

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

DISSERTATION

Einfluss der Blasenfüllung auf die Ausbildung urogenitaler  
Akuttoxizität unter primärer hochdosierter intensitätsmodulierter  
Radiatio des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen  
Prostatakarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Theresa Kawgan-Kagan  
aus Zehdenick

Datum der Promotion: 12.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstrakt/Abstract</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1	Epidemiologie und Ätiologie . . . . .	3
2.2	Anatomie und Pathologie . . . . .	3
2.2.1	Staging . . . . .	4
2.3	Diagnostik . . . . .	5
2.3.1	Prostata-spezifisches Antigen . . . . .	6
2.3.2	Transrektaler Ultraschall . . . . .	6
2.3.3	Prostatabiopsie . . . . .	6
2.3.4	Weitere bildgebende Verfahren . . . . .	7
2.3.5	Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms . . . . .	7
2.4	Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms . . . . .	8
2.5	Akut- und Spättoxizität der Intensitätsmodulierten Radiotherapie . . . . .	9
2.6	Pathophysiologie der urogenitalen Akut- und Spättoxizität . . . . .	11
2.7	Blasenfüllung – Verlauf und Einfluss auf Organbeweglichkeit . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Methodik</b>	<b>14</b>
4.1	Datenerhebung und Einschlusskriterien . . . . .	14
4.2	Primäre Radiatio des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms an der Charité . . . . .	14
4.2.1	Bestrahlungsplanung . . . . .	15
4.2.2	Zielvolumenkonzepte . . . . .	16
4.2.3	Bestrahlung und Betreuung der Patienten . . . . .	18
4.2.4	Erhebung der Akuttoxizität . . . . .	19
4.3	Statistik . . . . .	20
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
5.1	Patientencharakteristika . . . . .	22
5.1.1	Datengüte . . . . .	22
5.2	Prätherapeutische Urogenitale Symptomatik . . . . .	25
5.3	Urogenitale Akuttoxizität . . . . .	25
5.4	Blasenvolumen <sub>CT</sub> und Blasenvolumen <sub>Th</sub> . . . . .	27
5.5	Blasenvolumen <sub>CT&amp;Th</sub> und urogenitale Akuttoxizität . . . . .	30
5.6	Sekundärergebnisse: DVH-Parameter . . . . .	35

<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>37</b>
6.1	Urogenitale Akuttoxizität . . . . .	38
6.2	Einfluss des Blasenvolumens auf die urogenitale Akuttoxizität . . . . .	39
6.2.1	Blasenvolumen <sub>CT</sub> und Blasenvolumen <sub>Th</sub> . . . . .	40
6.2.2	Blasenvolumen <sub>CT</sub> und urogenitale Akuttoxizität . . . . .	43
6.2.3	Blasenvolumina <sub>Th</sub> und urogenitale Akuttoxizität . . . . .	43
6.3	Einfluss der DVH-Parameter auf die Toxizitätsentwicklung . . . . .	45
6.4	Limitationen der vorliegenden Untersuchung und weitere Aussichten . . . . .	45
<b>7</b>	<b>Literatur</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>59</b>

## Tabellenverzeichnis

1	TNM-Klassifikation Prostatakarzinom . . . . .	5
2	Rezidivrisiko nach NCCN . . . . .	8
3	CTCAE Graduierung . . . . .	10
4	IMRT UG Akuttoxizität . . . . .	11
5	Toleranzdosen Harnblase . . . . .	11
6	Daten und Quellen . . . . .	15
7	OAR Dosislimitierungen . . . . .	17
8	Zielvolumenkonzepte . . . . .	17
9	Zielvolumengruppe 1 . . . . .	18
10	Zielvolumengruppe 2 . . . . .	18
11	Zielvolumengruppe 3 . . . . .	18
12	Zielvolumengruppe 4 . . . . .	18
13	CTCAE v3.0 Graduierung der UG Akuttoxizitäten . . . . .	19
14	Patientencharakteristika . . . . .	23
15	Fehlende Baseline-Parameter pro Patient . . . . .	23
16	Prätherapeutische UG Symptome . . . . .	25
17	UG Akuttoxizitäten gemäß CTCAE v3.0 . . . . .	25
18	Freiheit von UG Akuttoxizität . . . . .	26
19	ORs mit 95%-Konfidenzintervall für die Unterschreitung ( $\leq$ ) von Cut Off-Werten . . . . .	34
20	DVH-Parameter Harnblase . . . . .	36
21	Gegenüberstellung der akuten UG Gesamtoxizität des Charité-Kollektivs und den Angaben in der Literatur . . . . .	38

## Abbildungsverzeichnis

1	Patientenlagerung . . . . .	16
2	SIB . . . . .	17
3	Blasenvolumina $T_h$ NA pro Patient . . . . .	24
4	Blasenvolumina $T_h$ NA pro Woche . . . . .	24
5	Freiheit von UG Akuttoxizität . . . . .	26
6	Prävalenz der UG Gesamtakuttoxizität . . . . .	27
7	Boxplots der kumulativen Mediane der Blasenvolumina $T_h$ an d40 . . . . .	28
8	Scatterplot Interquartilenabstand des Blasenvolumens $T_h$ gegen Blasenvolumen $CT$ . . . . .	29
9	Kumulative Mediane der Blasenvolumina $T_h$ gruppiert nach Blasenvolumen $CT$ . . . . .	29
10	Kumulative Mediane der Blasenvolumina $T_h$ gruppiert nach UG Akuttoxizität . . . . .	30
11	Mediane der Blasenvolumina $T_h$ gruppiert nach UG Akuttoxizität . . . . .	31
12	Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$ vom Blasenvolumen $CT$ . . . . .	32
13	Abweichung des täglichen medianen Blasenvolumens $T_h$ vom Blasenvolumen $CT$ . . . . .	32
14	Box Plots kumulatives medianes Blasenvolumen $T_h$ und Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$ (jeweils d1–10) . . . . .	33
15	OR für die Unterschreitung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$ an d10 . . . . .	34
16	OR für die Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$ an d10 vom jeweiligen Blasenvolumen $CT$ . . . . .	35

## Abkürzungsverzeichnis

**3DCRT** 3D Conformal Radiation Therapy

**95 %-KI** 95 %-Konfidenzintervall

**bPFS** biochemical Progressionfree Survival

**bzw.** beziehungsweise

**CT** Computertomographie

**CTC** Common Toxicity Criteria

**CTCAE** Common Terminology Criteria of Adverse Events

**CTV** Clinical Target Volume

**DVH** Dosis-Volumen-Histogramm

**DRU** digital-rektale Untersuchung

**EBRT** external Beam Radiation Therapy

**GI** gastrointestinal

**GS** Gleason Score

**IGRT** Image Guided Radiation Therapy

**IPSS** International Prostate Symptome Score

**IMRT** intensitätsmodulierte Radiotherapie

**MRT** Magnetresonanztomographie

**MW** Mittelwert

**NA** Not Available

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network

**OAR** Organ at Risk

**OR** Odds Ratio

**PET-CT** kombinierte Positronenemissionstomographie Computertomographie

**PSA** prostataspezifisches Antigen

**PTV** Planning Target Volume

**RP** radikale Prostatektomie

**RTOG** Radiation Therapy Oncology Group

**SD** Standard Deviation

**SIB** Simultaneous Integrated Boost

**TRUS** transrektaler Ultraschall

**TURB** transurethrale Resektion der Blase

**TURP** transurethrale Resektion der Prostata

**UG** urogenital

**UICC** Union internationale contre le cancer

z. B. zum Beispiel

## 1

**Abstrakt**

**Einleitung:** Die primäre hochdosierte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms stellt eine onkologisch gleichwertige Therapiealternative zur radiaklen Prostatektomie dar, mit insgesamt günstigem Nebenwirkungsprofil. Inwiefern die Blasenfüllung während der Bestrahlungstherapie Einfluss auf die Entwicklung von urogenitaler (UG) Akuttoxizität hat, ist bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Blasenfüllung während jeder Fraktion der primären Bestrahlungsbehandlung des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mittels Hochdosis-IMRT einen Einfluss auf die Ausbildung von UG Akuttoxizitäten hat.

**Methodik:** Untersucht wurden 193 Patienten die zwischen 2002 und 2010 mittels primärer Hochdosis-IMRT mit einer medianen Gesamtdosis von 80 Gy im klinischen Zielvolumen (clinical target volume CTV) (72–84 Gy) an einem lokalisierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom in der Charité behandelt wurden. Nach jeder Fraktion wurde prospektiv das Miktionsvolumen, einmal pro Woche die UG Akutnebenwirkungen erhoben (CTCAE v3.0). Für die statistische Auswertung wurde das Patientenkollektiv anhand der maximalen UG Akuttoxizität in zwei Gruppen unterteilt (Gruppe A  $\leq 1^\circ$ , Gruppe B  $\geq 2^\circ$ ). Die Blasenvolumina im Planungs-CT ( $CT$ ) der Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test, Assoziationen zwischen Blasenvolumina unter Therapie ( $T_h$ ) (ersten 10 Fraktionen und auch deren Abweichung vom Blasenvolumen $_{CT}$ ) und UG Akuttoxizität mittels  $\chi^2$ -Test und Fisher-Test untersucht und es wurden Odds Ratios (OR) berechnet.

**Ergebnisse:** Die UG Gesamtakuttoxizität  $0^\circ$ ,  $1^\circ$ ,  $2^\circ$ ,  $3^\circ$  und  $\geq 4^\circ$  betrug jeweils 8,8 %, 44,6 %, 38,9 %, 7,8 % und 0 %. Das mediane Blasenvolumen $_{CT}$  der Gesamtstichprobe lag bei 277,7 mL, Gruppe A 284,8 mL, Gruppe B 264,4 mL ( $p = 0,53$ ). Das mediane Blasenvolumen $_{T_h}$  der ersten 10 Fraktionen lag für die Gruppen A und B jeweils bei 300 mL und 232,5 mL ( $p = 0,0018$ , OR 2,02 für medianes Volumen unter 290 mL). Mediane Abweichungen vom Blasenvolumen $_{CT}$  jeweils für die Gruppen A und B 21,5 mL und -20,3 mL ( $p = 0,0245$ , OR 2,03 für mediane Abweichung Richtung leere Blase von mehr als  $-40$  mL).

**Schlussfolgerung:** Die Blasenvolumina $_{CT}$  weisen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Sowohl die medianen Blasenvolumina $_{T_h}$  der ersten 10 Fraktionen als auch deren Abweichung vom Blasenvolumen $_{CT}$  zeigen zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede. So weist die Gruppe B (UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ ) gegenüber Gruppe A niedrigere Volumina unter Therapie und größere Abweichungen Richtung geringerer Blasenfüllung auf. Beide Parameter sind mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von klinisch relevanter UG Akuttoxizität assoziiert.

## Abstract

**Introduction:** Primary high-dose intensity modulated radiotherapy (IMRT) in localized and locally advanced prostatic cancer is an alternative to radical prostatectomy with comparable oncological results and low toxicity. The role of bladder filling during the course of radiotherapy in the development of genito-urinary (GU) acute toxicity has not been addressed. This study investigates the influence of bladder filling during each fraction of primary high-dose IMRT of the localized and locally advanced prostatic cancer on the development of GU acute toxicity.

**Methods:** 193 patients with localized and locally advanced prostatic cancer treated between 2002 and 2010 at the Charité with primary high-dose IMRT and a median dose to the clinical target volume (CTV) of 80 Gy (72–84 Gy) were investigated. After each fraction the micturated volume was measured prospectively. Once a week acute toxicity was documented (CTCAE v3.0). For statistical evaluation the sample was divided according to maximum GU acute toxicity (group A  $\leq 1^\circ$ , group B  $\geq 2^\circ$ ). The bladder volumes in planning CT ( $V_{CT}$ ) for each group were compared using Wilcoxon-test.  $\chi^2$ -test and Fisher-test were used for evaluation of association between median bladder volume during first 10 fractions of radiotherapy ( $V_{Th}$ ) and their deviation from bladder volume  $V_{CT}$  and Odds Ratios (OR) were calculated.

**Results:** GU acute toxicity  $0^\circ$ ,  $1^\circ$ ,  $2^\circ$ ,  $3^\circ$  and  $\geq 4^\circ$  was 8.8 %, 44.6 %, 38.9 %, 7.8 % and 0 % respectively. The median bladder volume  $V_{CT}$  of the whole sample was 277.7 mL, group A 284.8 mL, group B 264.4 mL ( $p = 0.53$ ). The median bladder volume  $V_{Th}$  of first 10 fractions were 300 mL and 232.5 mL for group A and B respectively ( $p = 0.0018$ , OR 2.02 for median volume below 290 mL). Median deviation from bladder volume  $V_{CT}$  for group A and B were 21.5 mL and -20.3 mL respectively ( $p = 0.0245$ , OR 2.03 for median deviation from bladder volumes  $V_{CT}$  to less filled bladders -40 mL).

**Conclusion:** There is no significant difference between bladder volumes  $V_{CT}$  of the two groups. The median bladder volume  $V_{Th}$  of the first 10 fractions and their deviation from bladder volume  $V_{CT}$  were both statistically significant different between the groups. Group B with the GU acute toxicity  $\geq 2^\circ$  showed smaller bladder volumes and the deviation to less filled bladders compared to the bladder volume  $V_{CT}$  was bigger. Both parameters are associated with an increased risk of developing clinically relevant acute GU toxicity.



## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Nach Erhebungen des Robert Koch Institutes für das Jahr 2008 ist das Prostatakarzinom in Deutschland mit 25,7 % der Krebserkrankungen das häufigste Karzinom und die dritthäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache des Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 70 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom kaum auf. Die Neuerkrankungen lagen bei 63400. Seit 1999 ist die Zahl der Neuerkrankungen um 50 % gestiegen, die Sterberate ist seit 2003 leicht rückläufig. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 92 %. Seit der Einführung des prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Tests erfolgt die Diagnosestellung früher und es ist eine Verschiebung hin zu früheren Stadien zu verzeichnen. So beträgt der Anteil von T1- und T2-Tumoren gemeinsam 76 %, T4 dagegen nur 3 % [1].

Welche Ursachen zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen, ist derzeit noch weitgehend ungeklärt. Es wird vermutet, dass dem Prostatakarzinom ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde liegt. Als Risikofaktoren stehen genetische, ethnische und diätetische Faktoren in der Diskussion. Als Hauptrisikofaktor kann das Alter angesehen werden, das positiv mit der Inzidenz des Prostatakarzinoms assoziiert ist [2]. Interethnisch bestehen unterschiedliche Inzidenzraten, so weisen afroamerikanischer gegenüber asiatischen Männern etwa 30-mal höhere Erkrankungsraten auf [2]. Bei Einwanderern aus Regionen mit niedrigen Erkrankungsraten in jene mit hohen steigt die Inzidenz. Möglicherweise spielen hier diätetische Einflüsse eine Rolle, wie z. B. die Zufuhr hoher Mengen gesättigter Fettsäuren [3]. Bezüglich positiver Einflüsse bestimmter Nahrungsmittel und Diäten sind die Ergebnisse einzelner Studien widersprüchlich. Der Verzehr von Hülsenfrüchten, insbesondere Soya, scheint jedoch protektive Auswirkungen auf die Ausbildung eines Prostatakarzinoms zu haben [4]. Familiäre Häufungen und das Auftreten bei jungen Patienten mit einem Alter  $\leq 55$  Jahren weisen auf genetische Faktoren hin. So konnten beispielsweise Allelverluste und Genloci auf verschiedenen Chromosomen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom assoziiert sind [5, 6]. Für das Auftreten im jungen Patientenalter bei familiärer Häufung scheint ein autosomal dominanter Erbgang vorzuliegen, der bei älteren Patienten jedoch keine Rolle spielt [7].

### 2.2 Anatomie und Pathologie

Die Prostata ist eine etwa kastaniengroße und circa 20 g schwere exokrine Drüse im kleinen Becken, dorsal der Symphyse. Kranial liegt ihr der Harnblasenhals an, der trichterförmig etwas in die Prostata hinein ragt. Durch die Prostata hindurch führt der intraprostatiche Anteil der Harnröhre. Der Apex reicht bis an das Diaphragma urogenitale und dicht an den Bulbus penis. Dorsal liegt der Prostata das Rektum an. Umgeben ist sie allseits von einer viszeralen Faszie, die dorsal gemeinsam mit der perirektalen und perivesikulären Faszie die Fascia retroprostatica (Denonvilliers-Faszie) bildet, die ein Barriere für die Invasion eines Prostatakarzinoms in das Rektum darstellt.

Dorsal und kranial der Prostata befinden sich die Samenbläschen. Ihre Ausführungsgänge münden in die paarigen Ductus deferentes, die nun als Ductus ejaculatorii innerhalb der Prostata zum Colliculus seminalis laufen und hier in die Urethra münden. Gefäße und Nerven verlaufen in enger Lagebeziehung zur Prostata als neurovaskuläre Bündel.

Klinisch wird die Prostata in Hinterlappen, rechter und linker Seitenlappen und Vorderlappen unterteilt. Nach embryologischen und pathologischen Gesichtspunkten lässt sich die Prostata in zentrale Zone, fibromuskuläre Stromazone, Transitionalzone und periphere Zone gliedern [8]. Die meisten Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, nachgeordnet in der Transitionalzone und selten in der zentralen Zone [9].

Die histologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der Gewebearchitektur. 95 % der Prostatakarzinome sind azinäre Adenokarzinome, zu je 50 % uniform und pluriform. Sie infiltrieren häufig in die perineuralen Spalträume, Gefäßnervenbündel oder Lymphgefäße und rufen keine entzündliche Begleitreaktion im Stroma hervor. Die restlichen 5 % machen ungewöhnliche und seltene Tumoren aus.

Das hauptsächlich vorkommende azinäre Adenokarzinom weist eine große Heterogenität bezüglich struktureller und zytologischer Merkmale auf, die sich auch in unterschiedlichem biologischem Verhalten zeigen und damit prognoserelevant sind. International hat sich das Grading nach Gleason durchgesetzt, das ausschließlich das histologische Wachstumsmuster berücksichtigt, welches in Gleason Grad 1, sehr gut differenziert, bis Gleason Grad 5, sehr niedrig differenziert, unterschieden wird. Die Summe der beiden führenden Wachstumsmuster bildet den Gleason Score (GS). Das häufiger auftretende (prädominante) Muster wird dabei in der Formel als erstes aufgeführt [10]. Der GS 7 wird zusätzlich in 7a und 7b unterteilt, wobei 7b eine schlechtere Prognose aufweist [11]. Mit steigendem GS nehmen Wachstumsgeschwindigkeit und Wahrscheinlichkeit einer bereits erfolgten Kapselüberschreitung zu [11, 12]. Als weiterer Prognoseparameter hat sich der tertiäre Gleason-Wert herausgestellt, dabei ist ein kleiner aber höhergradiger Anteil prognostisch führend [13, 14].

### 2.2.1 Staging

Beim Staging nach dem TNM-System der Union internationale contre le cancer (UICC) werden drei Parameter beurteilt: Die lokale Tumorausdehnung (T = Tumor), der Status der regionären Lymphknoten (N = Nodus) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M = Metastasen). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.

Die lymphogene Metastasierung läuft primär über die obturatorischen und iliacal-internen Lymphknoten. Später können extrapelvine und retroperitoneale Lymphknoten befallen sein, diese gelten dann als Fernmetastasen (M1a). Die hämatogene Metastasierung führt in erster Linie zu einem Befall des Skelettsystems. Dabei ist die Lendenwirbelsäule am häufigsten betroffen, gefolgt von den Oberschenkelknochen, der Brustwirbelsäule und den Rippen. Knochenmetastasen (M1b) des Prostatakarzinoms sind überwiegend osteoplastisch oder gemischtförmig. Organmetastasen (M1c) treten nachgeordnet auf und befallen dann vorwiegend Leber und Lunge. Aufgrund der zum Teil

langen Überlebenszeiten kommen auch selten Hirnmetastasen vor.

TNM	Beschreibung
T0	kein Hinweis auf Primärtumor
T1	klinisch inapparent, nicht palpabel, nicht durch Bildgebung detektierbar
T1a	inzidenteller Tumor: histologisch in $\leq 5\%$ des Resektionsgewebes
T1b	inzidenteller Tumor: histologisch in $> 5\%$ des Resektionsgewebes
T1c	gesichert durch Nadelbiopsie bei suspektem PSA
T2	Tumor beschränkt auf Prostata
T2a	Befall $\leq 50\%$ eines Seitenlappens
T2b	Befall $> 50\%$ eines Seitenlappens
T2c	Befall beider Lappen
T3	Kapsel überschritten
T3a	extrakapsulärer Tumor
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor ist fixiert, oder infiltriert benachbarte Strukturen
N0	kein Befall regionärer Lymphknoten
N1	Befall regionärer Lymphknoten
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestationen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC Version 7 von 2009 [15]

## 2.3 Diagnostik

Das Ziel von Früherkennungsuntersuchungen bzw. Screening ist die Detektion von organbegrenzten, also potentiell kurablen Tumoren. In Deutschland gibt es kein Programm zum flächendeckenden Screening der männlichen Bevölkerung auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Dies scheint auch wenig sinnvoll, da ein lebensverlängernder Einfluß durch das PSA-Screening bisher nicht sicher belegt ist. In der kontrollierten, randomisierten ERSPC-Studie wurden Männer in einen Screening- oder non-Screening-Arm randomisiert. Gegenüber der non-Screening-Gruppe wies die Screening-Gruppe eine um 20 % gesenkte prostataspezifische Mortalität auf [16], was einer Senkung des Risikos an einem Prostatakarzinom zu versterben von 3 % auf 2,4 % entspricht [17]. In der zweiarmigen randomisierten PLCO-Studie zum Einfluss des Screenings auf die Sterblichkeit des Prostatakarzinoms konnte zum Zeitpunkt der 13-Jahre-Nachsorge kein signifikanter Einfluss des Screenings nachgewiesen werden [18].

Nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 2 wird die Früherkennungsuntersuchung zur Detektion von organbegrenzten, also potenziell heilbaren, Prostatakarzinomen für Männer mit einer Mindestlebenserwartung von 10–15 Jahren empfohlen und umfasst eine digital-rektale Untersuchung (DRU) in Kombination mit einem PSA-Test, wobei dem Patienten die Konsequenzen einer PSA-Untersuchung vorher klar erläutert werden sollten [17].

