

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der Akuttoxizitäten von Patienten mit  
Prostatakarzinom bei definitiver Radiatio mit unterschiedlichen  
Strahlentherapieverfahren.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Andreas Mohr

aus Altenburg

Datum der Promotion: 09.09.2016



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	3
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>Zusammenfassung</b> .....	7
<b>Abstract</b> .....	8
<b>1. Einleitung</b> .....	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Anatomie der Prostata.....	9
1.3 Histologie.....	10
1.3.1 Karzinomtypen und Verteilung.....	10
1.3.2 Gleason-Summenscore .....	11
1.4 Tumorklassifikation.....	11
1.5 Diagnostik.....	12
1.5.1 PSA-Wert.....	12
1.5.2 Digital rektale Untersuchung.....	12
1.5.3 Transrektaler Ultraschall .....	13
1.5.4 Schnittbildgebung, CT und MRT .....	13
1.5.5 Prostatastanzbiopsie.....	13
1.6 Therapie .....	14
1.6.1 Radikale Prostatektomie .....	14
1.6.2 Strahlentherapie.....	14
1.6.3 Watchful-Waiting und Active-Surveillance-Strategien .....	16
<b>2. Fragestellung</b> .....	17
<b>3. Patienten, Material und Methoden</b> .....	18
3.1 Patientenkollektiv.....	18
3.2 Paarbildung .....	18

3.3	Die Linearbeschleuniger.....	19
3.3.1	System 1 - Das Novalis-System.....	19
3.3.2	System 2 - Das Tomotherapie-System .....	20
3.3.3	System 3 - Das Linac-System.....	21
3.4	Bestrahlungsplanung.....	22
3.5	Analyse der Daten.....	23
3.5.1	Primäranalyse .....	23
3.5.2	Statistische Analyse.....	24
3.6	Literaturrecherche .....	24
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
4.1	Patientendaten .....	25
4.2	Verteilung des Stagings und Gradings .....	27
4.2.1	Verteilung des Stagings (T-Status).....	27
4.2.2	Verteilung des Gradings (Gleason-Summenscore).....	28
4.2.3	Verteilung der Risikogruppen (nach D'Amico) .....	29
4.2.4	Verteilung des initialen PSA-Wertes .....	30
4.2.5	Verabreichte Dosis.....	32
4.3	Akuttoxizitäten .....	33
4.3.1	Urogenitale Akuttoxizitäten .....	33
4.3.2	Gastrointestinale Akuttoxizitäten.....	35
4.3.3	Statistische Ergebnisse.....	37
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>
5.1	Literaturdaten .....	42
5.2	Beurteilung der eigenen Daten hinsichtlich möglicher Fehlerquellen und Problemen der Datenerfassung .....	47
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>54</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>55</b>
<b>10. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>56</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ca	Karzinom
CCM	Charité-Campus Mitte
CVK	Charité-Campus Virchow Klinikum
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMLC	dynamic Multi Leaf Collimator
GI	Gastrointestinal
GS	Gleason-Summenscore
Gy	Gray
IEFF 5	International Index of Erectile Function
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
iPSA	initialer PSA-Wert
IPSS	International Prostate Symptom Score
LAE	Lymphadenektomie
Linac	Linear Accelerator
MLC	Multi Leaf Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
NW	Nebenwirkung
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RTX	Radiotherapie
Tab.	Tabelle
UG	Urogenital
3DCRT	3D conformal Radiotherapy

## Zusammenfassung

**Einführung:** Vergleich von drei modernen Therapieverfahren der IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) bei kurativer Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich der auftretenden Akuttoxizitäten, wobei zwei IMRT-Geräte über eine zusätzliche bildgeführte Therapie (IGRT - Image Guided Radiotherapy) verfügen und ein Gerät nicht.

**Methoden:** Matched-Pair-Analyse der Akuttoxizitäten bei im Zeitraum von 2008 bis 2011 aufgrund eines Prostatakarzinoms bestrahlten Patienten. Datenerhebung teils retrospektiv, teils prospektiv. Jeweils 25 Patienten der IMRT-basierten Systeme mit IGRT wurden mit jeweils 25 Patienten des Nicht-IGRT Systems zur Paarbildung herangezogen. Kriterien zur Paarbildung waren: Alter (+/- 2 Jahre), gleiches Tumorstadium (T1c-T2a, T2c, T3), Gleason-Summenscore (2 - 6; 7; 8 - 10), initialer PSA-Wert (+/- 2 ng/ml), gleiche Risikogruppe (nach D'Amico 1; 2; 3) und gleiche Bestrahlungsdosis (80 Gy, 84 Gy). Vergleich der ermittelten Daten mit der aktuellen Literatur.

**Ergebnis:** Signifikanter Vorteil des Novalis-IGRT-Systems gegenüber des IMRT basierten Linac-Systems ohne IGRT hinsichtlich der urogenitalen Akuttoxizitäten (Novalis-System  $p = 0,04$ ). Signifikanter Vorteil beider IMRT basierten Systeme mit IGRT gegenüber des IMRT basierten Systems ohne IGRT bezüglich der gastrointestinalen Akuttoxizitäten (Novalis-System  $p = 0,01$ , Tomotherapie  $p = 0,03$ ).

**Schlussfolgerung:** Die fortschreitende Entwicklung der Bestrahlungstechniken eröffnet Möglichkeiten zur Senkung der auftretenden Akuttoxizitäten bei einer definitiven Radiatio von Patienten mit Prostatakarzinom. Neue Techniken wie die bildgesteuerte IMRT (IGRT) ermöglichen eine signifikante Senkung der urogenitalen und gastrointestinalen Akuttoxizitäten gegenüber Nicht-IGRT basierten Systemen.

## Abstract

**Background:** To compare acute toxicity outcomes with curative radiotherapy of patients with prostate cancer by using three modern methods of radiotherapy, two systems with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) plus image-guided radiotherapy (IGRT) and one system with IMRT and without IGRT.

**Methods:** Matched-Pair-Analysis of acute toxicities of patients who were treated with curative radiotherapy of prostate cancer between 2008 and 2011. Data collection was performed partly retrospectively and partly prospectively. 25 patients for both IGRT systems were matched with 25 patients of the non-IGRT system. Matching criteria were: age (+/- 2 years), tumor stage (T1c-T2a, T2c, T3), Gleason-Score (2 - 6; 7; 8 - 10), initial PSA-Value (+/- 2 ng/ml), risk category (D'Amico 1; 2; 3) and dose of radiation (80 Gy, 84 Gy). Comparison of acquired results with actual data from the literature.

**Results:** This study shows a significantly improved outcome for the Novalis-IGRT-System on the urinary acute toxicity compared with the non-IGRT Linac-System ( $p = 0,04$ ) Significantly improved outcome for both IGRT systems regarding gastrointestinal acute toxicities compared with the non-IGRT system (Novalis-System  $p = 0,01$ , Tomotherapy  $p = 0,03$ ).

**Conclusion:** Evolving new techniques in radiotherapy provide a reduced level of acute toxicities for patients who were treated with radiotherapy for prostate cancer. Using new techniques like IGRT may significantly reduce genitourinary and gastrointestinal acute toxicities in comparison with non-IGRT based systems.

# 1. Einleitung

## 1.1 *Hintergrund*

In Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Männern, mit einer Zahl von ca. 65800 diagnostizierten Neuerkrankungen im Jahr, Stand 2010. Das Prostatakarzinom stellt, nach Lungenkrebs und Darmkrebs, die dritthäufigste Todesursache im Rahmen einer Krebserkrankung dar, mit einer standardisierten Erkrankungsrate von ca. 111,4 je 100000 Patienten und einer standardisierten Sterberate von ca. 20 je 100000 Patienten. Die beobachtete Inzidenz des Prostatakarzinoms, ein stetiger Anstieg seit den achtziger Jahren, liegt am ehesten im Rahmen der modernen Diagnosemöglichkeiten begründet. Neueste bildgebende Verfahren und Screening-Maßnahmen, sowie verbesserte urologische Kontrollen, mit Bestimmung des PSA-Wertes, tragen zu einer früheren Erkennung eines Prostatakarzinoms bei [1, 2]. Es bietet sich ein breit gefächertes Spektrum an Therapieoptionen. Neben invasiven Maßnahmen, wie der radikalen Prostatektomie, kommen im Rahmen der Strahlentherapie minimal invasive Verfahren, wie zum Beispiel die Brachytherapie, oder non invasive Verfahren, wie zum Beispiel die Teletherapie, zum Einsatz. Aufgrund der neuesten technischen Entwicklungen und des raschen technischen Fortschrittes gelingt es die Rate der Toxizitäten bzw. der postradiogenen Nebenwirkungen immer weiter zu senken. Gerade im Bereich der Teletherapie zeigen sich Möglichkeiten durch die Verwendung neuer Techniken, wie zum Beispiel der IGRT (Image Guided Radiotherapy) und der IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), eine maximale Schonung der umliegenden gesunden Gewebe zu erreichen.

In Anbetracht der verbesserten Therapieoptionen und der verbesserten Screening-Maßnahmen zeigt sich in der letzten Statistik des Robert Koch Institutes, aus dem Jahre 2010, eine relative Zunahme der Fünfjahres-Überlebensrate, von vor dem Jahr 2000 noch ca. 70%, auf aktuell ca. 93% [1].

## 1.2 *Anatomie der Prostata*

Die Prostata gehört zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen, ebenso wie die Samenblasen (Vesiculae seminales) und die Cowperschen Drüsen (Glandulae bulbourethrales). Sie liegt unterhalb der Harnblase und ist mit dieser über die Basis prostaticae verwachsen. Eine normal große Prostata wiegt ca. 20 g [3]. Die Harnröhre

durchzieht die Prostata in einem Winkel von ca. 140°. Makroskopisch teilt sich die Prostata in einen rechten und einen linken Lappen, den Isthmus und einen Mittellappen. Eine klinische Unterteilung erfolgt nach McNeal in 4 anatomische Zonen [4]. Man unterscheidet die periphere Zone (70 – 75%), die Zentralzone (25%), die Transitionalzone (5 – 10%) und die anteriore Zone (5%). Dabei ist die Prostata nicht vollständig von einer Kapsel umschlossen. Seitlich umgibt die Prostata das vordere Blatt, dorsal das hintere Blatt, der periprostatischen Faszie [5]. Des Weiteren ziehen durch die Prostata neurovaskuläre Bündel, ein Geflecht aus Blut- und Lymphgefäßen, sowie Nervenbahnen, welche für die erektile Funktion und die Kontinenz durch den Musculus sphincter urethrae verantwortlich sind.

### 1.3 Histologie

#### 1.3.1 Karzinomtypen und Verteilung

Histologisch werden verschiedene Typen des Prostatakarzinoms unterschieden. Zur Übersichtlichkeit wurden diese in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Histologischer Typ	Häufigkeit
Adenokarzinom	90 – 95%
Karzinom vom neuroendokrinen Typ	1 – 2%
Transitionalzellkarzinom	1 – 4%
Adenoider Basalzelltumor	Selten
Karzinom vom sarkomatoiden Typ	Selten
Muzinöses Adenokarzinom	Sehr selten
Plattenepithelzellkarzinom	Sehr selten

**Tabelle 1:** Histologische Zelltypen des Prostatakarzinoms [6]

Die gutartige Prostatahyperplasie befindet sich vorwiegend in der Zentralzone. Ca. 70 – 90% aller Prostatakarzinome befinden sich in den dorsolateralen peripheren Anteilen der Prostata, also in der peripheren Zone. Transitional befinden sich bis zu 24% und zentral bis ca. 5% aller Prostatakarzinome [7, 8, 9].

### **1.3.2 Gleason-Summenscore**

Der so genannte Gleason-Summenscore, oder kurz Gleason-Score, benannt nach dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason, wurde Mitte der sechziger Jahre entwickelt, und zeigt eine enge Korrelation zum klinischen und pathologischen Tumorstadium, zum PSA-Wert, dem Lymphknotenstatus und der Überlebenszeit [10, 11]. Es erfolgt dabei eine Bewertung des Differenzierungsgrades des Karzinoms, sprich der Abweichung des Gewebes vom gesunden Prostatagewebe, geordnet nach dem primär und sekundär vorherrschenden malignen Zelltypen. Verwendung findet eine Zahlenskala, jeweils von 1 - 5. Addiert man die beiden Werte, so erhält man den Gleason-Summenscore mit einer Skala von 2 - 10. Dabei entsprechen die Werte von 2 - 4 einem gut differenzierten Tumor, die Werte 5 - 6 einem gut bis mäßig differenzierten Tumor, der Wert 7 einem mäßig differenzierten Tumor, und die Werte 8 - 10 einem schlecht differenzierten Tumor [12, 13].

