach Bestrahlungsende auffällig (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 2,9%) (siehe Abbildung 19). Im zeitlich begrenzten Fall (7 Patienten, 1,8%) dauerte diese im Median für 13 Monate (0 – 50 Monate) an und endete im Median 36 Monate (6 – 62 Monate) nach Ende der Bestrahlung.

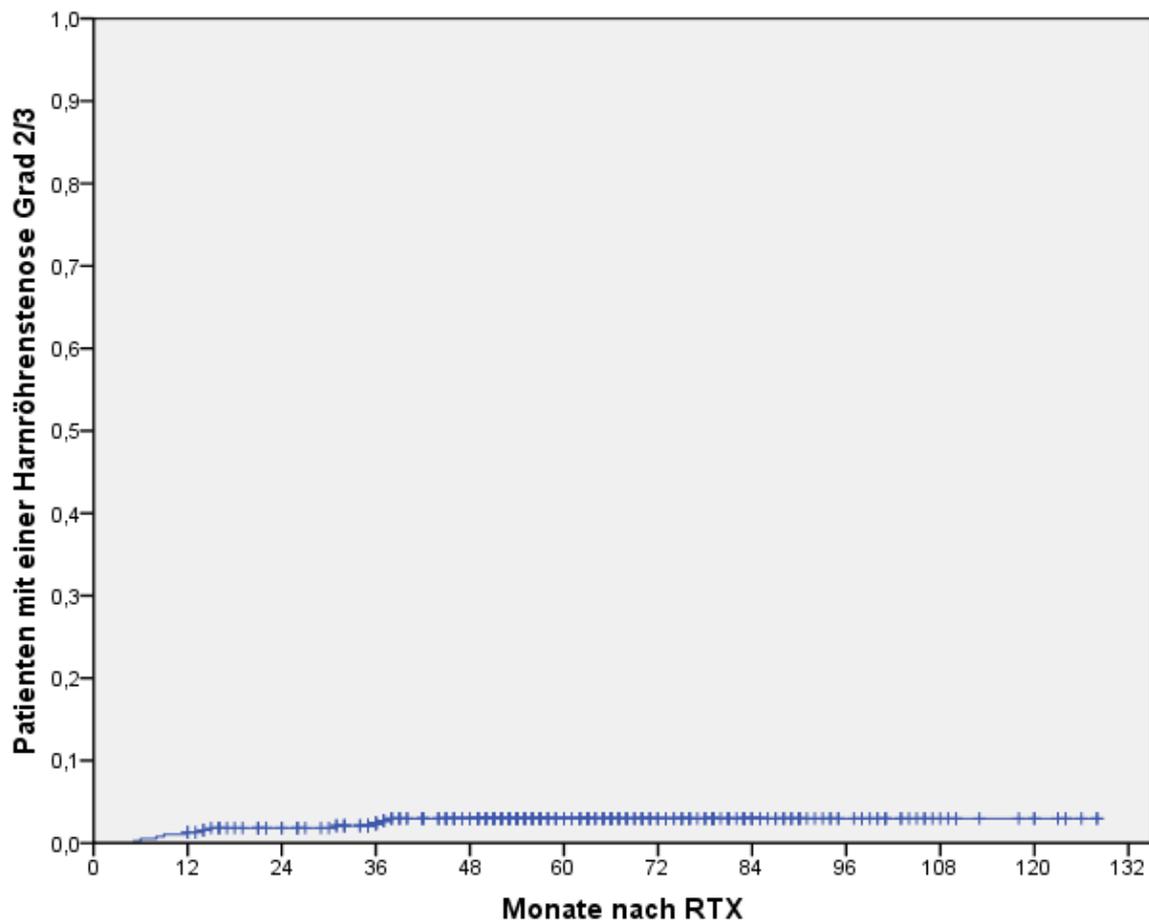


Abbildung 19: Aktuarisches Auftreten Harnröhrenstenose Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Eine Grad 2 Nebenwirkung (siehe Abbildung 20) zeigten 4 dieser 11 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 1,0%), die in einem Fall (0,3%) limitiert und in 3 Fällen (0,8%) persistent war. Eine Grad 3 Nebenwirkung (siehe Abbildung 21) hatten 7 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 1,8%), wobei darunter 6 (1,6%) zeitlich limitiert und 1 (0,3%) persistent waren.

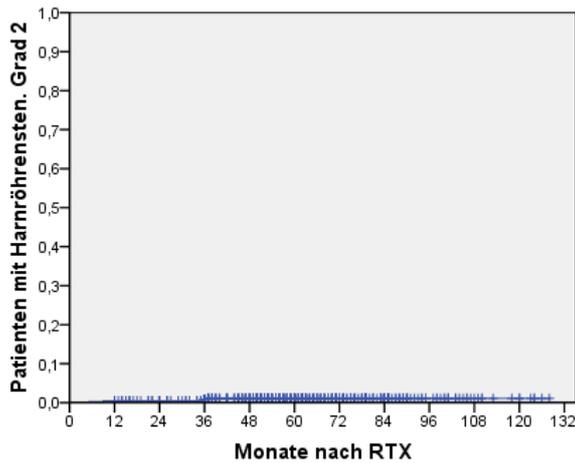


Abbildung 20: Aktuarisches Auftreten Harnröhrenstenose Grad 2

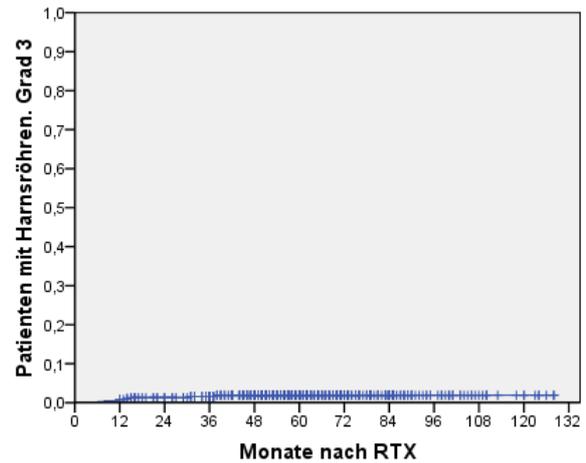


Abbildung 21: Aktuarisches Auftreten Harnröhrenstenose Grad 3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Die limitierte Grad 2 Nebenwirkung (0,3%) trat 4 Monate nach Strahlentherapieende auf, hielt 3 Monate an und endete 7 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie.

Der Beginn der 6 limitierten Grad 3 Nebenwirkungen (1,6%) konnte im Median 13,5 Monate (5 – 37 Monate) nach Ende der Strahlentherapie dokumentiert werden. Sie dauerten im Median für 17,5 Monate an (0 – 50 Monate) und klangen im Median nach 39,5 Monaten (6 – 62 Monate) nach Ende der Strahlentherapie ab.

Für die 3 persistenten Grad 2 Nebenwirkungen (0,8%) konnte der Beginn im Median 35 Monate (8 – 36 Monate) nach Strahlentherapieabschluss gesehen werden. Für eine anhaltende Grad 3 Nebenwirkung (0,3%) lag der Beginn 7 Monate nach Ende der Strahlentherapie. Ein Überblick ist aus Tabelle 28 ersichtlich.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Harnröhrenstenose				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Harnröhrenstenose	limitiert	1 0,3%	6 1,6%	7 1,8%
	persistent	3 0,8%	1 0,3%	4 1,0%
gesamt		4 1,0%	7 1,8%	11 2,9%

Tabelle 28: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Harnröhrenstenose

### 5.21.3 Pollakisurie

Bei 52 Patienten trat nach medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit eine chronische Grad 2/3 Pollakisurie im Median 28 Monate (1 – 109 Monate) nach Strahlentherapieende auf (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 13,5%) (siehe Abbildung 22). Im zeitlich begrenzten Fall (29 Patienten, 7,5%) dauerte sie im Median für 9 Monate (1 – 33 Monate) an und endete im Median 26 Monate (4 – 63 Monate) nach Ende der Bestrahlung.

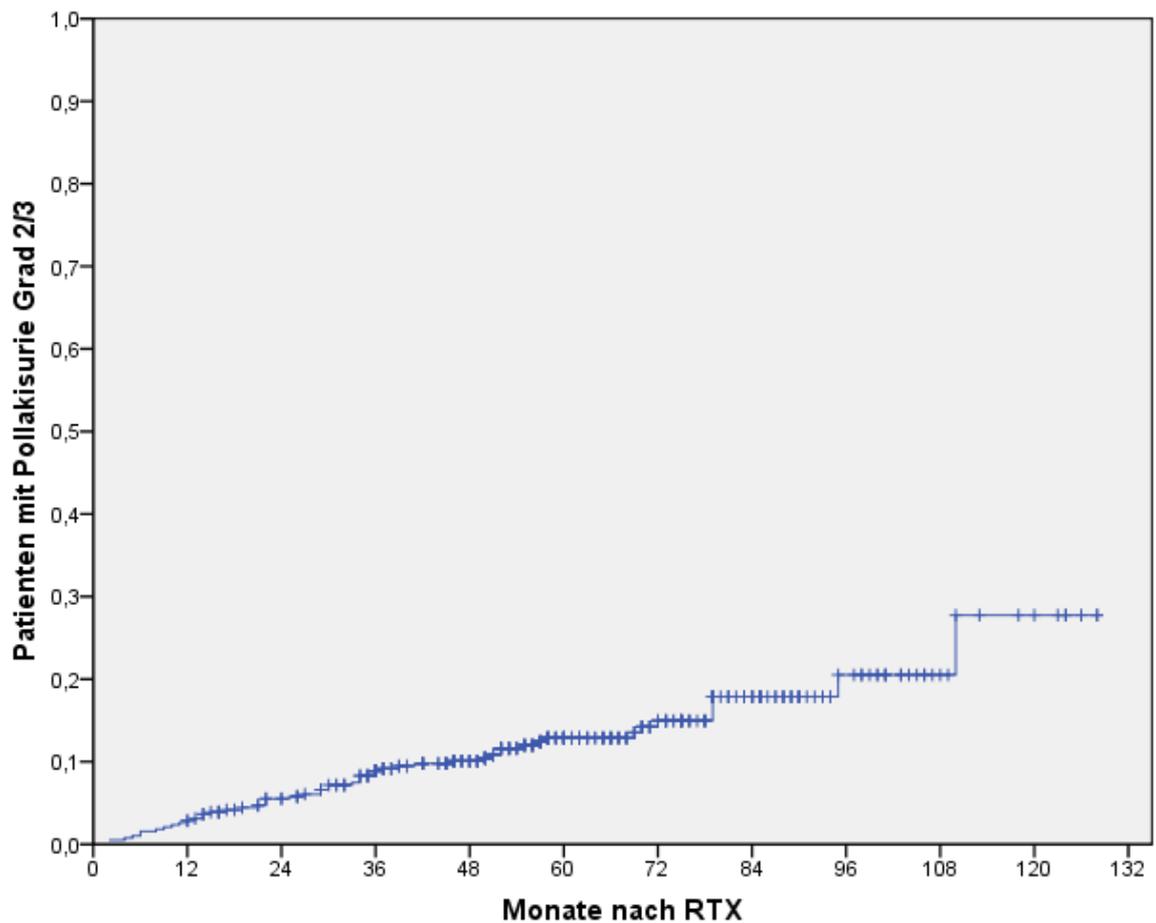


Abbildung 22: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Eine Grad 2 Nebenwirkung (siehe Abbildung 23) wurde bei 41 von diesen 52 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 10,6%) dokumentiert, die in 24 Fällen (6,2%) zeitlich begrenzt und in 17 (4,4%) Fällen persistent war. 11 Patienten wiesen eine Grad 3 Nebenwirkung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 2,9%) (siehe Abbildung 24) auf, wobei 5 (1,3%) limitiert und 6 (1,6%) persistent waren.

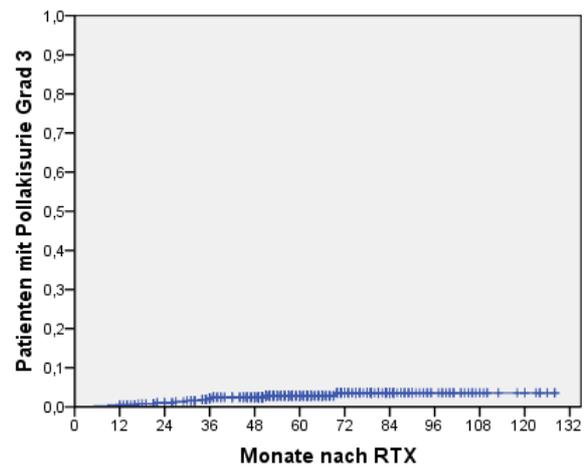
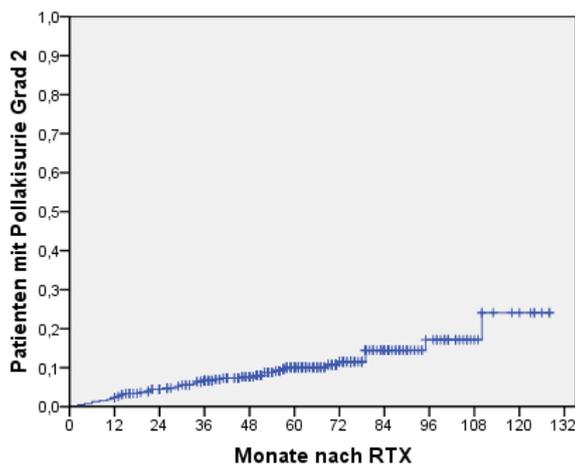


Abbildung 23: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 2    Abbildung 24: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

24 Patienten (6,2%) mit einer zeitlich limitierten Grad 2 Nebenwirkung wurden im Median 13 Monate (1 – 33 Monate) nach Bestrahlungsende auffällig. Die Grad 2 Nebenwirkungen dauerten im Median für 9 Monate (1 – 33 Monate) an und kamen im Median 25,5 Monate (4 – 63 Monate) nach Beendigung der Strahlentherapie zum Abklingen.

Das Auftreten der limitierten Grad 3 Nebenwirkungen (5 Fälle, 1,3%) war im Median 16 Monate (4 – 33 Monate) nach Ende der Strahlentherapie. Die Grad 3 Nebenwirkungen dauerten für 12 Monate (3 – 29 Monate) an und klangen 32 Monate (8 – 62 Monate) nach Bestrahlungsende ab.

Die persistenten Grad 2 Nebenwirkungen (17 Fälle, 4,4%) konnten im Median 54 Monate (28 – 109 Monate) nach Strahlentherapieabschluss gesehen werden. Für die anhaltenden Grad 3 Nebenwirkungen (6 Fälle, 1,6%) lag der mediane Beginn bei 35,5 Monate (8 – 69 Monate) nach Strahlentherapieende. Eine Übersicht ist in Tabelle 29 zu sehen.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Pollakisurie				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Pollakisurie	limitiert	24 6,2%	5 1,3%	29 7,5%
	persistent	17 4,4%	6 1,6%	23 6,0%
gesamt		41 10,6%	11 2,9%	52 13,5%

Tabelle 29: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Pollakisurie

#### 5.21.4 Algurie

Eine chronische Grad 2/3 Algurie konnte nach medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit bei 9 Patienten im Median 14 Monate (4 – 35 Monate) nach Abschluss der Strahlentherapie dokumentiert werden (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 2,3%) (siehe Abbildung 25). Im limitierten Fall (7 Patienten, 1,8%) war sie im Median für 12 Monate (4 – 19 Monate) anhaltend und endete im Median 24 Monate (15 – 44 Monate) nach Ende der Strahlentherapie.

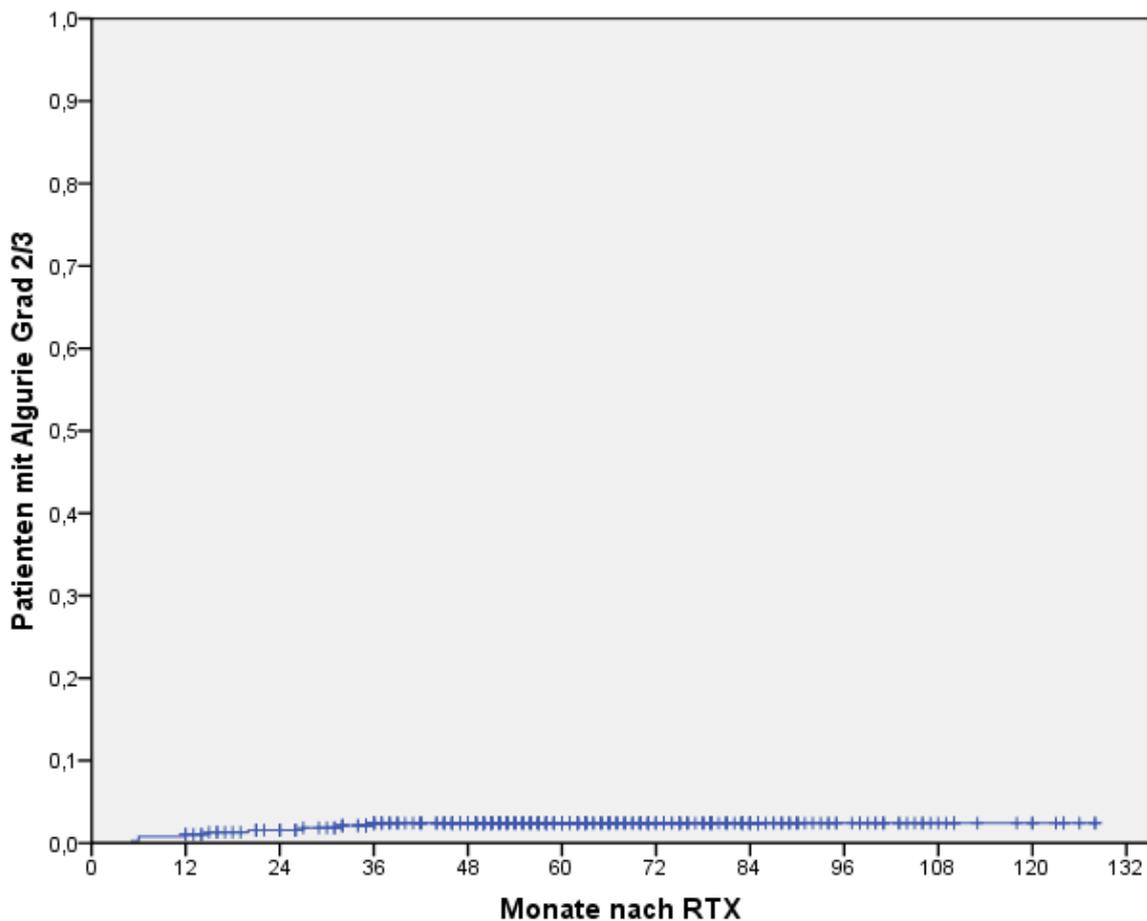
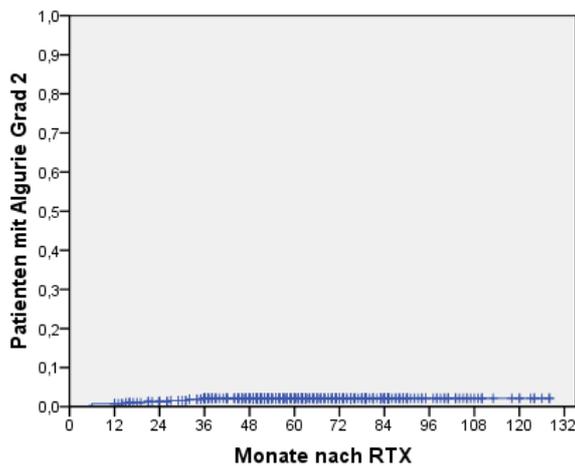


Abbildung 25: Aktuarisches Auftreten Algurie Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

8 dieser 9 Patienten zeigten eine Grad 2 Nebenwirkung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 2,1%) (siehe Abbildung 26), wobei 6 (1,6%) Fälle zeitlich limitiert und 2 (0,5%) persistent waren. Ein Patient hatte eine zeitlich begrenzte Grad 3 Nebenwirkung (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 0,3%). Eine Kaplan-Meier-Kurve konnte bei zu geringer Fallzahl nicht berechnet werden.



Keine ausreichende Fallzahl für die Erstellung einer Kaplan-Meier-Kurve für das aktuarische Auftreten von Algurie Grad 3 (n = 1).

Abbildung 26: Aktuarisches Auftreten Algurie Grad 2

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Limitierte Grad 2 Nebenwirkungen (6 Fälle, 1,6%) konnten im Median 16,5 Monate (4 – 31 Monate) nach Abschluss der Strahlentherapie dokumentiert werden, dauerten im Median für 14 Monate (5 – 19 Monate) an und endete im Median 28 Monate (21 – 44 Monate) nach Strahlentherapieende.

Ein Fall einer limitierten Grad 3 Nebenwirkung (0,3%) zeigten ihren Beginn 11 Monate nach Ende der Strahlentherapie, hielt für 4 Monate an und sistierte nach 15 Monaten nach Bestrahlungsende.

