



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Evaluierung der akuten und chronischen Toxizität
der primären, definitiven Radiotherapie (IMRT/IGRT-
Technik) des Prostatakarzinoms unter Applikation
eines endorektalen Ballons**

Anselm Max Heidger

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer

Die Dissertation wurde am 01.03.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.10.2019 angenommen.

Danksagung

Meiner Betreuerin und Doktormutter, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für ihre jederzeit gewährte Unterstützung und ihren fachlichen Rat.

Ich danke dem gesamten medizinisch-technischen Fachpersonal der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar (TUM) für die ausgezeichnete Patientenversorgung.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor Dr. med. Gregor Habl für seine Unterstützung, seine Hilfe bei technischen Fragen und für seine konstruktive Kritik.

Ich danke meinen Eltern dafür, dass sie meinen beruflichen Werdegang möglich gemacht haben.

Meiner lieben Julia danke ich dafür, dass sie immer für mich da ist und für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland.....	3
1.2. Klassifikation und Risikostratifizierung.....	6
1.3. Therapieoptionen.....	8
1.3.1. Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms.....	10
1.3.2. Therapie des Intermediärrisiko-Prostatakarzinoms.....	11
1.3.3. Therapie des Hochrisiko-Prostatakarzinoms.....	12
1.3.4. Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	12
1.4. Die primäre definitive Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.....	13
1.5. Applikation eines endorektalen Ballons.....	14
1.6. Zielsetzung der Dissertation.....	17
2. Methodik	18
2.1. Bestrahlung unter Applikation eines endorektalen Ballons.....	18
2.2. Technik, Bestrahlungsplanung und Dosierung.....	18
2.3. Patientencharakteristika.....	20
2.4. Erfassung der akuten und chronischen Toxizitäten.....	22
2.5. Analyse der Dosis Volumen Histogramme.....	23
2.6. Statistische Analyse.....	23
3. Ergebnisse	24
3.1. ERB Toleranz und anorektale Krankheitsgeschichte.....	24
3.2. Akute Toxizitäten.....	25
3.2.1. Akute urogenitale Toxizitäten.....	25
3.2.2. Akute gastrointestinale Toxizitäten.....	26

3.3. Chronische Toxizitäten.....	27
3.3.1. Chronische urogenitale Toxizitäten.....	27
3.3.2. Chronische gastrointestinale Toxizitäten.....	29
3.3.3. Statistischer Zusammenhang von akuter und chronischer Toxizität.....	30
3.4. Analyse der Dosis-Volume Histogramme.....	31
3.4.1. Parameter der Zielorgane.....	31
3.4.2. Bestrahlungsparameter der Risikoorgane.....	31
3.4.3. Statistische Analyse.....	32
3.5. Überlebensdaten und biochemisches Rezidiv.....	33
4. Diskussion.....	35
4.1. ERB Toleranz und anorektale Krankheitsgeschichte.....	35
4.2. Akute Toxizitäten im Vergleich.....	37
4.3. Chronische Toxizitäten im Vergleich.....	39
4.4. Alternative Verfahren zur Rektumschonung.....	42
5. Schlussfolgerung.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	45
7. Anhang.....	56
8. Abkürzungsverzeichnis.....	57
9. Abbildungsverzeichnis.....	60
10. Tabellenverzeichnis.....	62

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsform des Mannes in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2017). Im Jahr 2014 traten laut den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 57400 Fälle neu auf (Robert Koch-Institut, 2017). Eine Erkrankung von Patienten unter 50 Jahren ist selten, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren und das Lebenszeitrisiko beträgt 11,9 % (Robert Koch-Institut, 2017). Eine erfreuliche Entwicklung der letzten Jahrzehnte ist die immer weiter ansteigende Überlebenschancen, sowohl fünf als auch zehn Jahre nach der Diagnose. Für die Jahre 2013 und 2014 lag die relative Überlebenschancen bei 91 % nach fünf Jahren, sowie 90 % nach zehn Jahren (Robert Koch-Institut, 2017). Bedingt durch die hohe Anzahl an Erkrankungsfällen stellt das Prostatakarzinom jedoch, trotz moderner Therapiemöglichkeiten, die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar.

Als sicherster Risikofaktor für das Ausbrechen der Erkrankung kann vor allem das Alter genannt werden, bei anderen Faktoren wie der Ernährung, der sportlichen Aktivität oder der Medikation ist es nicht möglich eine definitive Aussage zur Beeinflussung der Entstehung des Prostatakarzinoms zu treffen. Wie Familienstudien gezeigt haben ist die Gefahr an Prostatakrebs zu erkranken deutlich erhöht falls die Erkrankung bereits bei Verwandten ersten Grades aufgetreten ist (Zeegers, Jellema & Ostrer, 2003). Das Risiko ist erhöht je jünger der Verwandte bei Erstdiagnose war und steigt mit der Anzahl an betroffenen Personen weiter an (Zeegers et al., 2003). Sind Verwandte zweiten Grades erkrankt steigt das Erkrankungsrisiko nur gering (Zeegers et al., 2003). Es scheint demnach, vergleichbar zu vielen anderen Krebserkrankungen, genetische Risikofaktoren zu geben, welche zur Entstehung des Prostatakarzinoms beitragen.

Die seit einigen Jahren deutlich verbesserte Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologie ermöglicht nun den Einblick in die große genetische Heterogenität und die komplexen Reorganisationsmechanismen der entarteten Prostatazellen (Humphrey, Moch, Cubilla, Ulbright & Reuter, 2016). Die so am häufigsten beobachteten genetischen Veränderungen in primären, aber auch

metastasierten Krebszellen, betreffen vor allem Fusionen von Androgen-regulierenden Promotoren mit Transkriptionsfaktoren der *E-twenty-six* (ETS) Familie (Humphrey et al., 2016). Kastrationsresistente Krebszellen zeigen außerdem häufig Veränderungen in Genen der DNA Reparatur oder Tumorsuppressorgenen wie *TP53* (Humphrey et al., 2016).

Auch die Lebensweise scheint einen gewissen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu besitzen: Es hat sich gezeigt dass Patienten mit sexuell übertragbaren Krankheiten, wie Gonorrhoe, Syphilis oder eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) in ihrer Vorgeschichte, höhere Raten an Prostatakrebs aufweisen (Taylor, Mainous & Wells, 2005). Andererseits wird ein hoher Kaffeekonsum als protektiver Faktor angegeben, tiefer gehende Studien, die beispielsweise einen molekularen Mechanismus aufzeigen, stehen hierzu allerdings noch aus (Grosso, Godos, Galvano & Giovannucci, 2017).

In Deutschland wird bei Männern ab einem Alter von 45 Jahren eine jährliche Früherkennungsuntersuchung empfohlen, bei der sowohl eine digital rektale Untersuchung, die Inspektion und Palpation des Genitals und der Lymphknoten, als auch eine Anamnese mit der zentralen Frage nach Verschlechterung des Allgemeinzustands, sowie einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) durchgeführt werden (Robert Koch-Institut, 2017). Ein weiteres Wichtiges Diagnostikum ist die Messung des Serum-Levels des Marker-Proteins PSA (Prostata spezifisches Antigen). Dies revolutionierte die Krebsfrüherkennung und lieferte ein wichtiges Werkzeug zur posttherapeutischen Verlaufskontrolle (Stamey et al., 1987). Wie in Tabelle 1 zu sehen steigt das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu leiden, mit dem gemessenen Wert an.

Tabelle 1: Prostatakarzinom-Risiko bei niedrigen PSA-Werten (Mottet et al., 2017)

PSA-Level (ng/mL)	Risiko eines Prostatakarzinoms (%)
0,0 - 0,5	6,6
0,6 - 1,0	10,1
1,1 - 2,0	17,0
2,1 - 3,0	23,9
3,1 - 4,0	26,9

Ein bevölkerungswieites Screening des PSA-Wertes ist dennoch mangels Spezifität nicht gesetzlich vorgesehen (Robert Koch-Institut, 2017). Da nicht-Karzinom-assoziierte Erhöhungen des PSA-Werts auftreten können, ist das Risiko groß ein falsch positives Ergebnis zu erhalten. So führen beispielsweise eine Prostatitis, eine benigne Prostatahyperplasie, Irritationen wie Fahrradfahren oder eine digitale rektale Untersuchung zu erhöhten Messwerten (Collins, Martin, Wynn-Davies, Brooman & O'Reilly, 1997; Nadler, Humphrey, Smith, Catalona & Ratliff, 1995). Andererseits ist beispielsweise eine Fettleibigkeit verbunden mit niedrigeren PSA-Werten, was zu einem falsch-negativen Ergebnis und einer verzögerten Diagnose führen kann (Banez et al., 2007; Cao & Ma, 2011). Davon abgesehen kann ein Karzinom auch ohne einen assoziierten Anstieg des PSA-Wertes auftreten (Thompson et al., 2004). All dies, sowie die heterogene Studienlage, führt zu einer großen Unsicherheit in Bezug auf die Gewichtung eines PSA-Screenings. Die *European Randomised study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) zeigt zwar eine Reduktion der mit Prostatakrebs assoziierten Mortalität durch die Anwendung eines Screening-Verfahrens: pro 10.000 gescreenten Männern starben 12 weniger an Prostatakrebs (49 statt 61) (Schroder et al., 2014). Die Autoren geben allerdings das Risiko einer falsch-positiven Diagnostik und der Gefahr einer Überbehandlung mit all ihren Nebenwirkungen, von etwa 40–50% an (Draisma et al., 2003; Schroder et al., 2014).

Laut der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. wird zusammenfassend empfohlen den PSA-Wert bei Patienten zu messen, welche dies, nach entsprechender ergebnisoffener Aufklärung, wünschen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2019). Nachfolgend solle ein erhöhter PSA-Wert (≥ 4 ng/ml) unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden und bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien eine Prostatastanzbiopsie empfohlen werden (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2019):

- kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

1.2. Klassifikation und Risikostratifizierung

Zur Empfehlung einer optimalen Therapie sowie zur Normierung von Studiendesign und -ergebnissen ist eine Klassifizierung der Tumorerkrankung erforderlich. Hierbei werden Patientengruppen mit ähnlichem klinischen Therapieerfolg zusammengefasst. Etablierte Systeme sind zum einen die Tumor-, Nodus-, Metastasen-Klassifikation (TNM, siehe Tabelle 2) der *International Union Against Cancer* (UICC), sowie die Risikogruppen-Klassifikation (siehe Tabelle 3) der *European Association of Urology* (EAU), welche ihrerseits auf der D'Amico Risikoklassifizierung des Prostatakarzinoms basiert (Brierley et al., 2017; D'Amico et al., 1998; Mottet et al., 2017). Letztgenannte beruht auf Daten von Patientengruppen mit ähnlichem Risiko eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (Mottet et al., 2017). Untersuchungen welche zur Findung des Tumorstadiums (*staging*) angeführt werden, sind in erster Linie die Computertomographie, eine transrektale Sonographie, bei Intermediär- und Hochrisikokarzinomen eine Multi-Parameter Magnetresonanztomographie (mpMRT) und eine Knochenszintigraphie (Mottet et al., 2017). In den letzten Jahren wurden erstmals vielversprechende Ergebnisse zu *staging*-Untersuchung mittels Prostata-spezifisches-Membran-Antigen Positronenemissions-Computertomographie (⁶⁸Ga-PSMA PET/CT) veröffentlicht. Es zeigte sich eine Änderung des Therapieschemas bei 21% (n=23) der Patienten aufgrund dieses neuen Verfahrens (P. J. Roach et al., 2018).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Brierley et al., 2017; Mottet et al., 2017)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
T1a	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, höchstens 5% des Gewebes betroffen
T1b	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5% des Gewebes betroffen
T1c	Tumornachweis durch Nadelbiopsie, welche z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts durchgeführt wurde
T2	Tastbarer Tumor, welcher auf die Prostata beschränkt ist
T2a	Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen

T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens betroffen, der andere Lappen ist nicht betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus (Ausbreitung eines Tumors bis in die Prostataspitze oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird nicht als T3-, sondern als T2-Tumor gewertet)
T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
T3b	Ausbreitung bis in die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer der Samenblase) wie Schließmuskeln, Rektum und/oder Beckenboden ausgebreitet
N - Lymphknotenmetastasen (Metastasen kleiner als 0,2 cm werden als pNmi beschrieben)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
M – Fernmetastasen (Sind mehrere Organe/Gewebe von Metastasen betroffen, wird die höchste Kategorie (p)M1c verwendet.)	
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Nichtregionale Lymphknoten betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	Andere Organe betroffen

Die feingewebliche Untersuchung der Stanzbiopsien oder operativen Präparate dient der Beurteilung der Drüsenmorphologie mit Festlegung eines Entartungsgrades (*grading*). Hierbei werden Werte von 1 bis 5 vergeben, 1 umfasst gut differenziertes, 5 hingegen schlecht differenziertes Gewebe. Den Gleason Score erhält man durch Addition der Gradierung des am häufigsten gesehenen Gewebemusters (mehr als 50 % der Probe) mit dem Grad des am zweit-häufigsten beobachteten Musters (weniger als 50% aber mehr als 5% der Probe) (Epstein et al., 2016; Humphrey, 2004). So werden Werte von 2-10 erhalten und dienen der weiteren Risikobeurteilung: Gleason score ≤ 6 (Gruppe I), Gleason score 3+4=7 (Gruppe II), Gleason score 4+3=7 (Gruppe III), Gleason score 4+4=8 (Gruppe IV,); Gleason scores 9-10 (Gruppe V) (Humphrey, 2004; Pierorazio, Walsh, Partin & Epstein, 2013).

Zusammenfassend lässt sich so aus dem PSA-Wert, dem Gleason-Score und dem Tumorstadium eine Risikostratifizierung, wie in Tabelle 3 zu sehen, vornehmen. Dies ermöglicht die Einschätzung des individuellen Risikos, sowie eine differenzierte Therapieempfehlung.

Tabelle 3: Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms (Mottet et al., 2017)

Niedrigrisiko	Intermediärrisiko	Hochrisiko	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	jeder PSA-Wert
und GS < 7	oder GS 7	oder GS > 7	jeder GS
und cT1-2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3-4 or cN+
Lokalisiert			Lokal fortgeschritten

Abkürzungen: GS: Gleason-score, PSA: Prostata-spezifisches-Antigen

1.3. Therapieoptionen

Für die Therapie des Prostatakarzinoms sind über die Jahrzehnte sehr effektive und vielfältige Behandlungsmethoden erarbeitet und erforscht worden. Diese modernen Therapieformen können sich in ihrer Effektivität ergänzen und ermöglichen die Erstellung eines individuellen, für die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten optimierten Therapieplans. Besonders im Hinblick auf die Krankheitsgeschichte, den Risikofaktoren für Nebenwirkungen, sowie der körperlichen und geistigen Verfassung und Belastbarkeit des Patienten bieten moderne Verfahren vielfältige Möglichkeiten der Therapieindividualisierung. Dies ist ein wesentlicher Grund für die positive epidemiologische Entwicklung der vergangenen Jahre.

Zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeiten sind beispielsweise die operative Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie, RP), eine Brachytherapie (BT), also das Einbringen von radioaktiven Strahlenquellen in die Prostata, die antiandrogene Hormontherapie (HT), die Chemotherapie, die Strahlentherapie, Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) oder Kryotherapie (Wolff et al., 2015). Abgesehen von diesen invasiven Methoden besitzen zunehmend auch individualisierte Behandlungsstrategien wie das beobachtende Abwarten und die aktive Überwachung (*Active Surveillance*, AS) mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen einen hohen

Stellenwert (Wilt et al., 2012; Wolff et al., 2015). Dies gilt vor allem für Patienten mit Niedrigrisiko-Karzinom und geringen initialen PSA Werten (Weissbach, Stuerzebecher, Mumperow, Klotz & Schnell, 2016). Für die meisten Patienten stellt jedoch weiterhin die Radikale Prostatektomie die Therapie der Wahl dar: In der HAROW Studie mit 3169 Patienten wurden 56 % der Patienten radikal operiert, 16,4 % erhielten eine primäre Radiotherapie, bei 15,8 % entschied man sich für eine aktive Überwachung und bei 4,3 % der Patienten für ein beobachtendes Abwarten (Weissbach et al., 2016).

Als Therapie der Wahl hat die radikale Prostatektomie in den letzten Jahren einen Wandel hin zu minimalinvasiven, teils Roboter gesteuerten Verfahren vollzogen (De Carlo et al., 2014). Diese modernen Methoden scheinen zwar Operations(OP)-assoziierte Nebenwirkungen wie Blutverlust oder Hospitationsdauer zu reduzieren, eine verbesserte Funktion oder gar Tumorkontrolle im Vergleich zur RP kann allerdings anhand neuerer Daten nicht aufgezeigt werden (De Carlo et al., 2014). Bezieht man ökonomische Zwänge mit ein, behält die retropubische RP als invasives Verfahren ihren jetzigen Stellenwert (De Carlo et al., 2014).

Ob eine operative Entfernung der Prostata oder die Strahlentherapie zu einer besseren Tumorkontrolle führt kann aktuell nicht beantwortet werden (Wallis, Glaser, et al., 2018). Zur Beantwortung dieser Frage wären populationsbasierte Outcome-Studien, die ein umfassendes Verständnis der relativen Vorteile und Risiken der jeweiligen therapeutischen Ansätze liefern, erforderlich (Wallis, Glaser, et al., 2018; Wallis, Satkunasivam, et al., 2018).

Auch die Brachytherapie, als weniger häufig angewandte Therapie, bietet vielversprechende Daten zum Überleben und der Tumorkontrolle. Die Raten für eine posttherapeutische Periode von 5 Jahren ohne biochemisches Rezidiv werden angegeben mit >85 %, 69-97 %, und 63-80 % für niedrig-, mittel- und hoch Risiko Erkrankungen (Zaorsky et al., 2017). Diese sind vergleichbar mit Daten zur alleinigen ST oder einer Operation (Zaorsky et al., 2017).