### **1.4 Tumorklassifikation**

Beim Prostatakarzinom verwendet man, wie bei vielen anderen Krebserkrankungen, ein Stagingssystem im Rahmen der TNM-Klassifikation, wobei den Buchstaben die Modalitäten T = Tumor, N = Node, M = Metastasis zugeordnet werden, gemäß AJCC (American Joint Committee on Cancer) [14].

Die Einteilung nach der histologischen und morphologischen Struktur bildet der schon erwähnte Gleason-Summencore. Eine weitere Einteilung mit Fokussierung auf Prognosefaktoren bietet die Klassifikation nach D'Amico. Hierbei erfolgt eine Einteilung in drei Risikogruppen, nach dem Tumorstadium, dem Gleason-Summenscore, sowie dem initialen PSA-Wert (siehe Kapitel Diagnostik). Dabei bezieht sich das jeweilige „Risiko“ auf die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls nach jeglicher Therapie. Nach der Einteilung der Risikogruppen richtet sich auch die zu applizierende Dosis bei der Bestrahlung [15].

<b>Niedriges Risiko</b>	PSA < 10 ng/ml und Höchster bioptischer Gleason-Summenscore ≤ 6 und Klinisches Stadium T1c oder T2a
<b>Intermediäres Risiko</b>	PSA ≥ 10, aber < 20 ng/ml oder Höchster bioptischer Gleason-Summenscore = 7 oder Klinisches Stadium T2b
<b>Hohes Risiko</b>	PSA ≥ 20 ng/ml oder Höchster bioptischer Gleason-Summenscore ≥ 8 oder Klinisches Stadium T2c/T3

**Tabelle 2:** Einteilung der Risikogruppen nach D'Amico [15]

## **1.5 Diagnostik**

### **1.5.1 PSA-Wert**

Mit der Entdeckung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) und der Entwicklung eines PSA-Testes, 1981 durch Nadji et al., änderte sich die Diagnostik des Prostatakarzinoms grundlegend. Nur Prostatazellen bilden das PSA, welches in relevanten Konzentrationen im Serum nachweisbar ist. Beachtenswert ist, dass nicht nur erkranktes, sondern auch unverändertes Prostatagewebe PSA bildet. Somit ist der PSA-Wert nicht als karzinomspezifischer Wert anzusehen, sondern er ist organspezifisch. Ein erhöhter PSA-Wert im Serum weist nicht sicher ein Karzinom nach, jedoch auf Veränderungen im Prostatagewebe hin. So können Manipulationen durch rektale Untersuchungen, Operationen, Katheterisierungen oder im Rahmen einer Prostatitis zu einer temporären PSA-Werterhöhung führen [16]. Zur Diagnosesicherung sind weitere Untersuchungen unerlässlich, vor allem die Durchführung einer Stanzbiopsie der Prostata und einer histologischen Aufarbeitung.

### **1.5.2 Digital rektale Untersuchung**

Die digital rektale Untersuchung (DRU) ist Bestandteil einer jeden klinischen Vorsorgeuntersuchung. Bei der Untersuchung wird auf Unregelmäßigkeiten und Indurationen im Bereich der Prostata geachtet. Untersucherabhängig besitzt diese Untersuchungsmethode eine relativ hohe Spezifität, von bis zu 96%, jedoch eine

deutlich niedrigere Sensitivität [17]. In den neunziger Jahren zeigten mehrere Studien, dass die DRU kombiniert mit dem PSA-Test eine solide Grundlage darstellt, um den Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei einem Patienten zu stellen [18]. So stellt dieser Verdacht eine rechtfertigende Indikation zu weiteren Untersuchungen, wie z. B. einer Prostatastanzbiopsie, dar.

### **1.5.3 Transrektaler Ultraschall**

Der transrektale Ultraschall (TRUS) spielt vor allem im Rahmen der Prostatastanzbiopsien oder der Markerimplantation eine wichtige Rolle. Aufgrund seiner niedrigen Spezifitäts- und Sensitivitätswerte, mit ca. 17 - 57% und 40 - 63%, sowie der Nebenwirkungen, PSA-Werterhöhungen durch Manipulation, dient der TRUS nicht als absolut sichere Nachweismethode eines Prostatakarzinoms [17].

### **1.5.4 Schnittbildgebung, CT und MRT**

Auch wenn im Zuge des Stagings die Computertomographie (CT) zum Einsatz kommt, so sind ihre Werte für die Spezifität und Sensitivität nur ungenügend um sichere Aussagen über das Prostatakarzinom treffen zu können [19]. Hier können nur mäßige Aussagen über lokoregionäre Lymphknoten und metastasensuspikte Läsionen im Bereich der abgebildeten knöchernen Strukturen getroffen werden. Zum Planen der Bestrahlung hingegen kommt der CT eine große Bedeutung zu. Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata wird seit den achtziger Jahren durchgeführt. Mit Verwendung einer endorektalen Spule in Kombination mit einer Oberflächenspule ließen sich sehr hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreichen. So wurden seit Ende der neunziger Jahre Sensitivitätswerte von ca. 82 - 88% und Spezifitätswerte von ca. 82 - 93% erreicht [20]. Gerade hinsichtlich der Detektion lokoregionärer Lymphknoten und metastasensuspikter Läsionen ist die MRT der CT deutlich überlegen.

### **1.5.5 Prostatastanzbiopsie**

Wurde die rechtfertigende Indikation zur Prostatastanzbiopsie gestellt, aufgrund suspekter Befunde bei DRU, PSA-Wertbestimmung und ggf. TRUS, folgt eine Probenentnahme mehrerer Stanzen und eine histopathologische Aufarbeitung. Zeigt sich hier der Nachweis einer positiven Probe, gilt der Befund Prostatakarzinom als

gesichert. Die Durchführung erfolgt mittels TRUS. Dabei werden je nach Patientenalter und Prostatavolumen ca. 8 - 12 Stenzen entnommen.

## **1.6 Therapie**

### **1.6.1 Radikale Prostatektomie**

Für die Therapie bei gesicherter Diagnose eines Prostatakarzinoms stehen viele Therapieoptionen zur Verfügung. Die Wahl der Behandlungsstrategie ist individuell und für jeden Patienten einzeln zu treffen. Die wichtigsten Faktoren stellen hier das Patientenalter, die Prognose (abhängig vom Staging), Nebenerkrankungen und nicht zuletzt der Patientenwunsch dar. Neben der Strahlentherapie stellt die radikale Prostatektomie bei Patienten mit lokoregionärem Prostatakarzinom eine der wichtigsten Therapieoptionen dar [21]. Sie ist ein standardisiertes Operationsverfahren mit sehr geringer perioperativer Mortalität und einer geringen Rate an perioperativen Komplikationen [22]. Da der Schwerpunkt meiner Arbeit auf der Strahlentherapie liegt, möchte ich hier nicht ausführlicher auf die Prostatektomietechniken eingehen.

### **1.6.2 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie stellt eine Therapieoption zur Behandlung des lokoregionären, aber auch des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms dar. Schon in den Anfängen der Nutzung der Strahlentherapie zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. In Studien wurde nachgewiesen, dass bei Dosen über 70 Gy eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Fünfjahresüberlebenschance besteht, als bei niedrigen Dosen, was jedoch gleichzeitig mit einer höheren Akuttoxizität der Nachbarorgane einher ging [23]. Neue Techniken wie die IMRT und IGRT wurden entwickelt um diese Risikoorgane bestmöglich zu schützen und zu schonen und eine optimale Dosispositionierung im Zielorgan zu gewährleisten.

#### **1.6.2.1 IMRT**

Die IMRT stellt eine spezielle Form der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie dar. Dies ist eine Bestrahlungstechnik, bei der mittels Lamellen und/oder Satellitenblenden eine geometrische Formung der Strahlenfelder erfolgt. Dabei soll die räumliche Dosisverteilung möglichst eng an das Zielvolumen angepasst werden. Bei der IMRT werden zusätzlich zur geometrischen Formung noch die Fluenzen der Strahlungsfelder moduliert. Die Fluenz ist eine physikalische Größe zur

Beschreibung der Teilchenstrahlung, die angibt, welche Anzahl von Teilchen durch eine bestimmte Fläche hindurchtritt, dividiert durch deren Flächeninhalt. Somit ist die Fluenz das Integral einer Flussdichte über die Zeit. Es erfolgt eine Modulation der Teilchenstrahlung/Strahlendosis innerhalb der Bestrahlungsfläche bzw. -felder. So können Risikoorgane besser geschützt werden [24]. Die IMRT findet insbesondere dann Anwendung, wenn eine Schonung des gesunden umgebenden Gewebes auf eine einfachere Art nicht zu gewährleisten ist [25].

#### **1.6.2.2 IGRT**

Der Begriff der IGRT umfasst Maßnahmen der Patientenlagerung und Prozeduren zur Verabreichung einer Strahlendosis unter Verwendung bildgebender Verfahren, direkt vor der Bestrahlung bzw. sogar direkt während der Bestrahlung und daraus resultierender Optimierung der Bestrahlung, durch Anpassung der Felder und Verbesserung/Korrektur der Patientenlagerung [26]. Gerade bei verschieblichen Organen, wie zum Beispiel der Prostata, abhängig in ihrer Lage von Blasen- und Darmfüllung, kommt der IGRT eine besondere Rolle zu. Durch vorheriges Erfassen der genauen Organlage soll gewährleistet werden, dass die Strahlung auch da appliziert wird, wo sie hin soll. Dabei nutzt die Strahlentherapie verschiedene Methoden der Bildgebung, um Lage und Verschieblichkeit des Zielorgans zu detektieren. Die planare Bildgebung dürfte die wohl am weitesten verbreitete Art der Bildgebung sein. Dabei sind entweder in der Gantry oder peripher am Gerät Röntgenröhren installiert, die die Lage des Zielorgans mit orthogonalen Aufnahmen erfassen. An anderen Geräten besteht die Möglichkeit einer 3D-Bildgebung. Bei modernen Linearbeschleunigern findet sich oft eine Cone Beam CT integriert. Mit einer gerätespezifischen Software werden die ermittelten Daten mit der Bestrahlungsplanungs-CT verglichen und gegebenenfalls korrigiert. Als Referenzstrukturen dienen knöcherne Strukturen, auf die Haut aufgeklebte Marker oder implantierte Marker (Seeds) [27, 28]. Die Geräte der neuesten Generation können dabei sogar die Verschieblichkeit des Zielorgans während einer Bestrahlung erfassen und gegebenenfalls Korrekturen des Strahlenfeldes vornehmen [28]. Neben der perkutanen Strahlentherapie gibt es noch die Alternative einer interstitiellen Brachytherapie. Hier erfolgt eine Implantation von Seeds, kleine radioaktive Implantate, die direkt eine Kontaktbestrahlung des Gewebes ermöglichen. Außerdem besteht noch die Möglichkeit einer temporären Afterloadingtherapie, bei der eine Spickung des Prostatagewebes mit Hohlnadeln erfolgt, über die dann temporär

Strahlenquellen (meist Iridium<sup>192</sup>) bis in das zu bestrahlende Gewebe vorgeschoben werden und eine bestimmte Bestrahlungszeit dort verweilen. Da sich die aktuelle Arbeit mit der perkutanen Bestrahlung beschäftigt möchte ich auf diese anderen Bestrahlungstechniken nicht näher eingehen.

### **1.6.3 Watchful-Waiting und Active-Surveillance-Strategien**

Diese Therapieoptionen richtet sich vor allem an Patienten hohen Alters oder mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. solche mit sehr günstigen Prognosefaktoren. Ende der neunziger Jahre zeigte Johansson J et al. in einer prospektiven Langzeitstudie über 15 Jahre, dass ältere Patienten mit gut differenzierten Tumoren unter Umständen dieselbe Prognose haben können, wie bei einer kurativen Therapie, nur ohne die möglichen Risiken und Nebenwirkungen der Therapie [29].

## **2. Fragestellung**

In dieser Arbeit werden drei moderne Therapieverfahren der intensitätsmodulierten Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinom miteinander verglichen. Dabei werden zwei moderne Techniken (Geräte der neuesten Generation) mit der Standardtechnik (Geräte der Jahre 2008 - 2011) verglichen. Der Vergleich erfolgte anhand einer Matched-Pair-Analyse. Primäre Untersuchungskriterien sind die auftretenden Akuttoxizitäten während der Bestrahlung.