Bei der DRU kann die Größe, die Konsistenz und die Abgrenzbarkeit der Prostata und die

Verschieblichkeit der Rektalschleimhaut beurteilt werden. Bei vorhandener Induration wird deren Größe, Form und Lage innerhalb der Prostata erfasst. In einer Meta-Analyse wird eine Sensitivität von 53,2 % [49,0–69,2 %], eine Spezifität von 83,6 % [18,0–99,5 %] und positiver Prädiktionswert von nur 17,8 % [5,0–33,1 %] ermittelt [19].

### 2.3.1 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine serinspezifische Protease, die fast ausschließlich von Epithelzellen der Prostata unter Androgeneinfluß gebildet wird und in hohen Konzentrationen im Seminalplasma vorkommt, wo es lytische Aktivität zeigt. Im Blut ist es in freier (fPSA) und gebundener Form nachweisbar (komplexiert an  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin und  $\beta_2$ -Makroglobulin). Es ist ein organspezifischer Marker, der sowohl bei benignen, wie bei malignen Erkrankungen der Prostata erhöht sein kann. Die Sensitivität des PSA-Tests zur Detektion eines Prostatakarzinoms beträgt nach einer Meta-Analyse 72,1 % [66,7–100 %], die Spezifität 93,2 % [63,1–100 %] und der positive Prädiktivwert 21,5 % [17,0–57,0 %] [19]. Die Messung des PSA-Wertes wird zum Screening, zur Abschätzung der Tumormast und zur Verlaufskontrolle nach Prostatakarzinomtherapie eingesetzt.

Seit der Einführung des PSA als Parameter zur Früherkennung ist ein Inzidenzanstieg und ein Stadien-Shift hin zu niederen Stadien des Prostatakarzinoms bei nahezu unveränderter Mortalität zu verzeichnen [1].

### 2.3.2 Transrektaler Ultraschall

Beim transrektalen Ultraschall (TRUS) werden biplanare Sonden mit Frequenzen von 5–7 MHz verwendet, die eine hohe Auflösung gewährleisten. Es können Größe, Form und Lage der Prostata, deren zonaler Aufbau, Echoinhomogenitäten, die Kapsel und angrenzende Strukturen (Samenblasen, Rektumschleimhaut, neurovaskuläre Bündel) beurteilt werden. Im TRUS sind die meisten Prostatakarzinome als echoarme Areale darstellbar [20]. Der Ort der Läsion, ihre Form, Kontur, Vaskularisierung und das Vaskularisierungsmuster stellen signifikante Indikatoren für die Anwesenheit eines Prostatakarzinoms dar [21]. Aufgrund einer hohen Rate an Über- und Unterstaging von 32 % und 37 % ist die Ultraschalluntersuchung zur Stadieneinteilung ungeeignet [22].

### 2.3.3 Prostatabiopsie

Wenn sich ein Verdacht auf Prostatakarzinom ergibt, muss die Diagnose histologisch gesichert werden. Nach der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom soll die histologische Sicherung unter TRUS-Kontrolle, Antibiotikaschutz und Lokalanästhesie als Stanzbiopsie mit der Gewinnung von 10–12 Gewebezyllindern durchgeführt werden [23, 24, 25, 26, 27]. Nach negativen Biopsien kann die Detektionsrate durch Echtzeit-MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie erhöht werden [28].

### 2.3.4 Weitere bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll nach S3-Leitlinie Prostatakarzinom eine DRU, gegebenenfalls ergänzt durch eine TRUS-Untersuchung, durchgeführt werden. Bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium oder nach negativer Biopsie kann zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik eine MRT mit endorektaler Spule eingesetzt werden [29]. Die CT spielt aufgrund des geringen Weichteilkontrastes weder in der Primärdiagnostik [30] noch für das Staging organbegrenzter Prostatakarzinome eine wesentliche Rolle [31]. Die Wertigkeit der PET-CT wird kontrovers diskutiert. So kann das Cholin-PET-CT bei der Diagnostik eines Prostatakarzinoms hilfreich sein, um Fernmetastasierung auszuschließen, zeigt bezüglich der Kapselpenetration aber eine niedrige Sensitivität [32, 33].

Für die Erfassung des Nodalstatus sind weder CT noch MRT geeignet, da die Malignitätsbeurteilung vornehmlich anhand der Lymphknotengröße erfolgt. Beide Verfahren weisen jeweils eine Sensitivität von 40 % und Spezifität von 80 % bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen auf [34]. Das Cholin-PET-CT kann derzeit noch nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden. In der Literatur schwanken die Angaben zur Sensitivität zwischen 0–100 % und zur Spezifität zwischen 95–100 %, der positive Vorhersagewert liegt zwischen 75–90 % [31]. In der S-3-Leitlinie Prostatakarzinom wird vor Therapieentscheidung bei Prostatakarzinom mit  $GS \geq 8$  oder cT3/4 eine MRT oder CT des Beckens zur Erfassung des Lymphknotenstatus empfohlen [17].

Da die Skelettszintigraphie nicht spezifisch Tumorzellen, sondern osteoblastische Aktivität anzeigt, müssen suspekte Befunde durch weitere Bildgebung abgeklärt werden [35, 36]. Der MRT kommt dabei eine besondere Rolle zu, da sie Knochenläsionen bereits darstellen kann, bevor Knochenarrosionen im konventionellem Röntgen oder CT darstellbar sind [31]. Nach der S-3-Leitlinie Prostatakarzinom sollte eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden, wenn ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom vorliegt und ein PSA-Wert  $> 10$  ng/mL oder ein  $GS \geq 8$  oder ein cT3/4-Stadium oder Knochenschmerzen [17].

### 2.3.5 Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms

Mit Hilfe der sogenannten „Partin-Tafeln“ lässt sich aus dem cT-Stadium, dem GS und dem PSA das pathologische T-Stadium und Lymphknotenmetastasierung abschätzen. Dabei kann als allgemein festgehalten werden, dass mit höherer cT-Kategorie, höherem PSA-Wert und höherem GS die Wahrscheinlichkeit für Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasierung steigt [37, 38].

D'Amico et al. [39] untersuchten in einer Kohortenstudie den Einfluss des T-Stadiums, des PSA-Wertes und des GS auf die Kontrollraten für das biochemical Progressionfree Survival (bPFS) für unterschiedliche Therapiemodalitäten und definierte drei Risikogruppen. Innerhalb der drei Risikogruppen besteht zwischen Radiotherapie und radikale Prostatektomie (RP) kein statistisch signifikanter Unterschied [39]. Im Update von 2002 wurde zur weiteren Differenzierung die Tumormasse in den Stanzzyllindern berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten der niedrigen und

mittleren Risikogruppe mit geringer Tumorlast von der RP profitieren, während bei hoher Tumorlast keine signifikanten Unterschiede zwischen RP und Radiatio in Bezug auf das bPFS bestehen [40]. Eine in der klinischen Praxis häufig genutzte Risikostratifizierung für das Auftreten eines Rezidivs ist die des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Tabelle 2) [41].

Rezidivrisiko	T	GS	PSA ng/mL
niedrig*	T1–2a	≤ 6	≤ 10
intermediär**	T2b–c	7	10–20
hoch**	T3	8–10	>20
sehr hoch	T3b/4		

Tabelle 2: Rezidivrisiko nach NCCN [41] (modifiziert). \* alle Kriterien müssen zutreffen, \*\* mindestens ein Kriterium muss zutreffen.

## 2.4 Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Im Stadium des lokal begrenzten Prostatakarzinoms cT1–3 stehen als kurativ intendierte Therapieformen die RP mit gegebenenfalls anschließender Radiatio (in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und Risikoprofil) oder die primäre Radiatio zur Verfügung, gegebenenfalls in Kombination mit einer antiandrogenen Therapie. Die Entscheidung für eine operative oder konservative Herangehensweise hängt von den Komorbiditäten, der Lebenserwartung und Wünschen des Patienten ab. Gemäß der deutschen S-3-Leitlinie Prostatakarzinom sind die Patienten über die lokalen Therapieoptionen in kurativer Intention, der Active-Surveillance und palliative Therapien aufzuklären. Dabei ist bei den kurativen Therapieverfahren auf die jeweiligen unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen sowie auf Risiken der Active-Surveillance-Strategie einzugehen. Im Idealfall findet die Aufklärung sowohl durch einen Urologen als auch durch einen Strahlentherapeuten statt [17].

Bill-Axelsson et al. [42] zeigten in einer randomisierten Studie mit 695 Patienten, dass die RP gegenüber der Watchful-Waiting-Strategie bei lokalisiertem Prostatakarzinom in Bezug auf das prostatakarzinomspezifische und Gesamtüberleben sowie das Risiko für distante Metastasierung und lokale Progression signifikant überlegen ist [42].

Widmark et al. [43] verglichen in einer randomisierten Studie mit 875 analysierbaren Patienten die alleinige endokrine Therapie gegen die Kombination mit zusätzlicher Radiatio der Prostata bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und konnten eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen. Sowohl krebsspezifisches Überleben, Gesamtüberleben als auch das Risiko für PSA-Rezidiv konnte im Kombinationsarm signifikant verbessert werden. Allerdings zeigte sich mit Radiatio auch ein signifikant erhöhtes Risiko für urogenital (UG)-Nebenwirkungen. Das gastrointestinale (GI) Nebenwirkungsprofil war in beiden Armen gleich [43].

Hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse, im Sinne des bPFS, können bei kurativer Intention sowohl die radikale Prostatektomie als auch die primäre Hochdosis-IMRT mit mehr als 72 Gy als gleichwertig erachtet werden [44, 45].

Für die Durchführung einer normofraktionierten external Beam Radiation Therapy (EBRT) stehen die 3D Conformal Radiation Therapy (3DCRT) und die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) zur Verfügung. Die Behandlung erstreckt sich über etwa acht Wochen, es werden Einzeldosen im Bereich von 2 Gy einmal am Tag und fünfmal pro Woche appliziert. Gegenüber der 3DCRT lassen sich mit der IMRT komplexe Dosisverläufe realisieren, so dass auch Risikostrukturen in Konkavitäten erfolgreich geschont werden können. Die Dosisapplikation ist aufgrund der komplizierteren Technik bei der IMRT zwar langsamer als bei der 3DCRT, dafür besteht aber die Möglichkeit der besseren Normalgewebsschonung und damit der weiteren Dosisescalation.

Für die Realisation der Dosisescalation stehen verschiedene Boost-Konzepte zur Verfügung. Ein Boost ist eine Dosisanhebung in einem Teilvolumen eines größeren zu behandelnden Volumens. Der sequentielle Boost wird im Sinne einer shrinking field-Technik durchgeführt, dabei wird erst eine Bestrahlungsserie für das größere Volumen appliziert, nachfolgend auf das Boost-Volumen verkleinert und bis zur Enddosis bestrahlt. Beim Simultaneous Integrated Boost (SIB) werden während einer Fraktion zwei unterschiedliche Dosisstufen appliziert, das heißt, dass ein Subvolumen mit einer höheren Einzeldosis bestrahlt wird als das umschließende größere Volumen. Ein SIB ist sowohl in 3DCRT als auch in IMRT durchführbar, wobei die IMRT aufgrund der oben genannten Vorteile wesentlich mehr Freiheiten bietet.

Die Begründung zur Dosisescalation liegt in der Dosisabhängigkeit der Tumorkontrolle. So steigt mit höherer Dosis das bPFS [46, 47]. Insbesondere Patienten mit einem initialen PSA von  $> 10$  ng/mL profitieren von der Dosisescalation [48].

Eine weitere Verbesserung in Bezug auf lokale Kontrolle und Toxizitätsprofil scheint mit der markergestützten Image Guided Radiation Therapy (IGRT) erreichbar zu sein [49]. Bei dieser Methode werden Goldfäden in die Prostata eingebracht, die als radioopake Marker in den Verifikationsaufnahmen zur Lagekorrektur genutzt werden können. Dadurch ist es möglich, Sicherheits-säume zu reduzieren und die Normalgewebsbelastung zu senken.

### 2.5 Akut- und Spättoxizität der Intensitätsmodulierten Radiotherapie

Die Dosisescalation der Radiotherapie des Prostatakarzinoms hat neben einer Verbesserung des bPFS auch ein vermehrtes Risiko für Toxizität an Normalgeweben und Risikoorganen (Organ at Risk (OAR)) zur Folge. Die Nebenreaktionen an Rektum und Harnblase sind dosislimitierend. Es konnte eine Dosisabhängigkeit für die Entwicklung von Symptomen gezeigt werden, so steigt unter 3DCRT ab einer Dosis von 75,6 Gy das Risiko für rektale Toxizität drastisch an [50]. Pollack et al. zeigte in einer randomisierten Phase III-Studie, in der 70 Gy versus 78 Gy mit 3DCRT appliziert wurden, dass im Hochdosisarm signifikant häufiger  $\geq 2^\circ$  Rektumnebenwirkungen nach sechs

Jahren auftraten und dass diese Nebenwirkung signifikant mit dem Anteil des bestrahlten Rektumvolumens korrelierte, das mehr als 70 Gy erhielt. Die Spätmorbidität an der Harnblase war jedoch in beiden Gruppen gleich [48]. Mit der IMRT lässt sich selbst bei Dosisescalation eine Verbesserung der Rektumschonung erreichen, beim Risiko von UG Nebenwirkungen zeigt diese Technik keine Verbesserung [51]. Jedoch scheint die markergestützte IGRT in IMRT die UG Toxizität zu verringern, während die rektale Toxizität unverändert niedrig bleibt [49].

Radiogene Toxizitäten werden in *akut* und *spät*, bzw. *chronisch*, unterschieden. Die Grenze ist der 90. Tag nach Bestrahlungsende, bzw. Bestrahlungsbeginn (abhängig vom Autor). Das Risiko für die Ausbildung von Spättoxizitäten ist mit dem Auftreten und Schweregrad von Akuttoxizitäten assoziiert [50, 52, 53]. Zusammenhänge zwischen der Ausbildung von akuten und chronischen Nebenwirkungen und dem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) der Harnblase sind wenig untersucht und die Ergebnisse widersprüchlich. Hochdosisareale und Hotspots an der Harnblase mit mehr als 78 Gy sind prädiktiv für UG Spätmorbiditäten [54, 55].

Für die Erfassung und Dokumentation der Toxizitäten stehen zum Beispiel die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), aktuell in der Version 4 vorliegend (in der Literatur ist die Version 3.0 noch gebräuchlicher), und die Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zur Verfügung, jeweils geeignet für Akut- und Spätreaktionen. Beide liefern für UG Toxizitäten ähnliche Ergebnisse [56]. Bei der CTCAE-Klassifikation muss jedes Symptom dokumentiert werden, das in einem zeitlichen, jedoch nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie steht [57]. CTCAE ist in Organkapitel und entsprechenden Symptomen untergliedert, die in bis zu fünf Schweregrade eingeteilt sind (siehe Tabelle 3). Nicht alle Grade sind für jedes Symptom zutreffend bzw. definiert, so dass die Graduierung symptomorientiert angepasst ist. Symptome  $\geq$  Grad 2 können als einschränkend bzw. klinisch relevant angesehen werden, da sie entweder mit den Aktivitäten des täglichen Lebens interferieren oder medikamentöse oder sonstige Intervention erfordern.

Grad	Beschreibung
0	keine Nebenwirkung
1	milde Nebenwirkung
2	moderate Nebenwirkung
3	schwere Nebenwirkung
4	lebensbedrohliche Nebenwirkung
5	Tod, bedingt durch diese Nebenwirkung

Tabelle 3: Gradeinteilung der Toxizität nach CTCAE

Die relevanten akuten und späten Nebenreaktionen der Hochdosis-IMRT des Prostatakarzinoms betreffen die Harnblase mit Miktionsfrequenzerhöhung, Nykturie, Dysurie, Strangurie, Blasen-spasmus, Hämaturie, radiogener Zystitis und Harninkontinenz, und das Rektum mit radiogener Proktitis, Blut- und Schleimabgang bei Defäkation, Defäkationsschmerz, Diarrhoe, vermehrter Stuhldrang und Stuhlinkontinenz.

In Tabelle 4 sind Angaben zur maximalen urogenitalen Akuttoxizität aus internationalen Stu-



dien zusammengestellt. In einigen Studien wurden neben der IMRT-Technik auch 3D-konformale Techniken zugelassen, die Tabelle zeigt nur die IMRT-Daten [51, 58, 59, 60, 61, 62, 63].

Studie	Pat.	Dosis	UG-Akuttox. n (%)					Grading
			0°	1°	2°	3°	4°	
Aizer 2011	214	1,8/75,6	37	162*		15	0	CTCAE v3.0
Al-Mamgani 2009	41	2/78	(10)	(35)	(30)	(25)	0	RTOG
Deville 2010	60	1,8/79,2	2 (3)	27 (45)	30 (50)	1 (2)	0	RTOG
Dolezel 2010	138	2/78**	(31,5)	(35,5)	(20)	(8,7)	(4,3)	} NA ****
		2/82***	(36,5)	(32,8)	(23,1)	(3,8)	(3,8)	
Fonteyne 2009	260	74–78	20 (8)	110 (42)	108 (42)	22 (8)	0	RTOG/CTC
Ghadjar 2010	102	80	11 (11)	42 (41)	44 (43)	5 (5)	0	CTCAE v3.0
Matzinger 2009	139	74–78	8 (5,8)	66 (47,5)	53 (38,1)	12 (8,6)	0	CTCAE v2

Tabelle 4: Bei Studien, die neben IMRT auch 3DCRT als Behandlung zugelassen haben, sind nur die IMRT-Daten angegeben. \*Grad 1 und 2 zusammengefasst, \*\*IMRT, \*\*\*IMRT SIB, \*\*\*\*mutmaßlich modifiziertes RTOG.

## 2.6 Pathophysiologie der urogenitalen Akut- und Spättoxizität

Die urogenitalen Nebenreaktionen, die bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms auftreten können, sind zum einen bedingt durch Schäden an der Harnblase, zum anderen durch Schäden der Urethra. Die Symptomatik lässt sich in der Praxis nicht auseinanderhalten und wird daher als ein Komplex behandelt.

Um abschätzen zu können, mit welchen Folgen nach einer Bestrahlung zu rechnen ist, eignet sich das Toleranzdosis-konzept. Für ein OAR wird für ein bestimmtes bestrahltes Volumen die Dosis angegeben, die in fünf Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von fünf % bzw. 50 % zu einer bestimmten Symptomatik führt (TD<sub>5/5</sub> und TD<sub>50/5</sub>). Die Toleranzdosen der Harnblase sind in Tabelle 5 angegeben [64].

Die Art und Weise der Gewebeanwort lässt sich mit dem  $\alpha/\beta$ -Wert charakterisieren. Akut reagierende Gewebe bilden den Schaden innerhalb von Tagen und Wochen nach Bestrahlung aus und sind durch einen hohen  $\alpha/\beta$ -Wert von 7–20 Gy charakterisiert. Bei spät reagierenden Geweben manifestiert sich der Schaden Monate bis Jahre nach einer Exposition und der  $\alpha/\beta$ -Wert weist

	Dosis im Teilvolumen	
	2/3	3/3
TD <sub>5/5</sub>	80	65
TD <sub>50/5</sub>	85	80

Tabelle 5: Toleranzdosen für die Harnblase nach Emami et al. Angegeben sind die Dosen in Gy, die in 2/3 bzw. 3/3 der Harnblasenvolumens appliziert zur akuten und chronischen Zystitis und Schrumpfblyse führen können [64].

ein Spektrum von 0,5–6 Gy auf. Die meisten Erkenntnisse diesbezüglich stammen aus Fraktionierungsstudien an Tieren [65]. Der angenommene  $\alpha/\beta$ -Wert der Harnblase liegt in einem Spektrum von 5–10 Gy und wurde am Mausmodell ermittelt [66]. Nach Joiner und Kogel [65] führt die Bestrahlung der Harnblase zu Veränderungen, die mit einer Reduktion der Kapazität mit konsequenter Erhöhung der Miktionsfrequenz einhergeht. In einer Früh-Phase, die 2–6 Wochen nach Bestrahlungsbeginn auftritt, lassen sich morphologisch mukosale Hyperämie und Ödeme nachweisen. Die Schädigung läuft in zwei Phasen ab: zuerst treten Veränderungen im Prostaglandinmetabolismus auf, die zur Dysregulation des Muskeltonus der Blasenwand führen, nachfolgend kommt es zu Veränderungen der urothelialen Barrierefunktionen [65]. Trotz des langen turn-overs der Urothelzellen lassen sich auch schon in der Akutphase der Nebenreaktionen Zellverluste u. a. der Schirmzellen nachweisen [67].

### 2.7 Blasenfüllung – Verlauf und Einfluss auf Organbeweglichkeit

Harnblase und Rektum sind Organe mit hoher inter- und intrapatienten Variabilität des Volumens, die potenziell Auswirkungen auf die Position und das DVH von Prostata, Harnblase, Rektum und Dünndarm haben kann. Die Probleme, die sich daraus ergeben könnten, sind mangelnde Zielvolumenabdeckung und ein erhöhtes Risiko für Toxizität.

Über den Behandlungsverlauf nimmt das Harnblasenvolumen ab [68, 69, 70, 71, 72, 73]. Es wurde ein Zusammenhang mit der Ausbildung von radiogener Zystitis vermutet [73], dies konnte jedoch nicht bestätigt werden [71].

Der Einfluss der Blasenfüllung auf Verschiebungen der Prostata wird kontrovers diskutiert. Zellars et al. beobachteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Blasenverschiebung, Blasenvolumen und Prostataverschiebung entlang einer Achse von anterior superior nach posterior inferior. Jeder Zentimeter Blasenbewegung bewirke 0,33 cm Prostataverschiebung in die gleiche Richtung und jede Volumenänderung der Harnblase um 1 cm<sup>3</sup> führe zu 0,003 cm Prostataverschiebung [73]. Andere Autoren sahen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Füllungszustand der Harnblase und Prostatabewegung, wobei die Beurteilung der Ergebnisse erschwert wird durch zumeist kleine Fallzahlen von 10–50 Patienten und der Durchführung mit entweder leerer [74, 75, 76] oder voller Blase [68, 72, 73, 77, 78, 79]. Pinkawa et al. untersuchten Patienten jeweils mit gefüllter und entleerter Blase zu verschiedenen Zeitpunkten der Bestrahlungstherapie und konnten in beiden Füllungszuständen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Prostataverschiebung feststellen [80], wohl aber eine höhere Variabilität des Blasenvolumens bei gefüllter Blase [80, 81]. Außerdem sind Blasenvolumina im Planungs-CT positiv mit der Variabilität der Blasenvolumina über den Behandlungsverlauf assoziiert [71].

