

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

„Verträglichkeit und Effektivität der Strahlentherapie der pelvinen Lymph-  
bahnen bei Patienten mit Prostatakarzinom“

Nina-Sophie Hegemann

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 25.06.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung mit Problemstellung .....	4
1.1	Klinische Epidemiologie .....	4
1.2	Anatomie der Prostata .....	4
1.3	Tumorausbreitung und Metastasierung .....	5
1.3.1	Lokalisation und lokale Ausbreitung des Prostatakarzinom .....	5
1.3.2	Metastasierung.....	5
1.4	Stadieneinteilung .....	6
1.4.1	TNM-Klassifikation .....	6
1.4.2	Histologische Graduierung.....	8
1.5	Prognostische Faktoren und Nomogramme .....	10
1.6	Aktueller Stand der Wissenschaft zur Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Prostatakarzinom und die Vorgehensweise in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar .....	12
2	Material und Methoden .....	14
2.1	Gewinnung der Patientendaten.....	14
2.2	Beschreibung des Patientengutes .....	15
2.2.1	Altersverteilung .....	15
2.2.2	Begleiterkrankungen vor Bestrahlung.....	15
2.2.3	Operative Therapie vor Bestrahlung.....	16
2.2.4	Die verschiedenen Therapiekonzepte und Einteilung des Patientengut .....	16
2.3	Strahlentherapie.....	20
2.3.1	Bestrahlungsplanung.....	20
2.3.2	Die Dosis-Volumen-Histogramme und die verschiedenen Bestrahlungsserien .....	25
2.3.3	Einzeldosis und Gesamtdosis .....	30
2.3.4	Energie.....	31
2.3.5	Planungssysteme.....	31
2.3.6	Bestrahlungsgeräte.....	31
2.3.7	Bestrahlungstechnik .....	32
2.3.8	Rektumballon.....	33
2.3.9	Lymphknotenstationen.....	33
2.4	Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	34
2.4.1	Graduierung akuter und chronischer urogenitaler Nebenwirkungen .....	37

2.4.2	Graduierung akuter und chronischer intestinaler Nebenwirkungen .....	39
2.4.3	Graduierung sonstiger Nebenwirkungen nach CTEP (CTC) und RTOG, sowie deren Anpassung an die Prostata-IV-Datenbank .....	42
2.4.4	Schwierigkeiten bei der Erfassung der Nebenwirkungen.....	43
2.5	Prostata-IV-Datenbank in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar .....	44
2.6	Statistische Auswertung.....	45
3	Ergebnisse .....	46
3.1	Effektivität .....	46
3.1.1	Gesamtüberleben .....	47
3.1.2	Tumorspezifisches Überleben.....	48
3.1.3	Inzidenz von Lokalrezidiven.....	49
3.1.4	Inzidenz von Lymphknotenmetastasen .....	50
3.1.5	Inzidenz von ossären Metastasen.....	52
3.1.6	Inzidenz von viszeralen Metastasen.....	53
3.1.7	Inzidenz von Fernmetastasen .....	54
3.1.8	Laborchemisch krankheitsfreies Intervall .....	55
3.2	Nebenwirkungen.....	61
3.2.1	Akute urogenitale und intestinale Nebenwirkungen .....	61
3.2.2	Chronische urogenitale und intestinale Nebenwirkungen .....	63
4	Diskussion .....	77
4.1	Tumorkontrolle durch Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei Prostatakarzinom .....	77
4.2	Nebenwirkungen durch Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei Prostatakarzinom .....	86
4.2.1	Akute Nebenwirkungen.....	86
4.2.2	Chronische Nebenwirkungen .....	88
4.2.3	Risikofaktoren für das Auftreten chronischer Nebenwirkungen.....	89
5	Kritische Bewertung.....	93
6	Zusammenfassung.....	94
7	Abbildungsverzeichnis .....	96
8	Tabellenverzeichnis.....	97
9	Literaturverzeichnis .....	99
10	Lebenslauf.....	104

11 Danksagung .....105

# 1 Einleitung mit Problemstellung

## 1.1 Klinische Epidemiologie

Laut des Gesundheitsberichts des Robert-Koch-Instituts von 2010 zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland ist das Prostatakarzinom mit 26% die häufigste Krebserkrankung bei Männern und verursacht 10% der Krebssterbefälle. Die Entwicklung des Prostatakrebs ist, laut diesem Gesundheitsbericht, bei rückläufigen Sterberaten, durch einen erheblichen Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsraten gekennzeichnet, der größtenteils auf den Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) zur frühzeitigen Entdeckung von Prostatakrebs zurückgeführt werden kann. Die relativen 5-Jahres Überlebensraten mit Prostatakrebs in Deutschland liegen zwischen 83% und 94%. Sie haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert, was zum einem bedingt ist durch eine Vorverlagerung der Diagnose durch Früherkennung (Robert-Koch-Institut, 2010), zum anderen durch die intensivierten Therapiemöglichkeiten. Leider macht das Prostatakarzinom aber immer noch 10% aller Krebssterbefälle aus. Die Patienten, die an ihrem Prostatakarzinom versterben, leiden zumeist an einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (>cT3a) mit hohem Gleason-Score/hohem Grading bei Erstdiagnose mit der damit erhöhten Gefahr einer mikroskopischen bzw. klinisch makroskopisch in der Bildgebung bereits nachweisbaren Lymphknotenmetastasierung oder des Vorliegen von ossären Metastasen. Gerade das mögliche mikroskopische bzw. das bereits makroskopische in der Bildgebung nachweisbare Vorliegen eines Lymphknotenbefalls ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren des Prostatakarzinoms. Da der klinische Verlauf in dieser Gruppe von Patienten so inhomogen ist, besteht gerade hier eine rege Diskussion hinsichtlich des Einsatzes verschiedener Therapien unter besonderer Beachtung von Effektivität und die Lebensqualität des Patienten möglicherweise entscheidend mindernden Nebenwirkungen.

## 1.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata ist dorsal abgeplattet und hat die Größe einer Esskastanie. Unterteilt wird die Vorsteherdrüse in einen Lobus dexter und sinister, welche vor der Urethra durch den Isthmus prostatae und hinter der Urethra durch den Lobus medius miteinander verbunden sind. Sie liegt dabei direkt „basisartig“ der Harnblase an und umgibt die Urethra. Nach kaudal, auch Apex benannt, liegt sie dem M. levator ani auf und ragt teilweise durch den Hiatus urogenitalis. Nach dorsal wird sie durch das Rektum begrenzt und ist aufgrund dieser exponierten Lage ca. 4 cm oberhalb des Afters tastbar. Nach ventral ist sie durch eine Bindegewebsverstärkung am Hinterrand der Symphyse befestigt. (Aumüller et al., 2007) Nach McNeal ist die Prostata in folgende drei histologisch unterschiedliche Zonen unterteilt: die periphere (70-75%), die zentrale (20-25%) und die transitionale Zone (5-10%). (Kantoff et al., 2002)

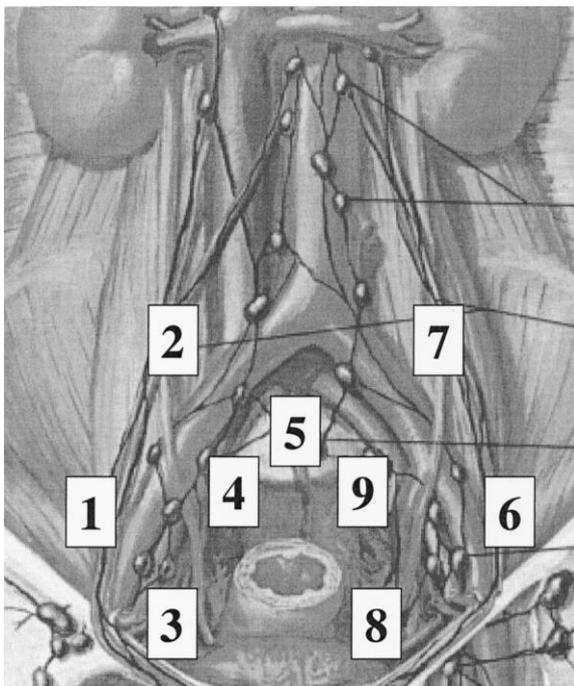
## 1.3 Tumorausbreitung und Metastasierung

### 1.3.1 Lokalisation und lokale Ausbreitung des Prostatakarzinom

Die periphere Zone enthält alle prostatistischen Drüsen im Bereich des Apex und im Wesentlichen das gesamte Prostatagewebe, welches sich posterior in der Nähe der Kapsel befindet. Dies ist auch die bevorzugte Region in der Prostata für die Entstehung von Karzinomen, chronischen Prostatitiden und postentzündlichen Atrophien. (Vogelzang et al., 1996) Beim Fortschreiten des Prostatakarzinoms durchbricht es die Prostata kapsel, wobei bevorzugt die Perineuralspalten der Nervendurchgangsstellen benutzt werden. Kapselinfiltration und –penetration und Infiltration der Samenblasen sind Zeichen für ein lokal fortgeschrittenes Wachstum. (Hautmann, 2010)

### 1.3.2 Metastasierung

Bei der lymphogenen Metastasierung wird zwischen regionären und nicht regionären Lymphknotenmetastasen unterschieden. Unter den regionären Lymphknoten versteht man die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. iliaca communes. Lokal drainiert die Prostata zunächst in das subkapsuläre System, dann in das periprostatistische lymphatische Netzwerk und weiter in die folgenden regionalen lymphatischen Abflusswege: die iliakalen, die obturatorischen, die präsakralen und inguinalen Lymphknoten.



Verteilung und Lokalisation der 9 Felder für die erweiterte pelvine Lymphadenektomie, welche auf der rechten Seite Lymphknoten im Bereich der A. iliaca externa(1), der A. iliaca communis (2), der Fossa obturatoria (3) und der A. iliaca interna (4), präsakral (5) und auf der linken Seite im Bereich der A. iliaca externa (6), der A. iliaca communis (7), der Fossa obturatoria (8) und der A. iliaca interna (9) beinhaltet.

Abbildung 1: Lymphadenektomie

(Heidenreich et al., 2002)

Weitere fortgeschrittene Metastasierungswege sind die paraaortalen, die mediastinalen und die supraklavikulären Lymphknoten.

Hämatogen metastasiert das Prostatakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem und setzt osteoblastische Metastasen. Sie werden bei 85% der Patienten gefunden, die an ihrem

Prostatakarzinom versterben. Am häufigsten sind die Lendenwirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die thorakalen Wirbelkörper, die Rippen, das Sternum, der Schädel und der Humerus betroffen. Selten sind Metastasen im Bereich viszeraler Organe, wie die Lunge, die Leber, die Nebenniere. Normalerweise erfolgt zunächst die lymphogene und dann die hämatogene Aussaat. (Hautmann, 2010)

## 1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt anhand des TNM („Tumour-Node-Metastasis“)-System und der histopathologischen Graduierung.

### 1.4.1 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Adenokarzinoms der Prostata erfolgt in dieser Arbeit anhand des TNM-Systems der UICC („Union internationale contre le cancer“) in der 6. Fassung von 2002.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation UICC 2002

(Wittekind et al., 2002)

T – Primärtumor		N-Regionäre Lymphknoten	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist	N1	Regionärer Lymphknotenbefall
T1a	Inzidenteller Tumor: Histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar	M – Fernmetastasen	
T1b	Inzidenteller Tumor: Histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie, z.B. bei erhöhtem PSA-Wert	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
T2	Tumor beschränkt sich auf die Prostata	M1	Fernmetastasen
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%	M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%, aber nicht beide Seitenlappen	M1b	Knochenmetastasen
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen	M1c	Andere Manifestation
T3	Tumor überschreitet die Prostata-kapsel		
T3a	Extrakapsulärer Tumor (ein- oder beidseitig)		
T3b	Tumor infiltriert die Samenbla-		

	se(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasenhal, Sphinter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder an der Beckenwand fixiert

**Tabelle 2: Stadiengruppierung UICC 2002**

(Wittekind et al., 2002)

Stadium I	T1a	N0	M0	G1
Stadium II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	jedes G
	T1c	N0	M0	jedes G
	T1	N0	M0	jedes G
	T2	N0	M0	jedes G
Stadium III	T3	N0	M0	jedes G
Stadium IV	T4	N0	M0	jedes G
	jedes T N1		M0	jedes G
	jedes T jedes N		M1	jedes G

### 1.4.2 Histologische Graduierung

Zum einen erfolgt die Einteilung der Prostatatumoren anhand der histologischen Klassifikation nach WHO:

Tabelle 3: Histologische Klassifikation nach WHO

<b>Epitheliale Tumoren</b>	<b>Adenokarzinom (azinär)</b> <b>Atrophisch</b> <b>Pseudohyperplastisch</b> <b>Schaumzellig</b> <b>Kolloidal</b> <b>Siegelringzellig</b> <b>Onkozytär</b> <b>Lymphoepitheliomartig</b> <b>Karzinom mit Spindelzell-</b> <b>differenzierung (Karzi-</b> <b>nosarkom, sarkomatoides</b> <b>Karzinom)</b> <b>Prostatische intraepithelia-</b> <b>le Neoplasie (PIN)</b> <b>Prostatische intraepithelia-</b> <b>le Neoplasie, Grad III, (PIN</b> <b>III)</b> <b>Duktales Adenokarzinom</b> <b>Kribriform</b> <b>Papillär</b> <b>Solid</b> <b>Urotheliales Karzinom</b> <b>Adenosquamöses Karzi-</b> <b>nom</b> <b>Plattenepithelkarzinom</b> <b>Basalzellkarzinom</b>
<b>Neuroendokrine Tumoren</b>	Endokrine Differenzierung im Adenokarzinom Karzinoidtumor Kleinzelliges Karzinom Paragangliom Neuroblastom
<b>Prostatische Stromatumoren</b>	Stromatumor mit unsichere- rem malignem Potential Stromasarkom
<b>Mesenchymale Tumoren</b>	Leiomyosarkom Rhabdomyosarkom Chondrosarkom Angiosarkom Malignes fibröses Histozy- tom Maligner peripherer Nerven- scheidentumor Hämangioperizytom
<b>Hämatolymphatische Tu- moren</b>	Lymphom Leukämie

<b>Verschiedene Tumoren</b>	Nephroblastom Rhabdoidtumor Keimzelltumor Dottersacktumor Seminom Embryonales Karzinom und Teratom Choriokarzinom Klarzelladenokarzinom Melanom
-----------------------------	---

Tabellennachweis (Eble et al., 2004)

Zum anderen erfolgt eine Einteilung nach Gleason, benannt nach Donald F. Gleason (1960). Diese basiert auf der Bewertung des Wachstumsmusters der Prostatakarzinome ohne die zytologischen Malignitätskriterien zu berücksichtigen. Dabei bewertet man sowohl die primär vorherrschende Karzinomarchitektur mit einem Punktwert von 1-5, als auch die sekundär vorliegende. Dabei beschreibt ein Wert von 5 die maximale Entdifferenzierung.

Die Summe aus den beiden vorherrschenden Wachstumsmustern ergibt den Gleason-Score. Der Gleason Score ist das in Deutschland am weitesten verbreitete Graduierungssystem und wurde auch in dieser Arbeit berücksichtigt. (Paul et al., 2008)

Zusätzlich wurde das WHO-Grading verwendet:

Tabelle 4: WHO-Grading

<b>Tumorgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>GX</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
<b>G1</b>	Gut differenziert
<b>G2</b>	Mäßig differenziert
<b>G3-4</b>	Schlecht differenziert oder undifferenziert

Dabei entspricht:

- WHO G 1 = Gleason 2-4
- WHO G 2 = Gleason 5-6
- WHO G 3/4 = Gleason 7-10

(Paul et al., 2008)

## 1.5 Prognostische Faktoren und Nomogramme

Laut der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie soll neben den chirurgischen Resektionsrändern insbesondere das Gleason Grading wie auch die TNM-Klassifikation als prognostische Faktoren zur Evaluierung des Prostatakarzinoms benutzt werden. (Wirth et al., 2011) Dabei handelt es sich beim Gleason Grading, dem chirurgischen Resektionsrand und dem Vorliegen einer Kapselpenetration um drei völlig unabhängige Vorhersagewerte bezüglich des Fortschreitens des Prostatakarzinoms. (Epstein et al., 1996) Dies kann genutzt werden, um postoperativ zu entscheiden, ob weitere Therapien im Sinne zum Beispiel einer additiven/adjuvanten Strahlentherapie von Nöten sind.

Präoperativ können bereits die Partin-Tafeln, das Kattan-Nomogramm, die Roach-Formel und die D'Amico-Klassifikation Anhaltspunkte für ein organbegrenztetumor stadium und Lymphknotenmetastasierung geben und damit Patient und behandelnden Arzt über ein mögliches rezidivfreies Überleben informieren. Dies ermöglicht ihnen sinnvoll zu entscheiden, welche Therapie für den Patienten in Frage kommt.

Die „Partin Nomogramme“ sind von den Urologen Alan W. Partin und Patrick C. Walsh anhand der Daten von 5079 Männern, die zwischen 1994 und 2000 wegen eines auf die Prostata begrenzten Karzinoms operiert wurden, entwickelt worden, um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer organbeschränkten oder extraprostatatischen Erkrankung, eines Samenblasenbefalls und eines Lymphknotenbefalls vorherzusagen. Als Variablen dienen dabei der präoperative PSA-Wert, das klinische T-Stadium und der bei der Prostatabiopsie erhaltene Gleason-Score. (Makarov et al., 2007, Partin et al., 2001) Patienten mit organbegrenztem Tumor stadium haben eine circa 90-prozentige Wahrscheinlichkeit durch eine radikale Prostatektomie geheilt zu werden, Patienten mit Lymphknotenmetastasen profitieren hingegen kaum von einer operativen Therapie (Paul et al., 2008) und sollten daher eventuell einer alternativen Therapie, wie der Strahlentherapie zugeführt werden.

Die „Kattan-Nomogramme“ hingegen beschäftigen sich mit der Wahrscheinlichkeit auf ein rezidivfreies Überleben nach der Operation bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom (cT1-cT3a, NX, M0), da der Meinung von Kattan et al. die Aussage über eine organbeschränkte Erkrankung (wie bei dem Partin Nomogramm) nicht ausreicht für den Rückschluss auf ein auch rezidivfreies Überleben. Auch Kattan et al. benutzen für ihr Nomogramm die Parameter aus präoperativen PSA-Wert, klinischen T-Stadium und Gleason-Score. (Kattan et al., 1998) Dieselben Parameter verwendeten sie bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom, um eine Aussage über die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit für Metastasen nach einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie zu machen. (Kattan et al., 2003)

Roach et al. entwickelten eine Formel zur Berechnung des Vorliegens von klinisch okkul-ten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom anhand des Nomogramms von Partin et al.:

---

$$N+ = 2/3(\text{PSA}) + (\text{GS}-6) \times 10 [\%]$$

---

Wobei der PSA-Wert und der Gleason-Score jeweils dem prätherapeutischen entsprechen. Durch diese einfache Formel ist es Roach et al. annähernd möglich festzustellen, bei welchen Patienten ein hohes Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen ( $\geq 15\%$ ) vorliegt und infolgedessen eine Bestrahlung des gesamten kleinen Beckens möglicherweise einzuleiten ist. (Roach et al., 1994)

1998 entwickelten D'Amico et al. (D'Amico et al., 2001, D'Amico et al., 1997, D'Amico et al., 1998) ein weiteres System zur Einteilung von Patienten mit klinisch lokalem Prostatakarzinom in verschiedene Risikogruppen, um eine Vorhersage eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatovesikulektomie bzw. Strahlentherapie zu treffen und damit die Möglichkeit auf Erfolg durch eine dieser Therapiearten bei der jeweiligen Risikogruppe zu bewerten. Dieses Vorhersagemodell beruht ebenfalls auf dem klinischen TNM-Stadium, dem präoperativen PSA-Level und dem durch die Biopsie erhaltenen Gleason-Score:

Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein biochemisches Rezidiv:  
PSA < 10 ng/ml **und** Gleason Score  $\leq 6$  **und** klinisches T-Stadium T1a – T2a

Patienten mit einem mittleren Risiko für ein biochemisches Rezidiv:  
PSA: 10-20 ng/ml **oder** Gleason Score von 7 **oder** klinisches T-Stadium 2b

Patienten mit einem hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv:  
PSA > 20 ng/ml **oder** Gleason Score  $\geq 8$  **oder** klinisches T-Stadium T2c

Die Partin-Tafeln, das Kattan-Nomogramm, die Roach-Formel und die D'Amico-Klassifikation sind alle aufgestellt worden, unter dem Hintergrund, dass ein Teil der Patienten, bei denen klinisch ein lokales Prostatakarzinom diagnostiziert wird, nicht durch eine lokale Therapie aufgrund des Vorliegens einer okkulten, systemischen Erkrankung geheilt wird. Außerdem ist die Risikostratifizierung unverzichtbar aufgrund der Tatsache, dass einerseits eine hohe Inzidenz an der Karzinomerkrankung bei andererseits relativ kleiner Prozentzahl an Patienten, die tumorabhängig versterben, vorliegt. Diese Modelle sind daher mit dem Ziel der Vorhersage eines möglichen Therapieversagens anhand von prätherapeutischen Variablen erstellt worden, um dem Patienten mit seinem Risiko für ein mögliches Therapieversagen die jeweilige beste und nebenwirkungsärmste Therapie anzubieten.

## 1.6 Aktueller Stand der Wissenschaft zur Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Prostatakarzinom und die Vorgehensweise in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar

Trotz des laut Cooperberg et al. intensiv eingesetzten Gebrauch des PSA Screenings und der damit verbundenen Zunahme der Diagnose eines Prostatakarzinoms mit niedrigeren T-Stadium bei immer jüngeren Patienten (Cooperberg et al., 2003, Cooperberg et al., 2005), gibt es dennoch Patienten, bei denen eben kein so günstiges Risikoprofil bezüglich des möglichen Vorliegens einer systemischen Erkrankung im Sinne von mikroskopischen bzw. makroskopischen Lymphknotenmetastasen besteht. Diese Patienten präsentieren sich daher bei Erstdiagnose mit stark erhöhten PSA-Werten, einem ungünstigen Gleason-Score und einem fortgeschrittenen T-Stadium und sind daher eher in den „D’Amico“-Gruppen mit mittleren/hohen Risiko anzutreffen. Gerade bei dieser Subgruppe von Patienten sind die Expertenmeinung und die Datenlage hinsichtlich der intensivierten Therapie wie der Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei erhöhtem Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall uneinheitlich. Folgende zwei in den letzten Jahren durchgeführten Studien beschreiben diese unklare Sachlage gut: Zum einen gibt es die GETUG-01-Studie („Groupe d’Etude des Tumeurs Uro-Genitales“) mit 444 Patienten der Tumorkategorien cT1b-cT3, die randomisiert eine pelvine Bestrahlung der Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder eine alleinige Prostatabestrahlung erhielten. Zum anderen wurde die vierarmige RTOG-94-13-Studie („Radiation Therapy Oncology Group“) durchgeführt, welche eine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie jeweils mit pelviner Bestrahlung plus Prostatabestrahlung mit einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom verglich. Die GETUG-01-Studie (Pommier et al., 2007) teilte die 444 Patienten in eine niedrige bzw. hohe Risikogruppe nach dem jeweiligen T-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert auf und berechnete deren Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen mit Hilfe der Roach-Formel. Allein die Patienten, die sich in der hohen Risikogruppe befanden erhielten neoadjuvant und begleitend zur Bestrahlung eine Hormontherapie. Die Dosis für die Becken- und Prostatabestrahlung betrug im Median 68,4 Gy, ebenso wie für die für die Bestrahlung der Prostata alleine. Laut Pommier et al. konnten sie in dieser Studie keinen Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien 5-Jahres Überlebens zwischen den beiden Behandlungspfaden feststellen. Bei der RTOG-94-13-Studie (Lawton et al., 2007) handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie mit 1323 Patienten zum einem zur Beurteilung des Wertes einer prophylaktischen Beckenbestrahlung bei Patienten, die nach der Roach-Formel ein mehr als 15% Risiko für Lymphknotenbefall haben, zum anderen zur Feststellung möglicher Vorzüge einer neoadjuvanten im Vergleich zu einer adjuvanten Hormontherapie. Laut Lawton et al. konnte dabei der Trend eines Vorteils der Beckenbestrahlung plus neoadjuvanter Hormontherapie hinsichtlich progressionsfreien Überleben im Vergleich zu alleiniger Prostatabestrahlung plus neoadjuvanter Hormontherapie und zu Beckenbestrahlung plus adjuvanter Hormontherapie gezeigt werden, aber nicht im Vergleich zu alleiniger Prostatabestrahlung und adjuvanter Hormontherapie. Lawton et. al. sind der Meinung, dass es bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens möglicherweise einen

Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Einsetzen der Hormontherapie (neoadjuvant versus adjuvant) und der Größe des Bestrahlungsfeldes (Becken- versus Bestrahlung der Prostata alleine) gibt, welcher die Kombination aus Beckenbestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie favorisiert und ungünstig verläuft bei der Kombination aus Beckenbestrahlung und adjuvanter Kurzzeithormontherapie. Unter dem Hintergrund dieser unklaren Datenlage und der unterschiedlichen Expertenmeinungen ist auch die Beckenbestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinom in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar eine individuelle Therapieentscheidung. Das Anbieten dieser Therapie ist dabei abhängig zum einem vom Risikoprofil des Patienten, abschätzbar anhand der oben dargestellten Nomogramme und der Roach-Formel zum Erfassen des Risikos einer Lymphknotenmetastasierung, zum anderen vom Alter und Wunsch des Patienten und einer eventuellen Vorbestrahlung im kleinem Becken. Im Folgenden möchte ich anhand eines Patientengutes, welches in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Prostatakarzinom erhalten hat, diese Problematik der Beckenbestrahlung hinsichtlich seiner Effektivität und seiner möglichen Nebenwirkungen exemplarisch darstellen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Gewinnung der Patientendaten

Um festzustellen, welche Patienten aufgrund ihres Prostatakarzinoms in den Jahren 2001 bis 2009 in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar bestrahlt worden sind, sind zunächst die CT-Bücher, in welchen die Indikation zur Bildgebung angegeben war ausgewertet worden. Danach ist es anhand des Arztbriefservers möglich gewesen, herauszufinden, welche von diesen Patienten zusätzlich eine Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen erhalten haben. Es handelte sich dabei um 122 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und von denen folglich retrospektiv die Daten erhoben wurden. Grundlage für die Datenerhebung waren die Krankenakten. Aus ihnen wurden alle wichtigen Daten zur Krankheitsgeschichte wie Diagnosestellung mit Stadieneinteilung, Therapieverlauf (Operation, Hormontherapie, Strahlentherapie), Therapieerfolg oder auch -versagen, Laborwerte und Nebenwirkungen der Strahlentherapie entnommen. Obwohl das Angebot von Seiten der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar zur Nachsorge nach Bestrahlung besteht, entziehen sich viele Patienten aufgrund unterschiedlicher Gründe der klinikinternen Nachsorge. Daher wurde jedem Patienten, der in die Studie eingeschlossen worden ist und der laut Münchner Tumorregister nicht verstorben war, ein Anschreiben mit der Bitte um telefonische Auskunft über die möglichen chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie, den PSA-Verlauf, das mögliche Fortschreiten der Erkrankung und die noch wahrgenommenen Therapiemaßnahmen nach Bestrahlungsende übersandt. Bei den Patienten, die bereits verstorben waren, wurde der Behandlungsverlauf nach dem in der Krankenakte letztem vermerkten Patientenkontakt mit Hilfe des behandelnden Urologen und Hausarztes erhoben. Dadurch kam eine Verlängerung der Nachbeobachtungszeit und eine zuverlässige Datenerhebung zustande. Um in die Studie mitaufgenommen zu werden, mussten die Patienten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

- Die Patienten mussten eine Bestrahlung des kleinen Beckens aufgrund ihres Prostatakarzinoms erhalten haben, dabei war es unerheblich, ob sie bereits eine operative oder hormonelle Therapie wahrgenommen haben.
- Lag vor Bestrahlung ein cN+-Stadium, sprich eine in der Bildgebung makroskopische Lymphknotenmetastasierung im kleinen Becken vor, so war dies kein Grund zum Ausschluss aus der Studie, diese Patienten wurden aber getrennt als Subgruppe analysiert.
- Lag vor Bestrahlung ein cM+-Stadium, sprich eine ossäre oder eine oberhalb der Bifurkation der A. iliaca communis lymphogene Metastasierung vor, so war dies ebenfalls kein Ausschlusskriterium, diese Patienten wurden aber ebenso getrennt als Subgruppe analysiert.
- Für die Analyse der Effektivität und Nebenwirkungen musste die Radiotherapie komplett durchgeführt worden sein.
- Für die Dokumentation der akuten Nebenwirkungen musste eine Mindestbeobachtungszeit von 3 Monaten nach Bestrahlungsbeginn vorliegen.

- Für die Erhebung der chronischen Nebenwirkungen musste ein Mindestbeobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Bestrahlungsbeginn vorliegen.

Insgesamt kamen so 122 Patienten zusammen, die in den Jahren 2001 bis 2009 eine Beckenbestrahlung bei Prostatakarzinom erhalten haben.

## 2.2 Beschreibung des Patientengutes

### 2.2.1 Altersverteilung

Bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bestanden ein Durchschnittsalter von 65 und eine medianes Alter von 66 Jahren. Der jüngste Patient war hierbei 44 Jahre alt, der älteste 83. Zum Zeitpunkt des Bestrahlungsanfangs lag das Alter der Patienten zwischen 45 und 84 Jahren. Dabei betrug das mediane Alter 68 und das Durchschnittsalter 67 Jahre.

### 2.2.2 Begleiterkrankungen vor Bestrahlung

Vor Beginn der Bestrahlung wurden Vorerkrankungen gastrointestinalen, kardiovaskulären und endokrinologischen Ursprungs erfragt. Weiter wurde erhoben, ob Zweit- oder Dritt-Tumoren vorlagen, der Patient eine Totalendoprothese vor Bestrahlung erhalten hatte und ob er Nikotin oder Alkohol konsumiert. Außerdem wurde der urogenitale und intestinale Status vor Bestrahlung dokumentiert, um etwaige durch die Strahlentherapie hervorgerufene Nebenwirkungen später korrekt beurteilen zu können. Aus diesem Grund erhalten die Patienten in der Regel eine Rektoskopie bzw. Koloskopie. Dabei zeigt sich, dass bei dem vorliegenden Patientengut 54 der 122 Patienten intestinal vorerkrankt waren, davon 14 Patienten an Polypen des Dickdarms, 29 an Divertikulose und 49 an Hämorrhoiden litten. 65 der 122 Patienten litten an einer internistischen Vorerkrankung: 18 an einer koronaren Herzkrankheit, 4 an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, 58 an einer Hypertonie und 8 an einer Lungenerkrankung wie Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Der „Body-Mass-Index“ (BMI) betrug im Median 25,96 kg/m<sup>2</sup> (Minimum 19,84 kg/m<sup>2</sup>, Maximum 41,03 kg/m<sup>2</sup>) und lag damit an der unteren Grenze für Übergewicht (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>). Ein Normalgewicht (BMI 20 – 24,99 kg/m<sup>2</sup>) wiesen 37,70% (n= 46) der Patienten auf. Übergewichtig (BMI 25 - 30 kg/m<sup>2</sup>) zeigten sich 59,016% (n=72) der Patienten, adipös (BMI 30 – 40 kg/m<sup>2</sup>) 1,6% (n=2) der Patienten und untergewichtig (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>) war 0,8% (n=1) der Patienten. Bei einem Patienten fehlte die Körpergröße zur Berechnung des BMI.

35 Patienten hatten eine Stoffwechselstörung, davon 15 im Sinne eines Diabetes mellitus. 15 Patienten mit Prostatakarzinom hatten einen Zweittumor, davon 8 vor und 6 nach Strahlentherapie und 1 Patient einen Dritttumor ebenfalls nach Strahlentherapie. Vor Bestrahlung hatten 3 Patienten eine Totalendoprothese und 10 gaben einen Nikotinabusus und 102 einen mindestens regelmäßigen Alkoholkonsum an.

Der urogenitale Status vor Bestrahlung war in der vorliegenden Studie, wie folgt verteilt:

Tabelle 5: Urogenitale Status vor Bestrahlung

Anzahl (n=122)	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Harninkontinenz	78	18	23	3	0
Harndrang („Urge“)	104	17	1	0	0
Harnverhalt/-röhrenstenose	103	17	1	1	0
Pollakisurie	72	40	8	2	0
Algurie	117	5	0	0	0
Nykturie	19	88	13	2	0
Impotenz *	12	14	13	82	0

\* bei einem Patienten nicht angegeben

Der intestinale Status vor Bestrahlung war in der vorliegenden Studie, wie folgt verteilt:

Tabelle 6: Intestinale Status vor Bestrahlung

Anzahl (n=122)	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Stuhlinkontinenz*	117	4	0	0	0
Stuhldrang („Urge“)*	118	3	0	0	0
Stuhlfrequenzerhöhung	107	15	0	0	0

\* bei einem Patienten jeweils nicht angegeben

Die einzelnen Definitionen für die jeweilige Gradeinteilung des intestinalen und urogenitalen Status sind im Abschnitt „2.4 Nebenwirkungen der Radiotherapie“ genauer erläutert.

### 2.2.3 Operative Therapie vor Bestrahlung

Bei 67 der 122 Patienten wurde eine pelvine Lymphadenektomie vor Bestrahlung vorgenommen, 65 von diesen erhielten zusätzlich eine radikale Prostatovesikulektomie und sind daher postoperativ bestrahlt worden.