Eine Kombination von ST plus BT weist, gerade bei hoch Risiko Patienten (Gleason Score 9-10), hervorragende Daten auf (Kishan et al., 2018). So lag, in einer vergleichenden Studie mit insgesamt 1809 Patienten, die 5 Jahres Inzidenz von Fernmetastasen bei der Kombination von ST und BT lediglich bei 8 %, verglichen zu

24 % bei alleiniger ST und 24 % bei operierten Patienten (Kishan et al., 2018). Auch in Bezug auf die sexuelle Funktion, als wichtiger Parameter der Lebensqualität nach einer Therapie, scheint die BT vorteilhaft zu sein (Crook et al., 2011; Giberti, Chiono, Gallo, Schenone & Gastaldi, 2009).

Häufig werden all diese verschiedenen Therapien und Strategien kombiniert, beispielsweise erhalten Patienten mit hohem Risiko einer Mikrometastasierung eine neoadjuvante Hormontherapie und darauffolgend eine lokale Bestrahlung und im Anschluss für zwei Jahre eine adjuvante Hormontherapie. Diese Herangehensweise schlägt sich nieder in den von der *European Association of Urology* (EAU), sowie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) erarbeiteten Richtlinien zur Therapie von Patienten mit Prostatakrebs (Mottet et al., 2017; Parker, Gillessen, Heidenreich, Horwich & Committee, 2015).

1.3.1. Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms

Bei der Therapie von Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen besteht die größte Gefahr in der Übertherapie der betroffenen Patienten. Hier rücken folglich, zumindest initial, überwachende Maßnahmen in den Vordergrund.

Die ProtecT Studie, in der 1643 Patienten mit Niedrig- und Intermediärrisiko-Karzinomen randomisiert nach aktiver Therapie (ST oder RP) und aktivem Monitoring (AM, weniger intensive Form der AS) getrennt wurden, ergab eine ähnliche Karzinom-spezifische Mortalität und Gesamtüberleben nach 10 Jahren (Hamdy et al., 2016). Wenngleich in der AM-Gruppe die Gefahr einer Progression erhöht, sowie das Metastasierungsrisiko als doppelt so hoch (6 %) beschrieben ist, stellt das AM eine, insbesondere für Niedrigrisiko-Karzinome, sichere Methode dar (Hamdy et al., 2016).

Die Nachsorge solle eine jährliche Digital rektale Untersuchung (DRU), die Messung des PSA-Wertes alle sechs Monate, sowie eine Re-Biopsie, drei bis fünf Jahre nach Erhalt der Erstdiagnose, umfassen (Mottet et al., 2017). Zu erwähnen ist hierbei der zunehmende Stellenwert der Multi-Parameter Magnetresonanztomographie (mpMRT) vor allem als wichtige Hilfestellung während einer AS aber auch zur initialen Diagnostik (Schoots, Moore & Rouviere, 2017). Eine verbesserte Zielfindung bei der initialen

Nadelbiopsie, wird ebenso postuliert wie die Verhinderung von Re-Biopsien während der Nachsorge (Mottet et al., 2017).

Sollten sich Zeichen eines Tumorprogress zeigen, oder der Patient möchte auf eine AS verzichten, kann eine aktive Therapie empfohlen werden. Die Entscheidung hierzu sollte durch sorgfältige Abwägung des Risikos für einen Progress, zu erwartende Nebenwirkungen und einem potentiell verbesserten Überleben, unter Einbeziehung des Patientenwunsches, im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung, fallen (Loeb, Berglund & Stattin, 2013).

Wie eingangs erwähnt stehen hierzu vielfältige Methoden zur Verfügung. In der ProtecT-Studie ergab sich weder durch die RP noch durch die ST eine signifikante Reduktion der Karzinom-spezifischen Mortalität oder eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (Hamdy et al., 2016). Sollte eine RP durchgeführt werden, wird eine zusätzliche pelvine Lymphknotendisektion nicht empfohlen (Studer et al., 2008). Sollte eine ST durchgeführt werden, wird eine Intensitätsmodulierter ST (IMRT) mit einer Gesamtdosis von 74–80 Gy ohne HT, ein hypofraktioniertes Schema (60 Gy/20 Fraktionen in vier Wochen oder 70 Gy/28 Fraktionen in sechs Wochen) oder eine Niedrig-Dosis-Brachytherapie empfohlen (Mottet et al., 2017).

1.3.2. Therapie des Intermediärrisiko-Prostatakarzinoms

Die Datenlage zu nicht-aktiven Therapieschemata wie AS oder AM in dieser Risikogruppe ist derzeit nicht ausreichend um eine definitive Aussage zu einer verbesserten Effektivität im Vergleich zu aktiven Therapien zu treffen (Mottet et al., 2017). Daten des *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT-Studie) zeigten auf, dass eine RP zwar nicht die Prostakrebs-spezifische Mortalität senkt, jedoch zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt (Wilt et al., 2012). Insgesamt wird die RP, insbesondere bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren, in Nerven schonender Operationstechnik empfohlen (Mottet et al., 2017).

Sollte eine ST durchgeführt werden, wird eine Kombination aus einer HT (kurzzeitige neoadjuvante und Begleit-HT über 4–6 Monate) mit IMRT oder Volumenmodulierter ST (VMAT) und einer Dosis von 76–78 Gy empfohlen (Mottet et al., 2017). Sollten

Komorbiditäten bestehen, welche eine HT verhindern, wird eine Dosisescalation (76–80 Gy) und ggf. eine Kombination mit einer BT empfohlen (Mottet et al., 2017).

1.3.3. Therapie des Hochrisiko-Prostatakarzinoms

Patienten in dieser Gruppe unterliegen einem hohen Risiko ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu erleiden, und letztendlich auch an den Folgen der Tumorerkrankung zu sterben. Unbehandelt wird eine Karzinom-spezifische Mortalität von 28,8 % nach zehn Jahren und 35,5 % nach fünfzehn Jahren angegeben (Walsh, 1997).

Für Patienten mit geringem Tumervolumen und ohne Infiltration des Musculus urethralis oder der Beckenwand stellt die RP mit pelviner Lymphknotendisektion eine akzeptable Therapieoption dar (Mottet et al., 2017; Studer et al., 2008).

Alternativ wird eine Kombination aus Langzeit HT (2–3 Jahre) und Dosis-eskalierter IMRT oder VMAT (76–78 Gy) empfohlen (Mottet et al., 2017). Eine zusätzliche prophylaktische Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten (46–50 Gy) wird häufig als Standard empfohlen (Mottet et al., 2017). Ein signifikanter Nutzen oder verbessertes Progressionsfreies Überleben konnte hierdurch allerdings bisher nicht aufgezeigt werden (Lawton et al., 2007; Pommier et al., 2007).

1.3.4. Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Ein Standard-Behandlungsschema des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms lässt sich aktuell nicht definieren. Das beste Ergebnis zeigt die Kombination aus lokaler und systemischer Therapie (Mottet et al., 2017).

In Abwesenheit eines Lymphknotenbefalls und im Rahmen eines multimodalen Behandlungsschemas zeigt die RP ein Karzinom-assoziiertes Überleben von mehr als 60 % und ein Gesamtüberleben von über 65 % nach zehn Jahren (Chang et al., 2016; Gerber et al., 1997; Zwergel et al., 2007). Eine pelvine Lymphknotendisektion sollte erfolgen (Mottet et al., 2017).

Eine alleinige Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist nicht empfohlen, es sollte eine kombinierte Langzeit-HT durchgeführt werden (Bolla et al.,

2009). Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus ST plus Langzeit-HT ein statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufweist (Lawton, Winter, Grignon & Pilepich, 2005).

1.4. Die primäre definitive Strahlentherapie des Prostakarzinoms

Eine Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist eine Alternative zur RP und kann primär, als definitive Therapie durchgeführt werden. Darüber hinaus leistet die Strahlentherapie, vor allem in multimodalen Behandlungsschemata von Intermediär- oder Hochrisikokarzinomen einen wichtigen Beitrag. Begleitend zur RP kann sie additiv (in R+-Situationen) angewandt werden, adjuvant als Rezidivprophylaxe oder als Behandlungsoption bei Auftreten eines Rezidivs in *salvage*-ST (Bolla et al., 2012; Mottet et al., 2017).

Moderne, hochkonformale Techniken, wie die Intensitätsmodulierte – und Bildgestützte ST (IMRT/IGRT), bieten mittels *volumetric arc therapy* (VMAT), *RapidArc* (RA) und *TomoTherapy*® die Möglichkeit höhere Dosen auf die Zielstruktur abzugeben, um so die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, ohne die Dosis in angrenzendem Gewebe zu erhöhen (Michalski et al., 2013; Pawlowski, Yang, Malcolm, Coffey & Ding, 2010; Wortel et al., 2016). Die Weiterentwicklung von 3D-Bestrahlungsschemata hin zur IMRT brachte eine verbesserte Dosiskonformität und Schonung von Normalgewebe, eine Reduktion in den Behandlungszeiten und letzten Endes eine verringerte Toxizität für Risikoorgane (RO) wie Blase oder Rektum (Michalski et al., 2013).

Die ProtecT Studie zeigt, dass die RP und primäre ST von Niedrig- und Intermediärrisiko-Karzinomen vergleichbare Ergebnisse liefert (Hamdy et al., 2016). Bezüglich des Toxizitätsprofils im Vergleich zur RP, weist die primäre Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms geringere Raten an posttherapeutischer Harninkontinenz sowie Impotenz auf, während durch sie andererseits das Risiko für rektale Nebenwirkungen wie Proktitis oder rektale Blutungen ansteigt (Donovan et al., 2016; Wallis, Glaser, et al., 2018). Die primäre Strahlentherapie weist insgesamt, wie die RP oder BT auch, Verbesserungen des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens auf (Wolff et al., 2015). In der AM-Gruppe der ProtecT-Studie werden höhere Progress-Raten (22,9 Ereignisse pro 1000 Personenjahren)

beschrieben im Vergleich zur primären definitiven ST (9,0 Ereignisse pro 1000 Personenjahren) und zur RP (8,9 Ereignisse pro 1000 Personenjahren) (Hamdy et al., 2016).

Zur Findung des optimalen Zielvolumens (CTV) ist der mittels initialem PSA-Wert, die Tumorgroße (TNM) und der per Stanzbiopsie erhaltene Gleason Score von großer Wichtigkeit. Mit diesen Werten ist es möglich Prostatapatienten in Risikogruppen aufzuteilen und die Therapie zu individualisieren. So werden bei Patienten mit mittleren oder hohem Risiko nach D'Amico in jedem Falle die Samenblasen in das CTV mit eingeschlossen (Boehmer et al., 2006). Bei der Gefahr des extrakapsulären Wachstums sollte des Weiteren ein Sicherheitsaum von mindestens 5 mm gewählt werden um sicher zu gehen den gesamten Tumor in das PTV eingeschlossen zu haben (Boehmer et al., 2006).

Unter konventionell fraktionierter Strahlentherapie werden jeweils 1,8 bis 2,0 Gy in 40 bis 45 einzelnen Sitzungen bis zu einer Gesamtdosis von 74,0–79,2 Gy appliziert (Benjamin, Tree & Dearnaley, 2017).

Mit der modernen hochkonformalen Technik wurde die Möglichkeit eröffnet hypofraktionierte Bestrahlungen mit 2,4–4,0 Gy Einzeldosis in 15–30 Behandlungen durchzuführen, um die Tumorkontrolle weiter zu verbessern (Royce et al., 2017). Aktuelle Studien hierzu zeigen vielversprechende Ergebnisse, vor allem in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (Royce et al., 2017). Eine neuere Metaanalyse zeigte nun, dass das Toxizitätsprofil von hypofraktionierten Therapien dem konventioneller Behandlungsschemata ähnelt, mit der Ausnahme, dass es zu signifikant erhöhten Raten an UG Spättoxizität kommt (Di Franco et al., 2017). Eine Aussage zur verbesserten Wirksamkeit von hypofraktionierten Behandlungsschemata kann in diesem Zusammenhang noch nicht abschließend getätigt werden (Aluwini et al., 2016).

1.5. Applikation eines endorektalen Ballons

Viele Kliniken praktizieren die Applikation eines mit 40-100 ml Luft gefüllten endorektalen Ballons (ERB), wenngleich es zu seinem Nutzen bisher keinen wissenschaftlichen Konsens gibt (Boehmer et al., 2006). Abbildung 1 zeigt schematisch einen Bestrahlungsplan in drei Schnittebenen, unter Verwendung eines ERB. Der Ballon wird vor der täglich applizierten Bestrahlungsfraction rektal vorgeschoben, wodurch man eine verbesserte Prostatastabilität, interfraktionelle Reproduzierbarkeit und verminderte Dosis an der Rektumwand zu erreichen versucht (D'Amico et al., 2001; Smeenk, Teh, Butler, van Lin & Kaanders, 2010).

Die Effektivität einiger dieser positiven Einflüsse wurden in den letzten Jahren jedoch in Frage gestellt. In einzelnen Studien gab es Hinweise auf positive Auswirkungen des ERB auf Toxizitätsraten, jedoch scheint vor allem die Positionierung des Rektumballons entscheidend zu sein (Boehmer et al., 2006; Teh et al., 2001). Van Lin et al. postulierten beispielsweise, dass der Einsatz des ERB die interfraktionelle Bewegung der Prostata nicht verringern könne (van Lin et al., 2005). Miralbell et al. berichteten von Repositionsfehlern des ERB bei einem Drittel ihrer Patienten, Ciernik et al. beobachteten maximale Prostata Abweichungen von 2,99 cm in kranio-kaudaler Richtung (Ciernik, Baumert, Egli, Glanzmann & Lutolf, 2002; Miralbell et al., 2004). Dies spricht für eine hohe interfraktionelle Varianz der Ballonlage und in mehreren

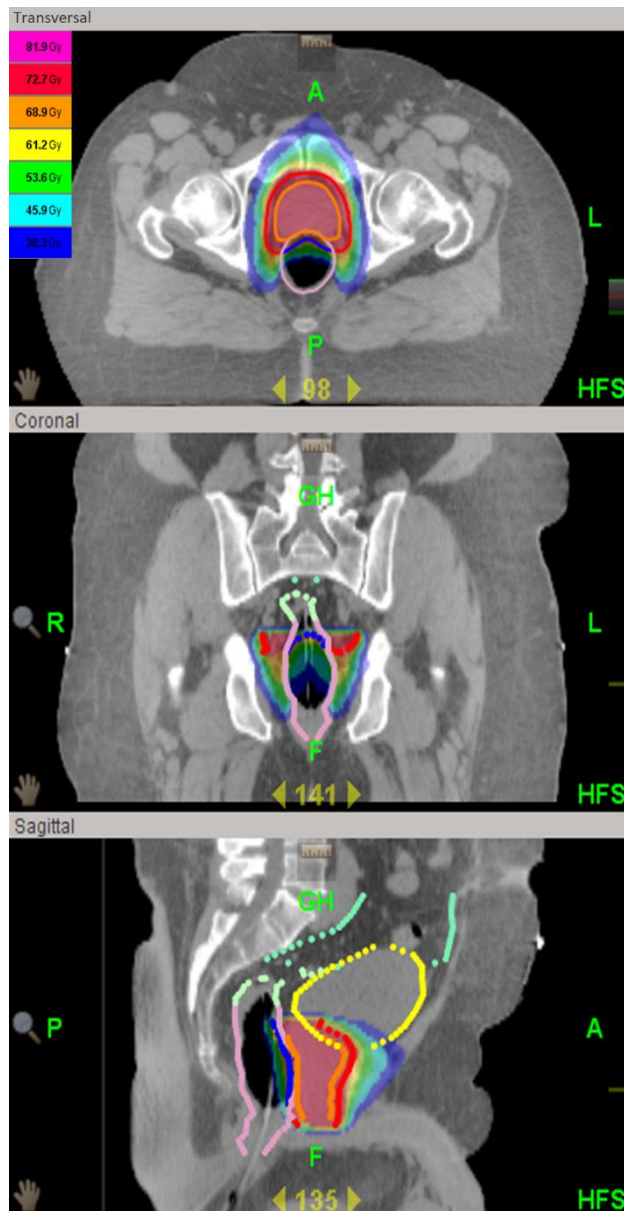


Abbildung 1: Bestrahlungsplan der Prostata mit ERB in drei Schnittebenen (von oben nach unten: Transversal, Coronal, Sagittal)

Studien wurde die Dringlichkeit einer täglichen Positionskontrolle, und bei Bedarf eine Positionskorrektur, hervorgehoben (El-Bassiouni et al., 2006; Smeenk et al., 2010).

Nicht nur eine über die Dauer der Behandlung reproduzierbare und konstante Ballonlage erscheint schwierig, sondern auch die postulierte Dosisminderung des Rektums durch die Anwendung eines ERB tritt nicht in allen Therapieschemata auf: Es wurde gezeigt, dass die Applikation während einer postoperativen VMAT die auf die Rektumwand treffende Dosis nicht reduziert (Streller et al., 2017).

Hinzu kommt, dass gerade die Rektumvorderwand nicht durch eine ERB Applikation geschont werden kann, vielmehr ist es denkbar, dass eine Erhöhung der Dosis in diesem Gebiet auftritt, da es durch die Insertion und Insufflation des ERB zu einer rektalen Druckerhöhung kommt, was dazu führen kann, dass die Rektumvorderwand nach ventral, Richtung Prostata und dem Hochdosis-Bestrahlungsgebiet verschoben wird und dementsprechend die Gefahr nachfolgender Toxizität steigt (Streller et al., 2017; Wong, Schreiber, Agarwal, Polubarov & Schwartz, 2016).