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 *Patientenkollektiv***

Für diese Arbeit wurden die Daten sämtlicher Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Bestrahlung am Campus Mitte oder am Campus Virchow Klinikum im Zeitraum von 2008 - 2011 erhielten, analysiert. Eingeschlossen in die Arbeit wurden Patienten mit kurativem Therapieansatz und definitiver Radiatio. Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflusswege wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein positiver Lymphknotenstatus, der Nachweis einer Metastasierung, bzw. eine palliative Therapiesituation. Insgesamt wurden 3 Patientengruppen gebildet, je 25 Patienten pro Bestrahlungssystem. Erfasst wurden Alter, PSA-Wert, Gleason-Summenscore, T-Stadium, Risikogruppe. Die Datensammlung erfolgte teils retrospektiv, aus den Patientenakten schon bestrahlter Patienten mit abgeschlossener Therapie, dies betraf einen Großteil der Patienten des Linac-Systems, sowie teils prospektiv, während laufender Therapien, größtenteils Patienten der neuen Systeme, Novalis und Tomotherapie. Dabei erfolgte eine Analyse und Erfassung der auftretenden Akuttoxizitäten, sowie eine statistische Aufarbeitung der Daten und ein Vergleich der Gruppen untereinander. Insgesamt wurden Daten von 84 Patienten gesammelt, 25 Novalis, 25 Tomotherapie und 34 Patienten für passende Matches des Linac-Systems.

#### **3.2 *Paarbildung***

Die Grenzen für diese Matched-Pair-Analyse wurden absichtlich eng gesetzt, um eine möglichst hohe Homogenität der Match-Partner zu gewährleisten. Die Kriterien für die Paarbildung wurden wie folgt gesetzt/gewählt:

1. Alter +/- 2 Jahre
2. gleiches Tumorstadium (T1c - T2a, T2c, T3)
3. Gleason-Summenscore 2 - 6; 7; 8 - 10
4. Initialer PSA-Wert +/- 2 ng/ml
5. gleiche Risikogruppe (nach D'Amico 1; 2; 3)
6. gleiche Bestrahlungsdosis (80 Gy, 84 Gy)
7. Bestrahlungszeitraum 2008 - 2011

Ein bereits in einer Paarbildung verwendeter Patient des Linac-Systems kann durchaus mit mehreren Patienten der Tomotherapie oder des Novalis-Systems für eine

Paarbildung verwendet werden, insofern er die Kriterien erfüllt, bzw. solange kein besserer Match zur Verfügung steht. Aufgrund der eng gesetzten Kriterien und der prospektiven Datenerfassung, besonders an den beiden neuen Geräten, erstreckte sich das Erreichen der jeweils 25 Patienten pro Gerät, mit passendem Match-Partner, über den Zeitraum 2008 - 2011. Sollten in dem Kollektiv mehrere Match-Partner zu finden sein, so wurden alle matchbaren Partner einbezogen und nur der Patient mit der höchsten Akuttoxizität zur Paarbildung verwendet.

### **3.3 Die Linearbeschleuniger**

#### **3.3.1 System 1 - Das Novalis-System**

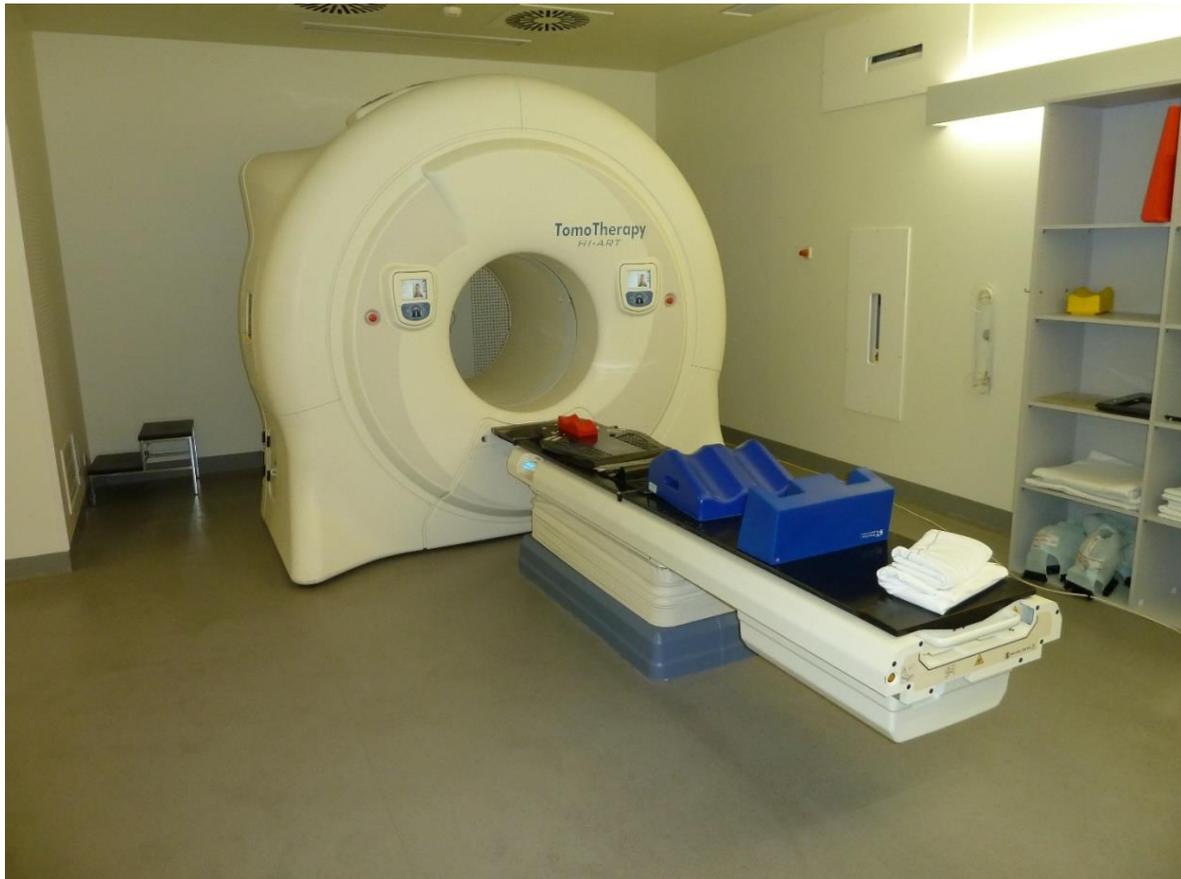
Das Novalis-System der Firma Brainlab<sup>®</sup> befindet sich am Standort Charité Campus Virchowklinikum. Es handelt sich um einen Linearbeschleuniger mit der Möglichkeit einer IGRT, also einer Lagekorrektur bzw. einer Korrektur der Bestrahlungsfelder mittels des so genannten RT Patient-Positioning-Systems. Dieses System funktioniert mittels zweier gegensätzlich angebrachter Röntgenröhren und Detektoren. Vor der Bestrahlung werden dem Patienten Goldmarker in die Prostata implantiert. Anhand der stereoskopisch erstellten Röntgenaufnahmen kann eine genaue Positionierung bzw. Positionsbestimmung des zu bestrahlenden Organes erfolgen und gegebenenfalls eine Anpassung der Bestrahlungsfelder vorgenommen werden. Dadurch soll eine Senkung der Akuttoxizitätsrate durch Schonung des umliegenden Gewebes erreicht werden. Die Berechnungen und Simulationen erfolgen auch hier an Workstations, wie bei allen anderen Linearbeschleunigern.



**Bild 1:** Novalis-System am Standort Charité Campus Virchowklinikum

### **3.3.2 System 2 - Das Tomotherapie-System**

Auch dieses System befindet sich am Standort Charité Campus Virchowklinikum. Der Aufbau entspricht in weitestgehend dem eines CT-Gerätes, kombiniert mit einem Linearbeschleuniger mit MLC-Technik, welcher wie bei einem CT-Gerät in einer Gantry um den Patienten kreist. Auch hier kann im Rahmen der IMRT unter Verwendung kontinuierlicher Veränderungen der Lamellen eine Modulation des Bestrahlungsfeldes erfolgen. Im Gegensatz zum Linac- und zum Novalis-System besteht an diesem Gerät die Möglichkeit vor der Bestrahlung eine CT-Bildgebung zu fahren und gegebenenfalls die Patientenposition anzupassen. Gerade durch ein gefülltes Rektum oder eine leere Harnblase kann die Position der Prostata um mehrere Millimeter variieren. Eine Korrektur des Bestrahlungsfeldes soll helfen die Rate der auftretenden akuten Toxizität zu mindern und umliegendes Gewebe zu schonen.



**Bild 2:** Accuray Tomotherapie-System am Standort Charité Campus Virchowklinikum

### **3.3.3 System 3 - Das Linac-System**

Die Charité verfügt an den Standorten Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum über mehrere baugleiche Linearbeschleuniger der Firma Varian, auch Linacs genannt. Diese Linearbeschleuniger sind ausgestattet mit einem MLC (Multi-Leaf-Collimator). Die Berechnung der Bestrahlungspläne, sowie die virtuelle Simulation, erfolgt an den jeweiligen Workstations über die Varian-eigene Eclipse-Software<sup>®</sup>, Firma Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA. Bei der Prostatabestrahlung erfolgt die Applikation mittels IMRT-Technik unter Verwendung eines dMLC (dynamic Multi Leaf Collimator), d. h. es erfolgt eine Modulation des Bestrahlungsfeldes über eine kontinuierliche Änderung der Lamellenpositionen während der Bestrahlungssitzung. Eine IGRT-Technik boten die Linac-Systeme dieser Studie noch nicht. Im Laufe des Jahres 2011 wird der Gerätepark der Charité größtenteils erneuert und die älteren Linac-Systeme werden nach und nach durch Systeme der neueren Generation ersetzt werden, die dann auch die Möglichkeiten einer IGRT bieten.



**Bild 3:** Linac-System der Firma Varian am Standort Charité Campus Virchowklinikum

### **3.4 Bestrahlungsplanung**

Die Bestrahlungsvorbereitungen unterliegen einem standardisierten Ablauf. Zur Qualitätssicherung gemäß dem standardisierten Ablauf erhielten alle Patienten vor der Bildgebung eine Darmentleerung. Des Weiteren sollte die Bestrahlung immer bei gefüllter Harnblase erfolgen, weswegen die Patienten vor der Bestrahlung nicht zur Toilette gehen sollten. Unmittelbar nach der Bestrahlung sollten die Patienten ihre Harnmenge bestimmen und die bestimmte Menge wurde dann in den Akten vermerkt. Hintergrund ist eine Minimierung der Prostatabewegung, sowie eine Schonung der Harnblasenschleimhaut.

Zur Bestrahlungsplanung werden CTs unter Bestrahlungsbedingungen angefertigt, d.h. der Patient erhält eine Bildgebung in Rückenlage, sowie Markierungen auf der Haut zur Orientierung. Für die Durchführung der IGRT am Novalis-System wurden bei einem Teil der Patienten Goldmarker in die Prostata implantiert, die sich in der Begebung mittels Röntgenkontrolle vor der Bestrahlung als röntgendichte Marker darstellen.

Die angefertigten Bestrahlungsplanungs-CTs wurden dann in die Workstations übertragen bzw. eingelesen und dienten als Grundlage zur Konturierung der Zielgebiete und Risikostrukturen und -organe (z. B. Rektum, Blase, etc.). Im Rahmen der Qualitätssicherung erfolgen neben den klar definierten Abläufen der klinischen Vorbereitung des Patienten auch genau vorgeschriebene Arbeitsabläufe der Medizinphysik, beinhaltend Justierungen der Bestrahlungssysteme, dosimetrische Tests, sowie regelmäßige Überprüfung der Technik zur fehlerfreien Funktion. Außerdem zeigen sich die Mitarbeiter der Medizintechnik für die Berechnung mehrerer verschiedener Bestrahlungspläne für den jeweils individuellen Patienten verantwortlich. Der verwendete Bestrahlungsplan wird vom Facharzt für Radioonkologie ausgesucht und zur Verwendung freigegeben.

Die applizierten Dosen betragen, je nach Risikogruppe, Tumorstatus und individueller Verfassung, entweder 80 oder 84 Gy. (Einzel- und Gesamtdosis des CTV: 2.0 Gy bis 80 - 84 Gy; Einzel- und Gesamtdosis des PTV: 1.8 Gy bis 72.0 - 75.6 Gy)

### **3.5 Analyse der Daten**

#### **3.5.1 Primäranalyse**

Alle Patientendaten wurden, wie in der Charité üblich, in Akten gesammelt und zusammengefasst. Die Akten beinhalten eine ausführliche Patientenanamnese, sämtliche Vorbefunde und Untersuchungsergebnisse, sowie alle Daten der Nachsorge, so weit erfolgt. Erfolgte die Nachsorge beim weiter behandelnden Urologen, so wurde versucht fehlende Daten per Telefon oder Fax vom weiter behandelnden Arzt zu erhalten. Das Hauptaugenmerk lag dabei neben den Matchingkriterien (Alter, Tumorstadium, Risikogruppe, initialer PSA-Wert, Gleason-Summenscore), auf den Angaben zur Akuttoxizität. Die Erfassung der Toxizitäten erfolgt in der Charité in einem standardisierten Erfassungsbogen in Tabellenform. Die Kriterien richten sich dabei nach denen der CTCAE 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0) [30]. Die Datensammlung erstreckte sich über den Zeitraum der gesamten Behandlung, von Beginn der Radiatio, bis zum Ende der Radiatio, einmal wöchentlich, einschließlich der ersten Nachuntersuchung. Die nächste Nachuntersuchung erfolgt dann nach einem Jahr und danach jährlich. Diese Daten wurden nicht ausgewertet und fließen nicht mit in die Untersuchung ein. Es wurden Daten der Bestrahlungszeit, Woche 1 - 8, und der 1. Nachsorge erfasst. Angegeben werden alle gesammelten Akuttoxizitäten. Des Weiteren

kamen zwei standardisierte Fragebögen zum Einsatz, der IPSS (International Prostate-Symptom-Score) und der IIEF 5 (International Index of Erectile Function). Leider stellt das Thema der erektilen Funktion für viele Patienten ein Tabu dar, weswegen weit mehr als die Hälfte der Patienten den IIEF 5 gar nicht oder nur unvollständig ausfüllten.