### 2.2.4 Die verschiedenen Therapiekonzepte und Einteilung des Patientengut

Bei den untersuchten Patienten handelt sich hinsichtlich des Therapiekonzepts um ein sehr heterogenes Patientengut. Bei diesem wird grob die primäre von der sekundären, postoperativen Strahlentherapie unterschieden. Der Begriff der primären Strahlentherapie beinhaltet, dass die Strahlentherapie die erste Therapieform eines Tumors, hier des Prostatakarzinoms ist, wobei eine mögliche neoadjuvante Hormontherapie vor primärer Bestrahlung nicht als eigene Therapieform gezählt wird. Zur sekundären, postoperativen Strahlentherapie zählt man die adjuvante, die additive und die sogenannte Salvagetherapie bei Rezidiv. Bei der adjuvanten Therapie handelt es sich generell um eine onkologische Behandlung bei Zustand nach chirurgischer Therapie, wobei nach der Operation makroskopisch und mikroskopisch keine Tumorreste am Ort des Primärtumors oder in anderen Organsystemen verblieben sein dürfen. Beispiele für eine adjuvante Bestrahlung sind ihre Durchführung bei einem Patienten, bei welchem Lymphknotenmetastasen im Operationsgut vorlagen oder bei welchem aufgrund T-Stadiums (pT3b, pT4a), Gleason-Score und PSA-Wertes man sich einen zusätzlichen Nutzen er-

wartet. Als „early adjuvant radiotherapy“ (EART) wird eine postoperative Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie bezeichnet, wenn sie innerhalb von 6 Monaten postoperativ begonnen wird und der PSA-Wert  $<0,1\text{ng/ml}$  liegt. (Krause and Herfarth, 2011) Der Begriff der additiven Therapie beinhaltet hingegen den Zustand nach operativer Therapie, bei dem makroskopisch und mikroskopisch Tumorreste am Ort des Primärtumors oder in anderen Organsystemen verblieben sind. Auf alle Fälle sollte die adjuvante oder additive Radiotherapie erst durchgeführt werden, wenn sich eine mögliche Harninkontinenz nach Operation weitgehend zurückgebildet hat. Zur Salvagetherapie rechnet man die Strahlentherapie eines biochemischen oder klinischen Rezidivs nach kurativer operativer Therapie. Ein biochemisches Rezidiv ist im allgemeinen der Anstieg des PSA-Wertes über die Nachweisgrenze von  $0,2\text{ng/ml}$ . Ein Lokalrezidiv gilt als wahrscheinlich bei einem langsamen und späten PSA-Anstieg ( $<0,75\text{ng/ml}$  pro Jahr und PSA-Verdopplungszeit von ca. 12 Monaten), bei einem gut differenzierten Tumor, bei R1- bzw. R2- Resektion des Prostatektomiepräparates und bei tumorfreien pelvinen Lymphknoten. (Stephenson et al., 2007, MV et al., 2002, Meng et al., 2002) Eine histologische Sicherung des Lokalrezidivs ist dabei vor Beginn der Strahlentherapie nicht üblich. Abhängig von den verschiedenen Therapiekonzepten und dem Vorliegen von Lymphknoten- bzw. ossären Metastasen ergibt sich folgende Einteilung des hier untersuchten Patientengutes:

Tabelle 7: Einteilung des Patientengutes

Patienten- gruppe (n=122)	T-Stadium vor Bestrah- lung:	Gleason score vor Be- strah- lung:	PSA bei Erstdiag- nose:	PSA vor Be- strahlungs- beginn:	Neoad- juvant Hormon- therapie
<b>Gruppe 1: De- fini- tiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0 (n=34)</b>	T1: 1 Pat. T2: 15 Pat. T3: 16 Pat. T4: 2 Pat.	$\leq 6$ : 3 Pat. $= 7$ : 13 Pat. $\geq 8$ : 18 Pat.	Mittel: 28,66ng/m l, Median: 20,84ng/m l, Minimum: 3,69ng/m, Maximum: 90,20ng/m l	Mittel: 3,48ng/ml, Median: 1,02ng/ml, Minimum: 0,07ng/ml, Maximum: 20,81ng/ml * bei 2 Patien- ten gab es hierzu keine Information.	alle Patien- ten erhiel- ten neoad- juvant Hormon- therapie

<b>Gruppe 2: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0 (n=15)</b>	T1: 0 Pat. T2: 6 Pat. T3: 9 Pat. T4: 0 Pat.	≤6: 4 Pat. =7: 5 Pat. ≥8: 5 Pat. * bei einem Patienten gab es hierzu keine Information.	Mittel: 38,66ng/ml, Median: 21,89ng/ml, Minimum: 5,22ng/ml, Maximum: 180,00ng/ml	Mittel: 5,66ng/ml, Median: 0,50ng/ml, Minimum: 0,07ng/ml, Maximum: 28,63ng/ml	14 Pat. erhielten neoadjuvant Hormontherapie 1 Patient hat keine neoadjuvante Hormontherapie erhalten.
<b>Gruppe 3: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, T1-4cN1cM1 (n=8)</b>	T1: 1 Pat. T2: 3 Pat. T3: 1 Pat. T4: 1 Pat. Tx: bei 2 Patienten war das primäre T-Stadium nicht erhebbar.	≤6: 0 Pat. =7: 3 Pat. ≥8: 3 Pat. * bei zwei Patienten gab es hierzu keine Information.	Mittel: 64,12ng/ml, Median: 48,58ng/ml, Minimum: 11,5ng/ml, Maximum: 146,00ng/ml	Mittel: 35,05ng/ml, Median: 14,38ng/ml, Minimum: 1,72ng/ml, Maximum: 169,76ng/ml	alle Patienten erhielten neoadjuvant Hormontherapie
<b>Gruppe 4: Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0 (n=31)</b>	T1: 0 Pat. T2: 3 Pat. T3: 20 Pat. T4: 8 Pat.	≤6: 0 Pat. =7: 10 Pat. ≥8: 21 Pat.	Mittel: 22,08ng/ml, Median: 9,76ng/ml, Minimum: 3,3ng/ml, Maximum: 120,00ng/ml * bei einem Patienten gab es hierzu keine Information.	Mittel: 0,59ng/ml, Median: 0,07ng/ml, Minimum: 0,00ng/ml, Maximum: 3,90ng/ml * bei vier Patienten gab es hierzu keine Informationen.	28 Pat. erhielten neoadjuvant Hormontherapie 3 Patienten haben keine Hormontherapie vor Bestrahlung erhalten.

<b>Gruppe 5: Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemi- schem Re- zidiv cN0cM0 (n= 10)</b>	T1: 0 Pat. T2: 1 Pat. T3: 8 Pat. T4: 1 Pat.	≤6: 0 Pat. =7: 1 Pat. ≥8: 8 Pat. * bei einem Pati- en- ten gab es hierzu keine Informa- tionen.	Mittel: 21,02ng/m l, Median: 11,85ng/m l, Mini- mum: 4,67ng/m, Maximum: 81,40ng/m l	Mittel: 0,76ng/ml, Median: 0,68ng/ml, Minimum: 0,17ng/ml, Maximum: 1,49ng/ml	5 Pat. er- hielten ne- oadjuvant Hormon- therapie 5 Patienten haben keine Hormon- therapie vor Be- strahlung erhalten.
<b>Gruppe 6: Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv Tx oder Lymphkno- tenrezidiv cN1 (n=24)</b>	Lokalrezidiv: 17 Pat. Lymphkno- tenrezidiv: 7 Pat. mit cN+	≤6: 2 Pat. =7: 5 Pat. ≥8: 6 Pat. * bei 11 Pati- en- ten gab es hierzu keine Informa- tionen, da Lo- kalre- zidiv nicht biopsiert wurde.	Mittel: 34,58ng/m l, Median: 11,13ng/m l, Mini- mum: 4,08ng/m, Maximum: 460,00ng/ ml	Mittel: 4,05ng/ml, Median: 0,93ng/ml, Minimum: 0,07ng/ml, Maximum: 40ng/ml	17 erhielten neoad- juvant Hormon- therapie 7 Patienten haben keine Hormon- therapie vor Be- strahlung erhalten.

Die Verteilung der Fernmetastasen (cM1) sah in der Gruppe 3 folgendermaßen aus: einer der 8 Patienten hatte eine mutiple Knochenmetastasierung vorliegen, 2 Patienten hatten einen extraregionären Lymphknotenbefall und der Rest der Patienten (n=5) hatten sowohl mutiple Knochenmetastasen als auch extraregionären Lymphknotenbefall vorliegen.

74 der 122 Patienten erhielten auch nach Bestrahlung eine adjuvante Hormontherapie im Mittel für 6,27 Monate (Minimum 0 bis Maximum 71). Kein Patient hat vor Einleitung der Strahlentherapie oder begleitend dazu eine Chemotherapie erhalten. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit haben 17 der 122 Patienten nach der Strahlentherapie eine Chemotherapie erhalten, davon 5 Patienten Estramustin, 1 Patient Doxorubicin und 10 Docetaxel, bei einem war das Chemotherapeutikum retrospektiv nicht erhebbbar.

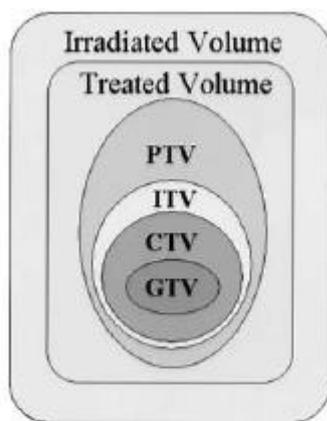
## 2.3 Strahlentherapie

### 2.3.1 Bestrahlungsplanung

Da die Patienten der vorliegenden Arbeit in den Jahren 2001 bis 2009 bestrahlt worden sind und sich in diesen Jahren einiges hinsichtlich der Bestrahlungstechnik geändert hat, sind Patienten anfangs noch weitgehend konventionell geplant und 3-dimensional konformal bestrahlt worden und ab 2007 sind sie zunehmend mit Hilfe der IMRT („Intensity-modulated Radiotherapy“) und IGRT („Image-guided Radiotherapy“) behandelt worden.

Der Nachfrage nach einer einheitlichen Definition für die verschiedenen Volumina der Radiotherapie ist die ICRU („International Commission on Radiation Units and Measurements“) mit einem von ihr veröffentlichten Bericht – ICRU Bericht 50- begegnet, welcher gut geeignet war für die Definition der Volumina bei der 3-dimensionalen konformalen Strahlentherapie. Aufgrund eben der neuen Bestrahlungstechniken (wie zum Beispiel IMRT) und verbesserter Bildgebungen veröffentlichte die ICRU 1999 eine Ergänzung zum Bericht 50, den Bericht 62, der die bereits im Bericht 50 beschriebenen Volumina in Hinblick auf die Veränderungen der Bildgebung und Bestrahlungstechniken genauer beschreibt. (Purdy, 2004) Aktuell schlägt die ICRU vor, dass für IMRT die applizierte Dosis nach dem ICRU Bericht 83 verschrieben wird.

Abbildung 2: Volumina nach ICRU



Definitionen der Volumina nach ICRU-Report 62 (Purdy, 2004)

(C) ICRU 62

In Folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten von der ICRU definierten Volumina gegeben werden: (Richter and Flentje, 2009)

- Tumorzellen/Gross Tumor Volume (GTV): beinhaltet den Primärtumor und seine Metastasen.
- Klinisches Zielvolumen/Clinical Target Volume (CTV): beinhaltet das Tumorzellen, als auch außerhalb des Tumorzellen befindliche Volumina, welches mikroskopisch Tumorzellen enthält.
- Internes Zielvolumen/Internal Target Volume (ITV): beinhaltet das klinische Zielvolumen und einen internen Saum (Internal Margin (IM)), welcher Änderungen

gen der Größe, Form und Position des CTV, die z.B. durch physiologische Bewegungen bedingt sind, berücksichtigt. Es steht in Relation zu internen Referenzpunkten (Internal Reference Point) und dem entsprechenden internen Patientenkoordinatensystem. Im Gegensatz dazu bezieht sich der Set-Up-Saum SM auf ein externes Koordinatensystem, das z.B. durch die Raumlaser festgelegt ist. Der Set-Up-Saum ist spezifisch für Ungenauigkeiten, infolge von Variationen in der Patientenpositionierung, der Mechanik der Anlagen (Gantry, Kollimator, Tisch), der Übertragung der Patientendaten von CT und Simulator der Bestrahlungsanlage, der Dosimetrie und menschlichen Faktoren des Personals.

- Planungszielvolumen/Planning Target Volume (PTV): beinhaltet das klinische Zielvolumen und berücksichtigt räumliche Verlagerung des CTV während einer Sitzung, Größenänderungen des Tumor tragenden Organs und die begrenzte Reproduzierbarkeit der Lagerung und Positionierung des Patienten sowie der Bestrahlungsparameter.
- Behandeltes Volumen/Treated Volume: ist das Volumen, das von derjenigen Isodosenfläche begrenzt wird, auf der die Energiedosis als ausreichend für das Erreichen des therapeutischen Ziels angesehen wird.
- Bestrahltes Volumen/Irradiated Volume: ist ein Gewebenvolumen, das eine Dosis enthält, die als signifikant bezüglich der Toleranz des Normalgewebes angesehen wird.

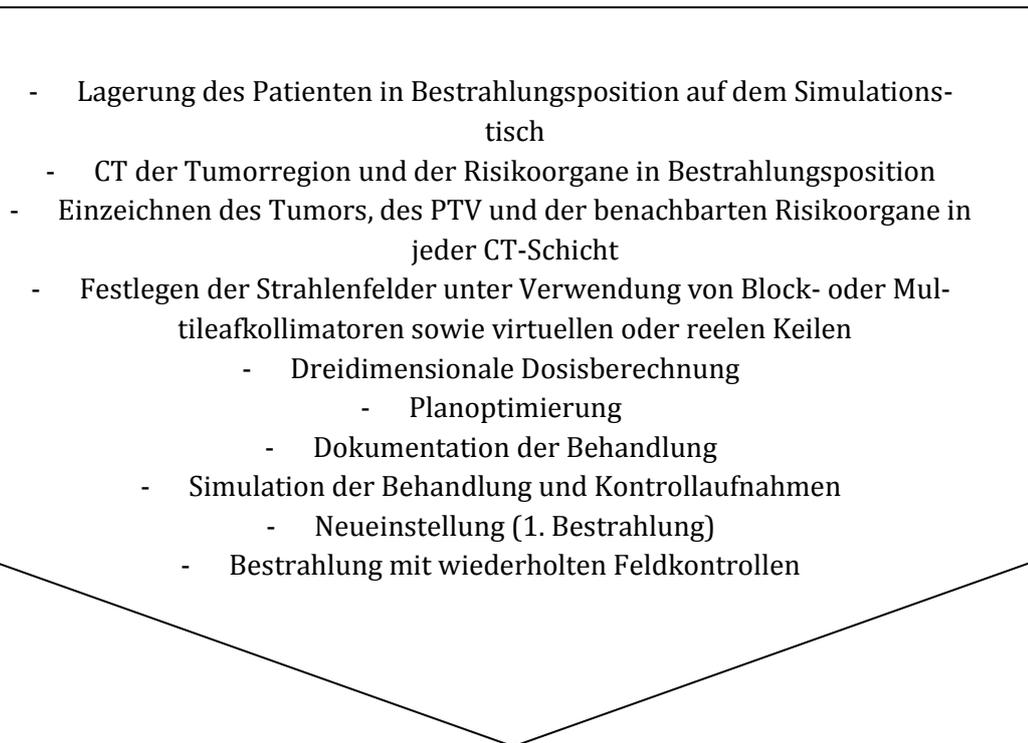
(Richter and Flentje, 2009)

Neben der einheitlichen Klassifikation der verschiedenen Volumina, machte der ICRU-50 Bericht auch Vorschläge hinsichtlich der Dosis zur sicheren Erfassung des Planungszielvolumens. Bei 3-dimensional konformal bestrahlten Patienten soll der Dosisreferenzpunkt innerhalb des Planungszielvolumens liegen und dieser sollte normalerweise 100% der Gesamtdosis erhalten. Um eine gewisse Homogenität im Planungszielvolumen zu erreichen, soll hier das Dosisminimum nicht unter 95% bzw. das Dosismaximum nicht mehr als 107% betragen. (Monti et al., 1995) Bei 3-dimensional konformal bestrahlten Patienten in der vorliegenden Arbeit, sind diese Leitlinien des ICRU-50 Berichts eingehalten worden.

Bei Patienten, die mit Hilfe von IMRT bestrahlt werden, ist es aufgrund der inhomogenen Dosisverteilung innerhalb des Planungszielvolumens schwierig, einen Dosisreferenzpunkt zu finden, der charakteristisch wäre für die Dosisverteilung im Planungszielvolumen. Hier wendet man die „PTV D95“ an, dabei handelt es sich um die Dosis, welche 95% des Planungszielvolumens erhält.

Da das vorliegende Patientengut weitgehend dreidimensional konformal bestrahlt worden ist, wird im Folgenden schematisch die dreidimensionale konformale Bestrahlungsplanung dargestellt:

Abbildung 3: Ablauf der Bestrahlungsplanung

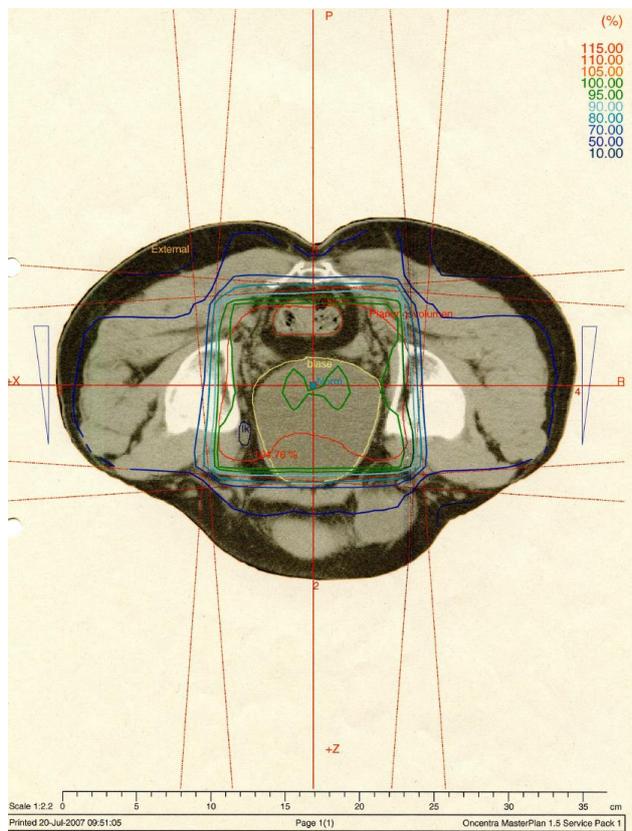


Bestrahlungsplanung (Müller, 2008)

Je nach Therapiezeitraum wurden an der Klinik die gerade aktuellen Planungs-Systeme verwendet. Helax-TMS (MDS Nordion, Uppsala, Schweden) ist das älteste System, danach wurde Oncentra MasterPlan (OTP) (Nucletron B.V., Veenendaal, Niederlande), Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien) oder zuletzt das Planungssystem für die Tomotherapie (Accuray, Sunnyvale, Kalifornien) verwendet.

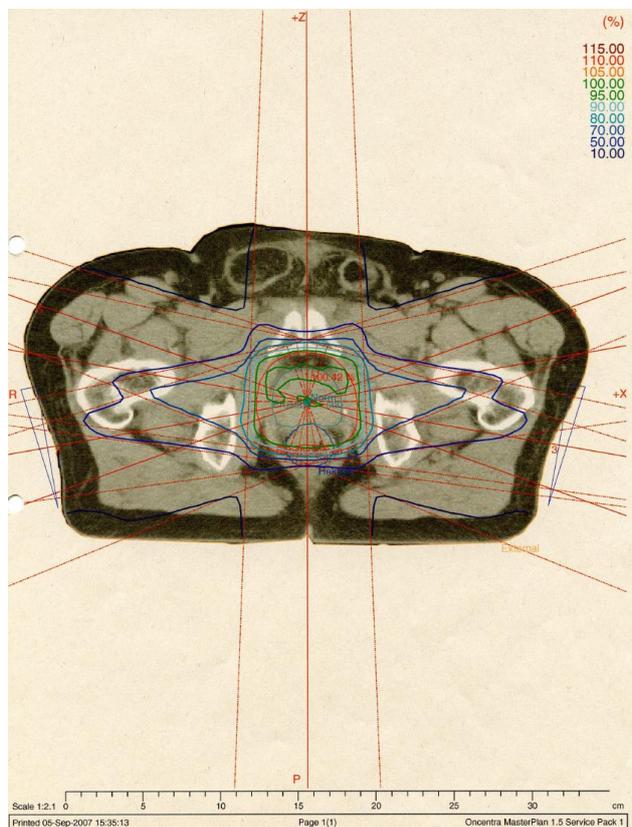
Im folgendem wird exemplarisch jeweils eine Schnittebene einer Planungs-CT zur primären Bestrahlung des Planungsvolumens der pelvinen Lymphabflusswege und des Boostvolumens der Prostata dargestellt:

Abbildung 4: Planungs-CT für Planungsvolumen



Planungs-CT für Planungsvolumen „Beckenbestrahlung“ erstellt im Oncentra MasterPlan-(OTP)-System

Abbildung 5: Planungs-CT für Boostvolumen



Planungs-CT für Boostvolumen „Prostata und Samenblasenbasis“ erstellt im Oncentra MasterPlan-(OTP)-System

Im Verlauf der Bestrahlungsserie wird in der Regel mit dem größten Planungsvolumen begonnen („Hauptbestrahlung“). Dies umfasst das Zielvolumen mit nachgewiesenem Tumorbefall sowie die Bereiche mit hoher und geringerer Befallswahrscheinlichkeit. Später erhält das Volumen mit nachgewiesenem Tumor nach Feldverkleinerung eine Dosiserhöhung („Dosis-Boost“ oder „Boost“-Bestrahlung). Somit werden die Bestrahlungsfelder nach und nach im Verlauf verkleinert, und die Dosis kumuliert in den Bereichen mit hoher Tumorlast oder -wahrscheinlichkeit.

Beispielsweise wird in der Haupt-Bestrahlung die Prostata plus Samenblasenbasis sowie der gesamte pelvine Lymphabfluss (einschliesslich befallener Lymphknoten) behandelt. Beim ersten Dosis-Boost werden nur noch die Prostata plus Samenblasenbasis und die makroskopisch befallenen Lymphknoten bestrahlt, beim Boost II nur noch die Prostata plus Samenblasenbasis.

Normalerweise werden dabei folgende Lymphknotenstationen in der Klinik für Strahlentherapie in die Bestrahlungsplanung eingeschlossen: die präsakralen und die obturatorischen Lymphknoten und die Lymphknoten im Bereich des distalen Anteils der A. iliaca communis, der A. iliaca interna und des proximalen Anteils der A. iliaca externa.

Ein Konsens zum Ausmaß des klinischen Zielvolumens der pelvinen Lymphabflusswege bei Prostatakarzinom ist im Oktober 2007 bei einem Treffen von Spezialisten der RTOG („Radiation Therapy Oncology Group“) gemacht worden. (Lawton et al., 2009) Ihrer Meinung nach gehören zum klinischen Zielvolumen folgende Lymphknotenstationen: die distalen Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis, die präsakralen Lymphknoten (S1-S3), die Lymphknoten im Bereich der A. iliaca externa und interna und die obturatorischen Lymphknoten. Das Konturieren des klinischen Zielvolumens der pelvinen Lymphabflusswege soll hierbei begonnen werden im Bereich zwischen den Wirbelkörpern L5/S1, welches das Level der distalen Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis und der proximalen präsakralen Lymphknoten darstellt. Weiter soll ein 7 mm breiter Rand um die iliakalen Gefäße unter Aussparung des Darms, der Blase und der Knochen gezeichnet werden. Die präsakralen, subaortalen Lymphknoten sollen eingezeichnet werden von dem Wirbelkörper S1 bis zu S3, wobei der hintere Rand der vordere Anteil des Sakrums darstellt und der vordere Rand 10 mm vor diesem liegt. Die Lymphknoten im Bereich der A. iliaca externa sollen im Bereich der Femurköpfe und die obturatorischen Lymphknoten auf Höhe des oberen Randes der Symphyse begrenzt werden.

Die Patienten wurden an verschiedenen Linearbeschleunigern unterschiedlicher Hersteller (Siemens, Varian und Tomotherapie) behandelt. Bei der ersten Bestrahlung sowie im weiteren Verlauf wurden regelmäßige Überprüfungen der Patientenpositionierung vorgenommen und die Position eventuell zum Abgleich mit der Bestrahlungsplanung korrigiert.

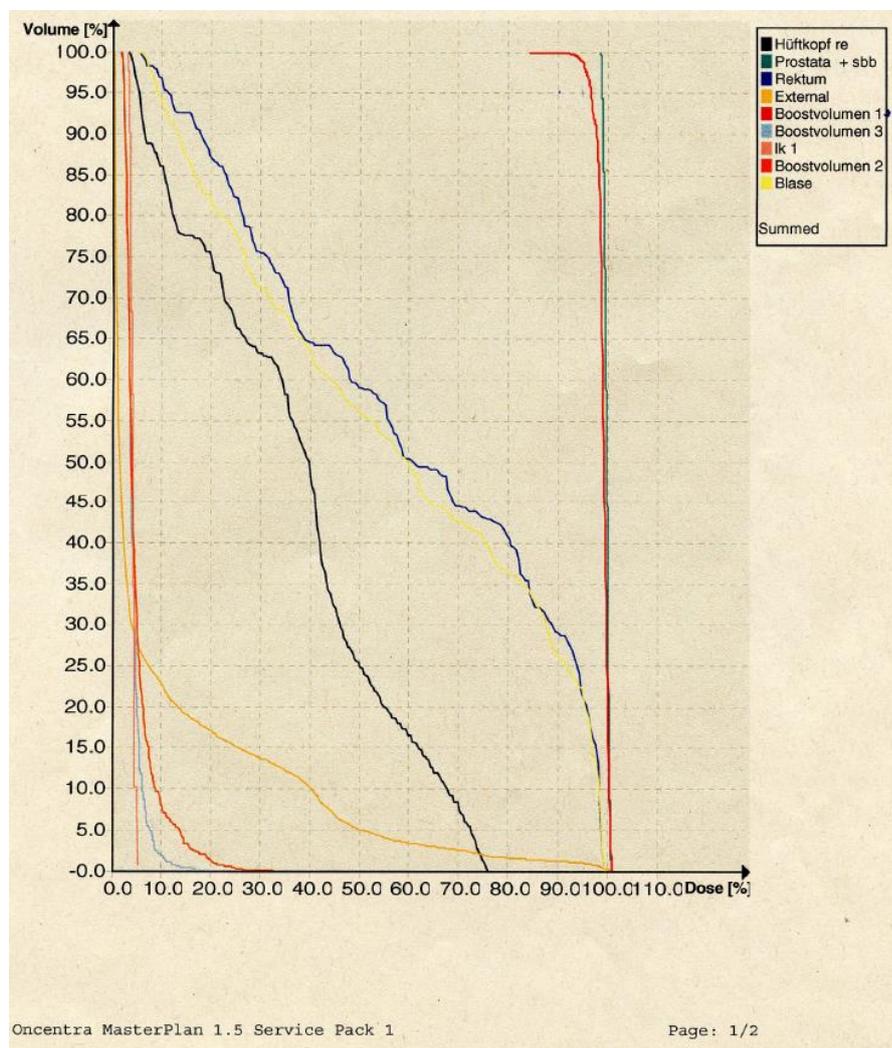
Zur Anwendung kam eine Photonenstrahlung mit unterschiedlichen Energien (6, 10 oder 15 MeV).

Die Strahlentherapie erfolgte üblicherweise an 5 Tagen in der Woche mit einer Einzeldosis von 1,8 bzw. 2,0 Gy (Normofraktionierung). Kumulativ werden dadurch abhängig von der Bestrahlungsindikation bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms Gesamtdosen von 50 bis 74 Gy erreicht.

### 2.3.2 Die Dosis-Volumen-Histogramme und die verschiedenen Bestrahlungsserien

Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt also auf Basis der dreidimensionalen Planungs-CT, in welcher nach Einzeichnen der zu bestrahlenden Volumina die dreidimensionale Dosisverteilung festgelegt werden kann. Aus Dosis und Volumen kann dann für jede einzelne konturierte Struktur (Prostata, pelvine Lymphabflusswege, Rektum, Harnblase u.a) ein Dosis-Volumen-Histogramm berechnet werden:

Abbildung 6: Dosis-Volumen-Histogramm



Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm für Boostvolumen „Prostata und Samenblasenbasis“, erstellt im Oncentra MasterPlan-(OTP)-System

Abbildung 7: Auswertung für Dosis-Volumen-Histogramm

Dose Statistics and Volume Information

Name	ROI Type	Min [%]	Max [%]	Median [%]	Average [%]	Std. Dev. [%]	Calc. pts	Volume [ccm]
External	ROI	0.000	100.758	1.241	10.018	18.992	141173	17413.147
Blase	ROI	6.294	99.269	60.469	58.530	32.448	907	112.797
Hüftkopfre	ROI	3.539	75.537	39.775	36.885	20.749	395	48.863
Rektum	ROI	5.395	98.949	61.129	61.698	31.331	372	47.157
Prostata + sbb	ROI	98.356	100.613	99.573	99.545	0.536	278	36.830
Boostvolumen 1	ROI	94.827	100.758	98.999	99.018	1.274	1029	130.377 ✓
lk 1	ROI	-	-	-	-	-	-	-
lk 2	ROI	-	-	-	-	-	-	-
Boostvolumen 2	ROI	1.739	21.037	3.627	4.624	3.685	330	39.153
Boostvolumen 3	ROI	1.905	11.781	3.483	3.832	1.869	226	26.042

Auswertung für das kumulative Dosis-Volumen-Histogramm für Boostvolumen „Prostata und Samenblasenbasis“, erstellt im Oncentra MasterPlan-(OTP)-System

Wobei die y-Achse das Volumen einer konturierten Struktur, z.B. das eines Risikoorgans darstellt und die x-Achse die jeweils verabreichte Dosis enthält. Dosis und Volumen werden dabei entweder als absolute Zahlen in Gray und ccm angegeben oder als relative Zahlen bezogen auf die Referenzdosis oder das Gesamtvolumen in Prozent. Im vorliegenden Dosis-Volumen-Histogramm für das Boostvolumen „Prostata und Samenblasenbasis“ beträgt für das Boostvolumen 1 (Volumen = 130,377ccm) die Minimaldosis 94,827%, die Maximaldosis 100,758%, die mediane Dosis 98,999%, die mittlere Dosis 99,018% jeweils bezogen auf die Referenzdosis, sprich die Einzeldosis von 2 Gy bzw. die während dieser Boostbestrahlung erreichte Gesamtdosis von 24 Gy.

Die verwendeten Dosisbegriffe werden folgendermaßen (Richter and Flentje, 2009) definiert, verwendet:

- Referenzdosis (DR): ist die Energiedosis in Gray, für die die physikalische Dosisverteilung im klinischen Zielvolumen als repräsentativ angesehen wird. Folglich gibt es die Einzelreferenzdosis pro Fraktion und die Gesamtreferenzdosis, die bei einer Strahlenbehandlung insgesamt erreicht wird.
- Maximaldosis ( $D_{max}$ ): ist der größte Wert der Energiedosis in Prozent/Gray bezogen auf die Einzel- bzw. Gesamtreferenzdosis im betrachteten Volumen.
- Minimaldosis ( $D_{min}$ ): ist der kleinste Wert der Energiedosis in Prozent/Gray bezogen auf die Einzel- bzw. Gesamtreferenzdosis im betrachteten Volumen.
- Mittlere Dosis ( $D_{mean}$ ): ist der arithmetische Mittelwert der Energiedosis in Prozent/Gray bezogen auf Einzel- bzw. Gesamtreferenzdosis im betrachteten Volumen.
- Mediane Dosis ( $D_{median}$ ): ist der Median der Energiedosis in Prozent/Gray bezogen auf Einzel- bzw. Gesamtreferenzdosis im betrachteten Volumen.

Außerdem wurden noch folgende Parameter zu Dosis und Volumen aus den Dosis-Volumen-Histogrammen erhoben:

- D95: ist die Energiedosis in Prozent, welche in 95% des Volumens mindestens erreicht wird.
- Volumen gesamt: ist das relevante Boost- oder Planungsvolumen in ccm, welches jeweils bestrahlt worden ist.
- V95: ist das Volumen in Prozent, welches > 95% der verabreichten Dosis erhält.
- V90: ist das Volumen in Prozent, welches > 90% der verabreichten Dosis erhält.

- V105: ist das Volumen in Prozent, welches  $\geq 105\%$  der verabreichten Dosis erhält.
- V107: ist das Volumen in Prozent, welches  $\geq 107\%$  der verabreichten Dosis erhält.

Diese Parameter sind wichtige Optimierungskriterien bei der Bestrahlungsplanung, um eine homogene Bestrahlung im zu behandelnden Gewebe bei möglichst geringer Strahlenbelastung der Risikoorgane zu gewährleisten.

Exemplarisch werden im Folgenden unabhängig von der oben genannten Einteilung des Patientengutes die Dosis-Volumen-Histogramme von Patienten ausgewertet, die zusammengefasst worden sind aufgrund der Art der Therapie (primäre versus postoperative Strahlentherapie) und aufgrund der anatomischen Strukturen, die im Hauptplan bestrahlt worden sind. Die zwei größten Gruppen sind zum einen die Gruppe mit 50 Patienten, die primär bestrahlt wurden und deren Planungsvolumen in der Bestrahlungsserie 1a aus Prostata, Samenblasenbasis und pelvinen Lymphabflussgebieten bestand und zum anderen die mit 61 Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden und deren Planungsvolumen in der Bestrahlungsserie 1a folglich aus Prostataloge und pelvinen Lymphabflussbahnen bestand. Außerdem gab es in dem vorliegenden Patientengut noch 5 Patienten, die ebenfalls primär bestrahlt wurden und deren Planungsvolumen in der Bestrahlungsserie 1a aus Prostata, Samenblasenbasis, pelvinen Lymphabflusswegen und ossären Metastasen bestand.

Für diese drei Patientengruppen werden exemplarisch die Bestrahlungsserien nach den jeweiligen bestrahlten Strukturen aufgeschlüsselt und nach den oben dargestellten Parameter der Dosis-Volumen-Histogramme ausgewertet.

Subgruppe 1: Primär bestrahlte Patienten, die in der Bestrahlungsserie 1a ein Planungsvolumen aus Prostata, Samenblasenbasis und pelvinen Lymphabflusswegen hatten (n=50).

Tabelle 8: Subgruppe 1 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm

	Bestrahlungsserie 1a: Prostata + Samenblasenbasis + pelvine Lymphabflussgebiete		Bestrahlungsserie 1b: Prostata + Samenblasenbasis		Bestrahlungsserie 1c: Prostata + Samenblasenbasis dorsal knapper	
<b>Anzahl n</b>	50		40*		12**	
<b>Volumen im Mittel [ccm]</b>	1208,44	(325,00-1897,05)	152,51	(78,31-416,72)	124,32	(0,02-261,00)
<b>V 95 im Mittel [%]</b>	99,53 (95,00-100,00)		99,73 (98,00-100,00)		99,67 (98,00-100,00)	
<b>V 90 im Mittel [%]</b>	100,00	(100,00-100,00)	100,00	(100,00-100,00)	100,00	(100,00-100,00)
<b>V105 im Mittel [%]</b>	3,50 (0,00-20,00)		2,58 (0,00-20,00)		1,67 (0,00-20,00)	
<b>V107 im Mittel [%]</b>	0,35 (0,00-5,00)		0,30 (0,00-10,00)		0,83 (0,00-10,00)	
<b>Dmax [%] im Mittel</b>	105,44 (85,40-123,16)		103,51	(100,50-111,28)	102,86	(100,57-106,30)
<b>Dmin [%] im Mittel</b>	89,62 (31,64-96,30)		94,29	(86,60-96,91)	95,25	(93,90-96,35)
<b>Dmean [%] im Mittel</b>	100,19 (78,52-103,32)		100,27	(97,50-104,02)	99,74	(98,10-100,60)
<b>Dmedian [%] im Mittel</b>	100,24 (78,68-103,23)		100,30	(98,20-104,20)	99,78	(98,70-100,70)
<b>D95 [%] im Mittel</b>	97,30 (90,00-103,3)		97,38	(92,00-100,00)	97,19	(95,00-99,00)
<b>Verschriebene Dosis im Mittel [Gy]</b>	44,66 (35,00-54,00)		22,62 (4,00-30,00)		7,85 (2,25-12,00)	
<b>Verschriebene Gesamtdosis in der Prostata im Mittel [Gy]</b>	70,63 (54,00-76,00)					
<b>Verschriebene Gesamtdosis in der Prostata im Median [Gy]</b>	71,60					

\* Bei 10 Patienten wurde der Boost in der Bestrahlungsserie 1b anders definiert.

\*\* Bei 28 Patienten wurde der Boost in der Bestrahlungsserie 1c anders definiert bzw. es wurde kein weiterer Boost durchgeführt.

Subgruppe 2: Postoperativ bestrahlte Patienten, die in der Bestrahlungsserie 1a ein Planungsvolumen aus Prostataloge und pelvinen Lymphabflusswegen hatten (n=61).