Dieser und oben genannte Effekte und die damit verbundene Gefahr zusätzlicher Toxizität für die Rektumvorderwand führte zu Innovationen, um sie zu schonen. So wird beispielsweise versucht durch die einmalige Implantation eines resorbierbaren perinealen Ballons oder Hydrogel-Platzhalters den Abstand zwischen Rektum und Bestrahlungsfeld zu erhöhen und so die rektale Dosis zu reduzieren (Uhl et al., 2014). Diese modernen Verfahren bergen allerdings wiederum das Risiko von Nebenwirkungen: Es bedarf eines operativen Eingriffs mit all seinen verbundenen Risiken und es können postoperative Komplikationen wie eine Rektumfistel, Blutungen oder Infektionen auftreten (Habl et al., 2016).

Es lässt sich ergänzend sagen, dass es für die Applikation eines ERB nicht nur speziell ausgebildetes Personal, sondern auch Patienten mit hoher Compliance bedarf. Im Grunde genommen kann die Applikation selbst potentiell signifikante Nebenwirkungen wie rektalen Schmerz oder Blutungen hervorrufen. Wie sich herausgestellt hat, sind hiervon vor allem Patienten mit anorektaler Krankheitsgeschichte wie Hämorrhoidalleiden oder rezidivierende Proktitiden betroffen. Bedenkt man die im Allgemeinen verbesserte Präzision in der Dosisapplikation mit Abdeckung des Planungsvolumens (PTV), die täglichen *image guidance* und die, oben genannten,

neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Dosisminderung der RO, erscheint die weitere Anwendung eines ERB, gerade im Lichte akuter Nebenwirkungen, fraglich.

1.6. Zielsetzung der Dissertation

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Evaluation akuter sowie chronischer gastrointestinaler (GI) und urogenitaler (UG) Toxizitäten von Patienten mit Prostatakarzinom, welche an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie der Technischen Universität München (TUM) eine primäre, definitive Strahlentherapie unter Applikation eines ERB erhielten.

2. Methodik

Von Mai 2008 bis Dezember 2014 wurden an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie der Technischen Universität München (TUM) 172 Patienten einer primären Strahlentherapie (IMRT/IGRT-Technik) des Prostatakarzinoms unterzogen. Tabelle 4 zeigt ausgewählte Patientencharakteristika.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Antragsnummer: 315-14-S; Datum der Genehmigung: 11.09.2014).

2.1. Bestrahlung unter Applikation eines endorektalen Ballons

Bei 164 Patienten wurde die Radiotherapie unter Verwendung eines ERB durchgeführt. Hierbei handelte es sich um ein rektales Reservoir mit maximalem Füllvolumen von 60 ml (Beispiel eines ERB siehe: Abb. 2). Eine Bestrahlung ohne ERB fand bei 8 Patienten statt. Die Applikation des Ballons erfolgte kurz vor Beginn der Bestrahlung oder Therapieplanung und wurde mit Hilfe von Lidocain haltigem Gleitgel vorgeschoben.

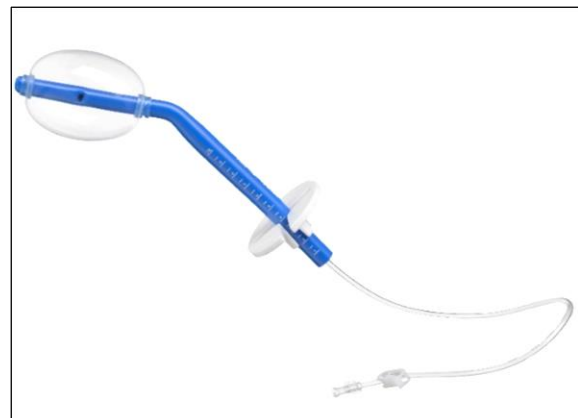


Abbildung 2: Darstellung eines endorektalen Ballons (QLRAD Inc., 2015)

2.2. Technik, Bestrahlungsplanung und Dosierung

Die Radiotherapie erfolgte an drei Linearbeschleunigern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Technischen Universität München. Zum einen an einem *TomoTherapie*[®] Bestrahlungsgerät (*Accuray*[®] *Incorporated*), zum anderen an zwei *Clinac*[®] Bestrahlungsgeräten (*Varian*[®] *Medical systems Incorporated*). Insgesamt wurden 66 Patienten an einem *TomoTherapie*[®] Gerät bestrahlt, 103 an einem der beiden *Clinac*[®] Geräte, drei Patienten mussten aufgrund von technischen Störungen

umgeplant werden, daher erfolgte bei ihnen die Bestrahlung sowohl an einem *TomoTherapie*[®] -, als auch an einem der beiden *Clinac*[®]- Linearbeschleuniger.

Die Bestrahlungsplanung erfolgte CT-gesteuert. Nach Anfertigung der 3 mm messenden abdominalen sowie pelvinen Schnittbildgebung, bei gefüllter Blase und unter Applikation des 60 ml Luft gefüllten ERB, wurden die Prostata und Samenblasen als CTV identifiziert. Das Planungsvolumen umfasste die Prostata und die Samenblasen plus einen Sicherheitssaum von 7 mm. Bei Patienten die zusätzlich eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege erhielten, enthielt das PTV die Noduli lymphoidei obturatoria sowie iliaci interni, externi und communes mit einem minimalen Sicherheitssaum von 5 mm. Des Weiteren wurden die Risikoorgane Rektum, Blase sowie Dünndarm identifiziert.

Vor der Anfertigung der Schnittbilder zur Planung, sowie vor jeder Einzelfraktion wurden die Patienten darauf hingewiesen auf eine vorausgehende zeitnahe Entleerung des Rektums sowie eine angemessene Füllung der Blase zu achten.

Zur Sicherstellung der täglichen Reproduzierbarkeit der ST wurde die Ausrichtung des Patienten vor Applikation mittels *image guidance* überprüft. Hierzu wurde eine *on-board* Bildgebung mittels *cone-beam CT* (CBCT) oder *megavoltage CT* (MVCT) angefertigt und die Patientenposition anhand anatomischer Leitstrukturen überprüft und die Applikation entsprechend angepasst.

Zur weiteren Sicherstellung der hochkonformalen Bestrahlung und der damit einhergehenden Schonung der Risikoorgane wurde eine Intensitätsmodulierte Strahlentherapie durchgeführt, bei der Bleikollimatoren während der kontinuierlichen Rotationsbestrahlung in das Bestrahlungsfeld bewegt werden und so die Intensität der einfallenden Strahlung angepasst werden kann.

Die mediane Gesamtdosis des PTV betrug 74 Gy (Spannweite (Spw.): 70–78 Gy) und wurde in Einzeldosen von 2,0, 2,17 oder 2,25 Gy appliziert. Einen simultan integrierten Boost auf die Tumorregion erhielten 45 (26,2 %) Patienten. Zwei Patienten (1,2 %) erhielten einen sequenziellen Boost mit Einzeldosen von 2,17 oder 2,25 Gy.

Bei 13 Patienten (7,6 %) wurde die Indikation zur zusätzlichen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege gestellt. Es erfolgte eine Dosisapplikation von im Median 46 Gy (Spw.: 44–51 Gy).

2.3. Patientencharakteristika

Das Medianalter der Patientengruppe betrug bei Therapiebeginn 72 Jahre (Spw.: 50–85 Jahre). Die Diagnosestellung erfolgte per transrektaler Stanzbiopsie mit anschließender pathologischer Untersuchung der Stanzzyylinder. Zusätzlich zum bereits bestimmten initialen Serum PSA konnte so der Gleason Score sowie das Tumorstadium bestimmt werden. Siehe hierzu Tabelle 4.

Tabelle 4: Patientencharakteristika ($n_{\text{gesamt}} = 172$)

		n (%)
Gleason score, [n (%)]	6	66 (38,4 %)
	7 (3+4)	46 (26,6 %)
	7 (4+3)	22 (12,8 %)
	8	26 (15,1 %)
	9	12 (6,9 %)
Initiales Serum PSA [ng/ml], [n (%)]	<10	100 (58,1 %)
	10–20	53 (30,8 %)
	>20	19 (11,0 %)
Tumor-Stadium, [n (%)]	1b	1 (0,6 %)
	1c	64 (37,2 %)
	2a	17 (9,9 %)
	2b	17 (9,9 %)
	2c	52 (30,2 %)
	3a	9 (5,2 %)
	3b	11 (6,4 %)
	4	1 (0,6 %)
Risikoklassifizierung (Mottet et al., 2017), [n (%)]	geringes Risiko	25 (14,5 %)
	mittleres Risiko	55 (31,9 %)
	hohes Risiko	92 (53,5 %)

Anhand der D'Amico Klassifikation wurde das Risiko eines biochemischen Rezidivs des einzelnen Patienten berechnet (D'Amico et al., 1998). Hierfür wurden der Gleason Score, der initiale PSA-Wert sowie das Tumorstadium herangezogen.

Die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten wurde mit Hilfe des *Karnofsky performance status scale* abgeschätzt (Yates, Chalmer & McKegey, 1980). Es betrug im Mittel 90 %.

Bei 12 Patienten (6,9 %) wurde vor der ST eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt. Vier Patienten (2,3 %) berichteten von einer transurethralen Resektion der Blase in der Krankheitsgeschichte, ein Patient (0,6 %) berichtete von einem Therapieversuch seines Prostatakarzinoms mittels hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) vor der ST.

Maligne Komorbiditäten lagen bei 24 Patienten (13,9 %) vor. Die häufigsten auftretenden Karzinome waren das Blasenkarzinom in sechs Fällen (3,5 %), das Nierenzellkarzinom in vier Fällen (2,3 %), das maligne Melanom in vier Fällen (2,3 %), das Basaliom in zwei (1,2 %) sowie das Kolonkarzinom ebenfalls in 2 Fällen (1,2 %).

Eine neoadjuvante HT erhielten 134 (77,9 %) Patienten. 63 Patienten (36,6 %) erhielten eine adjuvante HT nach der ST.

Anhand der Risikoklassifikation der *European Association of Urology* (EAU) konnten 25 Patienten (14,5 %) mit geringfügigem, 55 Patienten (32,0 %) mit intermediärem und 92 (53,5 %) Patienten mit hoch-Risiko Prostatakarzinom identifiziert werden (Mottet et al., 2017).

Die Dauer von Diagnosestellung bis Therapiebeginn betrug im Median 215 Tage (Spw.: 21–4376 Tage). Sie wurde berechnet indem der Median der Dauer von pathologischer Erstdiagnose bis zum ersten Tag der Bestrahlung bestimmt wurde.

Die *Follow-Up* Zeit beträgt im Median 35 Monate (Spw.: 1–93 Monate).

Das Risiko eines metastatischen Befalls der pelvinen Lymphknoten wurde mit Hilfe der Roach-Formel abgeschätzt (M. Roach, 3rd et al., 1994). Es betrug im Median 14,7 %, mit einer Spannweite von 0 bis 100 %.

2.4. Erfassung der akuten und chronischen Toxizitäten

Alle akut und chronisch aufgetretenen urogenitalen- sowie gastrointestinalen Symptome und Toxizitäten wurden von den behandelnden Ärzten in regelmäßigen Intervallen dokumentiert und nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Effects Version 4.03* des amerikanischen *National Cancer Institute* klassifiziert (U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health & National Cancer Institute, 2010).

Vor Beginn der Bestrahlung sowie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung füllte der behandelnde Arzt einen standardisierten Fragebogen (Siehe Anhang) aus. So konnten bereits vorbestehende Komorbiditäten des Urogenital- und Gastrointestinaltraktes erfasst werden und chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie, aktuelle PSA-Werte, Daten zur Hormontherapie, sowie der sexuellen Potenz dokumentiert werden. Eine Koloskopie erfolgte in 152 Fällen (88,4 %) vor der ST. Wir identifizierten Patienten mit prätherapeutischer anorektaler Vorerkrankung als solche die eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen aufwiesen: Hämorrhoidalleiden, rektaler Schmerz, Stuhlinkontinenz, Analfissur und rektaler Blutabgang.

Neben den aktuellsten PSA Werten wurde die Leistungsfähigkeit, der gastrointestinale (GI) und urogenitale (UG) Status sowie die Potenz der Patienten vor, während und nach der ST dokumentiert. Im Speziellen wurden Drangsymptome, Inkontinenz, rektale oder urogenitale Blutungen und Schmerz, Harnverhalt und ERB Toleranz aufgenommen.

Alle Nebenwirkungen durch die ST, die während eines sechsmonatigen Intervalls nach Ende der ST auftraten, wurden als akut klassifiziert. Nebenwirkungen die später auftraten wurden als chronisch eingestuft.

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in Intervallen von 6 Wochen, 3 Monaten, einem Jahr, zwei Jahren und fortlaufend in jährlichen Intervallen nach Abschluss der Strahlentherapie.

Im Falle eines Tumorprogresses, zum Beispiel eines biochemischen Rezidivs mit einem PSA Anstiegs über den Nadir plus 2 ng/ml (Phoenix Kriterien) wurde, in Absprache mit dem jeweils behandelnden niedergelassenen Urologen, eine Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), eine

Knochenszintigrafie oder eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) durchgeführt (M. Roach, 3rd et al., 2006).

2.5. Analyse der Dosis Volumen Histogramme (DVH)

Die Erfassung der Dosis Volumen Histogramme sowie weiterer Bestrahlungsparameter erfolgte mit Hilfe des *ARIA® Oncology Information Systems*.

Volumina des klinischen Zielvolumens (CTV), Planungsvolumens (PTV) und der Boostvolumina wurden errechnet. So konnte im Anschluss das Volumen in Prozent errechnet werden, welches 99 % oder 95 % der geplanten Dosis (D99, D95) erhielt.

Bezogen auf die Risikoorgane Rektum, Blase und Dünndarm wurden Daten zu Maximaldosis (Dmax), mittlerer Dosis (Dmittel), medianer Dosis (Dmedian) erfasst und jeweils das Volumen in Prozent errechnet welches 10 Gy (V10), 20 Gy (V20), 30 Gy (V30), 40 Gy (V40), 50 Gy (V50), 60 Gy (V60), 70 Gy (V70) und 75 Gy (V75) Dosis erhielt. Für das Rektum wurde des Weiteren die Dosis errechnet die auf 40 % des Rektumvolumens (D40%) appliziert wurde.

Es erfolgte keine Berechnung der Volumen Dosis (V10 - V75) des Dünndarms aufgrund des geringen *infield-overlaps* in diesem Bereich.

2.6. Statistische Analyse

Zur Beurteilung einer statistischen Assoziation zwischen dosimetrischen Parametern ausgewählter Organe und akuter Toxizität, führten wir einen Zweistichproben-t-Test durch. Den p-Wert definierten wir als signifikant ab einem Wert von weniger als 0,05.

Der Zusammenhang zwischen Dmax Rektum, D40 Rektum und V10- V75 Rektum und akuter GI Tox. Grad 2 wurde genauso überprüft wie der Zusammenhang zwischen der Volumendosis V10 bis V75 der Blase und akuter UG Tox. Grad 2. Zur Beurteilung einer statistischen Assoziation zwischen, sowohl akuter GI als auch akuter UG Toxizität Grad 2, und dem Auftreten von chronischer GI und UG Toxizität Grad 2, führten wir einen Zweistichproben-t-Test durch.

3. Ergebnisse

3.1. ERB Toleranz und anorektale Krankheitsgeschichte

Tabelle 5: ERB Toleranz und Toxizität

	n (%)
Patienten ohne ERB Applikation	8 (4,6 %)
Patienten mit NW durch den ERB	34 (19,8 %)
Rektaler Schmerz durch die ERB Applikation	27 (15,7 %)
Blutauflage auf dem Ballon	9 (5,2 %)
Abbruch der ERB Applikation	5 (2,9 %)

Acht Patienten (4,6 %) erhielten die gesamte ST ohne eine Applikation des ERB. Gründe hierfür waren prätherapeutische Bedingungen wie rektaler Schmerz in fünf Fällen (2,9 %), Analfissur in einem (0,6 %), Hemiparese in einen (0,6 %) und eine ungünstige Position der Harnblase während der Planung in ebenfalls einem Fall (0,6 %).

Insgesamt hatten 77 Patienten (44,8 %) vorbestehende anorektale Erkrankungen:

Von Hämorrhoiden Grad 1 waren 63 Patienten (36,6 %), von Grad 2 waren 14 Patienten (8,1 %) betroffen. Grad 1 Stuhlinkontinenz trat bei sieben Patienten (4,1 %) und Grad 2 bei einem Patienten (0,6 %) bereits vor Beginn der ST auf. Von einer rektalen Hämorrhagie Grad 1 wurde in fünf Fällen (2,9 %) berichtet. Rektaler Schmerz Grad 1 trat in fünf Fällen (2,9 %) und eine Analfissur in einem Fall (0,6 %) auf. Zu bemerken ist, dass einige Patienten mehrere vorbestehende anorektale Erkrankungen vor Beginn der ST aufzeigten.

Wie in Tabelle 5 zu sehen, bekamen 34 Prostatakarzinom-Patienten (19,8 %) Nebenwirkungen durch die Applikation des ERB. Für fünf von ihnen (2,9 %) war dies

der Grund, um die Applikation des ERB gegen ärztlichen Rat abubrechen. Von diesen 34 Patienten mit akuten ERB Nebenwirkungen während der ST hatten 14 (41,2 %) Hämorrhoiden Grad 1 und vier Patienten (11,8 %) Hämorrhoiden Grad 2. In der Gruppe von 130 Patienten, die keine Nebenwirkung durch die ERB Applikation angaben (Von dieser Zahl ausgenommen sind jene 8 Patienten, welche die gesamte ST ohne ERB erhielten), hatten 46 (35,4 %) Hämorrhoiden Grad 1 und 10 Patienten (7,7 %) Hämorrhoiden Grad 2.