### **3.5.2 Statistische Analyse**

Das Sammeln der Daten erfolgte aus den Patientenakten, welche teilweise im Archiv lagerten, oder bei laufender Therapie am jeweiligen Gerät, bzw. beim behandelnden Arzt, erhältlich waren. Die Auswahl der relevanten Daten erfolgte mithilfe des standardisierten Epikrisenarchivs und Bestrahlungsplanungsarchivs. Zur Aufarbeitung und Sammlungen der Patientendaten und anderer relevanter Daten wurde das Programm Microsoft<sup>®</sup> Excel 10 verwendet. Zur Verwaltung der Literatur diente das Programm Endnote<sup>®</sup> X7.4. Die Arbeit wurde mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Word 10 erstellt.

Die Statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS von IBM<sup>®</sup> (Version 21). Für die Berechnung der Signifikanz bei der Verteilung der Matching-Kriterien auf die Geräte wurde der Chi Quadrat-Test nach Pearson und für die Untersuchung mehrerer abhängiger Variablen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Dabei wurden P-Werte (Fehler 1. Ordnung)  $< 0,05$  als signifikant gewertet. Die Daten aus den Excel-Tabellen wurden in eine Datenbank in SPSS überführt und aufgearbeitet. Es erfolgte dann ein Abgleich der Patientendaten des Novalis-Systems und der Tomotherapie mit denen des Linac-Systems zur Ermittlung einer möglichen Paarbildung. Kamen mehrere Paarbildungen in Betracht, so wurden die möglichen Paare mittels SPSS hinsichtlich des Grades der Akuttoxizitäten verglichen und der Match mit der höchsten Akuttoxizität zur Paarbildung verwendet. Die anderen noch verbliebenen möglichen Matches wurden nicht verwendet. Letztlich verblieben jeweils 25 Paare für das Novalis- und das Linac-System und 25 Paare für das Tomotherapie- und das Linac-System. Diese Paare wurden nun mittels Wilcoxon-Test auf eine Signifikanz bezüglich der Akuttoxizitäten verglichen.

### **3.6 Literaturrecherche**

Es erfolgte eine Literaturanalyse im Hinblick auf relevante Veröffentlichungen aus den Jahren 1960 - 2015. Gesucht wurde nach Publikationen über die Grundlagen der Anatomie der Prostata, über Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie bei Prostatakarzinomen, sowie die Bestrahlung eines Prostatakarzinoms mit Fokus auf den

Grundlagen, der Techniken, auf IMRT und IGRT, und der Akuttoxizitäten. Zur Quellsuche wurde die elektronische Datenbank PubMed verwendet. Des Weiteren wurde im Internet und in medizinischen Datenbanken des Internets gesucht und Fachliteratur aus der Universitätsbibliothek verwendet. Die Suchbegriffe lauteten: prostate, Prostata, prostate cancer, Prostatakarzinom, PSA, IMRT, IGRT, toxicity, acute toxicity, Akuttoxizität, radiotherapy, Radiotherapie, tomotherapy, Tomotherapie, novalis, varian. Außerdem flossen die Ergebnisse der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms mit ein [31].

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientendaten**

Insgesamt wurden für die Analyse 25 Patienten am Novalis-System erfasst, 25 Patienten an der Tomotherapie, sowie jeweils 25 passende Patienten aus insgesamt 34 Patienten am Linac-System, wobei bei passenden Matchkriterien ein Patient des Linac-Systems mit mehreren Patienten der beiden anderen Systeme ein Paar bilden konnte. Bei mehreren passenden Matches wurde so verfahren, dass der Patient zur Paarbildung zugelassen wurde, der den höchsten Grad der Akuttoxizitäten aufwies und die anderen Paar-Möglichkeiten mit geringeren Akuttoxizitäten wurden gelöscht und nicht verwendet, so sollten willkürliche Beeinflussungen hinsichtlich der Outcomes unterbunden werden bzw. eine Verfälschung hinsichtlich der maximalen Nebenwirkungen vermieden werden. Somit konnten insgesamt 84 Patienten untersucht und zur Paarbildung verwendet werden. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei Verteilung des Alters auf die unterschiedlichen Geräte,  $p = 0,948$ . Eine genaue Verteilung bzw. Charakteristik der erfassten Werte zeigt die folgende Tabelle:

	<b>System</b>	<b>Novalis</b>	<b>Tomotherapie</b>	<b>Linac</b>
<b>Patientendaten</b>				
<b>Alter</b>	Durchschnitt	72,68	72,56	72,47
	Median	73	74	74
	Max	82	78	81
	Min	62	63	61
<b>TNM-Stadium</b>	T1	19	21	30
	T2	5	4	3
	T2c	1	0	1
	T3a	0	0	0
<b>Gleason-Score</b>	2 bis 6	9	10	11
	7	15	10	18
	8 bis 10	1	5	5
<b>PSA initial</b>	< 10	21	21	27
	> 9,99 - < 20	4	3	6
	> 19,99	0	1	1
	Durchschnitt	6,82	8,233	8,291
	Median	6,14	7,2	7,385
	Max	16,9	25,9	26,96
	Min	3,54	3,3	3,33
<b>Risikogruppe</b>	1	7	10	10
	2	17	10	19
	3	1	5	5
<b>Dosis</b>	80 Gy	14	12	15
	84 Gy	11	13	19

**Tabelle 3:** Patientencharakteristik

## 4.2 Verteilung des Stagings und Gradings

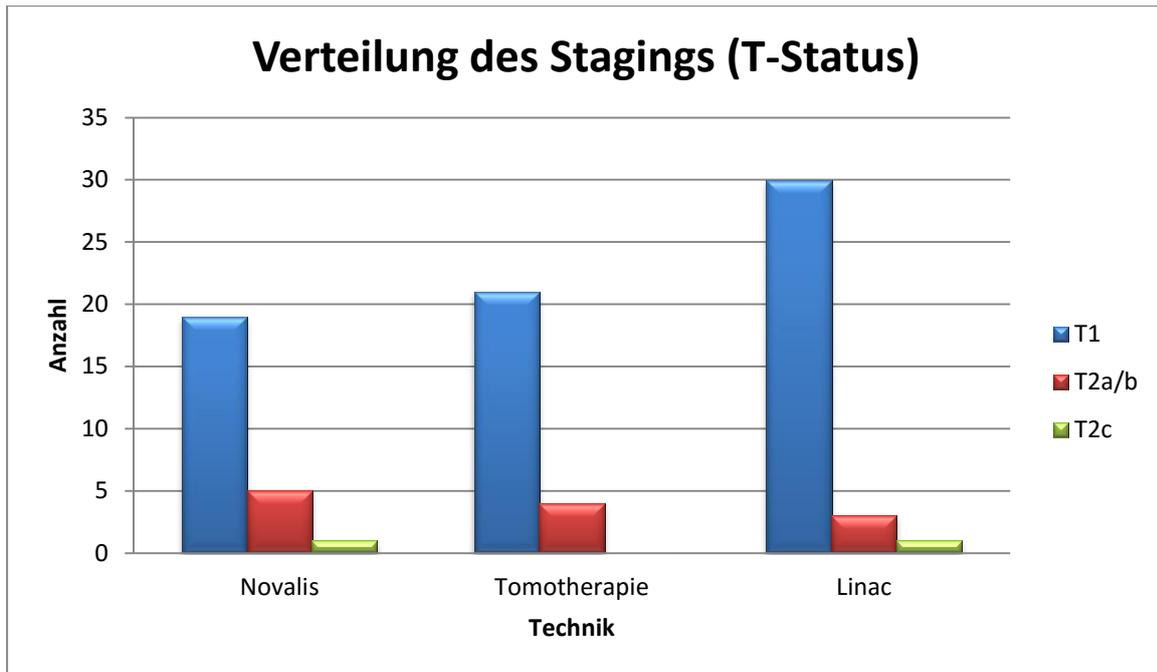
Für jeden Patienten wurde eine eigene Tabelle in Microsoft® Excel angelegt, die sämtliche Daten enthielt, die auch in der Akte erfasst werden. Diese beinhalten das Tumorstaging (TNM nach AJCC) den Gleason-Summenscore und den initialen PSA-Wert zur Einteilung gemäß der Risikogruppe nach D'Amico. Daneben wurde die jeweils verabreichte Strahlendosis und alle aufgetretenen Nebenwirkungen (gemäß CTCAE 3.0) erfasst. Der Übersichtlichkeit halber werden die Ergebnisse jedoch in kleineren Tabellen aufgelistet.

### 4.2.1 Verteilung des Stagings (T-Status)

In Tabelle 4 und Diagramm 1 wird die Verteilung bezüglich des Stagings anhand der aktuellen T-Stadien aufgezeigt. Kein Nachweis einer Signifikanz bei der Verteilung des T-Status,  $p = 0,457$ .

T-Status	Novalis	Tomotherapie	Linac
T1	19	21	30
T2	5	4	3
T2c	1	0	1
T3a	0	0	0

**Tabelle 4:** Tumorstadium nach AJCC



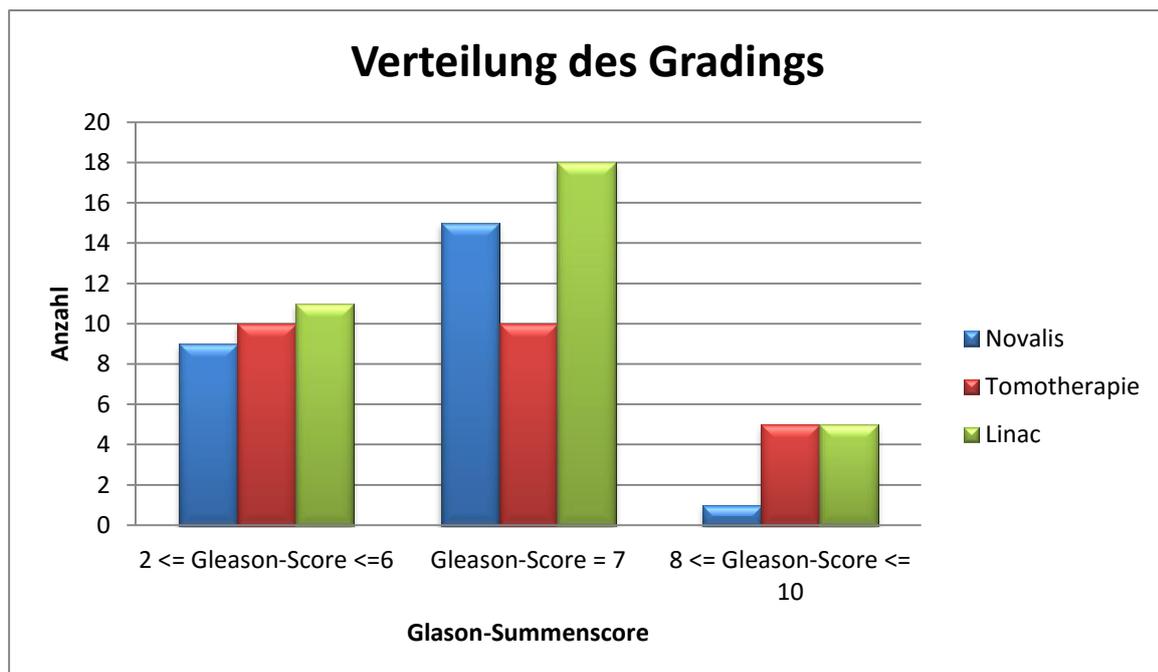
**Diagramm 1:** Verteilung des Stagings

#### 4.2.2 Verteilung des Gradings (Gleason-Summenscore).

In Tabelle 5 werden die Gleason-Summenscore-Werte der Patienten für die einzelnen Geräte aufgelistet und im Diagramm 2 graphisch dargestellt. So zeigt sich eine relativ homogene Verteilung der Patienten, lediglich bei Patienten mit GS > 8 wurden weniger Patienten am Novalis-System bestrahlt. Bei der Verteilung des Gleason-Summenscores auf die einzelnen Geräte zeigt sich kein signifikanter Unterschied,  $p = 0,631$ .