Tabelle 9: Subgruppe 2 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm

	<b>Bestrahlungsserie 1a: Prostataloge + pelvine Lymphabflussgebiete</b>	<b>Bestrahlungsserie 1b: Prostataloge</b>	<b>Bestrahlungsserie 1c: Prostataloge</b>
<b>Anzahl n</b>	61	50*	7**
<b>Volumen im Mittel [ccm]</b>	1088,44 (157,65 - 1740,17)	187,03 (72,00-368,00)	145,10 (51,00-280,00)
<b>V 95 im Mittel [%]</b>	99,28 (70,00-100,00)	99,30 (92,00-100,00)	99,57 (97,00-100,00)
<b>V 90 im Mittel [%]</b>	99,49 (73,00-100,00)	99,90 (97,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)
<b>V105 im Mittel [%]</b>	5,61 (0,00-40,00)	3,42 (0,00-40,00)	4,43 (0,00-15,00)
<b>V107 im Mittel [%]</b>	0,42 (0,00-10,00)	0,24 (0,00-5,00)	0,71 (0,00-5,00)
<b>Dmax [%]</b>	106,35 (103,20-127,58)	104,24 (100,50-116,90)	104,60 (101,60-113,70)
<b>Dmin [%]</b>	88,46 (5,20-98,37)	92,89 (71,80-97,28)	94,48 (90,70-96,40)
<b>Dmean [%]</b>	100,07 (76,30-104,15)	100,32 (98,70-104,00)	99,89 (98,70-100,58)
<b>Dmedian [%]</b>	100,81 (94,70-104,20)	100,39 (99,00-104,70)	99,89 (98,80-100,43)
<b>D95 [%]</b>	97,71 (94,00-102,00)	97,07 (90,00-100,00)	97,43 (96,00-100,00)
<b>Verschriebene Dosis im Mittel [Gy]</b>	45,11 (40,00-50,40)	15,36 (4,00-22,00)	7,97 (4,00-14,00)
<b>Verschriebene Gesamtdosis in der Prostataloge im Mittel [Gy]</b>	61,84 (50,00-70,00)		
<b>Verschriebene Gesamtdosis in der Prostataloge im Median [Gy]</b>	61,00		

\* Bei 11 Patienten wurde der Boost in der Bestrahlungsserie 1b anders definiert.

\*\*Bei 43 Patienten wurde der Boost in der Bestrahlungsserie 1c anders definiert bzw. es wurde kein weiterer Boost durchgeführt.

Subgruppe 3: Primär bestrahlte Patienten mit und ohne makroskopischen Befall der Lymphknoten, die in der Bestrahlungsserie 1a ein Planungsvolumen aus Prostata, Samenblasenbasis, pelvine Lymphabflussgebiete und ossäre Metastasen hatten (n=5).

Tabelle 10: Subgruppe 3 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm

	<b>Bestrahlungsserie 1a: Prostata + Sa- menblasenbasis + pelvine Lymphab- flussgebiete + ossäre Metastasen</b>	<b>Bestrahlungsserie1b: Prostata + Samenbla- senbasis</b>
<b>Anzahl n</b>	5	2*
<b>Volumen im Mittel [ccm]</b>	1940,54 (1372,37- 2393,00)	214,69 (188,39- 241,00)
<b>V 95 im Mittel [%]</b>	99,80 (99,00-100,00)	100,00 (100,00- 100,00)
<b>V 90 im Mittel [%]</b>	100,00 (100,00- 100,00)	100,00 (100,00- 100,00)
<b>V105 im Mittel [%]</b>	1,50 (0,00-5,00)	0,00 (0,00-0,00)
<b>V107 im Mittel [%]</b>	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
<b>Dmax [%]</b>	105,15 (95,97-108,40)	103,19 (102,27- 104,10)
<b>Dmin [%]</b>	89,03 (82,80-92,85)	92,34 (88,80-95,87)
<b>Dmean [%]</b>	100,32 (99,30-101,19)	99,92 (99,60-100,23)
<b>Dmedian [%]</b>	100,41 (99,00-101,34)	100,00 (99,70-100,28)
<b>D95 [%]</b>	98,10 (97,50-99,00)	98,25 (97,50-99,00)
<b>Verschriebene Do- sis im Mittel [Gy]</b>	41,80 (36,00-45,00)	19,00 (16,00-22,00)
<b>Verschriebene Ge- samtdosis in der Prostata im Mittel [Gy]</b>	59,28 (42,00-74,00)	
<b>Verschriebene Ge- samtdosis in der Prostata im Median [Gy]</b>	60,00	

\* Bei 3 Patienten wurde der Boost in Bestrahlungsserie 1b anders definiert.

### 2.3.3 Einzeldosis und Gesamtdosis

Bei der Subgruppe 1 wurde in der Bestrahlungsserie 1a bei 58% der Patienten eine Einzeldosis von 1,80Gy appliziert, bei 38% jeweils eine von 2,00Gy und bei jeweils 2% eine von 1,84Gy und von 2,50Gy. Bei der Bestrahlungsserie 1b wurde bei 92,5% eine Einzeldosis von 2,00Gy und bei 7,5% eine von 1,80Gy und bei der Bestrahlungsserie 1c bei 91,7% eine von 2,00Gy und bei 8,3% eine von 2,08Gy verwendet. Im Mittel wurde eine Gesamtdosis bei der Subgruppe1 von 70,63Gy (Minimum 54,00Gy; Maximum 76,00Gy) erreicht.

Bei der Subgruppe 2 wurde in der Bestrahlungsserie 1a bei 50,8% der Patienten mit einer Einzeldosis von 2,00Gy bestrahlt, bei 45,9% mit 1,80Gy und bei jeweils 1,6% mit

1,68Gy und 1,84Gy. In der Bestrahlungsserie 1b betrug die Einzeldosis bei 88% 2,00Gy und bei 12% 1,80Gy und in der Bestrahlungsserie 1c bei 71,4% 2,00Gy und bei 28,6% 1,80Gy. Insgesamt wurde bei dieser Subgruppe im Mittel eine Gesamtdosis von 61,84Gy (Minimum 50,00Gy; Maximum 70,00Gy) verabreicht.

Bei der Subgruppe 3 wurde in der Bestrahlungsserie 1a bei 60% der Patienten eine Einzeldosis von 2,00Gy angewandt, bei jeweils 20% eine von 2,00Gy bzw. 3,00Gy. In der Bestrahlungsserie 1b lag die Einzeldosis bei 100% der Patienten bei 2,00Gy. Die Gesamtdosis lag hier im Mittel bei 59,28Gy (Minimum 42,00Gy; Maximum 74,00Gy).

#### 2.3.4 Energie

Die angewandte Energie lag bei allen Bestrahlungsserien bei 6, 10 oder 15MeV, wobei während der Bestrahlungsserie 1a bei der Bestrahlung des Planungsvolumen bei 49,2% aller Patienten (n=122) 15MeV, bei 41,8% 10MeV und bei 9,0% 6MeV verwendet wurden.

#### 2.3.5 Planungssysteme

In den Jahren 2001 bis 2009 waren unterschiedliche Planungssysteme in der Klinik für Strahlentherapie in Verwendung: Bis 2006 wurde mit Hilfe von Helax-TMS (MDS Nordion, Uppsala, Schweden), ab 2006 bis 2010 mit Hilfe von OncentraMasterPlan (OTP) (Nucletron B.V., Veenendaal, Niederlande), ab 2008 bis heute mit Hilfe von Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien) und ab 2007 bis heute mit Hilfe von Tomotherapie (Accuray, Sunnyvale, Kalifornien) geplant. Je nachdem, in welchem Jahr die Patienten bestrahlt wurden, wurde das jeweilige gerade in der Klinik im Gebrauch befindliche Planungssystem benutzt. Dabei sind die Planungssysteme folgendermaßen häufig für das Planungsvolumen und damit für die Bestrahlungsserie 1a in diesen Jahren benutzt worden: 41,8% Helax, 39,3% OncentraMasterPlan (OTP), 12,3% Eclipse und 6,6% Tomotherapie. Dabei wurden in der Regel die verschiedenen Boostvolumina an denselben Planungssystemen berechnet.

#### 2.3.6 Bestrahlungsgeräte

Ebenfalls waren im diesem Zeitraum unterschiedliche Bestrahlungsgeräte in der Klinik für Strahlentherapie im Gebrauch: Bis 2006 wurde am Siemens KD-1 Linearbeschleuniger (Siemens, Erlangen, Deutschland), bis 2007 am Siemens MX-2 Linearbeschleuniger (Siemens, Erlangen, Deutschland), bis 2009 am Siemens Mevatron KD-2 (Siemens, Erlangen, Deutschland), ab 2006 bis heute am Siemens Oncor Gerät (Siemens, Erlangen, Deutschland), ab 2007 bis heute am Tomotherapiegerät (Accuray, Sunnyvale, Kalifornien) und ab 2008 bis heute am Varian Clinac Gerät (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien). Dabei wurden die einzelnen Bestrahlungsgeräte folgendermaßen häufig in den Jahren 2001 bis 2009 benutzt: mit 19,7% der Siemens KD-1 Linearbeschleuniger, mit 0,8% der Siemens MX-2 Linearbeschleuniger, mit 37,7 % der Linearbeschleuniger Siemens MEVATRON KD-2, mit 23,0% das Siemens Oncor Gerät, mit 6,6% das Accuray Tomotherapiegerät und mit 12,3% das Varian Clinac Gerät. In der Regel wurden, falls vorhanden, die Boostpläne an denselben Bestrahlungsgeräten durchgeführt.

### 2.3.7 Bestrahlungstechnik

Ein Großteil der Patienten (n=122) wurde 3-dimensional konformal bestrahlt, wobei die Bestrahlungsfelder individuell auf Basis einer 3D-Computertomographie an das jeweilige klinische Zielvolumen mit Hilfe der beschleunigerseitig vorhandenen Blenden des Multileafkollimators (MLC) angepasst wurden.

Beim Hauptplan waren die Bestrahlungstechniken folgendermaßen verteilt:

Tabelle 11: Bestrahlungstechnik - Hauptplan

Bestrahlungstechnik	Häufigkeit [%]
3-Felder-Box	2,5
6-Felder-Box	4,1
4-Felder-Box	53,3
10-Felder-Box	1,6
5-Felder-Box	23,7
7-Felder-Box	1,6
Tomotherapie	6,6
IMRT	4,9
8-Felder-Box	0,8
9-Felder-Box	0,8
Gesamt	100

4 Patienten, bei denen die Tomotherapie angewandt wurde, erhielten zusätzlich während der Hauptbestrahlung einen simultan-integrierten Boost, das heißt dass während der Bestrahlung des klinischen Zielvolumens das makroskopische Tumolvolumen hier das Prostatakarzinom mit einer erhöhten Einzeldosis bestrahlt wurde.

Beim Boostplan 1 waren die Bestrahlungstechniken folgendermaßen verteilt:

Tabelle 12: Bestrahlungstechnik - Boostplan 1

Bestrahlungstechnik	Häufigkeit [%]
6-Felder-Box	2,5
4-Felder-Box	10,7
5-Felder-Box	71,3
7-Felder-Box	1,6
Tomotherapie	7,4
IMRT	1,6
8-Felder-Box	1,6
9-Felder-Box	1,6
Gesamt	98,4
Fehlend (kein Boostplan vorhanden)	1,6

Zur Bestrahlung nach Hauptplan, bei welchem es sich vor allem um Prostataloge bzw. Prostata und Samenblasenbasis mit pelvinen Lymphabflusswegen handelte, wurden vor allem eine 4-Felder-Box und eine 5-Felder-Box angewendet. Beim Boostplan 1, wobei

das klinische Zielvolumen vor allem aus Prostata bzw. Prostataloge bestand, wurde zum Großteil nach der 5-Felder-Box bestrahlt.

### 2.3.8 Rektumballon

Ein Rektumballon wird angewandt bei definitiver, primärer Strahlentherapie der Prostata um eine Reduktion der Eigenbeweglichkeit der Prostata und eine bessere Schonung der Rektumhinterwand zu erreichen. Bei 48 von 55 primär bestrahlten Patienten wurde ein Rektumballon eingebracht.

### 2.3.9 Lymphknotenstationen

Im vorliegenden Patientengut finden sich sowohl Patienten mit in der Bildgebung nachgewiesenen makroskopischen Lymphknotenbefall als auch mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall. Die prozentuale Verteilung der makroskopisch vorliegenden Lymphknotenmetastasen bezogen auf Patienten mit makroskopisch sichtbaren Lymphknotenbefall in der Bildgebung vor Bestrahlung (n=30) sah dabei, wie folgt aus (bei multiplen Lymphknotenbefall Mehrfachnennung möglich):

Tabelle 13: Befallene Lymphknotenstationen bei Patienten mit Lymphknotenbefall (n=30)

Befallene Lymphknotenstationen [%]:	
A.iliaca communis	56,7
A.iliaca interna	100
A.iliaca externa	80
Fossa obturatoria	23,3
Praesakral	6,7
Pararektal	23,3
Inguinal	6,7
Paraaortal	30,0

Alle zur Studie gehörenden Patienten (n=122) haben eine Bestrahlung der Lymphbahnen erhalten. Dabei sind die einzelnen Lymphknotenstationen mit folgender Häufigkeit (Mehrfachnennung möglich) eingeschlossen worden:

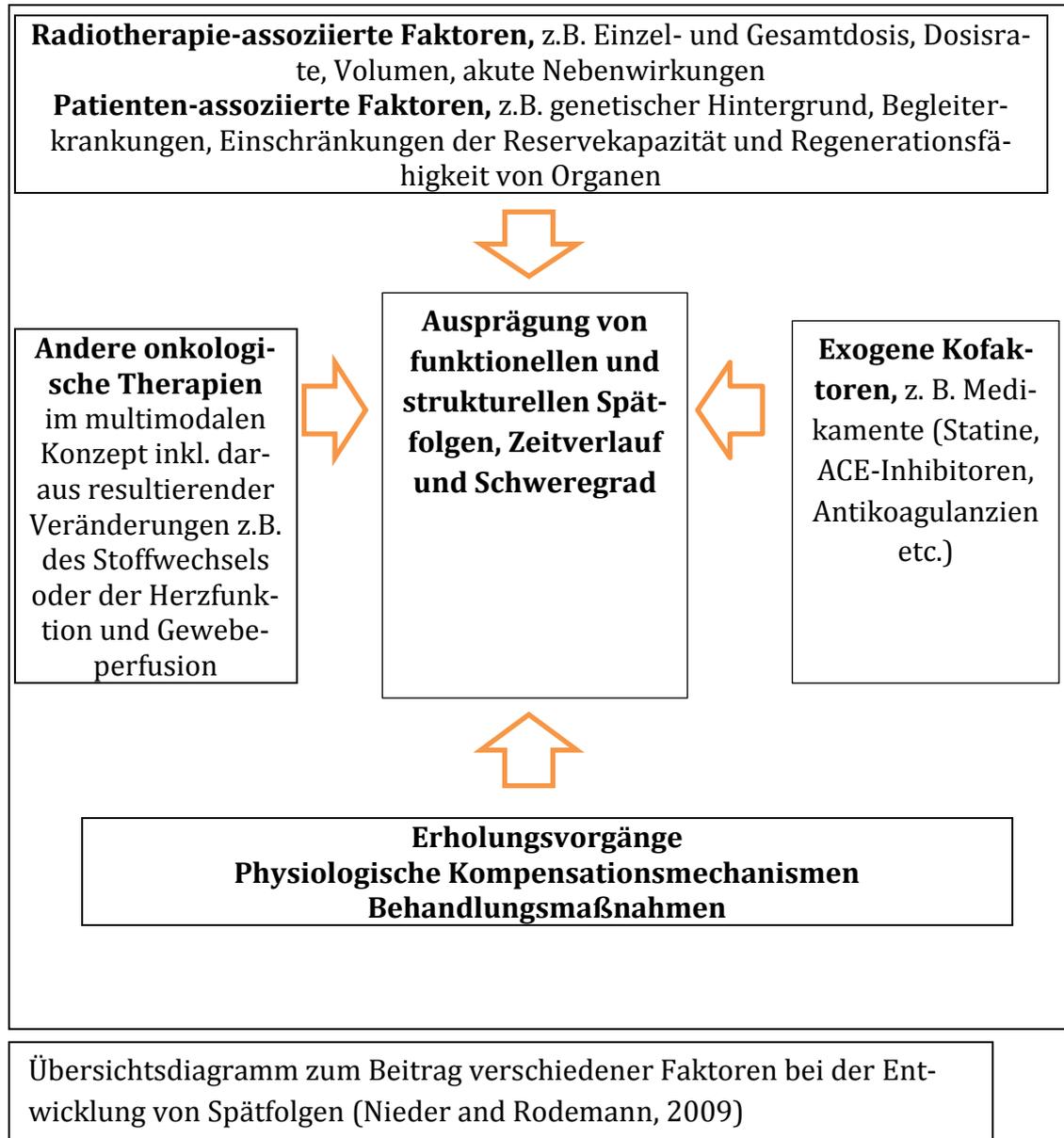
Tabelle 14: Bestrahlte Lymphknotenstationen bei allen Patienten (n=122)

Bestrahlte Lymphknotenstationen [%]:	
A.iliaca communis	29,5
A.iliaca interna	92,6
A.iliaca externa (proximaler Anteil)	73,0
Fossa obturatoria	69,7
Praesakral	47,5
Pararektal (kaudal, ventral, im Bereich der Prostataloge)	85,2
Inguinal	2,5
Paraaortal bis LWK	8,2

## 2.4 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Die strahleninduzierten Gewebe- und Organveränderungen werden willkürlich in früh ( $\leq 90$  Tage) und spät auftretende ( $> 90$  Tage) Nebenwirkungen nach Behandlungsbeginn eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der akuten und chronischen Strahlenschäden, den Parametern der Strahlentherapie und den patientenassoziierten Risikofaktoren besteht. (Nieder and Rodemann, 2009)

Abbildung 8: Übersichtsdiagramm zur Entwicklung von Spätfolgen



Um den Zustand vor Strahlentherapie und das Auftreten von akuten und chronischen Nebenwirkungen zu dokumentieren, wird der Patient in der Klinik für Strahlentherapie mit Hilfe von folgendem Bogen vor, während und nach Bestrahlung regelmäßig befragt.

Abbildung 9: Prostata-Fragebogen



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

Patientenetikett

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

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

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

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

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

**Endoskopie:** wann: \_\_\_\_\_ bei (Dr.): \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Aktuelle PSA-Werte**

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

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

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

BYST\_E00230

MST074\_101020

Bogen in der Klinik für Strahlentherapie zur Dokumentation der Nebenwirkungen bei Patienten mit Radiotherapie der Prostata

Zur Dokumentation der akuten Nebenwirkungen wurde bei Erstellung der Prostata-IV-Datenbank in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum der „Common Toxicity Criteria Score“ (CTC-Score) des „Cancer Therapy Evaluation Program“(CTEP) des „National Cancer Institute“ (NCI) verwendet (National Cancer Institute), und zur Dokumentation der chronischen Nebenwirkungen das „RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema“ der „Radiation Therapy Oncology Group“ und der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)). Generell werden alle Nebenwirkungen nach folgenden fünf Toxizitätskriterien definiert.

### Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC

Tabelle 15: Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC

<b>Grad</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>0</b>	keine
<b>1</b>	gering, leicht
<b>2</b>	mäßig, deutlich
<b>3</b>	stark, ausgeprägt
<b>4</b>	lebensbedrohlich oder mit Behinderung verbunden
<b>5</b>	Nebenwirkung mit tödlichen Ausgang

Dabei wurden diese beiden Klassifikationssysteme für die Prostata-IV-Datenbank zum Teil verändert und wurden folgendermaßen für die vorliegende Arbeit verwendet.

## 2.4.1 Graduierung akuter und chronischer urogenitaler Nebenwirkungen

### 2.4.1.1 Hämaturie (Thamm, 2006)

Tabelle 16: Hämaturie

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	Mikrohämaturie	Mikrohämaturie	(wird nur bei Urinstatus diagnostiziert)
2	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	Intermittierende Makrohämaturie	spontan sistierende Makrohämaturie als seltenes Ereignis; mit oder ohne Gerinnsel; seltene Therapie (auch Blasenspülung)
3	Makrohämaturie mit Gerinnsel, Blasenspülung nötig	Persistierende Makrohämaturie mit Bluttransfusionen oder artifizieller Harnableitung	dauernd therapiepflichtige Makrohämaturie (Blasenspülung, Cystoskopie, Spülkatheter, selten Transfusionen, hyperbarer Sauerstoff)
4	transfusionsbedürftige Blutung, Zystektomie nötig	hämorrhagische Zystitis, Bluttransfusion, Zystektomie	bedrohliche Makrohämaturie mit intensiver Therapie (häufige Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Operationen, hyperbarer Sauerstoff, Zystektomie bei hämorrhagischer Zystitis)

### 2.4.1.2 Harninkontinenz (Thamm, 2006)

Tabelle 17: Harninkontinenz

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	(nicht gelistet)	keine
1	Stressinkontinenz (Niesen, Lachen)	}	(nicht definiert)
2	spontan, aber Kontrolle möglich		
3	unkontrollierter Abgang (ohne Fistel)		Zusammenschluss zu Grad 2: Stressinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln, ≤ 2 Vorlagen
4	(nicht definiert)		unkontrollierter Abgang (Windeln, > 2 Vorlagen, Kondomurinal etc.) (nicht definiert)

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

### 2.4.1.3 Harnverhalt/-röhrenstenose (Thamm, 2006)

Tabelle 18: Harnverhalt/-röhrenstenose

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	kein(e)		kein(e)
1	Restharn > 100cm <sup>3</sup> , gelegentlich Dysurie	(nicht gelistet)	abgeschwächter Harnstrahl
2	Katheter immer zu Entleerung nötig		Katheter gelegentlich oder immer nötig
3	OP (TURP, Bougierung) nötig		OP (TURP, Bougierung, Kerbung)
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

### 2.4.1.4 Nykturie (Thamm, 2006)

Tabelle 19: Nykturie

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

### 2.4.1.5 Pollakisurie (Thamm, 2006)

Tabelle 20: Pollakisurie

Grad	Akut (CTC, vermehrter Harndrang)	Chronisch (RTOG/EORTC, Urogenital und Blase)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	normal	keine	bis 5x/Tag, bis 4-stündlich
1	gering, vermehrter oder nächtlicher Harndrang, ≤ 2x des Normalen	nicht explizit gelistet	Gering, 6-8x/Tag, 2-3-stündlich
2	mäßig vermehrter Harndrang, > 2x des Normalen, < 1x/Stunde	deutliche Pollakisurie (> 6x/Tag, < 1x/Stunde)	Mäßig, 9-11x/Tag, bis 2-stündlich
3	stark vermehrter Harndrang, mit Urgesymptomatik, > 1x/Stunde, Katheterisierung notwendig	massive Pollakisurie (> 1x/Stunde)	massiv, > 12x/Tag, ~1x/Stunde, Katheter notwendig
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

In den Patientenakten wird das Ausmaß einer Pollakisurie entweder als „leicht“, „mittel“ oder „stark“ oder als Miktionsfrequenz angegeben. Aufgrund von subjektiver Einschät-

zung ist die erste Einteilung relativ ungenau, daher wird die Graduierung durch eine numerische Skalierung präzisiert. (Thamm, 2006)

#### 2.4.1.6 Algurie (Thamm, 2006)

Tabelle 21: Algurie

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie	(nicht explizit gelistet)	„gelegentlich“ oder geringe Schmerzen, keine Therapie
2	mäßige Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente kontrollierbar	deutliche Dysurie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Analgetika, Spasmolytika) kontrollierbar
3	starke Schmerzen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	massive Dysurie, starke Analgetika, Spasmolytika	starke Schmerzen, trotz Medikation Schmerzpersistenz
4	(nicht definiert)	(nicht definiert)	(nicht definiert)

#### 2.4.1.7 Harndrang („Urge“)

Außerdem wird mit dem Dokumentationsbogen Prostata Harndrang („Urge“) dokumentiert. Dieser ist in der Prostata-IV-Datenbank folgendermaßen kodiert.

Tabelle 22: Harndrang („Urge“)

Grad	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine
1	Harn kann minutenlang gehalten werden
2	Harn kann nur sekundenlang gehalten werden
3	unkontrollierter Abgang
4	(nicht definiert)

#### 2.4.2 Graduierung akuter und chronischer intestinaler Nebenwirkungen

Die intestinalen Nebenwirkungen wurden ebenfalls nach CTEP (CTC) und RTOG/EORTC graduiert und entsprechend der Anpassung für die Prostata-IV-Datenbank in der vorliegenden Arbeit verwendet. Unter den Symptomen einer durch die Bestrahlung hervorgerufenen Proktitis versteht man Beschwerden, wie Darmblutung, häufiger Stuhldrang, Schmerzen im Rektum- oder Analbereich, Tenesmen, sowie eitrig oder schleimige Sekretion. Da Darmblutung, Stuhlfrequenz und Stuhlinkontinenz meist genau in den Patientenakten dokumentiert werden, sind sie getrennt von den „Weiteren proktitischen Beschwerden“ erfasst. (Thamm, 2006)

### 2.4.2.1 Perianaler Blutabgang (Thamm, 2006)

Tabelle 23: Perianaler Blutabgang

Grad	Akut (CTC, in Anlehnung an Hämaturie)	Chronisch (RTOG/EORTC, unteres Abdomen und Becken)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine	keine	keine
1	Hämocult +	Blut im Stuhl („leicht“)	
2	makroskopisch sichtbar	Blut im Stuhl („deutlich“)	makroskopisch sichtbar
3	lokale Therapiepflicht	Massive Diarrhoe mit Blut, operationsbedürftige Darmobstruktion/Blut im Stuhl, OP	stark: wiederholte Laserkoagulation (> 2x), lokale Umstechung, Transfusionen
4	transfusionsbedürftige Blutung, OP	(nicht explizit gelistet)	lebensbedrohliche Blutung, OP (Anus praeter)

Dabei wird jede Art von rektalem Blutabgang als radiogene Nebenwirkung angesehen, außer der radiogene Ursprung kann mittels Rektoskopie oder Koloskopie ausgeschlossen werden (z.B. hämorrhoidale Blutung, Hämorrhoidensklerosierung oder Zustand nach Polypektomie).

### 2.4.2.2 Stuhlfrequenz (Thamm, 2006)

Tabelle 24: Stuhlfrequenz

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC, unteres Abdomen und Becken)	Anwendungsorientierte Einteilung
0	keine	keine	
1	gering vermehrt (2-3 Stühle am Tag)	leichte Diarrhoe (< 5x/Tag)	
2	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle am Tag, nächtliche Stühle)	Deutliche Diarrhoe (> 5x/Tag)	(entsprechend den Vorgaben von CTC/RTOG)
3	stark vermehrt (7-9 Stühle am Tag, Inkontinenz)	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut	
4	> 10 Stühle am Tag, blutige Diarrhoe		

### 2.4.2.3 Weitere proktitische Beschwerden (Thamm, 2006)

Tabelle 25: Weitere proktitische Beschwerden

Grad	Akut (CTC) Soweit nicht unter Darmblutung, Stuhlfrequenz Stuhlinkontinenz erwähnt	Chronisch (RTOG/EORTC, chronische Strahlenreaktion Abdomen, Becken, sowie Anlehnung an Blase)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0		keine	keine
1		Schleim und Blut im Stuhl, vereinzelte Tele- angiektasien	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch: vereinzelt Teleangi- ektasien, etwas Schleim
2	mäßige Krämpfe, Schmerzen ohne Medi- kamentenbedarf	starker Blut- und Schleimabgang, großflä- chige Teleangiektasien	mäßige Proktitisbeschwerden (> 2x/Tag Schleim), Therapeutika (Scheriproct, Buscopan, etc., kei- ne Analgetika), chronisch groß- flächige Teleangiektasien
3	starke Krämpfe, Schmerzen mit Medi- kamentenbedarf	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut, Laser- koagulation, medikamen- töse Therapie	starke Proktitisbeschwerden, Therapeutika (auch Analgetika WHO 1)
4		Darmnekrose, Perforati- on, Fistel, OP, medika- mentöse Therapie	Verschluss/Perforation/Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stati- onärer Aufenthalt, ständiger un- kontrollierter Schleimabgang, Anus praeter, Analgetika (WHO 2-3)

Der Begriff „weitere proktitische Beschwerden“ umfasst alle Symptome, die auf eine radiogene Proktitis hinweisend sind und nicht eingeteilt werden können unter perianaler Blutabgang, Stuhlfrequenz und Stuhlinkontinenz. Dazu gehören Beschwerden Schmerzen, Krämpfe und Blähungen und Beschreibungen in den Patientenakten wie „leichte proktitische Beschwerden“ oder „mäßige Proktitis“.

### 2.4.2.4 Stuhlinkontinenz (Thamm, 2006)

Tabelle 26: Stuhlinkontinenz

Grad	Akut (CTC, in Anleh- nung an Harninkonti- nenz)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine		keine
1	Stressinkontinenz		(nicht definiert)
2	spontan, Kontrolle mög- lich	(nicht gelistet)	Stressinkontinenz, Dranginkonti- nenz, Stuhlverschmierung
3	unkontrolliert		unkontrolliert
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Bei retrospektiver Auswertung konnte ein Grad 1 für die Stuhlinkontinenz nicht definiert werden, weil genaue Angaben hierzu aus den Krankenakten meist nicht ermittelbar waren.

#### 2.4.2.5 Stuhldrang („Urge“)

Ebenso wird mit dem Dokumentationsbogen Prostata Stuhldrang („Urge“) dokumentiert. Dieser ist in der Prostata-IV-Datenbank folgendermaßen kodiert.

Tabelle 27: Stuhldrang ("Urge")

Grad	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	keine
1	Minutenbereich
2	Sekundenbereich, imperativer Drang
3	unkontrollierter Abgang
4	(nicht definiert)

#### 2.4.3 Graduierung sonstiger Nebenwirkungen nach CTEP (CTC) und RTOG, sowie deren Anpassung an die Prostata-IV-Datenbank

##### 2.4.3.1 Impotenz (Thamm, 2006)

Tabelle 28: Impotenz

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC)	Anwendungsorientierte Einteilung (identisch für akut und chronisch)
0	normal		keine
1	Erektion gestört, Verkehr möglich		Erektion beeinträchtigt, Verkehr möglich
2	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich	(nicht gelistet)	Erektion beeinträchtigt, Verkehr nicht möglich
3	keine Erektion und Verkehr möglich		keine Erektion, kein Verkehr
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

### 2.4.3.2 Hauttoxizität (Thamm, 2006)

Tabelle 29: Hauttoxizität

Grad	Akut (CTC)	Chronisch (RTOG/EORTC, Haut/Unterhaut)	Anwendungsorientierte Einteilung
0	keine	keine	
1	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierter Schweiß	leichte Atrophie, Fibrose, Pigmentveränderungen, geringer Haarverlust	
2	mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolysen (< 50% des Bestrahlungsfeldes), mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig	mäßige Atrophie, Fibrose, Teleangiektasien, völliger Haarverlust	(entsprechend den Vorgaben von CTC/RTOG)
3	ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolysen (> 50% des Bestrahlungsfeldes), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	ausgeprägte Atrophie, Fibrose, Kontraktur, Teleangiektasien, dermatologische Behandlung	
4	tiefe Ulzera, Hämorrhagie der Nekrose, OP nötig	ausgedehnte konfluierende Nekrose, tiefe Ulzeration, massive Blutungen, intensive dermatologische Behandlung	

### 2.4.4 Schwierigkeiten bei der Erfassung der Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der urogenitalen und intestinalen Nebenwirkungen ergaben sich folgende Probleme. Zum einen können die Nebenwirkungen nur so gut erhoben werden, wie gut sie in der Akte dokumentiert worden sind. Zum anderen muss gerade bei Patienten mit Prostatakarzinom, die meist im höheren Alter anzutreffen sind mit dem Vorliegen einer Pollakisurie, einer Impotenz, einer Harninkontinenz und eines Harnverhalts aufgrund des fortgeschrittenen Alters und häufiger werdender Komorbiditäten (z.B. Angiopathien, Diabetes mellitus, Hypertonus) gerechnet werden, die dann natürlich nicht der Strahlentherapie angelastet werden dürfen. Genauso muss differenziert werden gegenüber Nebenwirkungen, die der Patient erlitten hat aufgrund von anderen Therapien, wie der radikalen Prostatovesikulektomie oder der Hormontherapie. Diesem Problem wird begegnet, indem bei jedem Patienten vor Bestrahlung bei Prostatakarzinom ein Status bezüglich der Miktion, der Defäkation und der Potenz erhoben wird. Bei der retrospektiven Erhebung des Status vor Bestrahlung, der akuten und der chronischen Nebenwirkungen und der prospektiven, telefonischen Befragung der Patienten bezüglich der chronischen Nebenwirkungen wurden dabei folgende Regeln beachtet:

- Jedes Symptom wird nach der höchsten Ausprägung zu einem bestimmten Zeitpunkt graduiert.
- Dabei gelten für die Graduierung der Nebenwirkungsausprägung vor Bestrahlung und im akuten wie auch chronischen Zustand die gleichen Kriterien.
- Liegt bei einem Patienten z.B. eine Nykturie Grad 2 vor Bestrahlung vor und ändert sich an diesem Zustand im akuten und chronischen Zeitraum nichts, so wurde für den akuten und chronischen Zeitraum eine Nykturie Grad 0 erhoben, da diese Nebenwirkung bereits vor Strahlentherapie bestand.
- Liegt bei einem Patienten hingegen z.B. eine Nykturie Grad 2 vor Bestrahlung vor und verschlechtert sich die Nykturie im akuten und chronischen Zeitraum auf eine Nykturie Grad 3, so wurde für den akuten und chronischen Zeitraum eine Nykturie Grad 3 erhoben, um dem vollen Ausmaß der Nykturie gerecht zu werden.
- Da die chronischen Nebenwirkungen sich im Laufe der Zeit nach der Bestrahlung meist bessern, gibt es in der Prostata-IV-Datenbank mehrere vordefinierte Zeiträume (innerhalb von 12, 34, 56 und 78 Monaten nach Bestrahlungsende), um das jeweilige maximale Ausmaß der Nebenwirkung genau zu erheben.

## **2.5 Prostata-IV-Datenbank in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar**

Die vorliegende Arbeit ist mit Hilfe der Prostata-IV-Datenbank erstellt worden. Hierbei handelt es sich um eine Datenbank, welche von Dr. Reinhard Thamm, einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie aufgebaut worden ist und von ihm verwaltet wird. In dieser werden seit 1994 Patienten, die aufgrund ihres Prostatakarzinoms eine Bestrahlung erhalten haben auf einem Microsoft SQL-Server gespeichert. Fast alle wichtigen Parameter für die vorliegende Arbeit wie die persönlichen Patientendaten, die Stadieneinteilung, dem Therapieverlauf und -erfolg, den PSA-Verlauf, den Untersuchungen vor und nach Bestrahlung und den Nebenwirkungen sind manuell in diese Datenbank für jeden Patienten eingegeben worden. Die Auswertung der Bestrahlungspläne wie die der Dosis-Volumen-Histogramme, der Einzel- und Gesamtdosis, der bestrahlten Strukturen pro Bestrahlungsserie, der Planungssysteme, der Bestrahlungsgeräte, -energie und -technik, der Anwendung eines Rektumballons und der eines simultan integrierten Boost ist hingegen für jeden Patienten direkt in das „IBM SPSS Statistics 19“ Statistikprogramm eingegeben worden.

## 2.6 Statistische Auswertung

Nach Beendigung der Datenerhebung sind ebenfalls die Daten aus der Prostata-IV-Datenbank in das „IBM SPSS Statistics 19“ zur weiteren Auswertung transferiert worden. Neben der Auswertung akuter und chronischer Nebenwirkungen möchte die vorliegende Arbeit die Effektivität der Beckenbestrahlung untersuchen.

Die Effektivität ist hierbei bezüglich folgender Endpunkte beurteilt worden:

- Gesamtüberleben: Als Zielereignis werden hier alle Sterbefälle, tumorunabhängige und tumorabhängige gewertet.
- Tumorspezifisches Überleben: Als Zielereignis werden hier nur die tumorabhängigen Sterbefälle gewertet.
- Lokalrezidivfreies Intervall: Dies ist die Zeit bis zum klinischen Auftreten eines Lokalrezidivs.
- Metastasenfreies Intervall: Dies ist die Zeit bis zum klinischen Nachweis von ossären, lymphogenen, viszeralen und Fernmetastasen.
- Laborchemisch krankheitsfreies Intervall: Dies ist die Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Anstieges.

Die Kurven sind mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode (Kaplan and Meier, 1958) getrennt für jede der oben genannten sechs Patientengruppen analysiert worden.

Die Kurven für das Gesamt- und tumorspezifische Überleben sind dabei jeweils im Sinne einer kumulativen Überlebensfunktion dargestellt worden.

Die Kurven für das lokalrezidivfreie, metastasenfreie und laborchemisch krankheitsfreie Intervall ist als eine Eins-minus-Überlebensfunktion dargestellt worden, mit Hilfe dieser besser die zeitliche Zunahme der jeweils in den Kurven betrachteten Ereignissen gezeigt werden kann.