3.2. Akute Toxizitäten

Wie in Tabelle 6 zu sehen traten weder akute Grad 3 noch Grad 4 UG und GI Toxizitäten auf. Es wird der jeweils maximal aufgetretene Grad der jeweiligen Toxizitätsgruppe (UG oder GI) angeführt.

Tabelle 6: Akute Toxizitäten

Max. Grad der akuten Tox.	n UG (%)	n GI (%)
0	26 (15,1 %)	84 (48,8 %)
1	72 (41,9 %)	65 (37,8 %)
2	74 (43,0 %)	23 (13,4 %)
3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

3.2.1. Akute urogenitale Toxizitäten

Wie in Tabelle 6 angeführt, traten Grad 1 und 2 UG Toxizitäten in 146 Fällen (84,9 %) auf.

Die häufigsten angegebenen UG Toxizitäten waren gesteigerter Harndrang in 97 Fällen (56,4 %), gesteigerte Harnfrequenz in 83 Fällen (48,3 %), vermehrt auftretende Nykturie in 59 Fällen (34,3 %) und Dysurie in 54 Fällen (31,4 %). In 11 Fällen (6,4 %) berichteten die Patienten von neu aufgetretener Harn-Dranginkontinenz während der ST, davon waren 10 Grad 1 und ein Fall eine Grad 2 Toxizität.

Die am häufigsten verwendete Medikation zur Therapie der auftretenden Drangsymptomatik waren Alpha-Rezeptorblocker in 64 Fällen (37,2 %). Alternativ hierzu wurde in vier Fällen (2,3 %) ein Parasympatholytikum verschrieben.

Einige Patienten litten unter mehreren Grad 2 UG Toxizitäten während der ST:

Eine Harninkontinenz trat in zwei Fällen (1,2 %) gemeinsam mit Harndrang Grad 2 auf. Harndrang Grad 2 plus Algurie Grad 2 trat zwei Mal (1,2 %) auf. Harndrang Grad 2 und eine Hämaturie Grad 2 traten einmalig (0,6 %) auf. Eine Cystitis noninfecta Grad 2 und Algurie Grad 2 gemeinsam trat einmalig (0,6 %) auf. Ein Harndrang Grad 2 und ein Harnverhalt Grad 2 traten einmalig (0,6 %) gemeinsam auf.

3.2.2. Akute gastrointestinale Toxizitäten

In unserem Kollektiv berichteten 88 Patienten (51,2 %) von entweder Grad 1 oder Grad 2 GI Toxizitäten. Die häufigste angegebene GI Toxizität war Proktitis, beurteilt als Grad 1 in 22 (12,8 %) Fällen und als Grad 2 in 14 (8,1 %) Fällen. 31 Patienten (18,0 %) hatten Grad 1 Diarrhoe, fünf Patienten (2,9 %) Grad 2 Diarrhoe. Rektale Schmerzen Grad 1 traten in 21 (12,2 %), Grad 2 in sechs (3,5 %) Fällen auf. Rektale Blutungen traten nur als Grad 1 auf und wurden in 10 Fällen (5,8 %) berichtet. Eine Grad 1 Stuhlinkontinenz trat in zwei Fällen (1,2 %) auf.

Einige Patienten hatten mehrere Grad 2 GI Toxizitäten zur selben Zeit:

Drei Patienten (1,7 %) litten unter einer Grad 2 Proktitis zeitgleich mit rektalen Schmerzen Grad 2. Zwei Patienten (1,2 %) hatten eine Grad 2 Proktitis mit Diarrhoe Grad 2. Ein Patient (0,6 %) litt unter einer Grad 2 Proktitis plus rektalen Schmerzen Grad 2 mit Diarrhoe Grad 2.

3.3. Chronische Toxizitäten

3.3.1. Chronische Urogenitale Toxizitäten

Wie in Tabelle 7 demonstriert, entwickelte ein Patient eine Grad 3 UG Tox. ein Jahr nach Abschluss der ST. Hierbei handelte es sich um eine Striktur der Urethra die mit einer Blasenhalssinzision nach Turner/Warwick therapiert wurde. Vor Beginn der ST erhielt dieser Patient eine transurethrale Resektion der Prostata und der Harnblase.

Tabelle 7: Prävalenz der chronischen UG Toxizitäten zur jährlichen Nachsorge

Max. Grad der UG Tox.	1 Jahr (n=162)	2 Jahre (n=110)	3 Jahre (n=74)	4 Jahre (n=46)
0	108 (66,7 %)	82 (74,5 %)	60 (81,1 %)	38 (82,6 %)
1	37 (22,8 %)	20 (18,2 %)	11 (13,5 %)	8 (17,4 %)
2	16 (9,9 %)	8 (7,3 %)	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)
3	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

UG Toxizitäten Grad 2 die über den gesamten Nachsorgezeitraum auftraten waren Harndrang in 12 Fällen, Harninkontinenz in sieben, gesteigerte Harnfrequenz in fünf, Hämaturie in einem und Algurie ebenfalls in einem Fall.

Bei einigen Patienten traten mehrere chronische Grad 2 UG Tox. auf:

Eine gesteigerter Harndrang Grad 2 ging in fünf Fällen einher mit einer gesteigerten Harnfrequenz. Bei drei Patienten trat eine Grad 2 Harninkontinenz zeitgleich mit einem Harndrang Grad 2 auf.

In Tabelle 7 sind die Prävalenzen des jeweils beobachteten maximalen Grades an UG Toxizitäten zu den Nachsorgezeitpunkten ein Jahr, zwei Jahre, drei Jahre und vier Jahre nach Ende der ST dargestellt.

Die Inzidenzrate für UG Toxizitäten \geq Grad 2, über den gesamten Nachsorgezeitraum lag bei 15,0 %. Die Prävalenzen für UG Toxizitäten \geq Grad 2 lagen bei weniger als 10,0 % über eine Nachsorgeperiode von 4 Jahren.

Wie in Tabelle 8 zu sehen beschreiben vor allem Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie einen Verlust der Potenz. Vor Strahlentherapie gaben in dieser Gruppe 58 Patienten (43,3 %) an, dass ihre Potenz erloschen sei, im Laufe der Nachsorgeperiode stieg dieser Wert auf 102 Patienten (76,1 %) an. Der hohe Wert an erloschener Potenz bereits vor Beginn der Strahlentherapie erklärt sich dadurch, dass die HT in einem neoadjuvanen Behandlungsschema bereits drei Monate vor Beginn der Strahlentherapie begonnen wird. Zum Zeitpunkt der Befragung hatte die antiandrogene Therapie bei diesen Patienten bereits zum Erlöschen der Potenz geführt. Auch die Gruppe, welche nicht einer neoadjuvanen Hormontherapie unterzogen wurde, beklagte einen Verlust der Potenz. In dieser Gruppe war die Potenz vor ST bei sieben Patienten (18,4 %) erloschen. Ein Jahr nach der ST lag dieser Wert bei 18 (47,4 %).

Tabelle 8: Veränderungen in der Potenz von Patienten mit oder ohne neoadjuvante HT

Potenz	Patienten mit nHT (n=134)		Patienten ohne nHT (n=38)	
	Vor ST	1 Jahr nach ST	Vor ST	1 Jahr nach ST
Normal	24 (17,9 %)	1 (0,7 %)	13 (34,2 %)	4 (10,5 %)
Gestört, GV möglich	21 (15,7 %)	12 (9,0 %)	11 (28,9 %)	6 (15,8 %)
Gestört, GV unmöglich	24 (17,9 %)	17 (12,7 %)	7 (18,4 %)	9 (23,7 %)
Erlöschen	58 (43,3 %)	102 (76,1 %)	7 (18,4 %)	18 (47,4 %)
Keine Angabe	7 (5,2 %)	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)

Abkürzungen: nHT = neoadjuvante Hormontherapie, ST = Strahlentherapie, GV = Geschlechtsverkehr

3.3.2. Chronische Gastrointestinale Toxizitäten

Chronische Grad 3 Toxizitäten traten in drei Fällen (1,7 %) auf. Diese Patienten entwickelten eine Grad 3 Proktitis, welche jeweils mit einer Argon-Plasma-Koagulation therapiert wurde. Zeitlich traten diese Proktitiden bei zwei Patienten sechs Monate nach ST auf, bei einem Patienten 8 Monate nach ST.

Zum jeweils applizierten Bestrahlungsschema dieser Patienten lässt sich sagen, dass zwei Patienten einen SIB mit Einzeldosen von je 2,17 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 76 Gy erhielten, der andere Patient erhielt 74 Gy in der Gesamtdosis mit 2 Gy Einzeldosis pro Fraktion. Dieser letztgenannte Patient erhielt eine simultane antikoagulative Therapie mittels einem direkten Faktor Xa Inhibitor aufgrund eines zugrundeliegenden Vorhofflimmerns. Keiner dieser von Grad 3 Proktitis betroffenen Patienten wurde zusätzlich an den Lymphabflusswegen bestrahlt und lediglich einer von ihnen hatte eine akute GI Toxizität, in diesem Fall Grad 2 rektale Schmerzen, welche mit Fluocinonid- und Lidocain haltiger Salbe behandelt wurden.

Tabelle 9: Prävalenz der chronischen GI Toxizitäten zur jährlichen Nachsorge

Max. Grad der GI Tox.	1 Jahr (n=162)	2 Jahre (n=110)	3 Jahre (n=74)	4 Jahre (n=46)
0	124 (76,5 %)	90 (81,8 %)	58 (78,4 %)	38 (82,6 %)
1	31 (19,1 %)	14 (12,7 %)	11 (14,9 %)	4 (8,7 %)
2	5 (3,1 %)	5 (4,5 %)	5 (6,8 %)	4 (8,7 %)
3	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Grad 2 chronische gastrointestinale Toxizitäten die über die gesamte Nachsorgeperiode auftraten waren Proktitis in neun Fällen, rektale Blutungen in sieben Fällen, Diarrhoe in zwei und Stuhlinkontinenz in ebenfalls zwei Fällen. Bei sechs Patienten, die unter einer Grad 2 Proktitis litten, traten gleichzeitig rektale Blutungen Grad 2 auf.

In Tabelle 9 sind die Prävalenzen des jeweils beobachteten maximalen Grades an GI Toxizitäten zu den Nachsorgezeitpunkten ein Jahr, zwei Jahre, drei Jahre und vier Jahre nach Ende der ST dargestellt.

Die Inzidenzrate für GI Toxizitäten \geq Grad 2, über den gesamten Nachsorgezeitraum lag bei 10,0 %. Die Prävalenzen für GI Toxizitäten \geq Grad 2 lagen bei weniger als 9,0 % über eine Nachsorgeperiode von 4 Jahren.

3.3.3. Statistischer Zusammenhang von akuter und chronischer Toxizität

Patienten mit einer akuten Grad 2 GI Tox. während der ST entwickelten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine chronische GI Tox. Grad 2 ($p=0,03$).

Für Patienten mit einer akuten Grad 2 UG Tox. während der ST konnte kein statistischer Zusammenhang mit chronischen UG Tox. Grad 2 festgestellt werden ($p=0,39$).

3.4. Analyse der Dosis-Volumen Histogramme

3.4.1. Parameter der Zielorgane

Die Volumina des CTV, PTV und Boost Volumens sind in Tabelle 10 dargestellt.

Anhand der Werte D99 und D95 erkennt man, dass eine akzeptable Dosisaufsättigung des PTVs erreicht wurde.

Tabelle 10: Parameter der Zielorgane

	Mittelwert \pm SD
CTV (cm ³)	65,7 \pm 23,8
PTV (cm ³)	179,2 \pm 49,8
Boost Volumen (cm ³)	102,2 \pm 49,3
D99 (%)	89,6 \pm 15,2
D95 (%)	97,7 \pm 8,7

3.4.2. Bestrahlungsparameter der Risikoorgane

In Tabelle 11 sind die Bestrahlungsparameter der Risikoorgane (Rektum, Blase, Dünndarm) dargestellt. Es wird die Maximaldosis, die mittlere Dosis, die mediane Dosis des jeweiligen Organs, sowie die Dosis, welche auf 40 % des Rektumvolumens appliziert wurde, angegeben (jeweils in Gy). Für Rektum und Blase werden des Weiteren die Volumina in Prozent gezeigt, welche 10–75 Gy erhielten (V10–V75). Aufgrund des geringen *infield-overlaps* wurden die Volumendosen des Dünndarms nicht errechnet.

Tabelle 11: Bestrahlungsparameter der Risikoorgane Rektum, Blase und Dünndarm

	Rektum Mittelwert \pm SD	Blase Mittelwert \pm SD	Dünndarm Mittelwert \pm SD
Dmax (Gy)	77,8 \pm 2,0	78,8 \pm 2,5	13,5 \pm 16,3
Dmittel (Gy)	36,8 \pm 6,6	29,3 \pm 12,0	2,4 \pm 4,4
Dmedian (Gy)	33,3 \pm 8,7	22,7 \pm 15,5	1,8 \pm 3,9
D40% (Gy)	42,7 \pm 10,8	NA	NA
V10 (%)	84,8 \pm 11,4	65,2 \pm 25,4	NA
V20 (%)	73,1 \pm 13,7	53,5 \pm 24,5	NA
V30 (%)	57,2 \pm 14,4	42,6 \pm 21,4	NA
V40 (%)	41,8 \pm 12,6	32,2 \pm 17,4	NA
V50 (%)	30,0 \pm 9,2	23,9 \pm 13,5	NA
V60 (%)	21,1 \pm 7,1	17,5 \pm 10,1	NA
V70 (%)	12,0 \pm 5,7	11,5 \pm 7,1	NA
V75 (%)	4,5 \pm 4,1	6,7 \pm 5,4	NA

Abkürzungen: DVH = Dosis Volumen Histogramm; Dmax = Maximaldosis; Dmittel = Dosismittelwert; Dmedian = Dosismedian; D40= Dosis appliziert auf 40 % des Rektumvolumens; V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75= Volumen welches 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 50 Gy, 60 Gy, 70 Gy, 75 Gy, erhielt.
NA = keine Angabe

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt.

3.4.3. Statistischer Zusammenhang von Dosis und akuter Toxizität

Wir konnten lediglich zwischen Rektum V70 und akuter Grad 2 GI Toxizität einen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen.

Der p-Wert zum Test eines Zusammenhangs zwischen akuter Grad 2 GI Toxizität und der Dosis, welche auf 40% des Rektumvolumens appliziert wurde (D40% Rektum), war nicht signifikant bei 0,85. Für die Maximaldosis des Rektums (Dmax Rektum) ergab sich ein p-Wert von 0,15. Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen

V70 und akuter GI Tox. Grad 2 bei einem p-Wert von 0,04. Die sonstigen V10-V75 des Rektums waren nicht signifikant für akute Grad 2 GI Tox.

Die Volumina der Blase in Prozent, welche 10 bis 75 Gy (Blase V10–V75) erhielten, waren nicht signifikant.

Ein weiterer Test zum Zusammenhang von Gesamtdosis und akuter UG Toxizität Grad 2 ergab einen p-Wert von 0,06.

3.5. Überlebensdaten und biochemisches Rezidiv

Bei drei Patienten (1,7 %) trat im Laufe der Nachsorge ein biochemisches Rezidiv auf. Nachfolgend sind die Patienten in zeitlicher Reihenfolge aufgeführt. Bei einem Patienten trat das Rezidiv ein Jahr, bei dem zweiten drei Jahre und acht Monate und bei einem letzten Patienten vier Jahre und sieben Monate nach Beendigung der ST auf.

Der Patient, bei welchem ein biochemisches Rezidiv ein Jahr nach Abschluss der ST auftrat, berichtete von Knochenschmerzen wonach eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt wurde. Bei dieser wurden Knochenmetastasen in der Hals- und Brustwirbelsäule festgestellt. Die Metastasen befanden sich in HWK 5–BWK 2 und wurden mit 30 Gy bestrahlt. Dieser Patient erhielt eine additive HT.

Der zweite Patient erhielt eine HT und eine nachfolgende engmaschige Überwachung durch den niedergelassenen Urologen. Seine PSA Werte sanken anschließend von 5,1 ng/ml auf 0,8 ng/ml. Sie stiegen nach Pausieren der HT auf 5,8 ng/ml an. Es wurde in der Folge eine erneute HT begonnen.

Der dritte Patient war der einzige Rezidivpatient ohne neoadjuvante HT vor Beginn der ST. Als bei ihm ein biochemisches Rezidiv festgestellt wurde, führten die behandelnden Ärzte eine PET/CT durch. Hierbei wurde ein Lokal-, sowie ein Rezidiv im kleinen Becken festgestellt. Auch dieser Patient erhielt eine HT, woraufhin sich der PSA Wert, zum letzten Nachsorgezeitpunkt, bei einem Wert von 0,4 ng/ml einstellte.

In Abbildung 3 ist der Kaplan Meier Schätzer der Überlebensfunktion unseres Patientenkollektivs dargestellt. Der Tod eines Patienten sowie das Auftreten eines biochemischen Rezidivs wurden als Ereignisse definiert. Das kumulative Überleben nach ca. 85 Monaten liegt hier bei etwa 85 %.