Die zwei anhaltenden Grad 2 Nebenwirkungen (0,5%) begannen im Median 20 Monate (5 – 35 Monate) nach Strahlentherapieabschluss. Für die persistierenden Grad 3 Nebenwirkungen lag kein Ereignis vor. Eine Übersicht zeigt Tabelle 30.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Algurie				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Algurie	limitiert	6 1,6%	1 0,3%	7 1,8%
	persistent	2 0,5%	0 0%	2 0,5%
gesamt		8 2,1%	1 0,3%	9 2,3%

Tabelle 30: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Algurie

### 5.21.5 Nykturie

Bei 73 Patienten konnte nach medianen 60 Monaten Nachbeobachtungszeit eine chronische Grad 2/3 Nykturie im Median 23 Monate (1 – 110 Monate) nach Bestrahlungsende nachgewiesen werden (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 19,0%) (siehe Abbildung 27). Sie dauert im zeitlich limitierten Fall (28 Patienten, 7,3%) im Median für 17,5 Monate (3 – 63 Monate) an und endete im Median 43,5 Monate (7 – 94 Monate) nach Strahlentherapieende.

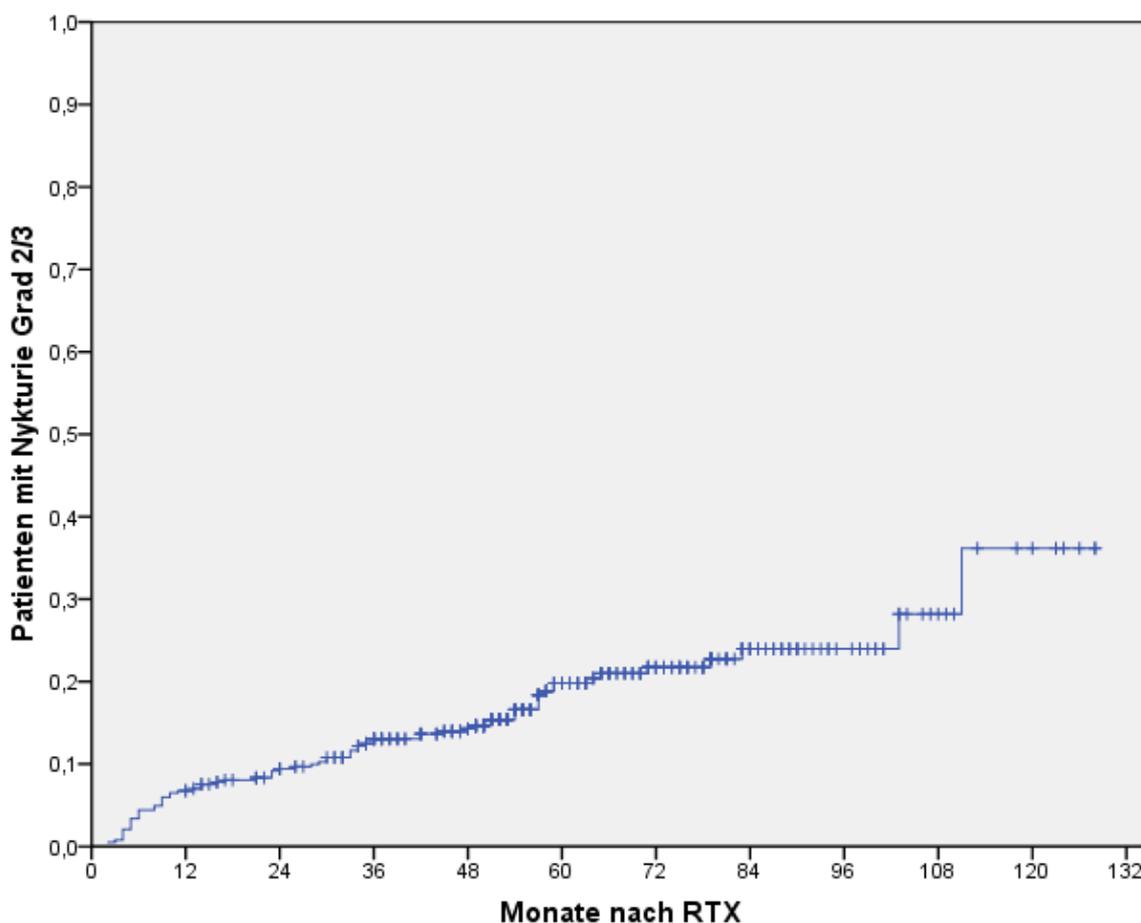


Abbildung 27: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 2/3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

Eine Grad 2 Nebenwirkung (siehe Abbildung 28) war bei 64 von diesen 73 Patienten nachzuweisen (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 16,6%), wobei 25 Fälle (6,5%) zeitlich begrenzt und 39 Fällen (10,1%)

persistent waren. Eine Grad 3 Nebenwirkung (siehe Abbildung 29) wurde bei 9 Patienten (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 2,3%) dieser Patienten dokumentiert, wobei darunter 3 (0,8%) zeitlich begrenzt und 6 (1,6%) persistent waren.

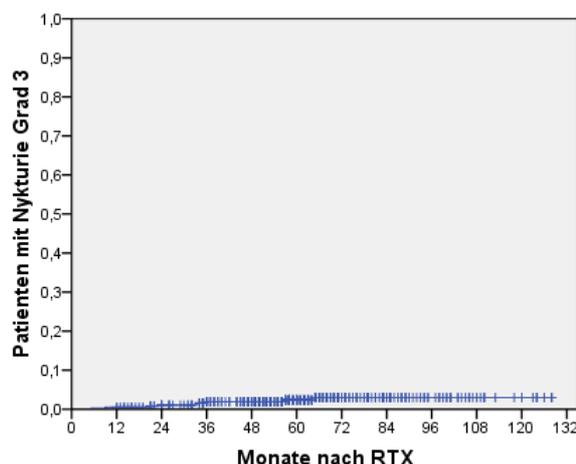
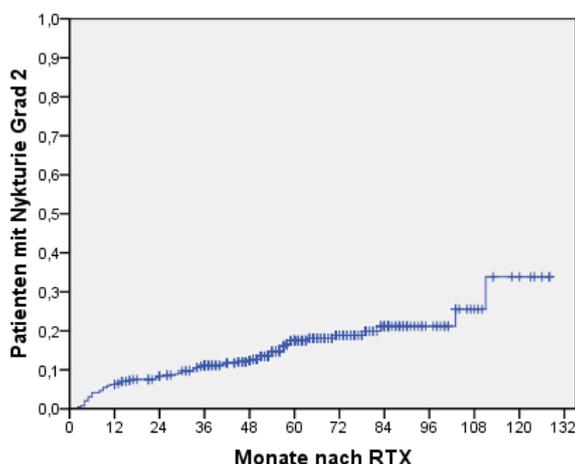


Abbildung 28: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 2

Abbildung 29: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 3

Abk.: RTX = Strahlentherapie

25 zeitlich begrenzte Grad 2 Nebenwirkungen (6,5%) traten im Median 16 Monate (1 – 70 Monate) nach Ende der Strahlentherapie auf, dauerten im Median für 15 Monate (3 – 63 Monate) an und endeten im Median 44 Monate (7 – 94 Monate) nach Ende der Strahlentherapie.

Bei 3 limitierten Grad 3 Nebenwirkungen (0,8%) zeigte sich der Beginn im Median 4 Monate (3 – 33 Monate) nach Ende der Strahlentherapie. Sie dauerten im Median für 29 Monate an (9 – 32 Monate) und kamen im Median nach 36 Monaten (12 – 62 Monate) nach Ende der Bestrahlung zum Abklingen.

39 persistierende Grad 2 Nebenwirkungen (10,1%) waren im Median 29 Monate (1 – 110 Monate) nach Strahlentherapieabschluss nachzuweisen. Für die persistierenden Grad 3 Nebenwirkungen (6 Fälle, 1,6%) lag der Beginn bei 28,5 Monate (8 – 64 Monate) nach Ende der Strahlentherapie. Für eine Übersicht siehe Tabelle 31.

Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Nykturie				
		Grad 2	Grad 3	Grad 2/3
Nykturie	limitiert	25 6,5%	3 0,8%	28 7,3%
	persistent	39 10,1%	6 1,6%	45 11,7%
gesamt		64 16,6%	9 2,3%	73 19,0%

Tabelle 31: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad (nach 60 Monaten): Nykturie

## 5.22 Therapie der chronischen intestinalen Nebenwirkungen

Neben den nachfolgend einzeln aufgeführten spezifischen medikamentösen Therapien und speziellen Interventionen berichten einige Patienten über eine Umstellung der persönlichen Lebensgewohnheiten. So wurden z. B. notwendige Besorgungen des täglichen Lebens oder Arzt- und Verwandtenbesuche in die Nähe einer schnell erreichbaren öffentlichen Toilette gelegt. Länger dauernde Veranstaltungen wurden nicht mehr besucht. So konnte besonders der Stuhlfrequenzerhöhung begegnet werden.

### 5.22.1 Intermittierender perianaler Blutabgang

Bei Auftreten eines rektalen Blutabganges nach Abschluss der Strahlentherapie wurde jedem Patienten eine Rekto- oder Koloskopie empfohlen. Insgesamt wurde bei 326 Patienten mindestens eine Rektoskopie bzw. Koloskopie nach Ende der Bestrahlung durchgeführt. Bei den 12 Patienten (12,6%) mit einer Grad 3 Darmblutung von 95 Patienten mit einer Grad 2/3 intermittierenden perianalen Blutung wurden folgende Therapien durchgeführt:

In 4 Fällen mit persistierendem Blutabgang wurde bei einem Patient eine Koagulation, bei einem Patient eine Argon-Beamer-Therapie und bei einem Patient eine Glukokortikoid-Therapie in Kombination mit einer Erythrozytentransfusion durchgeführt. Zusätzlich bekamen zwei

Patienten je eine Formalin- und eine Lebertrantherapie. Ein Patient erhielt keine spezifische Therapie. In 8 Fällen eines limitierten rektalen Blutabgangs wurde bei vier Patienten mit Lasertherapie, bei einem Patienten mit Argon-Beamer-Therapie, bei einem Patienten mit Glukokortikoid-Therapie und bei zwei Patienten nicht spezifisch behandelt (kein relevanter Hb-Abfall zu berichten). Zwei Patienten mit limitierten rektalen Blutabgängen erhielten eine 2-malige bzw. 3-malige Laserkoagulation wegen Wiederauftretens der Blutung. 2 Patienten wendeten noch zusätzlich Mesalazin an.

30 Patienten der 83 Patienten mit einer Grad 2 Nebenwirkung wurden folgendermaßen behandelt: In 11 Fällen eines limitierten perianalen Blutabgangs therapierte man mit Glukokortikoiden und Mesalazin. Zweimal wendete man dabei zusätzlich eine Argon-Beamer-Therapie an. 19 Patienten mit persistenten Grad 2 Nebenwirkung erhielten entweder eine Therapie mit Mesalazin oder mit einem Glukokortikoid. Einmal wurde zusätzlich eine Infrarotkoagulation durchgeführt.

### **5.22.2 Proktitis**

In 34 Fällen (8,8%) einer Grad 2/3 Proktitis von 385 Patienten kamen lokale Glukokortikoid-Therapie und lokale nicht steroidale Antiphlogistika als Suppositorium, Kamillesitzbäder und Lebertran sowie bei Beschwerdepersistenz Lokalanästhetika und Mesalazin zum Einsatz.

### **5.22.3 Stuhlfrequenz/Diarrhoe**

Den 20 Patienten (5,2%) mit einer Grad 2/3 Stuhlfrequenzerhöhung/Diarrhoe von 385 Patienten verabreichte man Loperamid, Metoclopramid, medizinischer Kohle oder *Saccharomyces cerevisiae*.

## **5.23 Behandlung der chronischen urologischen Nebenwirkungen**

Ähnlich wie bei den intestinalen Nebenwirkungen, wurde neben den folgend aufgeführten spezifischen medikamentösen Therapien bzw. speziellen Interventionen auch in einigen Fällen eine Umstellung der persönlichen Lebensgewohnheiten angegeben. Am wichtigsten dabei scheint erneut die unmittelbare Nähe zu einer öffentlichen Toilette bei außerhäuslichen Aufenthalten.

### **5.23.1 Hämaturie**

In den 25 Fällen (6,5%) einer Grad 2/3 Hämaturie von 385 Patienten wurden 5 Patienten folgendermaßen therapiert: ein Patient erhielt eine Laserkoagulation, ein Patient eine Lasertherapie, zwei Patienten versorgte man mit einer antibiotischen Therapie und in einem Fall einer Grad 3 Nebenwirkung wurde neben einer Laserung eine Dauerblasenspülung und eine Therapie mit Tranexamsäure angewendet. Eine kurzzeitig favorisierte Cystektomie (ein Patient) erwies sich nach erfolgreicher Embolisation als nicht notwendig.

### **5.23.2 Harnröhrenstenose**

In den 11 Fällen (2,9%) einer Grad 2/3 Harnröhrenstenose von 385 Patienten wurde in einem Fall einer Grad 2 Nebenwirkung eine suprapubische Harnableitung angelegt. In 5 Fällen einer Grad 3 Nebenwirkung erfolgte bei drei Patienten eine Bougierung, ein Patient erhielt einen Dauerkatheter und bei einem Patienten wurde eine TURP durchgeführt. Eine konservative medikamentöse Therapie wurde bei keinem Patienten angewandt.

### **5.23.3 Pollakisurie**

Die 52 Fälle (13,5%) einer Grad 2/3 Pollakisurie von 385 Patienten wurden zumeist konservativ medikamentös mit Spasmolytika,

Tamsulosin bzw. Sägepalmenfruchtextrakten behandelt. Vorlagen wurden bedarfsgeregelt stundenweise oder während des ganzen Tages angewandt.

#### **5.23.4 Algurie**

Die 9 Fälle (2,3%) einer Grad 2/3 Algurie von 385 Patienten wurden nur vereinzelt mit Spasmolytika, nicht steroidalen Antiphlogistika bzw. anderen Analgetika behandelt.

#### **5.23.5 Nykturie**

Es erfolgte teilweise eine spezifische medikamentöse Therapie der 73 Fälle (19,0%) einer Grad 2/3 Nykturie (insgesamt 385 Patienten). Es kam ein Spasmolytikum oder ein Alphasymphatholytikum zum Einsatz.

### **5.24 Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Als chronische intestinale Nebenwirkungen wurden in vorliegender Untersuchung folgende Komplikationen zusammengefasst: intermittierender rektaler Blutabgang, Stuhlfrequenzerhöhung/Diarrhoe und radiogene Proktitis (siehe hierzu auch 2.11.1.2 und 5.20).

Mit Hilfe des Log-Rank-Test (univariate Analyse) und der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode (multivariate Analyse) wurde der Einfluss folgender Faktoren auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung getestet: Alter, Hormontherapie, Samenblasen im Zielvolumen, Rektumballon, Polypen, Diabetes mellitus, Hämorrhoiden, arterieller Hypertonus, pAVK, KHK, Divertikel, TEP der Hüften, standardisierter Erhebungsbogen vor Strahlentherapie, Gesamtdosis, T-Stadium, Grading, Risikogruppe, Body-Mass-Index (BMI), Auftreten von akuten intestinalen Nebenwirkungen, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum (siehe Tabelle 32).

Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen Grad 2/3 intestinalen Nebenwirkungen		
	univariat	multivariat
Alter ≤ 70 Jr. vs. > 70 Jr.	0,751	n.s.
Hormontherapie (ja/nein)	0,402	n.s.
Samenblasen im Zielvolumen (ja/nein)	0,745	n.s.
Rektumballon (ja/nein)	0,834	n.s.
Polypen (ja/nein)	0,657	n.s.
Diabetes mellitus (ja/nein)	0,406	n.s.
Hämorrhoiden (ja/nein)	0,665	n.s.
arterieller Hypertonus (ja/nein)	0,485	n.s.
pAVK (ja/nein)	0,751	n.s.
KHK (ja/nein)	0,206	n.s.
Divertikel (ja/nein)	0,153	n.s.
TEP der Hüfte (ein-, zweiseitig/keine)	0,396	n.s.
Standardisierter Erhebungsbogen (ja/nein) vor Strahlentherapiebeginn	0,791	n.s.
Gesamtdosis < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy	0,088	n.s.
T <sub>1</sub> - vs. T <sub>2</sub> - vs. T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> -Stadium	0,294	n.s.
G1 vs. G2 vs. G3/G4	0,895	n.s.
niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko	0,156	n.s.
BMI ≤ 25 vs. > 25	0,755	n.s.
Akute vs. chronische intestinale Nebenwirkung (Grad 0/1 bzw. 2/3 vs. Grad 2/3)	< 0,001 <sup>□</sup>	< 0,001 <sup>□</sup>
Nikotinkonsum (ja/nein)	0,021 <sup>◇</sup>	n.s.
Alkoholkonsum (ja/nein)	0,875	n.s.

Tabelle 32: univariate und multivariate intestinale Einflussfaktoren

Abk.: n.s. = nicht signifikant, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzkrankheit, TEP = totale Endoprothese, BMI = Body-Mass-Index, niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko = siehe Punkt 2.8 und [26]

<sup>□</sup>Patienten mit akuten Grad 2/3 intestinalen Nebenwirkungen hatten uni- und multivariat signifikant häufiger chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen als Patienten mit akuten Grad 0/1 intestinalen Nebenwirkungen.

<sup>◇</sup>Patienten mit Nikotinkonsum hatten univariat signifikant weniger häufiger intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen.

### **5.24.1 Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

#### *Alter*

Von 183 Patienten (47,5%) der Patienten, die zu Beginn der Therapie 70 Jahre oder jünger waren, trat bei 13,0% (n = 50) eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Von 202 Patienten (52,5%), die älter als 70 Jahre waren, zeigten 59 Patienten (15,3%) eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Eine Signifikanz des Alters hinsichtlich des Auftretens konnte nicht gesehen werden ( $p = 0,751$ ).

#### *Hormontherapie*

89 Patienten (23,1%) der 301 Patienten (78,2%) mit durchgeführter Hormontherapie bzw. 20 Patienten (5,2%) von 84 Patienten (21,8%) ohne Hormontherapie wiesen eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Mit  $p = 0,402$  hat die Hormontherapie auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Nebenwirkung keine Signifikanz.

#### *Samenblasen im Zielvolumen*

Bei 60 (15,6%) der 212 Patienten (55,1%) mit einer Samenblasengesamtdosis bis 50 Gy konnte eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung nachgewiesen werden. 49 (12,7%) der 173 Patienten (44,9%) mit einer Samenblasengesamtdosis > 50 Gy erlitten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Es besteht kein signifikanter Einfluss ( $p = 0,745$ ) der Samenblasengesamtdosis zum Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung.

#### *Rektumballon*

21,6% (n = 83) der 286 Patienten (74,3%) ohne Anwendung eines Rektumballons bzw. 6,8% (n = 26) der 99 Patienten (25,7%) mit

Rektumballon hatten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Die Anwendung eines Rektumballons ist ohne Einfluss auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung ( $p = 0,834$ ).

### *Polypen*

26 Patienten (6,8%) der 86 Patienten (22,3%) mit Polypen des Dickdarms waren mit einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung symptomatisch. Bei 83 Patienten (21,6%) der 299 Patienten (77,7%) ohne Polypen konnte eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung nachgewiesen werden. Das Vorhandensein von Polypen des Dickdarms beeinflusst das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung nicht signifikant ( $p = 0,657$ ).

### *Diabetes mellitus*

Eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung konnte bei 9 Patienten (2,3%) von 43 Patienten (11,2%) mit bzw. bei 100 Patienten (26,0%) von 342 Patienten (88,8%) ohne Diabetes mellitus dokumentiert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung besteht nicht ( $p = 0,406$ ).

### *Hämorrhoiden*

54 Patienten (14,0%) der 185 Patienten (48,1%) mit Hämorrhoiden und 55 Patienten (14,3%) ohne Hämorrhoiden ( $n = 200$ , 51,9%) wiesen eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Mit  $p = 0,665$  besteht kein signifikanter Einfluss eines Hämorrhoidenleidens auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Arterieller Hypertonus*

Von 70 Patienten (18,2%) der 237 Patienten (61,6%) ohne und von 39 Patienten (10,1%) der 148 Patienten (38,4%) mit arteriellem Hypertonus als Begleiterkrankung zeigte sich eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Einen signifikanten Unterschied für das Auftreten des arteriellen Hypertonus auf eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung gibt es nicht ( $p = 0,485$ ).

### *pAVK*

2,9% ( $n = 11$ ) der 41 Patienten (10,6%) mit bzw. 25,5% ( $n = 98$ ) der 344 Patienten (89,4%) ohne einer pAVK gaben eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung an. Das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung wird nicht durch eine pAVK signifikant beeinflusst ( $p = 0,751$ ).

### *KHK*

Eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung ist bei 84 (21,8%) von 278 Patienten (72,2%) ohne bzw. bei 25 (6,5%) von 107 Patienten (27,8%) mit KHK nachweisbar. Es besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,206$ ) der beiden Gruppen durch Beeinflussung einer KHK auf eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Divertikel*

81 Patienten (21,0%) von 303 Patienten (78,7%) ohne und 28 Patienten (7,3%) von 82 Patienten (21,3%) mit Divertikel des Dickdarms zeigten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung bestand nicht ( $p = 0,153$ ).