Für das Auftreten von akuten Nebenwirkungen sind lediglich die Häufigkeiten für die verschiedenen Grade der einzelnen Nebenwirkungen angegeben worden.

Die chronischen Nebenwirkungen sind zusätzlich zum einen anhand der Prävalenzen zu den verschiedenen Zeitpunkten ( $\leq 12$ ,  $\leq 34$ ,  $\leq 56$ ,  $\leq 78$  Monate) ausgewertet worden. Zum anderen ist das nebenwirkungsfreie Intervall wiederum als eine Eins-minus-Überlebensfunktion mit Hilfe von Kaplan-Meier analysiert worden. Weiterhin wurde durch eine Cox-Regression (Cox, 1972) untersucht, in wieweit Risikofaktoren, wie das Vorliegen eines makroskopisch gesicherten Lymphknotenbefalls vor Strahlentherapie und der damit verbundenen erhöhten Dosisapplikation auf die pelvinen Lymphbahnen oder wie die Applikation einer Gesamtdosis von  $\geq 70$ Gy für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich ist.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Effektivität

Die Effektivität in den oben definierten sechs verschiedenen Patientengruppen wurde zum einen anhand von Endpunkten wie dem Gesamt- und tumorspezifischen Überleben und wie dem lokalrezidivfreien und metastasenfrem Intervall untersucht. Zum anderen wurde sie anhand des PSA-Nadirs nach Bestrahlung und dem laborchemisch krankheitsfreien Intervall analysiert. Die Nachbeobachtungszeit lag insgesamt bei allen Patienten im Median bei 36 Monaten (im Mittel bei 39 Monaten; 3 – 92 Monate). In dieser Zeit verstarben 21 Patienten, davon 12 tumorabhängig und bei einem Patient, ist aufgrund fehlender Informationen keine Aussage diesbezüglich möglich. Kein Patient verstarb aufgrund von Nebenwirkungen der Radiotherapie.

Tabelle 30: Nachbeobachtungszeit

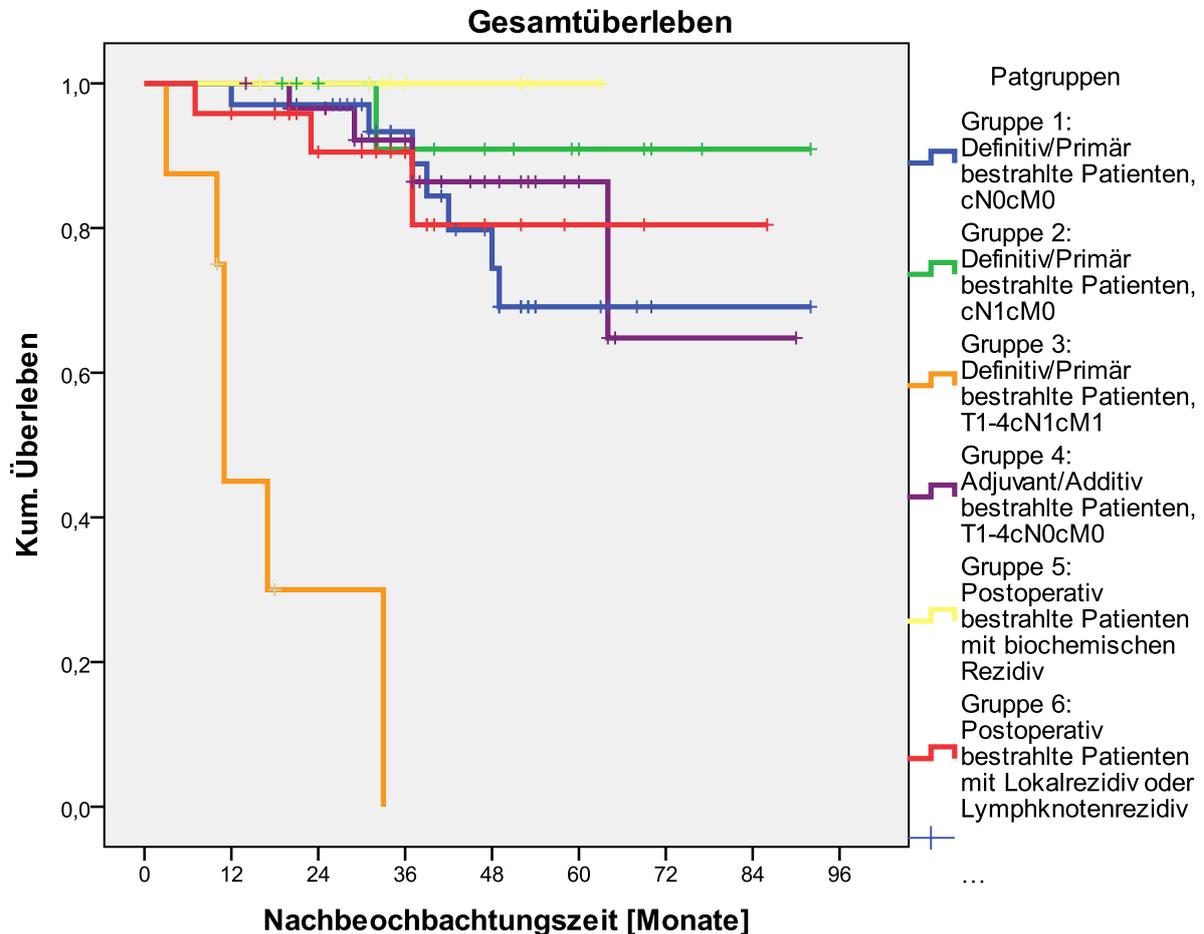
	Mittel/[Minimum;Maximum] [Monate]	Median [Monate]
<b>Gruppe 1 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=34)</b>	42 [12;92]	42
<b>Gruppe 2 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0) (n=15)</b>	47 [19;92]	40
<b>Gruppe 3 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1) (n=8)</b>	14 [3;33]	11
<b>Gruppe 4 (Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=31)</b>	39 [8;90]	37
<b>Gruppe 5 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischen Rezidiv, cN0cM0) (n=10)</b>	39 [16;63]	35
<b>Gruppe 6 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv Tx oder Lymphknotenrezidiv cN1) (n=24)</b>	36 [7;86]	36
<b>Gesamt (n=122)</b>	39 [3;92]	36

Die einzelnen Gruppen 1,2,4,5,6 haben jeweils im Median eine Nachbeobachtungszeit von um die 36 Monate. Allein die Gruppe 3 hat eine sehr viel kürzere Nachbeobachtungszeit. Diese hängt mit dem frühen tumorspezifischen Versterben der Patienten dieser Gruppe zusammen. 6 der 8 Patienten verstarben an ihrem Prostatakarzinom, im Median nach 11 und im Mittel nach 14 Monaten [3; 33]. Um eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erzielen, bezieht sich die Auswertung der Effektivität und Nebenwirkungen jeweils auf die für die Gesamtzahl der Patienten erhaltene mediane

Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Zusätzlich werden für die Gruppe 3 jeweils die Effektivität und die Nebenwirkungen nach 11 Monaten angegeben.

### 3.1.1 Gesamtüberleben

Abbildung 10: Gesamtüberleben



Für die Gruppe 1 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=34) gab es 7 dokumentierte Todesfälle. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug hier 93,3%. Das mediane Überleben konnte für die Gruppe 1 nicht erhoben werden.

Für die Gruppe 2 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0) (n= 15) gab es einen dokumentierten Todesfall. Die 3-Jahresüberlebensrate lag hier bei 90,9%. Das mediane Überleben konnte für die Gruppe 2 ebenfalls nicht erhoben werden.

Für die Gruppe 3 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1) (n=8) waren 6 Todesfälle dokumentiert. Die 11-Monatsüberlebensrate lag bei 55% und die 3-Jahresüberlebensrate bei 0%. Das mediane Überleben betrug  $11 \pm 1$  Monate.

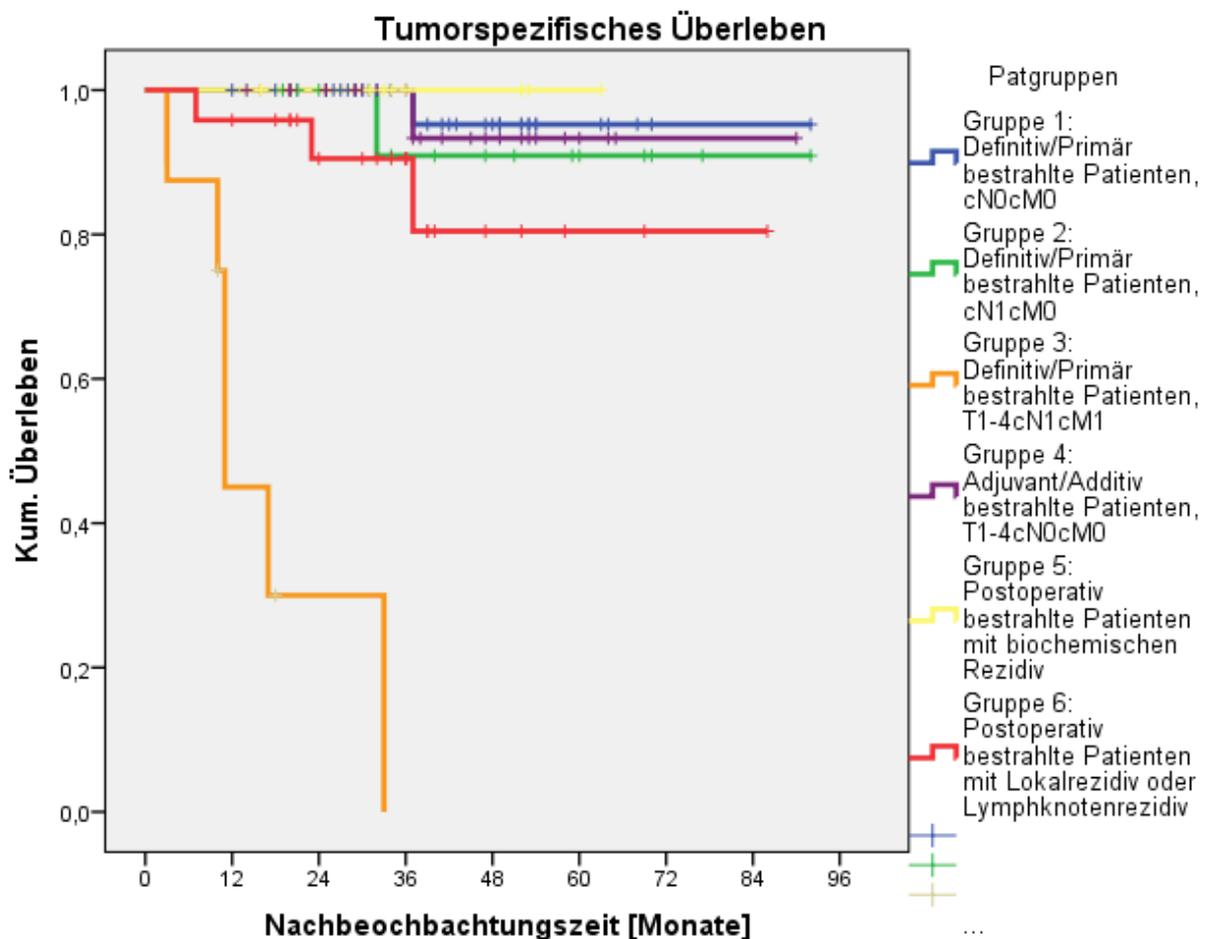
Für die Gruppe 4 (Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=31) waren 4 Todesfälle verzeichnet. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug hier 92,2%. Ein medianes Überleben war hier ebenfalls nicht zu erhalten.

Für die Gruppe 5 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischem Rezidiv, cN0cM0) (n=10) gab es keinen Todesfall in der Nachbeobachtungszeit. Daher waren alle Fälle zensiert und es ließ sich keine 3-Jahresüberlebensrate erheben.

Für die Gruppe 6 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv Tx oder Lymphknotenrezidiv cN1) (n=24) gab es 3 dokumentierte Ereignisse. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug hier 90,5%. Ein medianes Überleben war auch bei der Gruppe 6 nicht zu erheben.

### 3.1.2 Tumorspezifisches Überleben

Abbildung 11: Tumorspezifisches Überleben



Für die Gruppe 1 (n=34) gab es einen Patienten, der tumorabhängig am Prostatakarzinom verstarb. Nach 37 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 95,2%.

In der Gruppe 2 (n=15) verstarb ebenfalls nur ein Patient am Prostatakarzinom. Die Wahrscheinlichkeit, nach 37 Monaten noch am Leben gewesen zu sein, lag bei 90,9%.

In der Gruppe 3 (n=8) traten 6 tumorabhängige Todesfälle auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 11 Monaten lag bei 55% und die nach 37 Monaten bei 0%.

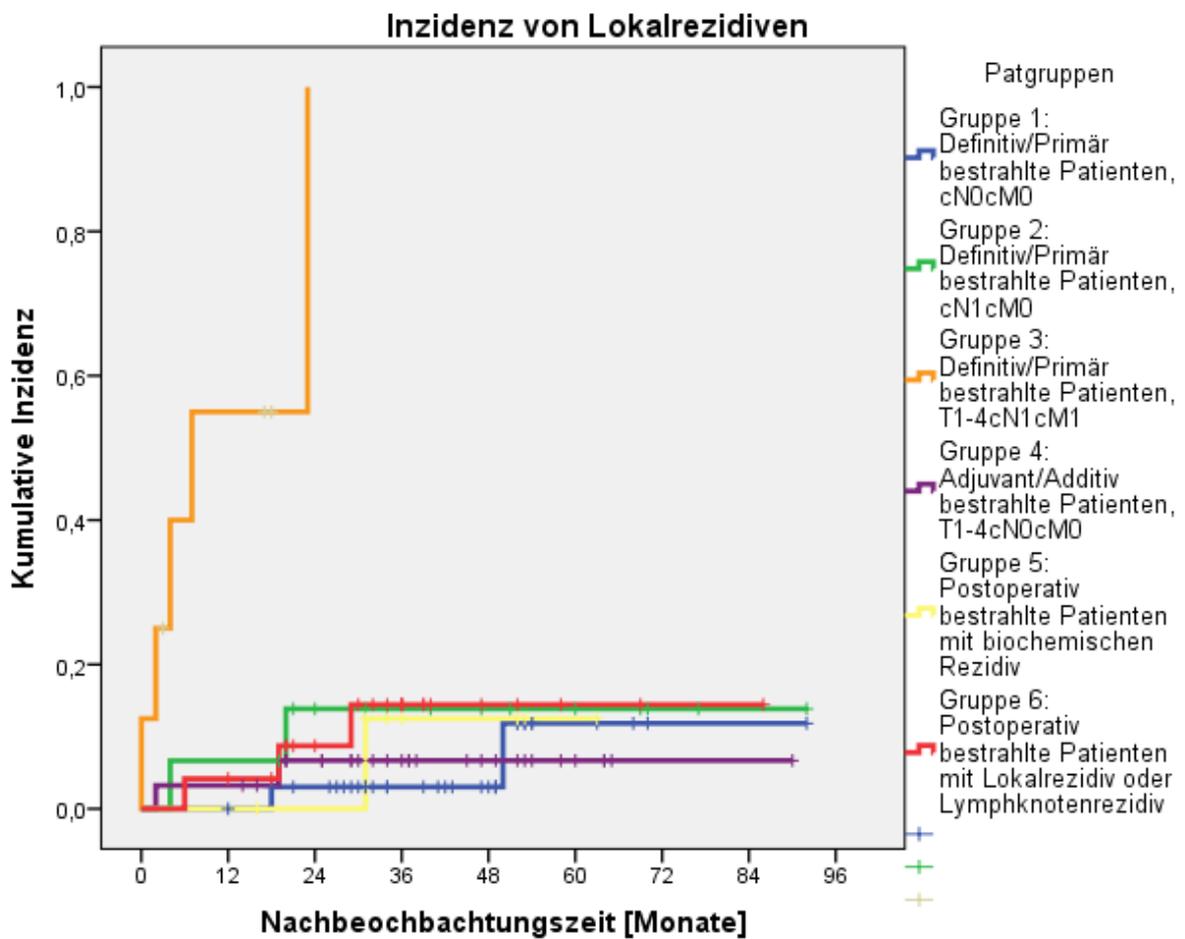
In der Gruppe 4 (n= 30) gab es ebenfalls nur einen tumorbedingten Todesfall. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 37 Monaten betrug 93,3%. Bei einem Patienten konnte nicht erhoben werden, ob er tumorabhängig verstorben ist.

In der Gruppe 5(n=10) gab es keinen Todesfall. Daher war es nicht möglich eine Überlebenswahrscheinlichkeit zu berechnen.

In der Gruppe 6 (n=24) gab es drei tumorabhängige Todesfälle. Nach 37 Monaten lag die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit bei 80,5%.

### 3.1.3 Inzidenz von Lokalrezidiven

Abbildung 12: Inzidenz von Lokalrezidiven



In der Gruppe 1 (n=34) gab es zwei Patienten, die ein Lokalrezidiv in der Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung entwickelten. Die Lokalrezidivrate nach 3 Jahren lag bei 3,0%. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs lag hier bei  $86 \pm 4$  Monaten.

In der Gruppe 2 (n=15) entwickelten ebenfalls zwei Patienten ein Lokalrezidiv im Bereich der Prostata in der Nachbeobachtungszeit. Hier lag die Lokalrezidivrate nach 3 Jahren bei 13,8%. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug hier  $81 \pm 7$  Monaten.

In der Gruppe 3 (n=8) trat bei 5 von 8 Patienten ein Lokalrezidiv auf. Die Lokalrezidivrate nach 11 Monaten lag bei 55% und die nach 3 Jahren lag bei 100%. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs belief sich auf  $12 \pm 4$  Monaten. Die mediane Zeitdauer bis zum Eintritt eines Lokalrezidivs betrug in dieser Gruppe  $7 \pm 4$  Monate.

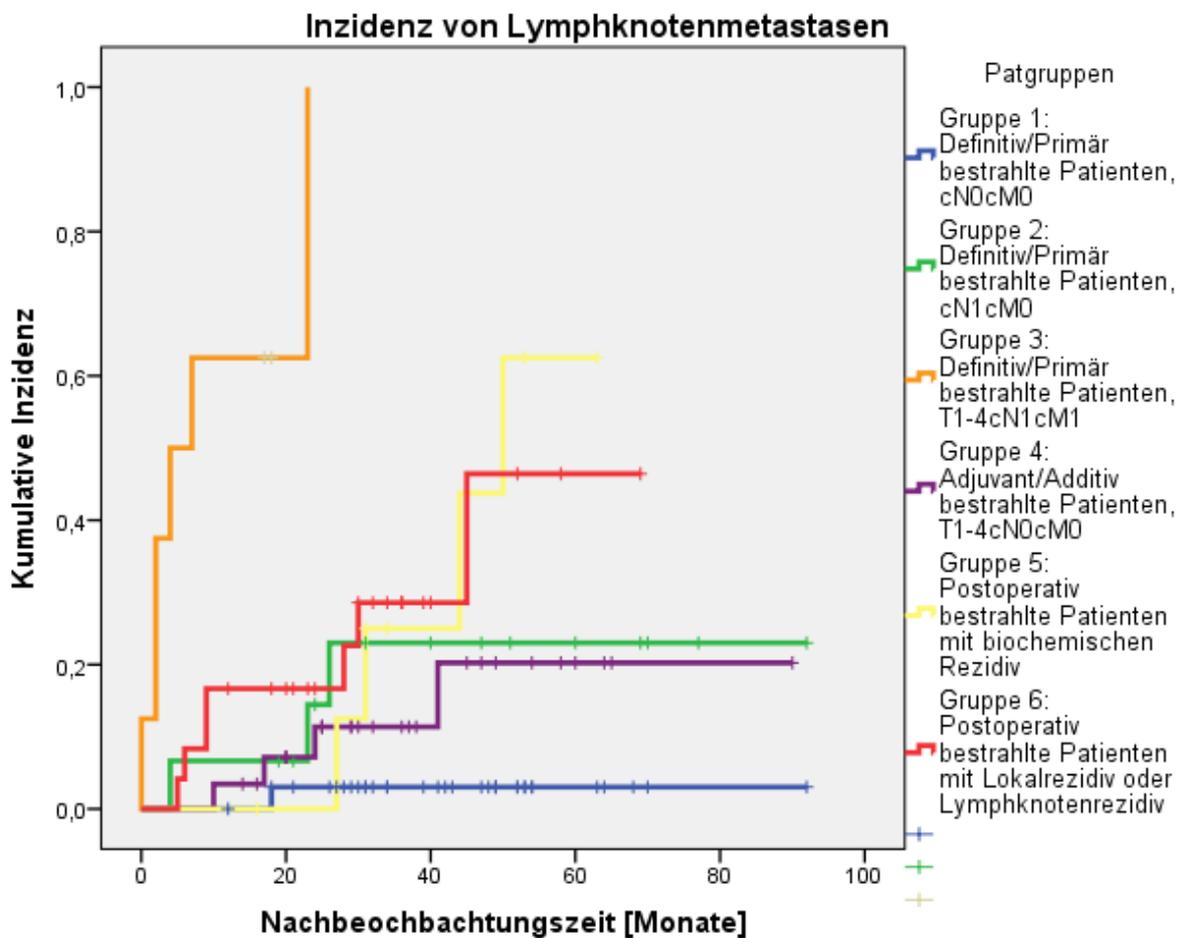
In der Gruppe 4 (n=31) war bei zwei Patienten in der Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung ein Lokalrezidiv zu verzeichnen. Die Lokalrezidivrate nach 36 Monaten lag hier bei 6,7%. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs belief sich auf  $84 \pm 4$  Monate.

In der Gruppe 5 (n=10) hatte ein Patient ein Lokalrezidiv. Die Lokalrezidivrate nach 3 Jahren bei 12,5%. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug  $59 \pm 4$  Monate.

In der Gruppe 6 (n=24) entwickelten 3 Patienten ein Lokalrezidiv. Die Lokalrezidivrate war 14,4%. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs lag bei  $81 \pm 3$  Monaten.

### 3.1.4 Inzidenz von Lymphknotenmetastasen

Abbildung 13: Inzidenz von Lymphknotenmetastasen



In der Gruppe 1 (n=34) war bei einem Patienten eine Metastasierung im Bereich der Lymphknoten dokumentiert. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 3 Jahren lag bei 3,0%.

In der Gruppe 2 (n=15) waren bei 3 Patienten Lymphknotenmetastasen zu erheben. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 3 Jahren lag bei 23,0%.

Die Gruppe 3 (n=8) hat 6 Patienten mit Metastasierung im Bereich der Lymphknoten. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 11 Monaten lag bei 62,5% und die nach 3 Jahren bei 100%.

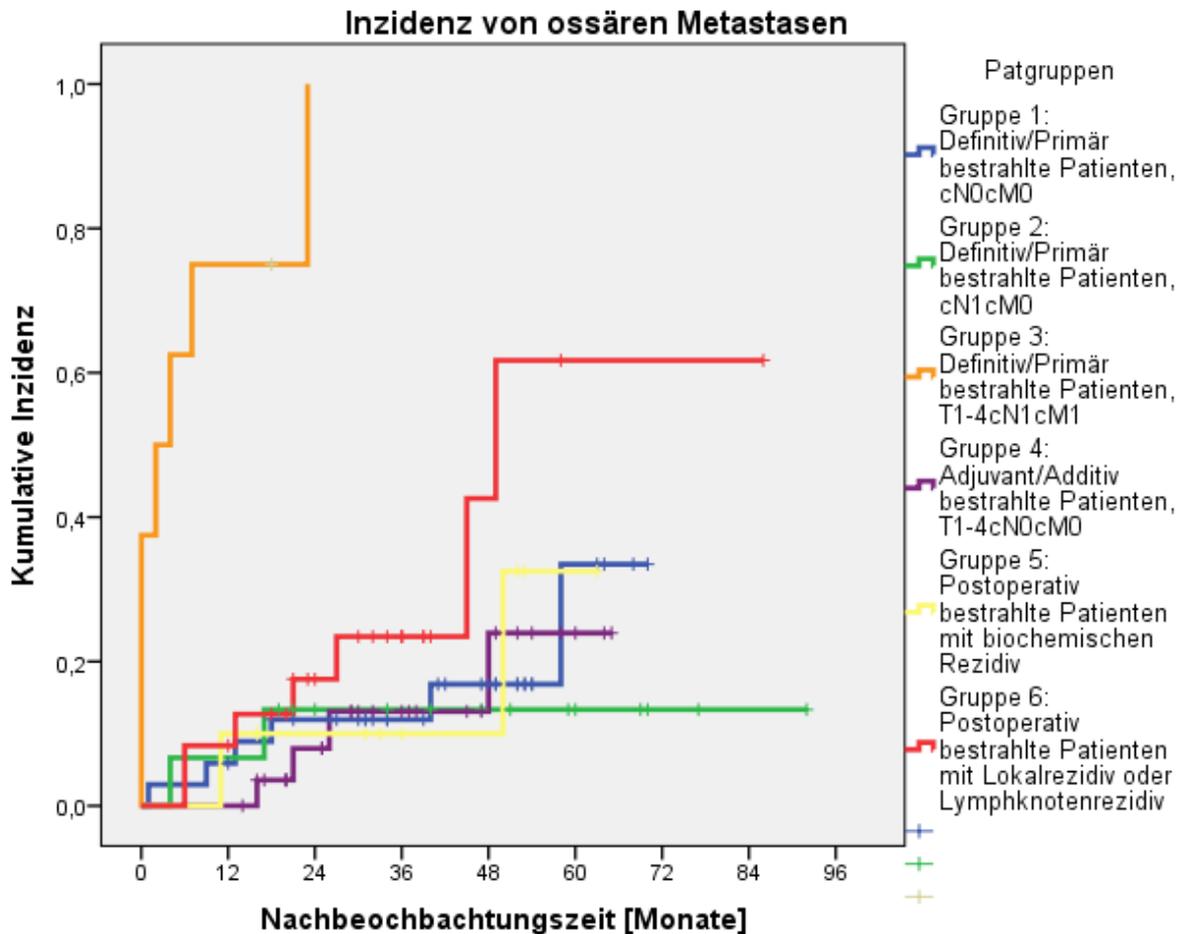
Die Gruppe 4 (n=29) hat 4 Patienten mit Lymphknotenmetastasierung. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 3 Jahren belief sich auf 11,4%. Bei zwei Patienten konnte nicht erhoben werden, ob sie Lymphknotenmetastasen im Verlauf nach Bestrahlung entwickelt haben.

In der Gruppe 5 (n= 10) fanden sich ebenfalls 4 Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 3 Jahren belief sich auf 25,0%.

In der Gruppe 6 (n=24) haben 7 Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelt. Die Rate für Lymphknotenbefall nach 3 Jahren lag bei 28,6%.

### 3.1.5 Inzidenz von ossären Metastasen

Abbildung 14: Inzidenz von ossären Metastasen



In der Gruppe 1 (n=34) gab es 6 Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit ossäre Metastasen entwickelten. Die Rate für ossäre Metastasen nach 3 Jahren lag bei 12,0%.

In der Gruppe 2 (n=15) waren es 3 Patienten, die nach Bestrahlungsende ossär metastasierten. Die Rate für ossäre Metastasen nach 3 Jahren belief sich auf 13,3%.

In der Gruppe 3 (n=8) fanden sich ebenfalls 7 von 8 Patienten, die nach Bestrahlungsende ossäre Metastasen entwickelten. Folglich lag die Rate für ossäre Metastasen nach 11 Monaten bei 75% und nach 3 Jahren bei 100%.

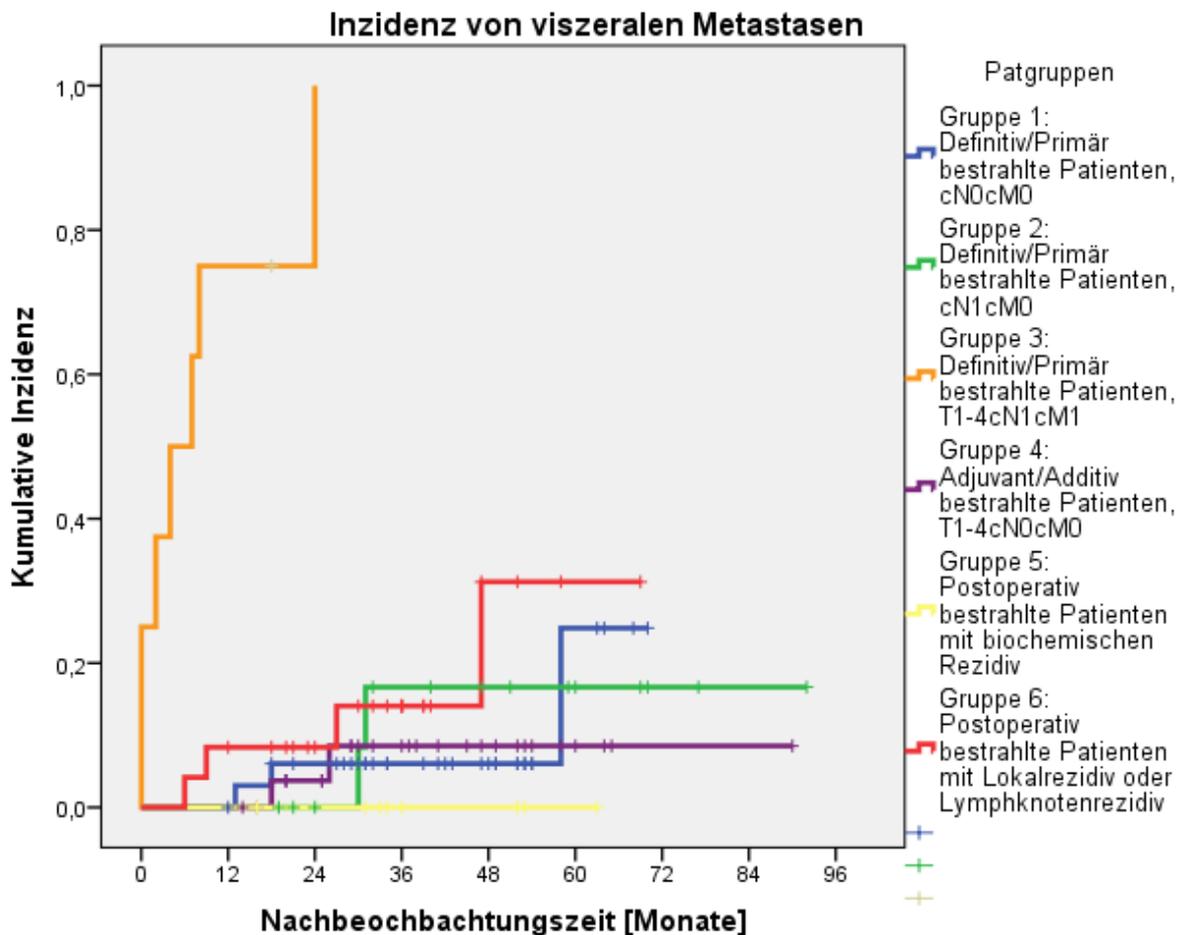
Die Gruppe 4 (n=29) wies 5 Patienten mit ossärer Metastasierung während der Nachbeobachtungszeit auf. Die Rate für ossäre Metastasen 3 Jahren betrug 13,1%. Bei zwei Patienten konnte nicht erhoben werden, ob sie im Verlauf nach Bestrahlung ossäre Metastasen entwickelten.

In der Gruppe 5 (n=10) entwickelten 2 von 10 Patienten Knochenmetastasen. Die Rate für ossäre Metastasen nach 3 Jahren lag bei 10,0%.

Die Gruppe 6 (n=24) enthält 8 von 24 Patienten, die nach Bestrahlungsende ossär metastasierten. Die Rate für ossäre Metastasen nach 3 Jahren lag nach Kaplan Meier bei 23,4%.

### 3.1.6 Inzidenz von viszeralen Metastasen

Abbildung 15: Inzidenz von viszeralen Metastasen



Insgesamt gab es 18 Patienten, bei denen viszerale Metastasen nach Bestrahlungsende dokumentiert worden sind. Lungenmetastasen traten mit 50% auf, Lebermetastasen mit 28%, nicht-regionale Lymphknotenmetastasen mit 22% und ZNS-Metastasen mit 17% auf, wobei einige der 18 Patienten gleichzeitig Metastasen in unterschiedlichen Organen aufwiesen.

In der Gruppe 1 (n=34) ließen sich 3 Patienten mit viszeralen Metastasen finden. Hier betrug die Rate für viszerale Metastasen nach 3 Jahren 6,1%.

In der Gruppe 2 (n=15) haben 2 der 15 Patienten viszerale Metastasen in der Nachbeobachtungszeit entwickelt. Hier belief sich die Rate für viszerale Metastasen nach 3 Jahren auf 16,7%.

In der Gruppe 3 (n=8) haben 7 der 8 Patienten viszerale Metastasen im Verlauf nach Bestrahlungsende aufgewiesen. In dieser Gruppe war die Rate für viszerale Metastasen nach 11 Monaten 75% und nach 3 Jahren 100%.

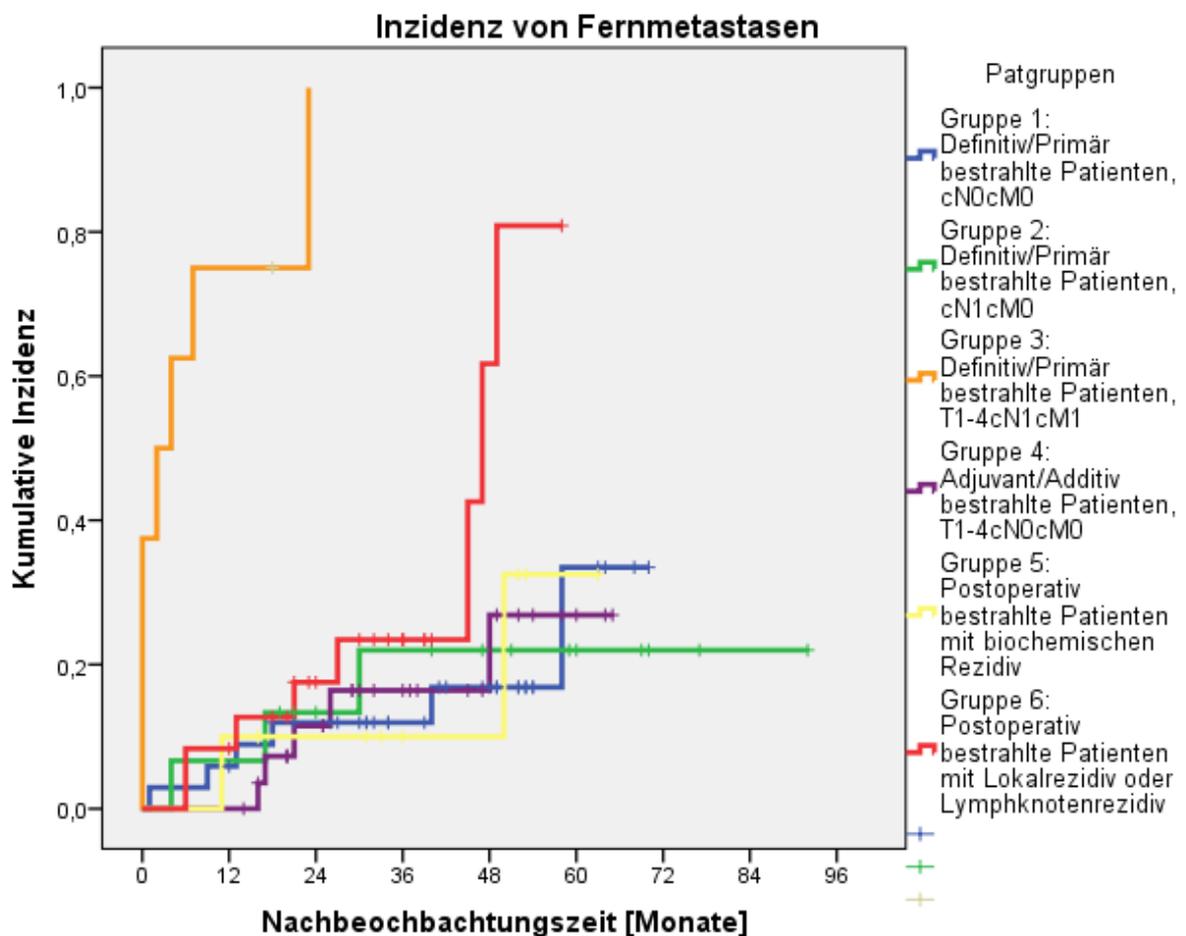
In der Gruppe 4 (n=29) fanden sich 2 Patienten mit viszeralen Metastasen. Hier war die Rate für viszerale Metastasen nach 3 Jahren 8,5%. Bei zwei Patienten konnte nicht erhoben werden, ob sie viszerale Metastasen entwickelten.