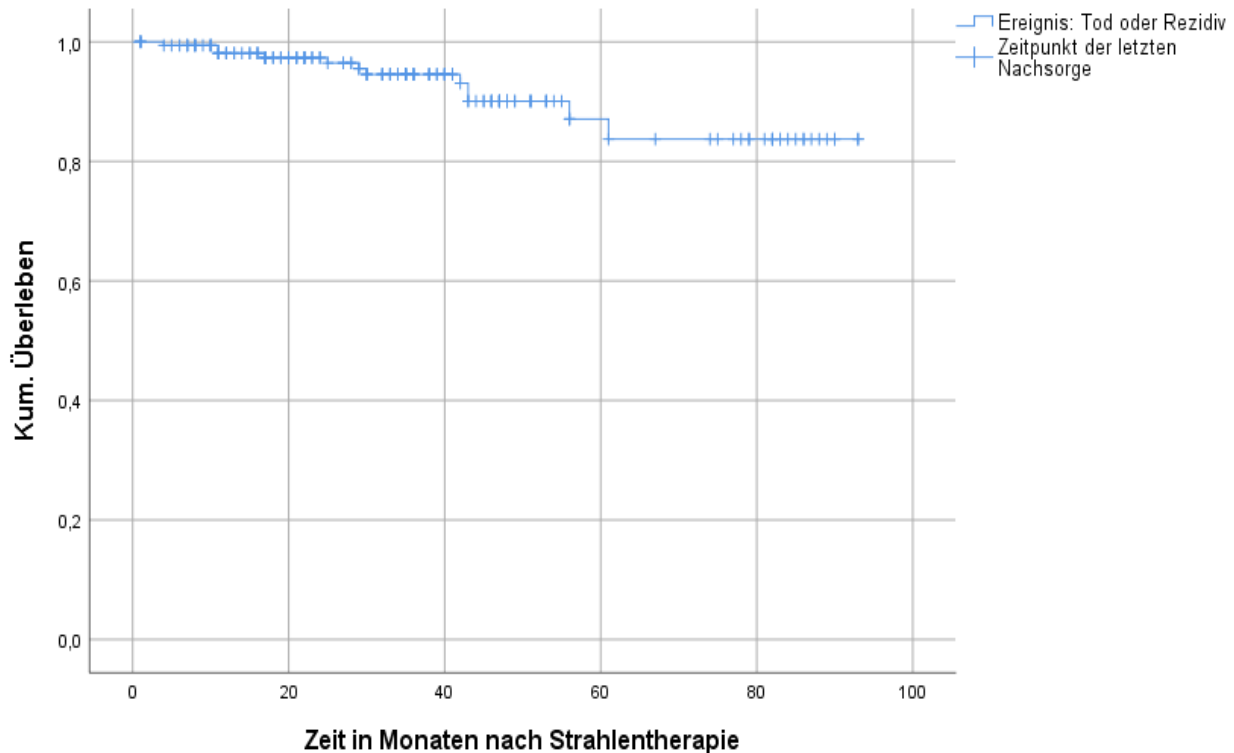


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensfunktion des Patientenkollektivs.

Abkürzungen: Kum. = Kumulativ

Im Laufe der gesamten Nachsorgeperiode starben 10 Patienten (5,8 %). Der Todestag lag im Median 27 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie. Bei keinem dieser Todesfälle wurde eine Verbindung zur zugrundeliegenden Prostatakreberkrankung festgestellt. Das Progressionsfreie Überleben, also die Zeitspanne von Abschluss der ST bis zum letzten Nachsorgezeitpunkt, Todeszeitpunkt oder Datum eines Rezidivs, beträgt in dem vorliegenden Patientenkollektiv 35 Monate im Median.

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die akuten und chronischen Toxizitäten der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms (IMRT/IGRT-Technik), unter Applikation eines ERB, von 172 Patienten der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der TUM, evaluiert. Es wurde aufgezeigt, dass 19,8 % der Patienten akute Nebenwirkungen durch die Ballonlage erfuhren. In unserem Kollektiv litten 44,8 % der Patienten an anorektalen Vorerkrankungen.

Es traten keine akuten Grad 3 oder 4 UG und GI Toxizitäten auf. Akute Grad 2 UG Tox. trat in 43,0 %, akute Grad 2 GI Tox. trat in 13,4 % der Fälle auf. In Bezug auf chronische UG Toxizitäten litten 9,9 % der Patienten nach einem Jahr unter Grad 2 Tox., diese Zahl sank zum Nachsorgezeitpunkt vier Jahre nach der ST auf 0,0 %.

Bei Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie gaben 76,1 % ein Jahr nach ST eine erloschene Potenz an. Jene Patienten ohne eine neoadjuvante Hormontherapie gaben in 47,4 % der Fälle eine erloschene Potenz an.

Es traten drei Fälle von chronischer Grad 3 GI Tox. auf. Die Zahlen für Grad 2 chronische GI Tox. blieben über den Nachsorgezeitpunkt etwa stabil und schwankten zwischen 3 und 9 %. Patienten mit einer akuten Grad 2 GI Tox. während der ST entwickelten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine chronische GI Tox. Grad 2 ($p=0,03$).

Wir beobachteten eine geringe Anzahl an Rezidiven (1,7 %). Dies könnte auf die mediane Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten (Spw.: 6–93 Monate) zurückzuführen sein. Bei einem entsprechend längeren *Follow-Up* würden wir in unserem Kollektiv von vorrangig Intermediär- und Hochrisiko-Patienten eine Zunahme der Rezidivrate erwarten.

4.1. ERB Toleranz und anorektale Krankheitsgeschichte

Wir fanden, dass die ERB Toleranz während der ST unseres Patientenkollektivs im Vergleich zu anderen Studien geringer war.

Bastasch et al. (n=396) geben in ihrer Studie an, dass 99,2 % ihrer Patienten einen 100 ml ERB tolerierten (Bastasch et al., 2006). In unserem Kollektiv tolerierten lediglich 92,2 % der Patienten einen 60 ml ERB. Sie bemerken außerdem, dass es keinen

Patienten gab der die ST ohne ERB Applikation startete (Bastasch et al., 2006). In unserer Studie gab es 8 Patienten (4,6 %), welche, nach Abschluss der Planungs-CT, eine weitere Positionierung des ERB ablehnten bzw. wurde eine Indikation gegen die Applikation festgestellt. Der häufigste Grund hierfür war eine prätherapeutische anorektale Krankheitsgeschichte dieser acht Patienten (siehe Ergebnisse, ERB Toleranz). Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit prätherapeutischer anorektaler Krankheitsgeschichte deutlich niedriger in der Studie von Bastasch et al. mit 7,1 %, verglichen zu 44,8 % in unserer Studie (Bastasch et al., 2006). Dies könnte erklären weswegen die ERB Toleranz nicht vergleichbar hoch ausfiel.

Goldner et al. (n=442) berichten von ähnlichen Raten zur Ballon Toleranz, 3 % ihrer Patienten wurden ohne Ballon therapiert und in 4 % der Fälle musste die ERB Applikation gestoppt werden (Goldner et al., 2006). Des Weiteren fanden sie in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen einer unangenehmen Ballonlage und rektalen Nebenwirkungen während der Therapie (Goldner et al., 2006). Eine Blutaufgabe oder Schmerzen bei Ballonlage beobachteten sie in 21 % ihrer Patienten, was beinahe der von uns angegebenen ERB-Nebenwirkungsrate von 19,8 % (siehe Tabelle 5) entspricht.

Für van Lin et al. stellten anorektaler Blutabgang und schmerzhafte Hämorrhoiden Kontraindikationen für eine ERB Applikation dar, da ein Patient mit Grad 3 Hämorrhoiden eine akute Grad 3 Toxizität während einer ST mit ERB entwickelte (van Lin et al., 2005). Wie diese und andere Studien folglich bemerken, scheint eine anorektale Krankheitsgeschichte die ERB Toleranz und Toxizität negativ zu beeinflussen (Bastasch et al., 2006; Smeenk et al., 2010; van Lin et al., 2005). Von den 34 Patienten, die Nebenwirkungen durch die ERB Applikation angaben, hatten 14 (41,2 %) Hämorrhoiden Grad 1 und vier Patienten (11,8 %) Hämorrhoiden Grad 2. In der Gruppe von 130 Patienten die keine ERB assoziierten Tox. angaben waren es hingegen 46 (35,4 %) Patienten mit Hämorrhoiden Grad 1 und 10 (7,7 %) mit Hämorrhoiden Grad 2. Es lässt sich also sagen, dass auch in unserem Kollektiv ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen durch die Ballonlage und einem vorbestehenden Hämorrhoidalleiden besteht.

Bezüglich der ERB Toleranz möchten wir abschließend betonen, dass acht Patienten (4,6 %) aufgrund der oben genannten Bedingungen nicht unter ERB Applikation

bestrahlt werden konnten. Zusätzlich hatte insgesamt ein Fünftel unserer Patienten während der ST akute Nebenwirkungen durch die ERB Applikation selbst.

4.2. Akute Toxizitäten im Vergleich

Die von uns aufgezeichneten akuten UG Tox. Raten sind in ihrem Ausmaß vergleichbar mit jenen von Deville C, et al. (n=100) und Teh BS et al. (n=100) (Deville et al., 2012; Teh et al., 2001).

Wie in Tabelle 6 zu sehen beobachteten wir allerdings höhere Raten an akuter GI Toxizität. Dies kann zum Teil dadurch erklärt werden, dass Patienten mit in die Studie eingeschlossen wurden, deren Lymphabflusswege bestrahlt wurden. Diese Patienten erhielten eine höhere Dosis auf Sigma und Dünndarm als Patienten ohne Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. Durch die erhöhte Dosis in diesem Bereich können akut Diarrhoen verstärkt auftreten (Ishii et al., 2016). Insgesamt seien die akuten Toxizitätsraten von Therapieschemata mit Einschluss der Lymphabflusswege jedoch vergleichbar mit denen der regulären Prostatabestrahlung (Ishii et al., 2016; Kim, Park, Yun & Kim, 2016)

Ein weiterer, zu bedenkender Anhaltspunkt, um diese erhöhten akuten GI Raten zu erklären, ist der hohe Anteil an Patienten, welche an Hämorrhoiden litten. In unserem Kollektiv litten 44,8 % der Patienten unter einem Hämorrhoidalleiden, verglichen zu 11,0 % der Patienten in der Studie von Deville et al. (Deville et al., 2012). Teh et al. gaben in ihrer Studie keine Zahlen zur prätherapeutischen anorektalen Krankheitsgeschichte ihrer Patienten an (Teh et al., 2001). Deville et al. merken an, dass drei von sieben Patienten (42,8 %) die eine Grad 2 Proktitis während der ST entwickelten, ein Hämorrhoidalleiden besaßen. Von den Patienten die keine (Grad 0) akuten GI Nebenwirkungen entwickelten, hatten nur sechs von 79 Patienten (7,6 %) eine ähnliche Vorgeschichte (Deville et al., 2012).

Bastash et al. (n=396) geben in ihrem Kollektiv an, dass 7,1 % der Patienten Hämorrhoiden hatten. Von ihnen entwickelten 42,9 % akute anorektale Nebenwirkungen Grad 2, verglichen zu 16,3 % in der Gruppe ohne Hämorrhoiden (Bastash et al., 2006). Insgesamt geben sie mit 18,4 % etwas höhere akute GI Grad 2 Tox. an als in der vorliegenden Studie (Bastash et al., 2006).

Der bedeutende Zusammenhang von anorektaler Vorgeschichte und akuter Toxizität, gerade in ERB Behandlungsschemata, muss berücksichtigt und diese Patienten unter Umständen einem angepassten Therapieschema zugeführt werden. Es wäre beispielsweise denkbar in einem solchen Kollektiv den Einsatz von Lokalanästhetika zu intensivieren, Abstand zu nehmen von hohen ERB Volumina oder die ERB Applikation zu stoppen. Ob das Auftreten von akuten GI Toxizitäten und Nebenwirkungen durch die ERB Applikation einen operativen Eingriff zur Therapie der Hämorrhoiden vor einer ST rechtfertigt scheint zweifelhaft. Weiterführende Studien über den Zusammenhang von anorektaler Vorgeschichte und akuten GI Toxizitäten während einer primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms wären wünschenswert.

Tabelle 12: Akute UG und GI Toxizitäten im Vergleich

Akute UG/GI Toxizität in Grad	Diese Studie		Deville et al.		Teh et al.		Bastasch et al.	
	UG %	GI %	UG %	GI %	UG %	GI %	UG %	GI %
0	15,1	48,8	17,0	69,0	27,0	83,0	NA	67,7
1	41,9	37,8	41,0	23,0	38,0	11,0	NA	13,9
2	43,0	13,4	42,0	8,0	35,0	6,0	NA	18,4
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA	0,0

Neuere, vor allem medikamentöse, Entwicklungen zur Abmilderung von akuten GI Nebenwirkungen zeigten vielversprechende Ergebnisse (Hanson, MacDonald & Shaukat, 2012). So gaben beispielsweise Patienten, welche während der ST eine intrarektale Applikation eines Antioxidans erhielten, eine deutliche Verbesserung der GI-Tox. bezogenen Lebensqualität an (Simone et al., 2008). Eine weitere Studie zeigte, dass eine intrarektale Injektion von Botulinum-Toxin die rektalen Nebenwirkungen einer endorektalen Hochdosis Brachytherapie bei Rektumkarzinompatienten lindern könne (Vuong et al., 2011). Ob diese Ergebnisse auf die moderne, primäre ST des Prostatakarzinoms übertragen werden können, müssen weitere Studien klären.

In vielen Studien wurde eine Korrelation zwischen akut aufgetretener GI Toxizität und chronischer Tox. beobachtet (Peach, Showalter & Ohri, 2015). Diesen Effekt, konnten wir, bezogen auf das Auftreten von chronischer Grad 3 GI Toxizität, in unserem Kollektiv nicht beobachten. Lediglich einer unserer drei Patienten mit Grad 3 Proktitis nach der Strahlentherapie gab akute GI Nebenwirkungen an, in diesem Falle Grad 2 rektale Schmerzen. Bei einer Gesamtzahl von drei Patienten mit chronischer Grad 3 Tox. ist es allerdings nicht möglich eine definitive Aussage zu einer solchen Korrelation zu stellen.

Wir beobachteten jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen akuter GI Tox. Grad 2 und chronischer Tox. Grad 2 in unserem Kollektiv (p-Wert=0,03).

In Tiermodellen konnte der schrittweise Fortgang einer akuten Gewebsschädigung des Rektums hin zur chronischen Manifestation nach einer ST aufgezeigt werden (Kan et al., 2000; Symon et al., 2010).

In der Zusammenschau untermauert die vorliegende Arbeit und genannte Studien die Wichtigkeit der Identifikation von Patienten mit hohem Risiko der Entwicklung akuter GI Tox. um sie einer adäquaten Therapie zur Mitigation derselben zuführen zu können und damit in der Konsequenz auch langfristige Nebenwirkungen zu verhindern.

4.3. Chronische UG Toxizitäten im Vergleich

In einer Studie von Wortel et al. wird eine kumulative 5 Jahres Inzidenz für chronische UG Toxizitäten Grad ≥ 3 von 11,7 % beschrieben (Wortel et al., 2016). In der vorliegenden Studie trat eine Grad 3 UG Tox. lediglich bei einem Patienten auf. Es ist allerdings zu sagen, dass wir bei einer *Follow-Up* Zeit von im Median 35 Monaten, im weiteren Verlauf auftretende Grad 3 UG Tox. nicht ausschließen können.

Zu bemerken sei zusätzlich, dass Wortel et al. die RTOG-EORTC Klassifikation zur Bewertung der Toxizitäten verwendeten, welche Grad 3 Harnfrequenz oder Nykturie beinhaltet (Wortel et al., 2016). In der CTCAE vs. 4.03 Klassifikation, welche in der vorliegenden Studie herangezogen wurde, wird weder die Nykturie noch eine Grad 3 Harnfrequenz aufgeführt. Diese Unterschiede in der Klassifikation von chronischen UG Toxizitäten könnten die Abweichung in den beobachteten Werten erklären.

Wir gaben, wie in Tabellen 7 und 9 zu sehen, die Prävalenzen der chronischen Toxizitäten zu bestimmten Nachsorgezeitpunkten an. Wie andere Studien zeigen konnten, ermöglicht dies, im Vergleich zur alleinigen Angabe von Inzidenzen über den gesamten Nachsorgezeitraum, eine genauere Aussage über den zeitlichen Verlauf der genannten Spätfolgen zu treffen, und bietet so eine klinisch sinnvolle Schätzung der chronischen Nebenwirkungen (Duchesne, Williams, Das & Tai, 2007; Goldner, Potter, Kranz, Bluhm & Dorr, 2011; Schmid et al., 2012). Betrachtet man die Prävalenzen für UG Toxizitäten \geq Grad 2 über die Nachsorgeperiode von 4 Jahren erkennt man den transienten Charakter dieser Nebenwirkungen, ein Jahr nach Ende der ST liegt der Wert bei 10,5 %, nach vier Jahren ist er auf 0,0 % gesunken. Die Beobachtung dass sich chronische UG Nebenwirkungen im Laufe der Zeit nach einer ST verbessern ist von hohem Interesse, da bisher davon ausgegangen wurde, dass sie keinen transienten Charakter besitzen, sondern sogar eher progressiv fortschreiten. Doch auch andere Studien konnten diesen Effekt beobachten, wie beispielsweise Christie et al., die bemerkten dass sich obstruktive Symptome vier Jahre nach einer ST bei annähernd 60 % der von ihnen beobachteten Patienten verbessern (Christie et al., 2005). Auch Schmid et al. (n=178) erkannten, dass die Dauer von UG Toxizitäten \geq Grad 2 in 98 % der Fälle geringer als drei Jahre war (Schmid et al., 2012).

Die Befragung zur sexuellen Funktion nach einer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erfolgt in vielen Instituten per Fragebogen und ist häufig nicht standardisiert, was das Erstellen von Vergleichsstudien erschwert. Raten aus der Literatur zur erektilen Dysfunktion nach einer Strahlentherapie der Prostata schwanken daher stark und es werden Werte von 6–84 % angegeben (Incrocci, Slob & Levendag, 2002). In unserem Kollektiv ist zumindest ein Trend zu erkennen. Gegenüber Patienten, welche keine antihormonelle Therapie erhielten, gaben Patienten mit neoadjuvanter antihormoneller Therapie einen deutlicheren Verlust der Potenz an. Es ist bekannt, dass Testosteron stimulierend auf Prostatakrebszellen wirkt und so versucht man mit einer antihormonellen Therapie die Androgenproduktion zu senken, um ein weiteres Wachstum der Krebszellen zu hemmen (Canalichio, Jaber & Wang, 2015; Sissung et al., 2014). Dies hat zur Folge, dass in der Patientengruppe unter HT die sexuelle Funktion überproportional abnimmt, wenngleich der exakte Zusammenhang zwischen Testosteron und der sexuellen Potenz nicht abschließend geklärt ist (Rajfer, 2000).