## 3 Aufgabenstellung

Das Prostatakarzinom ist mittlerweile das häufigste Karzinom des Mannes und ist ursächlich für etwa 10 % der krebisbedingten Sterbefälle. Die überwiegende Mehrzahl zeigt einen langsamen Verlauf. Eine Unterscheidung zwischen aggressiven und weniger aggressiven Formen ist derzeit nicht möglich, so dass das Problem der Übertherapie bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Männern besteht. Das Prostatakarzinom zeigt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die eine weitere Dosiseskala-tion nahelegt, um verbesserte biologische Progressionsfreiheit und eventuell auch ein verbessertes Überleben zu erzielen. Mit modernen strahlentherapeutischen Methoden steht die Möglichkeit zur weiteren Dosiseskala-tion bei guter Schonung von Harnblase und Rektum zur Verfügung. Bei steigender Kontrolle der Erkrankung und langem Überleben der Patienten spielt die Reduktion der akuten und späten Nebenwirkungen zum Erhalt einer guten Lebensqualität eine immer größere Rolle. Die Reduktion rektaler Blutungen stand dabei bisher im Fokus der Forschung. Der Anteil der Arbeiten, die die Toxizitäten an der Harnblasen zum Thema haben, ist ungleich geringer. Insbesondere die Faktoren, welche die Schwere der Nebenwirkungen beeinflussen, sind bisher kaum bekannt.

In der vorliegenden prospektiven Arbeit wird untersucht, ob die Blasenfüllung während jeder Fraktion der primären Bestrahlungsbehandlung des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Pro-statakarzinoms mittels Hochdosis-IMRT einen Einfluss auf die Ausbildung von urogenitalen Akut-toxizitäten hat. Des Weiteren wird der Verlauf der Blasenfüllung über die Behandlungszeit analy-siert.

## 4 Methodik

### 4.1 Datenerhebung und Einschlusskriterien

Anhand von klinikinternen Listen wurden alle Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ermittelt, die am Campus Charité Mitte und am Campus Virchow-Klinikum mittels primärer Hochdosis-IMRT in kurativer Intention behandelt wurden. Tabelle 6 gibt Aufschluss über die erhobenen Daten.

Die Akuttoxizitäten wurde aus den standardisierten Bögen zur Toxizitätserhebung und den schriftlichen Einträgen ermittelt. Verschreibung von Spasmolytika,  $\alpha$ -Blocker oder Schmerzmedikation führte zu einer Einstufung der Toxizität von mindestens Grad 2, auch wenn im Erhebungsbogen ein geringerer Grad angegeben war. Die Angaben zu den täglichen Miktionsvolumina wurden aus dem Bestrahlungsnachweisbogen jedes Patienten übernommen.

Als Akuttoxizität wurde jede Toxizität gewertet, die während der Bestrahlungsbehandlung und innerhalb von drei Monaten auftrat, dies entspricht Woche 20 nach Bestrahlungsbeginn bzw. 90 Tage nach Behandlungsende und markiert den Zeitpunkt der ersten Nachsorge.

Die Auswertung umfasst 193 Patienten die in den Jahren 2002 bis 2010 mit 6 bzw. 18 MV Photonen eines Linearbeschleunigers (CLINAC, DHX) in IMRT-Technik mit SIB bestrahlt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten ohne ausreichende Erhebung der Akuttoxizität, ohne bzw. mangelnde Dokumentation der Miktionsvolumina während der Bestrahlungsbehandlung ( $< 8$  in den ersten zehn Bestrahlungstagen) und Bestrahlung an anderen Bestrahlungsgeräten (Novalis, Tomotherapie).

### 4.2 Primäre Radiatio des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms an der Charité

Die Bestrahlung der Prostata wird an beiden Campi der Charité praktisch ausschließlich in IMRT-Technik mit SIB bildgeführt (teils markergestützt) durchgeführt.

Beim Erstkontakt erfolgt die Indikationsprüfung und -stellung. Bei der Festlegung des Behandlungskonzeptes werden bei jedem Patienten individuelle Faktoren berücksichtigt: Der Allgemeinzustand (Karnofski-Index), der IPSS, das Alter und die Lebenserwartung, Nebendiagnosen (z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, arterielle Verschlusskrankheit, Darmerkrankungen), Voroperationen (z. B. transurethrale Resektion der Prostata (TURP), transurethrale Resektion der Blase (TURB), Blasenhalssinzisionen, Urethrotomie).

Je nach Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung nach Partin et al. [38] wird dem Patienten eine pelvine Lymphadenektomie angeboten (bei Risiko  $> 5\%$ ) bzw. empfohlen (bei Risiko  $> 10\%$ ). Einige Patienten mit intermediärem Rezidivrisiko erhielten eine hormonablativ Therapie für eine Gesamtdauer von 6 Monaten, mit Beginn zur Radiatio oder 3 Monate vor Radiatio. Bei hohem Rezidivrisiko erhielten die meisten Patienten eine hormonablativ Therapie über eine

Patientenakte	DVH der Harnblase
Patientenname	Harnblasenvolumen
Geburtsdatum	$D_{max}$
Beginn und Ende der Radiatio	$D_{min}$
TNM-Stadium	$D_{mean}$
Gleason Score	$D_{median}$
initialer PSA	$D_{modal}$
hormonablativ Therapie	D100, D50, D30, D20, D10, D5
pelvine Lymphonodektomie	
relevante Nebendiagnosen	
Größe	
Gewicht	
prätherapeutische UG und GI Symptomatik	
International Prostate Symptome Score (IPSS)	
Gesamtdosis	

Tabelle 6: Zusammenstellung der erhobenen Daten und deren Quelle. DVH = Dosis-Volumen-Histogramm.

Gesamtdauer von mindestens 2–3 Jahren. Wird eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt, so soll die hormonablativ Therapie erst nach diesem Eingriff beginnen.

#### 4.2.1 Bestrahlungsplanung

Für die Bestrahlungsplanung wird ein Planungs-CT mit 3 mm Schichtdicke in Rückenlage mit Hilfsmitteln zur Immobilisation durchgeführt (Abbildung 1). Das Rektum soll entleert, die Blase mäßig gefüllt sein.

Für die Konturierung wurde die Software SomaVision<sup>©</sup> und ab 2003 Eclipse<sup>©</sup> (jeweils Varian Medical Systems) genutzt. Die Vorschriften für die Clinical Target Volume (CTV)-Definition sind in der Tabelle 8 zusammengefasst. Abhängig von der Genauigkeit der eingesetzten Bestrahlungstechnik wurde das Planning Target Volume (PTV) aus dem CTV berechnet. Für eine IMRT ohne Bildführung galt ein PTV-Sicherheitssaum von 10 mm zirkumferentiell, außer nach dorsal zur Rektumwand, wo ein 6 mm Saum angewandt wurde. Bei bildgeführter Radiatio ohne implantierte Marker (matching auf ossäre Strukturen) erfolgte eine Saumreduktion um 2 mm auf 8 mm außer nach dorsal (weiterhin 6 mm). Bei bildgeführter Radiatio mit implantierten Markern betrug der Saum zirkumferentiell 5 mm, nach dorsal 3 mm.

Als OAR wurden Harnblase, Rektum, Bulbus penis und Hüftköpfe definiert. Die Konturierung erfolgte jeweils als solides Organ, wobei die Rektumhinterwand als Teilvolumen die dorsale Hälfte des Rektums in jeder CT-Schicht darstellte. Die Rektumkontur sollte die PTV-Kontur kranial und caudal um jeweils zwei CT-Schichten überragen.

Die Dosislimitierungen der einzelnen OAR sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Bestrahlung der Patienten wurde als IMRT in SIB-Technik über 5 isozentrische Felder durchgeführt, das CTV erhielt eine Einzeldosis von 2,0 Gy, das PTV von 1,8 Gy (Abbildung 2 auf Seite 17). Die Planberechnung erfolgte als sogenannte inverse Bestrahlungsplanung. Dabei erfolgt die Berechnung nicht anhand

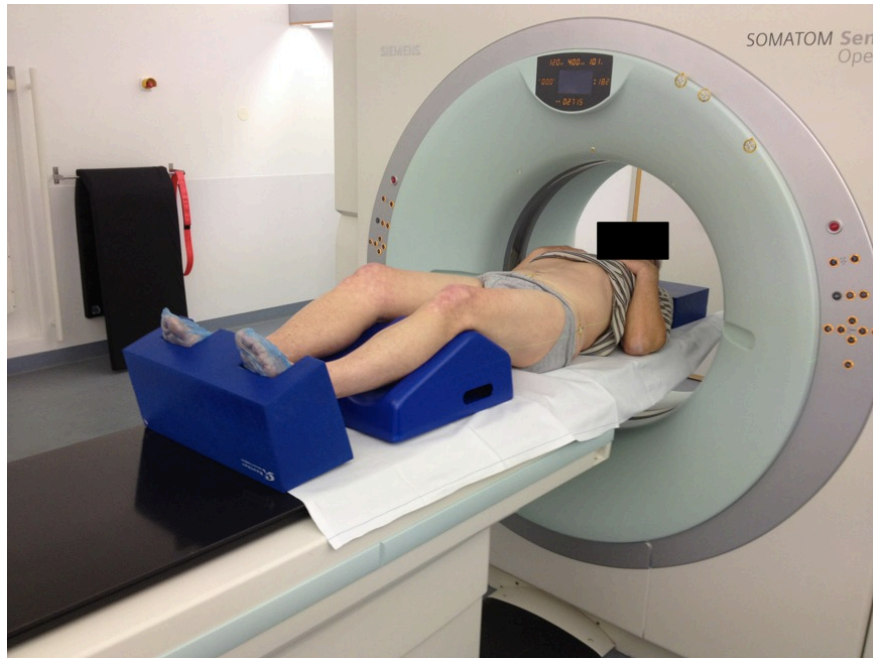


Abbildung 1: Lagerung eines Patienten mit Prostatakarzinom zu Planungs-CT. Immobilisierung mit speziellen Lagerungshilfen zur Fixierung der Knie und Füße. Ausrichtung im Laserkreuz mit Hautmarkierung und radioopaken Markern.

einer verschriebenen Dosis für ein Zielgebiet (sogenannte Vorwärtsplanung), sondern anhand vorher definierter Strahlendosen an den Risikoorganen unter Berücksichtigung einer Dosisabdeckung des Zielgebietes.

### 4.2.2 Zielvolumenkonzepte

Die Konturierungs-Konzepte orientieren sich an den Wahrscheinlichkeitstabellen für das pathologische Staging nach Partin. Im klinikinternen Behandlungskonzept sind vier Zielvolumengruppen definiert (siehe Tabellen 9, 10, 11 und 12). Die Konturierungs- und Dosierungsvorschriften für die Zielvolumina in den einzelnen Gruppen sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Im Erhebungszeitraum von 2002–2010 wurden die Gesamtdosen eskaliert, in der Tabelle 8 sind daher die bis 2003 gültigen CTV-Dosen extra aufgeführt.

OAR	Limitierung
Harnblase	D30 < 70 Gy Toleranz <sub>max</sub> D40 = 70 Gy
Rektum	D70 < 35 Gy D60 < 40 Gy D50 < 50 Gy D35 < 60 Gy D20 < 70 Gy D15 < 75 Gy
Rektumhinterwand	Toleranz <sub>max</sub> D2 = 65 Gy
Hüftköpfe	D10 < 52 Gy
Bulbus penis	Dosis <sub>mean</sub> < 53 Gy

Tabelle 7: Dosislimitierungen der einzelnen OAR (Organs at Risk). D30 < 70 Gy bedeutet, dass die Dosis, die 30 % des Organvolumens erhalten, 70 Gy nicht überschreiten darf.

Gruppe	Risiko		Serie	CTV	Dosis <sub>CTV</sub> (bis 2003)
	ECE	SBI			
1	gering	-	1	P	80 (76) Gy
2	mittel	-	1	P + 5 mm PR	56 Gy
			2	P	24 Gy; $\Sigma$ 80 (78) Gy
3	hoch	gering	1	P + PR bis BW + SBB 1 cm	56 Gy
			2	P + 5 mm PR	28 Gy; $\Sigma$ 84 (80) Gy
4	hoch	hoch	1	P + PR bis BW + SBB 2 cm	66 Gy
			2	P	18 Gy; $\Sigma$ 84 (82) Gy

Tabelle 8: Zielvolumenkonzepte. ECE = extra capsular extension; SBI = Samenblaseninfiltration; P = Prostata; PR = periprostatitischer Raum; BW = Beckenwand; SBB = Samenblasenbasis; () = Gesamtdosis<sub>CTV</sub> bis 2003 gültig

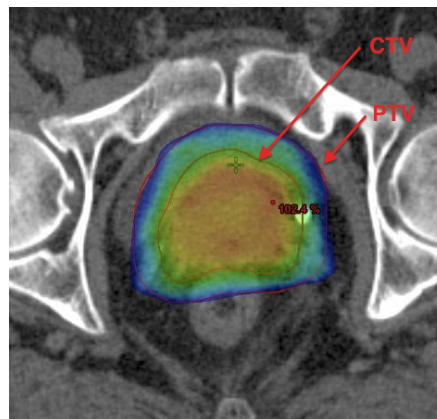


Abbildung 2: Ausschnitt Planungs-CT, axiale Schichtung auf Höhe der Symphyse. Simultaner integrierter Boost auf das CTV mit einer Einzeldosis von 2 Gy, das PTV erhält 1,8 Gy.

T	GS	PSA [ng/mL]
T1b,c	2-4	≤ 10,0
T1b,c	5-6	≤ 4,0
T1b,c	≤ 3+4	≤ 6,0
T2a	2-4	≤ 4,0
T2a	5-6	≤ 2,5

Tabelle 9: Zielvolumengruppe 1, geringes Risiko für transkapsuläres Wachstum.

T	GS	PSA [ng/mL]
T1b,c	8-10	≥ 2,6 ≤ 6,0
T1b,c	7	≥ 6,1 < 10,0
T2a,b	≥ 4+3	≤ 4,0
T2a	≥ 3+4	≥ 2,6 ≤ 6,0
T2a	7	≥ 6,1 ≤ 10,0
T2a	5-6	> 10,0 < 20,0
T2b	7-10	≥ 4,1 ≤ 6,0
T2b	5-6	≥ 6,1 < 20,0
T2c	7	≤ 4,0
T2c	5-6	≥ 6,1 ≤ 10,0
T2c	> 7	≥ 2,6 ≤ 6,0
T3a	2-6	≤ 10,0

Tabelle 11: Zielvolumengruppe 3, hohes Risiko für transkapsuläres Wachstum und geringes Risiko für Samenblasenbefall.

T	GS	PSA [ng/mL]
T1b,c	8-10	≤ 2,5
T1b,c	≥ 3+4	≥ 2,6 < 6,0
T1b,c	5-6	≥ 6,1 < 10,0
T1b,c	2-6	> 10,0 < 20,0
T2a,b	≤ 4+3	≤ 2,5
T2a,b	5-6	≤ 10,0
T2a,b,c	2-4	> 10,0 < 20,0
T2c	≤ 3+4	≤ 2,5
T2c	≤ 6	≤ 10,0

Tabelle 10: Zielvolumengruppe 2, mittleres Risiko für transkapsuläres Wachstum.

T	GS	PSA [ng/mL]
T1b,c	8-10	≥ 6,1 ≤ 10,0
T1b,c	7-10	> 10,0
T2a	8-10	≥ 6,1 ≤ 10,0
T2a	7-10	> 10,0
T2b	7-10	≥ 6,1
T2c	8-10	< 6,0
T2c	7-10	≥ 6,1
T3a	7-10	< 10,0
T3a	5-10	> 10,0
T3b	jeder	jeder

Tabelle 12: Zielvolumengruppe 4, hohes Risiko für transkapsuläres Wachstum und hohes Risiko für Samenblasenbefall.

#### 4.2.3 Bestrahlung und Betreuung der Patienten

Die Bestrahlung der Patienten wird einmal pro Tag, fünfmal pro Woche durchgeführt. Mit „d1“ ist der erste Behandlungstag bezeichnet, mit „d5“ der letzte der ersten Woche, „d6“ der erste der zweiten Woche etc. Die Gesamtbehandlungszeit beträgt etwa acht Wochen. Zu jeder Bestrahlung sollte der Patient mit leerem Rektum und mäßig gefüllter Blase erscheinen, um möglichst die Situation während der Planung zu reproduzieren. Die Lagerung erfolgt in gleicher Weise wie zum Planungs-CT. Anhand von drei Raumlasern und Markierungen auf der Haut des Patienten erfolgt die Positionierung. Mittels electronic portal images oder kV-Röntgenbildern aus 0° und 270° oder gegebenenfalls mittels Cone-Beam-CT erfolgt die Lagerungskontrolle mit anschließender Lagerungskorrektur, falls notwendig. Nach erfolgter Bestrahlung waren die Patienten angehalten, in ein Messgefäß (50 mL Skalenschrittweite, 1000 mL Fassungsvermögen) zu miktieren, um das Harnvolumen zu ermitteln, zu dokumentieren und mit der Volumenangabe aus dem Planungs-CT zu vergleichen.



#### 4.2.4 Erhebung der Akuttoxizität

Einmal pro Woche erfolgte die Erhebung der Akuttoxizität mittels eines standardisierten Bogens, der sich an das Klassifikationssystem Common Toxicity Criteria (CTC) v2.0 orientierte und 2003 auf CTCAE v3.0 aktualisiert wurde. Im Bereich der UG Toxizität gab es keine Änderungen in der Klassifikation [82, 83]. Alle präsentierten Ergebnisse entsprechen der CTCAE v3.0-Klassifikation.

Die Miktionsfrequenz wurde pro 24 Stunden erhoben und in Zusammenschau mit der Baseline in einen Toxizitätsgrad nach CTCAE v3.0 umgewandelt. Außerdem wurden Nykturie und Hämaturie extra erfasst, da sie in der CTCAE-Klassifikation keine eigenständigen Symptome sind. Die Klassifikation der Hämaturie orientiert sich an der CTCAE-Klassifikation. Nykturie wurde nicht extra ausgewertet, sondern gemäß CTCAE v3.0 bei der Klassifizierung der Miktionsfrequenz berücksichtigt. Jede medikamentöse Intervention führte automatisch zu einer Einstufung  $\geq 2^\circ$ , selbst wenn dies im Erhebungsbogen niedriger dokumentiert wurde.

Tabelle 13 zeigt die Graduierung der einzelnen urogenitalen Akutnebenwirkungen, die in dieser Untersuchung erhoben wurden.

Nebenwirkung	Grad	Beschreibung
Miktionsfrequenz	1	Erhöhung der Frequenz oder Nykturie bis zu 2 x normal; Enuresis
	2	Erhöhung > 2 x normal, aber < stündlich
	3	$\geq 1$ x/Stunde; Katheter indiziert
Dysurie	1	abgeschwächter Harnstrahl, kein relevanter Restharn
	2	Medikation indiziert
	3	Katheter oder urologische Intervention indiziert
	4	lebensbedrohlich, Organversagen (Blasenruptur), operative Intervention indiziert
	5	Tod
Inkontinenz	1	gelegentlich (z. B. beim Niesen, Husten, ...)
	2	Spontaninkontinenz, Vorlagen indiziert
	3	Beeinträchtigung der ATL*, Intervention indiziert (Penisklemme, Kollageninjektion)
	4	operative Intervention indiziert
Zystitis	1	asymptomatisch
	2	Miktionsfrequenzerhöhung mit Dysurie; makroskopische Hämaturie
	3	Transfusion; i.v. Schmerzmedikation; Blasenspülung indiziert
	4	katastrophale Blutung
	5	Tod
Blasenspasmus	1	symptomatisch, keine Intervention indiziert
	2	symptomatisch, Spasmolytika indiziert
	3	Schmerzmedikation indiziert
	4	chirurgische Intervention indiziert
Hämaturie**	1	Mikrohämaturie
	2	Makrohämaturie

Tabelle 13: Urogenitale Akuttoxizitäten nach CTCAE v3.0. \* ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens. \*\* hausintern angepasst.

### 4.3 Statistik

Als gemessen gelten alle Variablen, die aus den Akten und DVHs gewonnen wurden. Errechnete Variablen wurden aus den gemessenen durch Verrechnung untereinander erzeugt oder durch Überführung in eine andere Skalierung. Werte, die nicht erhoben wurden, deren zeitliche Zuordnung nicht mehr möglich war oder die durch Unleserlichkeit nicht zweifelsfrei ermittelt werden konnten, wurden als fehlend (Not Available (NA)) gekennzeichnet. NAs werden bei vielen Berechnungen und statistischen Tests ignoriert, oder führen dazu, dass ein betroffener Fall in bestimmten Test nicht berücksichtigt wird. Für die Auswertung wurde das Kollektiv in zwei Gruppen gemäß der maximal ausgeprägten UG Akuttoxizität geteilt: Gruppe A  $\leq 1^\circ$  und Gruppe B  $\geq 2^\circ$ .

Prozentwerte sind auf eine Nachkommastelle gerundet, wobei  $< 5$  ab- und  $\geq 5$  zur nächsthöheren Ziffer aufgerundet wird. Ist die betroffene Ziffer bei einer Aufrundung eine „9“, so bleibt sie eine „9“ (Beispiel: 0,96  $\rightarrow$  0,9 statt 1,0), um ein zweifaches Aufrunden zu vermeiden. Berechnungen und statistische Tests wurden mit nicht gerundeten Werten durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als statistisch signifikant angesehen,  $< 0,0001$  als statistisch hochsignifikant gewertet. Die Werte sind auf vier Nachkommastellen nach der selben Art und Weise wie oben angegeben gerundet. Alle p-Werte sind zweiseitig.

Für die statistische Auswertung wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Dementsprechend werden als Lage- und Streuparameter auch der Median, der Interquartilenabstand und das Spektrum angegeben (falls für den Vergleich mit der Literatur benötigt, wird auch das arithmetische Mittel, auch Mittelwert (MW), angegeben). Für den Vergleich unabhängiger intervallskalierter und relational skaliertes Daten wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (auch bekannt als U-Test nach Mann und Whitney, nachfolgend *Wilcoxon-Test*) verwendet. Ein p-Wert  $< 0,05$  bedeutet, dass sich die (Teil-)Stichproben signifikant unterscheiden. Zur grafischen Darstellung eignet sich der Box-and-Whiskers Plot (kurz *Boxplot*). Die „Box“ schließt die mittleren 50 % der Werte vom ersten (Q1) und dritten Quartil (Q3) ein und wird durch den Median geteilt. Zusätzlich lässt sich mit „Notches“ ein pseudo-95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) für den Medianwert darstellen, so kann bei mehrere nebeneinander abgebildeten Boxplots die Signifikanz von Unterschieden der Mediane abgeschätzt werden. Die „Whiskers“ reichen bis zu den Extremwerten. Werte, die mehr als den 1,5fachen Interquartilabstand (Q1,Q3) von der ihnen näheren Box-Kante entfernt sind, werden als Ausreißer definiert und mit einem Kreis gekennzeichnet.