### *TEP der Hüften*

Das Vorhandensein einer ein- oder beidseitigen Hüft-TEP auf das Auftreten von einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung war nicht signifikant ( $p = 0,396$ ). Bei 6 (1,6%) von 15 Patienten (3,9%) mit einer einseitigen Hüft-TEP bzw. bei 3 (0,8%) von 10 Patienten (2,6%) mit einer beidseitigen Hüft-TEP und 99 (25,7 %) von 360 Patienten (93,5%) ohne Hüft-TEP trat eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf.

### *Standardisierter Erhebungsbogen vor Strahlentherapie*

88 (22,9%) von 304 Patienten (79,0%), die vor Strahlentherapiebeginn keinen und 21 (5,5%) von 81 Patienten (21,0%), die einen oder mehr als einen standardisierten Erhebungsbogen vor Strahlentherapiebeginn ausgefüllt hatten, zeigten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Wurden intestinale Beschwerden bereits vor Therapiebeginn mit Hilfe von Erhebungsbögen dokumentiert, hatte das Auftreten der Beschwerden vor Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,791$ ) hinsichtlich dem häufigeren Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Gesamtdosis < 70 Gy vs. $\geq$ 70 Gy*

16 (4,2%) von 77 (20,0%) Patienten, die mit < 70 Gy kumulativer Gesamtdosis und 93 (24,2%) von 308 Patienten (80,0%), die mit  $\geq$  70 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, wiesen eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Der Einfluss zwischen Gesamtdosis und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung blieb ohne Signifikanz ( $p = 0,088$ ).

### *T<sub>1</sub>- vs. T<sub>2</sub>- vs. T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadium*

Eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung konnte bei 16 (4,2%) von 72 Patienten (18,7%) mit einem T<sub>1</sub>-Stadium, bei 69 (17,9 %) von 222 Patienten (57,7%) mit einem T<sub>2</sub>-Stadium und bei 24 (6,2%) von 91 Patienten (23,6%) mit einem T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadium nachgewiesen werden. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,294$ ) zwischen den einzelnen Tumorstadien und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Grading G1 vs. G2 vs. G3/G4*

19 (4,9%) von 61 Patienten (15,8%) mit einem G1, 76 (19,7%) von 276 Patienten (71,7%) mit einem G2 und 14 (3,6%) von 48 Patienten (12,5%) mit einem G3/G4 wiesen eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,895$ ) zwischen dem jeweiligen Grading und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung zeigte sich nicht.

### *Niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko*

27 (7,0%) von 124 Patienten (32,2%) mit niedrigem, 32 (8,3%) von 96 Patienten (24,9%) mit mittlerem und 50 (13,0%) von 165 Patienten (42,9%) mit hohem Risiko erlitten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Der Zusammenhang zwischen Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung und dem jeweiligen Risiko war nicht signifikant ( $p = 0,156$ ).

### *Body-Mass-Index (BMI) $\leq 25$ vs. $> 25$*

Der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten blieb ohne signifikanten Einfluss ( $p = 0,755$ ) auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung. 36 (9,4%) von 122 Patienten (31,7%) mit einem

BMI  $\leq$  25 und 73 (19,0%) von 263 Patienten (68,3%) mit einem BMI  $>$  25 zeigten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung.

#### *Akute versus chronische intestinale Nebenwirkung*

53 (13,8%) von 269 Patienten (69,9%) mit einer Grad 0/1 bzw. 56 (14,5%) von 116 Patienten (30,1%) mit einer Grad 2/3 akuten intestinalen Nebenwirkung während der Strahlentherapie wiesen auch eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Es traten signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen bei vorbestehenden akuten Grad 2/3 bzw. Grad 0/1 Nebenwirkungen auf.

#### *Nikotin*

99 (24,7%) von 324 Patienten (84,2%) ohne sowie 10 (2,6%) von 61 Patienten (15,8%) mit Nikotinkonsum waren mit einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung symptomatisch. Der Nikotinkonsum bewirkt ein signifikant weniger häufigeres Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung ( $p = 0,021$ ).

#### *Alkohol*

40 (10,4%) der 144 Patienten (37,4%) ohne und 69 (17,9%) der 241 Patienten (62,6%) mit Alkoholkonsum hatten eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Der Alkoholkonsum hat keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 ( $p = 0,875$ ) Nebenwirkung.

### **5.24.2 Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Nur die bereits univariat signifikant getesteten Variablen „akute vs. chronische intestinale Nebenwirkungen“ ergaben auch multivariat einen signifikanten Einfluss auf das häufigere Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung ( $p < 0,001$ ). Die Variable „Nikotinkonsum“ blieb multivariat nicht signifikant ( $p = 0,057$ ).

Die Wahrscheinlichkeit eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung zu erlangen, lag bei Patienten mit Auftreten von akuten intestinalen Nebenwirkungen 3,0-mal so hoch wie bei Patienten ohne Auftreten von akuten intestinalen Nebenwirkungen (95%-Konfidenzintervall: 2,0 – 4,4).

### **5.24.3 Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Log-Rank-Test) wurde untersucht, ob die beiden Prädiktoren „akute versus chronische intestinale Nebenwirkung“ bzw. „Nikotinkonsum“ das Auftreten von chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen anzeigen können.

## Akute versus chronische intestinale Nebenwirkung

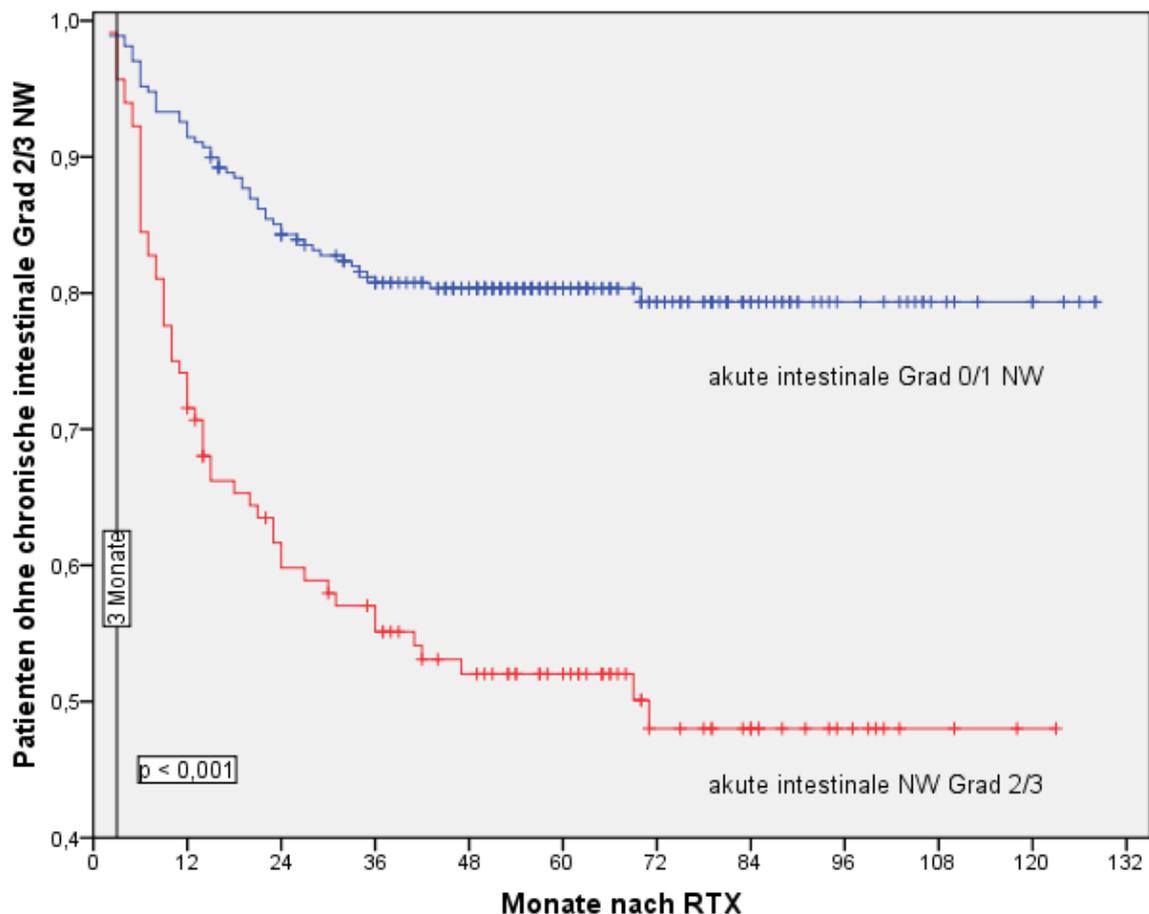


Abbildung 30: Akute intestinale Nebenwirkungen als Einflussfaktor für chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen

Abk.: RTX = Strahlentherapie, NW = Nebenwirkung

Das Auftreten akuter intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen war ein starker Prädiktor ( $p < 0,001$ ) für häufigere chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen (siehe Abbildung 30 und vgl. Punkt 5.25.3, Abbildung 32). Während bei 48,0% der Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten mit akuten intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung auftrat, waren es bei Patienten mit akuten intestinalen Grad 0/1 Nebenwirkungen nur 19,7%. Die Abbildung 30 dokumentiert am Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) für chronische intestinale Nebenwirkungen einen tieferen Startpunkt der beiden Verlaufskurven, interpretierbar als bestimmter Anteil der jeweiligen akuten intestinalen

Nebenwirkungen (Grad 0/1: 1,1%, Grad 2/3: 4,3%), der direkt in chronische übergegangen sein muss. Ein konsekutiver Späteeffekt (consequential late effect, siehe Punkt 2.10.2) mit Übergang von akuten in chronische Nebenwirkungen, stärker ausgeprägt bei der Gruppe mit akuten intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen, ist anzunehmen.

### Nikotinkonsum

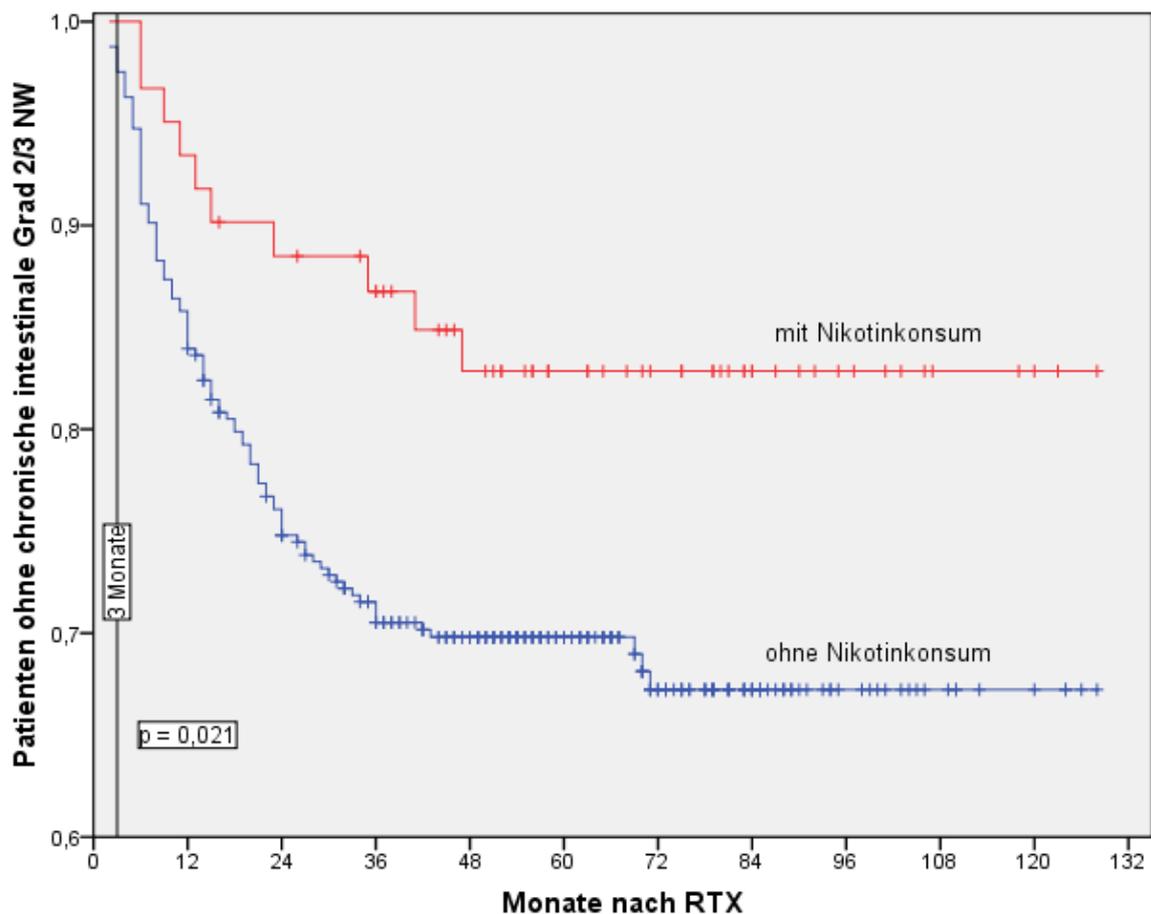


Abbildung 31: Nikotinkonsum als Einflussfaktor für chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen

Abk.: RTX = Strahlentherapie, NW = Nebenwirkung

Der Nikotinkonsum war ein schwächerer Prädiktor ( $p = 0,021$ ) für das weniger häufigere Auftreten chronischer intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen (siehe Abbildung 31). Patienten mit Nikotinkonsum hatten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zu 17,1 % chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen (siehe

Abbildung 31), dagegen Patienten ohne Nikotinkonsum zu 30,2%. Kein Raucher hatte zu Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung, was die positive Beeinflussung des Nikotinkonsums hinsichtlich dem weniger häufigeren Auftreten einer chronischen intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkung in diesem Fall unterstützt. Dagegen hatten 2,5% der Nichtraucher bereits zu Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) eine chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung, verdeutlicht durch den tieferen Startpunkt der Verlaufskurve für die Nichtraucher in Abbildung 31.

### **5.25 Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Als chronische urologische Nebenwirkungen wurden in vorliegender Untersuchung folgende Komplikationen zusammengefasst: Hämaturie, Harnröhrenstenose, Pollakisurie, Algurie, Nykturie (siehe hierzu auch Punkt 2.11.1.1 und 5.21). Erneut wurde unter Anwendung des Log-Rank-Test (univariate Analyse) und der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode (multivariate Analyse) der Einfluss folgender Faktoren auf das Auftreten einer chronischen urogenitalen Grad 2/3 Nebenwirkung getestet: Alter, Hormontherapie, Samenblasen im Zielvolumen, Rektumballon, Polypen, Diabetes mellitus, Hämorrhoiden, arterieller Hypertonus, pAVK, KHK, Divertikel, TEP der Hüften, Standardisierter Erhebungsbogen vor Strahlentherapie, Gesamtdosis, T-Stadium, Grading, Risikogruppe, BMI, Auftreten von akuten urologischen Nebenwirkungen, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum (siehe Tabelle 33).

Einflussfaktoren für das Auftreten von chronischen Grad 2/3 urologischen Nebenwirkungen		
	univariat	multivariat
Alter ≤ 70 Jr. vs. > 70 Jr.	0,969	n.s.
Hormontherapie (ja/nein)	0,241	n.s.
Samenblasen im Zielvolumen (ja/nein)	0,904	n.s.
Rektumballon (ja/nein)	0,614	n.s.
Polypen (ja/nein)	0,500	n.s.
Diabetes mellitus (ja/nein)	0,429	n.s.
Hämorrhoiden (ja/nein)	0,176	n.s.
arterieller Hypertonus (ja/nein)	0,951	n.s.
pAVK (ja/nein)	0,003 <sup>□</sup>	0,002 <sup>□</sup>
KHK (ja/nein)	0,697	n.s.
Divertikel (ja/nein)	0,599	n.s.
TEP der Hüfte (ein-, zweiseitig/keine)	0,379	n.s.
Standardisierter Erhebungsbogen (ja/nein) vor Strahlentherapiebeginn	0,061	n.s.
Gesamtdosis < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy	0,235	0,048 <sup>°</sup>
T <sub>1</sub> - vs. T <sub>2</sub> - vs. T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> -Stadium	0,765	n.s.
G1 vs. G2 vs. G3/G4	0,645	n.s.
niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko	0,187	n.s.
BMI ≤ 25 vs. > 25	0,830	n.s.
Akute vs. chronische urologische Nebenwirkung (Grad 0/1 bzw. 2/3 vs. Grad 2/3)	< 0,001 <sup>◇</sup>	< 0,001 <sup>◇</sup>
Nikotinkonsum (ja/nein)	0,584	n.s.
Alkoholkonsum (ja/nein)	0,276	n.s.

Tabelle 33: univariate und multivariate urologische Einflussfaktoren

Abk.: n.s. = nicht signifikant, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzkrankheit, TEP = totale Endoprothese, BMI = Body-Mass-Index, niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko = siehe Punkt 2.8 und [26]

<sup>□</sup>Patienten mit einer pAVK hatten uni- und multivariat signifikant häufiger chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen.

<sup>°</sup>Patienten mit ≥ 70 Gy kumulativer Gesamtdosis zeigten multivariat signifikant häufiger chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen.

<sup>◇</sup>Patienten mit akuten Grad 0/1 urologischen Nebenwirkungen hatten uni- und multivariat signifikant häufiger chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen.

### **5.25.1 Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

#### *Alter*

Bei 14,8% (n = 57) der 183 Patienten (47,5%) Patienten, die zu Beginn der Therapie 70 Jahre oder jünger waren, trat eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Bei 202 Patienten (52,5%) Patienten, die zu Beginn der Therapie älter als 70 Jahre waren, ergaben sich in 62 Fällen (16,1%) eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Eine Signifikanz des Alters bezüglich des Auftretens war nicht korrelierbar ( $p = 0,969$ ).

#### *Hormontherapie*

23 (6,0%) der 84 Patienten (21,8%) ohne bzw. 96 (24,9%) der 301 Patienten (78,2%) mit Hormontherapie wiesen eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Mit  $p = 0,241$  hat die Hormontherapie auf das Auftreten einer chronischen urologischen Nebenwirkung keine Signifikanz.

#### *Samenblasen im Zielvolumen*

Bei 72 (18,7%) der 212 Patienten (55,1%) mit einer Samenblasengesamtdosis bis 50 Gy konnte eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung nachgewiesen werden. 47 (12,2%) der 173 Patienten (44,9%) mit einer Samenblasengesamtdosis > 50 Gy erlitten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Es besteht kein signifikanter Einfluss ( $p = 0,904$ ) der Samenblasengesamtdosis hinsichtlich dem Auftreten einer chronischen urogenitalen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Rektumballon*

96 (24,9%) der 286 Patienten (74,3%) ohne Rektumballon und 23 (6,0%) der 99 Patienten (25,7%) mit Rektumballon hatten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Die Anwendung eines Rektumballons ergab keinen Einfluss auf das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung ( $p = 0,614$ ).

### *Polypen*

24 (6,2%) der 86 Patienten (22,3%) mit Polypen des Dickdarms waren mit einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung symptomatisch. Bei 95 (24,7%) der 299 Patienten (77,7%) ohne Polypen konnte eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung eruiert werden. Das Vorhandensein von Polypen des Dickdarms beeinflusst das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung nicht signifikant ( $p = 0,500$ ).

### *Diabetes mellitus*

Eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung ergab sich bei 9 (2,3%) von 43 Patienten (11,2%) mit bzw. bei 110 (28,6%) von 342 Patienten (88,8%) ohne Diabetes mellitus. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung besteht nicht ( $p = 0,429$ ).

### *Hämorrhoiden*

62 (16,1%) der 185 Patienten (48,1%) Patienten mit und 57 (14,8%) der 200 Patienten (51,9%) ohne Hämorrhoiden zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Mit  $p = 0,176$  liegt kein signifikanter Einfluss eines Hämorrhoidenleidens auf das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung vor.

### *Arterieller Hypertonus*

Bei 75 (19,5%) der 237 Patienten (61,6%) ohne und bei 44 (11,4%) der 148 Patienten (38,4%) mit arteriellem Hypertonus als Begleiterkrankung zeigte sich eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Der Unterschied für das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung und eines arteriellen Hypertonus ist mit  $p = 0,951$  nicht signifikant.

### *pAVK*

21 (5,5%) der 41 Patienten (10,6%) Patienten mit bzw. 98 (25,5%) der 344 Patienten (89,4%) Patienten ohne eine pAVK gaben eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung an. Patienten mit einer pAVK zeigen signifikant ( $p = 0,003$ ) häufiger eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *KHK*

Eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung war bei 87 (22,6%) der 278 Patienten (72,2%) ohne bzw. bei 32 (8,3%) der 107 Patienten (27,8%) mit KHK nachweisbar. Es besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,697$ ) der beiden Gruppen durch die Beeinflussung einer KHK auf eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Divertikel*

96 (24,9%) der 303 Patienten (78,7%) ohne und 23 (6,0%) der 82 Patienten (21,3%) mit Divertikel des Dickdarms zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer Nebenwirkung einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung bestand nicht ( $p = 0,599$ ).