In unserem Kollektiv stieg jedoch auch bei Patienten ohne HT der Anteil derer mit erloschener Potenz von 18,4 % auf 47,4 % an.

Die Ätiologie der Potenzstörungen nach einer Bestrahlung ist noch nicht tiefergehend erforscht, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die für die penile Funktion essentiellen, sympathischen und parasymphatischen Nervenfasern der Prostata durch die ionisierenden Strahlen geschädigt werden (Carrier et al., 1995). Auch die auf den Bulbus penis im Bereich der radix penis treffende Dosis scheint einen Einfluss auf die Ausprägung der Potenzstörungen zu haben (Fisch, Pickett, Weinberg & Roach, 2001; M. Roach et al., 2004; Wernicke, Valicenti, Dieva, Houser & Pequignot, 2004).

Das Erlöschen der Potenz stellt für Patienten einen großen Verlust an Lebensqualität dar und es bedarf einer entsprechenden ausführlichen Patientenaufklärung, welche auch Behandlungsmöglichkeiten einer unter Umständen auftretenden erektilen Dysfunktion beinhalten sollte (Akbal, Tinay, Simsek & Turkeri, 2008). Hierzu stünde beispielsweise die Therapie mit Phosphodiesterase-5-hemmern oder eine Penisprothese zur Verfügung (Akbal et al., 2008). Neuere Daten zeigen darüber hinaus, dass auch ein intensiviertes körperliches Training dabei hilft die sexuelle Aktivität nach einer antiandrogenen Therapie beizubehalten (Cormie et al., 2013)

4.4. Chronische GI Toxizitäten im Vergleich

Wir beobachteten lediglich in drei Fällen (1,7 %) chronische GI Toxizitäten Grad ≥ 3 , was vergleichbar ist mit Zahlen einer Studie von Wortel et al. (Wortel et al., 2016). In dieser Studie wurden Patienten ohne ERB bestrahlt und dennoch liegt die Rate, für eine Periode von 3 Jahren nach der ST, bei 2,2 % (Wortel et al., 2016). Die Inzidenz für chronische GI Toxizitäten Grad ≥ 2 liegt über die gesamte Nachsorgeperiode bei 10,0 %, und ist damit etwas geringer als der in einer großen Vergleichsstudie (n=11835) angegebene Wert von 15 % (Ohri, Dicker & Showalter, 2012). In diesem Review sind jedoch Behandlungsschemata wie Protonentherapie und 3-D Strahlentherapie miteingeschlossen, was einen direkten Vergleich zu unseren Zahlen erschwert. In einer vergleichbareren Studie von Pederson et al. mit IMRT Ansatz (n=277) traten innerhalb von vier Jahren in 9 % der Fälle \geq Grad 2 chronische GI Tox. auf. Dies entspricht in etwa unseren beobachteten Werten (Pederson, Fricano, Correa, Pelizzari & Liauw, 2012). In dieser Studie fand die Bestrahlung ohne ERB Applikation

statt und verglichen mit unseren Werten spräche das dafür, dass die ERB Anwendung keinen nennenswerten positiven Einfluss auf die Entwicklung von GI Spättox. hatte. Hierzu könnte beispielsweise eine interinstitutionelle *matched-pairs* Analyse weitere Belege liefern.

Die Autoren stellten außerdem einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Alter, der rektalen V70, der Therapie mit Antikoagulantien und einer aufgetretenen GI Tox. fest (Pederson et al., 2012). Wie in den Ergebnissen beschrieben, beobachteten auch wir einen Fall der Entwicklung einer Grad 3 GI Tox. bei einem Patienten unter direkter Faktor-Xa-Inhibitor Therapie und stellten einen statistischen Zusammenhang zwischen der rektalen V70 und akuter GI Tox. fest. Dies deutet darauf hin, dass Patienten unter einer Antikoagulationstherapie von einer engmaschigen Nachsorge oder intensivierten Mitigationsverfahren zur Rektumschonung profitieren könnten.

Einen transienten Charakter von GI Toxizitäten \geq Grad 2, wie ihn Schmid et al. feststellten, konnten wir in unserem Kollektiv nicht beobachten. Die Prävalenz scheint eher zu stagnieren oder sogar anzusteigen von 4,9 % nach einem Jahr auf 8,7 % nach 4 Jahren (Schmid et al., 2012). Anhand dieser Zahlen wird allerdings eine gewisse Limitation der vorliegenden Studie bewusst: Es muss beachtet werden, dass, bei einem medianen *Follow-Up* von 35 Monaten, Spätfolgen nicht erfasst werden. Diese können unter Umständen bis zu zehn Jahre nach Abschluss der ST auftreten. Auch die geringe Anzahl an Patienten in der Nachsorge 48 Monate nach Ende der ST könnte die verlässliche Interpretation der Prävalenzen zu diesem Zeitpunkt erschweren. Eine aktualisierte Analyse des Patientenkollektivs im Verlauf der nächsten Nachsorgen wäre anzudenken.

4.5. Alternative Verfahren zur Rektumschonung

In unserem Patientekollektiv verhindert der Gebrauch eines ERB chronische Toxizitäten nicht, sondern wir beobachteten, dass die Applikation selbst unter Umständen, gerade bei Patienten mit anorektaler Krankheitsgeschichte, zu hohen akuten anorektalen Nebenwirkungen führt. Viele Institute verwenden in der primären Bestrahlung des Prostatakarzinoms keinen ERB und wir postulieren, dass Patienten nicht von einer ERB Applikation profitieren, sofern eine sorgfältige Planung und tägliche *image-guidance* durchgeführt wird. Andere Methoden zur Rektumschonung,

wie beispielsweise die Implantation von Platzhalter-Gel oder einem perinealem Ballon zeigten erfolgsversprechende Ergebnisse (Eckert et al., 2013; Gez et al., 2013; Uhl et al., 2014). Allerdings besteht auch hier das Risiko von Nebenwirkungen, da es sich um invasive Methoden handelt. So beschrieben Habl et al. die Entwicklung von Rektumfisteln in zwei Patienten einige Wochen nach Protonentherapie mit vorangegangener Platzhalter-Gel Implantation (Habl et al., 2016). Müller et al. berichteten von Platzhalter-Gel assoziierter GI-Tox. Grad 2 in 1,9 % (n=5) ihrer Probanden (n=258), die dem genannten Eingriff unterzogen wurden (Muller et al., 2016). Nicht GI Toxizitäten wie Schmerzen an der perinealen Narbe, Dysurie, Harnverhalt direkt im Anschluss an die Implantation oder die vorzeitige Deflation des Implantats werden beschrieben (Gez et al., 2013).

Auch intra- und interfraktionelle Prostatabewegungen können zu erhöhten Dosen des Rektums und anderer Risikoorgane führen (Aubry et al., 2004; Chen, Lee, Handrahan & Sause, 2007). Gerade für moderne, Dosis-eskalierte oder hypofraktionierte Therapieschemata mit reduziertem Sicherheitssaum wurden daher Methoden der direkten Prostataverfolgung entwickelt die über eine reguläre *image guidance* hinaus gehen (O'Neill, Jain, Hounsell & O'Sullivan, 2016). Hierbei handelt es sich häufig um intraprostatische Goldmarker die invasiv eingebracht werden müssen (O'Neill et al., 2016). Neuere Methoden versuchen in Echtzeit die Prostatabewegungen zu erfassen, beispielsweise mit elektromagnetischen intraprostatischen Transpondern (Olsen et al., 2012). Weitere Studien müssen zeigen, ob die Vorteile dieser neu entwickelten Methoden die offensichtlichen Nachteile überwiegen.

Ein großes Argument für die Verwendung eines ERB war lange Jahre die postulierte Verringerung der Rektumdosis und eine damit einher gehende geringere Rate an rektaler Toxizität (Patel, Orton, Tome, Chappell & Ritter, 2003; Teh, McGary, et al., 2002; Teh, Woo, et al., 2002; Wachter et al., 2002). Neuere Studien zeigten nun das diese dosimetrischen Vorteile einer ERB Applikation nicht in diesem Umfang zu beobachten sind. Wong et al. beobachteten indessen eine rektale Dosissteigerung durch den ERB-Gebrauch (Wong et al., 2016). Auch Smeenk et al. postulieren, dass eine Verbesserung der Rektumdosimetrie durch den ERB nicht bewiesen ist und heben die Heterogenität der analysierten Studien und den hohen Forschungsbedarf zu diesem Thema hervor (Smeenk et al., 2010).

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte ein detailliertes Bild der akuten sowie chronischen Nebenwirkungen der primären definitiven Strahlentherapie des Prostatakarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Technischen Universität München (TUM) gezeichnet werden. Die beobachteten Nebenwirkungsraten fallen im Literaturvergleich günstig oder vergleichbar aus und es konnten Konzepte erarbeitet werden, auf deren Basis die Reduktion der Toxizitätsraten weiterführend studiert werden kann. Gerade hinsichtlich des kurativen Therapieansatzes und der sich stetig verbessernden Prognose besitzt die Linderung oder gar Verhinderung von Spätfolgen einer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms und die damit einhergehende Erhaltung der Lebensqualität einen hohen Stellenwert.

Die primäre definitive Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ohne ERB wird in einigen Fällen mit hohen Dosierungen von bis zu 86,4 Gy, unter täglicher *image guidance*, mit einem sehr guten Risk-Benefit Profil durchgeführt (Zelevsky et al., 2012). Die Autoren dieser Studie zeigen auf, dass gerade die *image guidance* zu einer deutlichen Abnahme an Toxizitäten führt: Das drei-Jahres Risiko Grad 2 Urogenitale Nebenwirkungen zu entwickeln, liegt bei 10,4 % in der IGRT-Gruppe, anstatt 20,0 % in der nicht-IGRT-Gruppe (Zelevsky et al., 2012). Für Patienten mit Hochrisiko-Karzinom verbessert eine *image guidance* des Weiteren das Progressionsfreie Überleben (Zelevsky et al., 2012). Es sollte folglich genauestens untersucht werden, ob Patienten von einer ERB Anwendung profitieren, sofern die ST-Planung sorgfältig und die tägliche *image guidance* gründlich durchgeführt wird.

Die beobachteten Nebenwirkungen der ERB-Applikation überwiegen potenziell die Vorteile in der primären ST von Prostatakrebs. Sie sollte daher sorgsam abgewogen werden und kann bei Verwendung moderner Techniken unterlassen werden.

6. Literaturverzeichnis

- Akbal, C., Tinay, I., Simsek, F. & Turkeri, L. N. (2008). Erectile dysfunction following radiotherapy and brachytherapy for prostate cancer: pathophysiology, prevention and treatment. *Int Urol Nephrol*, 40(2), 355-363. doi:10.1007/s11255-007-9247-1
- Aluwini, S., Pos, F., Schimmel, E., Krol, S., van der Toorn, P. P., de Jager, H., Alemayehu, W. G., Heemsbergen, W., Heijmen, B. & Incrocci, L. (2016). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(4), 464-474. doi:10.1016/S1470-2045(15)00567-7
- Aubry, J. F., Beaulieu, L., Girouard, L. M., Aubin, S., Tremblay, D., Laverdiere, J. & Vigneault, E. (2004). Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(1), 30-39. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.045
- Banez, L. L., Hamilton, R. J., Partin, A. W., Vollmer, R. T., Sun, L., Rodriguez, C., Wang, Y., Terris, M. K., Aronson, W. J., Presti, J. C., Jr., Kane, C. J., Amling, C. L., Moul, J. W. & Freedland, S. J. (2007). Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*, 298(19), 2275-2280. doi:10.1001/jama.298.19.2275
- Bastasch, M. D., Teh, B. S., Mai, W. Y., McGary, J. E., Grant, W. H., 3rd & Butler, E. B. (2006). Tolerance of endorectal balloon in 396 patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Am J Clin Oncol*, 29(1), 8-11. doi:10.1097/O1.coc.0000195099.26957.63
- Benjamin, L. C., Tree, A. C. & Dearnaley, D. P. (2017). The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*, 19(4), 30. doi:10.1007/s11912-017-0584-7
- Boehmer, D., Maingon, P., Poortmans, P., Baron, M. H., Miralbell, R., Remouchamps, V., Scrase, C., Bossi, A., Bolla, M. & EORTC Radiation Oncology Group. (2006). Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*, 79(3), 259-269. doi:10.1016/j.radonc.2006.05.012
- Bolla, M., de Reijke, T. M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A. C., Oddens, J., Poortmans, P. M., Gez, E., Kil, P., Akdas, A., Soete, G., Kariakine, O., van der Steen-Banasik, E. M., Musat, E., Pierart, M., Mauer, M. E., Collette, L. & EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. (2009). Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 360(24), 2516-2527. doi:10.1056/NEJMoa0810095
- Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T. M., Verbaeys, A., Bosset, J. F., van Velthoven, R., Colombel, M., van de Beek, C., Verhagen, P., van den Bergh, A., Sternberg, C., Gasser, T., van Tienhoven, G., Scalliet, P., Haustermans, K., Collette, L. & EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. (2012). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a

- randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 380(9858), 2018-2027. doi:10.1016/S0140-6736(12)61253-7
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C., O'Sullivan, B., Mason, M., Asamura, H., Lee, A., Van Eycken, E., Denny, L., Amin, M. B. & Gupta, S. (2017). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edition.
- Canalichio, K., Jaber, Y. & Wang, R. (2015). Surgery and hormonal treatment for prostate cancer and sexual function. *Transl Androl Urol*, 4(2), 103-109. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.01.13
- Cao, Y. & Ma, J. (2011). Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(4), 486-501. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229
- Carrier, S., Hricak, H., Lee, S. S., Baba, K., Morgan, D. M., Nunes, L., Ross, G. Y., Phillips, T. L. & Lue, T. F. (1995). Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase--containing nerves in the rat penis. *Radiology*, 195(1), 95-99. doi:10.1148/radiology.195.1.7534430
- Chang, K., Qin, X. J., Zhang, H. L., Dai, B., Zhu, Y., Shi, G. H., Shen, Y. J., Zhu, Y. Y. & Ye, D. W. (2016). Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl*, 18(3), 452-455. doi:10.4103/1008-682X.160884
- Chen, J., Lee, R. J., Handrahan, D. & Sause, W. T. (2007). Intensity-modulated radiotherapy using implanted fiducial markers with daily portal imaging: assessment of prostate organ motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(3), 912-919. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.024
- Christie, D., Denham, J., Steigler, A., Lamb, D., Turner, S., Mameghan, H., Joseph, D., Matthews, J., Franklin, I., Atkinson, C., North, J., Poulsen, M., Spry, N. A., Tai, K. H., Wynne, C., Duchesne, G., Kovacev, O., Francis, L., Kramar, A., D'Este, C. & Bill, D. (2005). Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neo-adjuvant androgen deprivation. *Radiother Oncol*, 77(2), 117-125. doi:10.1016/j.radonc.2005.10.005
- Ciernik, I. F., Baumert, B. G., Egli, P., Glanzmann, C. & Lutolf, U. M. (2002). On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *Radiother Oncol*, 65(1), 39-45.
- Collins, G. N., Martin, P. J., Wynn-Davies, A., Brooman, P. J. & O'Reilly, P. H. (1997). The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol*, 157(5), 1744-1747.
- Cormie, P., Newton, R. U., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., Akhlil Hamid, M. & Galvao, D. A. (2013). Exercise maintains sexual activity in men undergoing androgen suppression for prostate cancer: a randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 16(2), 170-175. doi:10.1038/pcan.2012.52

- Crook, J. M., Gomez-Iturriaga, A., Wallace, K., Ma, C., Fung, S., Alibhai, S., Jewett, M. & Fleshner, N. (2011). Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*, 29(4), 362-368. doi:10.1200/JCO.2010.31.7305
- D'Amico, A. V., Manola, J., Loffredo, M., Lopes, L., Nissen, K., O'Farrell, D. A., Gordon, L., Tempany, C. M. & Cormack, R. A. (2001). A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(5), 1431-1436.
- 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(11), 969-974.
- De Carlo, F., Celestino, F., Verri, C., Masedu, F., Liberati, E. & Di Stasi, S. M. (2014). Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*, 93(4), 373-383. doi:10.1159/000366008
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2019). Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 10.12.2018).
- Deville, C., Both, S., Bui, V., Hwang, W. T., Tan, K. S., Schaer, M., Tochner, Z. & Vapiwala, N. (2012). Acute gastrointestinal and genitourinary toxicity of image-guided intensity modulated radiation therapy for prostate cancer using a daily water-filled endorectal balloon. *Radiat Oncol*, 7, 76. doi:10.1186/1748-717X-7-76
- Di Franco, R., Borzillo, V., Ravo, V., Ametrano, G., Cammarota, F., Rossetti, S., Romano, F. J., D'Aniello, C., Cavaliere, C., Iovane, G., Porricelli, M. A., Muto, M., Berretta, M., Facchini, G. & Muto, P. (2017). Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs. conventional radiotherapy in high risk prostate cancer: systematic review and meta analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(16), 3563-3575.
- Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Walsh, E., Blazeby, J. M., Peters, T. J., Holding, P., Bonnington, S., Lennon, T., Bradshaw, L., Cooper, D., Herbert, P., Howson, J., Jones, A., Lyons, N., Salter, E., Thompson, P., Tidball, S., Blaikie, J., Gray, C., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Davis, M., Turner, E. L., Martin, R. M., Neal, D. E. & Protec, T. S. G. (2016). Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375(15), 1425-1437. doi:10.1056/NEJMoa1606221
- Draisma, G., Boer, R., Otto, S. J., van der Crujisen, I. W., Damhuis, R. A., Schroder, F. H. & de Koning, H. J. (2003). Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(12), 868-878.