Nichtverbundene nominal und ordinal skalierte Daten wurden mit dem  $\chi^2$ -Test verglichen. Eine Stichprobe wird dabei nach Kriterien unterteilt und die jeweiligen Frequenzen ermittelt, das Ergebnis kann als Kontingenztafel oder Kreuztabelle dargestellt werden mit anschließender Auswertung mittels  $\chi^2$ -Test. Ein p-Wert  $< 0,05$  bedeutet, dass die beobachteten Frequenzen signifikant von den erwarteten Frequenzen abweichen und deutet damit auf eine Assoziation der untersuchten Merkmale hin. Weisen einzelne Zellen der Tafel sehr kleine Frequenzen auf ( $\leq 5$ ) oder ist die Gesamtstichprobe klein, so kann alternativ der exakte Test nach Fisher (kurz *Fisher-Test*) genutzt werden.

Für die Untersuchung der Freiheit von Akuttoxizitäten wurde die Kaplan-Meier-Methode für Überlebensanalyse angewendet und zur grafischen Darstellung genutzt.

Für die Harnblasenfüllung gilt folgende Konvention:

- $\text{Blasenvolumen}_{CT}$  = das Volumen der Harnblasenfüllung gemessen im Planungs-CT
- $\text{Blasenvolumen}_{Th}$  = das Miktionsvolumen, dass durch den Patienten nach jeder Fraktion selbst bestimmt wurde

Das *mediane Blasenvolumen<sub>Th</sub>* bezeichnet den Medianwert über alle Patienten an *einem* Behandlungstag, während das *kumulative mediane Blasenvolumen<sub>Th</sub>* ermittelt wird, indem erst pro Patient zum jeweiligen Behandlungstag der Medianwert aller bis dahin angefallenen Miktionswerte ermittelt und dann daraus der Medianwert für diesen Tag berechnet wird.

$\text{Blasenvolumen}_{Th} - \text{Blasenvolumen}_{CT}$  entspricht der Abweichung des täglichen Volumens vom Planungszustand. Ein negatives Vorzeichen bedeutet hierbei eine Abweichung in Richtung leere Blase. Diese Abweichungen wurden pro Patient berechnet. Einmal für den jeweiligen Behandlungstag, zum anderen in Bezug auf das kumulative mediane Blasenvolumen<sub>Th</sub>. Des Weiteren wurde der Einfluss des Blasenvolumens<sub>CT</sub> auf das Blasenvolumen<sub>Th</sub> untersucht.

Die Korrelation zwischen dem Blasenvolumen<sub>CT</sub> und der Streuung der Blasenvolumina<sub>Th</sub> pro Patient wurde mittels Korrelationskoeffizient Spearman's  $\rho$  untersucht. Die Assoziationen zwischen UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  und dem Blasenvolumen<sub>CT</sub>, dem kumulativen medianen Blasenvolumen<sub>Th</sub> an d10 und der kumulativen medianen Abweichung an d10 wurden untersucht, indem die jeweiligen Parameter schrittweise durchlaufen wurden, nachfolgend  $\chi^2$ -Test und Berechnung der Odds Ratio (OR) mit dazugehörigem 95 %-KI.

Die statistische Analyse wurde durch das Institut für Biommetrie und klinische Epidemiologie der Charité Campus Benjamin Franklin, Dipl.-Math. K. Lenz mit betreut.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit „R for Mac OSX“ Version 2.13.0 [84] und dem Paket „survival“ [85] für Überlebensanalysen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika

In der vorliegenden Untersuchung wurden 193 Patienten ausgewertet, die zwischen den Jahren 2002 bis 2010 mittels primärer Hochdosis-IMRT an einem lokalisierten bzw. lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom behandelt wurden. Im Median wurde eine Dosis von 80 Gy im CTV appliziert. Gemäß der unter Therapie und zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge drei Monate nach Therapieabschluss ermittelten maximalen UG Gesamttoxizität erfolgte die Stratifizierung in zwei Gruppen. Gruppe A enthält Patienten mit einer maximalen UG Akuttoxizität  $\leq 1^\circ$ , Gruppe B  $\geq 2^\circ$ .

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 14 für das Gesamtkollektiv und die beiden Subgruppen dargestellt. Im wesentlichen sind die Merkmale zwischen den Gruppen gut balanciert und zeigen bis auf zwei Parameter keine signifikanten Unterschiede. Der GS ist in Gruppe A gegenüber den erwarteten Frequenzen zu höheren Scores verschoben, in Gruppe B umgekehrt zu niedrigeren (Fisher-Test,  $p = 0,0281$ ). Die mediane Gesamtdosis im CTV liegt in der Gruppe A mit 82 Gy signifikant höher als in Gruppe B mit 80 Gy (Wilcoxon Test  $p = 0,009$ ).

#### 5.1.1 Datengüte

Nicht erhobene Daten sind mit NA gekennzeichnet. Die Datendichte für die Baseline-Parameter ist in Tabelle 15 dargestellt. Als Baseline-Parameter wurden die Symptome vor Therapiebeginn, bzw. zum Bestrahlungsbeginn (erhoben am ersten Behandlungstag) gewertet. Lediglich sechs Patienten hatten mehr als drei bis maximal fünf fehlende Angaben.

In den Abbildungen 3 und 4 sind die NAs der Blasenvolumina $_{Th}$  pro Patient und pro Behandlungstag dargestellt. 92 Patienten haben maximal einen fehlenden Wert, weitere 44 haben zwei bis drei NAs. Zehn Patienten haben zehn und mehr fehlende Angaben. Über den Behandlungsverlauf sind insbesondere am Anfang und noch stärker am Ende der Behandlung fehlende Werte zu verzeichnen. Die höchste Datendichte liegt zwischen der zweiten bis einschließlich fünften Behandlungswoche vor.

## 5 Ergebnisse

Merkmal	gesamt	Gruppe A	Gruppe B
n	193	103	90
Alter (a), Median	70 [49–81]	70 [49–79]	69 [49–81]
Behandlungsjahr, Median	2005 [2002–2010]	2005 [2002–2009]	2005 [2002–2010]
iPSA (ng/ml), Median	8 [1,02–92]	8,21 [1,02–92]	7,69 [1,7–81]
Gleason Score			
≤ 6	115 (59,6)	54 (52,4)	61 (67,8)
7	54 (27,9)	30 (29,1)	24 (26,7)
8–10	22 (11,4)	17 (16,5)	5 (5,6)
NA	2 (1)	2 (1,9)	-
T-Stadium			
T1	129 (66,8)	72 (69,9)	57 (63,3)
T2	51 (26,4)	23 (22,3)	28 (31,1)
T3	13 (6,7)	8 (7,8)	5 (5,6)
Risikogruppe (NCCN)			
RG 1	70 (36,3)	35 (33,9)	35 (38,9)
RG 2	77 (39,9)	39 (37,9)	38 (42,2)
RG 3	46 (23,8)	29 (28,2)	17 (18,9)
hormonablativ Therapie			
ja	91 (47,2)	51 (49,5)	40 (44,4)
nein	101 (52,3)	51 (49,5)	50 (55,6)
NA	1 (0,5)	1 (1)	-
pelvine Lymphadenektomie			
ja	54 (27,9)	31 (30,1)	23 (25,6)
nein	139 (72)	72 (69,9)	67 (74,4)
TURP			
ja	12 (6,2)	8 (7,8)	4 (4,4)
nein	179 (92,7)	93 (90,3)	86 (95,6)
NA	2 (1)	2 (1,9)	-
Gesamtdosis <sub>CTV</sub> (Gy)			
Median	80 [72–84]	82 [76–84]	80 [72–84]

Tabelle 14: Patientencharakteristika. [Spektrum]; (%). Bis auf zwei Parameter sind sämtliche Merkmale zwischen den beiden Gruppen A und B ohne signifikante Unterschiede. Signifikante Unterschiede sind beim Gleason Score und bei der Gesamtdosis im CTV zu verzeichnen.

NA	0	1	2	3–5
n (%)	157 (81)	26 (13)	4 (2)	jeweils 2 (1)

Tabelle 15: Fehlende Baseline-Parameter pro Patient

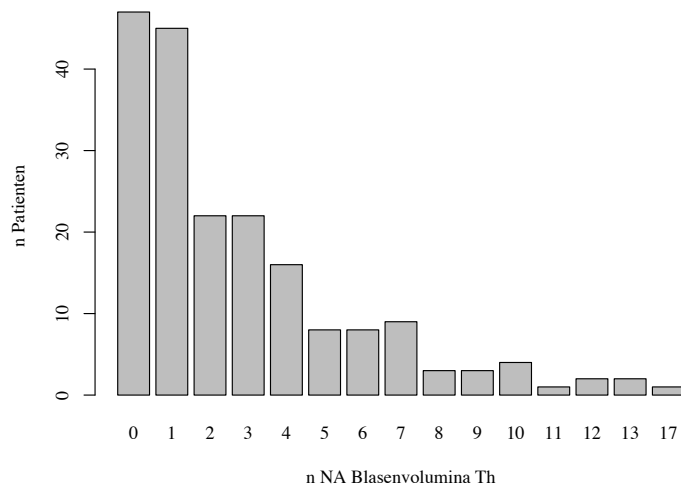


Abbildung 3: Fehlende Angaben NA zu den Blasenvolumina $_{Th}$  pro Patient. 92 Patienten haben maximal einen fehlenden Wert, 44 haben zwei bis drei NAs. Lediglich zehn Patienten weisen zehn und mehr fehlende Werte auf.

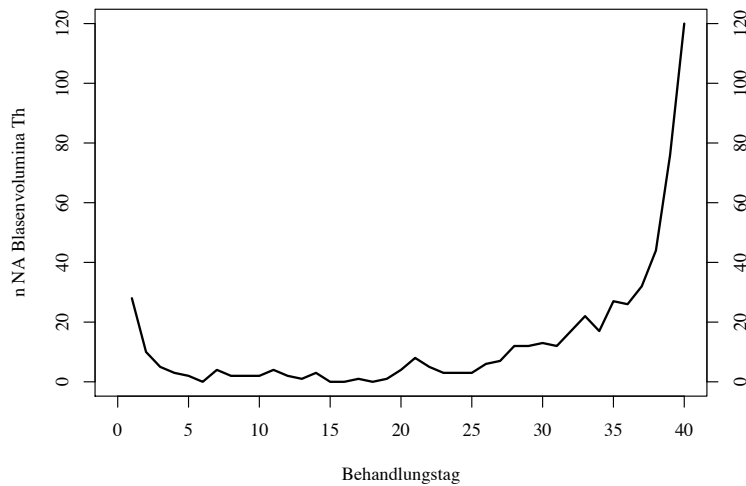


Abbildung 4: Fehlende Angaben (NA) zu den Blasenvolumina $_{Th}$  pro Behandlungstag. Der Bereich mit der höchsten Datendichte liegt zwischen Mitte der ersten bis Ende der sechsten Woche.

## 5.2 Prätherapeutische Urogenitale Symptomatik

Symptom	Grad			Median	Spektrum	NA
	0°	1°	2°			
Miktionsfrequenz				6	1–20	26
Nykturie				1	0–6	9
Dysurie	174	11	3			5
Blasenspasmus	183	3	0			7
Hämaturie	187	0	0			6
Inkontinenz	166	22	0			5

Tabelle 16: Prätherapeutischen UG Symptome. Die vielen NAs bei Miktionsfrequenz sind zum Großteil verbalen Angaben geschuldet.

In Tabelle 16 sind detaillierte Informationen über die einzelnen prätherapeutischen UG Symptome dargestellt, wobei insbesondere zur Miktionsfrequenz anzumerken ist, dass verbale Angaben (wie z. B. „stündlich“) in der Baseline als NA auftauchen, in der Toxizitätserhebung aber in der Zusammenschau als Toxizitätsgrad gemäß CTCAE v3.0 ausgedrückt werden konnten.

## 5.3 Urogenitale Akuttoxizität

Bei der Auswertung der UG Akuttoxizität wurden Miktionsfrequenz, Dysurie, Blasenspasmus, Harninkontinenz und Hämaturie berücksichtigt. Die Angaben zu Schmerz und Zystitis wurden wegen Inkonsistenzen in den Angaben nicht ausgewertet. Die maximal erfasste UG Akuttoxizität ist in Tabelle 17 sowohl als Gesamttoxizität, als auch für jedes einzelne Symptom dargestellt. Es traten keine UG Akuttoxizitäten  $> 3^\circ$  auf. Die Miktionsfrequenzerhöhung stellt in allen Graden die häufigste UG Akuttoxizität dar und ist damit auch maßgeblich für die UG Gesamttoxizität. Miktionsfrequenzerhöhung, und hier mit inbegriffen die Nykturie, ist das einzige Symptom, das mit einer Ausprägung  $3^\circ$  auftrat.

	maximale Toxizität				
	0°	1°	2°	3°	$\geq 4^\circ$
Gesamttoxizität	17 (8,8 %)	86 (44,6 %)	75 (38,9 %)	15 (7,8 %)	0
Miktionsfrequenz	27 (13,9 %)	91 (47,2 %)	60 (31,1 %)	15 (7,8 %)	-
Dysurie	102 (52,8 %)	64 (33,2 %)	27 (13,9 %)	0	0
Blasenspasmus	162 (83,9 %)	12 (6,2 %)	19 (9,8 %)	0	0
Inkontinenz	140 (72,5 %)	48 (24,9 %)	5 (2,6 %)	0	0
Hämaturie	186 (96,4 %)	6 (3,1 %)	1 (0,5 %)	-	-

Tabelle 17: UG Akuttoxizitäten gemäß CTCAE v3.0

Die Freiheit von UG Gesamtakuttoxizität ist in Abbildung 5 mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt. Die mediane Freiheit von Akuttoxizität  $\geq 1^\circ$  liegt zwischen der dritten und vierten Woche. In der dritten Woche sind 85,5 % der Patienten frei von Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ , in der

vierten Woche 78,2 % und in der fünften Woche 69,9 %. Detaillierte Angaben sind in der Tabelle 18 zusammengestellt.

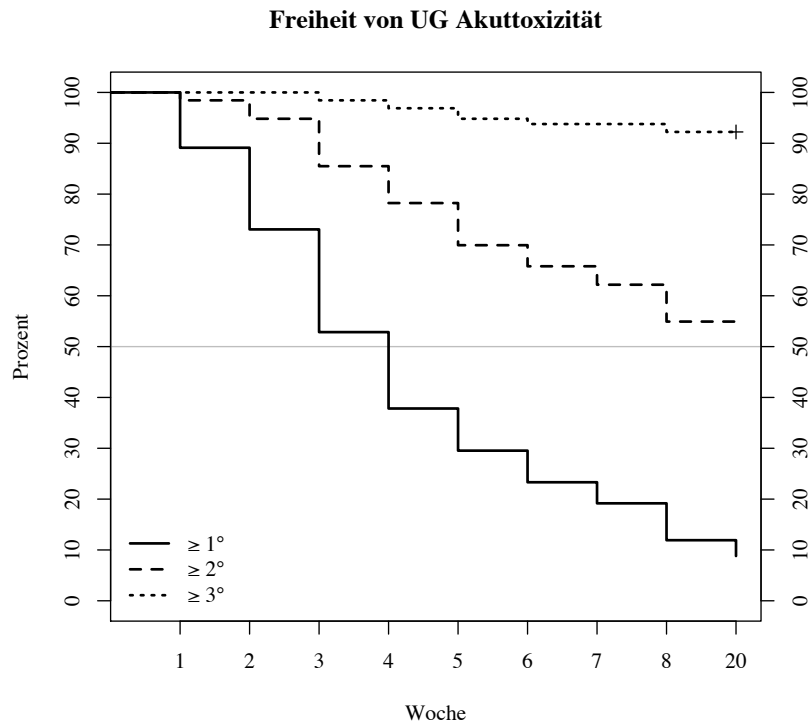


Abbildung 5: Freiheit von UG Akuttoxizität während der Behandlung und zur ersten Nachsorge (entspricht der 20. Woche).

	Behandlungswoche								FU
	1	2	3	4	5	6	7	8	20
≥ 1°	89,1	73,1	52,9	37,8	29,5	23,3	19,2	11,9	8,8
≥ 2°	98,4	94,8	85,5	78,2	69,9	65,8	62,2	54,9	53,4
≥ 3°	100	100	98,4	96,9	94,8	93,8	93,8	92,2	-

Tabelle 18: Freiheit von UG Akuttoxizität in % von der Gesamtstichprobe. FU = Follow Up.

Die Entwicklung UG Gesamtakuttoxizität lässt sich auch in ihrer Entwicklung (Zu- und Abnahme) darstellen und betrachten, indem die jeweilige Anzahl Patienten pro Woche mit einem bestimmten Toxizitätsgrad ermittelt wird (entspricht der Prävalenz). Dadurch lässt sich der jeweilige zeitliche Verlauf ermitteln und grafisch darstellen (Abbildung 6). In Woche fünf erreicht die Kurve für UG Gesamtakuttoxizität 3° mit 7 Patienten (3,6 %) ihr Maximum. Für die UG Gesamtakuttoxizität ≥ 2° steigt die Kurve von 10 (5,2 %) in Woche zwei steil auf 28 (14,5 %) in Woche drei an, flacht dann ab und stagniert ab der fünften Woche mit 53 (27,5 %). Das Maximum wird in der achten Woche mit 63 (32,6 %) erreicht und fällt danach steil ab. Im Falle der UG Gesamtakuttoxizität ≥ 1° ergibt sich ein steiler Anstieg bis zur vierten Woche mit 120 (62,2 %). Die Kurve



flacht dann leicht ab und erreicht ihr Maximum in der achten Woche mit 162 (83,9 %) und fällt dann bis zur ersten Nachsorge auf 114 (59,1 %) ab.

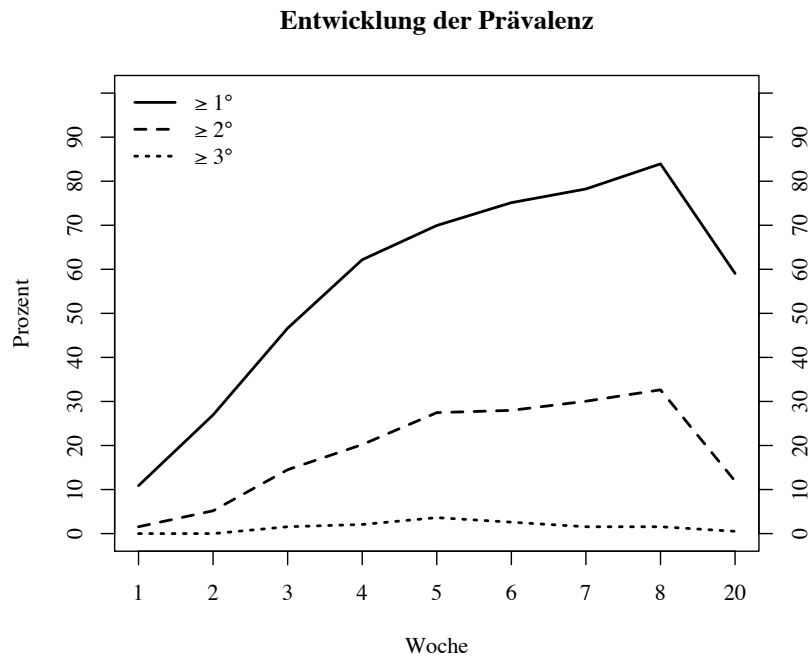


Abbildung 6: Entwicklung der Prävalenz der UG Gesamtakuttoxizität. Woche 20 entspricht der ersten Nachsorge.

#### 5.4 Blasenvolumen<sub>CT</sub> und Blasenvolumen<sub>Th</sub>

Für die gesamte Stichprobe liegen die Blasenvolumina<sub>CT</sub> im Median bei 277,7 mL (MW 285,3 mL), Spektrum [112,0–808,3 mL], Median Gruppe A 284,8 mL [112,2–496,4 mL], Median Gruppe B 264,4 mL [112,0–808,3 mL], zwischen den Gruppen A und B besteht diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Test:  $p = 0,53$ ). Es existieren drei Ausreisser mit 612,8, 667,4 und 808,3 mL (sämtlich in Gruppe B), die die Teilstichproben nicht signifikant beeinflussen.

Über den gesamten Therapieverlauf (d40) ergibt sich für die Gesamtstichprobe ein kumulatives medianes Blasenvolumen<sub>Th</sub> von 250 mL. Gruppiert nach den Blasenvolumina<sub>CT</sub>  $\leq 235$  mL,  $> 235$  mL  $\leq 320$  mL sowie  $> 320$  mL mit jeweils 61, 68 und 64 Patienten, sind die Mediane für Teilstichproben jeweils 215 mL, 230 mL und 277,5 mL. Dabei unterscheiden sich die beiden Gruppen der geringen und mittleren Blasenvolumina<sub>CT</sub> nicht signifikant (Wilcoxon-Test:  $p = 0,14$ ), die Gruppe der mittleren unterscheidet sich signifikant von der Gruppe der hohen Blasenvolumina<sub>CT</sub> (Wilcoxon-Test:  $p = 0,002$ ), der Unterschied zwischen der Gruppe der niedrigen und der hohen Volumina ist hochsignifikant (Wilcoxon-Test:  $p < 0,0001$ ). In Abbildung 7 sind die Gruppen mittels Boxplot dargestellt.