### *TEP der Hüften*

Das Vorhandensein einer ein- oder beidseitigen Hüft-TEP auf das Auftreten von einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung war nicht signifikant ( $p = 0,379$ ). Bei 7 Patienten (1,8%) von 15 Patienten (3,9%) mit einer einseitigen bzw. 4 Patienten (1,0%) von 10 Patienten (2,6%) mit einer beidseitigen Hüft-TEP und 108 Patienten (28,1%) von 360 Patienten (93,5%) ohne Hüft-TEP trat eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf.

### *Standardisierter Erhebungsbogen vor Strahlentherapie*

105 Patienten (27,3%) von 304 Patienten (79,0%), die vor Strahlentherapiebeginn keinen und 14 (3,6%) von 81 Patienten (21,0%), die einen oder zwei standardisierte Erhebungsbogen vor Strahlentherapiebeginn ausgefüllt hatten, zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Wurden urologische Beschwerden bereits vor Therapiebeginn mit Hilfe von Erhebungsbögen dokumentiert, hatte das Auftreten der Beschwerden vor Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,063$ ) hinsichtlich dem häufigeren Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *Gesamtdosis < 70 Gy vs. $\geq$ 70 Gy*

21 (5,5%) der 77 (20,0%) Patienten, die mit < 70 Gy Gesamtdosis und 98 (25,5%) der 308 Patienten (80,0%), die mit  $\geq$  70 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, wiesen eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Univariat bestand kein signifikanter Einfluss ( $p = 0,235$ ) zwischen Gesamtdosis und dem Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung.

### *T<sub>1</sub>- vs. T<sub>2</sub>- vs. T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadium*

Eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung konnte bei 20 (5,2%) von 72 Patienten (18,7%) mit einem T<sub>1</sub>-Stadium, 68 (17,7 %) von 222 Patienten (57,7%) mit einem T<sub>2</sub>-Stadium und 31 (8,1%) von 91 Patienten (23,6%) mit einem T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadium dokumentiert werden. Ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,765$ ) zwischen den einzelnen Tumorstadien und dem Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung war nicht erkennbar.

### *Grading G1 vs. G2 vs. G3/G4*

19 (4,9 %) von 61 Patienten (15,8%) mit einem G1, 88 (22,9%) von 276 Patienten (71,7%) mit einem G2 und 12 (3,1%) von 48 Patienten (12,5%) mit einem G3/G4 wiesen eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,645$ ) zwischen dem jeweiligen Grading und dem Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung ergibt sich nicht.

### *Niedriges vs. mittleres vs. hohes Risiko*

31 (8,1%) von 124 Patienten (32,2%) mit niedrigem, 34 (8,8%) von 96 Patienten (24,9%) mit mittlerem und 54 (14,0%) von 165 Patienten (42,9%) mit hohem Risiko zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auf. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung und dem jeweiligen Risiko war nicht signifikant ( $p = 0,187$ ).

### *Body-Mass-Index (BMI) $\leq 25$ vs. $> 25$*

Der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,830$ ) auf das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung. 37 Patienten (9,6%) von 122 Patienten (31,7%) mit einem BMI  $\leq 25$  und 79 Patienten (20,5%) von 263 Patienten (68,3%)

mit einem BMI > 25 zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung.

#### *Akute versus chronische urologische Nebenwirkungen*

30 (7,8%) von 154 Patienten (40,0%) mit einer Grad 0/1 bzw. 89 (23,1%) von 231 Patienten (60,0%) mit einer Grad 2/3 akuten urologischen Nebenwirkung während der Strahlentherapie zeigte auch eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Es traten signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen bei vorbestehenden akuten Grad 2/3 bzw. Grad 0/1 Nebenwirkungen auf.

#### *Nikotin*

Bei 100 (26,0%) von 324 Patienten (84,2%) ohne bzw. 19 Patienten (4,9%) von 61 Patienten (15,8%) mit Nikotinkonsum konnte eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung nachgewiesen werden. Der Nikotinkonsum beeinflusst das Auftreten einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung nicht signifikant ( $p = 0,584$ ).

#### *Alkohol*

Eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung konnte bei 47 (12,2%) von 144 Patienten (37,4%) ohne und bei 70 (18,2%) von 241 Patienten (62,6%) mit Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Auftreten einer urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung bestand nicht ( $p = 0,276$ ).

### **5.25.2 Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Nur die bereits univariat signifikant getesteten Variablen „akute vs. chronische urologische Nebenwirkungen“ und „pAVK“ deuten auch multivariat auf einen signifikanten Einfluss bezüglich des häufigeren Auftretens einer chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkung ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,002$ ) hin. Die Variable „Gesamtdosis  $< 70$  Gy vs.  $\geq 70$  Gy“ war nur multivariat mit einem häufigeren Auftreten von urologischen Nebenwirkungen bei höherer Dosis signifikant ( $p = 0,048$ ).

Die Wahrscheinlichkeit eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung zu erlangen, lag bei Patienten mit Auftreten von akuten urologischen Nebenwirkungen 2,2-mal so hoch wie bei Patienten ohne Auftreten von akuten urologischen Nebenwirkungen (95%-Konfidenzintervall: 1,4 – 3,3). Patienten mit einer pAVK hatten eine 2,1-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung zu erlangen, als Patienten ohne pAVK (95%-Konfidenzintervall: 1,3 – 3,4). Wurden Patienten mit  $\geq 70$  Gy kumulativer Gesamtdosis behandelt, hatten sie eine 1,7-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung zu erlangen, als Patienten mit  $< 70$  Gy kumulativer Gesamtdosis (95%-Konfidenzintervall: 1,0 – 2,8).

### **5.25.3 Prognostische Faktoren für das Auftreten chronischer urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen**

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Log-Rank-Test) wurde untersucht, ob die drei Prädiktoren „akute versus chronische urologische Nebenwirkung“ bzw. „pAVK“ sowie „Gesamtdosis  $< 70$  Gy vs.  $\geq 70$  Gy“ das Auftreten von chronischen urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen anzeigen können.

## Akute versus chronische urologische Nebenwirkung

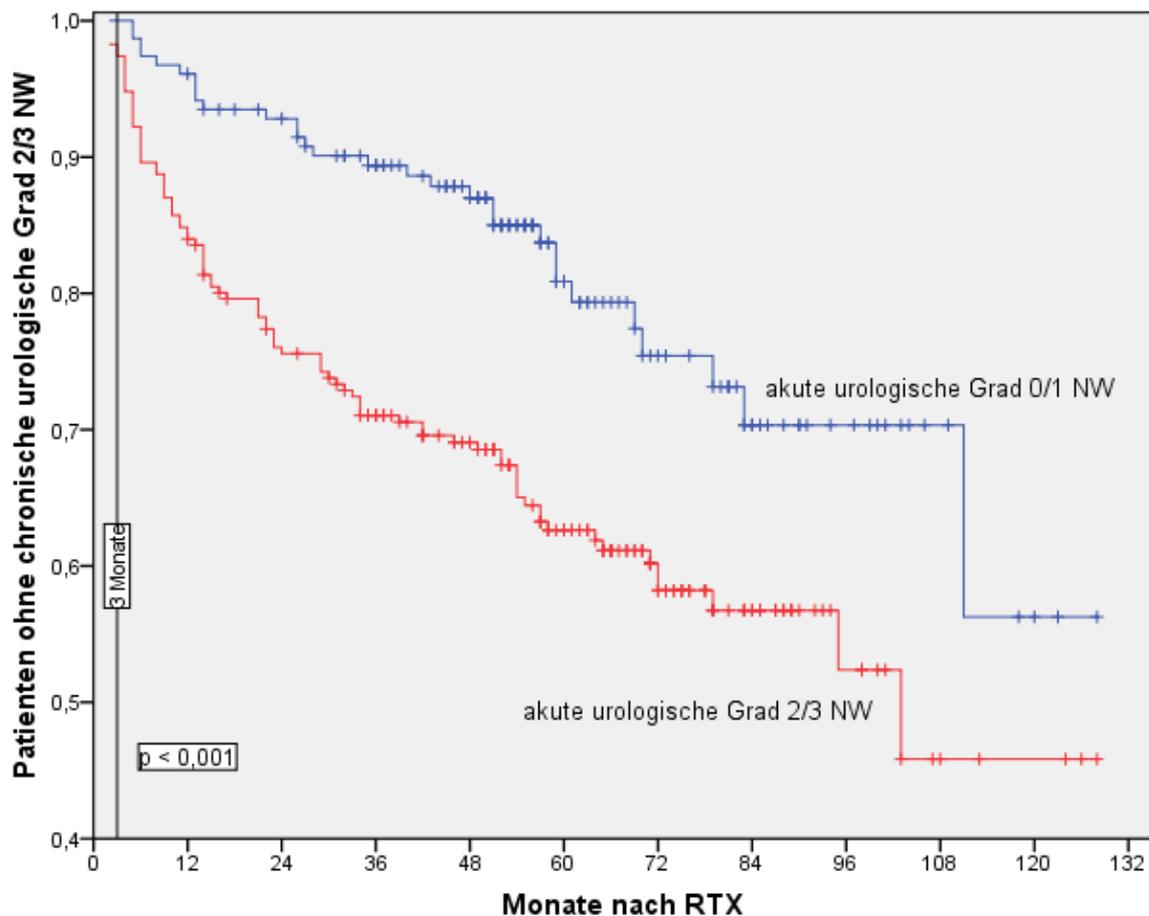


Abbildung 32: Akute urologische Nebenwirkungen als Einflussfaktor für chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen

Abk.: RTX = Strahlentherapie, NW = Nebenwirkung

Das Auftreten akuter urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen war ebenfalls ein starker Prädiktor ( $p < 0,001$ ) für häufigere chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen (siehe Abbildung 32 und vgl. Punkt 5.24.3, Abbildung 30). Während bei 37,4% der Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten mit akuten urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung auftrat, waren es bei Patienten mit akuten urologischen Grad 0/1 Nebenwirkungen nur 19,1%. Die Abbildung 32 zeigt zu Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) für chronische urologische Nebenwirkungen ähnlich zu Abbildung 30 (siehe Punkt 25.4.3) einen tieferen Beginn der Verlaufskurve für akute urologische

Grad 2/3 Nebenwirkungen als Hinweis, dass wieder ein bestimmter Anteil (2,6%) dieser akuten urologischen Nebenwirkungen direkt in chronische übergegangen sein muss. Wieder ist ein konsekutiver Späteeffekt (consequential late effect, siehe Punkt 2.10.2) mit Übergang von akuten in chronische Nebenwirkungen in der Gruppe mit akuten intestinalen Grad 2/3 Nebenwirkungen anzunehmen.

### pAVK

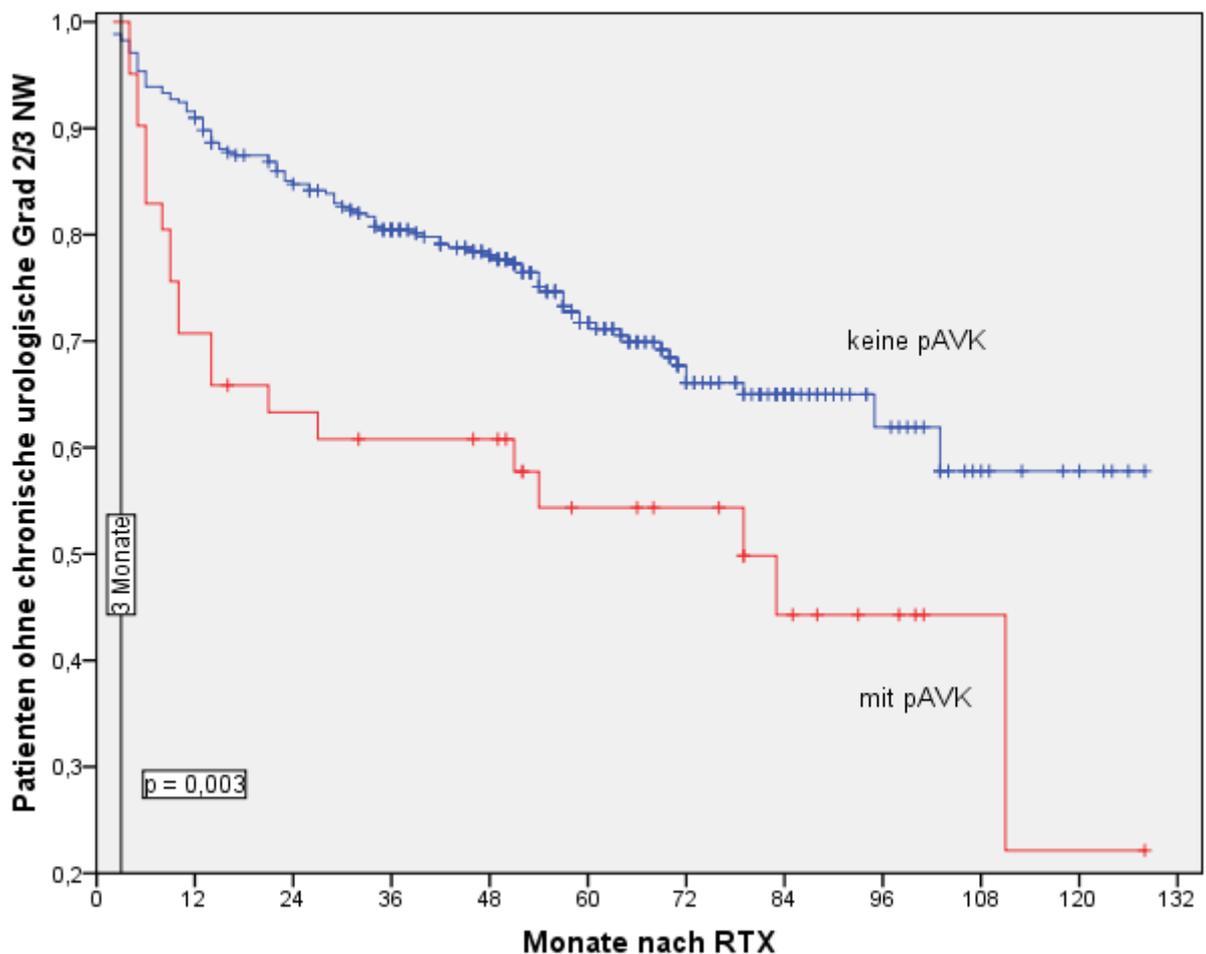


Abbildung 33: pAVK als Einflussfaktor für chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen

Abk.: RTX = Strahlentherapie, NW = Nebenwirkung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit war ein schwächerer Prädiktor für das Auftreten ( $p = 0,003$ ) chronischer urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen (siehe Abbildung 33). Patienten mit einer pAVK hatten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zu 45,6%

eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung (siehe Abbildung 33), dagegen Patienten ohne pAVK nur zu 28,3%. Kein Patient mit einer pAVK hatte zu Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung. Die chronischen urologischen Nebenwirkungen treten jedoch im Gegensatz zu Patienten ohne pAVK häufiger früher auf, verdeutlicht durch initialen steiler abfallenden Kurvenverlauf. 1,7% der Patienten ohne pAVK hatten bereits zu Beginn der Nachbeobachtungszeit (3 Monate) eine chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung, verdeutlicht durch den tieferen Anfangspunkt der Verlaufskurve in Abbildung 33.

#### *Gesamtdosis < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy*

Die kumulative Gesamtdosis < 70 Gy bzw. ≥ 70 Gy bleibt univariat nicht signifikant (siehe Punkt 5.25.1) und kann nicht als Prädiktor für das Auftreten chronischer urologischer Nebenwirkungen verwendet werden.

#### **5.26 Vergleich des Auftretens chronischer intestinaler und urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen bei Patienten ≥ 70 Gy Gesamtdosis mit und ohne Rektumballonkatheter**

In einer Subgruppenanalyse wurden 308 Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis ≥ 70 Gy mit und ohne Rektumballonanwendung während der Bestrahlung hinsichtlich des Auftretens und der Häufigkeit intestinaler und urologischer chronischer Nebenwirkungen untersucht (siehe Tabelle 34). Mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests wurde geprüft, ob eine Anwendung des Rektumballons einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der chronischen Nebenwirkungen hat.

Patientenanzahl $\geq 70$ Gy			Zielvolumen/ Dosis	Boostvolumen/ Dosis
Gesamt (n=308)	mit Ballon (n=91)	ohne Ballon (n=217)		
52 (16,9%)	44 (14,3%)	8 (2,6%)	PS/ $\geq 70$ Gy	
44 (14,3%)	38 (12,3%)	6 (1,9%)		PS+SB/ $\geq 70$ Gy
212 (68,8%)	9 (2,9%)	203 (65,9%)	PS+SB/50 Gy	PS/20 Gy

Tabelle 34: Behandlungskonzepte Subgruppe  $\geq 70$  Gy  $\pm$  Rektumballon; Abk.: PS = Prostata, SB = Samenblasen

### *Chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung nach 60 Monaten*

Unter Anwendung eines Rektumballons zeigten 25 (8,1%) von 91 Patienten eine chronische intestinale Grad 2/3 Spättoxizität. 68 (22,1%) von 217 Patienten ohne eine Rektumballonanwendung während der Bestrahlung zeigten eine intestinale Grad 2/3 Nebenwirkung. Ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,578$ ) zwischen der Inzidenz intestinaler Grad 2/3 Spätnebenwirkungen und der Anwendung eines Rektumballons war nicht nachweisbar (siehe Tabelle 35).

Aktuarisches Auftreten (nach 60 Monaten) intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen mit/ohne Rektumballonanwendung			
	keine NW	Grad 2/3 NW	Gesamt
mit Ballon	66 21,4%	25 8,1%	91 29,5%
ohne Ballon	149 48,4%	68 22,1%	217 70,5%
gesamt	215 69,8%	93 30,2%	308 100%

Tabelle 35: Aktuarisches Auftreten und Grad (nach 60 Monaten) der intestinalen NW in der Subgruppe  $\geq 70$  Gy

### *Chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkung nach 60 Monaten*

23 (7,5%) von 91 Patienten mit einem Rektumballon zeigten eine chronische urologische Grad 2/3 Spätnebenwirkung. Bei 75 (24,4%) von 217 Patienten ohne dessen Anwendung traten chronische urologische

Grad 2/3 Nebenwirkungen auf. Ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,140$ ) zwischen der Inzidenz und der Verwendung eines Rektumballons besteht nicht (siehe Tabelle 36).

Aktuarisches Auftreten (nach 60 Monaten) urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen mit/ohne Rektumballonanwendung			
	keine NW	Grad 2/3 NW	Gesamt
mit Ballon	68 22,1%	23 7,5%	91 29,5%
ohne Ballon	142 46,1%	75 24,4%	217 70,5%
gesamt	210 68,2%	98 31,8%	308 100%

Tabelle 36: Aktuarisches Auftreten und Grad (nach 60 Monaten) der urologischen NW in der Subgruppe  $\geq 70$  Gy

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Log-Rank-Test) sollte der Nachweis erbracht werden, ob die Anwendung eines Rektumballons während der Bestrahlung das Auftreten von chronischen intestinalen und urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen anzeigen kann.

Die Abbildungen 34 bzw. 35 zeigen, dass die Anwendung eines Rektumballons kein Prädiktor für intestinale ( $p = 0,754$ ) und urologische ( $p = 0,736$ ) Grad 2/3 Nebenwirkungen ist.

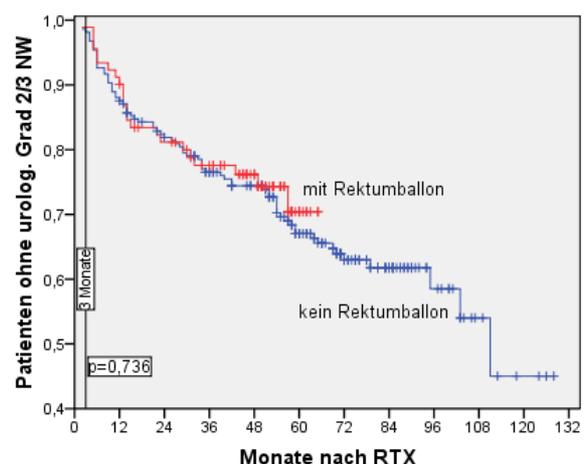
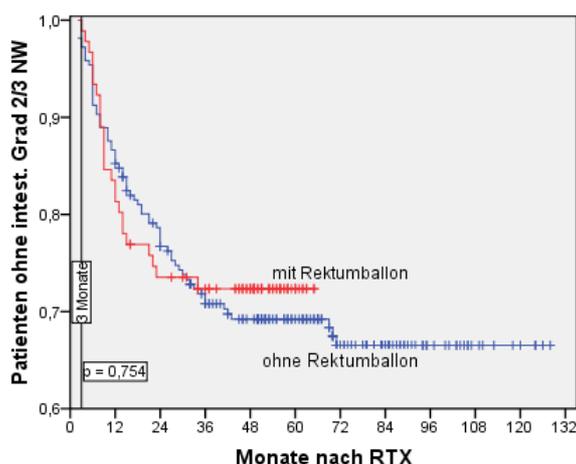


Abbildung 34: Inzidenz von intest. NW bei Rektumballon    Abbildung 35: Inzidenz von urolog. NW bei Rektumballon

Abk.: RTX = Strahlentherapie, intest. = intestinale, urolog. = urologische, NW = Nebenwirkung

## **6. Diskussion der Ergebnisse**

### **6.1 Patientenkollektiv**

Bei 385 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten hat die vorliegende Untersuchung eine valide Aussagekraft hinsichtlich der chronischen Nebenwirkungen nach Strahlentherapie. Um bestmögliche Aussagen zu erzielen, wurde Wert auf ein einheitliches Patientenkollektiv gelegt.