In der Gruppe 5 (n=10) gab es keinen Patienten, der in der Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlungsende viszerale Metastasen aufwies. Daher war es nicht möglich das viszeral metastasenfremde Intervall nach Kaplan-Meier zu berechnen.

In der Gruppe 6 (n=24) haben 4 der 24 Patienten viszerale Metastasen im Beobachtungszeitraum aufgewiesen. Die Rate für viszerale Metastasen nach 3 Jahren betrug 14,1%.

### 3.1.7 Inzidenz von Fernmetastasen

Abbildung 16: Inzidenz von Fernmetastasen



Unter dem Begriff Fernmetastasen versteht man in der vorliegenden Arbeit das Auftreten von viszeralen und/oder ossären Metastasen.

In der Gruppe 1 (n=34) gab es 6 Patienten mit Fernmetastasen. Die Rate für Fernmetastasen nach 3 Jahren betrug 12,0%.

Die Gruppe 2 (n=15) hatte 3 Patienten mit Fernmetastasen in der Nachbeobachtungszeit. Die Rate für Fernmetastasen nach 3 Jahren belief sich auf 22,0%.

Die Gruppe 3 (n=8) hatte 7 Patienten mit Fernmetastasen. Die Rate für Fernmetastasen nach 11 Monaten betrug 75% und die nach 3 Jahren 100%.

Die Gruppe 4 (n=29) hatte 5 Patienten mit Fernmetastasen. Die Rate für Fernmetastasen nach 3 Jahren war 16,4%. Bei zwei Patienten konnte nicht erhoben werden, ob sie Fernmetastasen entwickelten.

Die Gruppe 5 (n= 10) hatte 2 Patienten mit Fernmetastasen. Die Rate für Fernmetastasen nach 3 Jahren war 10,0%.

Die Gruppe 6 (n=24) hatte 8 Patienten mit Fernmetastasierung. Die Rate für Fernmetastasen nach 3 Jahren belief sich auf 23,4%.

### 3.1.8 Laborchemisch krankheitsfreies Intervall

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) gilt auch nach Strahlentherapie als sensitiver Marker eines biochemischen Rezidivs und kann ein Lokalrezidiv und Lymphknoten- oder ossäre Metastasen ankündigen. Der PSA-Wert fällt nach einer primären Strahlentherapie, anders als nach operativer Therapie langsamer ab und erreicht den Nadir, den Minimalwert später.

#### 3.1.8.1 Nadir

Der Nadir, der kleinste PSA-Wert nach Strahlentherapie lag im Mittel nach 7 Monaten (0-68 Monate) im Median bei 0,07 ng/ml (PSA: Mittelwert 2,48ng/ml, Minimum 0,00ng/ml, Maximum 136,47ng/ml). Bei 70 Patienten lag der Nadir bei  $\leq 0,07$ ng/ml und damit unter der Nachweisgrenze. Für die verschiedenen Patientengruppen sahen die Verteilung des Nadirs und die Zeit bis zu seinem Erreichen folgendermaßen aus. Da der Nadir nicht allein abhängig von der Strahlentherapie, sondern auch von einer etwaigen Hormontherapie nach Bestrahlung ist, werden noch für jede Gruppe die Dauer und die Anzahl an Patienten angegeben, die eine Hormontherapie direkt nach Bestrahlung angefangen bzw. fortgeführt haben.

Gruppe 1: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0

Tabelle 31: Gruppe 1 - PSA-Nadir

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA Nadir [ng/ml]	0,255	2,995	0,000	0,070	34
Zeit bis zum Nadir [Monate]	7	26	0	5	34
Dauer der adjuvanten Hormontherapie [Monate]	14	55	1	12	21*

\* 13 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

## Gruppe 2: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0

Tabelle 32: Gruppe 2 - PSA-Nadir

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA Nadir [ng/ml]	1,589	12,340	0,010	0,070	15
Zeit bis zum Nadir [Monate]	7	68	0	1	15
Dauer der adjuvanten Hormontherapie [Monate]	24	71	1	19	11*

\* 4 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

## Gruppe 3: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1

Tabelle 33: Gruppe 3 - PSA-Nadir

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA Nadir [ng/ml]	27,906	136,470	0,390	6,425	8
Zeit bis zum Nadir [Monate]	3	10	0	2	8
Dauer der adjuvanten Hormontherapie [Monate]	14	30	1	12	5*

\* 3 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

## Gruppe 4: Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten

Tabelle 34: Gruppe 4 - PSA-Nadir

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA Nadir [ng/ml]	0,239	4,010	0,000	0,044	31
Zeit bis zum Nadir [Monate]	7	33	0	4	31
Dauer der adjuvanten Hormontherapie [Monate]	23	60	2	21	19*

\* 12 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

## Gruppe 5: Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischem Rezidiv

Tabelle 35: Gruppe 5 - PSA-Nadir

		Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA	Nadir	0,096	0,350	0,009	0,065	10
[ng/ml]						
Zeit	bis zum	9	42	0	5	10
Nadir	[Monate]					
Dauer der ad-	juvanten Hor-	34	70	5	30	4*
montherapie	[Monate]					

\* 6 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

## Gruppe 6: Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv oder Lymphknotenrezidiv

Tabelle 36: Gruppe 6 - PSA-Nadir

		Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Anzahl
PSA	Nadir	1,498	20,280	0,020	0,160	24
[ng/ml]						
Zeit	bis zum	9	21	0	11	24
Nadir	[Monate]					
Dauer der ad-	juvanten Hor-	16	39	1	15	14*
montherapie	[Monate]					

\* 10 Patienten erhielten keine adjuvante Hormontherapie.

### 3.1.8.2 Biochemisches Rezidiv

Für das biochemische Rezidiv nach Strahlentherapie gibt es mehrere Definitionen, von denen folgende für die vorliegende Arbeit gebenutzt worden sind: Bei Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie wird nach Bestrahlung jeder PSA-Anstieg auf mehr als 0,2ng/ml als biochemisches Rezidiv bezeichnet. Die Houston/Phoenix-Definition bezeichnet einen Anstieg von 2ng/ml über den PSA-Nadir als biochemisches Rezidiv bei Patienten mit externer Strahlentherapie mit oder ohne Hormontherapie (Roach et al., 2006b). Als Rezidivdatum gilt dabei das Datum des PSA-Wertes, der dieses Kriterium erfüllt. Für diese beiden Formen des biochemischen Rezidivs sind Kaplan-Meier Kurven getrennt nach den verschiedenen Patientengruppen berechnet worden.

### 3.1.8.2.1 Inzidenz für biochemisches Rezidiv nach der Houston/Phoenix-Definition

Abbildung 17: Inzidenz für biochemisches Rezidiv nach der Houston/Phoenix Definition

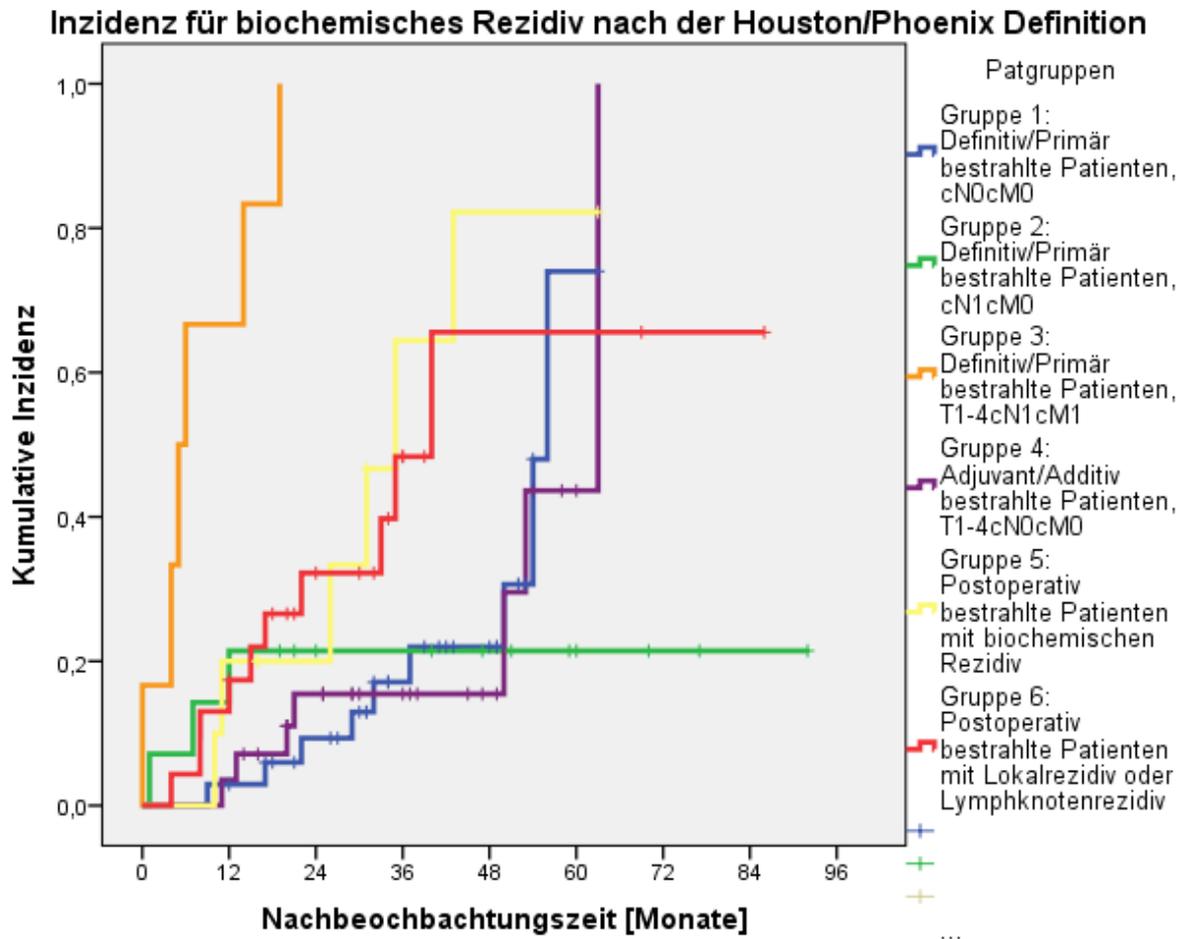


Tabelle 37: Inzidenz für biochemisches Rezidiv nach der Houston/Phoenix Definition

Patienten gruppen	Gruppe 1: Defini- tiv/Primä r be- strahlte Pati- enten, cN1 cM0 (n=34)	Gruppe 2: Defini- tiv/Primä r be- strahlte Pati- enten, cN1 cM0 (n=15)	Gruppe 3: Defini- tiv/Primä r be- strahlte Pati- enten, T1-T4 cN1 cM1 (n=8)	Gruppe 4: Ad- juvant/A dditiv bestrah- te Pati- enten, T1-T4 cN0 cM0 (n=31)	Gruppe 5: Postopera- tiv be- strahlte Pati- enten mit bio- chemischen Rezidiv (n=10)	Gruppe 6: Postopera- tiv be- strahlte Pati- enten mit Lokal- rezidiv o- der Lymph- knotenre- zidiv (n=24)
Anzahl der Pati- enten mit bioche- mischen Rezidiv	9	3	6	7	6	10
Rezidiv- rate nach der Hous- ton/ Phoenix Definition nach 3 Jahren	17,1%	21,4%	100% (nach 11 Monaten: 66,7%)	15,5%	64,4%	48,4%

### 3.1.8.2.2 PSA-Anstieg auf > 0,2ng/ml

Wie oben bereits erwähnt, ist dies eine Definition für ein biochemisches Rezidiv nach Strahlentherapie, die insbesondere Sinn macht bei Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie. Freedland et al. haben festgestellt, dass ein PSA Rezidiv von 0,2ng/ml der ideale Trennwert für Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie und der Vorhersage für einen weiteren PSA-Anstieg ist. (Freedland et al., 2003) Daher wird sie nur analysiert für Patienten, die nach Prostatovesikulektomie bestrahlt wurden, das heißt für die Patientengruppen 4,5 und 6.

Abbildung 18: Inzidenz für biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml)

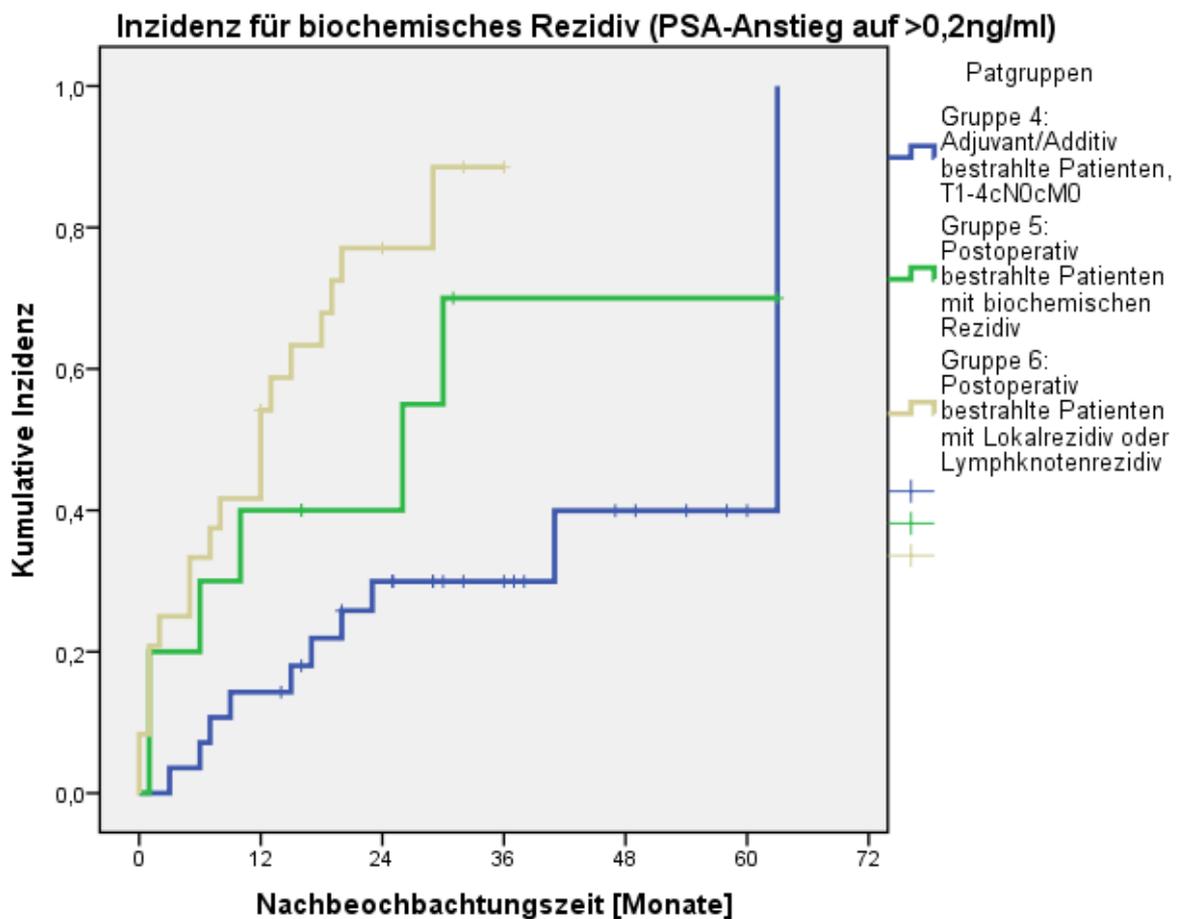


Tabelle 38: Inzidenz für biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml)

Patienten- gruppen	Gruppe 4: Ad- juvant/Additiv bestrahlte Patien- ten, T1-T4 cN0 cM0 (n=31)	Gruppe 5: Post- operativ be- strahlte Patien- ten mit bio- chemischen Rezidiv (n=10)	Gruppe 6: Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv oder Lymph- knotenrezidiv (n=24)
Anzahl der Pa- tienten mit biochemischen Rezidiv	10	6	20
Rezidivrate (PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml) nach 3 Jahren	29,9%	70%	88,5%

## 3.2 Nebenwirkungen

### 3.2.1 Akute urogenitale und intestinale Nebenwirkungen

Die akuten Nebenwirkungen sind alle Nebenwirkungen, die während und innerhalb von 90 Tagen nach Strahlentherapie auftreten und sind im Folgenden nach der oben beschriebenen Einteilung ausgewertet worden.

#### 3.2.1.1 Akute urogenitale Nebenwirkungen

Tabelle 39: Akute urogenitale Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	Anzahl der Patienten
Hämaturie	117(95,9%)	0	5(4,1%)	0	0	122
Harninkontinenz	93(76,2%)	(nicht definiert)	27(22,1%)	1(0,8%)	(nicht definiert)	121*
Harnverhalt/-röhrenstenose	97(79,5%)	24(19,7%)	1(0,8%)	0	(nicht definiert)	122
Nykturie	59(48,4%)	12(9,8%)	36(29,5%)	15(12,3%)	(nicht definiert)	122
Pollakisurie	57(46,7%)	31(25,4%)	29(23,8%)	5(4,1%)	(nicht definiert)	122
Algurie	78(63,9%)	41(33,6%)	3(2,5%)	0	(nicht definiert)	122
Urge	70(57,4%)	34(27,9%)	17(13,9%)	0	(nicht definiert)	121*

\* Bei manchen Patienten fehlte die Dokumentation der akuten Nebenwirkungen.

13 Patienten gaben keine urogenitalen Nebenwirkungen an. Es trat keine Grad 4 Hämaturie und nur vereinzelt Grad 3 Nebenwirkungen auf. Über makroskopisch sichtbares Blut im Urin klagten 5 Patienten. 27 Patienten berichteten über eine neu aufgetretene Harninkontinenz, die immerhin so stark war, dass sie mindestens zwei Vorlagen pro Tag brauchten. Nur ein Patient gab eine Harninkontinenz Grad 3 mit unkontrolliertem Abgang von Urin an. Einen innerhalb von 90 Tagen nach Strahlentherapiebeginn aufgetretenen Harnverhalt Grad 1 mit abgeschwächten Harnstrahl konnte bei 24 Patienten erhoben werden. Nur ein Patient bedurfte gelegentlich eines Katheters um zu urinieren. Von einer Nykturie genauso wie von einer Pollakisurie waren im Vergleich zu den anderen urogenitalen Nebenwirkungen mehr Patienten betroffen. Nachts mussten 12 Patienten weniger als 3x, 36 3-6x und 15 mehr als 6x Wasser lassen. Tagsüber war die Frequenz zu urinieren bei 65 Patienten erhöht, davon bei 31 Patienten gering erhöht mit 6-8x/Tag, bei 29 mäßig mit 9-11x/Tag und bei 5 massiv mit mehr als 12x/Tag. Über geringe Schmerzen beim Urinieren, die keiner Therapie bedurften berichteten 41 Patienten, 3 Patienten über mäßige Schmerzen, welche mit Medikamenten kontrollierbar waren. Einen Harndrang Grad 1 gaben 34 Patienten an, dieser ist definiert als ein Harndrang im Minutenbereich. 17 Patienten hatten einen Harndrang Grad 2, welcher einen imperativen Drang im Sekundenbereich beinhaltet.

### 3.2.1.2 Akute intestinale Nebenwirkungen

Tabelle 40: Akute intestinale Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	Anzahl der Patienten
<b>Perianaler Blutabgang</b>	81(66,4%)	1(0,8%)	40(32,8%)	0	0	122
<b>Stuhlfrequenz</b>	27(22,1%)	45(36,9%)	39(32,0%)	11(9,0%)	0	122
<b>Weitere proktitische Beschwerden</b>	32(26,2%)	50(41,0%)	31(25,4%)	9(7,4%)	0	122
<b>Stuhlinkontinenz</b>	99(81,1%)	(nicht definiert)	22(18,0%)	1(0,8%)	(nicht definiert)	122
<b>Urge</b>	54(44,3%)	49(40,2%)	17(13,9%)	1(0,8%)	(nicht definiert)	121*

\* Bei manchen Patienten fehlte die Dokumentation der akuten Nebenwirkungen.

6 Patienten hatten überhaupt keine akuten intestinalen Nebenwirkungen. Nebenwirkungen Grad 4 traten keine und Grad 3 Nebenwirkungen vereinzelt auf. Bei einem Patienten konnte mit Hilfe eines Hämooccult Test mikroskopisch Blut im Stuhl nachgewiesen werden und 40 Patienten berichteten über makroskopisch sichtbares Blut im Stuhl, welches aber mengenmäßig nicht so viel war, dass die Patienten einer Therapie bedurften. Die Stuhlfrequenz war bei 77,9% der Patienten erhöht, wobei 11 Patienten an einer Grad 3 Stuhlfrequenz litten mit 7-9 Stühlen am Tag und dem Unvermögen, den Stuhl zu halten. Von weiteren proktitischen Beschwerden, wie schmerzhaften Krämpfen und Blähungen berichteten 90 Patienten. Die meisten hatten eine Grad 1 Proktitis mit leichten Beschwerden und etwas Schleimabgang oder eine Grad 2 Proktitis mit mäßigen Beschwerden und der Notwendigkeit Therapeutika wie Buscopan oder Scheriproct einzunehmen. Nur 9 Patienten hatten so starke Beschwerden, dass sie auch Analgetika der WHO-Klasse I gebrauchten, um die Schmerzen zu lindern. An einer Stuhlinkontinenz Grad 2, die einer Stress- bzw. Dranginkontinenz und Stuhlverschmierung entspricht, litten 22 Patienten. Nur bei einem Patienten konnte eine Stuhlinkontinenz Grad 3 erhoben werden, bei welcher der Patient völlig unkontrolliert Stuhl absetzte. Stuhldrang („Urge“) fand sich insgesamt bei 67 Patienten. Zahlreiche Patienten (n=49) hatten einen leichten Stuhldrang Grad 1, der im Minutenbereich lag, 17 Patienten einen Grad 2, der im Sekundenbereich lag und imperativ auftrat und ein Patient einen Grad 3, der einen unkontrollierten Abgang von Stuhl beinhaltet.

### 3.2.1.3 Akute sonstige Nebenwirkungen

Tabelle 41: Akute sonstige Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	Anzahl der Patienten
<b>Impotenz</b>	95(77,9%)	1(0,8%)	6(4,9%)	15(12,3%)	(nicht definiert)	117*
<b>Haut</b>	54(44,3%)	41(33,6%)	26(21,3%)	1(0,8%)	0	122

\* Bei manchen Patienten fehlte die Dokumentation der akuten Nebenwirkungen.

Eine durch die Bestrahlung neu aufgetretene Impotenz fand sich bei 22 Patienten. Die meisten dieser Patienten (n=15) konnten keinen Geschlechtsverkehr mehr ausüben. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war von Veränderungen der Haut betroffen, davon die meisten (n=41) von einem geringen Erythem, welches keiner Therapie bedurfte.

## 3.2.2 Chronische urogenitale und intestinale Nebenwirkungen

### 3.2.2.1 Prävalenz der Nebenwirkungen

Wie oben bereits beschrieben, gibt es in der Prostata-IV Datenbank die Möglichkeit die chronischen Nebenwirkungen mehrmals zu erfassen. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu einem bestimmten Zeitraum zu erreichen, gibt es die vordefinierten Zeiträume (innerhalb von 12, 34, 56 und 78 Monaten nach Bestrahlungsbeginn + 3 Monate), in denen das jeweilige maximale Ausmaß der Nebenwirkungen genau erhoben werden kann. Dadurch dass nicht immer dieselben Patienten zu den verschiedenen Zeiträumen befragt worden sind und die Anzahl der Patienten stark schwankt, ist es schwierig zu interpretieren, ob es zu einer Besserung der chronischen Nebenwirkungen mit zeitlicher Entfernung von der Strahlentherapie kam.

#### 3.2.2.1.1 Hämaturie

Tabelle 42: Prävalenz - Hämaturie

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
<b>0</b>	69	85,2	69	88,5	45	95,7	16	100,0
<b>1</b>	0	0	2	2,6	1	2,1	0	0
<b>2</b>	4	4,9	3	3,8	1	2,1	0	0
<b>3</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	73 Patienten Angabe vorhanden, 8 Patienten keine Angabe		74 Patienten Angaben vorhanden, 4 Patienten keine Angabe		47 Patienten		16 Patienten	

Wie aus den Prävalenzen innerhalb der verschiedenen Zeiträume ersichtlich ist, gab es keine durch die Strahlentherapie hervorgerufene Hämaturie Grad 3 oder 4.

### 3.2.2.1.2 Harninkontinenz

Tabelle 43: Prävalenz - Harninkontinenz

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	57	71,3	61	78,2	34	72,3	14	87,5
1	(nicht definiert)							
2	18	22,5	13	16,7	9	19,1	1	6,3
3	0	0	0	0	4	8,5	1	6,3
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	75 Patienten		74 Patienten		47 Patienten		16 Patienten	
	Angabe vorhanden, 5 Patienten		Angabe vorhanden, 4 Patienten					
	keine Angabe		keine Angabe					

Eine Harninkontinenz Grad 1 konnte bei retrospektiver Auswertung nicht definiert werden, weil die genauen Angaben aus den Krankenakten fehlten. Ebenso war eine Harninkontinenz Grad 4 nicht definiert gewesen. Die Patienten mit leichter Harninkontinenz finden sich daher bei den Patienten mit einer Harninkontinenz Grad 2.

### 3.2.2.1.3 Harnverhalt/-röhrenstenose

Tabelle 44: Prävalenz - Harnverhalt/-röhrenstenose

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	67	83,8	71	91,0	44	93,6	15	93,9
1	3	3,8	2	2,6	3	6,4	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	1,3	1	1,3	0	0	1	6,3
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	71 Patienten		74 Patienten		47 Patienten		16 Patienten	
	Angabe vorhanden, 9 Patienten		Angabe vorhanden, 4 Patienten					
	keine Angabe		keine Angabe					

Ein Harnverhalt/-röhrenstenose Grad 4 war in der Prostata-IV-Datenbank nicht definiert, es lassen sich daher auch keine Patienten mit einem Harnverhalt Grad IV finden. Mit zunehmender zeitlicher Entfernung von der Bestrahlung scheint die prozentuale Anzahl an Patienten zuzunehmen, die keine Beschwerden hinsichtlich eines Harnverhalts angeben. Stabil gibt es über den fast gesamten Zeitraum einen Patienten, der einen Grad 3 Harnverhalt erfahren hat, der operativ angegangen werden musste.

### 3.2.2.1.4 Nykturie

Tabelle 45: Prävalenz - Nykturie

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	61	76,3	62	79,5	33	70,2	11	68,8
1	4	5,0	8	10,3	4	8,5	2	12,5
2	7	8,8	6	7,7	8	17,0	2	12,5
3	2	2,5	1	1,3	1	2,1	1	6,3
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	74 Patienten	Angabe vorhanden, 6 Patienten keine Angabe	77 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	46 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	16 Patienten	

Eine Nykturie Grad 4 war in der Datenbank nicht definiert. Falls die Patienten über ein nächtliches Urinieren klagten, ließ sich dieses weitgehend als Grad 2 Nebenwirkung klassifizieren.

### 3.2.2.1.5 Pollakisurie

Tabelle 46: Prävalenz - Pollakisurie

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	54	67,5	56	71,8	34	72,3	14	87,5
1	10	12,5	13	16,7	6	12,8	1	6,3
2	8	10,0	5	6,4	4	8,5	0	0
3	2	2,5	1	1,3	2	4,3	1	6,3
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	74 Patienten	Angabe vorhanden, 6 Patienten keine Angabe	75 Patienten	Angabe vorhanden, 3 Patienten keine Angabe	46 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	16 Patienten	

Eine Pollakisurie Grad 4 war in der Prostata-IV Datenbank nicht definiert. Die meisten Patienten lassen sich in eine Grad 1 bzw. Grad 2 Pollakisurie mit Miktion alle 2-3 Stunden bzw. alle 2 Stunden einordnen.

### 3.2.2.1.6 Algurie

Tabelle 47: Prävalenz - Algurie

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	71	88,8	73	93,6	44	93,6	16	100
1	3	3,8	1	1,3	3	6,4	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	74 Patienten	Angabe vorhanden, 6 Patienten keine Angabe	74 Patienten	Angabe vorhanden, 4 Patienten keine Angabe	47 Patienten	Angabe vorhanden	16 Patienten	

Eine Algurie Grad 4 war in der Prostata-IV-Datenbank nicht definiert. Es konnte keine durch die Bestrahlung hervorgerufene Algurie Grad 2 oder 3 im chronischen Verlauf erhoben werden.

### 3.2.2.1.7 Harndrang („Urge“)

Tabelle 48: Prävalenz - Harndrang ("Urge")

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	58	72,5	52	66,7	34	72,3	11	68,8
1	14	17,5	14	17,9	7	14,9	2	12,5
2	1	1,3	8	10,3	6	12,8	2	12,5
3	0	0	1	1,3	0	0	1	6,3
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	73 Patienten	Angabe vorhanden, 7 Patienten keine Angabe	75 Patienten	Angabe vorhanden, 3 Patienten keine Angabe	47 Patienten		16 Patienten	

Falls die Patienten Harndrang angaben, konnten sie weitgehend in einen Harndrang Grad 1 und 2 eingeteilt werden mit einem Harndrang im Minuten- bzw. Sekundenbereich. Ein Harndrang Grad 4 war in der Prostata-IV-Datenbank nicht definiert.

### 3.2.2.1.8 Impotenz

Tabelle 49: Prävalenz - Impotenz

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	58	72,5	58	74,4	37	78,7	12	75,0
1	4	5,0	1	1,3	1	2,1	0	0
2	1	1,3	0	0	1	2,1	0	0
3	8	10,0	14	17,9	6	12,8	4	25,0
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	71 Patienten	Angabe vorhanden, 9 Patienten keine Angabe	73 Patienten	Angabe vorhanden, 5 Patienten keine Angabe	45 Patienten	Angabe vorhanden, 2 Patienten keine Angabe	16 Patienten	

Weit mehr als die Hälfte der Patienten berichtet nicht von neu nach der Bestrahlung aufgetretenen Potenzproblemen. Eine Impotenz Grad 4 war in der Prostata-IV-Datenbank nicht definiert.

### 3.2.2.1.9 Perianaler Blutabgang

Tabelle 50: Prävalenz - perianaler Blutabgang

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	66	82,5	55	70,5	38	80,9	14	87,5
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	5	6,3	19	24,4	8	17,0	2	12,5
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	71 Patienten	Angabe vorhanden, 9 Patienten keine Angabe	74 Patienten	Angabe vorhanden, 4 Patienten keine Angabe	46 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	16 Patienten	

Es konnte keine Grad 1, 3 und 4 Hämatochezie erhoben werden.

### 3.2.2.1.10 Stuhlfrequenz

Tabelle 51: Prävalenz - Stuhlfrequenz

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	58	72,5	57	73,1	38	80,9	14	87,5
1	12	15,0	14	17,9	8	17,0	2	12,5
2	3	3,8	1	1,3	0	0	0	0
3	2	2,5	1	1,3	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	75 Patienten Angabe vorhanden, 5 Patienten keine Angabe		73 Patienten Angabe vorhanden, 5 Patienten keine Angabe		46 Patienten Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe		16 Patienten	

Mit dem zeitlichen Verlauf nach Bestrahlung scheint die Prozentzahl der Patienten mit normaler Stuhlfrequenz zuzunehmen.

### 3.2.2.1.11 Weitere proktitische Beschwerden

Tabelle 52: Prävalenz - weitere proktitische Beschwerden

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	58	72,5	59	75,6	39	83,0	15	93,8
1	7	8,8	11	14,1	6	12,8	1	6,3
2	4	5,0	1	1,3	1	2,1	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	69 Patienten Angabe vorhanden, 11 Patienten keine Angabe		71 Patienten Angabe vorhanden, 7 Patienten keine Angabe		46 Patienten Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe		16 Patienten	

Es konnten keine Grad 3 oder Grad 4 proktitischen Beschwerden erfasst werden. Auch hier scheinen sich im zeitlichen Verlauf immer weniger Patienten mit leichten Grad 1 bzw. mäßigen Grad 2 Beschwerden zu finden.

### 3.2.2.1.12 Stuhlinkontinenz

Tabelle 53: Prävalenz - Stuhlinkontinenz

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	62	77,5	63	80,8	39	83,0	13	81,3
1	(nicht definiert)							
2	8	10,0	9	11,5	7	14,9	3	18,8
3	0	0	1	1,3	0	0	0	0
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	70 Patienten	Angabe vorhanden, 10 Patienten keine Angabe	73 Patienten	Angabe vorhanden, 5 Patienten keine Angabe	46 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	16 Patienten	

Es findet sich nur ein Patient mit einer unkontrollierten Grad 3 Stuhlinkontinenz. Eine Stuhlinkontinenz Grad 1 ist ebenso wie eine Stuhlinkontinenz Grad 4 in der Prostata-IV-Datenbank nicht definiert gewesen.

### 3.2.2.1.13 Stuhldrang („Urge“)

Tabelle 54: Prävalenz - Stuhldrang ("Urge")

Zeit [Monate]	≤12		≤34		≤56		≤78	
Grad	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
0	54	67,5	55	70,5	30	63,8	11	68,8
1	13	16,3	13	16,7	11	23,4	2	12,5
2	3	3,8	5	6,4	5	10,6	3	18,8
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	(nicht definiert)							
<b>Gesamt</b>	70 Patienten	Angabe vorhanden, 10 Patienten keine Angabe	73 Patienten	Angabe vorhanden, 5 Patienten keine Angabe	46 Patienten	Angabe vorhanden, 1 Patient keine Angabe	16 Patienten	

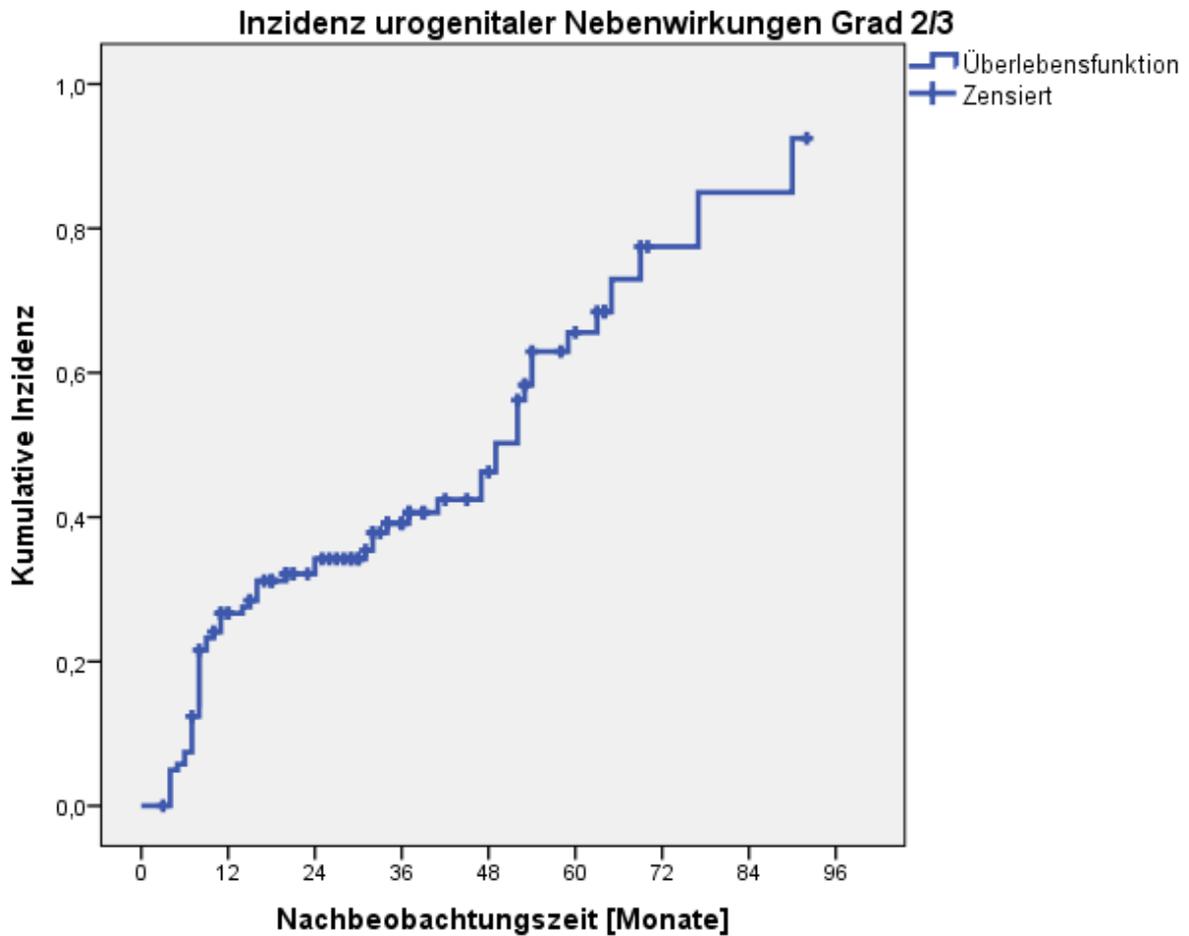
Weit über die Hälfte der Patienten berichtet nicht über einen vermehrten Stuhldrang in der chronischen Nachbeobachtungszeit.