- Duchesne, G. M., Williams, S. G., Das, R. & Tai, K. H. (2007). Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol*, 84(2), 128-134. doi:10.1016/j.radonc.2007.05.019
- Eckert, F., Alloussi, S., Paulsen, F., Bamberg, M., Zips, D., Spillner, P., Gani, C., Kramer, U., Thorwarth, D., Schilling, D. & Muller, A. C. (2013). Prospective evaluation of a hydrogel spacer for rectal separation in dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *BMC Cancer*, 13, 27. doi:10.1186/1471-2407-13-27
- El-Bassiouni, M., Davis, J. B., El-Attar, I., Studer, G. M., Lutolf, U. M. & Ciernik, I. F. (2006). Target motion variability and on-line positioning accuracy during external-beam radiation therapy of prostate cancer with an endorectal balloon device. *Strahlenther Onkol*, 182(9), 531-536. doi:10.1007/s00066-006-1581-1
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A. & Grading, C. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40(2), 244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530
- Fisch, B. M., Pickett, B., Weinberg, V. & Roach, M. (2001). Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology*, 57(5), 955-959.
- Gerber, G. S., Thisted, R. A., Chodak, G. W., Schroder, F. H., Frohmuller, H. G., Scardino, P. T., Paulson, D. F., Middleton, A. W., Jr., Rukstalis, D. B., Smith, J. A., Jr., Ohori, M., Theiss, M. & Schellhammer, P. F. (1997). Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*, 32(4), 385-390.
- Gez, E., Cytron, S., Ben Yosef, R., London, D., Corn, B. W., Alani, S., Scarzello, G., Dal Moro, F., Sotti, G., Zattoni, F., Koziol, I., Torre, T., Bassignani, M., Kalnicki, S., Ghavamian, R., Blakaj, D., Anscher, M., Sommerauer, M., Jocham, D., Melchert, C., Huttenlocher, S., Kovacs, G. & Garg, M. (2013). Application of an interstitial and biodegradable balloon system for prostate-rectum separation during prostate cancer radiotherapy: a prospective multi-center study. *Radiat Oncol*, 8, 96. doi:10.1186/1748-717X-8-96
- Giberti, C., Chiono, L., Gallo, F., Schenone, M. & Gastaldi, E. (2009). Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*, 27(5), 607-612. doi:10.1007/s00345-009-0418-9
- Goldner, G., Geinitz, H., Wachter, S., Becker, G., Zimmermann, F., Wachter-Gerstner, N., Glocker, S., Potzi, R., Wambersie, A., Bamberg, M., Molls, M., Feldmann, H. & Potter, R. (2006). 3-D Conformal radiotherapy of localized prostate cancer within an Austrian-German multicenter trial: a prospective study of patients' acceptance of the rectal balloon during treatment. *Wien Klin Wochenschr*, 118(7-8), 224-229. doi:10.1007/s00508-006-0588-z
- Goldner, G., Potter, R., Kranz, A., Bluhm, A. & Dorr, W. (2011). Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 187(3), 202-205. doi:10.1007/s00066-010-2211-5

- Grosso, G., Godos, J., Galvano, F. & Giovannucci, E. L. (2017). Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu Rev Nutr*, 37, 131-156. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064941
- Habl, G., Uhl, M., Katayama, S., Kessel, K. A., Hatiboglu, G., Hadaschik, B., Edler, L., Tichy, D., Ellerbrock, M., Haberer, T., Wolf, M. B., Schlemmer, H. P., Debus, J. & Herfarth, K. (2016). Acute Toxicity and Quality of Life in Patients With Prostate Cancer Treated With Protons or Carbon Ions in a Prospective Randomized Phase II Study--The IPI Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95(1), 435-443. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.025
- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T. J., Turner, E. L., Martin, R. M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Neal, D. E. & Protec, T. S. G. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375(15), 1415-1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220
- Hanson, B., MacDonald, R. & Shaukat, A. (2012). Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*, 55(10), 1081-1095. doi:10.1097/DCR.0b013e3182587aef
- Humphrey, P. A. (2004). Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 17(3), 292-306. doi:10.1038/modpathol.3800054
- Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M. & Reuter, V. E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*, 70(1), 106-119. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.028
- Incrocci, L., Slob, A. K. & Levendag, P. C. (2002). Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(3), 681-693.
- Ishii, K., Ogino, R., Hosokawa, Y., Fujioka, C., Okada, W., Nakahara, R., Kawamorita, R., Tada, T., Hayashi, Y. & Nakajima, T. (2016). Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity after whole-pelvic vs prostate-only volumetric-modulated arc therapy with daily image guidance for prostate cancer. *Br J Radiol*, 89(1062), 20150930. doi:10.1259/bjr.20150930
- Kan, S., Chun, M., Jin, Y. M., Cho, M. S., Oh, Y. T., Ahn, B. O. & Oh, T. Y. (2000). A rat model for radiation-induced proctitis. *J Korean Med Sci*, 15(6), 682-689. doi:10.3346/jkms.2000.15.6.682
- Kim, Y. J., Park, J. H., Yun, I. H. & Kim, Y. S. (2016). A prospective comparison of acute intestinal toxicity following whole pelvic versus small field intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Onco Targets Ther*, 9, 1319-1325. doi:10.2147/OTT.S96646
- Kishan, A. U., Cook, R. R., Ciezki, J. P., Ross, A. E., Pomerantz, M. M., Nguyen, P. L., Shaikh, T., Tran, P. T., Sandler, K. A., Stock, R. G., Merrick, G. S., Demanes, D. J., Spratt, D. E., Abu-Isa, E. I., Wedde, T. B., Lilleby, W., Krauss, D. J., Shaw, G. K., Alam, R., Reddy, C. A., Stephenson, A. J., Klein, E. A., Song, D. Y., Tosoian, J. J., Hegde, J. V., Yoo, S. M., Fiano, R., D'Amico, A. V., Nickols, N. G., Aronson, W. J., Sadeghi, A., Greco, S., Deville, C., McNutt, T., DeWeese, T. L., Reiter, R. E., Said, J. W., Steinberg, M. L., Horwitz, E. M., Kupelian, P. A. & King, C. R. (2018). Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With

- Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA*, 319(9), 896-905. doi:10.1001/jama.2018.0587
- Lawton, C. A., DeSilvio, M., Roach, M., 3rd, Uhl, V., Kirsch, R., Seider, M., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S., Valicenti, R., Hahn, S. & Thomas, C. R., Jr. (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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69(3), 646-655. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.003
- Lawton, C. A., Winter, K., Grignon, D. & Pilepich, M. V. (2005). Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*, 23(4), 800-807. doi:10.1200/JCO.2005.08.141
- Loeb, S., Berglund, A. & Stattin, P. (2013). Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol*, 190(5), 1742-1749. doi:10.1016/j.juro.2013.05.054
- Michalski, J. M., Yan, Y., Watkins-Bruner, D., Bosch, W. R., Winter, K., Galvin, J. M., Bahary, J. P., Morton, G. C., Parliament, M. B. & Sandler, H. M. (2013). Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87(5), 932-938. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.07.041
- Miralbell, R., Molla, M., Arnalte, R., Canales, S., Vargas, E., Linero, D., Waters, S., Nouet, P., Rouzaud, M. & Escude, L. (2004). Target repositioning optimization in prostate cancer: is intensity-modulated radiotherapy under stereotactic conditions feasible? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(2), 366-371. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.012
- Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A. M., Joniau, S., Lam, T. B., Mason, M. D., Matveev, V. B., Moldovan, P. C., van den Bergh, R. C. N., Van den Broeck, T., van der Poel, H. G., van der Kwast, T. H., Rouviere, O., Schoots, I. G., Wiegel, T. & Cornford, P. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 71(4), 618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003
- Muller, A. C., Mischinger, J., Klotz, T., Gagel, B., Habl, G., Hatiboglu, G. & Pinkawa, M. (2016). Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiol Oncol*, 50(3), 329-336. doi:10.1515/raon-2016-0036
- Nadler, R. B., Humphrey, P. A., Smith, D. S., Catalona, W. J. & Ratliff, T. L. (1995). Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 154(2 Pt 1), 407-413.
- O'Neill, A. G., Jain, S., Hounsell, A. R. & O'Sullivan, J. M. (2016). Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol*, 89(1068), 20160296. doi:10.1259/bjr.20160296

- Ohri, N., Dicker, A. P. & Showalter, T. N. (2012). Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*, 19(4), 6373-6380.
- Olsen, J. R., Noel, C. E., Baker, K., Santanam, L., Michalski, J. M. & Parikh, P. J. (2012). Practical method of adaptive radiotherapy for prostate cancer using real-time electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5), 1903-1911. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.040
- Parker, C., Gillissen, S., Heidenreich, A., Horwich, A. & Committee, E. G. (2015). Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v69-77. doi:10.1093/annonc/mdv222
- Patel, R. R., Orton, N., Tome, W. A., Chappell, R. & Ritter, M. A. (2003). Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 67(3), 285-294.
- Pawlowski, J. M., Yang, E. S., Malcolm, A. W., Coffey, C. W. & Ding, G. X. (2010). Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer patients via image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3), 924-934. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.068
- Peach, M. S., Showalter, T. N. & Ohri, N. (2015). Systematic Review of the Relationship between Acute and Late Gastrointestinal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer*, 2015, 624736. doi:10.1155/2015/624736
- Pederson, A. W., Fricano, J., Correa, D., Pelizzari, C. A. & Liauw, S. L. (2012). Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), 235-241. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.058
- Pierorazio, P. M., Walsh, P. C., Partin, A. W. & Epstein, J. I. (2013). Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*, 111(5), 753-760. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x
- 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(34), 5366-5373. doi:10.1200/JCO.2006.10.5171
- QLRAD Inc. (2015). Endorectal Balloon. <http://qlrad.com/wp-content/uploads/2015/07/QLRAD-artikel-new21.jpg>, QLRAD Inc., 80 S.W. 8th Street, Suite 2000, Miami, Florida, 33130.
- Rajfer, J. (2000). Relationship between testosterone and erectile dysfunction. *Rev Urol*, 2(2), 122-128.
- Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H. & Sandler, H. (2006). 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4), 965-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029

- Roach, M., 3rd, 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(1), 33-37.
- Roach, M., Winter, K., Michalski, J. M., Cox, J. D., Purdy, J. A., Bosch, W., Lin, X. & Shipley, W. S. (2004). Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(5), 1351-1356. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.026
- Roach, P. J., Francis, R., Emmett, L., Hsiao, E., Kneebone, A., Hruby, G., Eade, T., Nguyen, Q. A., Thompson, B. D., Cusick, T., McCarthy, M., Tang, C., Ho, B., Stricker, P. D. & Scott, A. M. (2018). The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*, 59(1), 82-88. doi:10.2967/jnumed.117.197160
- Robert Koch-Institut. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 92-95. doi:10.17886/rkipubl-2017-007
- Royce, T. J., Lee, D. H., Keum, N., Permpalung, N., Chiew, C. J., Epstein, S., Pluchino, K. M. & D'Amico, A. V. (2017). Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Noninferiority Trials. *Eur Urol Focus*. doi:10.1016/j.euf.2017.10.011
- Schmid, M. P., Potter, R., Bombosch, V., Slijivic, S., Kirisits, C., Dorr, W. & Goldner, G. (2012). Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy--incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian-German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 104(1), 114-118. doi:10.1016/j.radonc.2012.05.007
- Schoots, I. G., Moore, C. M. & Rouviere, O. (2017). Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol*, 27(3), 238-245. doi:10.1097/MOU.0000000000000397
- Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Maattanen, L., Lilja, H., Denis, L. J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C. H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U. H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., van der Kwast, T. H., van Schaik, R. H., de Koning, H. J., Moss, S. M., Auvinen, A. & Investigators, E. (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 384(9959), 2027-2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0
- Simone, N. L., Menard, C., Soule, B. P., Albert, P. S., Guion, P., Smith, S., Godette, D., Crouse, N. S., Sciuto, L. C., Cooley-Zgela, T., Camphausen, K., Coleman, C. N. & Singh, A. K. (2008). Intrarectal amifostine during external beam radiation therapy for prostate cancer produces significant improvements in Quality of Life measured by EPIC score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(1), 90-95. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.057

- Sissung, T. M., Price, D. K., Del Re, M., Ley, A. M., Giovannetti, E., Figg, W. D. & Danesi, R. (2014). Genetic variation: effect on prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1846(2), 446-456. doi:10.1016/j.bbcan.2014.08.007
- Smeenk, R. J., Teh, B. S., Butler, E. B., van Lin, E. N. & Kaanders, J. H. (2010). Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. *Radiother Oncol*, 95(3), 277-282. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.016
- Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S. & Redwine, E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317(15), 909-916. doi:10.1056/NEJM198710083171501
- Streller, T., Rusch, U., Herraiz Lablanca, M. D., Minneken, I., Najafi, Y., Shrestha, B., Oertel, S. & Riesterer, O. (2017). The effect of endorectal balloon on anorectal dose during postoperative volumetric arc radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol*, 123(3), 454-458. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.014
- Studer, U. E., Collette, L., Whelan, P., Albrecht, W., Casselman, J., de Reijke, T., Knonagel, H., Loidl, W., Isorna, S., Sundaram, S. K., Debois, M. & EORTC Genitourinary Group. (2008). Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 53(5), 941-949. doi:10.1016/j.eururo.2007.12.032
- Symon, Z., Goldshmidt, Y., Picard, O., Yavzori, M., Ben-Horin, S., Alezra, D., Barshack, I. & Chowers, Y. (2010). A murine model for the study of molecular pathogenesis of radiation proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(1), 242-250. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1736
- Taylor, M. L., Mainous, A. G., 3rd & Wells, B. J. (2005). Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*, 37(7), 506-512.
- Teh, B. S., Mai, W. Y., Uhl, B. M., Augspurger, M. E., Grant, W. H., 3rd, Lu, H. H., Woo, S. Y., Carpenter, L. S., Chiu, J. K. & Butler, E. B. (2001). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(3), 705-712.
- Teh, B. S., McGary, J. E., Dong, L., Mai, W. Y., Carpenter, L. S., Lu, H. H., Chiu, J. K., Woo, S. Y., Grant, W. H. & Butler, E. B. (2002). The use of rectal balloon during the delivery of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer: more than just a prostate gland immobilization device? *Cancer J*, 8(6), 476-483.
- Teh, B. S., Woo, S. Y., Mai, W. Y., McGary, J. E., Carpenter, L. S., Lu, H. H., Chiu, J. K., Vlachaki, M. T., Grant, W. H., 3rd & Butler, E. B. (2002). Clinical experience with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of rectal balloon for prostate immobilization. *Med Dosim*, 27(2), 105-113.
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., Crowley, J. J. & Coltman, C. A., Jr. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 350(22), 2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918

- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health & National Cancer Institute. (2010). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.03. *NIH publication No. 09-5410*.
- Uhl, M., Herfarth, K., Eble, M. J., Pinkawa, M., van Triest, B., Kalisvaart, R., Weber, D. C., Miralbell, R., Song, D. Y. & DeWeese, T. L. (2014). Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial. *Radiat Oncol*, 9, 96. doi:10.1186/1748-717X-9-96
- van Lin, E. N., van der Vight, L. P., Witjes, J. A., Huisman, H. J., Leer, J. W. & Visser, A. G. (2005). The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(1), 278-288. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.042
- Vuong, T., Waschke, K., Niazi, T., Richard, C., Parent, J., Liberman, S., Mayrand, S., Loungnarath, R., Stein, B. & Devic, S. (2011). The value of Botox-A in acute radiation proctitis: results from a phase I/II study using a three-dimensional scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(5), 1505-1511. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.017
- Wachter, S., Gerstner, N., Dorner, D., Goldner, G., Colotto, A., Wambersie, A. & Potter, R. (2002). The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(1), 91-100.
- Wallis, C. J. D., Glaser, A., Hu, J. C., Huland, H., Lawrentschuk, N., Moon, D., Murphy, D. G., Nguyen, P. L., Resnick, M. J. & Nam, R. K. (2018). Survival and Complications Following Surgery and Radiation for Localized Prostate Cancer: An International Collaborative Review. *Eur Urol*, 73(1), 11-20. doi:10.1016/j.eururo.2017.05.055
- Wallis, C. J. D., Satkunasivam, R., Herschorn, S., Law, C., Seth, A., Kodama, R. T., Kulkarni, G. S. & Nam, R. K. (2018). Null association between androgen-deprivation therapy and nonprostate cancer mortality among older men with nonmetastatic prostate cancer. *Urol Oncol*. doi:10.1016/j.urolonc.2018.02.001
- Walsh, P. C. (1997). Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 158(4), 1623-1624.
- Weissbach, L., Stuerzebecher, S., Mumperow, E., Klotz, T. & Schnell, D. (2016). HAROW: the first comprehensive prospective observational study comparing treatment options in localized prostate cancer. *World J Urol*, 34(5), 641-647. doi:10.1007/s00345-015-1675-4
- Wernicke, A. G., Valicenti, R., Dieva, K., Houser, C. & Pequignot, E. (2004). Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(5), 1357-1363. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.030
- Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M., Barry, M. J., Aronson, W. J., Fox, S., Gingrich, J. R., Wei, J. T., Gilhooly, P., Grob, B. M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R.,