Zur Untersuchung der Varianz wurde als Streuparameter der Blasenvolumina<sub>Th</sub> der Interquartilenabstand pro Patient berechnet und gegen die Blasenvolumina<sub>CT</sub> aufgetragen (Abbildung 8). Mit

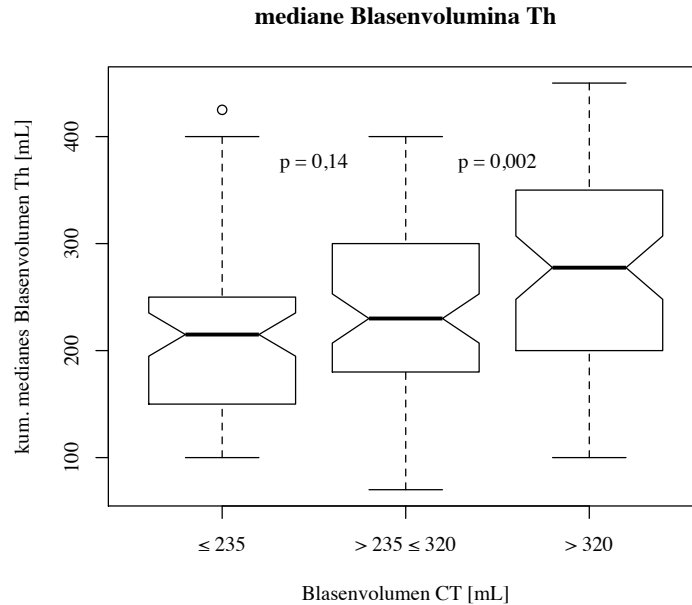


Abbildung 7: Boxplots der kumulativen Mediane der Blasenvolumina $_{Th}$  an d40, gruppiert nach geringen, mittleren und hohen Blasenvolumina $_{CT}$  mit jeweils 61, 68 und 64 Patienten. Unterschiede Blasenvolumina $_{Th}$  zwischen der geringen und mittleren Gruppe  $p = 0,14$ , mittlere und hohe  $p = 0,002$ , geringe und hohe  $p < 0,0001$ .

einem Korrelationskoeffizienten Spearman's  $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,002$ , besteht eine sehr schwache positive Korrelation zwischen Blasenvolumen $_{CT}$  und Schwankung des Blasenvolumens $_{Th}$  innerhalb eines Patienten.

Der Verlauf der kumulativen Medianwerte der Blasenvolumina $_{Th}$  gruppiert nach den Blasenvolumina $_{CT}$  ist in Abbildung 9 dargestellt. Die drei Gruppen zeigen jeweils einen initialen Abfall der Volumina und eine nachfolgende Stabilisierung des Verlaufs ab der dritten bis vierten Behandlungswoche. Für die Gesamtstichprobe lässt sich ein Abfall des kumulativen Medians von 300 mL zum Ende der ersten Behandlungswoche (d5) auf 250 mL bei Behandlungsende (d40) zeigen. Werden die Verläufe getrennt nach den Gruppen der Blasenvolumina $_{CT}$  dargestellt und untersucht, so ergeben sich für die Einzelkurven der kumulative Medianwerte sehr ähnliche Verläufe (siehe Abbildung 9). Die Abfälle der einzelnen Kurven sind für die Gruppe mit den niedrigen Blasenvolumina $_{CT}$  250 mL (d5) auf 215 mL (d40), mittlere Gruppe 272,5 mL (d5) auf 230 mL (d40), hohe Gruppe 350 mL (d5) auf 277,5 mL (d40). Dies entspricht jeweils einer Verminderung des Volumens um 35 mL, 42,5 mL und 72,5 mL.

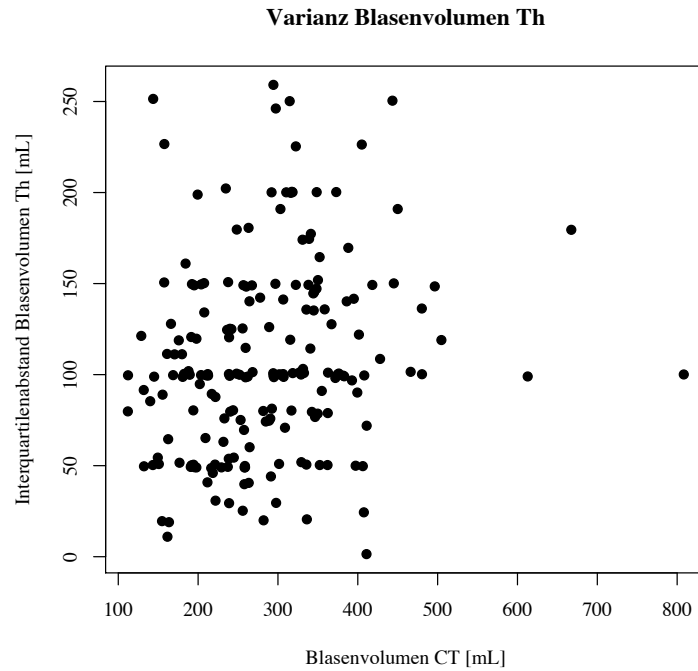


Abbildung 8: Scatterplot des Interquartilenabstandes als Streumaß des Blasenvolumens $_{Th}$  pro Patient, aufgetragen gegen das Blasenvolumen $_{CT}$ . Korrelationskoeffizient Spearman's  $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,002$ .

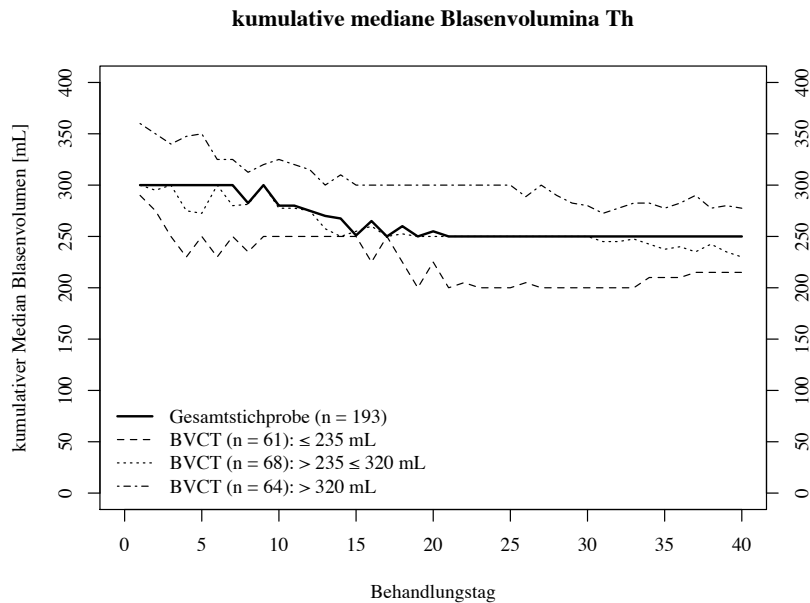


Abbildung 9: Kumulative Mediane der Blasenvolumina $_{Th}$  zum jeweiligen Behandlungstag. BVCT = Blasenvolumen $_{CT}$

## 5.5 Blasenvolumen<sub>CT</sub>&<sub>Th</sub> und urogenitale Akuttoxizität

Der Verlauf der kumulativen Mediane der Blasenvolumina<sub>Th</sub> für die Gruppen A und B über den gesamten Behandlungsverlauf ist in Abbildung 10 dargestellt. Beide Gruppen starten mit relativ hohen Volumina im Vergleich zu den Ausgangswerten im Planungs-CT (Gruppe A d1 = 350 mL versus CT = 284,8 mL; Gruppe B d1 = 300 mL versus CT = 264,4 mL). In beiden Gruppen kommt es innerhalb der ersten Woche zu einem steilen Volumenabfall um jeweils 50 mL auf 300 mL und 250 mL jeweils für die Gruppen A und B. Gruppe A stabilisiert sich bis kurz vor Ende der dritten Woche mit einem anschließenden Abfall bis auf 250 mL kurz vor Ende der siebten Woche. Gruppe B fällt mit dem Volumen von 250 mL am Ende der ersten Woche bis auf 200 mL in der Ende der fünften Woche und behält dies bis Ende der Behandlung bei. Die minimale Differenz zwischen den Gruppen beträgt 27,5 mL an d4, die maximale Differenz beträgt 85 mL an d25, an d40 50 mL. In Abbildung 11 sind die Medianwerte der Blasenvolumina<sub>Th</sub> pro Behandlungstag dargestellt, mit teils ausgeprägten interfraktionalen Schwankungen.

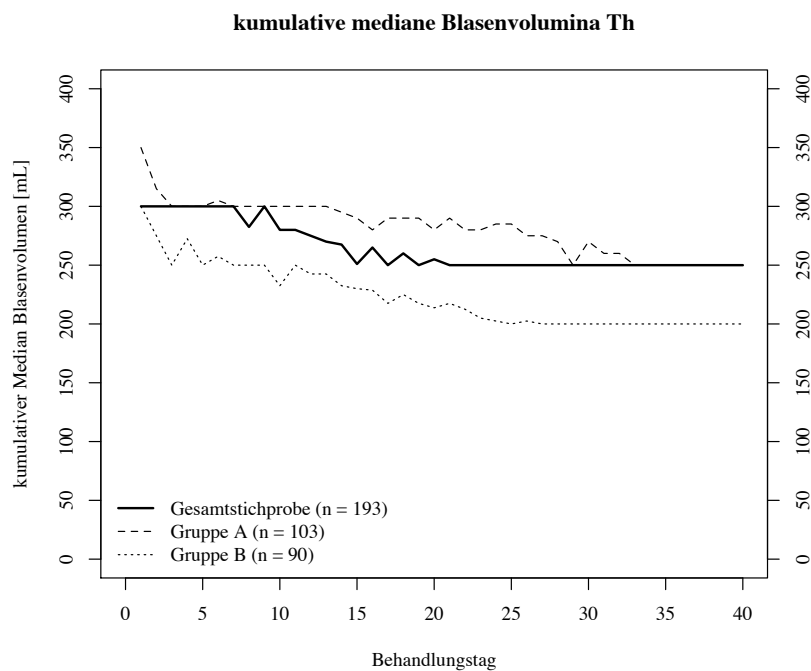


Abbildung 10: Kumulative Mediane der Blasenvolumina<sub>Th</sub> über den Behandlungsverlauf, gruppiert nach den maximal ausgeprägten UG Akuttoxizitäten (Gruppe A  $\leq 1^\circ$ , Gruppe B  $\geq 2^\circ$ ).

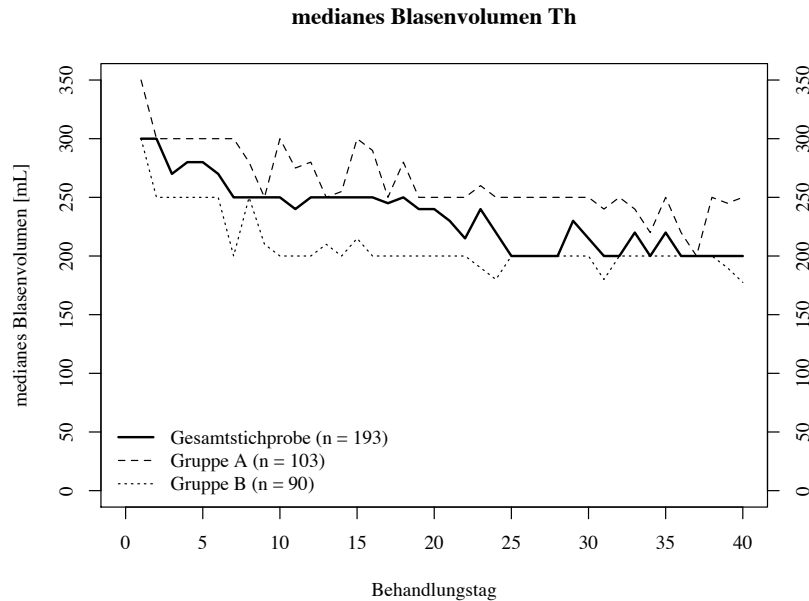


Abbildung 11: Mediane der Blasenvolumina $_{Th}$  des jeweiligen Behandlungstages, gruppiert nach den maximal ausgeprägten UG Akuttoxizitäten (Gruppe A  $\leq 1^\circ$ , Gruppe B  $\geq 2^\circ$ ).

In Abbildung 12 ist die Abweichung der kumulativen Mediane des Blasenvolumens $_{Th}$  vom Blasenvolumen $_{CT}$  für die Gesamtstichprobe und die Gruppen A und B dargestellt. Für das Gesamtkollektiv ist ein deutlicher Abfall von Anfangs 48,1 mL (d1) auf 1,6 mL (d10) zu verzeichnen. Nachfolgend fällt das kumulative mediane Blasenvolumen $_{Th}$  unter das Blasenvolumen $_{CT}$  und die Abweichung liegt am d20 bei  $-22,1$  mL und schließlich am Ende der Bestrahlung (d40) bei  $-35,6$  mL. Für die Gruppen A und B stellen sich die Verläufe in der Tendenz sehr ähnlich dar, unterscheiden sich jedoch im Ausmaß. So fallen die Werte von Gruppe A bis d15 auf nahe 0 mL und stabilisieren sich bis zum Ende des Behandlungszeitraumes mit nur minimalen Abfall, wobei die größte Abweichung Richtung leerer Blase mit  $-7,1$  mL an d36 und d38 besteht. Gruppe B verzeichnet einen stärkeren Abfall, ab d4 liegt die Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens $_{Th-CT}$  unter 0 mL und fällt weiter bis d26 auf  $-59,9$  mL und verbleibt stabil auf diesem Niveau.

Die Darstellung der täglichen Abweichung (Abbildung 13) offenbart starke interfraktionale Schwankungen. Des Weiteren besteht ein starker Abwärtstrend für die Gesamtstichprobe von 48,1 mL auf  $-37,3$  mL innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Der weitere Verlauf zeigt einen wenn auch abgeschwächten negativen Trend bis zum Ende der Behandlung. Die Gruppen A und B liegen jeweils über und unterhalb des Gesamtverlaufes und folgen im Wesentlichen diesem Trend, wobei in Gruppe B die Volumenabweichung einen deutlichen negativen Ausschlag in den Wochen 5–7 zeigt. Die drastischen Abfälle am Ende des Behandlungszeitraumes sind der geringen Datendichte in diesem Zeitraum geschuldet.

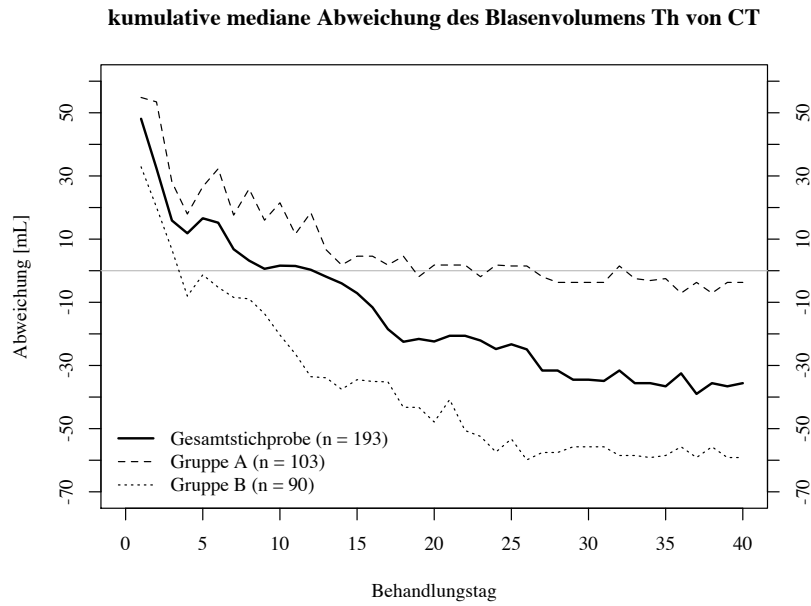


Abbildung 12: Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens  $T_h$  vom Blasenvolumen  $CT$  über den Behandlungsverlauf. Graue horizontale Linie markiert 0 mL. Positive Werte sind Abweichungen Richtung stärker gefüllte Blase, negative Werte sind Abweichungen Richtung leerer Blase.

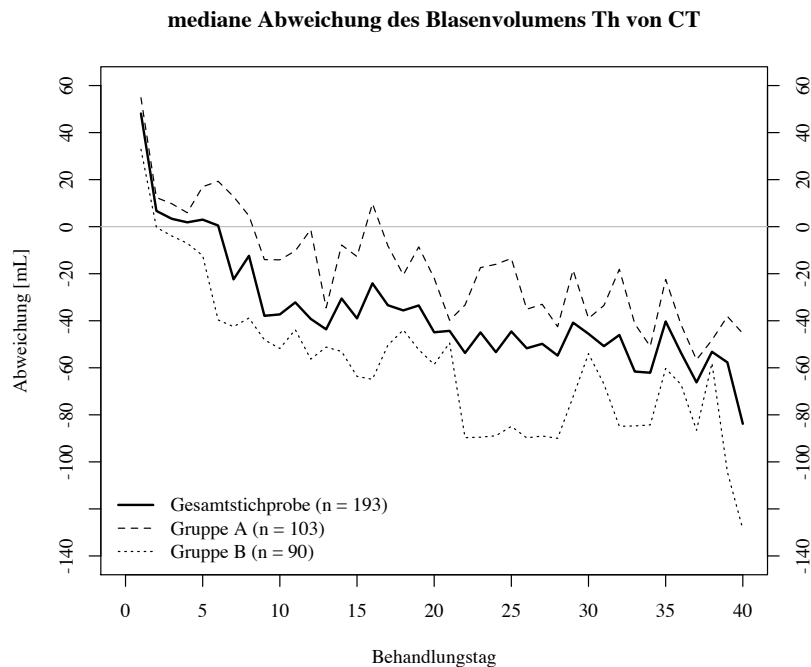


Abbildung 13: Abweichung des täglichen medianen Blasenvolumens  $T_h$  vom Blasenvolumen  $CT$  über den Behandlungsverlauf. Graue horizontale Linie markiert 0 mL. Positive Werte sind Abweichungen Richtung stärker gefüllte Blase, negative Werte sind Abweichungen Richtung leerer Blase.

Zum Therapiezeitpunkt d10 zeigen sich zwischen den Toxizitätsgruppen (A und B) signifikante Unterschiede in den kumulativen Medianen der Blasenvolumina $_{Th}$  (Gruppe A = 300 mL, Gruppe B = 232,5 mL, Wilcoxon-Test  $p = 0,0018$ ) und den Abweichungen der kumulativen Mediane der Blasenvolumina $_{Th-CT}$  (Gruppe A = 21,5 mL, Gruppe B = -20,35 mL, Wilcoxon-Test  $p = 0,0245$ ), siehe Abbildungen 14 (a) und (b). Sowohl im medianen Volumen als auch in der medianen Abweichung liegt die Gruppe B (maximale UG Gesamtoxität  $\geq 2^\circ$ ) unterhalb der Gruppe A.

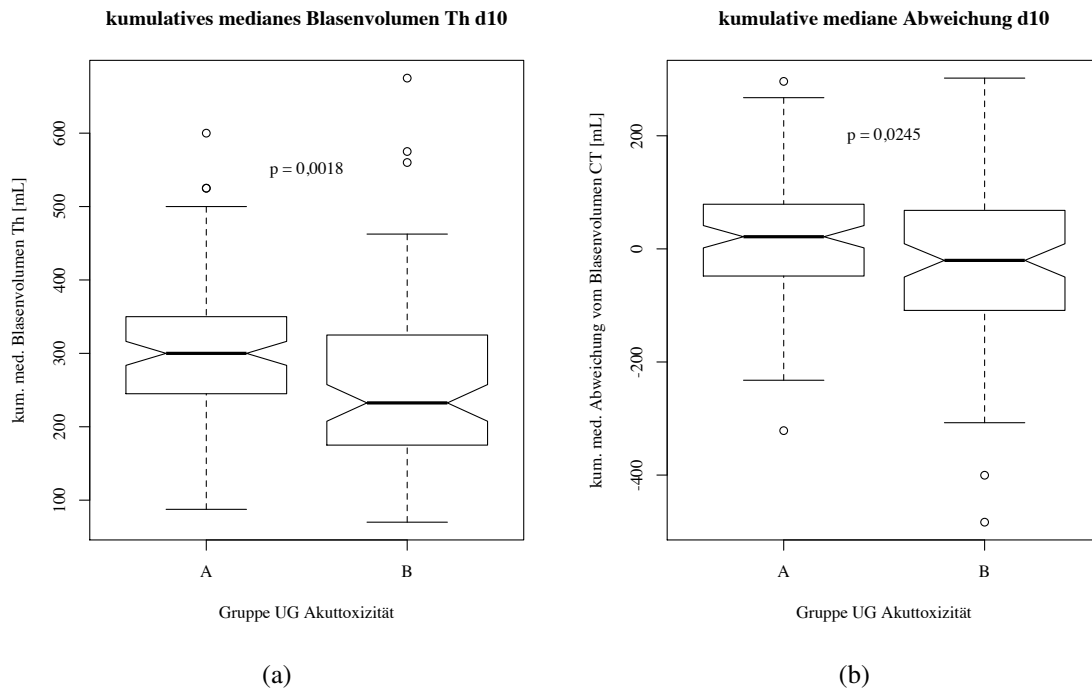


Abbildung 14: Box Plots jeweils gruppiert nach der maximal ausgeprägten UG Akuttoxizität (Gruppe A  $\leq 1^\circ$ , B  $\geq 2^\circ$ ): (a) kumulatives medianes Blasenvolumen $_{Th}$  d1–10, Median Gruppe A = 300 mL und Gruppe B = 232,5 mL, Wilcoxon-Test  $p = 0,0018$ ; (b) Abweichung des kumulatives medianes Blasenvolumen $_{Th}$  d1–10 vom Blasenvolumen $_{CT}$ , Median Gruppe A = 21,5 mL und Gruppe B = -20,35 mL, Wilcoxon-Test  $p = 0,0245$ .

In den Abbildungen 15 und 16 sind OR für das Risiko der Ausbildung von UG Gesamtkuttoxizität  $\geq 2^\circ$  gegen das kumulative mediane Blasenvolumen $_{Th}$  d10 und der medianen Abweichung d10 des Blasenvolumens $_{Th-CT}$  aufgetragen, um Cut Off-Werte zu definieren. Die horizontalen Linien entsprechen dabei den Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalles. Die einzelnen Cut Off-Werte sind in Tabelle 19 zusammengestellt. Die Elimination der Ausreisser der Blasenvolumina im Planungs-CT zeigt kaum Änderungen in den Cut Off-Werten oder ORs (Daten nicht gezeigt). Eine Unterschreitung des Blasenvolumens $_{CT}$  von 180 mL erhöht das Risiko für UG Gesamtkuttoxizität  $\geq 2^\circ$  um 175 %. Das Unterschreiten des medianen Blasenvolumens $_{Th}$  in den ersten zehn Behandlungstagen von 290 mL bzw. eine mediane Unterschreitung des Blasenvolumens $_{CT}$  von -40 mL in den ersten zehn Behandlungstagen führt jeweils zu einer Verdopplung des Risikos,

klinisch relevante UG Gesamtkuttoxizität auszubilden.