### **6.2 Schwierigkeiten bei Einteilung und Vergleich der Nebenwirkungen mit anderen Ergebnissen aus der Literatur**

Auf Grund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit ist es schwierig, die exakte Ausprägung der Toxizitäten bzw. die bereits vor Bestrahlungsbeginn bestehenden Symptome und Begleiterkrankungen richtig zu erfassen. Teilweise unvollständige Dokumentation in den Patientenakten erschweren die Differenzierung und Einteilung bestehender Symptome und solcher, die tatsächlich Folge der Strahlentherapie waren. So könnten in vorliegender Arbeit zumindest teilweise schon bestehende „Toxizitäten“ als Folge der Strahlentherapie interpretiert worden sein. Gleiches gilt für Nebenwirkungen medikamentöser Therapien und Interventionen nach Abschluss der Bestrahlung, die irrtümlich zur postinterventionellen Toxizität zugerechnet wurden.

Eine weitere Schwierigkeit zeigt sich in der Beurteilung der chronischen urologischen Nebenwirkungen Harnröhrenstenose und Nykturie. In der verwendeten Klassifikation der RTOG/EORTC werden diese nicht eigens berücksichtigt. Die Einführung einer eigenen, eng angepassten Einteilung wurde für eine spätere Diskussion notwendig.

Zusätzlich wird ein zuverlässiger Vergleich der gefundenen Nebenwirkungen mit denen in der Literatur publizierten durch die oftmals differente Gradeinteilung der verschiedenen Toxizitäten erschwert. Auch

wenn üblicherweise die Graduierungen nach den Vorgaben der RTOG/EORTC erfolgt, kommen oftmals modifizierte Einteilungen zur Anwendung (vgl. unsere Studie bzw. siehe die Arbeiten von Skala [134] und Liu [89]). Der Vergleich beider genannten Scoring-Modelle sowie deren unterschiedlicher Einfluss auf das Gesamtergebnis gibt die Arbeit von Boersma [5] eindrucksvoll wieder. Wurden die 130 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (mediane kumulative Gesamtdosis 70-78 Gy, dreidimensionale Strahlentherapie) nach dem RTOG/EORTC-Schema hinsichtlich der urologischen Toxizität klassifiziert, so zeigte sich eine Inzidenz von 8% Grad 3 Nebenwirkungen. Wurde jedoch nach dem LENT/SOMA-Schema bewertet, das der Miktionsfrequenz einen hohen Stellenwert beimisst, trat eine Inzidenz von 21% auf (ohne Bewertung der Miktionsfrequenz 9%).

Abschließend sollten die möglicherweise differenten Parameter der Bestrahlung in anderen Studien berücksichtigt sein. So erschweren unterschiedliche Gesamtdosen, Bestrahlungsarten und Bestrahlungswinkel, die Ausdehnung des Sicherheitsabstandes, das Zielvolumenkonzept und die Boosttechniken den direkten Vergleich mit der Höhe und Dauer bzw. dem aktuarischen Auftreten der Nebenwirkung. Soweit möglich, wurden diese individuellen Unterschiede in unseren Ausführungen berücksichtigt. Falls nicht explizit angegeben, werden ausschließlich definitiv, dreidimensional geplante, konformal bestrahlte Kollektive betrachtet.

## **6.3 Diskussion und Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit Fremdergebnissen**

### **6.3.1 Kritische Bewertung der intestinalen Nebenwirkungen und Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur**

Ein Vergleich der intestinalen Nebenwirkungen mit Literaturangaben erscheint schwierig, da diese nicht einzeln, wie in vorliegender Arbeit abgehandelt wurden. Unsere Toxizitäten „intermittierender perianaler Blutabgang“, „Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung“ und „Proktitis“ wurden als intestinale Nebenwirkungen zusammengefasst. Insgesamt ordnen wir unsere Grad 2/3 intestinalen Nebenwirkungen mit einem aktuarischen Auftreten von 28,3% über einen Zeitraum von 60 Monaten zum Literaturvergleich mit 21% - 25% als etwas erhöht ein [67, 141, 132, 81, 84]. Ein wichtiger Grund hierfür ist das eingangs erwähnte unterschiedliche Scoring der intestinalen Nebenwirkungen. Unsere Patienten wurden durch standardisierte Erhebungsbögen in Anlehnung an das RTOG/EORTC-Schema direkt zu den Toxizitäten befragt, d. h. die Probanden konnten höhere Angaben zu geringeren Toxizitäten (vor allem zu Grad 2 Toxizitäten) machen und dadurch die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen falsch, im Sinne von zu hoch, beeinflussen. Anders stellt sich die Arbeit von Huang [67] dar, wo die intestinalen Toxizitäten nach einem modifizierten RTOG/EORTC- und LENT/SOMA-Scoring und erst 120 Tage nach Strahlentherapieende beantwortet wurden. Ein ähnliches Vorgehen findet sich in Arbeiten von Teshima [141] (modifizierte RTOG/LENT-Scoring), Schultheiss [132] (modifizierte RTOG-Einteilung) oder Kuban [81] (modifizierte RTOG/LENT-Scoring). Unterschiedliches Scoring und Bewertung der einzelnen Toxizitäten (vor allem intermittierender perianaler Blutabgang) führten zu dem variablen Auftreten der Inzidenzen.

Ein weiterer Grund für das relativ niedrigere Auftreten intestinaler Toxizitäten anderer Autoren sind die teilweise deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeiten, wie z. B. bei Lee [84] mit medianen 22 Monaten. Ein spätes Auftreten chronischer Nebenwirkungen kann dabei nicht berücksichtigt werden.

Betrachtet man den intermittierenden rektalen Blutabgang, in der Literatur mit einem Auftreten von 19 - 43% als eine der häufigsten intestinalen Spättoxizitäten nach Bestrahlung der Prostata angegeben [27, 21, 101, 79, 35, 20, 58, 152, 87], tritt diese Spätfolge auch in unserer Arbeit mit 21,6% Grad 2 und 3,1% Grad 3 neben Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung bzw. Proktitis nach 60 Monaten am häufigsten in Erscheinung. Eine, mit unseren Ergebnissen vergleichbare Verteilung, finden wir in den Arbeiten von Lee [84] bzw. Huang [67]. Dort ist die intermittierende rektale Schleimhautblutung mit 16% bei Grad 2 und 2% bei Grad 3 bzw. mit 17,8% und 5,5% als wichtigstes Spätereignis dokumentiert. Die vor allem bei Lee [84] niedrigere Grad 2 Inzidenz ist auf geänderte Sicherheitsabstände bei vergleichbarer kumulativer Gesamtdosis (71 - 75 Gy) und konformaler, dreidimensionaler Bestrahlung zurückzuführen. Im Gegensatz zu uns, wurde bei einem Teil der Patienten ein rektaler Block mit Reduktion des posterioren Randes des CTV zum PTV eingeführt. Huang [67] führte zwar auch einen rektalen Block bei dreidimensionaler, konformaler Bestrahlung ein, verschrieb aber höhere kumulative Gesamtdosen, die einen zusätzlichen Dosis-Volumeneffekt bewirkten. Wurde ein größeres absolutes Rektumvolumen mit höheren Dosen behandelt, ergab sich eine höhere Inzidenz an intermittierenden perianalen Blutabgängen [141, 84].

Trat ein rektaler Blutabgang (Grad 2/3) auf, war dieser überwiegend intermittierend ( $\leq$  1-mal wöchentlich) und zeitlich limitiert (11,9%) und für die Patienten in aller Regel nicht belastend. Vergleichbare Ergebnisse

zeigte Geinitz [38] in seiner Untersuchung (konformal geplante, definitive dreidimensionale Bestrahlung mit kumulativer medianer Gesamtdosis von 70 Gy und identischen Sicherheitsabständen) mit  $\leq 5\%$  täglicher Beschwerden sowie einer fast annähernd mit der Normalbevölkerung vergleichbaren Lebensqualität bei Auftreten perianaler Blutungen.

Für die intestinalen Nebenwirkungen Grad 3 finden wir mit 4% aktuarischem Auftreten über 60 Monate bessere Ergebnisse als bei Huang [67] und Kuban [81] mit jeweils 6% nach 60 Monaten Nachbeobachtungszeit. Traten intestinale Nebenwirkungen bei unseren Patienten auf, waren es in 80% der Fälle Grad 2 Toxizitäten. Grad  $\geq 4$  Nebenwirkungen wurden in unserer Untersuchung nicht dokumentiert.

Betrachtet man das mediane Auftreten der Grad 2/3 intestinalen Nebenwirkungen, sehen wir mit 11 Monaten (Range 1 – 70 Monate) einen früheren Beginn im Gegensatz zu Schultheiss [132], Lee [84] und Huang [67] mit 13,15 bzw. 24 Monaten. Zumindest Huang [67] begann erst 6 Monate nach Strahlentherapieende chronische Nebenwirkungen zu dokumentieren, wodurch die lange Latenz erklärt werden könnte. Der intermittierende perianale Blutabgang hatte in unserer Untersuchung die längste Latenz bis zum Auftreten (Median: 14 Monate, Range: 1 – 70 Monate)

### **6.3.2 Kritische Bewertung der urologischen Nebenwirkungen und Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur**

Redigieren wir die Nebenwirkungen Hämaturie, Harnröhrenstenose, Algurie sowie Pollakisurie und Nykturie als urologische Spätnebenwirkungen und vergleichen unsere Inzidenz einer Grad 2 bzw. 3 Nebenwirkung von 24,7% respektive 6,2% mit Autoren, die dieselben chronischen Spättoxizitäten untersuchten, können wir ähnliche Ergebnisse angeben. Peeters [107] gibt bei vergleichbarer medianen 68 Gy kumulativer Gesamtdosis nach medianen 31 Monaten

Nachbeobachtungszeit 28,5% bzw. 5,1% für Grad 2 bzw. Grad 3 urologische Nebenwirkungen an (wobei auch eine Grad 4 Nebenwirkung dokumentiert ist!). Michalski [95] gibt mit 33% bzw. 7% Grad 2 respektive Grad 3 die höchste Inzidenz an (kumulative 78 Gy, nach medianen 24 Monaten). Eine Erklärung für unsere hohen Inzidenzraten stellen am wahrscheinlichsten die beiden Variablen Pollakisurie und Nykturie dar. Bei singulärer Betrachtung der beiden Toxizitäten treten im untersuchten Datenkollektiv 18,9% für Nykturie und 13,5% für Pollakisurie (jeweils Grad 2/3) als höchste Rate aller einzelnen Toxizitäten auf. Chism [17] erreicht in seiner Arbeit unter Ausschluss der Variable Nykturie (RTOG/EORTC-Scoring) zwar bei etwas höherer medianen Gesamtdosis (82 Gy) und zusätzlicher posteriorer Reduktion des Sicherheitsabstandes von 10 mm auf 7,5 mm nach 56 Gy zur Schonung der Blasenschleimhaut weitaus niedrigere Nebenwirkungsraten von 12% und 2% bei urologischen Grad 2 bzw. Grad 3 Spätnebenwirkungen. In Untersuchungen zweier weiterer Autoren werden die geringeren Inzidenzraten bei Ausschluss von Nykturie erneut verdeutlicht. Zelefsky [158] gibt für Grad 2 10% und für Grad 3 Nebenwirkungen 3% an, McCloskey [93] konstatiert 9% und 0,5% bei vergleichbaren Behandlungsregimes. Ursache für die hohe Inzidenz von Nykturie ebenso wie für Pollakisurie könnten einerseits bereits schon vor Strahlentherapiebeginn bestehende erhöhte Miktionsfrequenzen und -beschwerden sein, die dann als falsch im Sinne von zu hoch bewertet, den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zugerechnet wurden. Andererseits dürften Begleiterkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz und deren Behandlung (v. a. Diuretika) ebenfalls für eine am Tag bzw. in der Nacht erhöhte Miktionsfrequenz verantwortlich gemacht werden. Einen weiteren wichtigen Punkt in der Bewertung von urologischen Beschwerden spiegelt die Auffassung von Goldner [47] und Talcott [138] wieder. Dabei zeigt sich eine Unterschätzung der direkt von Ärzten

erhobenen Nebenwirkungen gegenüber diesen, die vom Patienten selbst dokumentiert wurden (siehe auch Punkt 6.3.3.10). Die Patienten wurden zwar in dieser Studie direkt befragt, es fand aber der ausführliche standardisierte Erhebungsbogen Anwendung, der wiederum für die höheren Nebenwirkungsraten verantwortlich sein könnte.

Unter Ausschluss der Nykturie, korrelieren unsere niedrigen Nebenwirkungsraten gut mit denen in der Literatur vorgefunden [158, 17, 93]. Mit einem mittleren Auftreten von 22 und 12 Monaten nach Ende der Strahlentherapie zeigten unsere urologischen Grad 2 bzw. Grad 3 Toxizitäten (limitiert und persistent) eine lange Latenz. Eine ähnliche lange Latenz findet sich bei Zelefsky [158] (Grad 2: 16 Monate, Grad 3: 26 Monate), wobei die Grad 3 Toxizitäten einen späteren Beginn haben. Limitierte und persistierende Grad 3 urogenitale Toxizitäten unter Ausnahme der Nykturie waren selten. Eine Grad  $\geq 4$  urologische chronische Nebenwirkung konnten wir nicht feststellen. Zusammengefasst wurden unsere Patienten, wenn Nebenwirkungen auftraten, überwiegend mit Grad 2 (80% Grad 2, 20% Grad 3) urologischen Nebenwirkungen (inklusive Nykturie) auffällig.

### **6.3.3 Kritische Bewertung der Einflussfaktoren auf das Auftreten von chronischen intestinalen und urologischen Grad 2/3 Nebenwirkungen und Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur**

#### **6.3.3.1 Alter**

Das Alter hatte in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer intestinalen ( $p = 0,751$ ) oder urologischen ( $p = 0,969$ ) Nebenwirkung. In vorliegender Arbeit wurden Patienten untersucht, die 70 Jahre und jünger bzw. älter als 70 Jahre waren. Im Literaturvergleich konnte in der Arbeit von Jani [70], die ein größeres Kollektiv untersucht

und eine Aufteilung in vier Altersgruppen (< 60 Jahre, 60 bis 69 Jahre, 70 bis 74 Jahre,  $\geq$  75 Jahre) vornimmt, ebenfalls kein bedeutender Einfluss des Alters auf das Auftreten von Nebenwirkungen konstatiert werden (intestinal:  $p = 0,14$ ; urologisch:  $p = 0,65$ ). Auch in anderen Arbeiten konnte eine gute Verträglichkeit der dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie im höheren Alter bestätigt werden [37, 107, 6, 56].

### **6.3.3.2 Hormontherapie**

Obwohl eine zur Strahlentherapie kombinierte Androgendeprivation eine Tumorregression mit konsekutiver Verkleinerung des Zielvolumens und somit auch Verringerung der Strahlenfeldgröße und letztendlich geringere Nebenwirkungen mit sich bringen müsste, konnten wir in vorliegender Untersuchung keine signifikante Beeinflussung feststellen (intestinal:  $p = 0,402$ ; urologisch:  $p = 0,241$ ). In einer Untersuchung von Jani [69] mit 445 Patienten (konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 70 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 mm Sicherheitsabstand; 50 Gy Prostata  $\pm$  Samenblasen, Dosisboost Prostata 66 – 76 Gy; Hormontherapie  $\leq$  6 Monate nach Ende der Therapie) zeigte sich ein ähnliches, nicht signifikantes Verhältnis (intestinal:  $p = 0,229$ ; urologisch:  $p = 0,910$ ). Interessanterweise konnte bei der Arbeitsgruppe von Liu [89] mit einem Gesamtkollektiv von 1192 Patienten (konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 - 15 mm Sicherheitsabstand, 24 Monate Nachbeobachtungszeit) bei nur kurzzeitiger Anwendung von Hormonen  $\leq$  2 Monate ein signifikant häufigeres Auftreten von intestinalen Grad 3 Nebenwirkungen gesehen werden (Inzidenz nach 5 Jahren intestinal Grad 3: 8%;  $p = 0,0019$ ). Dagegen war die Inzidenz für intestinale Grad 3 Toxizitäten bei Patienten ohne Anwendung einer Hormontherapie mit 1,5% bzw. für eine

Anwendung  $\geq 2$  Monate (2,5%) nach Strahlentherapie nicht signifikant. Eine Erklärung, warum nur eine kurzzeitige Hormonapplikation das intestinale Nebenwirkungsrisiko steigen lässt, konnte Liu [89] nicht geben.

Die Arbeit von Schultheiss [17] (n = 712, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 65 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 mm Sicherheitsabstand) erklärt jedoch die höhere Auftretswahrscheinlichkeit intestinaler Grad 2 Spätnebenwirkungen unter einer Hormontherapie folgendermaßen: Die Bestrahlungsplanung für das Prostatazielvolumen wurde vor Beginn der Hormontherapie abgeschlossen. So könnte möglicherweise ein größerer Anteil Normalgewebe in den Hochdosisbereich gefallen sein, als wenn ein schon unter Hormoneinfluss geschrumpftes Prostatavolumen berücksichtigt worden wäre. Auch andere Studien [122, 160, 123, 33] diskutieren den besprochenen Effekt. Zelefsky [160] berichtet dabei über eine mögliche Reduktion des Prostatazielvolumens von 27% nach Hormonapplikation im Gegensatz zu ohne Hormongabe. Zudem vermuten Schultheiss [132] bzw. Sanguineti [122] auch einen vaskulär vermittelten Effekt hinter der Anwendung einer Hormontherapie, vergleichbar dem pathophysiologischen Verständnis bei einer Angiopathie (siehe Punkt 2.12.2 und 6.3.3.8). Für ein häufigeres Auftreten urologischer Grad 2 Spätnebenwirkungen unter einer Hormontherapie konnte Valicenti [145] einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,009$ ) erkennen. Der Mechanismus dabei wird erneut in der veränderten Größe des Tumorgewebes mit erhöhter Dosis für das Normalgewebe gesehen.

### **6.3.3.3 Samenblasen im Zielvolumen**

Trotz eines nur kleinen Patientenkollektives ( $n = 14$ ) konnte ein signifikanter Einfluss zwischen dem jeweiligen Zielvolumen und dem Auftreten von intestinalen bzw. urologischen Nebenwirkungen und dem jeweiligen Zielvolumen in der Arbeit von Hille [66] dokumentiert werden. Wurden nur die Prostata bzw. die Prostata und Samenblasenbasis im Gegensatz zu Prostata mit gesamten Samenblasen im CTV berücksichtigt, traten signifikant weniger intestinale und urologische Spättoxizitäten auf. Es wurde eine kumulative Gesamtdosis von 72 Gy (konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie, Vier-Felder-Technik) verschrieben. Für das PTV berücksichtigte man einen Sicherheitsabstand von 10 mm.

In der vorliegenden Untersuchung sind keine signifikanten Zusammenhänge für das Auftreten von Nebenwirkungen und der Dosis im jeweiligen Zielvolumen (Prostata/±Samenblasen) ersichtlich (intestinal:  $p = 0,745$ , urologisch:  $p = 0,904$ ). Im Unterschied wurden unsere Patienten in den überwiegenden Fällen (81%) an Prostata mit Samenblasen und mit 12 mm dorsalem bzw. je 15 mm craniocaudalem, ventrodorsalem und lateralem Sicherheitsabstand bestrahlt. Hille [66] konnte durch geringere Sicherheitsabstände und verbesserte Bestrahlungstechnik auch bei höherem Risiko eines Samenblasenbefalls mit Bestrahlung von Prostata und des nur proximalen Samenblasenanteils signifikant geringere intestinale und urologische Toxizitäten erreichen.

### **6.3.3.4 Rektumballon**

Wie bereits eingangs unter Punkt 2.9 angedeutet, werden verschiedene Methoden zur Schonung strahlensensibler Organe angewandt. Zur Schleimhautprotektion kommt ein nur intermittierend, während der Bestrahlung ins Rektum eingeführter, mit Luft gefüllter Ballon zum

Einsatz. Ein direkter Vergleich der Patienten mit und ohne Anwendung eines Rektumballons war auf Grund einiger Unterschiede unseres Gesamtkollektivs nicht unproblematisch. Als einer der wichtigsten Faktoren ist die unterschiedliche Gesamtdosis zu nennen. Um ein einheitliches, gut vergleichbares Patientenkollektiv zu erhalten, gehen für den Vergleich Rektumballon (40 ml Luft) vs. kein Rektumballon 308 Patienten ausschließlich mit einer kumulativen Gesamtdosis  $\geq 70$  Gy in eine Subgruppenanalyse ein.