		System			Total	
		Novalis	Tomotherapie	Linac		
Gleason-score	2 - 6		9	10	11	30
			36,0%	40,0%	32,4%	35,7%
	7		15	10	18	43
			60,0%	40,0%	52,9%	51,2%
	8 - 10		1	5	5	11
			4,0%	20,0%	14,7%	13,1%
Total			25	25	34	84
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 5:** Gleason-Summenscore



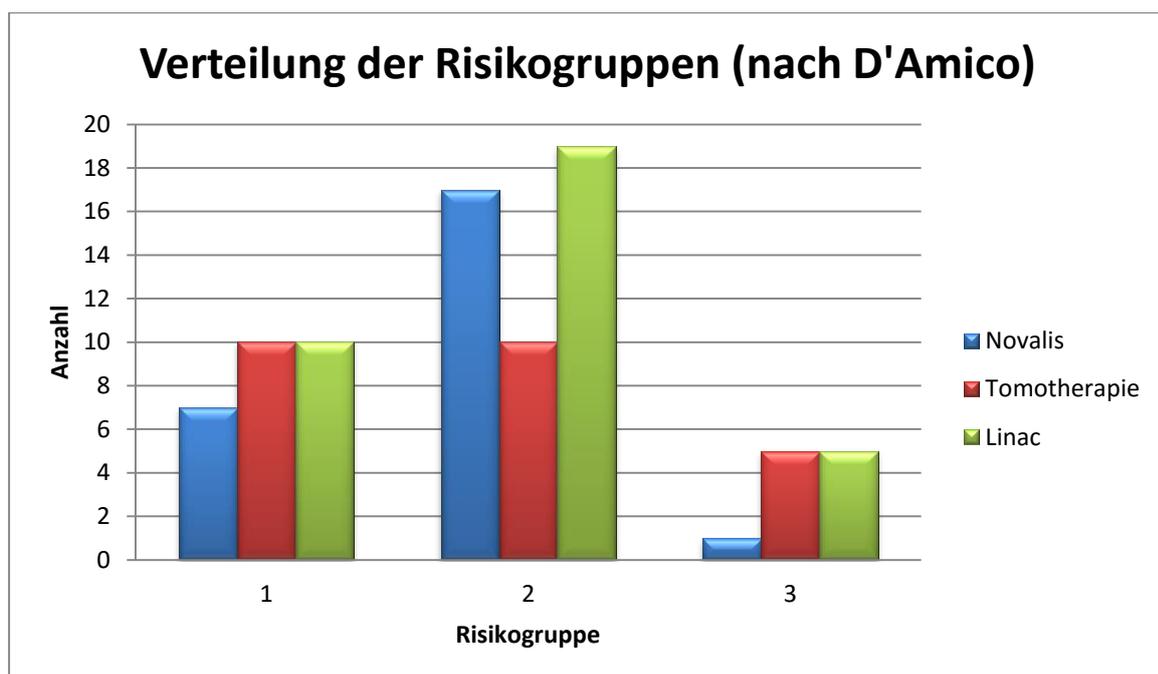
**Diagramm 2:** Verteilung des Gradings (Gleason-Summenscore)

#### 4.2.3 Verteilung der Risikogruppen (nach D'Amico)

In Tabelle 6 und Diagramm 3 erfolgte eine Darstellung der Aufteilung der Risikogruppen nach D'Amico. Bei der Verteilung zeigt sich kein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes,  $p = 0,283$ .

		System			Total
		Novalis	Tomotherapie	Linac	
Risiko- gruppe	1	7	10	10	27
		28,0%	40,0%	29,4%	32,1%
	2	17	10	19	46
		68,0%	40,0%	55,9%	54,8%
	3	1	5	5	11
		4,0%	20,0%	14,7%	13,1%
Total		25	25	34	84
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 6:** Verteilung der Risikogruppen nach D'Amico



**Diagramm 3:** Verteilung der Risikogruppen nach D'Amico

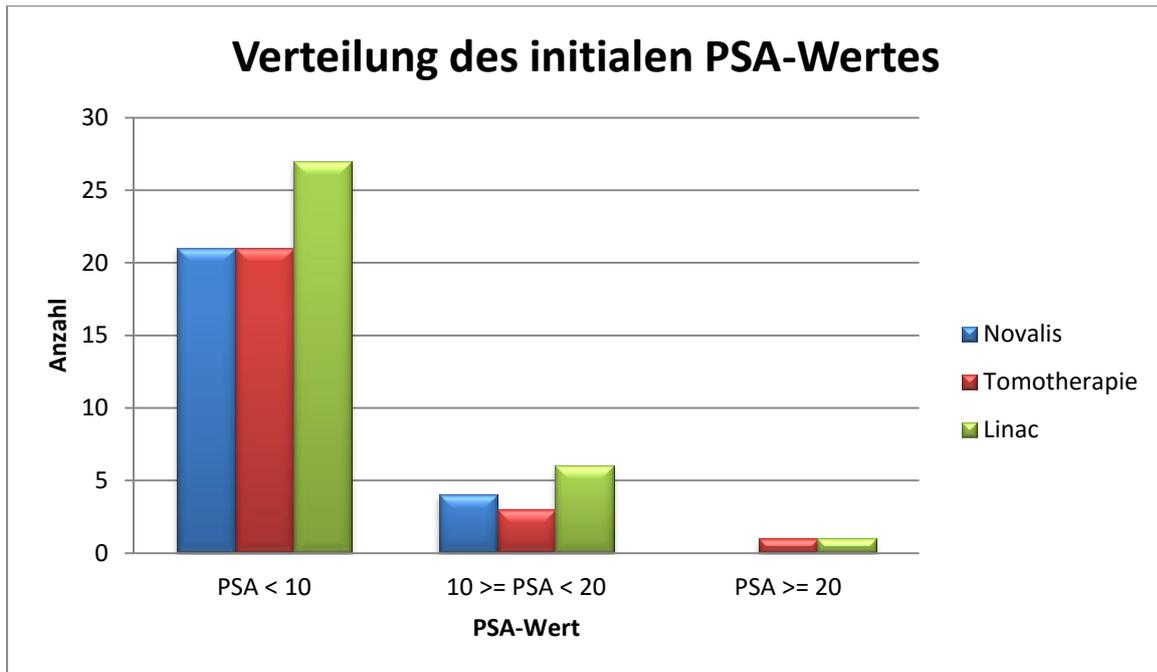
#### 4.2.4 Verteilung des initialen PSA-Wertes

Tabelle 7 und Diagramm 4 zeigen eine Verteilung der Patientenwerte des initialen PSA-Wertes. Auch hier zeigt sich eine ausgewogene Verteilung. Lediglich am Novalis-System wurden keine Patienten mit einem initialen PSA-Wert > 20 behandelt. Bei der

Verteilung des initialen PSA-Wertes auf die unterschiedlichen Systeme zeigt sich kein signifikanter Unterschied,  $p = 0,501$ .

	<b>System</b>	<b>Statistik</b>	<b>Std. Fehler</b>	
<b>PSA initial in ng/ml</b>	<b>Novalis</b>	Durchschnitt	6,826	,592
		Median	6,140	
		Varianz	8,753	
		Std. Abweichung	2,959	
		Minimum	3,540	
		Maximum	16,900	
	<b>Tomotherapie</b>	Durchschnitt	8,231	,930
		Median	7,200	
		Varianz	21,609	
		Std. Abweichung	4,649	
		Minimum	3,300	
		Maximum	25,900	
	<b>Linac</b>	Durchschnitt	8,227	,757
		Median	7,000	
		Varianz	19,508	
		Std. Abweichung	4,4168	
		Minimum	3,000	
		Maximum	27,000	

**Tabelle 7:** Initialer PSA-Wert



**Diagramm 4:** Verteilung des initialen PSA-Wertes

#### 4.2.5 Verabreichte Dosis

Hinsichtlich der verabreichten Dosis zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede. Bestrahlt wurde entweder mit 80 Gy oder mit 84 Gy, somit zeigt sich bei Matched-Pair-Analyse kein Unterschied in Bezug auf die Dosis,  $p = 0,470$ .

	System		Statistik	Std. Fehler
GD in Gy	Novalis	Durchschnitt	81,60	,400
		Median	80,00	
		Varianz	4,000	
		Std. Abweichung	2,000	
		Minimum	80	
		Maximum	84	
	Tomotherapie	Durchschnitt	82,17	,416
		Median	84,00	
		Varianz	4,145	
		Std. Abweichung	2,036	
		Minimum	80	
		Maximum	84	
	Linac	Durchschnitt	82,24	,346
		Median	84,00	
		Varianz	4,064	
		Std. Abweichung	2,016	
		Minimum	80	
		Maximum	84	

**Tabelle 8:** Applizierte Dosis

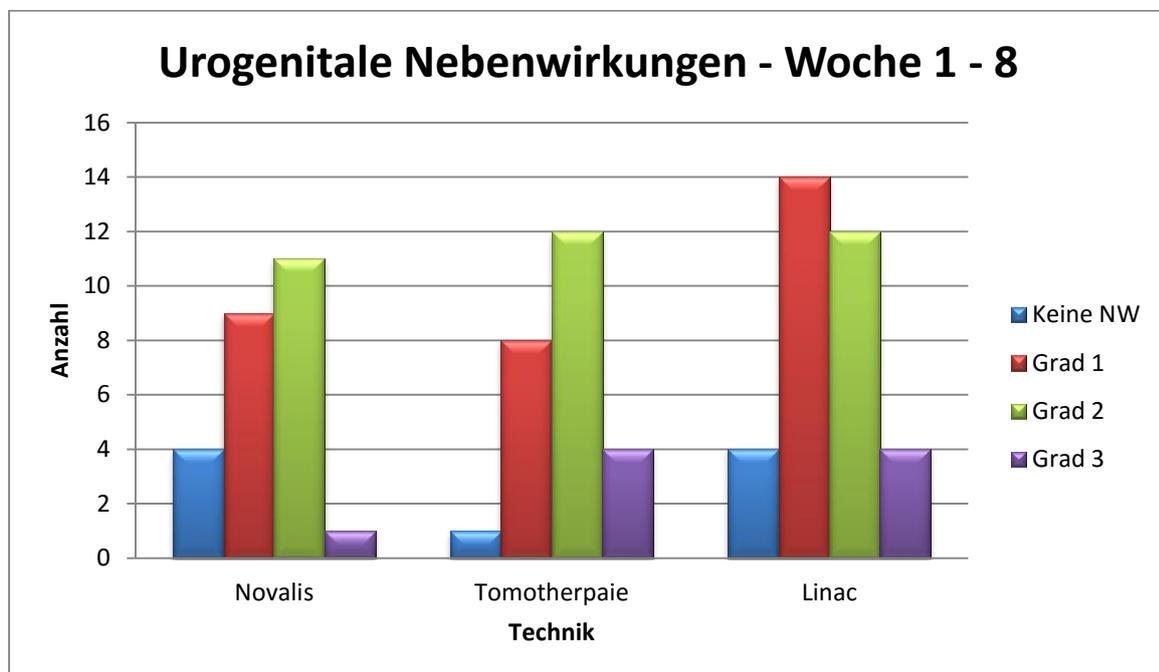
### 4.3 Akuttoxizitäten

#### 4.3.1 Urogenitale Akuttoxizitäten

In den Tabellen 9 und 10 sind die urogenitalen Akuttoxizitäten gemäß CTCAE 3.0 aufgelistet und nach Zeitraum sortiert. Es traten Nebenwirkungen von Grad 1 bis 3 auf. Nebenwirkungen von Grad 4 oder 5 traten nicht auf. Leider fanden sich in allen drei Patientengruppen einige Patienten, die nicht zur ersten Nachsorge erschienen (Novalis-System 5, Tomotherapie-System 3, Linac-System 2). Daher wurde die jeweilige Anzahl an die Gesamtzahl der Patienten angepasst. Die in ersten Nachsorge erhobenen Daten beziehen sich daher auf die angegebene Zahl der erschienenen Patienten. Graphisch wurde die Verteilung der Akuttoxizitäten in den Diagrammen 5 und 6 dargestellt.