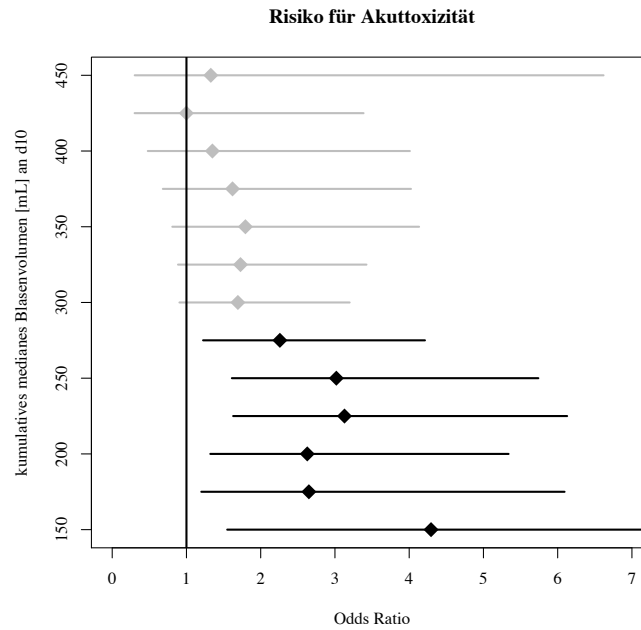


Abbildung 15: OR für die Unterschreitung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$  an d10. Der besseren Übersichtlichkeit wegen wurden eine Schrittweite von 25 mL gewählt. Der Unterschied zwischen den Gruppen wird bei 290 mL signifikant. Raute entspricht der OR, waagerechte Linien entsprechen 95 %-KI. Nicht-signifikante Ergebnisse sind grau dargestellt.

Parameter	Cut Off	OR	95%-KI	Gr. A (n=103)	Gr. B (n=90)
Blasenvolumen $_{CT}$	180	2,75	1,06–7,79	8 (7,8)	17 (18,9)
Blasenvolumen $_{Median}^*$	290	2,02	1,09–3,75	45 (43,7)	55 (61)
Abweichung* [mL]	-40	2,03	1,08–3,85	30 (29)	41 (45,6)

Tabelle 19: ORs mit 95%-Konfidenzintervall für die Unterschreitung ( $\leq$ ) der Cut Off-Werte und die Anzahl der Patienten je Gruppe, die diese Bedingung erfüllen (%-Werte in Klammern). \*jeweils an d10.



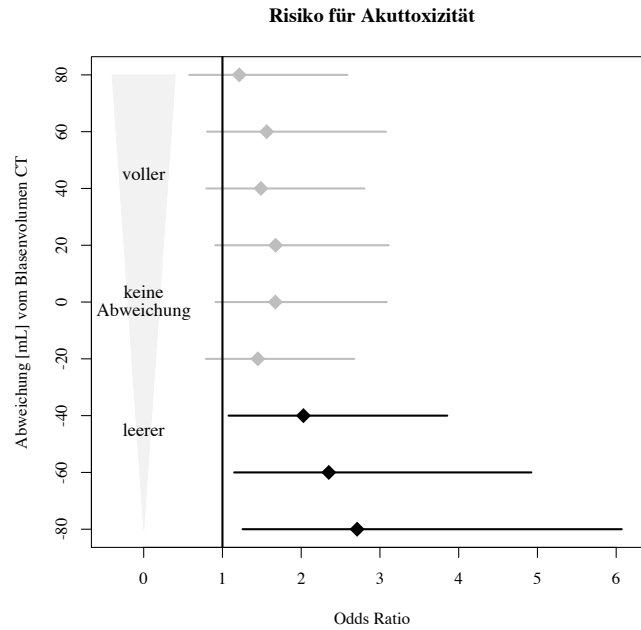


Abbildung 16: OR für die Abweichung des kumulativen medianen Blasenvolumens $T_h$  an d10 vom jeweiligen Blasenvolumen $CT$ . Raute entspricht der OR, waagerechte Linien entsprechen 95 %-KI. Nicht-signifikante Ergebnisse sind grau dargestellt.

### 5.6 Sekundärergebnisse: DVH-Parameter

In Bezug auf die DVH-Parameter unterscheiden sich die Gruppen A und B bis auf die Gesamtdosis im CTV und das Dosismaximum an der Harnblase nicht. Der Unterschied des medianen Dosismaximums zwischen den Gruppen beträgt nicht ganz 2 Gy. Bei der Betrachtung der D5, einem Volumen von 5 % der Harnblase, liegt bereits kein signifikanter Unterschied mehr vor. Untersucht wurden die Parameter mittels Wilcoxon-Test.

	gesamt (n=193)	Gruppe A (n=103)	Gruppe B (n=90)	p
GD <sub>CTV</sub> (Gy), Median	80 [72–84]	82 [76–84]	80 [72–84]	<b>0,009</b>
DVH Harnblase (Gy)				
D <sub>max</sub>	80,9 [73,2–87,7]	82,1 [74,72–87,7]	80,15 [73,2–86,6]	<b>0,01</b>
D <sub>min</sub>	0,6 [0,1–15,7]	0,6 [0,1–3,3]	0,5 [0,1–15,7]	
D <sub>mean</sub>	23,4 [6,9–54,7]	23,5 [6,9–54,7]	23,35 [10,7–53,9]	} NS
D <sub>median</sub>	9,1 [0,9–64]	9,1 [0,9–64]	9,95 [1,5–57,4]	
D <sub>modal</sub>	1 [0,2–78,4]	1 [0,2–78,4]	0,95 [0,2–77,9]	
D100	0,5 [0,1–16]	0,5 [0,1–4]	0,5 [0,1–16]	
D50	9 [1–63]	9 [1–63]	10 [1,5–57,5]	
D30	34 [2,5–73]	33 [2,5–73]	34,25 [4,5–70]	
D20	50,5 [7–76,5]	51 [7–76,5]	50 [13–73]	
D10	67,5 [25,5–80,5]	69 [25,5–80,5]	67 [38–79]	
D5	73 [43–83]	74 [43–83]	72,25 [55,5–81,5]	

Tabelle 20: Dosis-Volumen-Histogram(DVH)-Parameter der Harnblase. Bis auf Gesamtdosis<sub>CTV</sub> und die Maximaldosis an der Harnblase D<sub>max</sub> bestehen keine signifikanten Unterschiede. NS = nicht signifikant.

## 6 Diskussion

Bei Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom stellt die hochdosierte primäre Strahlentherapie in IMRT-Technik bezüglich der onkologischen Ergebnisse eine ebenbürtige Therapiealternative zur RP dar [45]. Die IMRT-Technik ermöglicht bei hoher Konformalität und verbesserter Normalgewebsschonung eine Dosisescalation, die zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle und des bPFS führt [46, 51, 60]. Bei der Verminderung von Akut- und Spätnebenwirkungen wurde bisher der Fokus auf die rektale Toxizität gelegt, da Proktitis und rektale Blutungen die bisher dosislimitierenden Nebenwirkungen darstellten. Die rektale Toxizität ist mittlerweile sehr gut verstanden und relevante Spätnebenwirkungen treten nur noch sehr selten auf. Der toxisitätsmindernde Effekt durch die IMRT, wie er bei der Rektumschonung zu sehen ist, zeigt sich bei der urogenitalen Toxizität nicht [51]. Bezüglich der Einflussfaktoren der urogenitalen Toxizität besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

In Hinblick auf die Lebensqualität muss mehr Aufwand bei der Schonung des harnableitenden Systems betrieben werden. Eine erfolgreiche Minderung der Akuttoxizität führt zu einer Minderung von chronischen Symptomen [53].

In der vorliegenden Untersuchung an 193 Patienten wurde die Blasenfüllung zum Zeitpunkt des Planungs-CTs und im Therapieverlauf gemessen und im Zusammenhang mit der urogenitalen Akuttoxizität analysiert. Das tägliche Messen und Vergleichen der Miktionsmenge mit dem Blasenvolumen im Planungs-CT durch den Patienten entspricht einem Bio-Feedback. Der Einfluss von Bio-Feedback bei der Aufrechterhaltung konstanter Blasenvolumina wurde von Stam et al. untersucht. Bei einer Stichprobengröße von 34 Patienten konnte kein statistisch signifikanter Effekt beobachtet werden, wohl aber ein Trend mit 19% Volumenreduktion am Ende der Behandlung gegenüber dem Volumen im Planungs-CT in der Feedback-Gruppe versus 31% in der Kontrollgruppe [72]. Die Patienten der Charité erhalten beim Aufklärungsgespräch, beim Planungs-CT und bei der Ersteinstellung Anweisungen zu Trinkverhalten und Trinkmenge. O'Doherty et al. zeigte an 25 Patienten einen positiven Einfluss von Patienteninformation bezüglich Trinkmengen und Blasenfüllung auf das Blasenvolumen unter Therapie, das gegenüber der Vergleichsgruppe stabiler ausfiel [86]. Hynds et al. konnte in einem Kollektiv von 30 Patienten keinen Einfluss eines Trinkprotokolls auf die Stabilität der Blasenfüllung unter Therapie feststellen, allerdings erhielten die Patienten auch keine Rückmeldung über ihre aktuelle Blasenfüllung [69].

Einmal pro Woche sollte nach klinikinternen Vorgaben eine Toxizitätserhebung erfolgen. Dies wurde nicht konsequent durchgeführt. Die Patienten waren aber angehalten, bei Problemen oder Unsicherheiten ihren behandelnden Radioonkologen zu konsultieren. Insgesamt scheint im vorliegenden Kollektiv eine ausreichende Erhebung der Akuttoxizität erfolgt zu sein, was sich anhand des Vergleiches mit publizierten Daten zeigt.

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Gruppen mit niedriger und klinisch relevanter UG Akuttoxizität im wesentlichen gut ausbalanciert. Lediglich zwei Parameter weisen zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede auf. Beim GS zeigt sich eine statistisch signifikante Abwei-

chung in Richtung höhere Scores bei der Gruppe mit der geringeren Akuttoxizität, und die Gesamtdosis im CTV liegt mit im Median 82 Gy in der Gruppe A signifikant höher als 80 Gy in Gruppe B. Beide Zusammenhänge scheinen zufälliger Natur zu sein, insbesondere da nicht nur die lokale Tumorkontrolle, sondern eben auch die Normalgewebsreaktionen einer Dosis-Wirkungsbeziehung unterliegen. Vorstellbar wäre, dass im Rahmen der höheren CTV-Dosis mehr Wert auf die Schonung der OAR gelegt wurde, aber die DVH-Parameter der Harnblase zeigen zwischen den Gruppen bis auf die Gesamtdosis und das Dosismaximum an der Harnblase keinerlei signifikante Unterschiede.

## 6.1 Urogenitale Akuttoxizität

Das Patientenkollektiv präsentierte sich vor Bestrahlungsbeginn mit geringer UG Symptomatik. Die mediane Miktionsfrequenz pro 24 Stunden liegt bei 6, mit einem Spektrum von [1–20], die Nykturie liegt im Median bei 1, Spektrum [0–6]. Dysurie 2° ist in 3 (1,6 %) Fällen dokumentiert, es traten keine weiteren Symptome  $\geq 2^\circ$  auf. Dysurie, Blasenspasmus und Inkontinenz 1° wurden jeweils bei 11 (5,9 %), 3 (1,6 %) und 22 (11,7 %) Patienten erhoben (Prozent NA-bereinigt). Es trat keine Hämaturie prätherapeutisch auf. Fonteyne et al. berichtet bei 260 Patienten prätherapeutisch für Dysurie 1° 6,7 %, und keine  $> 1^\circ$ , Inkontinenz 1° 8,8 %, Hämaturie 1° vereinzelt und 2° 2,7 % [61]. Matzinger et al. gibt bei 791 Patienten Inkontinenz 1° 4,6 % und 2° 0,5 % an [63].

Unter der hochdosierten IMRT der Prostata sind in diesem Kollektiv von 193 Patienten UG Gesamtakuttoxizität in 53,4 %  $\leq 1^\circ$  und nur 7,8 % 3° beobachtet worden. Es traten keine Nebenwirkungen  $> 3^\circ$  auf. In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Charité im Vergleich zu Publikationen normofraktionierter hochdosierter IMRT dargestellt. Für die Gesamtstichprobe liegt der Median für die Freiheit von UG Akuttoxizität  $\geq 1^\circ$  in der dritten Behandlungswoche. Für die klinisch relevante UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  wird der Median nicht erreicht. In der dritten Behandlungswoche sind allerdings noch 85,5 % frei von UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ , in der fünften Woche sind es knapp 70 %. Dieser Verlauf der UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  entspricht sehr gut den Angaben der EORTC 22991-Studie mit 85 % in der dritten Woche und 73,6 % in der fünften Woche [63].

UG Gesamtkuttoxizität	Charité (%)	Spektrum in der Literatur			
		Min		Max	
0°	8,8	3,0	[59]	36,5	[60]
1°	44,6	35,0	[51]	47,5	[63]
2°	38,9	23,1	[60]	50,0	[59]
3°	7,8	2,0	[59]	25,0	[51]
4°	0,0	0,0	[51, 58, 59, 61, 63]	4,3	[60]

Tabelle 21: Min = Minimum, Max = Maximum. Gegenüberstellung der akuten UG Gesamtkuttoxizität des Charité-Kollektivs und den Angaben in der Literatur.

Auch die Entwicklung der UG Akuttoxizitätsgrade über den Behandlungsverlauf spiegelt sich gut in der Literatur. Peeters et al. beschreibt für die Entwicklung der UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  bis zur

fünften Woche einen gleichmäßigen Anstieg der Prävalenz, der dann leicht abflacht. In der siebten Woche erreicht die Prävalenz ihr Maximum von  $\approx 50\%$  und nimmt nachfolgend ab. Bei der UG Akuttoxizität  $\geq 3^\circ$  zeigt sich der Verlauf mit ähnlicher Tendenz, aber mit einem Maximum von knapp über  $10\%$  in der siebten Woche. Die Toxizitätsgraduierung erfolgte nach RTOG [87]. Die Charité-Daten zeigen einen Anstieg der Prävalenz der UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  auf  $27,5\%$  in der fünften Woche mit anschließender Abflachung der Kurve und dem Maximum mit  $32,6\%$  in der achten Woche. Bei der UG Akuttoxizität  $\geq 3^\circ$  wird das Maximum mit  $3,6\%$  in der fünften Woche erreicht. Die Unterschiede in der Prävalenz mögen durch die verschiedenen Scoring-Systeme bedingt sein, trotzdem ist jedoch eine deutliche Ähnlichkeit im Verlauf gegeben.

Bei der Auswertung wurden die Angaben zu Zystitis und Schmerz nicht berücksichtigt. Beim Symptom „Schmerz“ wurden neben Schmerzen bei der Miktion auch sämtliche weitere Schmerzen erfasst, zum größten Teil ist aus der Dokumentation nicht ersichtlich, worauf sich die Angabe im Einzelnen bezieht. Bei „Zystitis“ wurde häufig Grad 1 vergeben, dies bedeutet nach CTCAE v3.0 „Asymptomatische Zystitis“. Die Frage, die sich hier stellt, ist, wie eine asymptomatische Zystitis diagnostiziert werden kann. Da die Erhebungen im Charité-Kollektiv diesbezüglich inkonsistent sind und Symptome einer Zystitis bereits in anderen erhobenen Parametern abgedeckt sind, entsteht bei der Nichtauswertung dieses Symptoms kein allzu großer Informationsverlust.

## 6.2 Einfluss des Blasenvolumens auf die urogenitale Akuttoxizität

Es sind zwei potenzielle Faktoren auf die Ausbildung UG Akuttoxizität zu unterscheiden: Der Einfluss des Harnblasenvolumens gemessen im Planungs-CT (Blasenvolumen<sub>CT</sub>), und der Einfluss des Harnblasenvolumens während der Bestrahlungstherapie (Blasenvolumen<sub>Th</sub>). Während es sich beim ersten um einen statisch Faktor handelt, der einmal erhoben und während der Bestrahlungsplanung berücksichtigt wird, ist der zweite Faktor von wesentlich komplexerer Natur, da er sich über den Therapiezeitraum ändern kann, also dynamisch ist. Erschwerend kommt hinzu, dass mögliche Einflussfaktoren für den Verlauf der Blasenvolumina<sub>Th</sub> sowohl das Blasenvolumen<sub>CT</sub> als auch die UG Akuttoxizität sein können.

Es wurde angenommen, dass die Bestrahlung mit leeren Harnblasen vorteilhaft in Bezug auf Lagestabilität der Prostata und Reproduzierbarkeit des DVHs der Harnblase sei. In einigen Studien wurden Patienten jeweils mit voller und leerer Blase untersucht und es konnte kein relevanter Einfluss des Blasenfüllungsstatus (leer versus voll) auf die Zielvolumenposition gezeigt werden [80, 81, 88, 89]. Pinkawa et al. verglich die Volumina von Patienten jeweils mit voller versus leerer Blase im Verlauf der Therapie und konnte zeigen, dass mit voller Harnblase größere Schwankungen der Harnblasenvolumina unter Therapie auftreten [80]. Die Höhe des Blasenvolumens ist signifikant mit dem Ausmaß der Volumenschwankungen unter Therapie korreliert, das heißt, je höher das Blasenvolumen<sub>CT</sub> ist, desto höher ist die Variabilität des Blasenvolumens<sub>Th</sub> [71]. Auch der Einfluss der Inpatientenvariabilität der Blasenvolumina unter Therapie auf die Stabilität des Zielvolumens ist in mehreren Studien untersucht worden, mit dem Ergebniss, dass die Schwan-

kungen der Blasenvolumina $_{Th}$  keinen relevanten Einfluss auf die Prostataposition haben [68, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 88]. Pinkawa et al. konnte jedoch einen Einfluss auf die Position der Samenblasen zeigen [80]. Bezüglich der Reproduzierbarkeit des DVHs wurde beobachtet, dass auch leere Harnblasen deutliche Volumenschwankungen aufwiesen [80, 81, 88, 89]. Einige Autoren sehen eine verbesserte Dünndarmschonung durch eine tamponierende Wirkung gefüllter Harnblasen [80, 90].

### 6.2.1 Blasenvolumen $_{CT}$ und Blasenvolumen $_{Th}$

Das mediane Blasenvolumen $_{CT}$  liegt in der Gesamtstichprobe dieser Untersuchung bei 277,7 mL (MW 285,3 mL), Spektrum der MW in der Literatur von 179 mL [77] bis 362 mL [86].

Einige Arbeitsgruppen haben die Volumenverläufe der Harnblasenfüllung unter Therapie und mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Nakamura et al. untersuchte 40 Patienten um die Variation und Trends der Blasenfüllung während der Bestrahlungstherapie zu quantifizieren. Die Therapie wurde an einem Tomotherapiegerät durchgeführt, die applizierte Dosis betrug zwischen 72 und 76 Gy. Die Volumina der Harnblase wurden im Planungs-CT und nachfolgend mittels Megavolt-CT bei den Fraktionen 1, 10, 20 und 30 gemessen. Im Planungs-CT lag der MW bei 219 mL. Von Beginn an wurde ein negativer Zeit-trend beobachtet von 186 mL bei der ersten Fraktion und kontinuierlichem Abfall bis zur zehnten Fraktion auf 149 mL, dann nur noch geringem Abfall bis zur dreißigsten Fraktion auf 136 mL. Bezüglich der Inpatienten-Variabilität konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Blasenvolumens im Planung-CT und des Ausmaßes der Variabilität des Blasenvolumens $_{Th}$  besteht (Pearson  $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Andere Assoziationen, insbesondere mit Zystitis, traten nicht auf [71].

Stam et al. analysierte an 34 Patienten die Variation der Blasenfüllung über den Behandlungsverlauf bei leicht hypofraktionierter Radiatio der Prostata mit 2,25 Gy Einzeldosis bis 67,5 Gy Gesamtdosis über 30 Fraktionen. Die Messungen der Harnblasenvolumina erfolgten mittels Ultraschall zu jeder Fraktion. Ziel war die Untersuchung des Einflusses von Biofeedback auf Blasenfüllung unter Therapie. 16 der 34 Patienten erhielten dabei täglich Rückmeldung und Anweisungen zum Füllungszustand. Sowohl in der Feedback- wie auch der Kontrollgruppe wurde ein Abfall der Blasenvolumina unter Therapie beobachtet, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auftrat. Der Volumenabfall betrug in der Kontrollgruppe 31% und 19% in der Feedback-Gruppe [72].

O'Doherty et al. analysierte insgesamt 46 Patienten, die mit 70 bis 74 Gy Gesamtdosis bei Prostatakarzinom bestrahlt wurden. Es wurde untersucht, wie die Blasenfüllung unter Therapie gehalten werden kann. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, 25 Patienten erhielten einen Informationsbogen mit Anweisungen zur Blasenfüllungen, 21 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Insgesamt erfolgten acht ultraschallgestützte Volumenmessungen der Harnblase: zum Zeitpunkt des Planungs-CTs, der Simulation und in jeder Behandlungswoche einmal. Die Interventionsgruppe konnte das Harnblasenvolumen besser halten als die Kontrollgruppe (MW Blasenvolumen in-

Woche fünf 92 % von Volumen zum Zeitpunkt des Planungs-CTs in der Interventionsgruppe versus 61 % in der Kontrollgruppe). Die Kontrollgruppe zeigte über den Behandlungsverlauf stets Volumina unterhalb des Blasenvolumens zum Zeitpunkt des Planungs-CTs, während die Interventionsgruppe in den ersten drei Behandlungswochen ein Volumen oberhalb des Volumens zum Planungszeitpunkt aufwies. Zusammenfassend sehen die Autoren einen positiven Einfluss des Informationsbogens auf den Verlauf der Blasenvolumina unter Therapie [86].

Auch die Arbeitsgruppe Lebesque et al. konnte an 11 Patienten mit T3 Prostatakarzinom, die mit 3DCRT bis 70 Gy bestrahlt wurden, einen negativen Zeittrend des Blasenvolumens zeigen. Gemessen wurde mittels CT zu vier Zeitpunkten: Planungs-CT, zweite, vierte und sechste Behandlungswoche. Der MW der Blasenvolumina war um 16 % kleiner als das initiale Blasenvolumen. Die Blasenvolumenreduktion über die Zeit betrug 28 % [70].