Ebenfalls schwierig ist die unterschiedliche Größe der Subgruppe mit 217 Patienten (70,5%) ohne und 91 Patienten (29,5%) mit Ballon. Weiterhin stellt das unterschiedliche PTV eine Schwierigkeit dar. Während für Patienten mit Rektumballonanwendung ein Sicherheitsabstand zum CTV zu PTV von 10 mm eingehalten wurde, waren die Abstände ohne Anwendung des Rektumballons mit 12 mm dorsalem bzw. je 15 mm craniocaudalem, ventrodorsalem und lateralem Sicherheitsabstand geplant worden. Schließlich sollten noch die unterschiedlichen Zielvolumina der beiden Untergruppen beachtet werden. Während die Gruppe mit Rektumballon als CTV die Prostata  $\pm$  Samenblasen mit  $\geq 70$  Gy einschloss, umfasste das CTV der Gruppe ohne Ballon die Prostata und Samenblasen bis 50 Gy und anschließend die Prostata alleine mit 20 Gy.

Unter diesen Maßgaben zeigten sich in unserer Subgruppenanalyse jedoch keine signifikante Abhängigkeit des Auftretens chronischer intestinaler ( $p = 0,754$ ) und urologischer ( $p = 0,736$ ) Nebenwirkungen von der Verwendung eines Rektumballons. Tendenziell konnten aber weniger intestinale (8,1 % vs. 22,1%) und urologische (7,5% vs. 24,4%) Grad 2/3 Spätnebenwirkungen mit Rektumballon vs. ohne Rektumballon beobachtet werden.

Ein Vergleich mit der Literatur bildet ähnliche Zusammenhänge mit jedoch weniger häufigerem Auftreten von Spätnebenwirkungen unter

rektaler Ballonanwendung ab. In einer aktuellen randomisierten Studie von van Lin [146] (konformale, dreidimensionale Strahlentherapie, 67,5 Gy kumulative Gesamtdosis, 9 mm Sicherheitsabstand, mediane 30 Monate Nachbeobachtungszeit) konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,002$ ) mit weniger häufigem Auftreten von intestinalen Grad 2 Nebenwirkungen unter Ballonanwendung gesehen werden (0% vs. 4,2%). Grad 3 Nebenwirkungen traten nur in der Gruppe ohne Ballon auf. Weiterhin stellte van Lin [146] ein selteneres Auftreten chronischer intermittierender rektaler Blutabgänge in der Ballongruppe fest (13% vs. 33%). Das prozentuale rektale Volumen, welches mit mehr  $\geq 70$  Gy mitbestrahlt wird, kann nach der Studie von Sanghani [133] unter Verwendung eines Rektumballons von 25% auf 7,5% verkleinert werden. D'Amico [24] postulierte in seiner Untersuchung zudem eine ausreichend gute Immobilisation des Rektums durch die Ballonanwendung. Eine Prostatabewegung bei bis zu 20% der Patienten um 5 mm konnte durch die rektale Ballonapplikation auf  $\leq 1$  mm reduziert werden. Wachter [148] schließlich untersuchte in seiner Studie, inwieweit eine Ballonapplikation während Bestrahlung eine Reduktion der Sicherheitsabstände zuließe. Wurde bei nur 20% der Patienten mit Rektumballon eine maximale Lageveränderung des Rektumwandvolumens, welches den hauptsächlichen Anteil der Gesamtdosis verschrieben bekommt, von 5 mm in anterior-posteriore Richtung beobachtet, trat diese Verschiebung ohne Anwendung eines Rektumballons bei 80% der Patienten signifikant häufiger auf ( $p = 0,008$ ). Wachter [148] leitete daraus eine Reduktion der Sicherheitsabstände durch Immobilisation der Prostata ab. Auf urologische Spätnebenwirkungen nahmen diese Studien keinen Bezug. Abschließend machten Hille [65] und D'Amico [25] die Beobachtung, dass unter größeren Ballonfüllungsvolumen (60 ml bzw.  $> 60$  ml Volumen vs. 40 ml in unserer Studie) ein Rückgang der intestinalen

Nebenwirkungen respektive des intermittierenden peranaln Blutabgangs durch weitere Reduktion des bestrahlten Rektumvolumens zu erreichen sei.

#### **6.3.3.5 Diabetes mellitus**

In vorliegender Arbeit konnte für eine Diabeteserkrankung und dem Auftreten von chronischen intestinalen ( $p = 0,406$ ) und urologischen ( $p = 0,429$ ) Spätnebenwirkungen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Im Literaturvergleich implizierte die Arbeit von Herold [62] mit 944 Patienten (definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 72 Gy, mediane 39 Monate Nachbeobachtungszeit, 10 mm Sicherheitsabstand) jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem bestehenden Diabetes mellitus und dem häufigeren Auftreten von intestinalen ( $p = 0,011$ ) und urologischen ( $p = 0,001$ ) Grad 2 Nebenwirkungen. Ein Unterschied zwischen einem Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus wurde, ebenso wie in unserer Studie, nicht gemacht. Skwarchuk [135] ( $n = 743$ , definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 72 Gy, mediane 42 Monate Nachbeobachtungszeit, 10 mm Sicherheitsabstand, rektaler Block) beobachtete bei Patienten mit Diabetes mellitus ein signifikant höheres Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen. Die Arbeitsgruppe von Zelefsky [158] ( $n = 743$ , definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 72 Gy, mediane 42 Monate Nachbeobachtungszeit, 15 mm Sicherheitsabstand, rektaler Block) konnte ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit zwischen bestehendem Diabetes mellitus und dem Auftreten von intestinalen Grad 2 Nebenwirkungen sehen, jedoch nicht für das Auftreten von urologischen Spätnebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich, wie schon bei Zelefsky [158] angedeutet folgern, dass bestehende Mikrozirkulationsstörungen (pathophysiologisch bei Diabetes mellitus) das Auftreten von intestinalen und urologischen Nebenwirkungen nach Strahlentherapie (siehe auch Punkt 2.12.1 und 2.12.2) in Kombination mit höheren Gesamtdosen negativ verstärken können. Dabei scheint nicht nur das Auftreten der Stoffwechselerkrankung alleine für eine höhere Inzidenz der Spätnebenwirkungen verantwortlich zu sein. Möglicherweise könnte auch die Dauer und die Einstellung (gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert) des Diabetes mellitus durch die Ausprägung der mikroangiopathischen (Gefäß-)Schädigung maßgeblich Einfluss auf die chronischen Nebenwirkungen haben. Eine mikroangiopathisch schwerer vorgeschädigte Rektumschleimhaut würde demzufolge durch eine zusätzliche Strahlentherapie für eine höhere Nebenwirkungsrate verantwortlich sein. Nur anzunehmen ist eine mögliche Korrelation zwischen häufigerem bzw. höhergradigem Auftreten chronischer Nebenwirkungen und der stärkeren pathologischen Ausprägung von angiopathischen Spätnebenwirkungen. Unsere Untersuchung lässt darüber keine Aussage zu, da sowohl Ausprägung und Dauer des Diabetes nicht festgehalten wurden.

#### **6.3.3.6 Anatomische Veränderungen des Gastrointestinaltraktes (Divertikel, Hämorrhoiden, Polypen)**

In der durchgeführten Untersuchung konnte weder für das Auftreten intestinaler noch urologischer Spätnebenwirkungen ein signifikanter Zusammenhang einhergehend mit strukturell anatomischen Veränderungen des unteren Gastrointestinaltraktes (Divertikel, Hämorrhoiden, Polypen) gefunden werden. Im Literaturvergleich sind zwei differente Meinungen dazu interessant. Eine Arbeitsgruppe um Goldner [48] mit etwas kleinerem Kollektiv (n = 298, definitive,

dreidimensionale, konformale Strahlentherapie) sah bei endoskopisch vor Bestrahlung untersuchten Patienten mit Nachweis von Divertikeln, Hämorrhoiden und Polypen kein signifikant höheres Auftreten von intestinalen Nebenwirkungen. Wie in unserem Fall, verschrieb Goldner [48] Bestrahlungsdosen von 70 Gy bzw. 74 Gy.

Andere Forschergruppen wie Huang [67] (definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 78 Gy, 12,5/15 mm Sicherheitsabstand) mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit (Median 62 Monate) aber geringerer Fallzahl (n = 163) bzw. wie Cheung [113] (deutlich kleineres Kollektiv mit n = 128 und nur 24 Monate mediane Nachbeobachtungszeit, definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 78 Gy, 12,5/15 mm Sicherheitsabstand) postulierten dagegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen vorbekannten Hämorrhoiden und intestinalen Grad 2 Spätnebenwirkungen. In der Studie von Huang [67] war eine klare Unterscheidung zwischen Hämorrhoidenblutungen und Blutungen aus, durch Strahlentherapie veränderter Schleimhaut, nicht sicher möglich. Zuverlässige Daten zur Einteilung in strahlentherapeutische Nebenwirkung oder Hämorrhoidenblutung fehlten somit bei Huang [67]. Wir konnten dagegen besonders bei Patienten mit Symptomen (d.h. vor allem bei intermittierendem perianalem Blutabgang) differenziert bei 326 Patienten (85%) mit einer endoskopischen Untersuchung (Kolos- bzw. Rektoskopie) nach Ende der Strahlentherapie zwischen Hämorrhoidenblutung und Nebenwirkung der Bestrahlung unterscheiden. Unklare endoskopische Befundberichte galten bei uns im Zweifel als Folge der Bestrahlung. Die höhere kumulative Dosis in den Arbeiten von Cheung [16] bzw. Huang [67], unter denen die intestinalen Grad 2 Blutungen auftraten, erschwert einen direkten Vergleich mit unserem Kollektiv. Betrachtet man ergänzend die umfangreich angelegte Studie von Liu [89] (1192 Patienten, konformale,

dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 – 15 mm Sicherheitsabstand), die unter anderem das Auftreten intestinaler Spätnebenwirkungen in Zusammenhang mit vor Bestrahlung durchgeführter abdomineller Operationen verglich, so zeigt sich analog zu unseren Daten der strukturellen Veränderungen des unteren Gastrointestinaltraktes, ebenfalls keine Signifikanz. Gegensätzliche Ergebnisse fanden sich aber in der Arbeit von Fiorino [32] (506 Patienten, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 70 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 mm Sicherheitsabstand, 24 Monate Nachbeobachtungszeit), der bei abdominell voroperierten Patienten signifikant häufiger intestinale Spättoxizitäten beschrieb ( $p = 0,05$ ). Insbesondere ist nach Fiorino [32] eine Voroperation ein starker positiver Prädiktor für mehr intermittierende perianale Blutabgänge Grad 3 ( $p = 0,02$ ). Peeters [108] sah die Pathophysiologie eines chirurgischen Eingriffes als eine negative Beeinflussung der Gefäßversorgung des kleinen Beckens mit fatalen Folgen für die davon abhängige Reparaturkapazität der Rektummukosa. Zusammenfassend scheinen strukturell anatomische Veränderungen des unteren Gastrointestinaltraktes bei Strahlendosen um 70 Gy, wie in unserer Studie, keinen Einfluss auf intestinale und möglicherweise auch urologische Spätnebenwirkungen zu haben. Dabei ist es wichtig, bei jeder neu aufgetretenen perianalen Blutung nach Strahlentherapie eine Endoskopie anzustreben. Erst damit wird eine eindeutige Differenzierung zwischen strahlenbedingter Blutung oder anderen Blutungsquellen, wie z. B. Hämorrhoiden, Adenomen, Polypen bzw. Karzinomen, die ähnliche Symptome zeigen können, möglich.

### **6.3.3.7 Arterieller Hypertonus**

Betrachtet man isoliert den Einfluss eines arteriellen Hypertonus mit dem Auftreten von chronischen intestinalen ( $p = 0,485$ ) und urologischen ( $p = 0,951$ ) Nebenwirkungen, so gibt es in dieser Untersuchung keinen signifikanten Zusammenhang. Unsere Studie umfasst 148 Patienten (38,4%) mit vorbestehendem arteriellen Hypertonus. Ein Vergleich mit der Arbeit von Dunphy [29], die den Einfluss des systolischen und diastolischen Blutdruckes auf das häufigere Auftreten von chronischen intestinalen Spätnebenwirkungen untersuchte ( $n = 760$ , definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie), ergab ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Eine weitere Studie von Teshima [141] ( $n = 670$ , definitive, dreidimensionale, konformale Strahlentherapie, mediane kumulative Gesamtdosis 72 Gy, mediane 77 Monate Nachbeobachtungszeit, 10 mm Sicherheitsabstand), die verschiedene Einflussfaktoren für einen intermittierenden chronischen Blutabgang Grad 2 und Grad 3 untersuchte, fand keine Signifikanz für ein häufigeres Auftreten bei vorbestehendem arteriellen Hypertonus.

Anders erschien es in der Studie von Liu [89] ( $n = 1192$ , konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 - 15 mm Sicherheitsabstand, mediane 49 Monate Nachbeobachtungszeit). Dort diskutierte man bei vorbestehender arterieller Hypertonie einen signifikanten Zusammenhang mit weniger häufigem Auftreten chronischer intestinaler Grad 2 Nebenwirkungen. Als Grund wird ein protektiver Effekt der Antihypertensiva auf die Schleimhaut und die Mikrovaskularisation angegeben.

### **6.3.3.8 Vaskuläre Vorerkrankungen (pAVK und KHK)**

Von den vaskulären Vorerkrankungen hatte in der vorliegenden Arbeit nur das Vorhandensein einer pAVK mit einem höheren Auftreten von

urologischen Spätnebenwirkungen sowohl univariat ( $p = 0,003$ ) als auch multivariat ( $p = 0,002$ ) einen signifikanten Einfluss. Ein häufigeres Auftreten von intestinalen und urologischen Spätnebenwirkungen bei KHK bzw. von intestinalen bei pAVK konnte nicht beobachtet werden. Die Arbeitsgruppe von Liu [89] fand mit 3-fach größerem Kollektiv hingegen bei vaskulären Vorerkrankungen (cerebro-, kardio- bzw. periphervaskuläre wurden als vaskuläre Erkrankungen zusammengefasst) keinen signifikanten Zusammenhang für ein häufigeres Auftreten von chronischen intestinalen und urologischen Spätnebenwirkungen.

Üblicherweise werden blutdrucksenkende Medikamente bei isolierter pAVK nicht eingenommen. Bei einer koronaren Herzkrankheit (KHK) sind sie jedoch Bestandteil einer leitliniengerechten Behandlung. Eine mögliche Ursache für das häufigere Auftreten von Spätnebenwirkungen in unserer Studie bei bestehender pAVK, bei darunter anzunehmender gestörter mikro- und makroskopischer Gefäßendothelstruktur, könnte nach Aussage von Liu [89] demnach ein fehlender protektiver Effekt der Antihypertensiva sein. Die zusätzliche Irritation der Mukosa durch eine Strahlentherapie führt ohne Protektion leichter zu Veränderungen in den angiomeseenchymalen Geweben mit Obliterationen von Arteriolen sowie progressiven, ischämisch fibrotischen Veränderungen der Epithelien, der Submukosa und der Serosa. Klinisch manifestiert sie sich in Ulzerationen, Fisteln, Strikturen und Nekrosen [163], beispielsweise bei intermittierenden perianalen Blutabgängen. Eine Angiopathie könnte daher als isolierter Risikofaktor für Spättoxizitäten nach Strahlentherapie gesehen werden. Warum nur eine alleinige Beeinflussung der urologischen Nebenwirkungen besteht, bleibt jedoch unklar.

### **6.3.3.9 TEP der Hüften (ein- oder zweiseitig)**

In unserer Studie gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vorhandensein einer ein- oder zweiseitigen metallischen Endoprothese der Hüfte in Bezug auf das häufigere Auftreten von intestinalen ( $p = 0,396$ ) oder urologischen ( $p = 0,379$ ) höhergradigen Spätnebenwirkungen. Unter Berücksichtigung verschiedener Studien scheinen alloplastische Implantate keinen negativen Einfluss auf die Spättoxizität nach Bestrahlung zu haben. Wichtig ist es, bei der initialen dreidimensionalen Bestrahlungsplanung einen entsprechenden individuell, an die veränderte Anatomie angepassten Berechnungsalgorithmus anzuwenden. Dieser soll die durch Fremdmaterialien verursachten Artefakte in der Planungs-CT- und -MRT zuverlässig gering halten, um später eine exakte Dosisberechnung für das CTV zu gewährleisten [76]. Es sollten dabei zusätzlich möglichst MRT-geplante Studien zum Einsatz kommen, die zur Berechnung des CTV/PTV (Prostata/±Samenblasen) bei Prothesenmaterial weniger stör anfällig sind [14, 124]. Auch die Möglichkeit einer Nachbearbeitung der Bilddaten bei beidseitigen Hüftendoprothesen zur verbesserten Zielvolumenbestimmung und -anpassung bzw. zur Festlegung der Bestrahlungswinkel wurde besprochen [76]. In der vorliegenden Arbeit wurden bei Vorhandensein einer ein- oder zweiseitigen Hüftendoprothese zur erfolgreichen Reduktion der intestinalen und urologischen Spätnebenwirkungen eine individuelle Bestrahlungsplanung und -durchführung, d. h. individuelle Einstrahlwinkel (4-Felder-Box, Andreaskreuz, 5-Felder-Technik), aber nicht unbedingt die der „Class-Solution“, berücksichtigt. Bei den Class-Solutions optimiert man patientenindividuell auf Grundlage einer großen Zahl von Studien der betrachteten Tumorentität die Bestrahlungsgeometrie und extrahiert daraus Klassen von optimalen Bestrahlungsgeometrien. Die Class-Solution-Konfiguration sollte bei

vergleichbarer Homogenität und Konformität der Dosis im Planungszielvolumen (PTV) eine bessere Schonung der Risikoorgane ermöglichen.

Neuerdings ist es bei vorhandenen Endoprothesen der Hüften möglich, direkt vor der Bestrahlung MVCT-Aufnahmen mit der therapeutischen Strahlungsquelle zu machen und diese mit dem Planungs-kVCT zu vergleichen (Tomotherapie). Die zusätzliche Dosisbelastung gegenüber anderen Positionierungsmethoden ist dadurch gerechtfertigt, dass auch Organverschiebungen und -deformationen erkannt werden können.

#### **6.3.3.10 Standardisierte Erhebungsbogen vor Strahlentherapiebeginn**

In unserer Arbeit fand sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem häufigeren Auftreten von intestinalen und urologischen Spätnebenwirkungen und dem Vorliegen standardisierter Erhebungsbögen bezüglich Nebenwirkungen vor Strahlentherapiebeginn. Abweichungen davon gingen aus der Studie von Goldner [47] (n = 47, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis) hervor, die zwar vornehmlich einen Vergleich von Erhebungsbögen akuter strahleninduzierter Nebenwirkungen bespricht, aber auch eine Schlussfolgerung für den Vergleich von Erhebungsbögen chronischer Nebenwirkungen ableiten lässt. Goldner [47] sah eine deutliche Überbewertung intestinaler und urologischer Nebenwirkungen, wenn diese allein durch einen Arzt vom Patienten erfragt wurden, als im Vergleich bei Patientenselbsteinschätzung (Vergleich Fremd- vs. Selbsteinschätzung). In unserer Untersuchung fand ausschließlich eine Fremdeinschätzung statt, d.h. die intestinalen und urologischen Beschwerden wurden vom Arzt abgefragt und dokumentiert. Eine ähnliche, wie die von Goldner [47] aufgebaute Studie, führte Jennings

[71] an 28 hämatoonkologisch erkrankten Patienten mit vergleichbarem Ergebnis durch. Es wurde ebenfalls eine nicht richtige, zu hohe Einschätzung der krankheitsspezifischen Nebenwirkungen durch die betreuenden Ärzte abgegeben.

Daher ermöglicht nur eine Verwendung standardisierter Erhebungsbögen eine objektivere Einteilung der Nebenwirkungen. Damit könnte zum einen, im Gegensatz zu der alleinigen Befragung, eine Beschönigung der Schwere der Nebenwirkungen umgangen werden. Manchmal neigen Patienten dazu, Beschwerden als bereits vor Strahlentherapie bestehend zu verharmlosen (vor allem schwierig bei Miktionsfrequenz/Nykturie). Zum anderen könnte damit auch der Tendenz der Ärzte, Nebenwirkungen niedriger als tatsächlich bestehend anzusetzen und somit chronische Nebenwirkungen zu relativieren, begegnet werden. Unbemerkt systematische Fehler in der Graduierung derjenigen Nebenwirkungen, deren Ursache eigentlich nicht der Strahlentherapie zuzuordnen sind, da sie schon initial bestanden bzw. vom Arzt möglicherweise auch „falsch hoch“ dokumentiert wurden, könnten somit weitgehend vermieden werden.

#### **6.3.3.11 Gesamtdosis < 70 Gy vs. ≥ 70 y**

Die mediane Gesamtdosis unseres Kollektivs lag bei 70 Gy. 80% unserer 385 Patienten (n = 308) verschrieb man eine Dosis von ≥ 70 Gy. Bei der multivariaten Analyse der urologischen Nebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (p = 0,048) zwischen der Höhe der Gesamtdosis und einem häufigeren Auftreten. Bei den intestinalen Nebenwirkungen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang ableiten, jedoch mit p = 0,088 eine Tendenz zu möglicherweise häufigeren Auftreten der Nebenwirkungen bei höherer Dosis erkennen.