### 3.2.2.2 Inzidenz chronischer Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier Kurven für das mögliche Auftreten der chronischen Nebenwirkungen analysiert. Dabei sind nur Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 für die Auswertung berücksichtigt worden. Die einzelnen urogenitalen Nebenwirkungen, wie Hämaturie, Harninkontinenz, Harnverhalt/-röhrenstenose, Nykturie, Pollakisurie, Algurie, Harndrang („Urge“) und Impotenz und die einzelnen intestinalen Nebenwirkungen, wie perianaler Blutabgang, erhöhte Stuhlfrequenz, weitere proktitische Beschwerden, Stuhlinkontinenz und Stuhldrang („Urge“) sind jeweils zusammengefasst worden.

### 3.2.2.2.1 Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen Grad 2/3

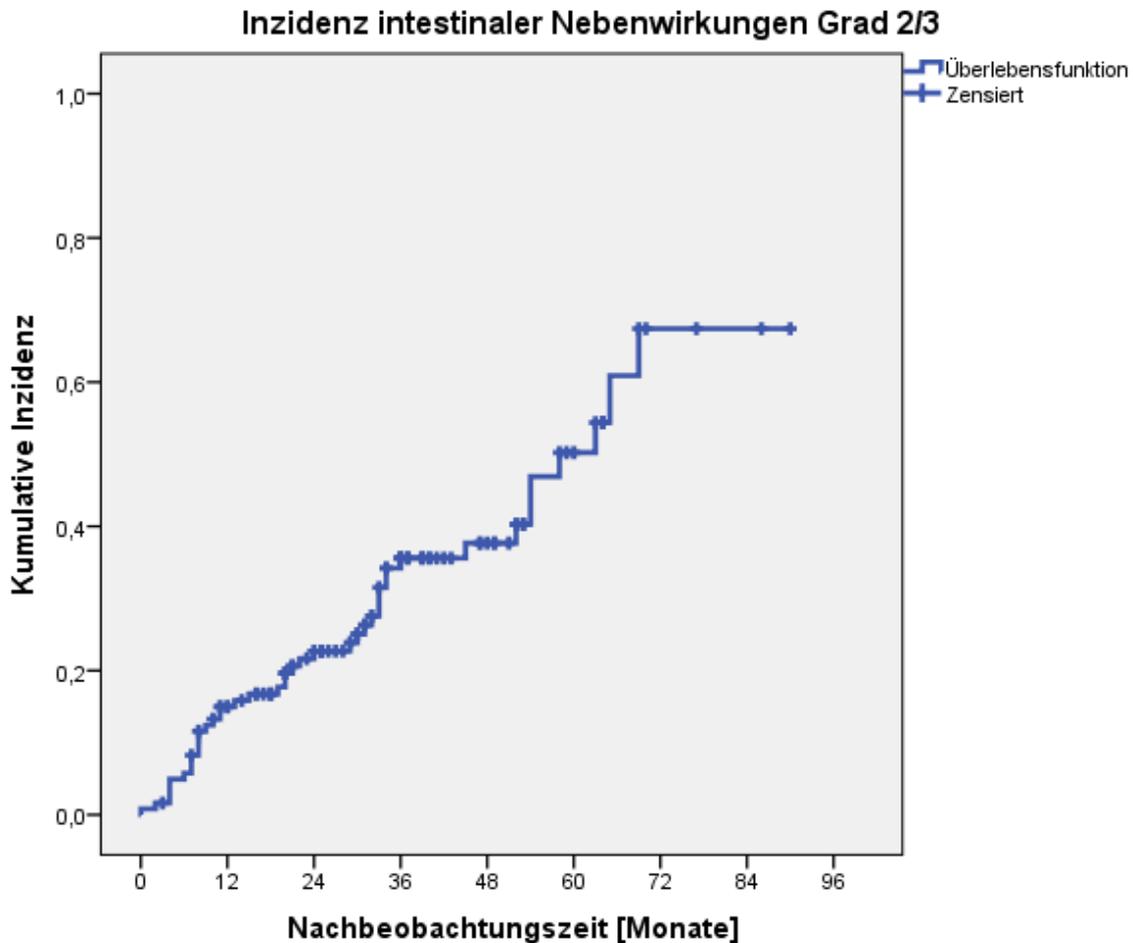
Abbildung 19: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen



Es fanden sich 62 Patienten, bei denen in der Nachbeobachtungszeit urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 erhoben wurden. Die Inzidenzrate für chronische urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 lag nach 3 Jahren bei 39,1%. Von den 62 Patienten hatten 31 Patienten urogenitale Nebenwirkungen Grad 3.

### 3.2.2.2.2 Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen Grad 2/3

Abbildung 20: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen



44 der 122 Patienten gaben in der Nachbeobachtungszeit intestinale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 an. Nach 3 Jahren lag die Inzidenzrate für intestinale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 bei 35,6%. Von den 44 Patienten hatten 2 Patienten intestinale Nebenwirkungen Grad 3.

### 3.2.2.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen

#### 3.2.2.3.1 cN positive Patienten

In der vorliegenden Arbeit finden sich 33 Patienten mit makroskopischem Lymphknotenbefall in der Bildgebung vor Bestrahlung. Im Folgenden soll anhand einer Cox-Regression untersucht werden, ob das Vorliegen eines makroskopisch gesicherten Lymphknotenbefalls vor Strahlentherapie und der damit verbundenen erhöhten Applikation von Dosis auf die pelvinalen Lymphbahnen einen Einfluss auf das Auftreten von urogenitalen oder intestinalen Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 hat.

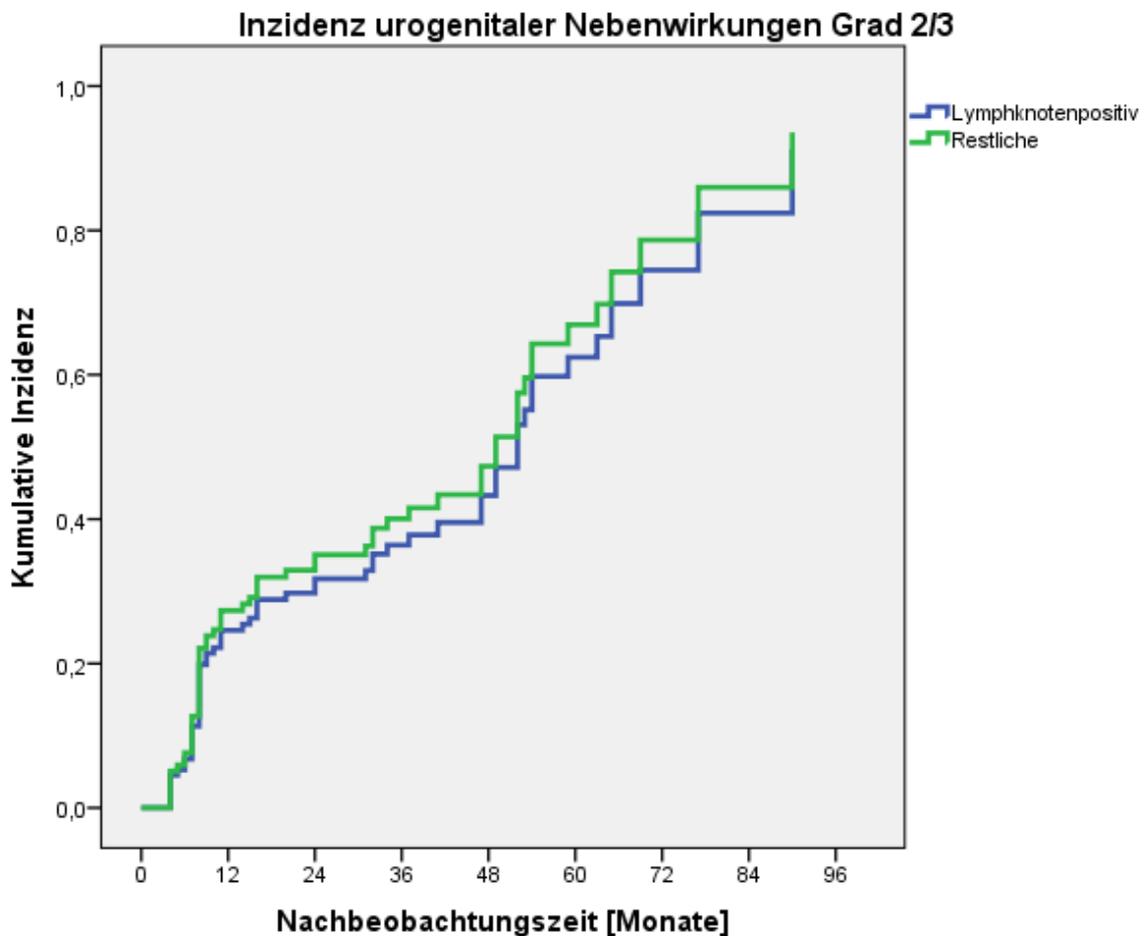
Tabelle 55: Dosisverteilung - Lymphabflusswege

	cN +	cN-
Anzahl	33	89
Adjuvante Dosis in den Lymphabflusswegen im Mittel [Gy]	-	44,92 [36,0-55,0]
Kumulative Dosis in den Lymphabflusswegen im Mittel [Gy]	51,84 [39,6-64,0]	-

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich ist, haben Patienten mit positivem Lymphknotenbefall vor Bestrahlung im Mittel eine kumulative Gesamtdosis von 51,84Gy auf die befallenen pelvinen Lymphabflusswege erhalten. Patienten ohne Lymphknotenbefall wurden hingegen adjuvant mit einer mittleren Gesamtdosis von 44,92Gy bestrahlt.

### 3.2.2.3.1.1 Urogenitale Nebenwirkungen Grad 2/3

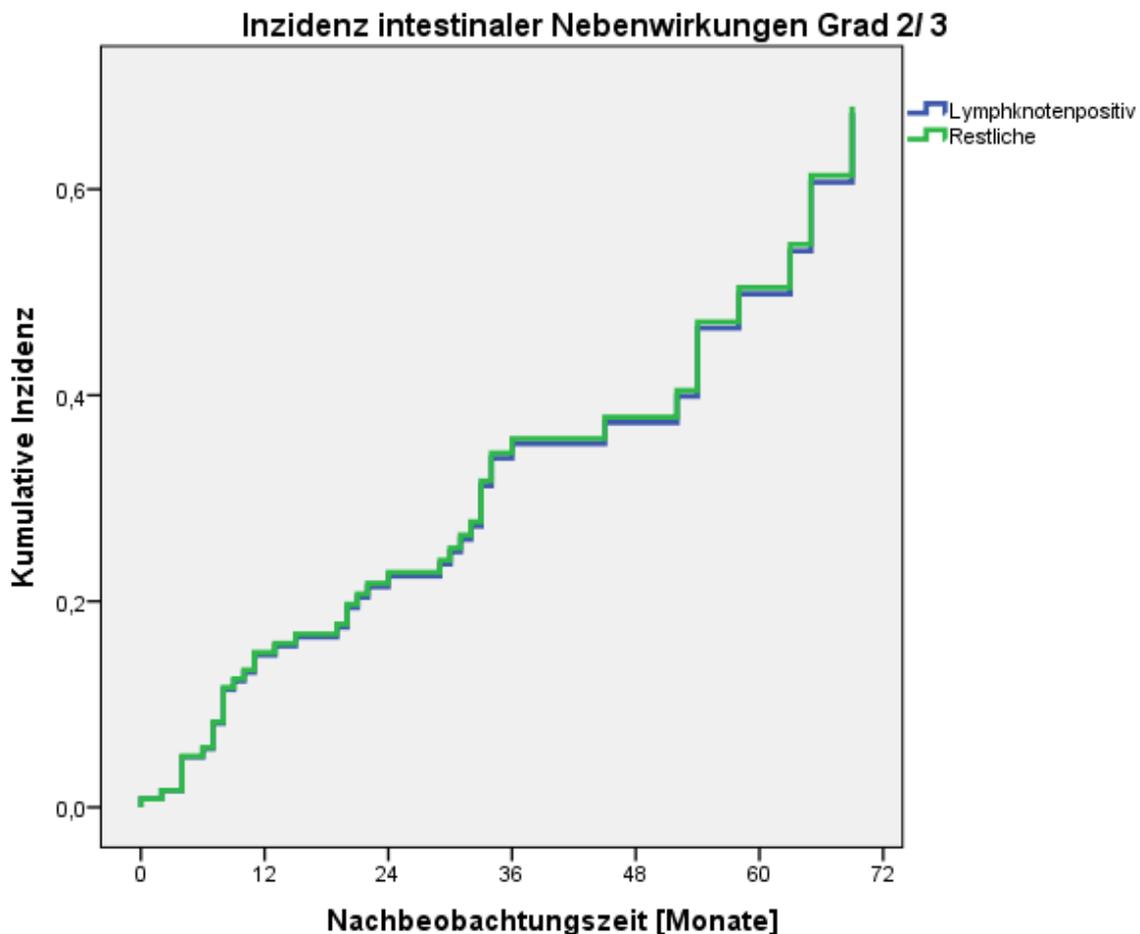
Abbildung 21: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen



Das Risikoverhältnis für Patienten mit Lymphknotenbefall vor Strahlentherapie zu Patienten ohne, chronische urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 zu entwickeln, betrug adjustiert für die Dosis auf die pelvinen Lymphbahnen 0,884, war aber nicht signifikant ( $p=0,760$ ; KI [0,402;1,944]).

### 3.2.2.3.1.2 Intestinale Nebenwirkungen Grad 2/3

Abbildung 22: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen



Das Risikoverhältnis von Patienten mit Lymphknotenbefall vor Strahlentherapie zu Patienten ohne, chronische intestinale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 zu entwickeln, betrug adjustiert für die Dosis auf die pelvinen Lymphbahnen 0,982, war aber nicht signifikant ( $p=0,971$ ; KI [0,371;2,603]).

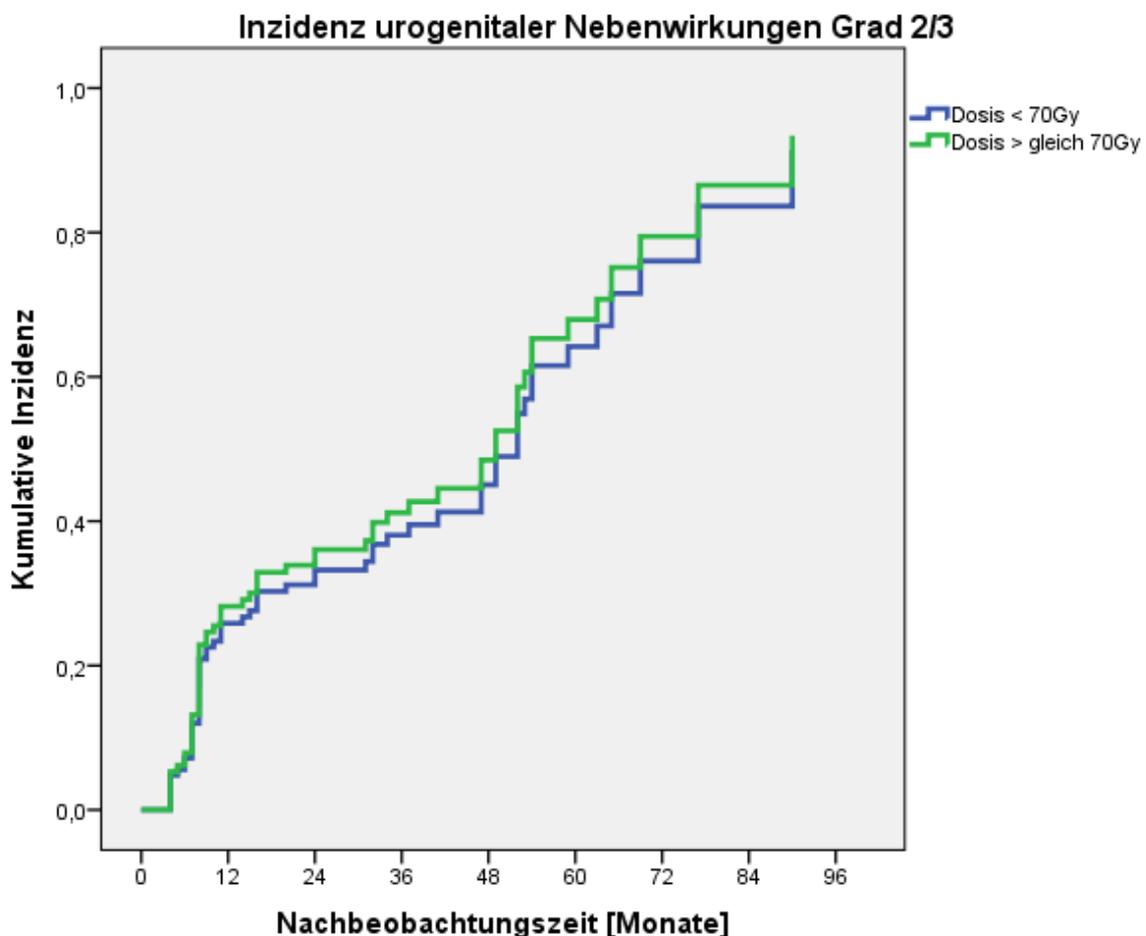
Außerdem wurden die Cox-Regressionen für die einzelnen urogenitalen und intestinalen Nebenwirkungen berechnet. Auch für die einzelnen Nebenwirkungen erhielt man kein signifikantes Risikoverhältnis, welches für den Einfluss eines makroskopisch gesicherten Lymphknotenbefalls und einer damit verbundenen erhöhten Applikation von Dosis in den pelvinen Lymphbahnen auf ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen sprechen würde.

### 3.2.2.3.2 Patienten mit Gesamtdosis $\geq 70\text{Gy}$ auf die Prostata bzw. Prostataloge

In der vorliegenden Arbeit finden sich 44 Patienten, die auf die Prostata bzw. Prostataloge eine Gesamtdosis von kumulativ  $\geq 70\text{Gy}$  erhalten haben. Im Folgenden soll mit Hilfe einer Cox-Regression untersucht werden, ob eine Dosis  $\geq 70\text{Gy}$  verantwortlich ist für das vermehrte Auftreten von urogenitalen und intestinalen Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 im Vergleich zu den 78 Patienten, die eine Dosis  $<70\text{Gy}$  erhalten haben.

#### 3.2.2.3.2.1 Urogenitale Nebenwirkungen Grad 2/3

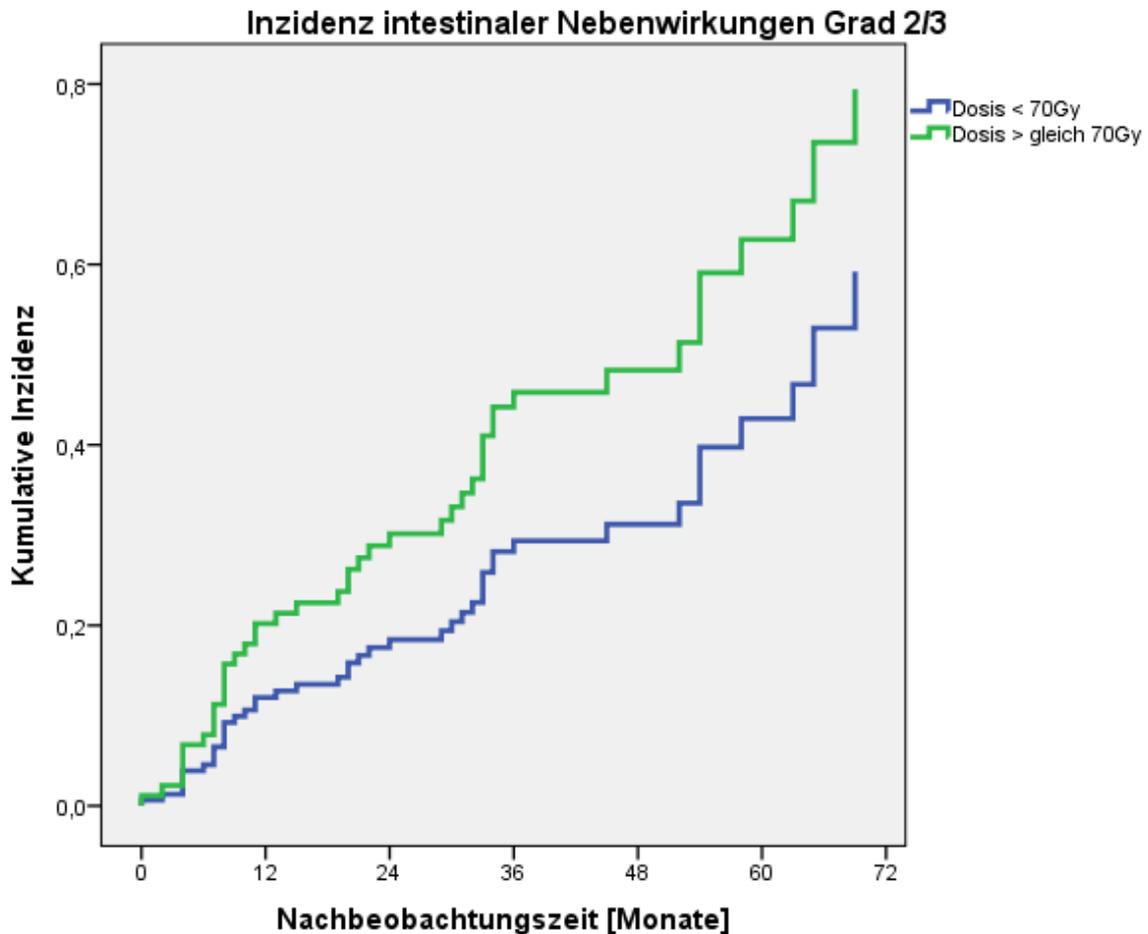
Abbildung 23: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen



Das Hazard Ratio von Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge  $<70\text{Gy}$  zu Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge  $\geq 70\text{Gy}$ , chronische urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 zu entwickeln, betrug 0,903, war aber nicht signifikant ( $p=0,697$ ; KI [0,540;1,509]).

### 3.2.2.3.2.2 Intestinale Nebenwirkungen Grad 2/3

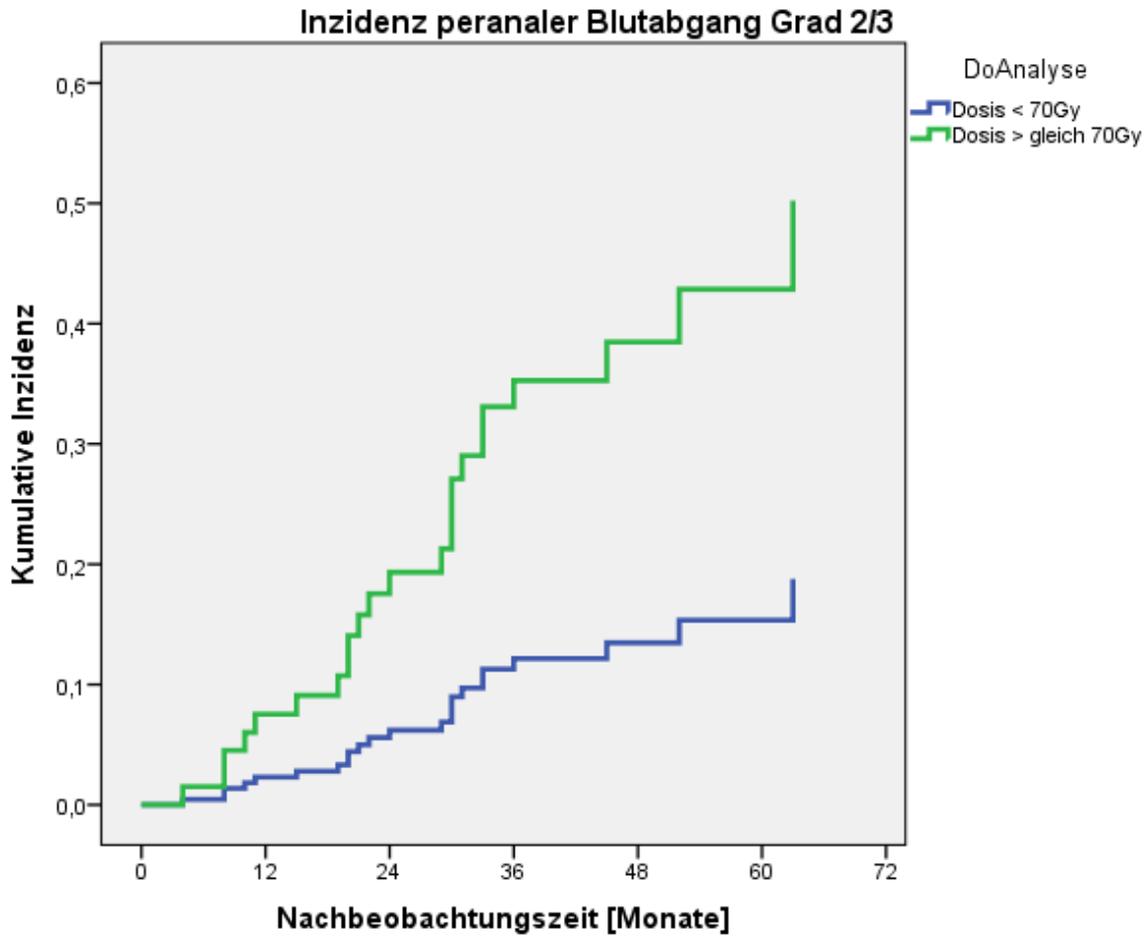
Abbildung 24: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen



Das Hazard Ratio von Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge <70Gy zu Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge  $\geq 70$ Gy, chronische intestinale Nebenwirkungen Grad 2 und/oder 3 zu entwickeln, betrug 0,903, war aber nicht signifikant ( $p=0,697$ ; KI [0,540; 1,509]).

Auch hier ist die Cox-Regression für die einzelnen urogenitalen und intestinalen Nebenwirkungen durchgeführt worden. Lediglich für das Auftreten eines peranal Blutabgangs konnte ein signifikantes Risikoverhältnis festgestellt werden. Dieses sprach dafür, dass eine Gesamtdosis  $\geq 70$ Gy auf die Prostata bzw. Prostataloge vermehrt peranal Blutabgang Grad 2 und/oder 3 bedingt.

Abbildung 25: Inzidenz perianaler Blutabgang



Das Hazard Ratio von Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge <70Gy zu Patienten mit einer Gesamtdosis auf die Prostata bzw. Prostataloge  $\geq 70$ Gy, einen perianalen Blutabgang zu entwickeln, betrug 0,298; dies war signifikant ( $p=0,006$ ; KI [0,126; 0,703]).

## 4 Diskussion

### 4.1 Tumorkontrolle durch Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei Prostatakarzinom

Zur Beurteilung der Effektivität der Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei Prostatakarzinom wurde das vorliegende Patientengut (n=122) sinnvollerweise nach Prognose entscheidenden Gesichtspunkten, wie dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen, und nach primärer versus postoperativer Bestrahlung in sechs verschiedene Gruppen unterteilt. Dadurch kamen relativ kleine Subgruppen mit einer verhältnismäßig geringen Anzahl an Ereignissen zustande, so dass die vorliegenden Ergebnisse statistisch lediglich einen Trend angeben können. Weiter muss berücksichtigt werden, dass die mediane Nachbeobachtungszeit bei 36 Monaten lag, so dass sich vielleicht manche Ereignisse aufgrund der womöglich zu kurzen Beobachtungszeit nicht zeigten.

Gruppe 1 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0):

Vergleicht man das Gesamtüberleben mit dem tumorspezifischen Überleben für die einzelnen Gruppen, so ist es nicht verwunderlich, dass die Gruppe 1 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=34) den besten Verlauf zeigte. Hier verstarb nur ein Patient tumorabhängig nach 37 Monaten. Daher ließ sich die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit auch erst nach 37 Monaten mit 95,2% angeben. Einen ebenso günstigen Verlauf zeigte diese Gruppe in Bezug auf das lokalrezidivfreie und lymphknotenfreie Intervall. Hier lag die Rate für Lokalrezidiv bzw. für Lymphknotenmetastasen nach 3 Jahren jeweils bei 3,0%. Überraschenderweise verlief die Gruppe 1 hinsichtlich der Rate für Fern-, Knochen- und viszerale Metastasen nach 3 Jahren schlechter (12,0%, 12,0% und 6,1%). Dies könnte daran liegen, dass es bereits vor Bestrahlung zu hämatogenen Mikrometastasen gekommen sein mag und durch die Bestrahlung der Prostata und der pelvinen Lymphabflusswegen lediglich eine erfolgreiche lokale Kontrolle erreicht wurde. Hinsichtlich der biochemischen Kontrolle zeigten sich ebenfalls gute Ergebnisse: Der PSA-Nadir lag im Median unter der „Nachweisgrenze“ bei 0,07ng/ml. Dieser wurde im Median innerhalb von 5 Monaten erreicht, dabei standen 21 der 34 Patienten unter adjuvanter Hormontherapie. Von einem nicht nachweisbaren Prostatakarzinom spricht man bei einem PSA-Spiegel <0,07ng/ml vor allem nach radikaler Prostatovesikulektomie. Dieser Wert ist ein geeigneter Schwellenwert, um bei Anstieg des PSA-Wertes über 0,07ng/ml noch eine kurative Therapie einleiten zu können. (Pruthi et al., 1997) Auch hier nach primärer Strahlentherapie kann ein PSA-Spiegel <0,07ng/ml als ein nicht nachweisbares Prostatakarzinom aufgefasst werden. Auch wenn es heutzutage Möglichkeiten der PSA-Messung gibt, die noch sensitiver sind, ist es unklar, was diese Werte und was ein Anstieg im Bereich <0,07ng/ml bedeuten. Die biochemische Rezidivrate im Sinne der Houston/Phoenix Definition belief sich auf 17,1%. Dieses positive Ergebnis wurde sicherlich auch von der adjuvanten Hormontherapie, welche im Median für 12 Monate [1Monat; 55 Monate] durchgeführt wurde, beeinflusst. Insgesamt kann daher hinsichtlich der Effektivität die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in

der Gruppe 1 als sinnvoll und die Dosis, mit der die pelvinen Lymphabflusswege bestrahlt wurden, als ausreichend erachtet werden, da nach 3 Jahren eine niedrige Lokalrezidiv- und Lymphknotenmetastasenrate vorlag.

Gruppe 2 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0):

Im Vergleich mit der Gruppe 1 lief die Gruppe 2 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0) (n=15) in allen Punkten der Auswertung der Effektivität nicht ganz so gut. In dieser Gruppe lag das tumorspezifische Überleben bei 90,9%. Auffallend bei den Überlebenskurven dieser Patientengruppe mit makroskopischem Lymphknotenbefall vor Bestrahlung war, dass die Lokalrezidivrate nach 3 Jahren (13,8%) niedriger war als die Rate für Lymphknotenbefall (23,0%). Dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Prostata mit höheren Dosen im Rahmen von 70Gy bestrahlt worden ist. Wohingegen die Dosis auf die pelvinen Lymphabflusswege bei lymphknotenpositiven Patienten im Median bei 54,0 Gy lag und es zur Tumorkontrolle makroskopisch vor Bestrahlung vorliegender Lymphknotenmetastasen eventuell einer höheren Dosis bedarf. Möglicherweise aufgrund dieser nicht gänzlich erreichten Tumorkontrolle im Bereich der Lymphabflusswege war die Rate für Fernmetastasen (22,0%) oder viszerale Metastasen (16,7%) ebenfalls höher als die Lokalrezidivrate. Hinsichtlich des laborchemisch krankheitsfreien Intervalls nach der Houston/Phoenix-Definition lag die biochemische Rezidivrate (21,4%) in etwa gleichauf mit der Rate für Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach 3 Jahren. Dies erklärt sich daraus, dass eine zunehmende Tumorlast mit einem PSA-Anstieg einhergeht und generell ein PSA-Anstieg entweder als ein Zeichen für ein Lokalrezidiv oder für Fernmetastasen angesehen wird (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus, 1997). Gerade für die Gruppe 2 mit dem Vorliegen einer nachgewiesenen Lymphknotenmetastasierung vor Bestrahlung besteht bei so viel niedrigerer Lokalrezidivrate im Vergleich zur Rate für Lymphknotenbefall die Frage, ob nicht eine Unterdosierung im Bereich der Lymphabflusswege aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen besteht und hier nicht doch noch eine Dosissteigerung zur besseren Tumorkontrolle in den befallenen Lymphknoten vor Bestrahlung möglich ist.

Gruppe 3 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1):

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag in der Gruppe 3 (Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1) (n=8) bei 11 Monaten. Um eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erzielen, bezieht sich die Auswertung der Effektivität und Nebenwirkungen jeweils auf die für die Gesamtzahl der Patienten erhaltene mediane Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Trotzdem werden hier zusätzlich noch die jeweiligen Raten nach 11 Monaten angeben. Die 3-Jahres-Überlebensraten für das Gesamt- und das tumorspezifische Überleben lagen bei 0% und die Raten für ein Lokalrezidiv und für Lymphknoten-, Fern-, Knochen- oder viszerale Metastasen betragen jeweils nach Kaplan-Meier 100%. Die 11-Monats-Überlebensraten für das Gesamt- und das tumorspezifische Überleben lagen bei 55%. Die Rate für ein Lokalrezidiv nach 11 Monaten betrug 55%, für Lymphknotenmetastasen 62,5% und für Fern-, Knochen- und viszerale Meta-

stasen jeweils 75%. Die sechs dokumentierten Todesfälle waren alle durch das Prostatakarzinom bedingt. Der niedrigste PSA-Wert nach Bestrahlung in dieser Patientengruppe lag weit über der „Nachweisgrenze von  $<0,07\text{ng/ml}$ “ im Median bei  $6,425\text{ng/ml}$ , wobei 5 der 8 Patienten beim Erreichen ihres jeweiligen niedrigsten PSA-Wertes nach Bestrahlung unter adjuvanter Hormontherapie standen. Die biochemische Rezidivrate im Sinne der Houston/Phoenix Definition lag daher bei 100% nach 3 Jahren und bei 66,7% nach 11 Monaten. Die sehr kleine Patientengruppe 3 mit makroskopischen Lymphknotenbefall und Knochenmetastasen vor Bestrahlung lief erwartungsgemäß schlecht und scheint unseren Daten nach nicht von einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zu profitieren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten ist die Hälfte der ursprünglichen Patientenzahl bereits tumorabhängig verstorben. Wie bei der Gruppe 2 liegen auch in dieser Gruppe die Raten für Lymphknoten-, Fern-, Knochen- und viszerale Metastasen höher als die Rate für ein Lokalrezidiv. Bei der niedrigen tumorabhängigen Überlebensrate nach 11 Monaten sollte man mit einer Dosisescalation im Bereich der Lymphabflusswege bei diesen Patienten vorsichtig sein.