		Woche 1 - 8				Total
		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
System	<b>Novalis</b>	4	9	11	1	25
	<b>Tomo- therapie</b>	1	8	12	4	25
	<b>Linac</b>	4	14	12	4	34
Total		8	31	35	9	84

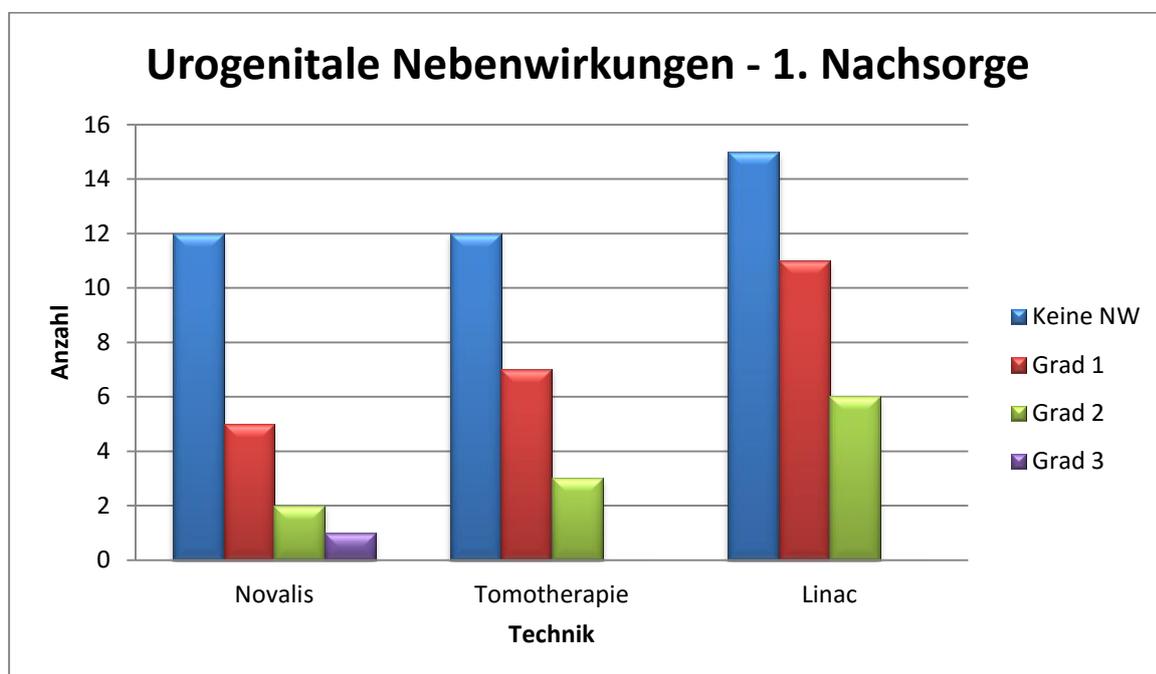
**Tabelle 9:** Urogenitale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8



**Diagramm 5:** Urogenitale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8

		1. Nachsorge				Total
		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
System	Novalis	12	5	2	1	20
	Tomotherapie	12	7	3	0	21
	Linac	15	11	6	0	32
Total		39	23	11	1	74

**Tabelle 10:** Urogenitale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge



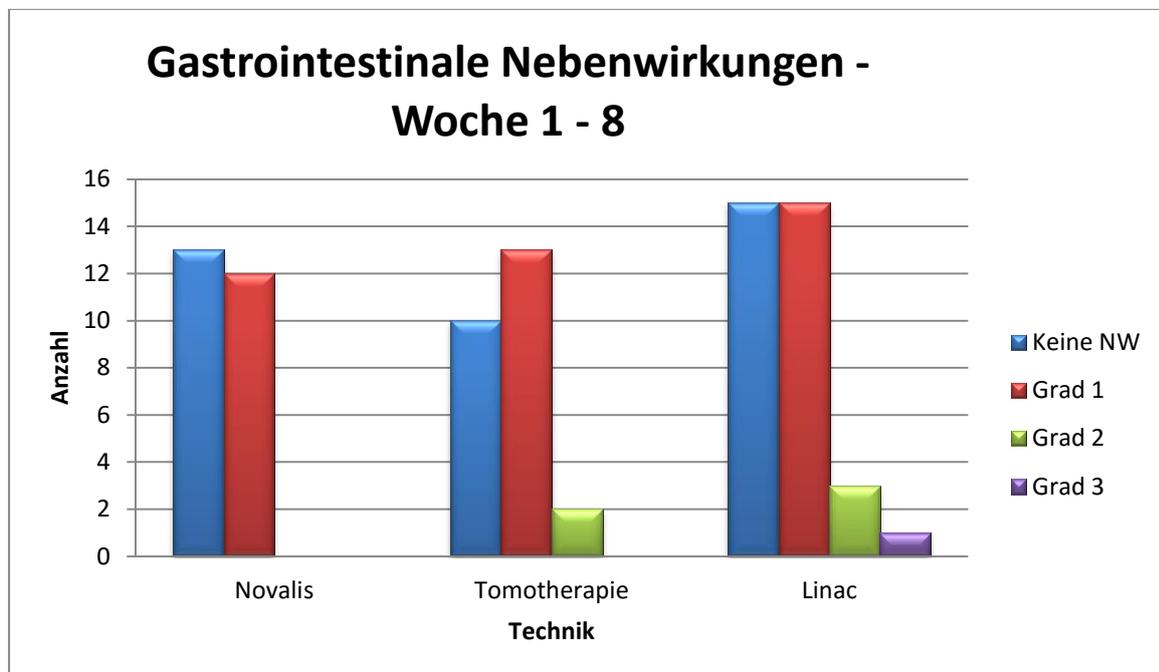
**Diagramm 6:** Urogenitale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge

#### 4.3.2 Gastrointestinale Akuttoxizitäten

In den Tabellen 11 und 12 sind die gastrointestinalen Toxizitäten gemäß CTCAE 3.0 aufgelistet und nach Zeitraum sortiert. Auch hier sind Nebenwirkungen von Grad 1 bis Grad 3 vertreten, Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Wie in der Tabelle der urogenitalen Akuttoxizitäten gilt auch hier, dass sich leider in allen drei Patientengruppen einige Patienten nicht zur ersten Nachsorge begaben. Die jeweilige Anzahl wurde von der Gesamtzahl der Patienten subtrahiert. Die Diagramme 7 und 8 veranschaulichen die Ergebnisse graphisch.

		Woche 1 - 8				Total
		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
System	Novalis	13	12	0	0	25
	Tomotherapie	10	13	2	0	25
	Linac	15	15	3	1	34
Total		38	40	5	1	84

**Tabelle 11:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8



**Diagramm 7:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8

		1. Nachsorge				Total
		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
System	Novalis	19	1	0	0	20
	Tomotherapie	19	3	0	0	22
	Linac	24	5	2	1	32
Total		62	9	2	1	74

Tabelle 12: Gastrointestinale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge

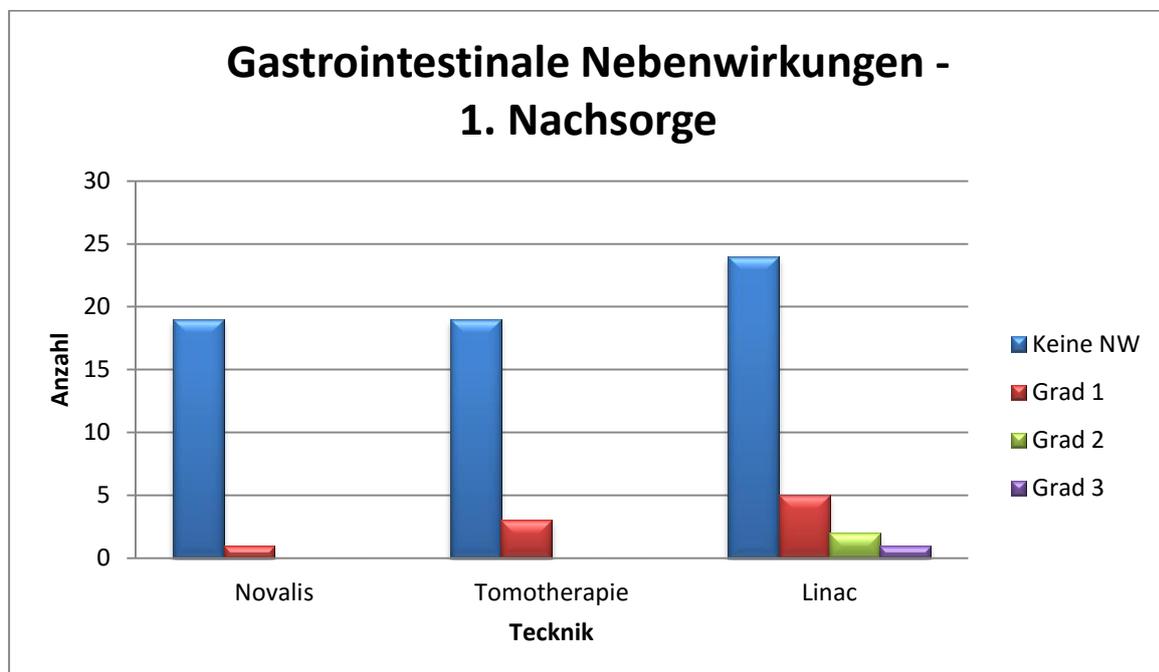


Diagramm 8: Gastrointestinale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge

### 4.3.3 Statistische Ergebnisse

In den Tabellen 13, 14, 15 und 16 werden die gebildeten Paare vom Novalis-System und dem Linac-System miteinander verglichen. Dabei werden die urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen während der Bestrahlungszeit und während der 1. Nachsorge betrachtet.

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Urogenitale NW Woche 1 - 8	Novalis - Linac
Z	-2,906 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,004
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 13:** Urogenitale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8, Novalis vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Urogenitale NW 1. Nachsorge	Novalis - Linac
Z	-1,510 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,131
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 14:** Urogenitale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge, Novalis vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Gastrointestinale NW Woche 1 - 8	Novalis - Linac
Z	-3,191 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 15:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8, Novalis vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Gastrointestinale NW 1. Nachsorge	Novalis - Linac
Z	-2,714 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 16:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge, Novalis vs. Linac

In den Tabellen 17, 18, 19 und 20 werden die gebildeten Paare vom Tomotherapie-System mit dem Linac-System verglichen, ebenfalls hinsichtlich der urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen während der Bestrahlungszeit und während der 1. Nachsorge.

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Urogenitale NW Woche 1 - 8	Tomotherapie - Linac
Z	-1,940 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,052
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 17:** Urogenitale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8, Tomotherapie vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Urogenitale NW 1. Nachsorge	Tomotherapie - Linac
Z	-3,098 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 18:** Urogenitale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge, Tomotherapie vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Gastrointestinale NW Woche 1 - 8	Tomotherapie - Linac
Z	-2,921 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 19:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, Woche 1 - 8, Tomotherapie vs. Linac

Statistik für Test <sup>a</sup>	
Gastrointestinale NW 1. Nachsorge	Tomotherapie - Linac
Z	-2,765 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf positiven Rängen.	

**Tabelle 20:** Gastrointestinale Nebenwirkungen, 1. Nachsorge, Tomotherapie vs. Linac

## 5. Diskussion

Die vorliegende, teils retrospektive, teils prospektive, Analyse umfasst insgesamt 84 Patienten, die sich in den Jahren 2008 - 2011 an den Campi Charité Mitte und Charité Virchowklinikum einer Bestrahlung der Prostata unterzogen. Je 25 Patienten wurden an dem Novalis-System und der Tomotherapie bestrahlt und 34 Patienten am Linac-System. Nach der Bildung von Matched-Pairs wurden die Ergebnisse hinsichtlich der aufgetretenen Akuttoxizitäten miteinander verglichen und statistisch ausgewertet. Ansatz für diese Studie war ein Vergleich von 3 Modalitäten bei einem ähnlichen Patientenkollektiv zur Darlegung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Bestrahlungstechnik. Die Bildung von Matched-Pairs führt zu einer relativen Gleichheit der Ausgangsbedingungen, um eine Vergleichbarkeit der Geräte miteinander zu gewährleisten, da Störgrößen, wie Altersunterschied, verschiedene PSA-Werte oder T-Stadien, weitestgehend eliminiert werden konnten. Somit konnte ein valider Vergleich der Modalitäten erfolgen.

Die wichtigsten Studienergebnisse sind:

- Signifikanter Vorteil des Novalis-Systems gegenüber der Linac basierten IMRT hinsichtlich der urogenitalen Akuttoxizitäten (Novalis-System nur 1 Grad 3 NW, Tomotherapie und Linac jeweils 4 Grad 3 NW).
- Signifikanter Vorteil der Tomotherapie und des Novalis-Systems gegenüber der Linac basierten IMRT hinsichtlich der gastrointestinalen Akuttoxizitäten, (Novalis-System keine Grad 2 und keine Grad 3 NW, Tomotherapie keine Grad 3 NW).
- Rangfolge der Therapiesysteme nach den vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf die Rate der Akuttoxizitäten (von hoher nach niedriger Toxizität): Linac, Tomotherapie, Novalis.