Im Literaturvergleich fanden sich bei Hanks [57] (233 Patienten, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie, 10 mm

Sicherheitsabstand, 36 Monate Nachbeobachtungszeit) in einer Dosisescalationsstudie mit 75 Gy signifikant häufiger intestinale und urologische Nebenwirkungen. Ähnliches konnten die Gruppen um Schultheiss [132] (233 Patienten, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie, 15 mm Sicherheitsabstand, 75 Gy kumulative Gesamtdosis) bestätigen, die ebenfalls eine Dosisabhängigkeit in Zusammenhang mit dem erhöhten Aufkommen der Nebenwirkungen gefunden hat. Speziell intestinale Nebenwirkungen mit einem intermittierenden perianalen Blutabgang sind eng an die Gesamtdosis und an das im Bestrahlungsfeld miterfasste, prozentuale relative und absolute Rektumvolumen gekoppelt. Je höher die Gesamtdosis und das durch Bestrahlung irritierte Rektumvolumen mit strahlensensibler Mukosa, umso häufiger treten intestinale/perianale Blutungen auf. Der resultierende pathophysiologische Zusammenhang ist unter Punkt 2.12.2 und 6.3.3.8 erklärt. Diesen sogenannten Dosis-Volumen-Effekt beschreiben auch andere Autoren [67, 79, 50]. Hemmsberger [60] erkannte sogar eine signifikante Korrelation zwischen der Blutungslokalisierung und Bestrahlung ( $\geq 60$  Gy) der gesamten anorektalen Region. Eine andere Arbeit der Forschergruppe um Hanks [55] konnte in einer 12-jährigen Nachbeobachtung bei höher gewählter Gesamtdosis ein signifikant häufigeres Auftreten von intestinalen Grad 2 Nebenwirkungen verfolgen.

Eine mögliche Erklärung unseres nicht signifikanten Zusammenhanges hinsichtlich des Auftretens intestinaler Nebenwirkungen könnte unsere zum größten Teil (80%, n = 308) relativ niedrig verschriebene kumulative Gesamtdosis von 70 Gy sein. Patienten mit  $< 70$  Gy Gesamtdosis bestrahlte man zudem meist noch in der Anfangszeit der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung mit einer Bestrahlungstechnik, die mit dem heutigen Standard nicht vergleichbar ist (schlechtere Anpassung der 95%-Isodosis, größerer Sicherheitssaum, andere

Einstrahlwinkel wie z.B. 4-Felder-Box/Andreaskreuz vs. 5-Felder-Technik). Daraus könnte ebenfalls ein verändertes Nebenwirkungsspektrum resultieren. Zudem wurde bei ungünstigen DVH des Rektums ( $\pm$  Begleiterkrankungen,  $\pm$  vorbestehende Symptome) tendenziell eine niedrigere Gesamtdosis verschrieben (bias). Zusammenfassend resultiert daraus eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Spätnebenwirkung nach Bestrahlung unter Anwendung höherer Gesamtdosen zu erleiden.

#### **6.3.3.12 Krankheitsspezifische Einteilungskriterien (T-Stadium, Grading, Risikogruppe nach D´Amico [26])**

Die krankheitsspezifischen Einteilungskriterien Tumor-Stadium, Grading und Risikogruppen nach D´Amico [26] blieben in dieser Arbeit ohne signifikanten Zusammenhang mit den Auftreten von intestinalen und urologischen Nebenwirkungen. Unsere Ergebnisse können im Literaturvergleich bestätigt werden. In der Arbeit von Schultheiss [131] untersuchte man 616 Patienten hinsichtlich intestinaler und urologischer Spätnebenwirkungen bei vergleichbaren T-Stadien und Grading mit ähnlicher Gesamtdosis (Range 68 – 72 Gy). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den T-Stadien und häufigerem Auftreten von Nebenwirkungen wurde nicht beobachtet. Eine weitere Untersuchung (n = 154) von Goldner [46] setzte sich unter anderem mit dem Einfluss von Risikogruppe, T-Stadium und histologischem Grading auf das Auftreten von Spätnebenwirkungen auseinander. Eine Signifikanz konnte auch in dieser Studie nicht erarbeitet werden. Schlussfolgern lässt sich, dass nicht das T-Stadium oder die Risikogruppe für Spätnebenwirkungen verantwortlich sind, sondern möglicherweise eher die damit verbundenen Behandlungsregime mit z. B. höherer Gesamtdosis (siehe hierzu Dosis-Volumen-Effekt unter Punkt 6.3.3.11) das Auftreten und die Ausprägung der Spätnebenwirkungen beeinflussen.

### **6.3.3.13 Body-Mass-Index (BMI) $\leq 25$ vs. $> 25$**

Der Einfluss eines außer der Norm liegenden Body-Mass-Index (BMI) auf das häufigere Auftreten von intestinalen oder urologischen Nebenwirkungen ließ sich für unsere Untersuchung nicht belegen. Richtungsweisende Arbeiten wurden hierzu in der Literatur trotz ausführlicher Recherche nicht vorgefunden. In anderen Publikationen wurde die spezifische krankheitsbezogene Mortalität untersucht, die bei eleviertem BMI signifikant erhöht war [30]. Schlussfolgern könnte man nach der Aussage, adipöse Männer haben wegen einer zugrunde liegenden höheren Hormonproduktion eine größere Prostata Drüse [133, 34, 126], demzufolge dann auch ein größeres zu bestrahlendes Zielvolumen. Dieses bedingt mitunter höhere intestinale und urologische Spättoxizität durch unerwünschte Bestrahlung von angrenzenden strahlensensiblen und/oder tumorfreien Normalgewebe.

### **6.3.3.14 Akute intestinale bzw. urologische Nebenwirkung**

In vorliegender Untersuchung ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem häufigeren Auftreten von intestinalen ( $p < 0,001$ ) und urologischen ( $p < 0,001$ ) Spätnebenwirkungen bei bereits akut aufgetretenen intestinalen und urologischen Nebenwirkungen ableiten.

Die Ergebnisse decken sich mit solchen aus der Literatur. Bei Koper [79] ( $n = 266$ , konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 15 mm Sicherheitsabstand, mediane 48 Monate Nachbeobachtungszeit) wurde bei Nachweis einer akuten Nebenwirkung Grad  $\geq 1$  (intestinal oder urologisch) ein 2,4- bis 4-mal höheres Risiko beschrieben, an einer chronischen strahlentherapeutisch induzierten Nebenwirkung Grad 2 zu erkranken. Liu [89] ( $n = 1192$ , konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 66 Gy mediane kumulative Gesamtdosis; 10 - 15 mm Sicherheitsabstand, 24 Monate Nachbeobachtungszeit) fand

ebenfalls bei bereits akut aufgetretenen intestinalen bzw. urologischen Nebenwirkungen signifikant häufiger chronische Grad 3 Nebenwirkungen jeweils beider Organsysteme. Dabei machte es in der Untersuchung von Heemsbergen [61] (n = 553, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 10 mm Sicherheitsabstand, mediane 44 Monate Nachbeobachtungszeit) keinen Unterschied, ob mit 68 Gy, ähnlich unserer Studie oder mit 78 Gy Gesamtdosis, bestrahlt wurde. In beiden Bestrahlungsarmen traten bei Vorliegen von akuten Nebenwirkungen Grad  $\geq 1$  signifikant häufiger Spätnebenwirkungen Grad  $\geq 2$  auf. Erklärbar wäre dieser Zusammenhang in der Annahme, dass durch die Bestrahlung eine anhaltende Schädigung der Blasen- bzw. Rektumschleimhaut auftritt. Diese kann vorerst nach Bestrahlungsende klinisch unauffällig sein (subklinische Organschädigung), um später durch multifaktorielle Beeinflussung (z. B. Diarrhoe/Obstipation bzw. Pollakisurie/Harnröhrenstenose) doch klinisch relevant zu werden. Würde die Nebenwirkung einen direkten Übergang von akut auf chronisch finden, spricht man von einem „consequential late effect“, der eingehend unter Punkt 2.10.2 erläutert ist.

#### **6.3.3.15 chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum**

Der chronische Konsum der Genussgifte Alkohol und Nikotin ergab in unserer Studie nur bei Nikotinkonsum ein signifikant weniger häufigeres Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen ( $p = 0,021$ ). Die übrigen untersuchten Zusammenhänge (urologische Spätnebenwirkungen bei Alkohol- und Nikotinkonsum bzw. intestinale Spätnebenwirkung bei Alkoholkonsum) blieben nicht signifikant. Ein vergleichbares Ergebnis stammt aus der Arbeit von Koper [78] (n = 199, konformale, dreidimensional geplante definitive Strahlentherapie; 10 mm Sicherheitsabstand, mediane 36 Monate Nachbeobachtungszeit). In der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit war bei Rauchern die Anzahl der

peranal/rektalen Blutabgänge geringer als bei Nichtrauchern. Hier blieb der Zusammenhang auch unklar. Zusammenfassend müsste in diesem speziellen Fall für den Nikotinkonsum in Kombination mit einer Bestrahlung der Prostata ein protektiver Effekt auf die strahlensensible Mukosa des Rektums festgehalten werden. Demgegenüber steht natürlich der weitreichend bekannte, negative Einfluss des Rauchens auf das (kardio-)vaskuläre System. Auch andere Studien belegen einen klaren negativen Effekt des Rauchens auf die Entwicklung von z. B. Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches [68], des oberen Intestinaltraktes [147] oder gynäkologischer Tumoren [140] nach durchgeführter (Strahlen)-therapie.

#### **6.3.4 Erektile Dysfunktion**

Eine der häufigsten Spätnebenwirkungen nach Strahlentherapie, die erektile Dysfunktion [19, 52, 144, 3], wurde in unsere Untersuchung aus folgenden beiden Gründen nicht in die nähere Betrachtung miteinbezogen bzw. nicht als alleinige Toxizität nach Strahlentherapie gewertet:

Zum einen erhielten 78% unserer Patienten eine Hormontherapie; diese könnte ein Hauptaspekt für eine erektile Dysfunktion sein.

Zum anderen war eine eventuell schon vor Beginn der Strahlentherapie bestehende Erektionsstörung nicht ausreichend gut dokumentiert. Eine Separation zwischen vorbestehender erektiler Dysfunktion bzw. Spätnebenwirkung der Strahlentherapie ist daher nicht möglich.

## 7. Zusammenfassung

Aus der vorliegenden Arbeit können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Stärkere chronische intestinale und urologische Spätnebenwirkungen (Grad 3) treten unter einer dreidimensionalen, geplanten, konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit einer medianen Gesamtdosis von 70 Gy selten auf (< 5%, keine Grad 4 Nebenwirkungen).

2. Auch im längeren Zeitverlauf scheinen die Grad 3 Nebenwirkungen in der aktuarischen Analyse nicht stärker zuzunehmen.

3. Bei einer Grad 2 Toxizität tritt bei den intestinalen Nebenwirkungen am häufigsten der intermittierende perianale Blutabgang auf (5-Jahres Inzidenz nach Kaplan-Meier: 21,6%), der aber für die Patienten nicht belastend ist und in vielen Fällen spontan oder mit lokaler Therapie zum Sistieren kam. Bei den urologischen Nebenwirkungen (Grad 2) tritt am häufigsten Nykturie und Pollakisurie auf. Unklar ist jedoch, ob diese direkte Toxizitäten der Strahlentherapie sind oder durch andere Faktoren (Vor- bzw. Begleiterkrankung und deren Medikation/Behandlung) beeinflusst werden.

Zusammenfassend ergeben diese Untersuchungen keinen Anhalt für schwere chronische Nebenwirkungen der definitiven, konformalen, dreidimensionalen Strahlentherapie der Prostata mit 70 Gy. Eine weitere Dosisescalation unter Beachtung der Normalgewebetoleranz mit neueren Techniken wie z. B. der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) oder der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) scheint gerechtfertigt.

4. Es besteht eine längere Latenz, im Median 11 Monate bzw. 20 Monate, für intestinale respektive urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen bis zum Auftreten nach Ende der Strahlentherapie. Eine daran angepasste Nachbeobachtungszeit muss gefordert werden um auch späte Toxizitäten erfassen zu können. In aller Regel handelt es sich um limitierte Nebenwirkungen.

5. Internistische Begleiterkrankungen haben in unserem Patientenkollektiv keinen ausgeprägten Einfluss auf die Inzidenz von Spättoxizitäten.

6. Das Auftreten von akuten intestinalen und urologischen Nebenwirkungen während der Strahlentherapie ist ein Prädiktor für die Entstehung von Spättoxizitäten.

## 8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<u>Abbildungen</u>	<u>Seite</u>
Abb. 1: Aktuarisches Auftreten intestinaler Grad 2/3 Nebenwirkungen	.49
Abb. 2: Aktuarisches Auftreten intest. Grad 2 NW	.....50
Abb. 3: Aktuarisches Auftreten intest. Grad 3 NW	.....50
Abb. 4: Aktuarisches Auftreten intermittierender perianaler Blutabgang (IPB) Grad 2/3	.....51
Abb. 5: Aktuarisches Auftreten IPB Grad 2	.....52
Abb. 6: Aktuarisches Auftreten IPB Grad 3	.....52
Abb. 7: Aktuarisches Auftreten Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2/3	.....54
Abb. 8: Aktuarisches Auftreten Diarrhoe/Frequenz Grad 2	.....55
Abb. 9: Aktuarisches Auftreten Diarrhoe/Frequenz Grad 3	.....55
Abb. 10: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 2/3	.....57
Abb. 11: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 2	.....58
Abb. 12: Aktuarisches Auftreten Proktitis Grad 3	.....58
Abb. 13: Aktuarisches Auftreten urologischer Grad 2/3 Nebenwirkungen	.....59
Abb. 14: Aktuarisches Auftreten urolog. Grad 2 NW	.....60
Abb. 15: Aktuarisches Auftreten urolog. Grad 3 NW	.....60
Abb. 16: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 2/3	.....61
Abb. 17: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 2	.....62
Abb. 18: Aktuarisches Auftreten Hämaturie Grad 3	.....62
Abb. 19: Aktuarisches Auftreten Harnröhrenstenose Grad 2/3	.....64
Abb. 20: Aktuarisches Auftreten Harnröhrensten. Grad 2	.....65
Abb. 21: Aktuarisches Auftreten Harnröhrensten. Grad 3	.....65
Abb. 22: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 2/3	.....67
Abb. 23: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 2	.....68
Abb. 24: Aktuarisches Auftreten Pollakisurie Grad 3	.....68

Abb. 25: Aktuarisches Auftreten Algurie Grad 2/3 .....	70
Abb. 26: Aktuarisches Auftreten Algurie Grad 2 .....	71
Abb. 27: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 2/3 .....	72
Abb. 28: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 2 .....	73
Abb. 29: Aktuarisches Auftreten Nykturie Grad 3 .....	73
Abb. 30: Akute intestinale Nebenwirkungen als Einflussfaktor .....	86
für chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen	
Abb. 31: Nikotinkonsum als Einflussfaktor für chronische .....	87
intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen	
Abb. 32: Akute urologische Nebenwirkungen als Einflussfaktor .....	97
für chronische urologische Grad 2/3 Nebenwirkungen	
Abb. 33: pAVK als Einflussfaktor für chronische urologische .....	98
Grad 2/3 Nebenwirkungen	
Abb. 34: Inzidenz von intest. NW bei Rektumballon .....	101
Abb. 35: Inzidenz von urolog. NW bei Rektumballon .....	101

<u>Tabellen</u>	<u>Seite</u>
Tab. 1: TNM-Klassifikation [155] .....	15
Tab. 2: WHO-Grading .....	16
Tab. 3: Risikogruppen nach D'Amico [26] .....	20
Tab. 4: Schematischer Ablauf der Bestrahlungsplanung.....	24
Tab. 5: Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG .....	27
Tab. 6: Kriterien für die Graduierung der chronischen Hämaturie .....	28
Tab. 7: Kriterien für die Graduierung der chronischen Harninkontinenz	28
Tab. 8: Kriterien für die Graduierung des/der chronischen .....	29
Harnverhalts und –röhrenstenose	
Tab. 9: Kriterien für die Graduierung der chronischen Nykturie .....	29
Tab. 10: Kriterien für die Graduierung der chronischen Pollakisurie .....	29
Tab. 11: Kriterien für die Graduierung der chronischen Algurie .....	30
Tab. 12: Kriterien für die Graduierung des intermittierenden.....	31
peranalen Blutabgangs	
Tab. 13: Kriterien für die Graduierung der chronischen Erhöhung .....	31
der Stuhlfrequenz	
Tab. 14: Kriterien für die Graduierung der akuten und .....	32
chronischen Darmtoxizität	
Tab. 15: Einschlusskriterien der Studie .....	36
Tab. 16: Ausschlusskriterien der Studie .....	37
Tab. 17: Gleason-Score .....	42
Tab. 18: Behandlungskonzepte .....	43
Tab. 19: Rezidivarten bei verstorbenen Patienten .....	45
Tab. 20: Gastrointestinale Begleiterkrankungen .....	46
Tab. 21: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen .....	46
(inkl. Diabetes mellitus und Adipositas)	
Tab. 22: Sonstige Begleiterkrankungen .....	47
Tab. 23: Voruntersuchungen .....	47

Tab. 24: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	53
(nach 60 Monaten): intermittierender perianaler Blutabgang	
Tab. 25: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	56
(nach 60 Monaten): Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung	
Tab. 26: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	58
(nach 60 Monaten): Proktitis	
Tab. 27: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	63
(nach 60 Monaten): Hämaturie	
Tab. 28: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	66
(nach 60 Monaten): Harnröhrenstenose	
Tab. 29: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	69
(nach 60 Monaten): Pollakisurie	
Tab. 30: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	71
(nach 60 Monaten): Algurie	
Tab. 31: Aktuarisches Auftreten, Verlauf und Grad .....	74
(nach 60 Monaten): Nykturie	
Tab. 32: univariate und multivariate intestinale Einflussfaktoren .....	78
Tab. 33: univariate und multivariate urologische Einflussfaktoren .....	89
Tab. 34: Behandlungskonzepte Subgruppe $\geq 70$ Gy $\pm$ Rektumballon .	100
Tab. 35: Auftreten und Grad (nach 60 Monaten) der intestinalen .....	100
Nebenwirkungen in der Subgruppe $\geq 70$ Gy	
Tab. 36: Auftreten und Grad (nach 60 Monaten) der urologischen .....	101
Nebenwirkungen in der Subgruppe $\geq 70$ Gy	

## 9. Addendum

### Anlage 1: Klinikeigener standardisierter Erhebungsbogen

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

## 10. Abkürzungsverzeichnis

AAH	atypische adenomatöse Hyperplasie
Abb.	Abbildung
AUA	American Urological Association
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
CTC-Score	Common Toxicity Criteria Score
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CTV	klinisches Zielvolumen
DHT	Dihydrotestosteron
DRG	Diagnosis Related Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
Hb-Abfall	Haemoglobin-Abfall
HPC1-Gen	Human Prostate Cancer 1-Gen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
J	Joule
kVCT	Kilovolt-Computertomographie
LENT/SOMA-Score	Late Effects of Normal Tissue/ Subjective, Objective, Management and Analytic-Score
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie

MVCT	Megavolt-Computertomographie
n.s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkung
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PS	Prostata
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PTV	Planungsvolumen
®	eingetragenes und rechtlich geschütztes Markenzeichen
RKI	Robert-Koch-Institut
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTX	Strahlentherapie
SB	Samenblasen
SBB	Samenblasenbasis
Tab.	Tabelle
T-Kategorie	Tumor-Kategorie
TNM	Tumor – Nodes – Metastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
WHO	World Health Organization (engl.) Weltgesundheitsorganisation (dt.)