Cambria et al. untersuchte an 26 Patienten dosimetrische Konsequenzen der primären Prostatabelastung mit vollen Harnblasen. Es wurden Gesamtdosen von 76 bis 80 Gy appliziert. Jeder Patient erhielt CT-Untersuchungen jeweils mit voller und leerer Blase zum Planungs-CT und bei 40 Gy. Im Verlauf wurde eine Reduktion der MW von initial 292 mL auf 225 mL beobachtet, das entspricht einer Volumenreduktion von  $\approx 23\%$ . Konsequenter nimmt bei der Reduktion des Blasenvolumens $_{Th}$  der Anteil des bestrahlten Blasenvolumens zu [88].

Hynds et al. untersuchte an 30 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die eine 3DCRT bis 74 Gy erhielten, die Effektivität von standardisierten Blasenfüllungsinstruktionen bei der Aufrechterhaltung des Blasenvolumens über den Therapieverlauf. Die Instruktion legte fest, dass zuerst die Harnblase vollständig zu entleeren sei, dann musste in einer bestimmten Zeit eine bestimmte Menge Flüssigkeit getrunken werden und nach einer definierten Wartezeit erfolgte das CT bzw. die Bestrahlung. Die Volumetrie erfolgte mittels Ultraschall zum Planungs-CT und zu jeder Fraktion, jeweils direkt nach dem Entleeren der Blase und unmittelbar vor dem CT bzw. der Fraktion. Die Instruktionen führten nicht zu einer konsistenten Blasenfüllung unter Therapie. Es wurde eine Reduktion des Blasenvolumens $_{Th}$  zum Blasenvolumen $_{CT}$  beobachtet von 282 mL zum Planungszeitpunkt auf 189 mL (MW Blasenvolumen $_{Th}$  über den gesamten Therapiezeitraum), entspricht einer Reduktion von  $\approx 33\%$  [69].

Zusammenfassend beschreiben die oben genannten Autoren einheitlich eine Volumenreduktion über den Behandlungsverlauf, die unmittelbar mit der Behandlung beginnt. Die Reduktion des Harnblasenvolumens zum Ende der Therapie liegt bei 19–38 % [69, 70, 71, 72, 86]. In einer Teilstichprobe von 25 Patienten, die ein Informationsblatt zum Trinkverhalten und Rückmeldungen zum aktuellen Blasenvolumen unter Therapie erhielt, konnte eine signifikante Stabilisierung des Blasenverlaufs erzielt werden [86]. Rigide Trinkprotokolle allein bringen keinen Vorteil in Bezug auf die Konsistenz der Blasenfüllung unter Therapie [69]. Eine Untersuchung zum Einfluss von Biofeedback auf das Blasenvolumen $_{Th}$  zeigte lediglich einen Trend zur konsistenteren Blasenfüllung $_{Th}$  [72]. Als allgemeiner Kritikpunkt müssen die kleinen Patientenzahlen der einzelnen Studien genannt werden. Die Messungen der Blasenvolumina unter Therapie erfolgte in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Methoden (Ultraschall, CT und Megavolt-CT

am Tomotherapiegerät), trotzdem sind die Ergebnisse sehr ähnlich.

In der vorliegenden Studie wurden Miktionsvolumina nach jeder Bestrahlungsfraction durch den Patienten selbst erhoben und als Blasenvolumen $_{Th}$  gewertet. Dies ist problematisch, da keine Aussage zum Restharn vorliegt, die reellen Blasenvolumina also höher als die gemessenen sein können. Zweitens führten die Patienten die Messungen mit Hilfe einer sogenannten „Ente“ selbst durch (Skalenschrittweite 50 mL), was zu verschiedenen Fehlern in der Volumenmessung, z. B. durch Fehlschätzung oder Ablesefehler durch schräg halten des Messgefäßes, führen kann. Trotz der Kritikpunkte an dieser Messmethode liegen die Ergebnisse nahe an den Literaturangaben. Entgegen den Angaben anderer Autoren liegt das Blasenvolumen $_{Th}$  in diesem Kollektiv zu Beginn der Therapie deutlich oberhalb des Blasenvolumens $_{CT}$ . Im Median konnte das Blasenvolumen $_{Th}$  über den gesamten Therapiezeitraum mit 250 mL erstaunlich dicht am Blasenvolumen $_{CT}$  mit 277,7 mL gehalten werden ( $\approx 90\%$ ). Der Medianwert des Blasenvolumens $_{Th}$  an d30 liegt bei 215 mL, dies entspricht 22,6% Volumenreduktion gegenüber dem Blasenvolumen $_{CT}$ . Es wurde d30 gewählt, weil nachfolgend die Anzahl der NAs drastisch ansteigt und dadurch der Wert für das Gesamtkollektiv nicht mehr als repräsentativ angesehen werden kann. Der Verlauf der täglichen Medianwerte der Blasenvolumina $_{Th}$  zeigt für die Gesamtstichprobe einen Abfall von initial 300 mL auf 240 mL an d11. Der nächste Abfall ereignet sich nach d20 mit nachfolgenden stärkeren Schwankungen und minimalen Volumina von 200 mL. Innerhalb der ersten vier Wochen liegt das tägliche mediane Blasenvolumen $_{Th}$  für die Gesamtstichprobe über 86% des Blasenvolumens $_{CT}$ .

Wird für jeden Patienten einzeln die Abweichung des individuellen kumulativen medianen Blasenvolumens $_{Th}$  vom Blasenvolumen $_{CT}$  berechnet, so offenbart sich ein Volumenabfall von 46,5 mL von einer initialen Abweichung (Median) von 48,1 mL auf 1,6 mL an d10. Ab d13 sinkt die kumulative mediane Abweichung unter 0 und erreicht einen Wert von -35,6 mL an d40. Ergänzend sind die täglichen medianen Abweichungen berechnet und grafisch dargestellt worden. Der Verlauf über den Therapiezeitraum weist in dieser Darstellung sehr viel größere Schwankungen auf. An d1 beträgt die mediane Abweichung 48,1 mL, an d10 -37,3 mL und an d30 -45,6 mL.

Die Patienten der Charité erhielten detaillierte Angaben zum Trinkverhalten und bekamen Rückmeldung über ihr Blasenvolumen $_{Th}$  im Verhältnis zu ihrem Blasenvolumen $_{CT}$ . Ein derart stabilisierender Effekt, wie O’Doherty et al. [86] ihn beschreibt, konnte im Charité-Kollektiv nicht beobachtet werden, wobei anzumerken ist, dass es in der vorliegenden Studie keine Vergleichsgruppe gibt.

Bezüglich der Inpatientenschwankung des Blasenvolumens $_{Th}$  zeigen die Charité-Daten eine sehr schwache Korrelation mit dem Blasenvolumen $_{CT}$ . Als Streuparameter wurde der Interquartilenabstand der Blasenvolumina $_{Th}$  für jeden Patienten berechnet und gegen das Blasenvolumen $_{CT}$  aufgetragen. Der Scatterplot zeigt eine randomisiert anmutende Punktwolke, Spearman’s  $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,002$ . Die Charité-Daten zeigen einen deutlich geringeren Zusammenhang als Nakamura et al. ihn beschreibt [71]. Gründe könnten die Stichprobengrößen und der Umgang mit den Daten sein. Nakamura et al. ermittelte den MW als Zentralmaß und die Standard Deviation (SD) als Streumaß und errechnete aus diesen die relative Schwankung in Prozent. Die statistische Aufarbeitung



der Daten erscheint in diesem Fall nicht konsequent, wenn bei der Ermittlung der Lageparameter von Normalverteilung ausgegangen wird, der Vergleich aber mit nicht-parametrischen Tests durchgeführt wird. Dem gegenüber wurde der Charité-Datensatz konsequent nicht-parametrisch untersucht.

Weiterhin zeigen die Charité-Daten, dass die Höhe des Blasenvolumens<sub>CT</sub> praktische keinen Einfluss auf den Verlauf der Blasenvolumina<sub>Th</sub> hat. Werden die Daten getrennt nach den Gruppen der Blasenvolumina<sub>CT</sub> dargestellt, so bleibt der negative Zeittrend in den Gruppen vergleichbar. Lediglich die Höhe der Volumina fällt unterschiedlich aus: hohe Blasenvolumina<sub>CT</sub> bedeuten tendenziell höhere Blasenvolumina<sub>Th</sub>.

### 6.2.2 Blasenvolumen<sub>CT</sub> und urogenitale Akuttoxizität

Das mediane Blasenvolumen<sub>CT</sub> liegt in der Gesamtstichprobe bei 277,7 mL. Für die Gruppen A und B (geringe versus höhergradige UG Akuttoxizität) liegen die jeweiligen Medianwerte bei 284,8 mL und 264,4 mL, ohne signifikanten Unterschied. Pinkawa et al. untersuchte an 80 Patienten, die mit lokalisiertem Prostatakarzinom mittels 3DCRT mit 1,8 Gy bis 70,2 Gy bestrahlt wurden, den Einfluss von DVH-Parametern auf die Entwicklung von niedriggradiger Akuttoxizität. Sie fanden unter anderem heraus, dass bei einem Blasenvolumen<sub>CT</sub> von weniger als 180 mL sowohl der Anteil des relativen Volumens innerhalb bestimmter Isodosen als auch die Dauer von urogenitalen Akutsymptomen zunimmt [91]. Im Charité-Kollektiv lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Blasenvolumen<sub>CT</sub> und dem Risiko zur Ausbildung von relevanter UG Akuttoxizität zeigen. Liegt das Blasenvolumen<sub>CT</sub>  $\leq 180$  mL, so ist das Risiko für die Ausbildung von urogenitaler Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  signifikant erhöht, OR = 2,75, 95%-KI (1,06–7,79). 25 Patienten wiesen Blasenvolumina<sub>CT</sub>  $\leq 180$  mL auf, davon 17 mit UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ .

Nakamura et al. untersuchte an 243 Patienten den Einfluss der Blasenfüllung im Planungs-CT auf die Planoptimierung. Die Patienten erhielten bei cT1–4 N0 M0 Prostatakarzinom eine definitive Radiatio. Ein optimaler Plan erfüllt die Anforderungen sowohl in Bezug auf die Zielvolumenabdeckung als auch die Schonung der OARs. Die Wahrscheinlichkeit einen optimalen Plan zu erreichen, sank bei einem Blasenvolumen<sub>CT</sub>  $< 150$  mL auf 71 % versus 86 %. Wesentlich höhere Blasenvolumina<sub>CT</sub> als 150 mL bringen jedoch keine weiteren Vorteile in Bezug auf die Planoptimierung [90].

### 6.2.3 Blasenvolumina<sub>Th</sub> und urogenitale Akuttoxizität

Zum Einfluss des Blasenvolumens<sub>Th</sub> auf die Ausbildung von UG Akuttoxizität sind bisher keine relevanten Untersuchungen erfolgt. Einige Autoren berichten lediglich von dosimetrischen Konsequenzen der Volumenschwankungen unter Therapie. Nimmt das Blasenvolumen ab, so nimmt der bestrahlte Anteil der Harnblase zu [88, 91]. Kupelian et al. untersuchte Variationen der applizierten Dosen im Zielvolumen und den OARs an 10 Patienten, die an einem Tomotherapiegerät bei Prostatakarzinom eine definitive Radiatio mit 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 78 Gy

erhielten. Mittels Megavolt-CT wurde täglich ein markergestütztes Weichteilmatching durchgeführt. In jedem Megavolt-CT wurden die Prostata, das Rektum und die Harnblase konturiert und jeweils ein DVH berechnet. Ziel der Untersuchung war zum einen die Zielvolumenabdeckung, und zum anderen die Evaluation der Volumina von Rektum und Harnblase, die pro Fraktion 2 Gy (V2 Gy) erhielten (also der Hochdosisbereich der OAR). Es wurde das V2 Gy gewählt, weil beispielsweise die Harnblasen nicht immer vollständig in den Megavolt-CTs abgebildet waren. Die Analyse erfolgte retrospektiv. In der Analyse konnte gezeigt werden, dass die Vorgaben für die Zielvolumenabdeckung erfüllt wurden. Die Prostata wies Lageabweichungen auf, die durch das markergestützte Weichteilmatching kompensiert wurden. Die Harnblasenfüllung zeigte deutliche Varianz und es traten Abweichungen von den geplanten DVH-Parametern der Harnblase auf. Eine Analyse des Zusammenhanges zwischen Blasenvolumen und Veränderungen der DVH-Parameter konnte nicht durchgeführt werden. Zur Toxizität wurden keine Angaben gemacht [92].

Cambria et al. beschreibt zwar den Effekt der verminderten Blasenfüllung unter Therapie mit einer konsequenten Zunahme des bestrahlten Harnblasenvolumens, mutmaßt jedoch nur, dass dies zu einer Zunahme der UG Akuttoxizität führen mag. Der Effekt der Volumenreduktion wird als Nebeneffekt der Behandlung angesehen [88]. Nakamura et al. schließt zusammenfassend, dass die Gründe für den negativen Zeittrend weiterhin unklar sind, aber möglicherweise ein multifaktorielles Geschehen vorliege [71]. Insbesondere der initiale Abfall der Volumina ist rätselhaft. Eine unmittelbare Bestrahlungswirkung erscheint gerade für die ersten zwei Wochen unwahrscheinlich. Das Einsetzen der Akuttoxizität an der Harnblase ist im Mausmodell mit der zweiten bis sechsten Woche angegeben. Die Mäuseblasen wurden dabei allerdings mit Einzeitdosen behandelt, die einer biologisch effektiven Dosis von rund 70 Gy normalisiert auf 2 Gy Einzeldosis entsprachen [65, 67]. Diese Ergebnisse sind nicht einfach auf den Menschen übertragbar. Die Annahme einer zweiwöchigen Latenzzeit vom Bestrahlungsbeginn bis zum Einsetzen der UG Akuttoxizität erscheint jedoch nachvollziehbar. Im Patientenkollektiv der Charité sind in der ersten Woche 89,1 % der Patienten frei von UG Akuttoxizität  $\geq 1^\circ$ , in der zweiten Woche sind es 73,1 %. Für die klinisch relevante UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$  gilt für die erste Woche 98,4 % und für die zweite Woche 94,8 %. In der dritten Woche sind 85,5 % der Patienten frei von UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ . Die Prävalenz der UG  $\geq 1^\circ$  beträgt in der ersten Woche 10,9 %, in der zweiten Woche 26,9 % und in der dritten Woche 46,6 %. Für die UG  $\geq 2^\circ$  beträgt die Prävalenz in der ersten Woche 1,6 %, in der zweiten Woche 5,2 % und in der dritten Woche 14,5 %. Zum deutlichen Anstieg der Prävalenz von klinisch relevanten UG Akutsymptomen kommt es also ab der dritten Behandlungswoche. Es scheint somit gerechtfertigt, das Blasenvolumen $_{Th}$  und insbesondere dessen Abweichung vom Blasenvolumen $_{CT}$  in den ersten zwei Wochen als einen unabhängigen Einflussfaktor auf das Risiko zur UG Akuttoxizitätsausbildung zu werten.

Um die täglichen Schwankungen der Blasenvolumina $_{Th}$  in einem Effekt zusammenzufassen, bietet sich ein Mittelwert an. Das arithmetische Mittel bietet den Vorteil, dass zum Beispiel auch einmalige starke Abweichungen in Richtung leere Blase gleich starke Wichtung, wie alle anderen Werte erhalten. Dies gilt aber ebenso für Ausreißer in Richtung voller Blase. Es könnte also leicht

eine Über- oder Unterschätzung der Blasenvolumensabweichung und ihres Effektes auftreten. Dem gegenüber ist der Medianwert stabiler gegenüber Ausreißern, der Effekt seltener starker Abweichungen in Richtung leere Blase wird jedoch abgemildert. In der vorliegenden Studie wurde der Medianwert zur Zusammenfassung der Volumina und Abweichungen in den ersten zehn Behandlungstagen gewählt. Die Gruppe A (UG Akuttoxizität  $\leq 1^\circ$ ) weist gegenüber Gruppe B (UG Akuttoxizität  $\geq 2^\circ$ ) mit 300 mL versus 232,5 mL ein signifikant höheres medianes Blasenvolumen $_{Th}$  in den ersten zehn Tagen auf ( $p = 0,0018$ ). Die Abweichung vom Blasenvolumen $_{CT}$  in den ersten zehn Behandlungstagen (individuell berechnet) beträgt für Gruppe A 21,5 mL und Gruppe B  $-20,35$  mL,  $p = 0,0245$ . Dies sind deutliche und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Gruppe A mit höheren Blasenvolumina $_{Th}$  und im Vergleich zum Blasenvolumen $_{CT}$  eher etwas volleren Harnblasen unter Therapie (d1–10). Um die Effektstärke bzw. Assoziation zwischen medianem Blasenvolumen $_{Th}$  und individueller Abweichung vom Blasenvolumen $_{CT}$  (jeweils d1–10) zu untersuchen, wurden die beiden Parameter jeweils schrittweise durchlaufen und die Frequenzen ermittelt, die ober- und unterhalb dieser Grenzen lagen. Dies wurde dann mit der UG Akuttoxizität (Gruppen A und B) in Kreuztabellen in Beziehung gesetzt und die OR und das 95 %-KI berechnet. Bei Unterschreitung des medianen Blasenvolumens $_{Th}$  d1–10  $\leq 290$  ml beträgt die OR 2,02, 95 %-KI (1,09–3,75). Wird das Blasenvolumen $_{CT}$  vom medianen Blasenvolumen $_{Th}$  um  $-40$  mL unterschritten, so beträgt die OR 2,03 mit einem 95 %-KI (1,08–3,85). Für beide Parameter gilt, dass weitere Wertverschiebungen in Richtung leerer Blase mit einer Erhöhung der OR einhergehen.

### 6.3 Einfluss der DVH-Parameter auf die Toxizitätsentwicklung

Die DVH-Parameter der Harnblase scheinen keinen relevanten Einfluss auf die Ausbildung urogenitaler Akuttoxizität zu haben bzw. sind zur Vorhersage ungeeignet [46, 61, 93]. Im wesentlichen sind keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu beobachten. Statistisch signifikant unterschiedlich sind jedoch die Gesamtdosis $_{CTV}$  und  $D_{max}$  an der Harnblase. Entgegen den Erwartungen weisen beide Parameter höhere Werte in der Gruppe mit der geringeren Akuttoxizität auf, was in erster Linie als zufälliges Ergebnis zu werten ist.

Das Blasenvolumen $_{CT}$  hat nur einen geringen Einfluss auf die Entwicklung der urogenitalen Akuttoxizität und ist zur Prädiktion nicht geeignet. Als Cut Off für ein erhöhtes Risiko wurde ein Volumen von  $\leq 180$  mL ermittelt. Diese Bedingung wurde von 25 Patienten (12,9 %) erfüllt, wobei davon 17 Patienten der Gruppe mit höhergradiger Toxizität angehören.

### 6.4 Limitationen der vorliegenden Untersuchung und weitere Aussichten

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei verschiedene Modalitäten zur Messung der Blasenvolumina genutzt: Das initiale Blasenvolumen wurde im Planungs-CT gemessen, über den Be-

handlungsverlauf wurde das ausgeschiedene Harnvolumen mit einer Messflasche durch den Patienten selbst ermittelt. Allein der Vergleich zwischen diesen beiden Methoden muss als problematisch betrachtet werden. Außerdem ist das Messverfahren mit der Messflasche unter mehreren Gesichtspunkten sehr fehleranfällig. Erstens ist die Messflasche mit einer ungenauen Skala versehen (50 mL-Schritte). Zweitens ist jeder Patient der Observer seiner eigenen Miktionsvolumina und jeder Patient mag anders schätzen. Jedoch sollte der Schätzfehler im Verlauf für jeden Patienten konsistent sein. Drittens führt potentieller Restharn zu weiteren Messungenauigkeiten. Trotz all dieser Kritikpunkte ist in dieser Stichprobe der Volumentrend konsistent mit den Literaturangaben. Die Ergebnisse dieser Studie sollten durch weitere Studien überprüft werden. Eine schnelle, leicht durchzuführende und wenig belastende Methode zur Volumenerfassung stellt der Ultraschall der Harnblase dar. Dieser könnte unmittelbar vor Behandlung durchgeführt werden. Sollten sich die Ergebnisse bestätigen, dass eine gewisse Unterschreitung des Blasenvolumens $T_h$  zu einem erhöhten Risiko von UG Akuttoxizität führt, könnte neben der bildgeführten eine volumengetriggerte Bestrahlung durchgeführt werden, bei der die Fraktion freigegeben wird, wenn ein Mindestblasenvolumen vorhanden ist. Ob dies wirklich praktikabel ist, muss untersucht werden. Allerdings darf auch die psychische Komponente nicht vernachlässigt werden. Wenn auch nicht explizit untersucht, so fällt doch im Klinikalltag auf, wie sehr die Volumenvorgabe manche Patienten unter Druck setzt. Dies kann negative Folgen auf den Erfolg des Volumenhaltens haben. In weiterführenden Arbeiten könnte das Kollektiv auf die Ausbildung von chronischen UG Toxizitäten untersucht werden.

## 7 Literatur

- [1] P. Kaatsch, C. Spix, A. Katalinic und S. Hentschel. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Aufl. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012.
- [2] R. Siegel, J. Ma, Z. Zou und A. Jemal. “Cancer statistics, 2014”. In: *CA Cancer J Clin* 64.1 (2014), S. 9–29. DOI: 10.3322/caac.21208.
- [3] A. S. Whittemore, L. N. Kolonel, A. H. Wu, E. M. John, R. P. Gallagher, G. R. Howe, J. D. Burch, J. Hankin, D. M. Dreon und D. W. West. “Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada”. In: *J Natl Cancer Inst* 87.9 (1995), S. 652–61.
- [4] L. N. Kolonel, J. H. Hankin, A. S. Whittemore, A. H. Wu, R. P. Gallagher, L. R. Wilkens, E. M. John, G. R. Howe, D. M. Dreon, D. W. West und R. S. Paffenbarger Jr. “Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study”. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9.8 (2000), S. 795–804.
- [5] B. S. Carter, C. M. Ewing, W. S. Ward, B. F. Treiger, T. W. Aalders, J. A. Schalken, J. I. Epstein und W. B. Isaacs. “Allelic loss of chromosomes 16q and 10q in human prostate cancer”. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 87.22 (1990), S. 8751–5.
- [6] C. Maier, K. Herkommer, J. Hoegel, W. Vogel und T. Paiss. “A genomewide linkage analysis for prostate cancer susceptibility genes in families from Germany”. In: *Eur J Hum Genet* 13.3 (2005), S. 352–60. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201333.
- [7] B. S. Carter, T. H. Beaty, G. D. Steinberg, B. Childs und P. C. Walsh. “Mendelian inheritance of familial prostate cancer”. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 89.8 (1992), S. 3367–71.
- [8] J. E. McNeal. “The zonal anatomy of the prostate”. In: *Prostate* 2.1 (1981), S. 35–49.
- [9] J. E. McNeal, E. A. Redwine, F. S. Freiha und T. A. Stamey. “Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread”. In: *Am J Surg Pathol* 12.12 (1988), S. 897–906.
- [10] D. F. Gleason. “Classification of prostatic carcinomas”. In: *Cancer Chemother Rep* 50.3 (1966), S. 125–8.
- [11] B. Helpap und L. Egevad. “Modified Gleason grading. An updated review”. In: *Histol Histopathol* 24.5 (2009), S. 661–6.
- [12] B. Helpap und L. Egevad. “The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens”. In: *Virchows Arch* 449.6 (2006), S. 622–7. DOI: 10.1007/s00428-006-0310-6.
- [13] J. I. Epstein, W. C. Allsbrook Jr, M. B. Amin, L. L. Egevad und ISUP Grading Committee. “The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma”. In: *Am J Surg Pathol* 29.9 (2005), S. 1228–42.