Der Wilcoxon-Test zeigte eine signifikante Verbesserung der Akuttoxizitäten für das Novalis-System gegenüber dem Linac-System, sowohl bei den urogenitalen als auch den gastrointestinalen Nebenwirkungen während der Bestrahlungszeit von Woche 1 - 8. In diesem Zeitraum zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der Akuttoxizitäten beim Tomotherapie-System bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber dem Linac-System. Leider wies bei der 1. Nachsorge das Novalis-System 1 Grad 3 Nebenwirkung bei den urogenitalen Nebenwirkungen aus, somit keine signifikante Verbesserung. Hier zeigte aber die Tomotherapie eine signifikante Verbesserung bei den urogenitalen Nebenwirkungen im Vergleich zum Linac-System.

Insgesamt konnte in Bezug auf die Akuttoxizitäten eine deutliche Senkung der Nebenwirkungsrate bei den IGRT-Geräten (Novalis und Tomotherapie) gegenüber dem Nicht-IGRT-Gerät (Linac) beobachtet werden.

## **5.1 Literaturdaten**

Von neueren Geräten erwartet man zwangsläufig eine Verbesserung in puncto Leistung und Technik. Schon in der Vergangenheit zeigte sich, dass auf dem Gebiet der Tumorbestrahlung stetig Fortschritte erzielt wurden und die technische Entwicklung sehr schnell voran schreitet. Die Entwicklung hin zu höheren Dosen brachte bessere Ergebnisse bei der Behandlung, jedoch ging sie auch mit einer höheren Rate an Toxizitäten einher. In einer Literaturanalyse verschiedener Studien zeigten Budäus et al. [32] in einem Review von 1999 bis 2010 die Entwicklung der Bestrahlungstechniken und zeigten Unterschiede hinsichtlich der Akuttoxizitäten und der Spättoxizitäten auf. Leider erfolgte die Auswertung einiger Studien nach unterschiedlichen Bewertungskriterien und nicht nach CTCAE. Also sind diese Werte nicht genormt und leider nicht oder nur eingeschränkt zum Vergleich geeignet. Schon in früheren Studien wurden unterschiedliche Bestrahlungsmodalitäten verglichen, so zum Beispiel in der Studie von Zelefsky et al. [33], einer Studie aus dem Jahr 2002, mit 772 Studienpatienten. Verglichen wurden die übliche 3D konformale Bestrahlung (3DCRT) mit der IMRT Bestrahlung, was laut dem Autor keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Akuttoxizitäten zeigte, jedoch aber hinsichtlich der Spättoxizitäten deutliche Unterschiede aufwies. Für die Akuttoxizitäten der urogenitalen (UG) Nebenwirkungen nannte er: Grad 1: 169/772 (22%), Grad 2: 35/772 (4%), Grad 3: 0. Und für die gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen: Grad 1: 258/772 (38%), Grad 2: 217/772 (28%), Grad 3: 1 (0,1%).

In einer Studie aus dem Jahr 2011, auch von Zelefsky et al. [28], vergleicht der Autor 186 beziehungsweise 190 Patienten, die eine Bestrahlung in IMRT-Technik mit und ohne IGRT erhielten. Auch hier legte der Verfasser mehr Augenmerk auf die Spättoxizitäten, jedoch zeigte sich auch schon in den Akuttoxizitäten ein Unterschied der beiden Bestrahlungsmethoden, Er nennt für die Akuttoxizitäten mit IGRT für die urogenitalen Nebenwirkungen: Grad 1: 115/186 (62%), Grad 2: 34/186 (18%), Grad 3: 0/186, und für die gastrointestinalen Nebenwirkungen: Grad 1: 43/186 (23%), Grad 2: 2/186 (1%), Grad 3: 0/186.

Dem gegenüber stehen die Zahlen der Patienten ohne IGRT für die urogenitalen Nebenwirkungen: Grad 1: 66/190 (35%), Grad 2: 51/190 (27%), Grad 3: 0/190, und für die gastrointestinalen Nebenwirkungen: Grad 1: 32/190 (17%), Grad 2: 2/190 (1%), Grad 3: 1/190 (0,5%). Zwar wiesen die Patienten der Bestrahlung mit IGRT mehr Grad 1 Nebenwirkungen auf, als die ohne IGRT, jedoch deutlich weniger Grad 2 Nebenwirkungen und keine Grad 3 Nebenwirkungen. Eine weitere große Studie wurde von Kupelian et al. [34] veröffentlicht. Sie schloss 770 Patienten ein. Die Patienten wurden einer hypofraktionierten Bestrahlung in IMRT-Technik unterzogen, mit 2,5 Gy pro Sitzung, sowie einer Gesamtdosis von bis zu 70 Gy, allerdings ohne IGRT-Technik. Der Autor berichtet über folgende Werte an für die urogenitalen Nebenwirkungen: Grad 1: 48%, Grad 2: 18%, Grad 3: 1% und über folgende Werte an gastrointestinalen Nebenwirkungen: Grad 1: 40%, Grad 2: 9%. Es wurden keine Grad 3 Nebenwirkungen GI beobachtet. Außerdem wurden viele Studien zur Bestrahlung mit dem Tomotherapie-System veröffentlicht. So beschrieb Di Muzio et al. [35] die auftretenden Toxizitäten bei hypofraktionierter Bestrahlung mittels der Tomotherapie. Die Studie umfasste dabei sowohl low risk, intermediate, als auch high risk Patienten. Hier gab die Autorin folgende Werte an für die urogenitalen Nebenwirkungen: Grad 1: 21/60 (35%), Grad 2: 12/60 (20%), Grad 3: 2/60 (3%). Für die gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden folgende Werte angegeben: Grad 1: 18/60 (30%), Grad 2: 0/60, Grad 3: 0/60. Laut der Verfasserin spielte die Dosiserhöhung bei den high risk Patienten, was die Nebenwirkungen anging, kaum eine Rolle. Bei maximaler Dosis erfasste sie folgende Nebenwirkungsverteilungen, für die urogenitalen Akuttoxizitäten: Grad 1: 10/29 (34%), Grad 2: 5/29 (17%), Grad 3: 1/29 (3,5%); Für die gastrointestinalen Akuttoxizitäten: Grad 1: 10/29 (35%), Grad 2: 7/29 (24%), Grad 3: 0/29.

Eine andere Studie von Keiler et al. [36], in der 55 Patienten mit der Tomotherapie bestrahlt wurden, die Dosis betrug zwischen 79,2 und 82,8 Gy, berichtet über folgende Akuttoxizitätswerte, urogenital: Grad 1: 47%, Grad 2: 47%, Grad 3: 4%, sowie gastrointestinal: Grad 1: 64%, Grad 2: 25%, Grad 3: 0. Soete et al. [37] berichtet in einer Phase II Studie von 36 Patienten, die eine hypofraktionierte Bestrahlung mit 56 Gy und IMRT erhielten, über folgende urogenitale Nebenwirkungen: Grad 1: 75%, Grad 2: 44%, Grad 3: 0, und gastrointestinale Nebenwirkungen: Grad 1: 75%, Grad 2: 36%, Grad 3: 0.

Und Junius et al. [38] berichtet in seiner Studie, 38 Patienten mit hypofraktionierter Bestrahlung und IMRT, bei 66 Gy, über eine Verteilung der urogenitalen Akuttoxizitäten von: Grad 1: 63%, Grad 2: 26%, Grad 3: 0, sowie der gastrointestinalen Akuttoxizitäten von: Grad 1: 47%, Grad 2: 16%, Grad 3: 0.

Beachtenswert ist auch eine Arbeit von Alongi et al. [39] aus dem Jahr 2009, in der der Autor eine signifikante Verbesserung bei der Verringerung der Akuttoxizität bei der Bestrahlung von Patienten mit Zustand nach Prostatektomie unter Verwendung der IMRT-Technik im Vergleich zur herkömmlichen 3D konformalen Radiotherapie beschreibt. In die Studie wurden 172 Patienten eingeschlossen, 81 wurden via 3DCRT, 91 via IMRT bestrahlt, davon 54 mit einem Tomotherapie-System und 37 mit einem Linac-System. Der Verfasser nannte in seiner Arbeit leider nur Akuttoxizitäten  $\geq$  Grad 2. Er beschreibt eine urogenitale Akuttoxizität bei der 3DCRT von 12,3% gegenüber 6% bei der IMRT. Die gastrointestinalen Akuttoxizitäten unterteilte er in Toxizitäten im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, für die Akuttoxizitäten gab der Autor hier im unteren Gastrointestinaltrakt 8,6% gegenüber 3,2% und für den oberen Gastrointestinaltrakt 22,2% gegenüber 6,6% an, jeweils 3DCRT gegenüber IMRT. Diese Studie findet allerdings nicht Zugang in die Vergleichstabelle, da es sich um Patienten nach Prostatektomie handelt und nur höhergradige NW erwähnt wurden, jedoch ist die Studie beachtenswert und wegweisend für die Behandlung von Patienten mit Zustand nach Prostatektomie.

Studie	Urogenitale Nebenwirkungen			Gastrointestinale Nebenwirkungen		
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 1	Grad 2	Grad3
<b>aktuelle Studie</b>						
Novalis	9/25 36%	11/25 44%	1/25 4%	12/25 48%	0/25 0%	0/25 0%
Tomotherapie	8/25 32%	12/25 48%	4/25 16%	13/25 52%	2/25 8%	0/25 0%
Linac	14/34 41%	12/34 35%	4/34 12%	15/34 44%	3/34 9%	1/34 3%
<b>Di Muzio et al. [35]</b>						
Niedrigdosis	21/60 35%	12/60 20%	2/60 3%	18/60 30%	0/60 0%	0/60 0%
Hochdosis	10/29 34%	5/29 17%	1/29 3,5%	10/29 35%	7/29 24%	0/29 0%
<b>Keiler et al. [36]</b>	25/55 47%	25/55 47%	2/55 4%	35/55 64%	14/55 25%	0/55 0%
<b>Soete et al. [37]</b>	27/36 75%	16/36 44%	0/36 0%	27/36 75%	13/36 36%	0/36 0%
<b>Junius et al. [38]</b>	24/38 63%	10/38 26%	0/38 0%	18/38 47%	6/38 16%	0/38 0%
<b>Zelefsky et al. [33]</b>	169/772 22%	35/772 4%	0/772 0%	258/772 38%	217/772 28%	1/772 0,1%
<b>Kupelian et al. [34]</b>	370/770 48%	139/770 18%	8/770 1%	308/770 40%	70/770 9%	0/770 0%
<b>Zelefsky et al. [28]</b>						
IGRT	115/186 62%	34/186 18%	0/186 0%	43/186 23%	2/186 1%	0/186 0%
Non-IGRT	66/190 35%	51/190 27%	0/190 0%	32/190 17%	2/190 1%	1/190 0,5%

Tabelle 21: Vergleich der Akuttoxizitäten, eigene Daten vs. Literatur

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit bei Bestrahlungen mit dem Tomotherapie-System sind die Studien von Di Muzio et al. [35] und Keiler et al. [36] sehr interessant, da sie auch eine geringe Patientenzahl und ein fast ähnliches Ergebnis aufweisen. Auch die Studie von Zelefsky et al. [28] aus dem Jahr 2011 zeigt bessere Ergebnisse bei den Akuttoxizitäten bei Bestrahlung durch IGRT-Geräte gegenüber den Non-IGRT-Geräten. Bezüglich der Bestrahlung mittels des Brainlab Novalis-Systems war keine vergleichbare Studie in der Literatur zu finden. Umso erstaunlicher, da das Gerät in dieser Studie am besten abschneidet und mit Verwendung der IGRT sowohl bei den Akuttoxizitäten der urogenitalen NW als auch der gastrointestinalen NW signifikant besser abschneidet als bei Bestrahlung durch ein Gerät ohne IGRT. Möglicherweise wird diese Bestrahlungsmodalität, die am häufigsten für die stereotaktische Bestrahlung von Hirntumoren eingesetzt wird, nur selten zur Bestrahlung von Prostatakarzinomen verwendet, oder es wurden bisher noch keine Zahlen anderer Zentren diesbezüglich veröffentlicht. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit publizierten Daten von gastrointestinalen und urogenitalen Akuttoxizitäten von Patienten mit Prostatakarzinom durchaus vergleichbar. Es fällt aber auf, dass die Rate an Grad 3 urogenitalen Akutnebenwirkungen am Tomotherapie- und Linac-System sehr hoch sind (12% - 16% versus 0% - 4%). Die wahrscheinliche Ursache dieser Unterschiede liegt zum einen an den unterschiedlichen Bewertungssystemen zur Toxizitätsbeurteilung (CTCAE versus RTOG/EORTC), zum anderen wurden in der vorliegenden Arbeit sehr strenge Kriterien angesetzt und im Falle von mehreren passenden Match-Partnern, derjenige mit den höheren Akuttoxizitäten ausgewählt, um eine falsch günstige Darstellung der Ergebnisse zu verhindern. Andererseits sind die gastrointestinalen Toxizitäten mit 0% - 9% in der vorliegenden Arbeit gegenüber einigen Daten in der Literatur (1% - 36%) zum Teil deutlich günstiger. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist der Unterschied der Zielvolumina in den einzelnen Untersuchungen. Während in der vorliegenden Arbeit nur die Prostataregion als Zielgebiet definiert wurde, sind in anderen Arbeiten auch die Lymphabflusswege (z. B. Di Muzio et al.) behandelt worden, was den direkten Zusammenhang mit der gastrointestinal höheren Toxizität darstellt.