## 11. Literaturverzeichnis

- [1] Bartha R, Griffiths K, Altwein JE  
Der Einfluss nutritiver und non-nutritiver Nahrungsinhaltsstoffe auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms  
Aktuelle Urol, 27, 1996, 373 – 380
- [2] Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U  
Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends  
Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin, 2008, 6. überarbeitete Auflage, 70 - 73
- [3] 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, 41, 257 – 262
- [4] Blute ML, Zincke H, Farrow GM  
Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate  
J Urol, 136, 1986, 840 – 843
- [5] Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, Lebesque JV  
Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41, 83 – 92
- [6] Bolla M, Artignan X, Fournier P, Brochon D, Ringeisen F, Descotes JL  
Neoadjuvant hormonal treatment combined with external irradiation in the management of prostate cancer  
Bull Cancer, 93, 2006, 1101 - 1105
- [7] Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, Grönberg H  
Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer  
Eur J Cancer, 36, 2000, 235 – 241

- [8] Breul J, Zimmermann FB, Dettmar P, Paul R  
Prostatakarzinom  
In: Manual Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Urogenitale Tumoren, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, 2003, 3. Auflage, 1 – 34
- [9] Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group  
The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer – a systemic review  
Radiother Oncol, 64, 2002, 239 – 250
- [10] Bullock AD, Andriole GL  
Screening for prostate cancer: Prostate-specific antigen, digital rectal examination and free, density and age specific derivatives  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 195 – 211
- [11] Calton BA, Chang SC, Wright ME, Kipnis V, Lawson K, Thompson FE, Subar AF, Mouw T, Campbell DS, Hurwitz P, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF  
History of diabetes mellitus and subsequent prostate cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study  
Cancer Causes Control, 18, 2007, 493 – 503
- [12] Chacko JA, Zafar MB, McCallum SW, Terris MK  
Vasectomy and prostate cancer characteristics of patients referred for prostate biopsy  
J Urol, 168, 2002, 1408 – 1411
- [13] Chan JM  
Epidemiology: Distribution and Determinants  
In: Atlas of Clinical Oncology – Prostate Cancer; Carroll PR; Grossfeld GD, BC Decker Inc., London, 2002, 1 – 15
- [14] Charnley N, Morgan A, Thomas E, Wilson S, Bacon S, Wilson D, Bottomley D.  
The use of CT-MR image registration to define target volumes in pelvic radiotherapy in the presence of bilateral hip replacements.  
Br J Radiol. 2005, 78, 634 – 636

- [15] Chen ME, Troncoso P, Tang K, Babaian RJ, Johnston D  
Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation  
Urology, 53, 1999, 951 – 960
- [16] 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 Oncol Biol Phys, 2004, 58, 1513 – 1519
- [17] Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE  
Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55, 71 – 77
- [18] Chodak GW, Keane T, Klotz L, Hormone Therapy Study Group  
Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate  
Urology, 60, 2002, 201 – 208
- [19] 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, 387 – 394
- [20] Christie D, Denham J, Steigler A, Damb D, Turner S, Mameghan H, Joseph D, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Spry NA, Tai KH, Whyne C, Duchesne G, Kovacev O, Francis L, Kramar A, D'Este C, Bill D  
Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neo-adjuvant androgen deprivation  
Radiother Oncol 2005, 77, 117 – 125
- [21] Crook J, Esche B, Futter N  
Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder and sexual functioning: the patients perspective  
Urology, 1996, 47, 387 – 394
- [22] CTEP, (12.12.2003)  
Common Terminology Criteria for Adverse Events  
<http://ctep.cancer.gov/>  
Stand: 01.04.2008

[23] D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH, Steigler A, Chen MH

Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate

Cancer, 109, 2007, 2004 – 2010

[24] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Lopes L, Nissen K, O'Farrell DA, Gordon L, Tempny CM, Cormack RA

A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51, 1431 – 1436

[25] D'Amico AV, Manola J, McMahon E, Loffredo M, Lopes L, Ching J, Albert M, Hurwitz M, Suh WW, Vivencio TA, Beard C

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 – 784

[26] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A

Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer

JAMA, 280, 1998, 969 – 974

[27] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A

Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial

Lancet, 353, 1999, 267 – 272

[28] Dhom G

Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate

J Cancer Res Clin Oncol, 106, 1983, 210 – 218

[29] Dunphy EP, Petersen IA, Cox RS, Bagshaw MA

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 – 1178

[30] Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR

Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 85-31

Cancer, 2007, 110, 2691 – 2699

[31] Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC

Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up

J Urol, 136, 1986, 837 – 839

[32] Fiorino C, Fellin G, Rancati T, Vavassori V, Bianchi C, Borca VC, Girelli G, Mapelli M, Menegotti L, Nava S, Valdagni R

Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70, 1130 – 1137

[33] Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, Foppiano F, Magli A, Piazzolla A

Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions

Radiother Oncol, 2002, 64, 1 – 12

[34] Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr

Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection

J Urol, 2006, 175, 500 – 504

[35] Fokdal L, Honoré H, Hoyer M, von der Maase H

Dose-volume histograms associated to long-term colorectal functions in patients receiving pelvic radiotherapy

Radiother Oncol, 2005, 74, 203 – 210

[36] Fowler JE, Bigler SA, Lynch C, Wilson SS, Farabaugh PB

Prospective study of correlations between biopsy-detected high grade prostatic intraepithelial neoplasia, serum prostate specific antigen concentration and race

Cancer, 91, 2001, 1291 - 1296

[37] Geinitz H, Liesenfeld S, Zimmermann F

Strahlentherapie im Alter: Indikationen, Effektivität und Verträglichkeit

Dtsch Arztebl, 2003, 100, 3010 – 3021

- [38] Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Erber C, Müller T, Keller M, Busch R, Molls M  
Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer  
Radiother Oncol, 2006, 79, 341 – 347
- [39] Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M  
3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients  
Radiother Oncol, 76, 2005, 27 – 34
- [40] Geinitz H, Zimmermann F, von Wedel E, Thamm R, Busch R, Feldmann HJ, Molls M  
Biochemische Kontrolle nach konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms  
Strahlenther Onkol, 178, 2002, 369 – 377
- [41] Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Pötter R  
Die Bedeutung des Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Bestrahlung des Prostatakarzinoms  
Strahlenther Onkol, 175, 1999, 232 – 238
- [42] Giovannucci EL, Platz EA  
Nutritional and Environmental Epidemiology of Prostate Cancer  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 117 – 139
- [45] Gleason DF  
Histologic grading of prostate cancer: a perspective  
Hum Pathol, 23, 1992, 273 – 279
- [46] Goldner G, Wachter S, Wachter-Gerstner N, Dieckmann K, Pötter R  
Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer at moderate dose (66 Gy)  
Strahlenther Onkol, 2006, 182, 537 – 542
- [47] Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, Dieckmann K, Janda M, Pötter R  
Acute side effects during 3-D-planned conformal radiotherapy of prostate cancer. Differences between patient's self-reported questionnaire and the corresponding doctor's report  
Strahlenther Onkol, 2003, 179, 320 - 327

- [48] Goldner G, Zimmermann F, Feldmann H, Glocker S, Wachter-Gerstner N, Geinitz H, Becker G, Pötzi R, Wambersie A, Bamberg M, Molls M, Wachter S, Pötter R  
3-D conformal radiotherapy of localized prostate cancer: a subgroup analysis of rectoscopic findings prior to radiotherapy and acute/late rectal side effects  
Radiother Oncol, 2006, 78, 36 – 40
- [49] Greco C, Castiglioni S, Fodor A, Mazzetta C, De Cobelli O, Orecchia R  
Androgen ablation therapy does not increase the risk of late morbidity following 3d-conformal radiotherapy of organ-confined prostate cancer: the experience of the European institute of oncology  
Tumori, 90, 2004, 567 – 572
- [50] Greco C, Mazzetta C, Cattani F, Tosi G, Castiglioni S, Fodor A, Orecchia R  
Finding dose-volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer  
Radiother Oncol, 2003, 69, 215 – 222
- [51] Halperin EC, Fraser RW, Hughes J.  
The management of clinically localized prostate cancer. A summary of the Consensus Statement of the National Institutes of Health  
N C Med J, 49, 1988, 75 – 79
- [52] 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, 2517 – 2526
- [53] Hammerer P, Lein M  
Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms  
Dtsch Arztebl, 101 (A), 2004, 1892 - 1893
- [54] Hanks GE  
Radical prostatectomy or radiation therapy for early prostate cancer. Two roads to the same end  
Cancer, 61, 1988, 2153 – 2160

- [55] Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM.  
Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54, 427 – 435
- [56] Hanks GE, Hanlon A, Owen JB, Schultheiss TE  
Patterns of radiation treatment of elderly patients with prostate cancer  
Cancer, 1994, 74, 2174 – 2177
- [57] Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, 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 – 550
- [58] Hanlon A, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE  
Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49, 51 - 59
- [59] Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Mäenpää H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK  
Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial  
J Natl Cancer Inst, 90, 1998, 440 - 446
- [60] 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, 1011 – 1018
- [61] 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, 3 – 10
- [62] Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE  
Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43, 475 - 479

- [63] Herrmann T, Baumann M  
Klinische Strahlenbiologie  
Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm, 1997, 3. Auflage
- [64] Higgins B, Thompson IM  
The Prostate Cancer Prevention Trial: current status  
J Urol, 171, 2004, 15 – 17
- [65] 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. A prospective three-dimensional analysis  
Strahlenther Onkol, 2005, 181, 709 – 716
- [66] Hille A, Töws N, Schmidberger H, Hess CF  
A prospective three-dimensional analysis about the impact of differences in the clinical target volume in prostate cancer irradiation on normal-tissue exposure. A potential for increasing the benefit/risk ratio  
Strahlenther Onkol, 2005, 181, 789 – 795
- [67] Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA  
Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54, 1314 – 1321
- [68] Ide R, Mizoue T, Fujino Y, Hoshiyama Y, Sakata K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group  
Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan  
Oral Dis, 2008, 14, 314 – 319
- [69] Jani AB, Gratzle J  
Late radiotherapy toxicity after prostate cancer treatment: influence of hormonal therapy  
Urology, 2005, 66, 566 - 570
- [70] Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, Gratzle J  
Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer  
Urology, 2005, 65, 1157 - 1162

- [71] Jennings BM, Muhlenkamp AF  
Systematic misperception: oncology patients' self-reported affective states and their care-givers' perceptions  
Cancer Nurs, 1981, 4, 485 – 489
- [72] John EM, Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, Hislop TG, Howe GR, West DW, Hankin J, Dreon DM, The CZ, Burch JD, Paffenbarger RS Jr.  
Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study  
J Natl Cancer Inst, 87, 1995, 662 – 669
- [73] Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ  
Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia  
J Urol, 163, 2000, 819 – 823
- [74] Kannan V, Sathiyarayanan VK, Sagde S, Anand V, Almel S, Kapadia A, Srinivas V  
Three dimensional conformal radiation therapy in prostate adenocarcinoma: Survival and rectal toxicity  
J Cancer Res Ther, 1, 2005, 34 – 37
- [75] Kattan MK, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA  
Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer  
J Clin Oncol, 18, 2000, 3352 - 3359
- [76] Keall PJ, Chock LB, Jeraj R, Siebers JV, Mohan R  
Image reconstruction and the effect on dose calculation for hip prostheses  
Med Dosim, 2003, 28, 113 – 117
- [77] Keetch DW, Catalona WJ  
Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values  
J Urol, 154, 1995, 1795 – 1797
- [78] Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Jansen PP, Hart GA, Wijnmaalen AJ, van Os M, Boersma LJ, Lebesque JV, Levendag P  
Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58, 1072 – 1082

[79] Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, Levendag PC

Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial

Radiother Oncol, 2004, 73, 1 – 9

[80] Kraft M, Oussoren Y, Stewart FA, Dörr W, Schultz-Hector S

Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function

Radiat Res, 146, 1996, 619 - 627

[81] Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, Rosen I

Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57, 1260 – 1268

[82] Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA

Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10)

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60, 2001, 621 – 625

[83] Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L

Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37, 1997, 247 – 252

[84] Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA

Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Further evidence for a significant dose effect

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35, 251 – 257

[85] Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD

Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients

Urology, 54, 1999, 490 - 494

- [86] Lin DW, Vessella RL, Lange PH  
Serum tumor markers in prostate cancer  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 212 – 223
- [87] Little DJ, Kuban DA, Levy LB, Zagars GK, Pollack A  
Quality-of-life questionnaire results 2 and 3 years after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-escalation study  
Urology, 2003, 62, 707 – 713
- [88] Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH  
Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer  
JAMA, 1995, 273, 129 - 135
- [89] Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J  
Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58, 59 – 67
- [90] Livingston R, Bartolucci A, Becker J, DeWolf WC, Ellis JT, Engelbrecht HA, Garnick MB, Grayhack JT, Heilbrun LK, Jones JG, McGowan SB, Osborne CK, Tepper JE, Thornbury JR  
The Management of Clinically Localized Prostate Cancer  
NIH Consensus Statement Online, 1987 Jun 15 - 17, 6(10), 1 - 6  
<http://consensus.nih.gov/1987/1987prostatecancer062html.htm>  
Stand: 01.04.2008
- [91] Loidl W  
Active Surveillance  
J Urol Urogynäkol 2005, 12 (Sonderheft 1), Österreich, 15 – 17
- [92] Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK  
A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution  
Cancer, 88, 2000, 425 – 432
- [93] 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  
Cancer, 2004, 101, 2693 – 2700

- [94] Meyers RP  
Gross AND Applied Anatomy of the Prostate  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 3 -15
- [95] Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Roach M, Bosch W, Cox JD  
Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62, 706 – 713
- [96] 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 - II  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56, 2003, 192 – 198
- [97] Monti AF, Ostinelli A, Frigerio M, Cosentino D, Bossi A, Cazzaniga LF, Scandolaro L, Valli MC  
An ICRU 50 radiotherapy treatment chart  
Radiother Oncol, 1995, 35, 145 – 150
- [98] Nanus DM  
Decision to operate, radiate, or watch and wait: the prostate cancer dilemma  
Cancer Invest, 17, 1999, 374 – 375
- [99] National Cancer Institute (NCI), (30.04.1999)  
Common Toxicity Criteria  
[http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)  
Stand: 01.04.2008
- [100] Nelson WG, DeWeese TL, De Marzo AM, Brooks JD  
Prostate Cancer Prevention  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 103 – 114
- [101] 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, 51, 1998, 991 – 997

[102] Nutting CM, Khoo VS, Walker V, McNair H, Beardmore C, Norman A, Dearnaley DP

A randomized study of the use of a customised immobilisation system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy

Radiother Oncol, 54, 2000, 1 – 9

[103] Oelke M, Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U, Laval KU, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Pientka L, Tschuschke C, Tunn

AWMF Online, Leitlinie der Deutschen Urologen: Diagnostik des Benigen Prostata-Syndroms (BPS), 2003

<http://leitlinien.net/>, Stand: 01.04.2008

[104] Oesterling J, Fuks Z, Lee CT, Scher HI

Cancer of the Prostate

In: Cancer – Principles and Practice of Oncology; De Cita VT, Hellmann S, Rosenberg SA; Lippincott Raven, Philadelphia, New York, 1997, 1344

[105] Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF

Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study

Am J Epidemiol, 166, 2007, 1270 – 1279

[106] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD

Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium

Urology, 58, 2001, 843 – 848

[107] Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten 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, 1019 – 1034

[108] Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Hart AA, Koper PC, Lebesque JV

Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modelling

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66, 11 – 19

- [109] Prevost JB, Bossi A, Sciot R, Debiec-Rychter M  
Post-irradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate  
Tumori, 90, 2004, 618 – 621
- [110] Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D  
Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials  
J Urol, 161, 1999, 864 – 868
- [111] Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelsburger P  
Prostataerkrankungen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes  
Robert-Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, Berlin, Heft 36, 2007, 7 – 20
- [112] Paschkis R, Tittinger W  
Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms  
Wien Klin Wochenschr, 48, 1910, 1715 – 1716
- [113] Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri R, Capelli M, Bortoluzzi L  
Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men  
Metabolism, 40, 1991, 101 - 104
- [114] Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE  
Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < or = 10 ng/ml prostate cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 2000, 649 – 654
- [115] Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, Chevillie JC, Ferrigni RG, Schild SE  
Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer  
J Urol, 2000, 163, 845 – 850
- [116] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I  
Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 53, 2002, 1097 – 1105

[117] Presti JC  
Systematic biopsy of the prostate: Applications for detection, staging and risk assessment  
In: Prostate Cancer. Principles and Practice; Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2002, 224 – 231

[118] RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), 2006  
RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema  
<http://www.rtog.org/members/toxicity/main.html>  
Stand: 01.04.2008

[119] Sakr WA, Grigon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP  
High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20 - 69: an autopsy study of 249 cases  
In Vivo, 8, 1994, 439 – 443

[120] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD  
The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients  
J Urol, 150, 1993, 379 – 385

[121] Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A  
Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study  
Prostate, 54, 2003, 238 – 247

[122] Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F, et al.  
Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma.  
Br J Cancer 2002, 86, 1843 – 1847

[123] Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, Foppiano F, Vitale V  
Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy.  
Radiother Oncol, 2003, 66, 151 – 157

[124] Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG, Giglioli FR, Isolato G, Guarneri A  
CT–MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer  
Br J Radiol 2002,75, 603 – 607

[125] Sass-Kortsak AM, Purdham JT, Kreiger N, Darlington G, Lightfoot NE

Occupational risk factors for prostate cancer  
Am J Ind Med, 50, 2007, 568 – 576

[126] Scalars TA, Wolin KY, Grubb RL 3rd  
The effect of body mass index on PSA levels and the development, screening and treatment of prostate cancer  
Nat Clin Pract Urol, 2007, 4, 605 – 614

[127] Schröder FH  
Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localised disease  
Europ J Cancer, 37, 2001, 127 – 136

[128] Schröder FH  
Screening for prostate cancer  
Urol Clin North Am, 30, 2003, 239 – 251

[129] Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ  
Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels < 3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC  
Eur Urol, 53, 2008, 901 – 908

[130] Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier Ch, Eisinger B, Stabenow R  
Entwicklung von Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland  
Robert Koch-Institut, Berlin, 1999

[131] 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, 643 – 649

[132] Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA  
Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37, 3 – 11

[133] Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S  
Obesity and survival after radical prostatectomy: a 10-year prospective cohort study  
Cancer, 2006, 107, 521 – 529

- [134] Skala M, Rosewall T, Dawson L, Divanbeigi L, Lockwood G, Thomas C, Crook J, Chung P, Warde P, Catton C  
Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68, 690 - 698
- [135] Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün 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, 103 – 113
- [136] Stokes SH  
Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 2000, 129 - 136
- [137] Studer UE, Thalmann G, Zingg EJ  
Radical prostatectomy or wait-and-watch?  
Eur Urol, 24, 1993, 24 – 28
- [138] Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV  
Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy  
J Clin Oncol, 2003, 21, 3979 – 3986
- [139] Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A  
Fatty fish consumption and risk of prostate cancer  
Lancet, 357, 2001, 1764 – 1766
- [140] Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE  
Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study  
Eur J Cancer, 2003, 39, 1157 – 1164
- [141] Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, Peter RS, Schultheiss TE  
Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39, 77 – 83

[142] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr.  
The influence of finasteride on the development of prostate cancer  
N Engl J Med, 349, 2003, 215 – 224

[143] Thompson IM, Tangen CM, Lucia MS  
The Prostate Cancer Prevention Trial and the future of chemoprevention  
BJU Int, 101, 2008, 933 – 934

[144] Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP  
Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation  
Urology, 1999, 54, 124 – 129

[145] Valicenti RK, Winter K, Cox JD, Sandler HM, Bosch W, Vijayakumar S, Michalski J, Purdy J  
RTOG 94-06: 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, 614 – 620

[146] van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME, de Jong DJ, van der Vicht LP, Kaanders JH, Leer JW, Visser AG  
Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67, 799 – 811

[147] Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibáñez M, de la Hera MG, Moreno-Osset E; PANESOES Study Group  
Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain.  
BMC Cancer, 2008, 8, 221

[148] 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, 91 – 100

[149] Wachter S, Wachter-Gerstner N, Zimmermann F, Geinitz H, Goldner G, Glocker S, Feldmann HJ, Becker G, Bamberg M, Molls M, Pötter R

Acute toxicity in 260 patients with localised prostate cancer treated within a prospective multicenter phase-II trial with combined 3 D conformal radiotherapy (CRT) up to 74 Gy ± neoadjuvant hormonal therapy (HT)

In: Progress in Radio-Oncology VII; Kogelnik H. D., Lukas P., Sedlmayer F. (Hrsg.); Monduzzi Editore S.p.A., Bologna, Italien, 2002, 83 – 88

[150] Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T

Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada

Am J Epidemiol, 141, 1995, 732 - 740

[151] WHO

Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases – Recommendations for Preventing Cancer

WHO Technical Report Series, 916, 2003, 95 – 104

[152] Widmark A, Fransson P, Tavelin B

Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population

Cancer 1994, 74, 2520 – 2532

[153] Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME

Role of hormonal and other factors in human prostate cancer

J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 11, 2008, 242 – 259

[154] Wilson MJ, Kaye D, Smith WE, Quach HT, Sinha AA, Vatassery GT

Effect of vitamin E deficiency on the growth and secretory function of the rat prostatic complex

Exp Mol Pathol, 74, 2003, 267 – 275

[155] Wittenkind CH, Meyer HJ, Bootz F

UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren

Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2002, 6. Auflage

[156] Xu J, Meyers D, Freije D

Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome

Nat Genet, 20, 1998, 175 – 179

- [157] Yajima A, Ogawa Y, Tominaga T, Inou T, Otsubo O, Yagi S  
Two cases of hemodialysis patients with absolute hypoparathyroidism or normal parathyroid function who were suffering from prostate carcinoma  
*Clin Calcium*, 15, 2005, 869 – 872
- [158] Zelefsky M, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman CH, Jackson A, Venkatramen E S, Leibel ST  
Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma  
*Cancer*, 1999, 85, 2460 – 2468
- [159] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA  
High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53, 2002, 1111 – 1116
- [160] Zelefsky MJ, Harrison A  
Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy  
*Urology*, 1997, 49, 38 – 45
- [161] Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z  
Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41, 1998, 491 – 500
- [162] Zimmermann F, Geinitz H, Molls M  
Strahlentherapie des Prostatakarzinoms  
*Praxis (Bern 1994)*, 90, 2001, 1632 – 1640
- [163] Zimmermann FB, Feldmann HJ  
Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa  
*Strahlenther Onkol*, 174, 1998, 85 – 89

## **12. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. H. Geinitz für die Überlassung des Themas und die sehr gute wissenschaftliche Betreuung sowie Begutachtung und Durchsicht dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. R. Thamm für die sehr gute wissenschaftliche Unterstützung und bereitwillige Hilfestellung bei Erstellung und Auswertung der Arbeit.

Meinen Eltern Elisabeth und Roman Müller danke ich für die langjährige Unterstützung in meiner ärztlichen Tätigkeit.

Meiner Ehefrau Kerstin Müller-Jung danke ich für das immer entgegengebrachte Verständnis und die zeitliche Entbehrung.

Frau N. Aebersold, Frau R. Engl, Frau H. Klose, Frau B. Wildemann aus den Sekretariaten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie danke ich besonders für die immer möglichen Anfragen und stetige Unterstützung bei Organisation der Patientenakten.