Gruppe 4 (Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0):

Für die Gruppe 4 (Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0) (n=31) waren 4 Todesfälle verzeichnet, wovon ein Patient tumorabhängig verstarb. Nach 37 Monaten lag das tumorspezifische Überleben ähnlich gut wie in der Gruppe 1 bei 93,3%. Die Raten nach 3 Jahren für ein Lokalrezidiv und für Lymphknoten-, Fern-, Knochen- und viszerale Metastasen lagen jeweils bei 6,7%, 11,4%, 16,4%, 13,1% und 8,5%. Überraschenderweise lagen auch hier die Raten für Lymphknoten-, Fern-, Knochen- oder viszerale Metastasen höher als die Lokalrezidivrate. Zum einem kann die Mutmaßung gestellt werden, dass aufgrund der höheren Dosis im Bereich der Prostataloge eine bessere Lokalkontrolle erreicht wird, im Vergleich zu der adjuvanten Dosis im Bereich der Lymphknoten und der Kontrolle dort. Zum anderen kann die Kombination aus Operation und Strahlentherapie eine soweit erfolgreiche Lokalkontrolle bedingen, dass die Patienten nicht mehr ein Lokalrezidiv erleiden, sondern viel eher eine Metastasierung im Bereich der Lymphknoten, der Knochen oder der viszeralen Metastasierungsmöglichkeiten bekommen. Diese Patientengruppe hatte wie die Gruppen 1 und 2 im Median einen PSA-Nadir unter der „Nachweisgrenze von  $<0,07\text{ng/ml}$ “, nämlich von  $0,044\text{ng/ml}$ , wobei weit über die Hälfte der Patienten (n=19) unter adjuvanter Hormontherapie standen. Die biochemische Rezidivrate nach der Houston/Phoenix Definition war ähnlich, wie in der Gruppe 1 (15,5%). Wird die Schwelle für ein biochemisches Rezidiv niedriger gesetzt, wie bei den postoperativ bestrahlten Patienten (PSA-Anstieg auf  $>0,2\text{ng/ml}$ ) geschehen, so belief sich hier die biochemische Rezidivrate lediglich auf 29,9%. Wie in der Gruppe 2 lag auch in dieser Gruppe die Rate für Lymphknotenmetastasen höher als die Lokalrezidivrate und außerdem die Rate für Fernmetastasen höher als die für Lymphknotenmetastasen, so dass die Mutmaßung angestellt werden kann, dass auch hier eine Unterdosierung im Bereich der Lymphabflusswege stattgefunden hat und eine höhere Effektivität durch eine Dosissteigerung vielleicht möglich wäre.

Gruppe 5 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischen Rezidiv, cN0cM0):

Die Gruppe 5 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischen Rezidiv, cN0cM0) (n=10) hatte keinen Patienten, der in der Nachbeobachtungszeit verstorben ist. Auch hier lag die Rate für Lymphknotenmetastasen (25,0%) weitaus höher als die Lokalrezidivrate (12,5%) im Bereich der Prostataloge. Hier scheint ebenso sowohl aufgrund der höheren Dosis als auch durch die wirksame Kombination aus Operation und Bestrahlung eine bessere Lokalkontrolle im Bereich der Prostataloge erzielt worden zu sein, im Vergleich zu der Kontrolle in den Lymphabflusswegen. Die Rate für ossäre und Fernmetastasen nach 3 Jahren lag bei 10% und war damit etwas niedriger als die Lokalrezidivrate. Auch in dieser Gruppe wurde im Median ein PSA-Nadir von 0,065ng/ml und damit unterhalb der „Nachweisgrenze <0,07ng/ml“ erreicht, wobei 4 der 10 Patienten eine adjuvante Hormontherapie erhielten. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit enthielt die Gruppe 5 jeweils 6 von 10 Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach Phoenix/Houston bzw. eine PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml. Die biochemische Rezidivrate, definiert nach Phoenix/Houston bzw. nach einem PSA-Anstieg auf über 0,2ng/ml betrug 64,4% bzw. 70%. Diese biochemischen Rezidivraten lagen im Vergleich mit den anderen Gruppen recht hoch. Die Gruppe 5 hat aber vor Bestrahlung eine ungünstige Tumordifferenzierung aufgewiesen, aufgrund derer sie auch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege erhalten hat. Außerdem ist es möglich, dass diese Patientengruppe nicht mehr so gut auf eine adjuvante Hormontherapie anspricht. Auch hier kann vermutet werden, dass eine Dosissteigerung im Bereich der pelvinen Lymphabflusswege womöglich eine niedrigere Rate an Lymphknotenmetastasen bedingen würde.

Gruppe 6 (Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv Tx oder Lymphknotenrezidiv cN1):

Die Gruppe 6 (n= 24) enthielt Patienten, welche postoperativ aufgrund eines Lokalrezidivs oder Lymphknotenrezidivs bestrahlt wurden. Insgesamt verstarben 3 Patienten in der Nachbeobachtungszeit, davon alle tumorabhängig. Das tumorspezifische Überleben nach 37 Monaten lag bei 80,5%. Auch hier lag die Rate für ein Lokalrezidiv (14,4%) niedriger als die Rate für Lymphknotenbefall (28,6%) und für Fern- bzw. Knochenmetastasen (jeweils 23,4%) nach 3 Jahren. Dies kann aufgrund der höheren Dosisapplikation im Bereich der Prostataloge und der wirksamen Kombination aus Bestrahlung und Operation erklärt werden, so dass das Auftreten eines Lokalrezidivs unwahrscheinlicher ist, und aufgrund einer möglicherweise schon vor Bestrahlung bestandenen hämatogenen und lymphogenen Mikrometastasierung, die für später in der Bildgebung erfassbare Lymphknoten- und Knochenmetastasen prädestiniert. Die Rate für viszerale Metastasen (14,1%) belief sich in etwa auf die Lokalrezidivrate. In dieser Gruppe wurde kein PSA-Nadir im Median (0,160ng/ml) unterhalb der „Nachweisgrenze von <0,07ng/ml“ erreicht, wobei 14 der 24 Patienten unter adjuvanter Hormontherapie standen. Die Gruppe 6 hatte 10 Patienten mit einem biochemischen Rezidiv im Sinne der Houston/Phoenix Definition und 20 Patienten mit PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml. Die Raten für das erstere und das zweitere biochemische Rezidiv lagen bei 48,4% und 88,5%. Auch für diese Patientengruppe hätte eine Erhöhung der Dosis im Bereich der Lymphabflusswege

vielleicht einen positiven Effekt auf die Rate für Lymphknotenbefall und möglicherweise auf die für Fern- und Knochenmetastasen.

Aufgrund der für die vorliegende Arbeit sinnvollen Einteilung des betrachteten Patientengutes anhand der Risikostratifizierung in die verschiedenen Subgruppen ist es schwierig einen direkten Vergleich mit der aktuellen Forschungslage zu ziehen. In den zu diesem Thema durchgeführten Studien haben die Patienten zumeist eine primäre Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, der Prostata und der Samenblasen im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung der Prostata und der Samenblasen erhalten. Die Bestrahlungen wurden dabei aufgrund des Risikos der Patienten für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Dieses Risiko wurde in diesen Studien auf unterschiedliche Weise ermittelt: 1) anhand der Roach-Formel  $>15\%$  (Vargas et al., 2005, Roach et al., 2003, Jacob et al., 2005), 2) anhand einer für die Studie erstellten Einteilung für ein niedriges Risiko für Lymphknotenbefall (T1-2, GS $\leq$ 6 und PSA  $<$  3 mal des normalen, maximalen PSA-Wertes der Labors; zumeist 4ng/ml) bzw. für ein hohes Risiko (T3 und/oder GS $\geq$ 7 und/oder PSA  $\geq$  3 mal des normalen, maximalen PSA-Wertes der Labors) (Pommier et al., 2007), 3) anhand der klinikinternen Guidelines (T2c, T3 oder T4 und/oder GS $\geq$ 7 und/oder PSA $\geq$ 20ng/ml) mit Subgruppen Stratifizierung nach der Roach-Formel (Mantini et al., 2011) oder 4) anhand ihres Risikos für Lymphknotenbefalls, berechnet nach den „Partin-Tafeln“ (Pan et al., 2002). In der Klinik für Strahlentherapie wird eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege Patienten anhand ihres Risikos für Lymphknotenmetastasen, ebenfalls berechnet nach der Roach-Formel angeboten.

Bei der RTOG-94-13-Studie handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie, welche durchgeführt wurde, um zum einen den Wert einer prophylaktischen Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Patienten mit mittleren bis hohen Risiko und zum anderen den Effekt des zeitlichen Einsetzens der Hormontherapie auf das Progressions-freie Überleben zu untersuchen. Dabei wurden zwischen 1. April 1995 bis 1. Juni 1999 1323 Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert auf die vier Arme der Studie (Beckenbestrahlung plus neoadjuvanter bzw. adjuvanter Hormontherapie und alleinige Bestrahlung der Prostata plus neoadjuvanter bzw. adjuvanter Hormontherapie) aufgeteilt. (Roach et al., 2003)

Diese Studie kann am ehesten mit den Patienten der Gruppe 1 in der vorliegenden Arbeit verglichen werden, die ebenfalls primär bei nicht metastasiertem Prostatakarzinom (cN0cM0) aufgrund des erhöhten Risikos für okkulte Lymphknotenmetastasierung eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege und alle eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten haben.

In der RTOG-94-13-Studie konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 4-Jahres-progressionfreien Überlebens mit einem Vorteil für die Beckenbestrahlung plus neoadjuvanter und begleitend zur Bestrahlung durchgeführter Hormontherapie (54%) festgestellt werden. Dies galt laut Roach et al. insbesondere für Patienten mit einem Prostatakarzinom, welches der mittleren bis hohen Risikogruppe (PSA $<$ 30ng/ml und

Gleason-Score = 7-10 oder PSA $\geq$ 30 und Gleason-Score = 2-6) zugeordnet werden kann. (Roach et al., 2003)

In einer Aktualisierung von der RTOG-94-13-Studie konnten Lawton et al. keinen signifikanten Unterschied, sondern lediglich einen Trend hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für Beckenbestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie im Vergleich zu alleiniger Prostatabestrahlung plus neoadjuvanter Hormontherapie und zu Beckenbestrahlung plus adjuvanter Hormontherapie zeigen. Dies galt aber nicht im Vergleich mit alleiniger Prostatabestrahlung und adjuvanter Hormontherapie. Ebenfalls konnte ein Trend hinzu statistischer Signifikanz hinsichtlich eines biochemischen Rezidivs im Sinne der Houston/Phoenix-Definition mit Vorteil für die Gruppe mit Beckenbestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie im Vergleich zu der mit alleiniger Bestrahlung der Prostata und neoadjuvanter Hormontherapie festgestellt werden. Außerdem wurde in dieser Aktualisierung dargestellt, dass die Kombination aus Beckenbestrahlung und adjuvanter Hormontherapie in einem schlechteren Gesamtüberleben resultiert im Vergleich zu den anderen drei Behandlungsgruppen (Beckenbestrahlung plus neoadjuvanter Hormontenzugstherapie; alleinige Bestrahlung der Prostata plus neoadjuvanter oder adjuvanter Hormontenzugstherapie). Lawton et al. folgerten daraus, dass es einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Einsetzen der Hormontherapie (neoadjuvant versus adjuvant) und der Größe des Bestrahlungsfeldes (Becken- versus Bestrahlung der Prostata alleine) gibt, welcher die Kombination aus Beckenbestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie favorisiert. Ihrer Meinung nach handelt es sich bei der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege um die Standardtherapie, gegenüber der sich zukünftige Behandlungsvorschläge beweisen müssen. (Lawton et al., 2007)

In einer retrospektiven, von Spiotto et al. veröffentlichten Studie wurde allein der Endpunkt „laborchemisch krankheitsfreies Intervall“ bei postoperativ bestrahlten Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie bestimmt, die entweder eine alleinige Bestrahlung der Prostataloge oder zusätzlich eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erhielten. Dabei handelte es sich um 160 Patienten, die in den Jahren von 1985 bis 2005 eine adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatovesikulektomie erhielten. 114 von diesen Patienten wurden der Gruppe mit erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall zugeordnet, falls ein pathologischer Gleason-Score  $\geq$ 8, ein präoperativer PSA-Wertes  $>20\text{ng/ml}$ , der Befall der Samenblasen oder der der Prostatakapsel oder ein pathologisch bestätigter Lymphknotenbefall vorlag. Von diesen 114 Patienten erhielten 42 eine alleinige Bestrahlung der Prostataloge und 72 eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege. In der Gruppe mit niedrigen Risiko für Lymphknotenbefall ( $n=46$ ) erhielten die Patienten zum Teil eine alleinige Bestrahlung der Prostata und zum Teil eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege. Alle Patienten sind im Median für mehr als 5 Jahre nachbeobachtet worden. (Spiotto et al., 2007) Diese Studie lässt sich am ehesten zum Vergleich mit den postoperativ bestrahlten Patienten der Gruppen 4 und 5 heranziehen. Das biochemische Rezidiv war primär, wie auch in der hier vorliegenden Arbeit, als ein PSA-Anstieg auf  $>0,2\text{ng/ml}$  definiert, wurde dann aber auf  $0,05\text{ng/ml}$  herabgesenkt, da die Sensitivität der PSA-Tests sich während der Studiendauer verbesserte. In

dieser von Spiotto et al. durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass postoperativ bestrahlte Patienten mit erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall und mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege (n=72) im Vergleich zu postoperativ bestrahlten Patienten mit ebenfalls erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall und mit alleiniger Bestrahlung der Prostata (n=42) von der zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege signifikant profitierten, insbesondere, wenn zeitgleich zur Bestrahlung eine Hormontherapie durchgeführt wurde. Das 5-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Überleben für Patienten mit erhöhtem Risiko für Lymphknotenbefall lag in der Gruppe mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei 47%, im Vergleich zu 21% bei Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata. In der Gruppe mit niedrigem Risiko für Lymphknotenbefall konnte hingegen laut Spiotto et al. kein Vorteil im Hinblick auf das 5-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Überleben für die zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege festgestellt werden. Im Vergleich dazu lag das 3-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Intervall für einen PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml in der hier vorliegenden Arbeit für die Patientengruppen 4 und 5 bei 30% bzw. 70%.

Eine weitere Studie, welche ebenfalls ein verbessertes biochemisch rezidivfreies Überleben durch Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung der Prostata bei lokalisierten, nicht metastasierten Prostatakarzinom feststellte, ist von Pan et al. 2002 veröffentlicht worden. Es handelte sich dabei um eine retrospektive Studie, in welche ursprünglich insgesamt 1832 primär bestrahlte Patienten aufgenommen worden sind, die zwischen März 1985 und Januar 2001 aufgrund ihres klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms eine 3-dimensionale, konformale Strahlentherapie erhielten. Von diesen 1832 primär bestrahlten Patienten qualifizierten sich schlussendlich 1281 Patienten durch Erfüllen der Einschlusskriterien für die Studie, von denen wiederum 693 eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege erhielten und 588 eine alleinige Bestrahlung der Prostata. Ungefähr  $\frac{1}{4}$  beider Gruppen erhielten neoadjuvant Hormontherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Gruppe mit zusätzlicher Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen 42 Monate und in der Gruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata 24 Monate. Die Patienten sind weiter anhand ihres Risikos für Lymphknotenbefall, berechnet mit Hilfe der „Partin-Tafeln“ in verschiedene Risikogruppen (gering: 0-5%; mittel: >5-15%; hoch: >15%) eingeteilt worden. Dabei wurden die pelvinen Lymphabflusswege mit einer Minimumdosis von 45,00Gy und die Prostata mit einer Dosis zwischen 60,00 und 80,00Gy behandelt. Insgesamt konnte bei multivariater Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen für das gesamte Patientengut hinsichtlich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs gezeigt werden. Von der Beckenbestrahlung schienen am meisten die Patienten der mittleren Risikogruppe bei multivariater Analyse zu profitieren. Bei univariater Analyse zeigte sich, dass Patienten der mittleren Risikogruppe mit Bestrahlung der Lymphabflusswege ein statistisch signifikantes, verbessertes, 2-Jahres biochemisch rezidivfreies Überleben haben im Vergleich zu Patienten derselben Risikogruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata. Wohingegen bei Vergleich der Patienten der niedrigen und hohen Risikogruppe kein Unterschied im biochemisch rezidivfreien Überleben durch den Einschluss der Bestrahlung der pelvinen Lymphab-

flusswege erhoben werden konnte. Pan et al. folgerten daher, dass die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege sinnvoll ist, es aber noch nicht ganz klar ist, welche Gruppe an Patienten mit welchem Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen am meisten davon profitiert. (Pan et al., 2002) Kritisch sind in dieser von Pan et al. veröffentlichten Studie die unterschiedlichen medianen Nachbeobachtungszeiten zwischen der Patientengruppe mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege (42 Monate) und der Patientengruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata (24 Monate) zu sehen. Auch bei Stratifizierung der Patienten nach ihrem Risiko für Lymphknotenbefall sind die Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen relativ inhomogen. Dadurch bleiben möglicherweise manche Effekte, die sich erst nach längerer Nachbeobachtungszeit einstellen, unbeobachtet.

Es lassen sich aber ebenso Studien finden, die keinen Vorteil für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege finden konnten.

Die GETUG-01-Studie („Groupe d’Etude des Tumeurs Uro-Genitales) widerspricht der RTOG-94-13-Studie, dass eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zu einem verbesserten progressionsfreien 5-Jahres Überleben führt. Dies war definiert als biochemisches oder lokales Rezidiv, als das Auftreten von Metastasen oder als Versterben jeglicher Ursache. Bei der GETUG-01 handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, Phase-III-Studie, in welcher 444 Patienten mit T1b-T3, N0 pNx, M0 zwischen Dezember 1998 und Juni 2004 randomisiert entweder eine alleinige Bestrahlung der Prostata oder zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege erhielten. Hinsichtlich ihres Risikos für Lymphknotenbefalls wurden die Patienten in eine niedrige Risikogruppe (T1-2, Gleason-Score  $\leq 6$  und PSA  $< 3$  mal des normalen, maximalen PSA-Wertes der Labors, zumeist 4ng/ml) oder hohe Risikogruppe (T3 und/oder Gleason-Score  $\geq 7$  und/oder PSA  $\geq 3$  mal des normalen, maximalen PSA-Wertes der Labors) eingeteilt. Nur die Hochrisikogruppe erhielt eine neoadjuvante und begleitend zur Strahlentherapie durchgeführte Hormontherapie. Die Gesamtdosis im Bereich der Lymphabflusswege betrug 45Gy bis 46,8Gy und die Prostata wurde zunächst mit 65,25Gy bis 68,4Gy bestrahlt und nach März 2000, als Studien einen Vorteil einer Dosisescalation feststellten, mit 69,75Gy bis 72Gy. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 42,1 Monate. Es konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung einer alleinigen Bestrahlung der Prostata und einer zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege im progressionsfreien 5-Jahres Überleben festgestellt werden, ebenso wenig wie bei einem direkten Vergleich innerhalb der Risikogruppen. (Pommier et al., 2007) Die GETUG-01-Studie kann aber leider nur schwierig mit der RTOG-94-13-Studie verglichen werden. Denn in der GETUG-01-Studie hatte das Bestrahlungsfeld der pelvinen Lymphabflusswege seine obere Begrenzung zwischen den Wirbelkörpern S1 und S2 und war damit kleiner als in der RTOG-94-13-Studie. Roach et al. haben aber gezeigt, wie wichtig gerade die Größe des Bestrahlungsfeldes der pelvinen Lymphabflussbahnen ist. (Roach et al., 2006a) Der Effekt aus neoadjuvanter und begleitend zur Bestrahlung durchgeführter Hormontherapie und Größe des Bestrahlungsfeldes der pelvinen Lymphabflusswege könnte sich somit nicht gezeigt haben.

Eine 2005 von Jacob et al. veröffentlichte Studie scheint ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil einer Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei einer Dosisescalation >70Gy auf die Prostata bei Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom zu bestätigen und kommt zu dem Schluss, dass die Kontrolle über den Primärtumor mit Hilfe von Dosisescalation einen höheren Nutzen als die Behandlung der Lymphknoten erzielt. Es handelte sich dabei um eine retrospektive Studie, in welche 420 Patienten eingeschlossen wurden, die eine definitive primäre Strahlentherapie in den Jahren zwischen Juni 1989 und Juli 2000 erhielten und die dieselben Einschlusskriterien, wie für die RTOG-94-13-Studie erfüllten. Ebenfalls erhielten die Patienten eine neoadjuvante bzw. begleitend zu Bestrahlung durchgeführte Kurzzeithormonenzugstherapie von im Median 3 Monaten Dauer. Die mediane Gesamtdosis im Bereich der Prostata war 74Gy für Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata, 82Gy mit partieller Bestrahlung der Lymphabflusswege und 76Gy für Patienten mit kompletter Bestrahlung der Lymphabflusswege. Die mediane Gesamtdosis im Bereich Lymphabflusswege betrug jeweils 46Gy für die Patienten, die eine partielle bzw. komplette Bestrahlung der Lymphabflusswege erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit belief sich auf 43 Monate. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang bei multivariater Analyse zwischen Größe des Bestrahlungsfeldes und Kurzzeithormonenzugstherapie und biochemischer Rezidivfreiheit festgestellt werden. Hingegen war die Dosisescalation >70Gy die die biochemische Rezidivfreiheit am signifikantesten beeinflussende Variabel. (Jacob et al., 2005) Wie in der GETUG-01-Studie kann auch hier als Kritikpunkt das kleinere Bestrahlungsfeld der pelvinen Lymphabflusswege genannt werden, das womöglich den positiven Effekt ihrer Bestrahlung verschleiert.

Die RTOG sind mittlerweile der Auffassung, dass die Festlegung auf eine einheitliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, zum einen wichtig ist, um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studien zu erzielen. Zum anderen ist die Festlegung auf eine einheitliche Größe des Bestrahlungsvolumens wichtig, da dessen Größe einen Einfluss auf die Effektivität hat und damit für noch offene RTOG-Studien, wie für die RTOG 05-34-Studie, bei der eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege vorgenommen wird, eine Rolle spielt. Ein Konsens hinsichtlich der Größe des Bestrahlungsvolumens wurde gefunden und es wurden Empfehlungen zum Vorgehen bei der Konturierung des Bestrahlungsfeldes der pelvinen Lymphbahnen, wie bereits unter „2.3.1 Bestrahlungsplanung“ beschrieben, abgegeben. (Lawton et al., 2009)

## 4.2 Nebenwirkungen durch Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bei Prostatakarzinom

Die Effektivität der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege kann nur in Zusammenhang mit den Nebenwirkungen, die möglicherweise durch ein vergrößertes Bestrahlungsfeld oder eine erhöhte Dosisapplikation hervorgerufen werden, bewertet werden. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit erhobenen Nebenwirkungen unter Zuhilfenahme der aktuellen Literatur zu diesem Thema kommentiert.

### 4.2.1 Akute Nebenwirkungen

13 Patienten gaben erfreulicherweise keine akuten urogenitalen, und 6 Patienten keine akuten intestinalen Nebenwirkungen an. Nebenwirkungen Grad 4 konnten weder im urogenitalen noch im intestinalen Bereich gefunden werden. Nebenwirkungen Grad 3 konnten ebenfalls jeweils nur vereinzelt beobachtet werden. Von diesen sind insbesondere folgende herauszuheben, da diese für den Patienten besonders belastend sind: Ein Patient hatte eine Harninkontinenz Grad 3 mit unkontrollierten Abgang von Urin, 15 bzw. 5 Patienten hatten eine Nykturie bzw. Pollakisurie Grad 3 mit stündlicher Miktion. Eine Stuhlinkontinenz Grad 3 mit unkontrolliertem Stuhlabgang gab ebenfalls lediglich ein Patient an. Ein perianaler, transfusionspflichtiger Blutabgang Grad 3 wurde erfreulicherweise bei keinem der Patienten erhoben. Eine neu aufgetretene Impotenz Grad 3 mit der Unfähigkeit zur Erektion und Ausführung des Geschlechtsverkehr konnte lediglich bei 15 Patienten gefunden werden. Dabei ist es außerdem fraglich, in wieweit nicht eine die Bestrahlung begleitende Hormonentzugstherapie dafür verantwortlich ist. (Basaria et al., 2002)

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Datenlage in der Literatur, so wird dieses relativ günstige akute Nebenwirkungsspektrum in folgenden Studien bestätigt:

2011 wurde von Mantini et al. eine Studie zur Effektivität der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege und Langzeithormonentzugstherapie (>1 Jahr) bei Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Stadium: T2c-T4 und/oder Gleason-Score  $\geq 7$  und/oder PSA-Wert  $\geq 20$ ng/ml) veröffentlicht. Hierbei handelte es sich um eine retrospektive Studie, in welche 358 primär bestrahlte Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen wurden, die in den Jahren zwischen 1994 und 2007 entweder eine alleinige Bestrahlung der Prostata oder eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 52 Monaten. Die applizierte Gesamtdosis im Bereich der Lymphabflusswege betrug dabei 45Gy und die im Bereich der Prostata bis 1999 70,2Gy und danach 73,8Gy. Dabei wurde eine 4-Felder-Technik für die Bestrahlung der Lymphabflusswege angewandt und die Prostata und Samenblasen wurden entweder 2- bzw. 3-dimensional bestrahlt. Patienten, deren Risiko für intestinale Nebenwirkungen aufgrund des Vorliegens einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, von Divertikeln oder einer Divertikulitis des Dickdarms zu hoch war, erhielten immer eine alleinige Bestrahlung der Prostata. Hinsichtlich der Toxizität konnten in dieser Studie ebenfalls keine akuten Nebenwirkungen Grad 4 beobachtet werden. Außerdem wurde festgestellt, dass die akuten gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen Grad 2 oder höher zwischen den Patienten, die eine Bestrahlung der pelvinen

Lymphabflusswege und denen, die eine alleinige Bestrahlung der Prostata erhalten haben, ähnlich verteilt waren. Hinsichtlich der Effektivität konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das 4-Jahres biochemisch rezidivfreie Überleben festgestellt werden. Vergleicht man jedoch die Gruppen, stratifiziert nach ihrem mit Hilfe der Roach-Formel berechneten Risikos für Lymphknotenbefall, so kann ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 4-Jahres rezidivfreien Überlebens in Gruppe mit Risiko für Lymphknotenbefall >30% mit Vorteil für die Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflusswege festgestellt werden. (Mantini et al., 2011)

In der RTOG-94-13-Studie wurden die pelvinen Lymphabflusswege mit Hilfe der konventionellen 4-Felder-Technik mit einem mindestens 16 x 16 cm großen, ungeblockten Feld mit einer maximalen Dosis von 50,4 Gy bestrahlt. Bei diesen Patienten wurde dann die Prostata mit einem Boost von 19,8Gy behandelt. Bei Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata wurden die Prostata und die Samenblasen mit einem maximal 11 x 11 cm großen, ungeblockten Feld mit einer Gesamtdosis von 70,2Gy behandelt. In dieser Studie kam man zu dem Schluss, dass es einen nicht signifikanten Trend hinzu vermehrt akuten gastrointestinalen Komplikationen Grad 3 in der Patientengruppe, die eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege und zeitgleich eine begleitende Hormontherapie erhalten hat, gab. (Roach et al., 2003) Roach et al. folgerten weiter, dass akute urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und gastrointestinale Nebenwirkungen zusammenhängen mit der Größe des Bestrahlungsfeldes, wobei Patienten, die lediglich eine Bestrahlung der Prostata hatten, statistisch signifikant am wenigsten Komplikationen im Sinne von urogenitalen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 oder höher aufwiesen. (Roach et al., 2006a)

In der GETUG-01-Studie wurden die pelvinen Lymphabflusswege mit Hilfe der konventionellen 4-Felder-Technik und die Prostata und Samenblasen dreidimensional bestrahlt. Eine konventionelle 4-Felder-Technik mit Blöcken oder Gebrauch von Multileafkollimatoren war erlaubt für die Bestrahlung der Prostata. IMRT-Technik wurde zur Bestrahlung nicht benutzt. Pommier et al. konnten keine signifikante Zunahme an akuten Nebenwirkungen in der Gruppe mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege feststellen. Die Autoren beschreiben lediglich eine nicht signifikante Zunahme an milden unteren gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Gruppe mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. Akute urogenitale Nebenwirkungen Grad  $\geq 2$  waren ähnlich in beiden Gruppen verteilt. Erstaunlicherweise waren urogenitale Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 signifikant höher in der Patientengruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata. Dies erklären sie durch den häufigeren Gebrauch einer Einzeldosis von  $\geq 2$ Gy in der Gruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata im Vergleich zu der Gruppe mit Bestrahlung der Lymphabflusswege, in welcher zumeist eine Einzeldosis von 1,80Gy angewandt wurde. (Pommier et al., 2007)

Unter Heranziehung der verschiedenen Veröffentlichungen zu diesem Thema lässt sich keine Publikation mit deutlicher Zunahme der akuten Nebenwirkungen bei Patienten mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung der Prostata finden. Lediglich der Trend einer Zunahme der gastrointestinalen Ne-

benwirkungen ist beschrieben worden. Dies kann im Nebenwirkungsspektrum bei dem hier vorliegenden Patientengut bestätigt werden.

#### 4.2.2 Chronische Nebenwirkungen

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit konnten in unserem Patientenkollektiv erfreulicherweise keine urogenitalen, keine intestinalen und keine sonstigen Nebenwirkungen Grad 4 erhoben werden. Außerdem gab es keinen Patienten, der eine Hämaturie Grad 3, weitere proktitische Beschwerden Grad 3, Stuhldrang („Urge“) Grad 3, perianaler Blutabgang Grad 3 oder Algurie  $\geq$  Grad 2 angab.

Die Inzidenz chronischer Nebenwirkungen ist mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet worden. Dabei lag die Inzidenzrate nach 3 Jahren für chronische urogenitale Nebenwirkungen Grad 2/3 bei 39,1% und die für chronische intestinale Nebenwirkungen Grad 2/3 bei 35,6%. In der Nachbeobachtungszeit ließen sich 31 Patienten mit urogenitalen Spätnebenwirkungen Grad 3 und 2 Patienten mit intestinalen Spätnebenwirkungen Grad 3 finden.

Insgesamt zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine geringe Rate an höhergradiger Spättoxizität. Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe mit alleiniger Bestrahlung der Prostata können wir nicht postulieren, dass es durch die Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht zu einer signifikanten Zunahme der Spättoxizität kommt. Laut aktueller Literatur ist dies aber hinsichtlich der urogenitalen, nicht immer aber hinsichtlich der intestinalen Spättoxizität der Fall:

In der prospektiven und randomisierten RTOG-94-13-Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von urogenitalen Spätnebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 festgestellt werden. Hingegen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf gastrointestinale Spätnebenwirkungen  $\geq$  Grad 3, von denen am meisten die Patientengruppe mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege und begleitend zur Bestrahlung durchgeführter Hormonentzugstherapie betroffen war. (Lawton et al., 2007) Ebenso wie bei dem Auftreten für akute Nebenwirkungen hing die Inzidenz für gastrointestinale Spätnebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 mit der Größe des Bestrahlungsfeldes zusammen, dabei hatten Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata statistisch signifikant am wenigsten Komplikationen. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe des Bestrahlungsfeldes und dem Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 festgestellt werden. (Roach et al., 2006a)

Pommier et al. konnten in der prospektiven und randomisierten GETUG-01-Studie hinsichtlich der chronischen Nebenwirkungen lediglich eine geringe, nicht signifikante Zunahme an gastrointestinalen Spätnebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 in der Gruppe mit Beckenbestrahlung finden, jedoch keinen Anstieg im urogenitalen Bereich feststellen. (Pommier et al., 2007)

In der retrospektiven Studie von Mantini et al. konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden hinsichtlich der 4-Jahres-Rate an urogenitalen oder gastrointestinalen Spätnebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 zwischen Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata und denen mit zusätzlicher Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. Mantini et al. sind der Meinung, dass dieses gute Ergebnis möglicherweise damit zusammenhängt, dass Patienten, bei denen bekannt war, dass eine chronische entzündliche Darmerkrankung, eine Divertikelose oder eine Divertikulitis des Dickdarms vorlag, keine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, sondern lediglich eine Bestrahlung der Prostata erhalten haben und dass sich bei diesen Darmerkrankungen eine gastrointestinale Toxizität hervorsagen lässt. (Mantini et al., 2011)

In der Klinik für Strahlentherapie wird darauf geachtet, dass die Komorbiditäten des Patienten es zulassen, eine Bestrahlung der Lymphabflusswege durchzuführen. Das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einer Divertikulitis wäre auch hier eine Kontraindikation zur Durchführung einer Bestrahlung der Lymphabflusswege.

In den prospektiven Studien RTOG-94-13 und GETUG-01 wurde jeweils festgestellt, dass bei einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege am ehesten mit einer geringen Zunahme an gastrointestinalen Spätnebenwirkungen zu rechnen ist. Bei dem in dieser Arbeit vorliegenden Patientengut konnte hingegen insgesamt nur eine geringe Anzahl an gastrointestinaler Spättoxizität Grad 3, nämlich bei 2 Patienten, beobachtet werden. Auch wurden in dieser Arbeit weitere Spätnebenwirkungen im urogenitalen und intestinalen Bereich eingeführt, die nach RTOG nicht definiert sind. Dadurch ergeben sich auch 31 Patienten mit urogenitaler Spättoxizität Grad 3, die weitgehend Nebenwirkungen aufweisen, die nach RTOG nicht definiert sind. Dies erschwert einen direkten Vergleich, da potenziell mehr Nebenwirkungen erhoben werden konnten.

#### **4.2.3 Risikofaktoren für das Auftreten chronischer Nebenwirkungen**

Mit Hilfe einer Cox-Regression ist bei dem vorliegenden Patientengut untersucht worden, in wieweit ein Lymphknotenbefall und die damit verbundene erhöhte Dosisapplikation auf die pelvinen Lymphabflusswege oder eine Dosisescalation  $\geq 70$ Gy in der Prostata bzw. Prostatologe für das Auftreten von chronischen urogenitalen und intestinalen Nebenwirkungen verantwortlich ist. Dabei wurde vermutet, dass eine höhere Dosis im Bereich der Lymphabflusswege bzw. in der Prostata/-loge verbunden ist mit einem erhöhten Auftreten von Spätnebenwirkungen.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Hinblick auf die intestinale und urogenitale Spättoxizität  $\geq$  Grad 2 zwischen Patienten mit positivem Lymphknotenbefall und damit verbundener erhöhter Dosisapplikation (im Mittel 51,84Gy) in den pelvinen Lymphabflusswegen und Patienten ohne makroskopisch sichtbaren Lymphknotenbefall in der Bildgebung vor Bestrahlung.

Hingegen gab es einen nicht signifikanten Trend, dass Patienten mit einer Dosisescalation von  $\geq 70$ Gy in der Prostata/-loge etwas vermehrt an urogenitalen und intestinalen

Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 leiden. Lediglich für das Auftreten eines perianalen Blutabgangs gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtdosis  $\geq 70\text{Gy}$  in der Prostata bzw. Prostatologe und perianalen Blutabgang  $\geq$  Grad 2.