- Blank, W., Pandya, P., Andriole, G. L., Culkin, D., Wheeler, T. & Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial Study, G. (2012). Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 367(3), 203-213. doi:10.1056/NEJMoa1113162
- Wolff, R. F., Ryder, S., Bossi, A., Briganti, A., Crook, J., Henry, A., Karnes, J., Potters, L., de Reijke, T., Stone, N., Burckhardt, M., Duffy, S., Worthy, G. & Kleijnen, J. (2015). A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer*, 51(16), 2345-2367. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.019
- Wong, A. T., Schreiber, D., Agarwal, M., Polubarov, A. & Schwartz, D. (2016). Impact of the use of an endorectal balloon on rectal dosimetry during stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*, 6(4), 262-267. doi:10.1016/j.prro.2015.10.019
- Wortel, R. C., Incrocci, L., Pos, F. J., van der Heide, U. A., Lebesque, J. V., Aluwini, S., Witte, M. G. & Heemsbergen, W. D. (2016). Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95(2), 680-689. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.031
- Yates, J. W., Chalmer, B. & McKegney, F. P. (1980). Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*, 45(8), 2220-2224.
- Zaorsky, N. G., Davis, B. J., Nguyen, P. L., Showalter, T. N., Hoskin, P. J., Yoshioka, Y., Morton, G. C. & Horwitz, E. M. (2017). The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 14(7), 415-439. doi:10.1038/nrurol.2017.76
- Zeegers, M. P., Jellema, A. & Ostrer, H. (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97(8), 1894-1903. doi:10.1002/cncr.11262
- Zelefsky, M. J., Kollmeier, M., Cox, B., Fidaleo, A., Sperling, D., Pei, X., Carver, B., Coleman, J., Lovelock, M. & Hunt, M. (2012). Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84(1), 125-129. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.047
- Zwergel, U., Suttman, H., Schroeder, T., Siemer, S., Wullich, B., Kamradt, J., Lehmann, J. & Stoeckle, M. (2007). Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 52(4), 1058-1065. doi:10.1016/j.eururo.2007.03.056

7. Anhang

Anhang 1: Dokumentationsbogen Prostata, MRI, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie



**Klinik und Poliklinik für
RadioOnkologie und
Strahlentherapie
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 <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Anzahl Windeln / Vorlagen: _____	Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____
Blut (klinisch):	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit / Menge: _____	Beginn: _____ Ende: _____ Laserung (Anzahl): _____
	Hb-Nadir: _____ Transfusionen (Anzahl): _____	OP (Art): _____ Sonstige Therapie: _____
Endoskopie:	wann: _____ bei (Dr.): _____	
Schleim:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit: _____	
Schmerzen:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Stärke: _____	
	Therapie: _____	
Ballonverträglichkeit:	o.B. <input type="checkbox"/> Blut <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Abbruch <input type="checkbox"/> bei: _____ Gy	Anderes: _____



BYST_E00230

Wasserlassen	Häufigkeit: _____ / Tag _____ / Nacht	Urge: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Anzahl Windeln / Vorlagen: _____	Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____
Blut (klinisch):	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Häufigkeit / Menge: _____	Beginn: _____ Ende: _____ Laserung (Anzahl): _____
	Hb-Nadir: _____ Transfusionen (Anzahl): _____	OP (Art): _____ Sonstige Therapie: _____
Algurie:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Stärke: _____	Therapie: _____
Harnverhalt:	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Art: _____	Zeitpunkt: _____ Therapie: _____

Haut	o.B. <input type="checkbox"/> Rötung <input type="checkbox"/> Epitheliolyse <input type="checkbox"/> Hyperpigment. <input type="checkbox"/> Atrophie <input type="checkbox"/>
	Lokalisation: perianal <input type="checkbox"/> andere: _____

Potenz	Normal <input type="checkbox"/> gestört, GV möglich <input type="checkbox"/> gestört, kein GV <input type="checkbox"/> erloschen <input type="checkbox"/>
	Häufigkeit GV: _____ x pro _____

Aktuelle PSA-Werte	Hormontherapie: Neoadjuvant _____ bis _____ erneut seit _____
	Rezidiv: Nein <input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Datum _____
	Metastase: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Datum _____
	Lokalisation _____
	Nächste NU: _____ max. CTC / RTOG - GI: _____
	Nächste Rektoskopie: _____ max. CTC / RTOG - Uro: _____

MST074_101020

8. Abkürzungsverzeichnis

AM	<i>Active Monitoring</i>
AS	<i>Active Surveillance</i>
BT	Brachytherapie
BWK	Brustwirbelkörper
CBCT	<i>cone-beam</i> Computertomographie
CT	Computertomographie
CTV	<i>clinical target volume</i>
Dmax	maximal Dosis
Dmedian	mediane Dosis
Dmittel	mittlere Dosis
DVH	Dosis Volumen Histogramm
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ERB	Endorektaler Ballon
ERSPC	<i>European Randomised study of Screening for Prostate Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
et al.	et alii, et aliae
FU	<i>Follow-Up</i>
GI	Gastrointestinal
GV	Geschlechtsverkehr
Gy	Gray

HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HT	Antiandrogene Hormontherapie
nHT	neoadjuvante Hormontherapie
HWK	Halswirbelkörper
IGRT	<i>Image Guided Radiotherapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
Kum.	Kumulativ
Max.	Maximal
mpMRT	Multi-Parameter Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MVCT	megavoltage Computertomographie
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
OP	Operation
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PIVOT	<i>Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial</i>
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA PET/CT	Prostata-spezifisches-Membran-Antigen PET/CT (⁶⁸ Ga)
PTV	<i>Planned Target Volume</i>
RA	<i>Rapid Arc</i>
RO	Risikoorgane
RP	radikale Prostatektomie
SD	<i>Standard Deviation</i>

Spw.	Spannweite
ST	Strahlentherapie
TNM	Tumor Nodus Metastasen
Tox.	Toxizität/-en
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
UG	Urogenital
VMAT	<i>Volumetric Arc Therapy</i>
Vn	Volumendosis

9. Abbildungsverzeichnis



Abbildung 1: Bestrahlungsplan der Prostata mit ERB in drei Schnittebenen (von oben nach unten: Transversal, Coronal, Sagittal)

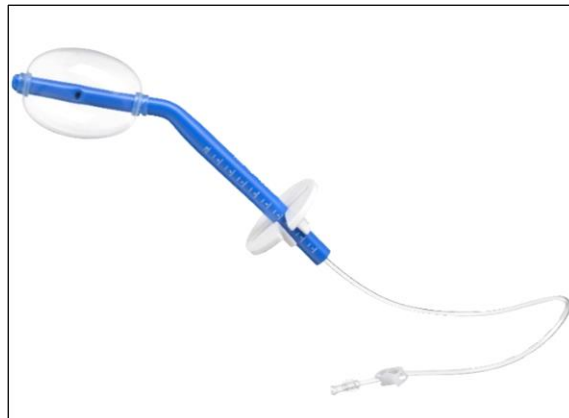


Abbildung 2: Darstellung eines endorektalen Ballons (QLRAD Inc., 2015)

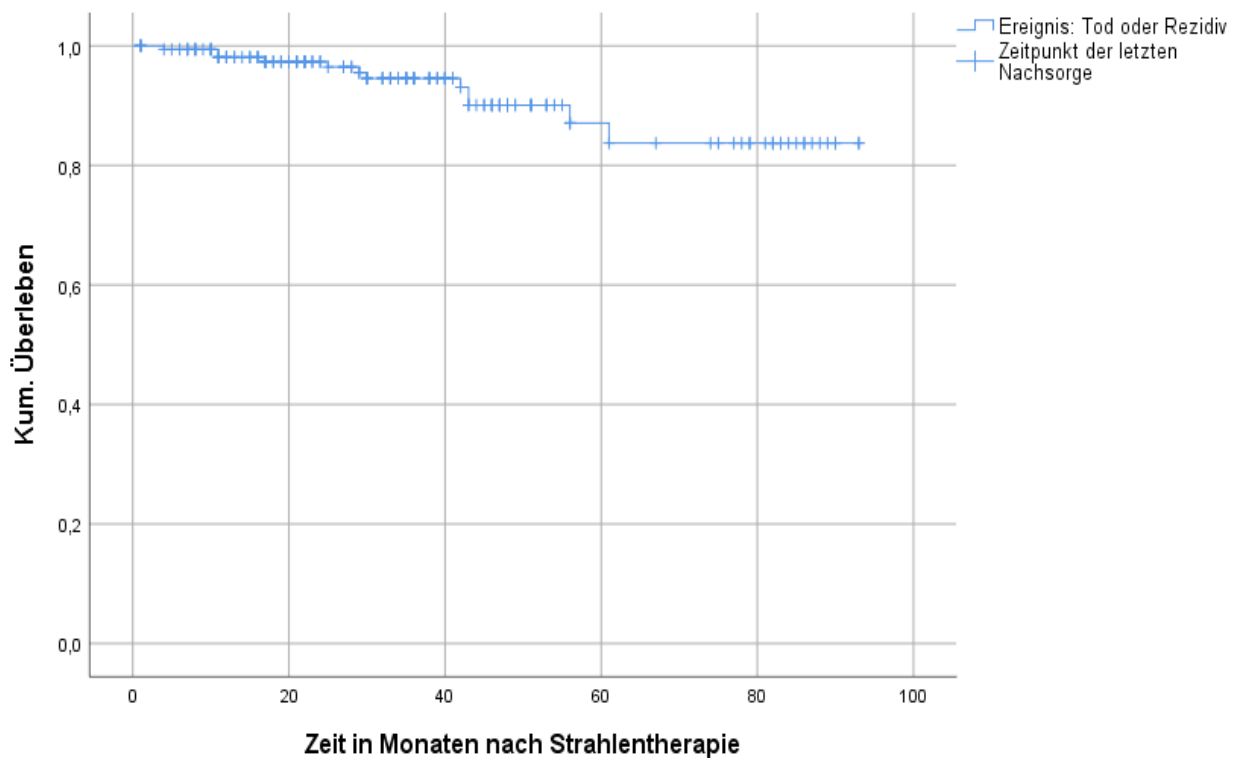


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensfunktion des Patientenkollektivs.

Abkürzungen: Kum. = Kumulativ

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prostatakarzinom-Risiko bei niedrigen PSA-Werten (Mottet et al., 2017)

PSA-Level (ng/mL)	Risiko eines Prostatakarzinoms (%)
0,0 - 0,5	6,6
0,6 - 1,0	10,1
1,1 - 2,0	17,0
2,1 - 3,0	23,9
3,1 - 4,0	26,9

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Brierley et al., 2017; Mottet et al., 2017)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
T1a	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, höchstens 5% des Gewebes betroffen
T1b	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5% des Gewebes betroffen
T1c	Tumornachweis durch Nadelbiopsie, welche z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts durchgeführt wurde
T2	Tastbarer Tumor, welcher auf die Prostata beschränkt ist
T2a	Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen
T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens betroffen, der andere Lappen ist nicht betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus (Ausbreitung eines Tumors bis in die Prostataspitze oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird nicht als T3-, sondern als T2-Tumor gewertet)

T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
T3b	Ausbreitung bis in die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer der Samenblase) wie Schließmuskeln, Rektum und/oder Beckenboden ausgebreitet
N - Lymphknotenmetastasen (Metastasen kleiner als 0,2 cm werden als pNmi beschrieben)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
M – Fernmetastasen (Sind mehrere Organe/Gewebe von Metastasen betroffen, wird die höchste Kategorie (p)M1c verwendet.)	
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Nichtregionale Lymphknoten betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	Andere Organe betroffen

Tabelle 3: Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms (Mottet et al., 2017)

Niedrigrisiko	Intermediärrisiko	Hochrisiko	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	jeder PSA-Wert
und GS < 7	oder GS 7	oder GS > 7	jeder GS
und cT1-2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3-4 or cN+
Lokalisiert			Lokal fortgeschritten

Abkürzungen: GS: Gleason-score, PSA: Prostata-spezifisches-Antigen

Tabelle 4: Patientencharakteristika ($n_{\text{gesamt}} = 172$)

		n (%)
Gleason score, [n (%)]	6	66 (38,4 %)
	7 (3+4)	46 (26,6 %)
	7 (4+3)	22 (12,8 %)
	8	26 (15,1 %)
	9	12 (6,9 %)
Initiales Serum PSA [ng/ml], [n (%)]	<10	100 (58,1 %)
	10–20	53 (30,8 %)
	>20	19 (11,0 %)
Tumor-Stadium, [n (%)]	1b	1 (0,6 %)
	1c	64 (37,2 %)
	2a	17 (9,9 %)
	2b	17 (9,9 %)
	2c	52 (30,2 %)
	3a	9 (5,2 %)
	3b	11 (6,4 %)
	4	1 (0,6 %)
Risikoklassifizierung (Mottet et al., 2017), [n (%)]	geringes Risiko	25 (14,5 %)
	mittleres Risiko	55 (31,9 %)
	hohes Risiko	92 (53,5 %)

Tabelle 5: ERB Toleranz und Toxizität

	n (%)
Patienten ohne ERB Applikation	8 (4,6 %)
Patienten mit NW durch den ERB	34 (19,8 %)
Rektaler Schmerz durch die ERB Applikation	27 (15,7 %)
Blutauflage auf dem Ballon	9 (5,2 %)
Abbruch der ERB Applikation	5 (2,9 %)

Tabelle 6: Akute Toxizitäten

Max. Grad der akuten Tox.	n UG (%)	n GI (%)
0	26 (15,1 %)	84 (48,8 %)
1	72 (41,9 %)	65 (37,8 %)
2	74 (43,0 %)	23 (13,4 %)
3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 7: Prävalenz der chronischen UG Toxizitäten zur jährlichen Nachsorge

Max. Grad der UG Tox.	1 Jahr (n=162)	2 Jahre (n=110)	3 Jahre (n=74)	4 Jahre (n=46)
0	108 (66,7 %)	82 (74,5 %)	60 (81,1 %)	38 (82,6 %)
1	37 (22,8 %)	20 (18,2 %)	11 (13,5 %)	8 (17,4 %)
2	16 (9,9 %)	8 (7,3 %)	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)
3	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 8: Veränderungen in der Potenz von Patienten mit oder ohne neoadjuvante HT

Potenz	Patienten mit nHT (n=134)		Patienten ohne nHT (n=38)	
	Vor ST	1 Jahr nach ST	Vor ST	1 Jahr nach ST
Normal	24 (17,9 %)	1 (0,7 %)	13 (34,2 %)	4 (10,5 %)
Gestört, GV möglich	21 (15,7 %)	12 (9,0 %)	11 (28,9 %)	6 (15,8 %)
Gestört, GV unmöglich	24 (17,9 %)	17 (12,7 %)	7 (18,4 %)	9 (23,7 %)
Erloschen	58 (43,3 %)	102 (76,1 %)	7 (18,4 %)	18 (47,4 %)
Keine Angabe	7 (5,2 %)	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)

Abkürzungen: nHT = neoadjuvante Hormontherapie, ST = Strahlentherapie, GV = Geschlechtsverkehr

Tabelle 9: Prävalenz der chronischen GI Toxizitäten zur jährlichen Nachsorge

Max. Grad der GI Tox.	1 Jahr (n=162)	2 Jahre (n=110)	3 Jahre (n=74)	4 Jahre (n=46)
0	124 (76,5 %)	90 (81,8 %)	58 (78,4 %)	38 (82,6 %)
1	31 (19,1 %)	14 (12,7 %)	11 (14,9 %)	4 (8,7 %)
2	5 (3,1 %)	5 (4,5 %)	5 (6,8 %)	4 (8,7 %)
3	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 10: Parameter der Zielorgane

	Mittelwert ± SD
CTV (cm ³)	65,7 ± 23,8
PTV (cm ³)	179,2 ± 49,8
Boost Volumen (cm ³)	102,2 ± 49,3
D99 (%)	89,6 ± 15,2
D95 (%)	97,7 ± 8,7

Tabelle 11: Bestrahlungsparameter der Risikoorgane Rektum, Blase und Dünndarm

	Rektum Mittelwert ± SD	Blase Mittelwert ± SD	Dünndarm Mittelwert ± SD
Dmax (Gy)	77,8 ± 2,0	78,8 ± 2,5	13,5 ± 16,3
Dmittel (Gy)	36,8 ± 6,6	29,3 ± 12,0	2,4 ± 4,4
Dmedian (Gy)	33,3 ± 8,7	22,7 ± 15,5	1,8 ± 3,9
D40% (Gy)	42,7 ± 10,8	NA	NA
V10 (%)	84,8 ± 11,4	65,2 ± 25,4	NA
V20 (%)	73,1 ± 13,7	53,5 ± 24,5	NA
V30 (%)	57,2 ± 14,4	42,6 ± 21,4	NA
V40 (%)	41,8 ± 12,6	32,2 ± 17,4	NA
V50 (%)	30,0 ± 9,2	23,9 ± 13,5	NA
V60 (%)	21,1 ± 7,1	17,5 ± 10,1	NA
V70 (%)	12,0 ± 5,7	11,5 ± 7,1	NA
V75 (%)	4,5 ± 4,1	6,7 ± 5,4	NA

Abkürzungen: DVH = Dosis Volumen Histogramm; Dmax = Maximaldosis; Dmittel = Dosismittelwert; Dmedian = Dosismedian; D40= Dosis appliziert auf 40 % des Rektumvolumens; V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75= Volumen welches 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 50 Gy, 60 Gy, 70 Gy, 75 Gy, erhielt.

NA = keine Angabe

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt.

Table 12: Akute UG und GI Toxizitäten im Vergleich

Akute UG/GI Toxizität in Grad	Diese Studie		<i>Deville et al.</i>		<i>Teh et al.</i>		<i>Bastach et al.</i>	
	UG %	GI %	UG %	GI %	UG %	GI %	UG %	GI %
0	15,1	48,8	17,0	69,0	27,0	83,0	NA	67,7
1	41,9	37,8	41,0	23,0	38,0	11,0	NA	13,9
2	43,0	13,4	42,0	8,0	35,0	6,0	NA	18,4
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA	0,0