- [14] K. K. Rasiah, P. D. Stricker, A.-M. Haynes, W. Delprado, J. J. Turner, D. Golovsky, P. C. Brenner, R. Kooner, G. F. O'Neill, J. J. Grygiel, R. L. Sutherland und S. M. Henshall. "Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma". In: *Cancer* 98.12 (2003), S. 2560–5. DOI: 10.1002/cncr.11850.
- [15] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz und C. Wittekind, Hrsg. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Seventh Edition. Wiley, 2009.
- [16] F. H. Schröder, J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. J. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L. J. Denis, F. Recker, A. Berenguer, L. Määtänen, C. H. Bangma, G. Aus, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, B. G. Blijenberg, S. M. Moss, H. J. de Koning, A. Auvinen und ERSPC Investigators. "Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study". In: *N Engl J Med* 360.13 (2009), S. 1320–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084.
- [17] M. Wirth, L. Weißbach, R. Ackermann, W. Alberti, C. Albrecht, B. Göckel-Beining, M. Fröhner, W. Hinkelbein, K. Miller, H. Rübben, M. Stöckle, F. Wenz, T. Wiegel, J. Wolff und B. Wörmann. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2. Aufl. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V., 2011.
- [18] G. L. Andriole, E. D. Crawford, R. L. Grubb 3rd, S. S. Buys, D. Chia, T. R. Church, M. N. Fouad, C. Isaacs, P. A. Kvale, D. J. Reding, J. L. Weissfeld, L. A. Yokochi, B. O'Brien, L. R. Ragard, J. D. Clapp, J. M. Rathmell, T. L. Riley, A. W. Hsing, G. Izmirlian, P. F. Pinsky, B. S. Kramer, A. B. Miller, J. K. Gohagan, P. C. Prorok und PLCO Project Team. "Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up". In: *J Natl Cancer Inst* 104.2 (2012), S. 125–32. DOI: 10.1093/jnci/djr500.
- [19] K. Mistry und G. Cable. "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma". In: *J Am Board Fam Pract* 16.2 (2003), S. 95–101.
- [20] M Devonec, J. P. Fendler, M Monsallier, P Mouriouand, J. H. Maquet, J. L. Mestas, N Dutrieux-Berger und P Perrin. "The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies". In: *J Urol* 143.2 (1990), S. 316–9.
- [21] H. Y. Lee, H. J. Lee, S.-S. Byun, S. E. Lee, S. K. Hong und S. H. Kim. "Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer". In: *Korean J Radiol* 10.3 (2009), S. 244–51. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.3.244.
- [22] J Rørvik, O. J. Halvorsen, E Servoll und S Haukaas. "Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy". In: *Br J Urol* 73.1 (1994), S. 65–9.

- [23] K. K. Hodge, J. E. McNeal, M. K. Terris und T. A. Stamey. “Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate”. In: *J Urol* 142.1 (1989), 71–4; discussion 74–5.
- [24] K. K. Hodge, J. E. McNeal und T. A. Stamey. “Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate”. In: *J Urol* 142.1 (1989), S. 66–70.
- [25] M. Wirth, L. Weißbach, R. Ackermann, W. Alberti, C. Albrecht, B. Göckel-Beining, M. Fröhner, W. Hinkelbein, K. Miller, H. Rübber, T. Wiegel, J. Wolff und B. Wörmann. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009.
- [26] L. Hergan, C. Kashefi und J. K. Parsons. “Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis”. In: *Urology* 69.3 (2007), S. 520–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.005.
- [27] A. M. J. Bootsma, M. P. Laguna Pes, S. E. Geerlings und A. Goossens. “Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review”. In: *Eur Urol* 54.6 (2008), S. 1270–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.033.
- [28] A. Maxeiner, T. Fischer, C. Stephan, H. Cash, T. Slowinski, E. Kilic und T. Durmus. “[Real-time MRI/US Fusion-guided Biopsy Improves Detection Rates of Prostate Cancer in Pre-biopsied Patients]”. In: *Aktuelle Urol* 45.3 (2014), S. 197–203. DOI: 10.1055/s-0034-1375682.
- [29] N. Lawrentschuk und N. Fleshner. “The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels”. In: *BJU Int* 103.6 (2009), S. 730–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08205.x.
- [30] T. Tarcan, L. Türkeri, T. Biren, S. Küllü, N. Gürmen und A. Akdaş. “The effectiveness of imaging modalities in clinical staging of localized prostatic carcinoma”. In: *Int Urol Nephrol* 28.6 (1996), S. 773–9.
- [31] F. Pinto, A. Totaro, G. Palermo, A. Calarco, E. Sacco, A. D’Addessi, M. Racioppi, A. Valentini, B. Gui und P. Bassi. “Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives”. In: *Urol Int* 88.2 (2012), S. 125–36. DOI: 10.1159/000335205.
- [32] M. Beheshti, L. Imamovic, G. Broinger, R. Vali, P. Waldenberger, F. Stoiber, M. Nader, B. Gruy, G. Janetschek und W. Langsteger. “<sup>18</sup>F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients”. In: *Radiology* 254.3 (2010), S. 925–33. DOI: 10.1148/radiol.09090413.

- [33] L. Rinnab, N. M. Blumstein, F. M. Mottaghy, R. E. Hautmann, R. Küfer, K. Hohl und S. N. Reske. “<sup>11</sup>C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer”. In: *BJU Int* 99.6 (2007), S. 1421–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06776.x.
- [34] A. M. Hövels, R. A. M. Heesakkers, E. M. Adang, G. J. Jager, S. Strum, Y. L. Hoogeveen, J. L. Severens und J. O. Barentsz. “The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis”. In: *Clin Radiol* 63.4 (2008), S. 387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022.
- [35] N. Lawrentschuk, I. D. Davis, D. M. Bolton und A. M. Scott. “Diagnostic and therapeutic use of radioisotopes for bony disease in prostate cancer: current practice”. In: *Int J Urol* 14.2 (2007), S. 89–95. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01659.x.
- [36] C. Messiou, G. Cook und N. M. deSouza. “Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate”. In: *Br J Cancer* 101.8 (2009), S. 1225–32. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605334.
- [37] J. B. Eifler, Z. Feng, B. M. Lin, M. T. Partin, E. B. Humphreys, M. Han, J. I. Epstein, P. C. Walsh, B. J. Trock und A. W. Partin. “An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011”. In: *BJU Int* (2012). DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
- [38] A. W. Partin, M. W. Kattan, E. N. Subong, P. C. Walsh, K. J. Wojno, J. E. Oesterling, P. T. Scardino und J. D. Pearson. “Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update”. In: *JAMA* 277.18 (1997), S. 1445–51.
- [39] A. V. D’Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard und A. Wein. “Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer”. In: *JAMA* 280.11 (1998), S. 969–74.
- [40] A. V. D’Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, K. Cote, M. Loffredo, D. Schultz, M.-H. Chen, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, A. Wein und J. P. Richie. “Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era”. In: *Cancer* 95.2 (2002), S. 281–6. DOI: 10.1002/cncr.10657.
- [41] *Prostate Cancer*. Version 3.2012. National Comprehensive Cancer Network. 2012.
- [42] A. Bill-Axelson, L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J. R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Häggman, S.-O. Andersson, S. Bratell, A. Spångberg, J. Palmgren, G. Steineck, H.-O. Adami, J.-E. Johansson und SPCG-4 Investigators. “Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer”. In: *N Engl J Med* 364.18 (2011), S. 1708–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.



- [43] A. Widmark, O. Klepp, A. Solberg, J.-E. Damber, A. Angelsen, P. Fransson, J.-A. Lund, I. Tasdemir, M. Hoyer, F. Wiklund, S. D. Fosså, Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7 und Swedish Association for Urological Oncology 3. “Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial”. In: *Lancet* 373.9660 (2009), S. 301–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61815-2.
- [44] P. A. Kupelian, L. Potters, D. Khuntia, J. P. Ciezki, C. A. Reddy, A. M. Reuther, T. P. Carlson und E. A. Klein. “Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58.1 (2004), S. 25–33.
- [45] A. A. Aizer, J. B. Yu, J. W. Colberg, A. M. McKeon, R. H. Decker und R. E. Peschel. “Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma”. In: *Radiother Oncol* 93.2 (2009), S. 185–91. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.09.001.
- [46] A. Al-Mamgani, W. L. J. van Putten, W. D. Heemsbergen, G. J. L. H. van Leenders, A. Slot, M. F. H. Dielwart, L. Incrocci und J. V. Lebesque. “Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72.4 (2008), S. 980–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.073.
- [47] G. E. Hanks, A. L. Hanlon, T. E. Schultheiss, W. H. Pinover, B. Movsas, B. E. Epstein und M. A. Hunt. “Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41.3 (1998), S. 501–10.
- [48] A. Pollack, G. K. Zagars, G. Starkschall, J. A. Antolak, J. J. Lee, E. Huang, A. C. von Eschenbach, D. A. Kuban und I. Rosen. “Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53.5 (2002), S. 1097–105.
- [49] M. J. Zelefsky, M. Kollmeier, B. Cox, A. Fidaleo, D. Sperling, X. Pei, B. Carver, J. Coleman, M. Lovelock und M. Hunt. “Improved Clinical Outcomes With High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared With Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84.1 (2012), S. 125–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.047.
- [50] M. J. Zelefsky, E. J. Levin, M. Hunt, Y. Yamada, A. M. Shippy, A. Jackson und H. I. Amols. “Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70.4 (2008), S. 1124–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.

- [51] A. Al-Mamgani, W. D. Heemsbergen, S. T. H. Peeters und J. V. Lebesque. “Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73.3 (2009), S. 685–91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.063.
- [52] A. Harsolia, C. Vargas, D. Yan, D. Brabbins, D. Lockman, J. Liang, G. Gustafson, F. Vicini, A. Martinez und L. L. Kestin. “Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69.4 (2007), S. 1100–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.076.
- [53] B. A. Jereczek-Fossa, D. Zerini, C. Fodor, L. Santoro, F. Serafini, R. Cambria, A. Vavassori, F. Cattani, C. Garibaldi, F. Gherardi, A. Ferrari, B. Rocco, E. Scardino, O. de Cobelli und R. Orecchia. “Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78.1 (2010), S. 26–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1742.
- [54] C. Fiorino, T. Rancati und R. Valdagni. “Predictive models of toxicity in external radiotherapy: dosimetric issues”. In: *Cancer* 115.13 Suppl (2009), S. 3135–40. DOI: 10.1002/cncr.24354.
- [55] W. D. Heemsbergen, A. Al-Mamgani, M. G. Witte, M. van Herk, F. J. Pos und J. V. Lebesque. “Urinary obstruction in prostate cancer patients from the Dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy): relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78.1 (2010), S. 19–25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1680.
- [56] J. D. Cox, J. Stetz und T. F. Pajak. “Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31.5 (1995), S. 1341–6.
- [57] *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 4.0. U. S. Department of Health und Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009.
- [58] A. A. Aizer, N. S. Anderson, S. C. Oh, J. B. Yu, A. M. McKeon, R. H. Decker und R. E. Peschel. “The impact of pretreatment prostate volume on severe acute genitourinary toxicity in prostate cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79.2 (2011), S. 379–84. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.023.
- [59] C. Deville, S. Both, W.-T. Hwang, Z. Tochner und N. Vapiwala. “Clinical toxicities and dosimetric parameters after whole-pelvis versus prostate-only intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78.3 (2010), S. 763–72. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.043.

- [60] M. Dolezel, K. Odrázka, M. Vaculikova, J. Vanasek, J. Sefrova, P. Paluska, M. Zouhar, J. Jansa, Z. Macingova, L. Jarosova, M. Brodak, P. Moravek und I. Hartmann. “Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy”. In: *Strahlenther Onkol* 186.4 (2010), S. 197–202. DOI: 10.1007/s00066-010-2065-x.
- [61] V. Fonteyne, G. Villeirs, N. Lumen und G. De Meerleer. “Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer”. In: *Radiother Oncol* 92.1 (2009), S. 42–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.013.
- [62] P. Ghadjar, N. Gwerder, P. Manser, J. Vock, A. Madlung, R. Mini und D. M. Aebbersold. “High-dose (80 Gy) intensity-modulated radiation therapy with daily image-guidance as primary treatment for localized prostate cancer”. In: *Strahlenther Onkol* 186.12 (2010), S. 687–92. DOI: 10.1007/s00066-010-2180-8.
- [63] O Matzinger, F Duclos, A van den Bergh, C Carrie, S Villà, P Kitsios, P Poortmans, S Sundar, E. M. van der Steen-Banasik, A Gulyban, L Collette, M Bolla und EORTC Radiation Oncology Group. “Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991”. In: *Eur J Cancer* 45.16 (2009), S. 2825–34. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.009.
- [64] B Emami, J Lyman, A Brown, L Coia, M Goitein, J. E. Munzenrider, B Shank, L. J. Solin und M Wesson. “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21.1 (1991), S. 109–22.
- [65] M. Joiner und A. v. d. Kogel, Hrsg. *Basic Clinical Radiobiology*. Four. Hodder Arnold, 2009.
- [66] F. A. Stewart, V. S. Randhawa und B. D. Michael. “Multifraction irradiation of mouse bladders”. In: *Radiother Oncol* 2.2 (1984), S. 131–40.
- [67] J. Jaal und W. Dörr. “Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier”. In: *Radiother Oncol* 80.2 (2006), S. 250–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.07.015.
- [68] S. J. Frank, L. Dong, R. J. Kudchadker, R. De Crevoisier, A. K. Lee, R. Cheung, S. Choi, J. O’Daniel, S. L. Tucker, H. Wang und D. A. Kuban. “Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71.3 (2008), S. 813–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.028.
- [69] S Hynds, C. K. McGarry, D. M. Mitchell, S Early, L Shum, D. P. Stewart, J. A. Harney, C. R. Cardwell und J. M. O’sullivan. “Assessing the daily consistency of bladder filling using an ultrasonic Bladderscan device in men receiving radical conformal radiotherapy for prostate cancer”. In: *Br J Radiol* (2010). DOI: 10.1259/bjr/50048151.

- [70] J. V. Lebesque, A. M. Bruce, A. P. Kroes, A. Touw, R. T. Shouman und M van Herk. “Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33.5 (1995), S. 1109–19.
- [71] N. Nakamura, N. Shikama, O. Takahashi, M. Ito, M. Hashimoto, M. Uematsu, Y. Hama, K. Sekiguchi und K. Nakagawa. “Variability in bladder volumes of full bladders in definitive radiotherapy for cases of localized prostate cancer”. In: *Strahlenther Onkol* 186.11 (2010), S. 637–42. DOI: 10.1007/s00066-010-2105-6.
- [72] M. R. Stam, E. N. J. T. van Lin, L. P. van der Vight, J. H. A. M. Kaanders und A. G. Visser. “Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: can the use of a bladder ultrasound scanner and biofeedback optimize bladder filling?” In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65.2 (2006), S. 371–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.039.
- [73] R. C. Zellars, P. L. Roberson, M. Strawderman, D. Zhang, H. M. Sandler, R. K. Ten Haken, D. Osher und P. W. McLaughlin. “Prostate position late in the course of external beam therapy: patterns and predictors”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47.3 (2000), S. 655–60.
- [74] C. J. Beard, P. Kijewski, M. Bussi re, R. Gelman, D. Gladstone, K. Shaffer, M. Plunkett, P. Castello und C. N. Coleman. “Analysis of prostate and seminal vesicle motion: implications for treatment planning”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34.2 (1996), S. 451–8.
- [75] L. A. Dawson, K. Mah, E. Franssen und G. Morton. “Target position variability throughout prostate radiotherapy”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42.5 (1998), S. 1155–61.
- [76] M. J. Zelefsky, D. Crean, G. S. Mageras, O. Lyass, L. Happersett, C. C. Ling, S. A. Leibel, Z. Fuks, S. Bull, H. M. Kooy, M. van Herk und G. J. Kutcher. “Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy”. In: *Radiother Oncol* 50.2 (1999), S. 225–34.
- [77] N. M. S. Reddy, D. Nori, W. Sartin, S. Maiorano, J. Modena, A. Mazur, A. Osian, B. Sood, A. Ravi, S. Sampath und C. S. Lange. “Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRT”. In: *Med Phys* 36.12 (2009), S. 5604–11.
- [78] C.-L. Tsai, J.-K. Wu, C.-W. Wang, F.-M. Hsu, M.-K. Lai und J. C.-H. Cheng. “Using cone-beam computed tomography to evaluate the impact of bladder filling status on target position in prostate radiotherapy”. In: *Strahlenther Onkol* 185.9 (2009), S. 588–95. DOI: 10.1007/s00066-009-1987-7.
- [79] C. Voyant, K. Biffi, D. Leschi, J. Brian on und C. Lantieri. “Dosimetric uncertainties related to the elasticity of bladder and rectal walls: Adenocarcinoma of the prostate”. In: *Cancer Radiother* (2011). DOI: 10.1016/j.canrad.2010.12.006.

- [80] M. Pinkawa, B. Asadpour, B. Gagel, M. D. Piroth, R. Holy und M. J. Eble. “Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64.3 (2006), S. 856–61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.016.
- [81] M. Pinkawa, B. Asadpour, J. Siluschek, B. Gagel, M. D. Piroth, C. Demirel und M. J. Eble. “Bladder extension variability during pelvic external beam radiotherapy with a full or empty bladder”. In: *Radiother Oncol* 83.2 (2007), S. 163–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.03.015.
- [82] *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. 2003.
- [83] *Common Toxicity Criteria*. Version 2.0. Cancer Therapy Evaluation Program. 1998.
- [84] R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. ISBN 3-900051-07-0. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2010. URL: <http://www.R-project.org/>.
- [85] T. Therneau und original Splus->R port by Thomas Lumley. *survival: Survival analysis, including penalised likelihood*. 2011. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [86] U. M. O’Doherty, H. A. McNair, A. R. Norman, E. Miles, S. Hooper, M. Davies, N. Lincoln, J. Balycky, P. Childs, D. P. Dearnaley und R. A. Huddart. “Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate”. In: *Radiother Oncol* 79.3 (2006), S. 335–40. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.05.007.
- [87] S. T. H. Peeters, W. D. Heemsbergen, W. L. J. van Putten, A. Slot, H. Tabak, J. W. Mens, J. V. Lebesque und P. C. M. Koper. “Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61.4 (2005), S. 1019–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.715.
- [88] R. Cambria, B. A. Jereczek-Fossa, D. Zerini, F. Cattani, F. Serafini, R. Luraschi, G. Pedrolì und R. Orecchia. “Physical and clinical implications of radiotherapy treatment of prostate cancer using a full bladder protocol”. In: *Strahlenther Onkol* 187.12 (2011), S. 799–805. DOI: 10.1007/s00066-011-2259-x.
- [89] R. K. Ten Haken, J. D. Forman, D. K. Heimbürger, A. Gerhardsson, D. L. McShan, C. Perez-Tamayo, S. L. Schoepel und A. S. Lichter. “Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20.6 (1991), S. 1317–24.
- [90] N. Nakamura, N. Shikama, O. Takahashi, K. Sekiguchi, Y. Hama, K. Akahane und K. Nakagawa. “The relationship between the bladder volume and optimal treatment planning in definitive radiotherapy for localized prostate cancer”. In: *Acta Oncol* (2011). DOI: 10.3109/0284186X.2011.639388.

- [91] M. Pinkawa, K. Fishedick, B. Asadpour, B. Gagel, M. D. Piroth und M. J. Eble. “Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer—impact of bladder volume”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64.3 (2006), S. 835–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.003.
- [92] P. A. Kupelian, K. M. Langen, O. A. Zeidan, S. L. Meeks, T. R. Willoughby, T. H. Wagner, S. Jeswani, K. J. Ruchala, J. Haimerl und G. H. Olivera. “Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66.3 (2006), S. 876–82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.011.
- [93] M. J. Chen, E. Weltman, R. M. Hanriot, F. P. Luz, P. J. Cecílio, J. C. da Cruz, F. R. Moreira, A. S. Santos, L. C. Martins und W. Nadalin. “Intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer: rigid compliance to dose-volume constraints as a warranty of acceptable toxicity?” In: *Radiat Oncol* 2 (2007), S. 6. DOI: 10.1186/1748-717X-2-6.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Theresa Kawgan-Kagan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss der Blasenfüllung auf die Ausbildung urogenitaler Akuttoxizität unter primärer hochdosierter intensitätsmodulierter Radiatio des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, 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.

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

Datum

Unterschrift

## 9 Lebenslauf

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



## 10 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die diese Arbeit ermöglicht und unterstützt haben.

Bei Herrn Prof. Dr. V. Budach bedanke ich mich für die Möglichkeit, an seiner Klinik für Radio-onkologie und Strahlentherapie diese Arbeit durchzuführen.

Bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. D. Böhmer möchte ich mich herzlich für das Thema und die Betreuung, die vielen Diskussionen und Denkanstöße bedanken.

Bei Frau F. Weisser, ebenfalls Doktorandin unter Herrn PD Dr. Böhmer möchte ich mich für die schöne Zusammenarbeit und die vielen Diskussionen bedanken.

Bei meinen Eltern Maria und Jochen und meinem Bruder Martin bedanke ich mich für die Unterstützung in meinem Bestreben Ärztin zu werden.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Doris.