In Bezugnahme auf die RTOG-77-06-Studie, einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie mit 453 Patienten, in welcher Patienten mit alleiniger Bestrahlung der Prostata mit Patienten mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege und nachfolgender Dosissteigerung im Bereich der Prostata verglichen worden sind, haben Pilepich et al. den Zusammenhang zwischen den Parametern der Radiotherapie und den damit verbundenen möglichen Nebenwirkungen herausgearbeitet. Dabei konnten sie keine signifikante Zunahme an intestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen bei höherer auf die pelvinen Lymphabflussbahnen applizierter Dosis feststellen. Die dabei in der RTOG-77-06-Studie maximal in den pelvinen Lymphabflusswegen applizierte Gesamtdosis (50,00Gy) war geringer als die jeweiligen, beim vorliegenden Patientengut unserer Studie maximal verabreichten Gesamtdosen für lymphknotenpositive (64,00Gy) wie auch lymphknotenegative Patienten (55,00Gy). Dies erschwert einen direkten Vergleich zwischen den Ergebnissen der RTOG-77-06-Studie und unserer Auswertung. Aber ebenso konnte die in unserer Auswertung durchgeführte Cox-Regression bezüglich der unterschiedlich hoch applizierten Dosis im Bereich der Lymphabflusswege abhängig davon, ob ein makroskopischer Lymphknotenbefall vor Bestrahlung vorlag, keinen signifikanten Unterschied feststellen. Möglicherweise würde sich aber eine vermehrte Anzahl an Nebenwirkungen ab einer regelmäßig applizierten Gesamtdosis von  $\geq 60\text{Gy}$  in den pelvinen Lymphabflusswegen bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall zeigen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Gesamtdosis im Bereich der Prostata und intestinaler Toxizität konnte nur für perianalen Blutabgang und auch nur bei Patienten mit zusätzlicher Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in der von Pilepich et al. veröffentlichten Studie beobachtet werden. Bei Gesamtdosen im Bereich der Prostata von  $\geq 70\text{Gy}$  musste man mit einer statistisch signifikanten Zunahme an perianalen Blutabgang in der RTOG-77-06-Studie rechnen. Auch bei dem in unserer Studie vorliegenden Patientengut ist mit Hilfe der Cox-Regression eine signifikante Zunahme für perianalen Blutabgang  $\geq$  Grad 2 bei einer Gesamtdosis  $\geq 70\text{Gy}$  in der Prostata/-loge festgestellt worden; dies ist damit im Einklang mit dem Ergebnis aus der RTOG-77-06-Studie. Es konnte in der RTOG-77-06-Studie kein Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis im Bereich der Prostata und dem Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen festgestellt werden. (Pilepich et al., 1987)

Ebenso konnte in unserer Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und urogenitaler Spättoxizität erhoben werden.

In unserer Arbeit wurde untersucht, in wieweit unterschiedliche Dosisapplikationen in der Prostata bzw. in den pelvinen Lymphabflusswegen eine Rolle spielen in dem Auftreten von Spätnebenwirkungen. Wie in einer 2008 von Taussky et al. veröffentlichten Publikation gezeigt werden konnte, hängt das Auftreten von Nebenwirkungen aber auch noch von weiteren Faktoren ab. Sie führten dabei eine Subanalyse der bereits mehrmals

beschriebenen RTOG-94-13-Studie durch, in welcher sie dem Einfluss des Einsetzens der Hormontherapie – begleitend zur Bestrahlung versus adjuvant – und der jeweiligen Höhe des Testosteronspiegels bei Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflusswege nachgingen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten akuter und chronischer intestinaler und urogenitaler Nebenwirkungen festgestellt werden, auch wenn die urogenitale Akuttoxizität in der Gruppe der Patienten mit Beckenbestrahlung und adjuvanter Hormontherapie fast signifikant vermehrt auftrat. Als prognostisch ungünstige Faktoren für vermehrte chronische Nebenwirkungen konnten folgende gefunden werden: Patienten mit intestinalen Akutnebenwirkungen Grad 2 bis 4 hatten 1,44 mal häufiger chronische intestinale Nebenwirkungen als Patienten mit intestinalen Akutnebenwirkungen Grad 0 bis 1. Alter, Akuttoxizität, Größe des Bestrahlungsfeldes und Höhe des Testosteronspiegels waren signifikant prognostisch ungünstige Faktoren für urogenitale Spätnebenwirkungen. Es gab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen von normalen Testosteron-Werten zwischen den beiden Gruppen, wobei es bei den Patienten mit adjuvanter Hormontherapie länger dauerte. Dabei konnte aber kein Zusammenhang zwischen dem Grad der urogenitalen oder intestinalen Spättoxizität und der Zeit bis zum Erreichen von normalen Testosteron-Werten festgestellt werden. Patienten hingegen, deren Testosteron-Werte keine Normalwerte erreichten, hatten in beiden Gruppen vermehrt intestinale Spättoxizität. Laut Taussky et al. liegt dies daran, dass Testosteron einen schützenden Effekt auf das Gewebe durch Genexpression und regulatorische Faktoren hat und dass eine Hormonentzugstherapie folglich den Reparaturmechanismen nach Strahlentherapie möglicherweise im Wege steht. (Taussky et al., 2008)

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der beiden zitierten Publikationen kann gefolgert werden, dass das Auftreten chronischer urogenitaler und intestinaler Nebenwirkungen beeinflusst wird von den verschiedensten Faktoren, zu denen sicherlich die applizierte Gesamtdosis, die Größe des Bestrahlungsfeldes, eine Hormonentzugstherapie, die Höhe des Testosteronspiegels und die Ausprägung der Akuttoxizität gezählt werden müssen. Ein Abwägen des Einflusses der verschiedenen Faktoren könnte gerade wichtig sein für die Minimierung von Nebenwirkungen bei Patienten, die eine Dosisescalation bzw. eine Bestrahlung der pelvinalen Lymphabflusswege erhalten.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit über Patienten mit Bestrahlung der pelvinalen Lymphabflusswege nur eine geringe Rate an Akut- und Spätnebenwirkungen erhoben werden. Insbesondere konnte in der von uns durchgeführten Auswertung nicht festgestellt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen applizierter Dosis im Bereich der Lymphabflusswege und dem Auftreten von chronischen Nebenwirkungen gab. Wie oben bereits beschrieben, haben aber nur wenige Patienten eine Gesamtdosis  $\geq 60$  Gy im Bereich der Lymphabflusswege erhalten und eine Erhöhung der Nebenwirkungen könnte sich aber erst ab dieser Gesamtdosis zeigen. Ein nicht signifikanter Trend eines Zusammenhangs zeigte sich hingegen zwischen applizierter Gesamtdosis im Bereich der Prostata/-loge  $\geq 70$  Gy und intestinaler und urogenitaler Spättoxizität. Dies konnte vor allem signifikant bestätigt werden hinsichtlich des Auftretens eines

peranalen Blutabgang  $\geq$  Grad 2 und einer Dosisapplikation von  $\geq 70$ Gy in der Prostata-/loge. Von Seiten der Toxizität der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflüsse könnte somit eine Dosissteigerung möglich sein.

Zur Aufgabe zukünftiger Studien zur „Verträglichkeit und Effektivität der Strahlentherapie der pelvinen Lymphbahnen bei Patienten mit Prostatakarzinom“ wird die Beantwortung folgender Fragen, die durch die hier vorliegende Arbeit vor allem aufgrund der Größe der Patientengruppe noch nicht ausreichend geklärt sind, gehören: Welche Bildgebungen erfassen am besten das Ausmaß der Prostatakarzinomerkrankung und ermöglichen somit eine genaue Erfassung des Planungszielvolumens? Wie von Souvatzoglou et al. beschrieben, ist es eventuell möglich mit Hilfe der (11)C-choline PET/CT ein genaueres Planungszielvolumen und damit ein verbessertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatovesikulektomie zu erhalten. (Souvatzoglou et al., 2011) Welche Risikogruppen profitieren am meisten von dieser erweiterten Bestrahlung? Wie oben beschrieben, profitieren möglicherweise davon vor allem Patienten mit mittleren und hohen Risikoprofil (PSA < 30 ng/ml und Gleason-Score = 7-10 oder PSA  $\geq$  30 und Gleason-Score = 2-6), aber nicht Patienten mit einem niedrigen oder gar dem höchsten Risikoprofil. (Roach et al., 2003) Weiter muss untersucht werden, in wieweit die von der RTOG-Gruppe im Konsens festgelegte Größe des Bestrahlungsvolumens der pelvinen Lymphabflusswege, eine Dosisescalation im Bereich der Prostata-/loge und eine Erhöhung der Dosis in den Lymphabflusswegen weitere Vorteile für Patienten mit Prostatakarzinom und einem erhöhten Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasierung bringen. Außerdem muss weiter die Rolle der Hormonenzugstherapie und der Zeitpunkt ihres Einsetzens kritisch evaluiert werden.

## 5 Kritische Bewertung

Ein Großteil der Daten, die für diese Studie benutzt worden sind, sind retrospektiv aus den Patientenakten erhoben worden. Leider sind gerade retrospektive Studien anfällig für Fehler, da ihre Daten immer auf der Gründlichkeit und Gewissenhaftigkeit desjenigen beruhen, der diese für den jeweiligen Patienten aufgeschrieben hat. Eine wichtige Hilfe zur Erhebung und Vereinheitlichung der Nebenwirkungen während und nach der Bestrahlung ist der in der Klinik für Strahlentherapie im Gebrauch befindliche und unter „2.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie“ abgebildete Prostata-Fragebogen. Dieser erleichtert den behandelnden Ärzten die Dokumentation der einzelnen Nebenwirkungen und lässt eine verlässliche Übertragung des intestinalen und urogenitalen Status vor, während und nach Bestrahlung in die Datenbank zu. Falls in Ausnahmefällen, die Nebenwirkungen einmal nicht oder nur unzureichend im Prostata-Fragebogen erfasst wurden, wurde darauf verzichtet, sie in die Datenbank aufzunehmen. Bezüglich des Therapieverlaufs nach letztem Patientenkontakt in der Klinik für Strahlentherapie sind die Patienten telefonisch befragt worden, auch hier ist es möglich, dass Fehler aufgrund einer Verzerrung der Erinnerung („recall bias“) aufgetreten sind. Lokal- und Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen sind nur dann erhoben worden, falls sich diese in den Bildgebungen zeigten. Möglicherweise werden aber zu wenig Rezidive oder Metastasen festgestellt, da häufig bei ansteigendem PSA-Wert die behandelnden Urologen keine Bildgebung durchführen lassen.

Hinsichtlich des Patientengutes handelt es sich zwar mit 122 Patienten um eine ausreichend große Menge, um statistisch signifikante Aussagen zu machen, aber durch die sinnvolle Unterteilung der Patienten in verschiedene Subgruppen kommen recht kleine Patientengruppen mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zustande. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass abgesehen von der Abhängigkeit zwischen applizierter Gesamtdosis auf die Prostata/-loge und Auftreten von perianalen Blutabgang keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden konnten. Bei kleinen Fallzahlen sind signifikante Resultate lediglich bei sehr großen Unterschieden ersichtlich. Ebenfalls ist die mediane Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten relativ kurz, so dass womöglich manche Effekte nicht erhoben werden konnten.

Die vorliegende Arbeit kann aber letztlich einen Trend hinsichtlich der Effektivität und dem Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten mit Bestrahlung der Lymphabfluswege angeben, insbesondere unter Heranziehung sorgfältig ausgewählter Publikationen. Ein Vergleich, mit diesen Publikationen wird dadurch vereinfacht, dass die Einteilung der Nebenwirkungen an den international im Gebrauch befindenden Klassifikationssystemen der Nebenwirkungen nach EORTC und RTOG orientiert ist. Trotz oben genannter Schwächen handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine informative Zusammenstellung, die erste Hinweise auf die Effektivität und Verträglichkeit der pelvinen Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinom gibt.

## 6 Zusammenfassung

122 Patienten, die eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Prostatakarzinom erhalten haben, sind in die Auswertung in Bezug auf die Fragestellung „Verträglichkeit und Effektivität der Strahlentherapie der pelvinen Lymphbahnen bei Patienten mit Prostatakarzinom“ aufgenommen worden. Aufgrund der Heterogenität des vorliegenden Patientengutes sind die Patienten sechs verschiedenen Gruppen zugeordnet worden: Gruppe 1: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0 (n=34); Gruppe 2: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM0 (n=15); Gruppe 3: Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN1cM1 (n=8); Gruppe 4: Adjuvant/Additiv bestrahlte Patienten, cN0cM0 (n=31); Gruppe 5: Postoperativ bestrahlte Patienten mit biochemischen Rezidiv, cN0cM0 (n=10); Gruppe 6: Postoperativ bestrahlte Patienten mit Lokalrezidiv oder Lymphknotenrezidiv (n=24). Hinsichtlich der Effektivität konnte erwartungsgemäß festgestellt werden, dass die Gruppe 1 „Definitiv/Primär bestrahlte Patienten, cN0cM0“ im Vergleich mit den anderen Gruppen die beste 3-Jahresüberlebensrate sowie die geringste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder Lymphknotenmetastasen hatte. Am schlechtesten lief, wie erwartet, die Gruppe 3 „Definitiv/Primär bestrahlte Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen“. In dieser Gruppe lag die 3-Jahresüberlebensrate für das Gesamt- wie auch das tumorspezifische Überleben jeweils bei 0% und die Rate für ein Lokalrezidiv oder für Metastasen (Lymphknoten-, Knochen-, Fern- oder viszerale) bei 100%. Für die Gruppen 2, 4, 5 und 6 konnte jeweils festgestellt werden, dass die Rate für Lymphknotenmetastasen höher lag als die Lokalrezidivrate. Dies mag zum einen mit der erhöhten Dosisapplikation im Bereich der Prostata/-loge und der damit verbesserte lokalen Tumorkontrolle, zum anderen bei den postoperativ bestrahlten Patienten mit der effektiven Kombination aus operativer und strahlentherapeutischer Behandlung zusammenhängen. Bei diesen Patientengruppen stellt sich die Frage, ob sie nicht von einer Erhöhung der Dosis in den Lymphabflusswegen mit folglich besserer Kontrolle der Rate für Lymphknotenmetastasen profitieren würden. Die biochemische Rezidivrate nach der Houston/Phoenix Definition lag für alle Gruppen zwischen 15,5% und 100% nach 3 Jahren. Am geringsten war sie für die Gruppen 1 und 4 mit 17,1% und 15,5%. Am höchsten war sie für die Gruppe 3 mit 100%. Außerdem wurde die biochemische Rezidivrate für einen PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml für die postoperativ bestrahlten Patientengruppen 4, 5 und 6 ausgewertet. Diese lag zwischen 29,9% und 88,5% nach 3 Jahren.

Die Verträglichkeit wurde anhand des Auftretens für akute und chronische urogenitale und intestinale Nebenwirkungen getrennt voneinander ausgewertet. Es konnten keine Grad 4/5 akuten/chronischen Nebenwirkungen erhoben werden. Die Inzidenzrate für Grad II/III chronische Nebenwirkungen im urogenitalen Bereich lag bei 39,1% und im intestinalen Bereich bei 35,6% nach 3 Jahren.

Ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Grad II/III Spättoxizität war die applizierte Gesamtdosis in der Prostata/-loge ( $\geq 70$ Gy versus  $< 70$ Gy). Keinen signifikanten Einfluss hatte hingegen die Dosis im Bereich der Lymphabflusswege.

Insgesamt kann die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums als positiv bewertet werden. Eine Dosissteigerung im Bereich der pelvinen Lymphabflusswege erscheint möglich, insbesondere mit modernen Strahlentherapie-Techniken (IMRT, IGRT). Allerdings sollten weitere Untersuchungen zur Lage der Lymphknotenrezidive in Bezug auf die applizierte Dosis erfolgen.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Lymphadenektomie.....	5
Abbildung 2: Volumina nach ICRU.....	20
Abbildung 3: Ablauf der Bestrahlungsplanung.....	22
Abbildung 4: Planungs-CT für Planungsvolumen .....	23
Abbildung 5: Planungs-CT für Boostvolumen .....	23
Abbildung 6: Dosis-Volumen-Histogramm .....	25
Abbildung 7: Auswertung für Dosis-Volumen-Histogramm .....	26
Abbildung 8: Übersichtsdiagramm zur Entwicklung von Spätfolgen .....	34
Abbildung 9: Prostata-Fragebogen.....	35
Abbildung 10: Gesamtüberleben.....	47
Abbildung 11: Tumorspezifisches Überleben .....	48
Abbildung 12: Inzidenz von Lokalrezidiven .....	49
Abbildung 13: Inzidenz von Lymphknotenmetastasen.....	50
Abbildung 14: Inzidenz von ossären Metastasen .....	52
Abbildung 15: Inzidenz von viszeralen Metastasen.....	53
Abbildung 16: Inzidenz von Fernmetastasen.....	54
Abbildung 17: Inzidenz für biochemisches Rezidiv nach der Houston/Phoenix Definition .....	58
Abbildung 18: Inzidenz für biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml) .....	60
Abbildung 19: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen.....	70
Abbildung 20: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen .....	71
Abbildung 21: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen.....	72
Abbildung 22: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen .....	73
Abbildung 23: Inzidenz urogenitaler Nebenwirkungen.....	74
Abbildung 24: Inzidenz intestinaler Nebenwirkungen .....	75
Abbildung 25: Inzidenz perianaler Blutabgang .....	76

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation UICC 2002.....	6
Tabelle 2: Stadiengruppierung UICC 2002 .....	7
Tabelle 3: Histologische Klassifikation nach WHO.....	8
Tabelle 4: WHO-Grading.....	9
Tabelle 5: Urogenitale Status vor Bestrahlung .....	16
Tabelle 6: Intestinale Status vor Bestrahlung .....	16
Tabelle 7: Einteilung des Patientengutes.....	17
Tabelle 8: Subgruppe 1 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm .....	28
Tabelle 9: Subgruppe 2 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm .....	29
Tabelle 10: Subgruppe 3 - Auswertung Dosis-Volumen-Histogramm .....	30
Tabelle 11: Bestrahlungstechnik - Hauptplan.....	32
Tabelle 12: Bestrahlungstechnik - Boostplan 1.....	32
Tabelle 13: Befallene Lymphknotenstationen bei Patienten mit Lymphknotenbefall (n=30) .....	33
Tabelle 14: Bestrahlte Lymphknotenstationen bei allen Patienten (n=122) .....	33
Tabelle 15: Allgemeine Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC.....	36
Tabelle 16: Hämaturie .....	37
Tabelle 17: Harninkontinenz .....	37
Tabelle 18: Harnverhalt/-röhrenstenose.....	38
Tabelle 19: Nykturie.....	38
Tabelle 20: Pollakisurie.....	38
Tabelle 21: Algurie .....	39
Tabelle 22: Harndrang („Urge“).....	39
Tabelle 23: Perianaler Blutabgang.....	40
Tabelle 24: Stuhlfrequenz .....	40
Tabelle 25: Weitere proktitische Beschwerden .....	41
Tabelle 26: Stuhlinkontinenz.....	41
Tabelle 27: Stuhldrang ("Urge") .....	42
Tabelle 28: Impotenz .....	42
Tabelle 29: Hauttoxizität .....	43
Tabelle 30: Nachbeobachtungszeit.....	46
Tabelle 31: Gruppe 1 - PSA-Nadir .....	55
Tabelle 32: Gruppe 2 - PSA-Nadir .....	56
Tabelle 33: Gruppe 3 - PSA-Nadir .....	56
Tabelle 34: Gruppe 4 - PSA-Nadir .....	56
Tabelle 35: Gruppe 5 - PSA-Nadir .....	57
Tabelle 36: Gruppe 6 - PSA-Nadir .....	57
Tabelle 37: Inzidenz für biochemisches Rezidiv nach der Houston/Phoenix Definition.....	59
Tabelle 38: Inzidenz für biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml) .....	60
Tabelle 39: Akute urogenitale Nebenwirkungen .....	61
Tabelle 40: Akute intestinale Nebenwirkungen.....	62
Tabelle 41: Akute sonstige Nebenwirkungen.....	63

Tabelle 42: Prävalenz - Hämaturie .....	63
Tabelle 43: Prävalenz - Harninkontinenz .....	64
Tabelle 44: Prävalenz - Harnverhalt/-röhrenstenose.....	64
Tabelle 45: Prävalenz - Nykturie .....	65
Tabelle 46: Prävalenz - Pollakisurie.....	65
Tabelle 47: Prävalenz - Algurie .....	66
Tabelle 48: Prävalenz - Harndrang ("Urge").....	66
Tabelle 49: Prävalenz - Impotenz.....	67
Tabelle 50: Prävalenz - perianaler Blutabgang.....	67
Tabelle 51: Prävalenz - Stuhlfrequenz .....	68
Tabelle 52: Prävalenz - weitere proktitische Beschwerden .....	68
Tabelle 53: Prävalenz - Stuhlinkontinenz .....	69
Tabelle 54: Prävalenz - Stuhldrang ("Urge") .....	69
Tabelle 55: Dosisverteilung - Lymphabflusswege.....	72

## 9 Literaturverzeichnis

- Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), 24.02.2012, [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) [Online]. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). [Accessed 24.02.2012].*
- Cooperative Group Common Toxicity Criteria, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 24.02.2012, <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx> [Online]. [Accessed 24.02.2012].*
- AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS, P. 1997. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37, 1035-1041.
- AUMÜLLER, G., AUST, G., DOLL, A., ENGELE, J., MENSE, S., REIßIG, D., SALVETTER, J., SCHMIDT, W., SCHMITZ, F., SCHULTE, E., SPANEL-BOROWSKI, K., WOLFF, W., WURZINGER, L. J. & ZILCH, H.-G. 2007. *Anatomie*, Germany.
- BASARIA, S., LIEB, J., TANG, A. M., DEWEESE, T., CARDUCCI, M., EISENBERGER, M. & DOBS, A. S. 2002. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clinical Endocrinology*, 56, 779-786.
- COOPERBERG, M. R., LUBECK, D. P., MEHTA, S. S., CARROLL, P. R. & CAPSURE 2003. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*, 170, S21-5; discussion S26-7.
- COOPERBERG, M. R., MOUL, J. W. & CARROLL, P. R. 2005. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 23, 8146-51.
- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280, 969-74.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., SCHULTZ, D., MALKOWICZ, S. B., TOMASZEWSKI, J. E. & WEIN, A. 1997. OUTCOME BASED STAGING FOR CLINICALLY LOCALIZED ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE. *The Journal of urology*, 158, 1422-1426.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., WEINSTEIN, M., TOMASZEWSKI, J. E., SCHULTZ, D., RHUDE, M., ROCHA, S., WEIN, A. & RICHIE, J. P. 2001. PREDICTING PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN OUTCOME PREOPERATIVELY IN THE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN ERA. *The Journal of urology*, 166, 2185-2188.
- EBLE, J., SAUTER, G., EPSTEIN, J. & AL, E. 2004. *Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs (World Health Organization Classification of Tumours)*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- EPSTEIN, J., PARTIN, A. W., SAUVAGEOT, J. & WALSH, P. C. 1996. Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy: A Multivariate Analysis of 721 Men with Long-term Follow-up. *The American Journal of Surgical Pathology*, 20(3), 286-292.
- FREEDLAND, S. J., SUTTER, M. E., DOREY, F. & ARONSON, W. J. 2003. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 61, 365-369.
- HAUTMANN, R. 2010. *Urologie*, Springer.

- HEIDENREICH, A., VARGA, Z. & VON KNOBLOCH, R. 2002. Extended Pelvic Lymphadenectomy In Patients Undergoing Radical Prostatectomy: High Incidence Of Lymph Node Metastasis. *The Journal of urology*, 167, 1681-1686.
- JACOB, R., HANLON, A. L., HORWITZ, E. M., MOVASAS, B., UZZO, R. G. & POLLACK, A. 2005. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 61, 695-701.
- KANTOFF, P. W., CARROL, P. R. & D'AMICO, A. V. 2002. Prostate Cancer Principles & Practice. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams&Wilkins.
- KAPLAN, E. L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- KATTAN, M., EASTHAM, J., STAPLETON, A., WHEELER, T. & SCARDINO, P. 1998. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal National Cancer Institute*, 90(10), 766-771.
- KATTAN, M. W., ZELEFSKY, M. J., KUPELIAN, P. A., CHO, D., SCARDINO, P. T., FUKS, Z. & LEIBEL, S. A. 2003. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 21, 4568-71.
- KRAUSE, S. & HERFARTH, K. 2011. [Radiotherapy of prostate cancer]. *Radiologe*, 51, 955-61.
- LAWTON, C. A., DESILVIO, M., ROACH, M., UHL, V., KIRSCH, R., SEIDER, M., ROTMAN, M., JONES, C., ASBELL, S., VALICENTI, R., HAHN, S. & THOMAS, C. R. 2007. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, With Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 69, 646-655.
- LAWTON, C. A. F., MICHALSKI, J., EL-NAQA, I., BUYYOUNOUSKI, M. K., LEE, W. R., MENARD, C., O'MEARA, E., ROSENTHAL, S. A., RITTER, M. & SEIDER, M. 2009. RTOG GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 74, 383-387.
- MAKAROV, D. V., TROCK, B. J., HUMPHREYS, E. B., MANGOLD, L. A., WALSH, P. C., EPSTEIN, J. I. & PARTIN, A. W. 2007. Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *Urology*, 69, 1095-1101.
- MANTINI, G., TAGLIAFERRI, L., MATTIUCCI, G. C., BALDUCCI, M., FRASCINO, V., DINAPOLI, N., DI GESÙ, C., IPPOLITO, E., MORGANTI, A. G. & CELLINI, N. 2011. Effect of Whole Pelvic Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy and Long-Term Androgen Deprivation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81, e721-e726.
- MENG, M., SHINOHARA, K., GROSSFELD, G. & CARROLL, P. 2002. Local Therapy for Recurrent Prostate Cancer. In: P, K., P, C. & A, D. A. (eds.) *Prostate cancer: principles and practice*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- MONTI, A. F., OSTINELLI, A., FRIGERIO, M., COSENTINO, D., BOSSI, A., CAZZANIGA, L. F., SCANDOLARO, L. & VALLI, M. C. 1995. An ICRU 50 radiotherapy treatment chart. *Radiother Oncol*, 35, 145-50.

- MÜLLER, T. C. 2008. Dissertation: *Aktuarische intestinale und urologische Grad II/III-Spättoxizität nach definitiver, konformaler Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom*. Technische Universität München.
- MV, M., K, S., GD, G. & PR, C. 2002. Local Therapy for Recurrent Prostate Cancer. In: P, K., P, C. & A, D. A. (eds.) *Prostate cancer: principles and practice*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE, C. T. E. P. C. Common Terminology Criteria for Adverse Events, 24.02.2012, [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP).
- NIEDER, C. & RODEMANN, H. 2009. Späte Strahlenveränderungen im Gewebe. In: M, B., M, M. & H, S. (eds.) *Radioonkologie Band 1 Grundlagen*. München: W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York.
- PAN, C. C., KIM, K. Y., TAYLOR, J. M., MCLAUGHLIN, P. W. & SANDLER, H. M. 2002. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53, 1139-45.
- PARTIN, A. W., MANGOLD, L. A., LAMM, D. M., WALSH, P. C., EPSTEIN, J. I. & PEARSON, J. D. 2001. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 58, 843-848.
- PAUL, R., ZIMMERMANN, F., DETTMAR, P., ADAM, M., VAN RANDENBORGH, H., ALSCHIBAJA, M., HERKOMMER, K. & SEITZ, M. 2008. *Urogenitale Tumoren*, W.Zuckschwerdt Verlag München Wien New York.
- PILEPICH, M. V., ASBELL, S. O., KRALL, J. M., BAERWALD, W. H., SAUSE, W. T., RUBIN, P., EMAMI, B. N. & PIDCOCK, G. M. 1987. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity—analysis of RTOG study 77-06. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 13, 1007-1012.
- POMMIER, P., CHABAUD, S., LAGRANGE, J. L., RICHAUD, P., LESAUNIER, F., LE PRISE, E., WAGNER, J. P., HAY, M. H., BECKENDORF, V., SUCHAUD, J. P., PABOT DU CHATELARD, P. M., BERNIER, V., VOIRIN, N., PEROL, D. & CARRIE, C. 2007. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 25, 5366-73.
- PRUTHI, R. S., HAESE, A., HULAND, E. & STAMEY, T. A. 1997. Use of serum concentration techniques to enhance early detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology*, 49, 404-410.
- PURDY, J. A. 2004. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology*, 14, 27-40.
- RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG). *Cooperative Group Common Toxicity Criteria*, 24.02.2012, <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx> [Online]. [Accessed 24.02.2012].
- RICHTER, J. & FLENTJE, M. 2009. Zielvolumenkonzepte, Dosisspezifikation, Bestrahlungsplanungssysteme. In: BAMBERG, M., MOLLS, M. & SACK, H. (eds.) *Radioonkologie Grundlagen*. München: W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York.
- ROACH, M., DESILVIO, M., LAWTON, C., UHL, V., MACHTAY, M., SEIDER, M. J., ROTMAN, M., JONES, C., ASBELL, S. O., VALICENTI, R. K., HAN, S., THOMAS, C. R., SHIPLEY, W. S. & 9413, R. T. O. G. 2003. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 21, 1904-11.

- ROACH, M., DESILVIO, M., VALICENTI, R., GRIGNON, D., ASBELL, S. O., LAWTON, C., THOMAS, C. R. & SHIPLEY, W. U. 2006a. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 66, 647-653.
- ROACH, M., HANKS, G., THAMES, H., SCHELLHAMMER, P., SHIPLEY, W. U., SOKOL, G. H. & SANDLER, H. 2006b. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 65, 965-974.
- ROACH, M., MARQUEZ, C., YUO, H. S., NARAYAN, P., COLEMAN, L., NSEYO, U. O., NAVVAB, Z. & CARROLL, P. R. 1994. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28, 33-7.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends.
- SOUVATZOGLOU, M., KRAUSE, B. J., PÜRSCHEL, A., THAMM, R., SCHUSTER, T., BUCK, A. K., ZIMMERMANN, F., MOLLS, M., SCHWAIGER, M. & GEINITZ, H. 2011. Influence of (11)C-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiother Oncol*, 99, 193-200.
- SPIOTTO, M. T., HANCOCK, S. L. & KING, C. R. 2007. Radiotherapy After Prostatectomy: Improved Biochemical Relapse-Free Survival With Whole Pelvic Compared With Prostate Bed Only for High-Risk Patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 69, 54-61.
- STEPHENSON, A. J., SCARDINO, P. T., KATTAN, M. W., PISANSKY, T. M., SLAWIN, K. M., KLEIN, E. A., ANSCHER, M. S., MICHALSKI, J. M., SANDLER, H. M., LIN, D. W., FORMAN, J. D., ZELEFSKY, M. J., KESTIN, L. L., ROEHRBORN, C. G., CATTON, C. N., DEWEESE, T. L., LIAUW, S. L., VALICENTI, R. K., KUBAN, D. A. & POLLACK, A. 2007. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 25, 2035-41.
- TAUSSKY, D., BAE, K., BAHARY, J.-P., ROACH, M., LAWTON, C. A., SHIPLEY, W. U. & SANDLER, H. M. 2008. Does Timing of Androgen Deprivation Influence Radiation-Induced Toxicity? A Secondary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9413. *Urology*, 72, 1125-1129.
- THAMM, R. 2006. Dissertation: *Entwicklung einer Client-Server-Datenbank auf Basis von Microsoft Access und SQL Server zur Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen, Lebensqualität und Krankheitsverlauf nach 3D-konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms*. Technische Universität München.
- VARGAS, C. E., GALALAE, R., DEMANES, J., HARSOLIA, A., MELDOLESI, E., NÜRNBERG, N., SCHOUR, L. & MARTINEZ, A. 2005. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63, 1474-1482.
- VOGELZANG, N. J., SHIPLEY, W. U., SCARDINO, P. T. & COFFEY, D. S. 1996. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*, Baltimore, Maryland, USA, Williams and Wilkins.
- WIRTH, M., WEIßBACH, L., ACKERMANN, R., ALBERTI, W., ALBRECHT, C., GÖCKELBEINING, B., FRÖHNER, M., HINKELBEIN, W., MILLER, K., RÜBBEN, H., WIEGEL,

- T., WOLFF, J. & WÖRMANN, B. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
- WITTEKIND, C., MEYER, H.-J. & F, B. 2002. *UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Berlin Heidelberg New York, Springer.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Nina-Sophie Hegemann  
Geburtsdatum/-ort: 11.12.1985 in München  
Anschrift: Laplacestr. 30, 81679 München  
Tel: +49 - 177 89 311 62  
Email: [11.12.1985@gmx.de](mailto:11.12.1985@gmx.de)

### Studium/Schulbesuch

---

03/09 - 11/11 **Philipps-Universität Marburg, Humanmedizin**, Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,5)  
10/08 - 02/09 **Auslandssemester Humanmedizin Università degli studi di Padova, Italien**  
10/07 - 07/08 **Philipps-Universität Marburg: Humanmedizin**, klinisches Studium  
10/05 - 07/07 **Philipps-Universität Marburg: Humanmedizin**, vorklinisches Studium, Physikum (Note 3,0)  
01/02 - 07/05 **Staatliches, neusprachliches Gymnasium Max-Josef Stift München**, (Abiturnote: 1,2)  
09/02 - 12/02 **Katholisches Mädcheninternat St. Leonards-Mayfield, East Sussex**  
09/96 - 07/02 **Staatliches, neusprachliches Gymnasium Max-Josef Stift München**

### Praktika

---

03/11 - 07/11 **Universitätsklinikum Marburg**: 3. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Innere  
12/10 - 03/11 **Bezirkskrankenhaus Bozen, Italien**: 2. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Chirurgie/Unfallchirurgie  
08/10 - 12/10 **Universitätsspital Zürich, Schweiz**: 1. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Urologie  
01/10 **Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München**: Famulatur in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
03/09 **Schwabinger Krankenhaus, München**: Famulatur in der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
07/08 - 08/08 **Charing Cross Hospital, London**: Famulatur in der Klinik für Anästhesie  
02/08 - 03/08 **Klinikum Bogenhausen, München**: Famulatur in der Klinik für Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie  
09/06 - 10/06 **Klinikum der Universität München**: Krankenpflegedienst in der Frauenklinik Maistraße  
02/06 - 03/06 **Hôpital Broca, Paris**: Krankenpflegedienst in der Klinik für Geriatrie  
09/05 - 10/05 **Chirurgische Klinik Bogenhausen, München**: Krankenpflegedienst

### Soziale/Ehrenamtliche Tätigkeiten

---

10/05 - 07/07 **Mitglied der Fachschaft Medizin, Philipps-Universität Marburg**  
06/06 - 08/06 **Malteser Orden**: Feriencamp für Behinderte in Cluj-Napoca, Rumänien  
07/05 - 08/05 **Malteser Orden**: Feriencamp für Behinderte in Beirut, Libanon  
09/03 - 06/05 **Kollegstufensprecherin Max-Josef Stift München**

## 11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München, danke ich für die immer wieder mir freundlich zugewandten und aufmunternden Worte während der Zeit, die ich in der Klinik an der Doktorarbeit gearbeitet habe.

Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz, leitendem Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München, schulde ich meinen größten Dank dafür, dass er mir das Thema überlassen hat und mir beständig und geduldig mit seiner lebenswürdigen Unterstützung zu Seite stand.

Bei Herrn Dr.med. Reinhard Thamm, ärztlichem Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München, möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass er mich mit seiner Prostata-IV-Datenbank hat arbeiten lassen und mich immer wieder mit großer Ausdauer in mir unbekannte Felder der Elektronischen Datenverarbeitung eingearbeitet hat.

Ferner habe ich Herrn Dipl.-Phys. Ralf Wehrmann, Physiker an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München, für die Einführung in die verschiedenen Planungssysteme zu danken.

Außerdem gebührt mein Dank Herrn Bernhard Haller, Mitarbeiter der medizinischen Biometrie am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie an der technischen Universität München, der mir in statistischen Fragen jederzeit sehr geduldig half.

Weiter möchte ich meinen Dank den Sekretärinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München aussprechen, mit deren fürsorglichen Hilfe ich immer rechnen konnte.

Zu guter Letzt gebührt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und auf deren liebevollen und tatkräftigen Ratschläge in der Verwirklichung meiner Träume und Pläne ich immer zählen kann.