## **5.2 Beurteilung der eigenen Daten hinsichtlich möglicher Fehlerquellen und Problemen der Datenerfassung**

Der Vorteil von Matched-Pair-Analysen ist der Vergleich relativ homogener Gruppen durch Ausschalten diverser Störgrößen und eine hohe Aussagekraft je enger die Kriterien zur Paarbildung definiert werden. Jedoch zeigt sich hier auch ein Nachteil, denn je enger man die Kriterien für die Paarbildung steckt, umso schwerer wird es eine hohe Anzahl an möglichen Paaren zu bilden. Trotz der hohen Patientenzahlen der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin war es im Zeitraum von 2007-2011 nur möglich jeweils 25 Paare zu bilden, die die eng gesteckten Kriterien erfüllten. Leider finden solche geringeren Patientenzahlen meist weniger Beachtung als die Zahlen großer Studien mit mehreren hundert Patienten. Bezüglich möglicher Fehlerquellen stellen neben Übertragungsfehlern beim Sammeln der Daten meist fehlende oder ungenaue Angaben seitens der Patienten ein Problem dar. Manchmal waren die Angaben der Patienten nicht klar nach CTCAE 3.0 einzuordnen. Außerdem gibt es häufig Tabu-Themen, wie bei Libido oder erektiler Funktion, hier fehlten meist Angaben der Patienten. Auch aus dem Zeitraum der 1. Nachsorge fehlten Daten, da einige Patienten nicht zum Nachsorgetermin erschienen. Eine bessere, direktere Anbindung der Patienten wäre hier sicher hilfreich oder wünschenswert, ist aber nicht so einfach umzusetzen. Ein weiteres Problem stellte sich während der statistischen Aufarbeitung und Auswertung heraus. Was tun, wenn mehrere Matches möglich sind?! Und wie sollte man begründen, dass ein Patient jetzt besser geeignet sei, als die anderen möglichen Match-Partner. Eine Idee war, die Quersumme der aufgetretenen Nebenwirkungen zu bilden. Dies wurde jedoch wieder verworfen. Es wurde entschieden den Patienten mit den höchsten Akuttoxizitäten zur Paarbildung zu wählen, auch wenn dies vielleicht etwas schlechtere Ergebnisse liefert, wenn man den Vergleich mit anderen Studien anstellt. Die vorliegende Analyse untersucht die maximalen Akuttoxizitäten, die bei den jeweiligen Geräten auftreten können und trotz dieses Verfahrens bei der Paarbildung schneiden die IGRT-Systeme deutlich besser ab, als das nicht IGRT-fähige System.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 3 IMRT-fähige Bestrahlungsgeräte miteinander verglichen, in Bezug auf die bei der kurativen Bestrahlung eines Prostatakarzinoms auftretenden urogenitalen (UG) und gastrointestinalen (GI) Akuttoxizitäten. Zwei Geräte (Novalis-System und Tomotherapie-System) verfügten dabei über die Möglichkeit einer bildgeführten IMRT (IGRT) und ein Gerät (Linac-System) nicht. Die beiden IGRT-fähigen Geräte besaßen dabei unterschiedliche Modalitäten zur Bildgebung (Röntgen versus CT). Der Vergleich der IGRT-fähigen Systeme mit dem Nicht-IGRT-System erfolgte als Matched-Pair-Analyse. Es wurden je 25 Patienten der IGRT-Systeme mit passenden Patienten des Nicht-IGRT-Systems zur Paarbildung herangezogen. Hinsichtlich der Vergleichskriterien bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Datenerhebung erfolgte teils retrospektiv, teils prospektiv. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der gastrointestinalen und urogenitalen Akuttoxizitäten bei Patienten, die mit Bestrahlungsgeräten bildgeführter IMRT gegenüber dem IMRT-Gerät ohne Bildführung behandelt wurden. Das Novalis-System zeigte keine Grad 2 oder Grad 3 gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie eine signifikante Verbesserung sowohl bei den urogenitalen als auch den gastrointestinalen Akuttoxizitäten. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Untersuchung, welche dieses Ergebnis beschrieben hat. Auch das vielfach in Studien vorbeschriebene Tomotherapie-System zeigte eine signifikante Verbesserung der Akuttoxizitäten gegenüber dem nicht-IGRT-Linac-System, jedoch nur bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen, ohne Nachweis einer Grad 3 Nebenwirkung. Trotz der Möglichkeit der IMRT des Linac-Systems zeigte sich eine signifikant bessere Verträglichkeit der Radiatio bezüglich der Akuttoxizitäten, wenn man die IMRT durch eine IGRT ergänzt, wie bei den beiden anderen Geräten. Das Novalis-System schnitt bei den gastrointestinalen Akuttoxizitäten am besten ab, möglicherweise wird hier durch die Einbringung der Goldmarker eine genauere Lagerungskorrektur des Patienten erreicht. Neue Bestrahlungsmodalitäten, wie zum Beispiel die Bestrahlung mittels RapidArc-Technik, die es ermöglicht eine IMRT+IGRT mit Rotation des Bestrahlungsgerätes um den Patienten zu applizieren sind seit wenigen Jahren im Einsatz.

Erste Ergebnisse sind viel versprechend und es muss sich in zukünftigen Vergleichsstudien zeigen, ob eine weitere Senkung der Akuttoxizitäten durch Verwendung dieser neuen Techniken erreicht werden kann.

## 7. Literaturverzeichnis

1. RKI 2013 – Krebs in Deutschland 2009/2010. - <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs.html>
2. Boehmer D, Buchali A, Deger S, et al. Value of radiotherapy in urology. *Urologe A* 2000;39:120-125.
3. Epstein JL (1994) The prostate and seminal vesicals. In: Sternberg SS (ed) *Diagnostic surgical pathology*, vol 2 edn. Raven, New York, pp 1807-1853.
4. McNeal JE (1981) Normal and pathologic anatomy of the prostate. *Urol* 17 (Suppl): 11-16.
5. Voges GE (1992) Das klinisch organbegrenzte, radikal operierte Adenokarzinom der Prostata: Invasionscharakteristika, Prognosefaktoren, sowie ihr Einfluß auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Habilitationsschrift, Johannes Gutenberg Universität Mainz.
6. Helpap B., Bostwick DG., Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. *Virch Arch* (1995) 426: 425-434.
7. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J cell biochem* (1992) 16: 10-19.
8. Kastendieck H. Klinisches vs. Inzidentes Prostatakarzinom: pathomorphologische Aspekte zur Therapiegrundlage. Nagel R (Hrsg) *Konservative Therapie des Prostatakarzinoms*. Springer Verlag Berlin (1987): 1-19.
9. Mc Neal JE., Redwine EA., Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J surg pathol* (1988) 12: 897-906.
10. Bastacky SJ, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichale MJ, Epstein JI (1995) Pathological features of hereditary prostate cancer. *J. urol* 153: 987-992.
11. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50: 125-128.
12. Helpap B. Prognostic factors of prostatic carcinoma. *Pathologe* 1998;19:4252.
13. Bostwick DG (1997) Staging prostate cancer – 1997: current methods and limitations *Eur Urol* 32 (Suppl 3): 2-14.

14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer, Manual for Staging Cancer (ed 6). New York, NY, Springer, 2002, pp 337-346.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol. 2001 Dec;166(6):2185-8.
16. Yuan JJ., Coplen DE., Petros JA. (1992) Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum psa levels. J. urol 147 (3pt2): 810-810.
17. Wilbert DM. Die digital rektale Untersuchung als Screeninguntersuchung für das Prostatakarzinom. In: „Prostatakarzinom“, Herausgeber: Bichler KH., pmi Verlagsgruppe, Frankfurt am Main, 1996: 18-22.
18. Catalona WJ., Richie JP., Ahmann FR. (1994) Comparison of digital rectal examination and PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J. Urol (151 (5): 1283 – 1290.
19. Hinkelbein W., Miller K., Wiegel T. (Hrsg). Das Prostatakarzinom. Springer (Berlin, Heidelberg, New York) 1999, S. 63f.
20. Huck-Böni R., Boner J., Lutlof U. Contrast-enhanced endorectal coil MR in local staging of prostatic carcinoma. J comput assist tomogr. (1995) 19: 232-237.
21. Villers A, Pommier P, Bataillard A, Frevers B, Bachaud JM, Berger N, Bertrand AF, Bouvier R, Brune D, Daver A, Fontaine E, Haillot O, Lagrange JL, Molinie V, Muratet JP, Pabot du Chatelard P, Peneau M, Prapotnich D, Ravery V, Richaud P, Rossi D, Soulie M. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer. Br J Cancer, 2003; 89 (supplement 1): 50-58.
22. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. Urologe, 2003; 42: 1196-1202.
23. Ellis W., Brawer M. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J. urol (1995) 153: 1496-1498.
24. Leitlinie der Degro zur IMRT, 2005. - [http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/IMRT\\_Leitlinie.pdf](http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/IMRT_Leitlinie.pdf)
25. Potters L., Steinberg M., Wallner P., Hevez J: How one defines intensity-modulated radiation therapy. Int.J.Radiat Oncol Biol Phys 56 (2003) 609.

26. Xing L, Thorndyke B, Schreibmann E et al. Overview of imageguided radiation therapy. *Med Dosim* 2006; 31(2):91-112.
27. Schöenberg et al. (2011) Reduktion von Unsicherheiten und Optimierung in der Strahlenbehandlung von Lungentumoren mit Photonen und Protonen 2011-S13. Dissertation an der Fakultät für Physik der Universität Regensburg.
28. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Hunt M et al. Improved clinical outcomes with High-Dose Image Guides Radiotherapy compared with Non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. -, No. -, pp. 1-5.
29. Johansson J., Holmberg L., Johansson S. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective population-based study in Sweden. *JAMA* (1997) 277: 467-471.
30. Common Toxicity Criteria Reference Doc, <http://ctep.cancer.gov/forms/>
31. Aktuelle S3 Richtlinie zum Prostatakarzinom. - [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf)
32. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):112-27.
33. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
34. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, et al. Hypofractionated intensitymodulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1463-1468.
35. Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, Alongi F, Broggi S, Mangili P, Guazzoni G, Valdagni R, Calandrino R, Fazio F. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):392-8.
36. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol*. 2007 Aug;84(2):171-6.
37. Soete G, Arcangeli S, De Meerleer G, Landoni V, Fonteyne V, Arcangeli G, De Neve W, Storme G. Phase II study of a four-week hypofractionated external

beam radiotherapy regimen for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiother Oncol.* 2006 Jul;80(1):78-81.

38. Junius S, Haustermans K, Bussels B, Oyen R, Vanstraelen B, Depuydt T, Verstraete J, Joniau S, Van Poppel H. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiat Oncol.* 2007 Aug 8;2:29.

39. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna L, Cattaneo GM, Calandrino R, Di Muzio N. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):207-12.

## 8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Volker Budach für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité, Campus Virchowklinikum, anfertigen zu können. Außerdem danke ich von ganzem Herzen Herrn PD Dr. med. Dirk Böhmer, der mich oft unterstützte und mir immer viel Geduld und Verständnis entgegen brachte und ein guter Ansprechpartner und Ratgeber war. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Arndt Fishedick und Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Hinkelbein, die mein Interesse für dieses Fachgebiet der Medizin weckten. Ein besonderer Dank geht an Frau Vera Rauhut, ehemalige Koordinatorin für Studien der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité, Campus Virchowklinikum, die mich immer unterstützte und mich fleißig Akten aus dem Archiv und reichlich Kaffee versorgte und mir ihren Rechner zur Datenerfassung zur Verfügung stellte. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld mit mir, die Aufmunterungen, wenn es mal nur schleppend voran ging und entschuldige mich für die vielen verpassten Urlaube und die geringe Freizeit. Vor allem danke ich meiner Mutter, die immer für mich da war, ihr widme ich diese Arbeit.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andreas Mohr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Akuttoxizitäten von Patienten mit Prostatakarzinom bei definitiver Radiatio mit unterschiedlichen Strahlentherapieverfahren.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift