

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

DISSERTATION

Gastrointestinale Spätnebenwirkungen nach 3D-konformaler
Strahlentherapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Fellmer

aus Seesen

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. S. Höcht
 2. Prof. Dr. med. M. Schostak
 3. Priv.-Doz. Dr. med. Böhmer

Datum der Promotion: 30.05.2015

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Julia Fellmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gastrointestinale Spätnebenwirkungen nach 3D-konformaler Strahlentherapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms“

selbständig 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Witten, 26.02.2015

Julia Fellmer

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Stefan Höcht für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während der Promotion, sowie Dipl. Math. Christine Gericke vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin für die Hilfestellung in biometrischen Fragen und Dr. Lutz Moser vom Institut Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin für die Hilfe bei praktischen Fragen zum Thema Strahlentherapie.

Ich danke allen, die mich während des Studiums und der Doktorarbeit unterstützt haben, insbesondere meinen Eltern, Bettina Fellmer und Holger Wonneberg, sowie meinen Großeltern, Helga und Willi Fellmer. Insbesondere danke ich auch Janina und Johannes Nitsche für ihre Motivationsarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

LEBENS LAUF	3
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	4
DANKSAGUNG	5
ABSTRACT	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	10
1.2.1 Active Surveillance und Watchful Waiting	11
1.2.2 Kurative Verfahren	11
1.2.2.1 Radikale Prostatektomie	12
1.2.2.2 Strahlentherapie	12
1.2.2.3 Hormontherapie	13
1.3 Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieformen	13
1.3.1 Sexualstörungen	13
1.3.2 Urologische Nebenwirkungen	13
1.3.3 Intestinale Nebenwirkungen	14
1.4 Perkutane Strahlentherapie	14
1.4.1 Dosisescalation	15
1.4.2 Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie	17
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Krankengut	20
2.2 Bestrahlungstechnik	20
2.3 Nachsorge	24
2.4 Datensammlung	24
2.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie	25
2.6 Datenverarbeitung/ Statistik	25
3 ERGEBNISSE	26
3.1 Deskriptive Statistik	26
3.1.1 Beobachtungszeitraum	27
3.1.2 Alter der Patienten	27
3.1.3 Tumor Stadium	28
3.1.4 Grading	28

3.1.5 Prätherapeutischer Prostataspezifischer Antigen-Wert	29
3.1.6 Begleiterkrankungen Diabetes und Hypertonie	30
3.1.7 Neoadjuvante hormonelle Maßnahmen	31
3.1.8 Weitere Therapiemaßnahmen	32
3.1.8.1 LNE	32
3.1.8.2 TURP	33
3.1.9 Bestrahlungsparameter	34
3.1.9.1 Planungs- Zielvolumen	34
3.1.9.2 Feldlänge	34
3.1.9.3 Rektum- und Dosis- Volumen- Parameter	35
3.1.10 Zeit bis zum ersten Auftreten der Spättoxizität	36
3.2 Induktive Statistik	36
3.2.1 Rektale Spättoxizität	36
3.2.2 Regressionsanalyse	38
3.2.2.1 Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1	39
3.2.2.2 Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2	41
3.2.3 Kaplan-Meier-Schätzungen	43
3.2.3.1 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 in Abhängigkeit der Strahlendosis	44
3.2.3.2 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 in Abhängigkeit der Strahlendosis	45
3.2.3.3 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 mit oder ohne Hypertonie als Grunderkrankung	46
3.2.3.4 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 mit oder ohne Hypertonie als Grunderkrankung	47
3.2.3.5 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 mit oder ohne Diabetes als Grunderkrankung	48
3.2.3.6 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 mit oder ohne Diabetes als Grunderkrankung	49
3.2.4 Zusammenfassung induktive Statistik	50
4. DISKUSSION	51
4.1 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen	51
4.1.1 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen in der Literatur	51
4.1.2 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen eigene Daten	53
4.2 Patientenbezogene Faktoren	56
4.2.1 Patientenbezogene Faktoren in der Literatur	56
4.2.2 Patientenbezogene Faktoren eigene Daten	57
4.3 Einschränkungen der eigenen Daten	59
4.4 Konklusion	60
5. ZUSAMMENFASSUNG	61
6. LITERATUR	63

Abstract

Dissertation zum Thema Gastrointestinale Spätnebenwirkungen nach 3D-konformaler Strahlentherapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms von Julia Fellmer

Zu den primären kurativen Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zählt die perkutane Strahlentherapie. Dabei ist die Strahlendosis in den letzten Jahren stetig erhöht worden, nachdem große randomisierte Studien eine bessere Tumorkontrolle durch Eskalation der Dosis zeigen konnten, einhergehend mit einer Zunahme der Toxizität. In dieser Arbeit wurde in einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie an 248 Patienten, die zwischen 1997 und 2005 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin wegen eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms kurativ 3D- konformal bestrahlt wurden, das Auftreten proktitischer Spätnebenwirkungen im Rahmen einer moderaten Dosissteigerung im Bereich 70,2, 72 bis 73,8 Gy untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss von Faktoren wie Diabetes, Hypertonie, Alter, Tumorklassifikation, Gleason Score, prätherapeutischem PSA-Wert, Hormontherapie, transurethrale Prostataresektion, Lymphadenektomie, Rektumvolumen und Planungszielvolumen untersucht. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden Anhand der RTOG-Skala erfasst. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS® für Windows Version 17.0 (SPSS Inc.) mittels multivariater Analyse in Form einer binär logistischen Regression und einer Wahrscheinlichkeitsschätzung mittels Kaplan-Meier-Methode, sowie Log-Rank-Test.

Die Häufigkeit des Auftretens proktitischer Spätnebenwirkungen insgesamt lag in dieser Studie deutlich unter den in der Literatur genannten Zahlen. Für die Strahlendosis zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko ($p=0,015$) für die Entwicklung von Nebenwirkungen $RTOG \geq 2$ in der Gruppe der mit der höchsten Dosis (73,8 Gy) bestrahlten Patienten. Von den anderen untersuchten Variablen zeigte die Hypertonie einen protektiven Einfluss ($p=0,018$) auf das Auftreten von Nebenwirkungen $RTOG \geq 1$. Alle anderen untersuchten Faktoren zeigten keinen Einfluss. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch die geringen Dosisunterschiede, die ungleichen Gruppengrößen, Veränderungen in Technik und Untersuchern/Behandlern während der Studie sowie die niedrigen Nagelkerkeoeffizienten in den Regressionsanalysen und den großen Anteil an zensierten Daten in den Kaplan-Meier-Schätzungen eingeschränkt. Die Aussage, dass keine schwerwiegenden gastrointestinalen Spätnebenwirkungen auftraten, kann jedoch mit großer Gewissheit getroffen werden.

Late gastrointestinal toxicity after three- dimensional conformal radiation therapy in patients with localized prostate cancer by Julia Fellmer

One of the primary therapeutical options in patients with localized prostate cancer is external beam radiation. The radiation dose has been escalated in the last years, because randomised controlled trials showed a better control of tumour, however accompanied by increased toxicity. This retrospective, non-randomised trial analysed the occurrence of proctitis as late gastrointestinal radiation toxicity in 248 patients that were treated with 3-d-conformal radiotherapy between 1997 and 2005 in the Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin because of localized prostate cancer with mild dose escalation in the range of 70,2, 72 up to 73,8 Gy. In addition other factors of possible influence like diabetes, hypertension, classification of tumour, Gleason-score, pretherapeutic PSA, hormonal therapy, transurethral prostate resection, lymphadenectomy, volume of rectum and planning target volume where analysed. The gastrointestinal toxicity was scored on the basis of RTOG-scale. The statistics was done with help of SPSS® for Windows Version 17.0 (SPSS Inc.) by means of multivariate analyses, binary logistic regression, Kaplan-Meier-estimator and log-rank-test. In total there was little occurrence of late gastrointestinal toxicity, compared with other trials. There was a significantly decreased risk ($p= 0,015$) for adverse effects $RTOG \geq 2$ for those patients treated with the highest radiation dose (73,8 Gy). Hypertension seemed to have a protective effect for adverse effects $RTOG \geq 1$ ($p=0,018$). None of the other factors analysed showed any effect. The Restrictions of this trial are little differences in dose, unequal sizes of groups, changes in radiation technique during the trial low Nagelkerke-coefficient in regression analyses and many censored data in Kaplan-Meier-estimation. Anyway the conclusion that there occurred no severe late gastrointestinal toxicity can be drawn with certainty.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit 25,4% aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag 2010 bei etwa 65.800 [1]. Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht es mit einem Anteil von 10,1% an dritter Stelle, in der Häufigkeit aller Todesursachen an siebter Stelle. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren und entspricht etwa dem Alter für Krebs gesamt. Erkrankungen treten kaum vor dem 50. Lebensjahr auf [2]. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-jährigen in der deutschen Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen anwachsen und damit etwa doppelt so hoch sein wie heute [3]. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakreberkrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung sollten Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Rechnung tragen. Die altersstandardisierte Inzidenz liegt zwischen 35,9/100.000 Männer in Spanien und 185,4/100.000 Männer in der afroamerikanischen Bevölkerung [4].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Prostatakrebs hat sich in Deutschland in den letzten Jahren deutlich verbessert und liegt inzwischen bei etwa 93 % [1]. Die Verbesserung ist wesentlich der Vorverlagerung der Diagnose durch Früherkennung durch die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zuzuordnen. Dadurch ist insbesondere der Anteil früher Stadien gestiegen. 40% der männlichen Bevölkerung westlicher Industrieländer tragen das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur 10% werden symptomatisch, nur 3% versterben daran [5]. Der Unterschied zwischen Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms nimmt weiter zu.

1.2 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapieoptionen sind vielfältig und beinhalten radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, perkutan oder als Brachytherapie, Hormontherapie, Active Surveillance und Watchful Waiting.

Autoren verschiedener Leitlinien scheint aufgrund einer eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte interventionenübergreifende Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich [6-8]. Daher ist die Therapieentscheidung bei Prostatakarzinom ein vielschichtiger Prozess, der neben den klinischen Daten mit Progressionsrisiko und Komorbiditäten, dem Alter und der Lebenserwartung insbesondere die individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten berücksichtigen und durch umfangreiche Beratung und Betreuung gestützt sein sollte.

Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Für die Therapieentscheidung spielen daher auch die Nebenwirkungsprofile der Behandlungsoptionen und das Progressionsrisiko eine große Rolle, zu dessen Abschätzung standardisierte Normogramme z.B. von Kattan et al. [9,10] entwickelt wurden.

1.2.1 Active Surveillance und Watchful Waiting

Um die durch den steigenden Anteil der Patienten mit frühen Stadien und die langsame Progredienz der Erkrankung bestehende Gefahr einer Übertherapie zu vermeiden eignen sich die Strategien der Active Surveillance und des Watchful Waiting. Active Surveillance hat bei ansonsten gesunden und für eine radikale Therapie geeigneten Patienten mit nicht oder wenig aggressiven Tumoren das Ziel, unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie die rechtzeitige kurative Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise die Tumorbiologie oder der Wunsch des Patienten ändern. Demgegenüber werden Watchful Waiting -Patienten, die eine Lebenserwartung < 10 bis 15 Jahre und beliebige Tumorcharakteristika haben, erst bei symptomatischer Progression palliativ therapiert [11].

1.2.2 Kurative Verfahren

Zur Evaluierung der kurativen Therapieoptionen scheint es sinnvoll das Prostatakarzinom anhand der Prognose in drei Gruppen einzuteilen [12]:

	Risiko nach D'Amico	PSA- Wert	Gleason- Score	cT- Kategorie
1.	niedriges Risiko	≤ 10 ng/ml	≤ 6	≤ T2a
2.	mittleres Risiko	> 10-20 ng/ml	7	T2b
3.	hohes Risiko	> 20 ng/ml	≥ 8	≥ T2c

Tabelle 1: Risikoeinteilung nach D'Amico [12]

Außerdem wird im Weiteren auf die TNM-Klassifikation der UICC [13] wie folgt Bezug genommen:

Lokal begrenztes Prostatakarzinom: T1-2, N0, M0

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: T3-4 N0, M0

Fortgeschrittenes/ metastasiertes Prostatakarzinom: N1 / M1

Dabei beschreibt T die lokale Ausdehnung des Primärtumors, N den Befall der Lymphknoten und M die Metastasenbildung.

1.2.2.1 Radikale Prostatektomie

Die Radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für lokalbegrenzte und lokal fortgeschrittene Tumorstadien bei Patienten in gutem Allgemeinzustand. Durch einen perinealen, retropubischen, laparoskopischen oder roboter- assistierten Zugang werden Prostata und Vesiculae seminales entfernt. Eine Sonderform ist die nervenschonende Technik, die bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten zum Erhalt der Potenz eingesetzt wird.

1.2.2.2 Strahlentherapie

Auch die Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom. Sie erfolgt entweder perkutan als 3-D- konformale oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder interstitiell als LDR- oder HDR- Brachytherapie. Für lokal fortgeschrittene Tumorstadien kann die perkutane Strahlentherapie mit einer höheren Dosis oder in Kombination mit Hormon- oder HDR- Brachytherapie eingesetzt werden.

1.2.2.3 Hormontherapie

Die Hormontherapie wird zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit mittlerem und hohem Risiko sowie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms vor allem in Kombination mit Strahlentherapie eingesetzt. Sie wird in Form einer Androgendeprivation durch subkapsuläre Orchiektomie oder die Gabe von LH- RH- Analoga (z.B. Goserelin, Europolid, Triptolerin) durchgeführt. Möglich ist auch eine Kombination mit Antiandrogenen wie Cyproteronacetat und Flutamid.

1.3 Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieformen

Konkrete Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind in den Studien zudem sehr unterschiedlich definiert. Gravierendste unerwünschte Wirkungen und Folgen der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion, Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion sowie Dick- und Enddarmbeschwerden. Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen.

1.3.1 Sexualstörungen

Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion sind häufige unerwünschte Wirkungen der lokalen Therapieverfahren. Aus den publizierten postinterventionellen Prävalenzen geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie etwas höher ist als nach perkutaner Bestrahlung [8, 14-16]. Die nerverhaltende Prostatektomie führt zu geringeren Raten an erektiler Dysfunktion und etwas besserer Kontinenzleistung[17-19].

1.3.2 Urologische Nebenwirkungen

Harninkontinenz oder Harnverhalt treten häufiger nach radikaler Prostatektomie auf als nach perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie. Die Datenlage für einen Vergleich von perkutaner Strahlentherapie und LDR ist spärlich. In einer Kohortenstudie von Talcott et al. [17] schneidet die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger ab. In

einer Untersuchung zur Lebensqualität von Sanda et al. unter Patienten, die sich einer Therapie eines Prostatakarzinoms unterzogen hatten, traten nach Brachytherapie bei 18% der Patienten urologische Nebenwirkungen auf, wobei es nach perkutaner Strahlentherapie nur 11% waren [20].

1.3.3 Intestinale Nebenwirkungen

Eine intestinale Symptomatik tritt häufiger nach perkutaner Bestrahlung oder Brachytherapie als nach radikaler Prostatektomie auf [5,8, 15, 16, 21]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage schwierig. Es gibt jedoch Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [22]. Sanda et al fanden keine signifikanten Unterschiede [20].

1.4 Perkutane Strahlentherapie

Auf die perkutane Strahlentherapie soll nun, da sie Gegenstand dieser Arbeit ist, genauer eingegangen werden.

Die äußerliche Strahlentherapie ist für Patienten mit niedrigem, mittlerem- und hohem Progressionsrisiko geeignet und führt bei den meisten von Prostatakrebs betroffenen Männern zu einer langfristigen Tumorkontrolle. Fortschritte in der Technologie der Strahlentherapie haben eine sehr präzise Behandlung möglich gemacht, die es erlaubt, höhere Strahlendosen zu verabreichen und das Auftreten von Nebenwirkungen in einem vertretbaren Rahmen zu halten. Dieser Fortschritt wurde vor allem durch die Ablösung der konventionellen Strahlentherapie durch die 3-D-konformale Strahlentherapie erreicht. Anhand eines mit computertomographischen Daten geschaffenen dreidimensionalen Bildes der Prostata und der sie umgebenden Strukturen kann die Dosisverteilung prätherapeutisch für jeden Punkt sehr genau bestimmt werden. Anhand einer darauf basierenden individuellen Behandlungsplanung ist es möglich die Strahlendosis im Tumorzielvolumen zu steigern und gleichzeitig die Zunahme der Strahlenbelastung der umliegenden Strukturen und damit die Zunahme der Nebenwirkungen gering zu halten. Durch eine exakte Planung sollen für den Zeitraum von ca. 7-8 Wochen (abhängig von der Gesamtdosis) reproduzierbare Bedingungen für die fraktionierte werktägliche Bestrahlung geschaffen werden. Als Weiterentwicklung daraus hat die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) die 3-D-konformale Strahlentherapie bereits weitgehend abgelöst [23].

Im Unterschied zu der nach wie vor genutzten konventionellen 3D-Planung, bei der die Intensität der einzelnen Bestrahlungsfelder über die gesamte Feldfläche konstant ist, wird bei der IMRT jedes Feld in viele Subfelder unterschiedlicher Intensität aufgeteilt. Die Summe aller Felder mit allen Subfeldern resultiert in einer dreidimensionalen Intensitätsmodulation im bestrahlten Volumen. Diese Modulation aus den verschiedenen Richtungen ermöglicht es komplexe Tumorformen konformaler und genauer zu bestrahlen und gleichzeitig umgebendes Gewebe besser zu schonen. Die technisch modernste Art diese Modulation anzuwenden sind Rotationsbestrahlungen mit kontinuierlich erfolgender Intensitätsmodulation (Rapid Arc, Tomotherapy oder Volumetric Arc) [24].

Eine weitere neue Technik ist die bildgestützte Bestrahlung, die durch Überprüfung der genauen Lage des Organs bzw. des Tumors vor jeder Bestrahlung und entsprechende Lagekorrektur eine Verkleinerung der Bestrahlungsfelder ermöglicht, weil weniger Bewegungsspielraum eingeplant werden muss. Diese Lagekontrollen erfolgen z.B. durch Implantation von Lokalisationsmarkern im Tumor und mittels Bildgebung durch Röntgenaufnahmen, Computertomographie oder Ultraschall.

Für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils zeigten prospektive randomisierte Studien, dass durch eine Kombination mit einer neo- und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben erreicht wird, als mit alleiniger Radiotherapie [25-28]. Bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren des mittleren Risikoprofils ist unklar, ob diese davon profitieren zusätzlich zur dosisesskalierten Strahlentherapie eine hormonablativen Therapie durchzuführen [30, 35, 48, 62].

1.4.1 Dosisesskalation

Die kurative Strahlendosis für Patienten mit lokal begrenzten Tumoren aller Risikoprofile sollte nach der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Version 3.0 — 2. Aktualisierung 9/2014) bei ca. 74 Gy bis < 80 Gy angesetzt werden [6]. Diese Empfehlung basiert auf der Auswertung von randomisierten, kontrollierten Studien [29-32], die eine prospektive [33] und eine große retrospektive Kohortenstudie [34] zur Dosisesskalation in der 3-D-konformalen Strahlentherapie bestätigen konnten. Eine Dosisesskalation führte demnach in allen Studien zu einer signifikant besseren Tumorkontrolle im Sinne eines biochemisch rezidivfreien Überlebens. Die applizierten Dosen betragen dabei mindesten 74 Gy bis maximal 80 Gy verglichen mit einer

Standarddosierung von 64- <72Gy. Da aufgrund der Daten, die erforderliche Dosis für das Erreichen eines besseren biochemisch rezidivfreien Überlebens nicht exakt definiert werden kann, wurde für die Empfehlung ein Dosiskorridor formuliert [6].

In einigen Studien fand sich auch ein Vorteil bezüglich der klinischen Rezidivfreiheit. Das Gesamtüberleben zeigte sich in allen Studien unverändert. Betrachtet man weitere Endpunkte, wie das Auftreten von Fernmetastasen oder das krankheitsspezifische Überleben liegen bisher keine einheitlichen Daten für einen Vorteil der Dosisescalation vor. Für das krankheitsspezifische Überleben fanden allein Kuban et al. eine Verbesserung bei Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe [35] nach einer Langzeitbeobachtung von 9 Jahren, die gleiche Gruppe fand auch einen Vorteil bezüglich der Metastasierung.

In einer Metaanalyse von Hou et al. [36], die sechs randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zur Dosisescalation untersuchte, darunter die oben genannten Studien, bestätigte sich, dass nach 10 Jahren zwar ein signifikanter Vorteil bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens erreicht wurde, das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben aber nicht verbessert wurden. Außerdem zeigte sich eine signifikante Zunahme der urogenitalen Spätnebenwirkungen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Viani et al. [102], die sieben RCTs einbezog und nur bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil für die Dosisescalation zeigte, nicht jedoch im Gesamtüberleben oder im krankheitsspezifischen Überleben. Hier zeigte sich zudem eine Zunahme der gastrointestinalen Toxizität.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Vorteile einer Dosisescalation in der Gruppe der Patienten mit mittlerem und hohem Risiko deutlicher hervortreten, die Datenlage bei Patienten mit niedrigem Risiko ist nicht so deutlich.

Die Verbesserungen in der Dosisapplikation mittels IMRT scheinen eine weitere Dosissteigerung zu erlauben, so dass Studien mit >80 Gy gelaufen sind und laufen [23, 37-39], welche sehr gute Ergebnisse in der Tumorkontrolle, sowie eine akzeptable Rate an Nebenwirkungen zeigen.

Eine Begrenzung erfährt die Dosisescalation durch die Strahlentoleranz der benachbarten Strukturen. Diese wird als maximale und minimale Toleranzdosis angegeben. Die minimale Toleranzdosis oder $TD_{5/5}$, bezeichnet diejenige Dosis, die bei einem Patientenkollektiv unter

Standardbehandlungsbedingungen nicht mehr als 5 % schwere Komplikationen innerhalb von 5 Jahren nach der Behandlung hervorruft. Die maximale Toleranzdosis oder $TD_{50/5}$ ist die Dosis, die innerhalb von 5 Jahren zu höchstens 50 % schweren Komplikationen führt. Für Rektum und Blase gelten ca. 60 Gy für $TD_{5/5}$ und ca. 80 Gy $TD_{50/5}$ [40].

In den genannten Dosisescalationsstudien konnte ein Unterschied in der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis festgestellt werden [27, 36, 41, 102]. In der niederländischen NKI-Studie war der Effekt bezogen auf die Spätfolgen nur für die gastrointestinale Spättoxizität statistisch signifikant [41].

Im QUANTEC Review wird empfohlen, bei der Planung einer Bestrahlung mit einer Eskalation bis zu 78 Gy in 1,8- 2 Gy Fraktionen zur Prävention rektaler Spättoxizität den Volumenanteil des Rektums, der mit 50 Gy (V50) bestrahlt wird, unter 50% zu halten. Der Anteil, der mit bis zu 65 Gy (V65) bestrahlt wird, sollte unter 25 % und der Anteil, der bis zu 75 Gy abbekommt (V75) unter 15% liegen. Das Risiko eine Grad ≥ 2 Nebenwirkung zu entwickeln, reduziert sich dabei auf $< 15\%$, für Grad ≥ 1 auf 10%. Weiterhin zeigte sich, dass die Reduktion der V70-75 um 5% einen signifikanten Effekt auf das Komplikationsrisiko hat, während eine Reduktion der V50 um 5% relativ wirkungslos blieb. Die TD_{50} wurde für das Rektum auf 76,9 bis 78,5 Gy geschätzt [42].

1.4.2 Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie

Akute behandlungsbegleitend auftretende Nebenwirkungen werden vor allem durch eine Schädigung der Schleimhäute im Urogenitalbereich und Gastrointestinalbereich verursacht. Es kann zu Miktionsbeschwerden mit Dysurie, Pollakisurie und Nykturie, zu Hämaturie, Blähungen und Durchfall bis hin zu Proktitiden mit schmerzhaften Darmkrämpfen, Schleim- oder Blutabgängen kommen. Im Bereich der Haut kommt es vor allem bei Anwendung veralteter Therapietechniken zu Reizungen mit Trockenheit, Rötung, Entzündung bis hin zu Rissen und nässenden Wunden. Außerdem kann es sehr selten zu Strahlenkater mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz und Leukopenie kommen.

Davon zu unterscheiden sind die Spätfolgen einer Strahlentherapie, auch chronische Strahlenreaktion genannt, die definitionsgemäß frühestens 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten und durch eine Beeinträchtigung der Gefäße, Parenchymschäden sowie Fibrosierung des Bindegewebes hervorgerufen werden. Eine besondere Form der Spätschäden sind konsekutive Schäden (Consequential Late Effects), wobei die Manifestation der chronischen

Veränderung durch das Ausmaß der Frühreaktion im gleichen Organ beeinflusst wird (Dörr und Hendry 2001[43]).

Spätfolgen im Urogenitalbereich sind Impotenz, erektile Dysfunktion, chronische Zystitis, Schrumpfblase, Harnröhren- und Harnleiterstenosen und Inkontinenz. Im Gastrointestinalbereich können Proktitis mit Blähungen, Durchfällen und Blutungen, desweiteren Ulzera, Nekrosen, Stenosen und Darmverschlüsse im Bereich des Enddarms und Inkontinenz auftreten. Für den Darm ist eine ausgeprägte konsekutive Komponente bekannt. Weitere Spätfolgen können Veränderungen der Haut oder Knochenschmerzen sein. Das Risiko für das Auftreten von Zweitmalignomen ist Studien zur perkutanen Strahlentherapie zufolge [44,45] signifikant erhöht, absolut gesehen jedoch sehr gering.

Durch die Verwendung der 3D-konformalen Strahlentherapie anstatt einer konventionellen perkutanen Strahlentherapie konnten Dearneley et al. 1999 eine signifikante Reduktion von akuten und späten Nebenwirkungen zeigen [46]. In einem systematischen Review von Morris et al. wurde eine geringere Akuttoxizität beim Einsatz der 3D-konformalen Radiotherapie bestätigt [47].

Hinsichtlich der Auswirkung einer Dosisescalation auf gastrointestinale und urogenitale Akutnebenwirkungen stellt sich das Bild in aktuellen randomisierten Studien nicht einheitlich dar. In der größten Studie (MRC-RT01) mit 843 Patienten wurde kein Unterschied in Bezug auf die frühe Toxizität für die zwei Dosisstufen von 64 und 74 Gy gefunden [48]. Auch hinsichtlich der erektilen Dysfunktion wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gefunden [49].

Die großen randomisierten Studien zur Dosisescalation fanden jedoch alle eine signifikante Erhöhung der kumulativen Inzidenz für gastrointestinale Spätnebenwirkungen für die höhere Dosis [29-31, 41, 48-51].

In der MRC- RT01- Studie zeigte sich nach median 63 Monaten eine signifikante Zunahme der strahlentherapiebedingten, gastrointestinalen Spätfolgen bei höherer Dosis, dabei traten rektale Blutungen häufiger auf als Diarrhoe oder andere proktitische Beschwerden.

Auch in der niederländischen Dosisescalationsstudie mit 68 versus 78 Gy zeigte eine detaillierte Analyse, dass bei höherer Strahlendosis nur die Häufigkeit an behandlungsbedürftigen rektalen Blutungen statistisch signifikant erhöht war, nicht jedoch die Rate an abdominalen Krämpfen,

Stuhlfrequenz, bzw. Symptomen einer Proktitis mit erforderlicher Steroidmedikation oder Inkontinenz [52].

Die Ergebnisse zur Erhöhung der gastrointestinalen Spättoxizität bei höherer Strahlendosis werden durch die zwei amerikanischen Studien bestätigt, die 70 vs. 78 Gy bzw. 70,2 vs. 79,2 untersuchten [29,31]. Nebenwirkungen wie Obstruktionen, Ulzera und Fisteln traten in allen Studien sehr selten auf.

Die Verwendung von IMRT in der Dosisescalation zeigte in Studien eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen im Vergleich zur 3-D-Konformalen Strahlentherapie [23, 53-57].

Inbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen konnten reduziert werden.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die frühe Diagnostik und verbesserte Therapie des Prostatakarzinoms führt zu einem langen Überleben der Patienten. Nebenwirkungen der Therapie stellen dabei für den Patienten eine Einschränkung der Lebensqualität dar und können bei sehr starker Ausprägung im Extremfall sogar zum Tode führen. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass eine Dosisescalation in der 3-D-konformalen Strahlentherapie zur besseren Tumorkontrolle führt aber gleichzeitig auch ein höheres Risiko für gastrointestinale Spättoxizität mit sich zu bringen scheint.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Auftreten gastrointestinaler Spätnebenwirkungen im Zusammenhang mit einer moderaten Dosissteigerung im Bereich 70,2, 72 bis 73,8 Gy in einem zwischen 1997 und 2005 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Charité Campus Benjamin Franklin 3-D-konformal bestrahlten Patientenkollektiv zu untersuchen und damit die Sicherheit der dort durchgeführten Therapie zu evaluieren.

Neben dem Einfluss der Strahlendosis auf die gastrointestinalen Spätnebenwirkungen sollen weitere Faktoren untersucht werden, die bei der individuellen Therapieentscheidung eine Rolle spielen können. Dies sind Grunderkrankungen wie Diabetes und Hypertonie und Parameter wie Alter, Tumorklassifikation, Gleason Score und prätherapeutischer PSA- Wert. Auch die Durchführung einer Hormontherapie, einer transurethralen Prostatektomie (TUR-P) oder einer Lymphadenektomie (LNE) , die Bedeutung des Rektumvolumen und Planungszielvolumen (PTV) wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Krankengut

In dieser retrospektiven, nicht-randomisierten, klinischen Studie wurden 248 Datensätze ausgewertet. Sie stammen von primär bestrahlten Patienten, die zwischen November 1997 und Dezember 2005 in der Strahlentherapeutischen Ambulanz am Charité Universitätsklinikum Benjamin Franklin wegen eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms durch 3D-konformale perkutane Bestrahlung behandelt wurden.

Für die Patienten galten folgende Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Untersuchung:

- Strahlentherapie als primärer, kurativer Therapieansatz
- korrekte Durchführung und vollständiger Abschluss der Strahlentherapie
- dreidimensionale, konformale Bestrahlung mit 70,2, 72 oder 73,8 Gy
- Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme, hormonelle Maßnahmen, eine stattgefunden LNE oder TUR(P) führten nicht zum Ausschluss aus der Analyse

Ausschlusskriterium war eine zusätzliche Prostatektomie. Somit wurde der Gleason-Score der Patienten hier ausschließlich durch Biopsie ermittelt. Im Verlauf der Studie etablierte sich dabei die Einstufung auf mindestens 6 Punkte bei bioptisch gewonnenen Proben. Welche Patienten nach welchem Procedere eingestuft wurden, ließ sich retrospektiv nicht mehr nachvollziehen. Bei 22 der im genannten Zeitraum behandelten Patienten konnten keine ausreichend gesicherten Nachsorgedaten erhoben werden.

Insgesamt konnten von 248 Patienten ausreichende Daten erfasst werden. Durch die verabreichte Strahlendosis ergaben sich drei Gruppen von Patienten, 35 waren mit 70,2 Gy, 76 mit 72 Gy und 137 mit 73,8 Gy bestrahlt worden.

2.2 Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden 3D-konformal bestrahlt. Beim überwiegenden Teil der Patienten handelte es sich um eine lokale Bestrahlung der Prostata ohne Einbeziehung der gesamten Samenblasen oder des Beckens. Die Erfassung der Samenblasen bzw. Samenblasenbasis erfolgte risikoabhängig, dabei setzte sich im Laufe der Studie im Behandlersteam die Einstufung anhand der „Partin-Tables“ [58,59] durch.

Bis 2004 wurde die Einstellung der Strahlenfelder am konventionellen Simulator vorgenommen. Dieser entspricht in seinen Abmessungen exakt einem Linearbeschleuniger, gleicht aber in seiner Funktionsweise einer gewöhnlichen Röntgenröhre. Bei Patienten, die ab 2004 bestrahlt wurden, erfolgte eine virtuelle Simulation, bei der die Bestrahlungsfelder auf Basis einer 3D-Computertomographie an die Zielvolumina und Anatomie des Patienten angepasst wurden.

Hierzu wurde aus einer Serie von CT-Schichten ein 3D-Volumen rekonstruiert und die Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane (Rektum, Harnblase) angeschlossen. Daraus ergab sich im Bestrahlungsplancomputer ein virtuelles Zielvolumen. Dieses Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) umfasste das klinische Zielvolumen (CTV, Clinical Target Volume), ergänzt durch einen Sicherheitssaum in alle Richtungen zur Kompensation der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegungen und Lagerungsungenauigkeiten, die zu systematischen Fehlern während der Bestrahlung führen können. Dieser Saum umfasst 10 mm bis zum Erreichen einer Dosis von 59,4 Gy und wurde dann bis zum Erreichen der Maximaldosis zum Schutz des Rektums auf 5 mm verkleinert. Das Rektumvolumen wurde anhand der in der CT sichtbaren äußeren Wand bis 1- 1,5 cm oberhalb des PTV konturiert. Dies wurde bei einem in der Studie einheitlichem Behandlerteam bei allen Patienten einheitlich gehandhabt. Die Rektumfüllung wurde dabei nicht regelmäßig beeinflusst. Bei starker Füllung (mehr als 5 - 6 cm in sagittaler Richtung) wurde das CT nach Defäkation am gleichen oder am nächsten Tag wiederholt.

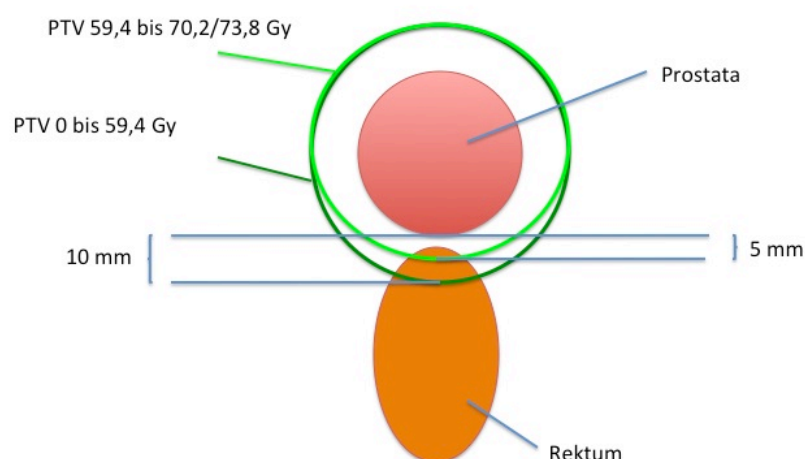


Abbildung 1: Schema Therapieplanung

Mit Hilfe des Planungscomputers und spezieller 3D-Bestrahlungsplanungs-Software (CadPlan von der Firma Varian oder sein Nachfolgesystem Eclipse) wurden Bestrahlungsfelder definiert und die Isodosenverteilungen berechnet, die sich aus Feldgeometrie, Energie der Strahlung und Wichtung der einzelnen Felder zueinander ergeben. Bei der Angabe von Isodosen wird die Dosis am Referenz-(Dosis-)Punkt gleich 100% gesetzt. Die Lage des Referenzpunktes sollte so gewählt werden, dass die Energiedosis an diesem Punkt repräsentativ für die physikalische Dosisverteilung ist. Er sollte in einem zentralen Bereich und bei isozentrischen Mehrfeldbestrahlungen damit im Schnittpunkt der Zentralstrahlen liegen. Der Referenzdosisbereich nach ICRU-50 für das Zielorgan liegt zwischen 95 und 107%. Die individuelle Ausblockung für jedes Bestrahlungsfeld wurde mit individuell angefertigten Abschirmungen aus einer speziellen Metall- Legierung oder mit Multileaf-Collimatoren realisiert.

Bis 1997 wurde dabei eine Standard-4-Felder-Box-Technik verwendet, wobei ein Bestrahlungsfeld von vorne, eins von hinten und zwei von der Seite ausgerichtet wurden (Abb. 2 A). Ab 1998 erfolgte die Bestrahlung in einer rektumschonenden 4-Felder-Box-Technik mit 2 Feldern von der Seite (90 und 270 Grad) und 2 Feldern von schräg vorne (35 und 325 Grad) (Abb. 2 C) [60].

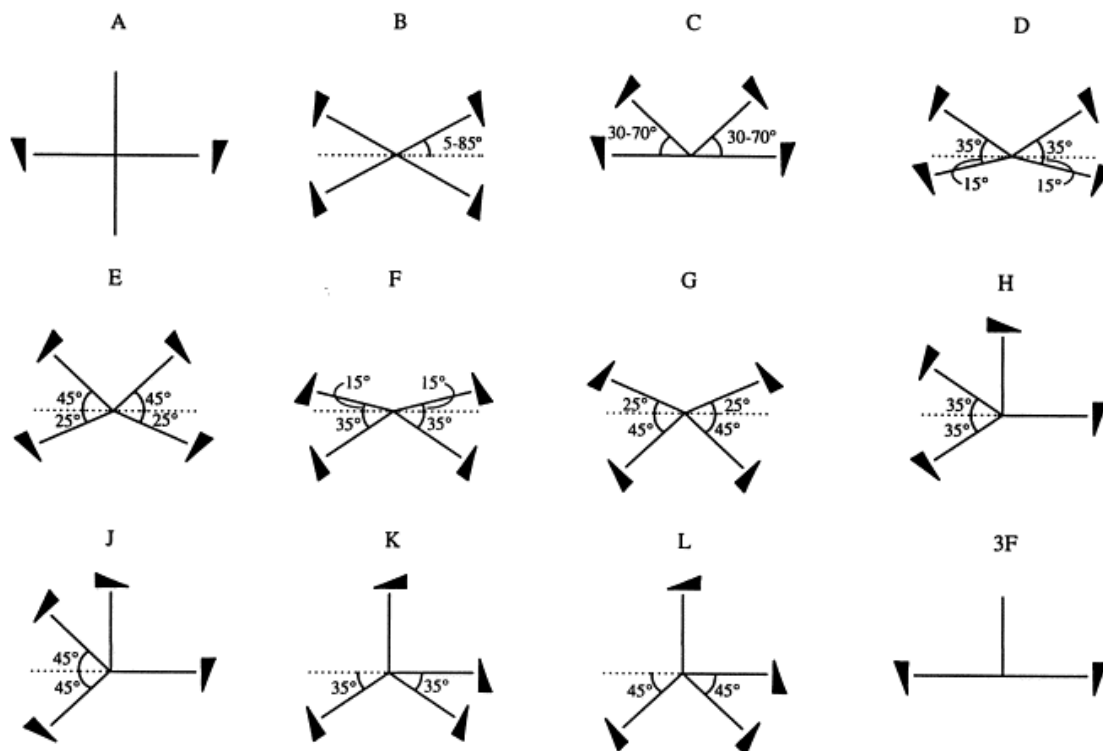


Abbildung 2: mögliche Ausrichtung der Bestrahlungsfelder, in dieser Studie kamen A und C zum Einsatz

Die folgende Abbildung zeigt ein Planungsbeispiel zur Bestrahlung eines Prostatakarzinoms mittels Standard-4-Felder-Box-Technik. Alle Felder sind gleich gewichtet. Der Referenz-Dosispunkt (*) liegt im Schnittpunkt der Strahlenfeldachsen (Isozentrum). Die Maximaldosis (■) im PTV beträgt 101 %, die Minimaldosis (□) 96 % (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998a).

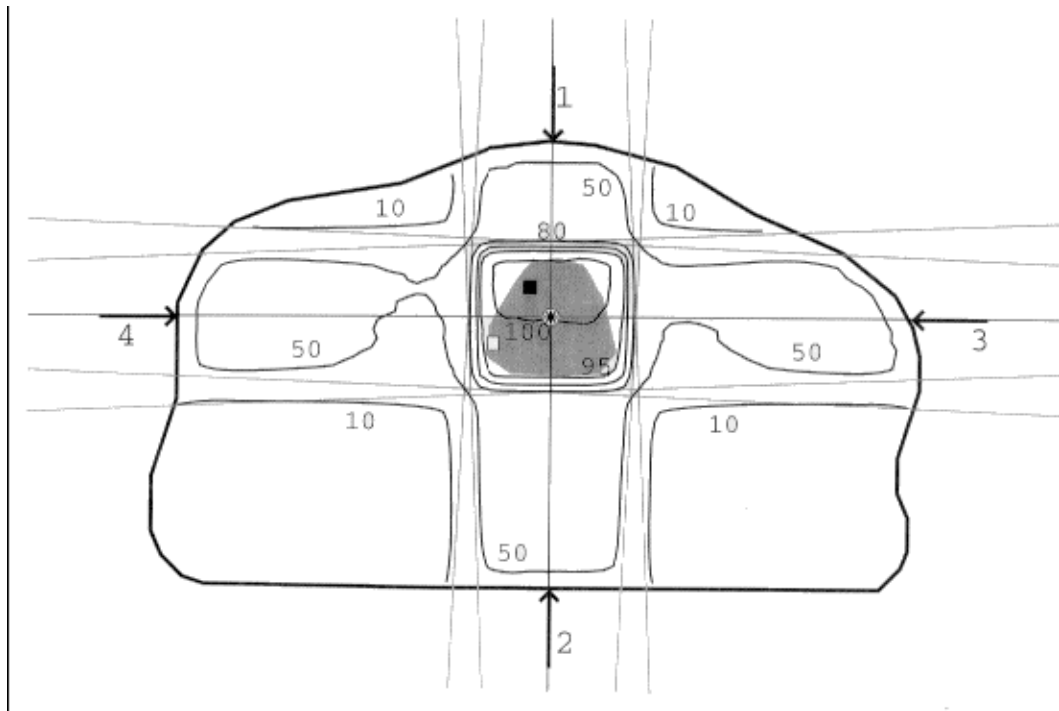


Abbildung 3: Standard-4-Felder-Box-Technik für die Bestrahlung eines Prostatakarzinoms
 (* = Referenz-Dosispunkt, ■ = Maximaldosis, □ = Minimaldosis)

Die Dosisverteilung für die Patienten wurde in jedem CT-Schnitt als Isodosendarstellung und als dreidimensionale Grafik derselben betrachtet. Anhand der sogenannten Dosis-Volumen-Histogramme konnte abgelesen werden, welches Volumen eines Objektes welche Dosis erhielt. Für die Studie wurden die Dosis-Volumen-Histogramme für das Rektum ausgewertet.

Nach der Einstellung am Linearbeschleuniger und regelmäßiger Überprüfung der korrekten Positionierung der Felder durch das Portal Vision System wurden allen drei Therapiegruppen mit einem Varian Clinac 2100 Linearbeschleuniger und einer Photonenenergie von 18 MV perkutan bestrahlt. Die Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche bestrahlt, somit betrug die Behandlungszeit ca. 8 Wochen. Bei einigen Patienten erfolgte nach der 33. Sitzung eine technische Umstellung auf einen Boostplan. Dieser sah eine Verkleinerung des Zielvolumens vor, um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Im

Allgemeinen wurde bei Patienten mit Boostplan und Zielvolumeneingrenzung bis zu einer Dosis von 59,4 Gy die Prostata und ggf. die Samenblasen bzw. Samenblasenbasen bestrahlt und anschließend mit weiteren 10,8-14,4 Gy ausschließlich die Prostata weiterbehandelt, so dass sich am Tumor die vorgesehene Gesamtdosis ergab.

2.3 Nachsorge

Den Patienten wurde nahegelegt im ersten Jahr nach der Strahlentherapie vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich und danach jährlich zu Nachsorgeterminen zu erscheinen. Hierzu sollte jeweils ein aktueller PSA-Wert vorliegen, die Untersuchung fokussierte sich auf das urologische und allgemeine Befinden des Patienten sowie seine Therapiezufriedenheit. Rektale Symptome wurden bei jeder Nachsorgeuntersuchung erfragt und dokumentiert.

2.4 Datensammlung

Alle relevanten Basisdaten der Patienten wurden durch Bearbeitung der Patientenakten erfasst. Die Akten umfassten neben der Patientenanamnese und Vorbefunden, insbesondere histopathologischen Befunden, auch Relevantes aus dem Bestrahlungszeitraum, sowie Follow-up-Daten.

Als Einflussfaktoren wurden neben der Strahlendosis das Alter bei Therapiebeginn, die Tumorklassifikation, der Gleasonscore, der PSA- Wert, die Grunderkrankungen Hypertonie und Diabetes Mellitus, die zusätzliche Behandlung mit einer Hormontherapie, der zeitliche Abstand des Beginns der Hormontherapie zum Beginn der Strahlentherapie, die Durchführung einer Lymphadenektomie oder TURP, das Rektumvolumen, das Planungszielvolumen, die bestrahlten Volumenanteile des Rektums und die Feldgröße erfasst.

Die Zielgröße "proktitische Spätnebenwirkungen" wurde anhand der Arztbriefe der Nachsorgetermine erfasst. Dabei wurden die deskriptiven Befunde des nachsorgenden Arztes nach den Kriterien der RTOG für proktitische Spätnebenwirkungen klassifiziert [61]. Patienten, die seit Therapieende nicht oder nur einmal zur Nachsorgeuntersuchung erschienen waren, wurden im November 2009 telefonisch anhand eines Fragebogens zum Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen seit Ende der Therapie befragt. Dabei wurden das Auftreten und das Ausmaß der Nebenwirkungen erfasst.

2.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Als Nebenwirkungen wurden in dieser Studie die gastrointestinalen Spätnebenwirkungen untersucht. Als Spättoxizität gelten definitionsgemäß Nebenwirkungen, die später als 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten.

Zur Einteilung der Ausprägung bzw. des Schweregrads der Spätnebenwirkungen kam die Einteilung der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) nach Cox et al. [61] zur Anwendung.

RTOG Grad	Ausprägung der intestinalen Symptomatik
0	Keine Symptome
1	Leichte Diarrhoe; leichte Krämpfe; leichter Schleimabgang oder leichte Blutung; Stuhlgang bis 5 mal täglich
2	mäßige Diarrhoe und Koliken; Stuhlgang > 5 mal täglich; starker Schleimabgang oder intermittierende Blutung
3	Obstruktion oder Blutung, die operative Maßnahmen erfordert
4	Darmnekrose, Perforation, Fistel

Tabelle 2: Einteilung intestinaler Spätnebenwirkungen der Radiation Therapy Oncology Group nach Cox et al. [61]

Manifeste vorbestehende oder neu aufgetretene Begleiterkrankungen mit rektalen Symptomen (z.B. Hämorrhoiden oder Colitis) wurden bei der Graduierung der radiogen induzierten Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist eine fälschlich höhere Nebenwirkungsrate bewusst in Kauf genommen worden, um die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht zu unterschätzen.

2.6 Datenverarbeitung/ Statistik

Die Statistik wurde mit Unterstützung von Frau Christine Gericke des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité Berlin (Direktor: Prof. Dr. Martus) durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS® für Windows Version 17.0 (SPSS Inc.).

Die multivariate Analyse, zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen erfassten Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit eine proktitische Spätnebenwirkung zu entwickeln, erfolgte mit Hilfe einer binär logistischen Regression, da die erfassten Daten auf unterschiedlichen Niveaus skaliert

waren und es mit Hilfe der binär logistischen Regression möglich ist, sowohl metrische als auch nominal skalierte Daten einzubeziehen. Ordinal skalierte Daten wurden zuvor in kategoriale Variablen umcodiert.

Die Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer proktitischen Spätnebenwirkung nach Ende der Strahlentherapie erfolgte aktuarisch nach der Kaplan-Meier-Methode.

Unterschiede in der kumulativen Wahrscheinlichkeit zwischen den Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Für die Auswertung dieser Studie konnten Daten von 248 Patienten, die zwischen 1999 und 2005 in der Strahlenambulanz der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin wegen eines Prostatakarzinoms kurativ 3D- konformal bestrahlt wurden, berücksichtigt werden.

Davon wurden 35 Patienten (14,1%) mit 70,2 Gy, 76 Patienten mit 72 Gy und 137 Patienten (55,2%) mit 73,8 Gy bestrahlt .

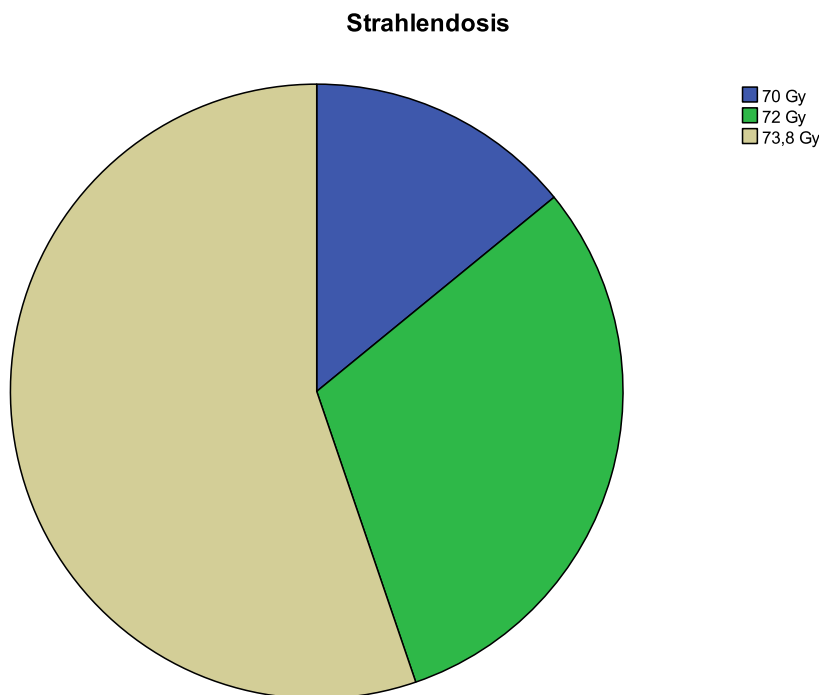


Abbildung 4: Prozentuale Anteile der Gruppen der verschiedenen Strahlendosen dieser Studie

Es folgt zunächst die deskriptive Statistik für das Gesamtkollektiv, sowie die Gruppen der mit 70,2 (Gruppe 1), bzw. 72 (Gruppe 2), bzw. 73,8 Gy (Gruppe 3) bestrahlten Patienten .

3.1.1 Beobachtungszeitraum

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 44 Monate und variierte zwischen 3 und 102 Monaten ab Ende der Strahlentherapie. In Gruppe 1 betrug sie 51 Monate (5- 102), in Gruppe 2 waren es 53 Monate (5- 101) und in Gruppe 3 wiederum 37 Monate (2- 99).

Nachbeobachtungszeit in Monaten	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Mittelwert (Standardabweichung)	51 (30)	53 (28)	37 (23)	44(27)
Median (Quartilen Abstand)	53 (26- 76)	55 (28- 82)	42 (16- 50)	44 (21- 59)
Minimum- Maximum	5- 102	5- 101	3- 99	3- 102

Tabelle 3: Nachbeobachtungszeit in Monaten

3.1.2 Alter der Patienten

Von den 248 in die Auswertung eingegangenen Männern konnte von allen Patienten das Alter ermittelt werden. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das mittlere und das mediane Alter bei 70 Jahren. Der Altersquerschnitt des Patientenkollektivs reichte von 38 bis 101 Jahre. Die Männer der Gruppe 1 hatten einen Altersquerschnitt von 58 bis 84 Jahren. Hier lag der Durchschnitt bei 69 ± 8 Jahren. Der Altersquerschnitt der Gruppe 2 befand sich zwischen 57 und 79 Jahren und das Durchschnittsalter lag bei 69 ± 5 Jahren. In Gruppe 3 reichte das Alter von 38 bis 101 Jahren und lag bei einem Durchschnitt von 71 ± 7 .

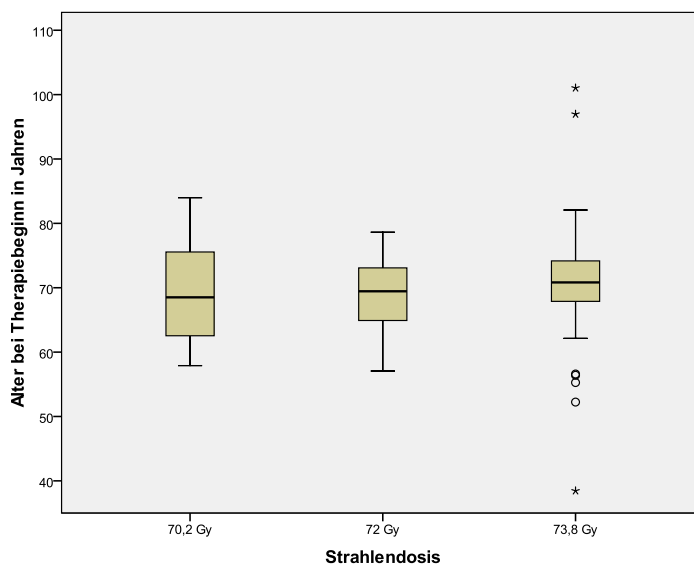


Abbildung 5: Boxplot der Verteilung des Patientenalters in Jahren in den Gruppen

3.1.3 Tumor Stadium

Die Einteilung in die T-Stadien erfolgte anhand der TNM-Klassifikation der UICC und wurde mit Hilfe der körperlichen Untersuchung in Verbindung mit einer digital rektalen Examination und der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) klinisch durch den Urologen bestimmt. Das T-Stadium konnte auf diesem Wege von allen Patienten eruiert werden. Bei 157 Patienten (63,4%) bestanden Tumore im Stadium T1, 72 Patienten hatten Tumore im Stadium T2 und bei 19 Patienten (7,7%) wurden die Tumore als organüberschreitend (T3 Stadium) eingestuft.

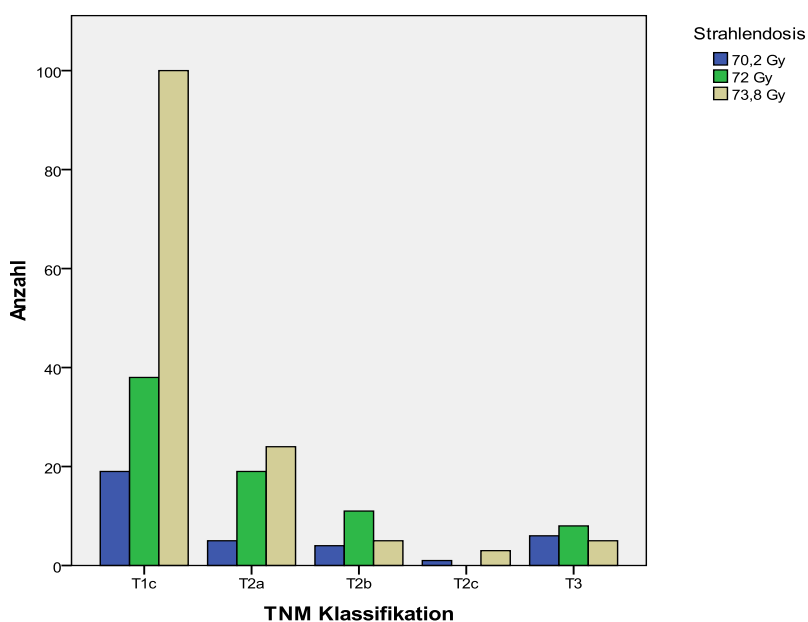


Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit entsprechenden UICC-Stadien nach Gruppen

3.1.4 Grading

Gleason-Werte von 223 Patienten waren bekannt, dabei wurde das Procedere der Einstufung im Laufe der Studie in dem Sinne geändert, dass jedes bioptisch gewonnene Präparat mindestens den Wert 6 bekam. Zur besseren Übersicht wurden im unteren und oberen Bereich Gleasongruppen gebildet. Die untere Gruppe beinhaltet Patienten mit einem Gleason-Score von ≤ 4 , dann folgen Männer mit Werten 5, 6 oder 7, die letzte Gruppe fasst Männer mit Werten ≥ 8 zusammen.

Gleason Score, n (%)	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
≤4	4(11,4)	10(13,4)	14(10,2)	28(11,3)
5	6(17,1)	11(14,5)	22(16,1)	39(15,7)
6	7(20)	25(32,9)	43(31,4)	75(30,2)
7	7(20)	17(22,4)	33(24,1)	57(23)
≥8	5(14,3)	5(6,6)	14(10,2)	24(9,7)
unbekannt	6(17,1)	8(10,5)	11(8)	25(10,1)

Tabelle 4: Gleason-Score

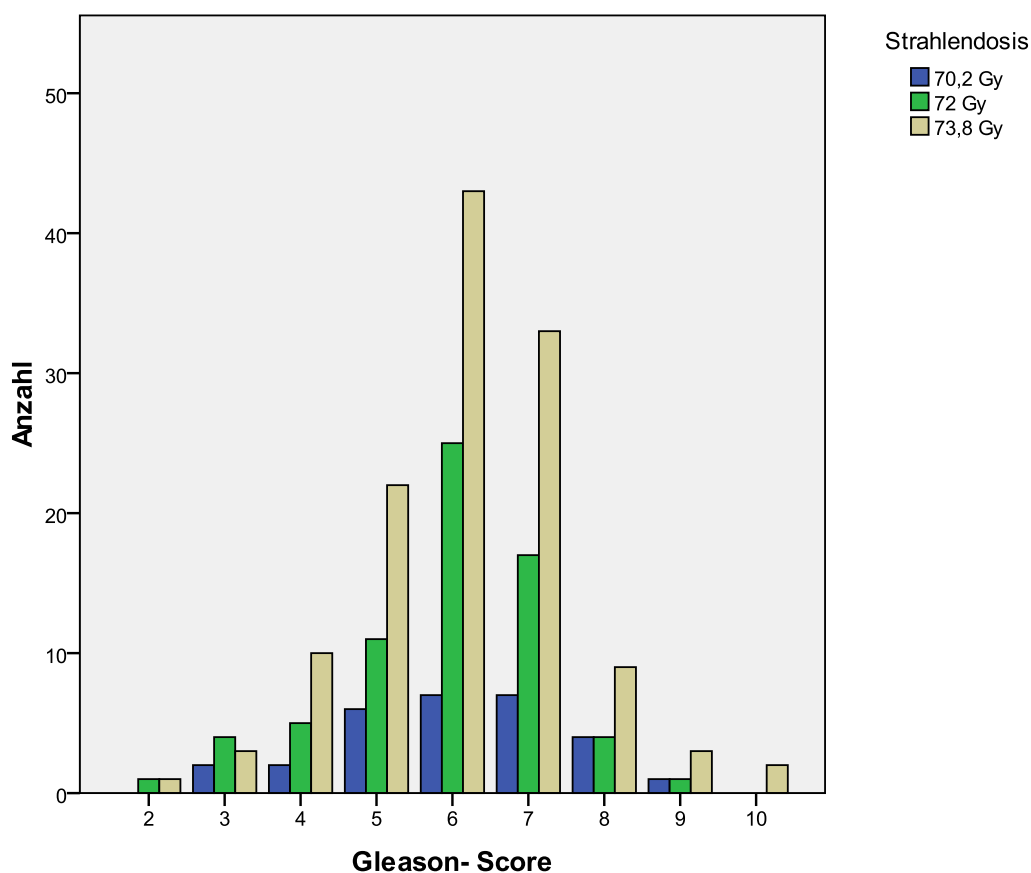


Abbildung 7: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Gleason-Score nach Gruppen

3.1.5 Prätherapeutischer Prostataspezifischer Antigen-Wert

Der prätherapeutische PSA-Wert, der als Prognosefaktor gilt, konnte von 247 Patienten ermittelt werden. Wurden (neo-) adjuvante hormonablativ Maßnahmen durchgeführt, versteht sich der PSA-Wert als vor diesem Zeitpunkt erhoben. In gesamten Patientenkollektiv betrug der Median 10,1 ng/ml. Es fanden sich Werte von 1,0 ng/ml bis 150,0 ng/ml.

PSA in ng/ml	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Mittelwert (Standardabweichung)	18,9(11,2)	15,4(18,2)	11,4(10,0)	13,7(13,5)
Median (Quartilen Abstand)	17,0(7,8-30,0)	11,1(8,0-16,8)	8,5(6,1-13,0)	10,1 (6,8-15,8)
Minimum- Maximum	2,0-41,7	1,7-150,0	1,0-77,5	1,0-150,0

Tabelle 5: prätherapeutischer PSA in ng/ml

3.1.6 Begleiterkrankungen Diabetes und Hypertonie

Bei allen Patienten wurde erfasst, ob als Grunderkrankung ein Diabetes oder eine Hypertonie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bestanden. In Gruppe 1 litten 4 Patienten an einem Diabetes, 11 an einer Hypertonie, in Gruppe 2 war für 12 Patienten ein Diabetes dokumentiert, für 19 Patienten eine Hypertonie und in Gruppe 3 wiesen 14 Patienten einen Diabetes und 62 Patienten eine Hypertonie als Komorbidität auf.

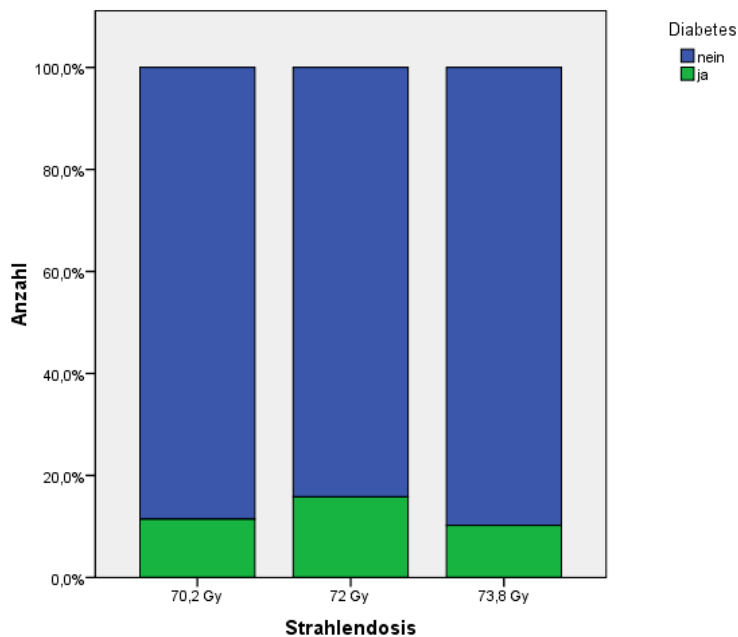


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Diabetes in Prozent nach Gruppen

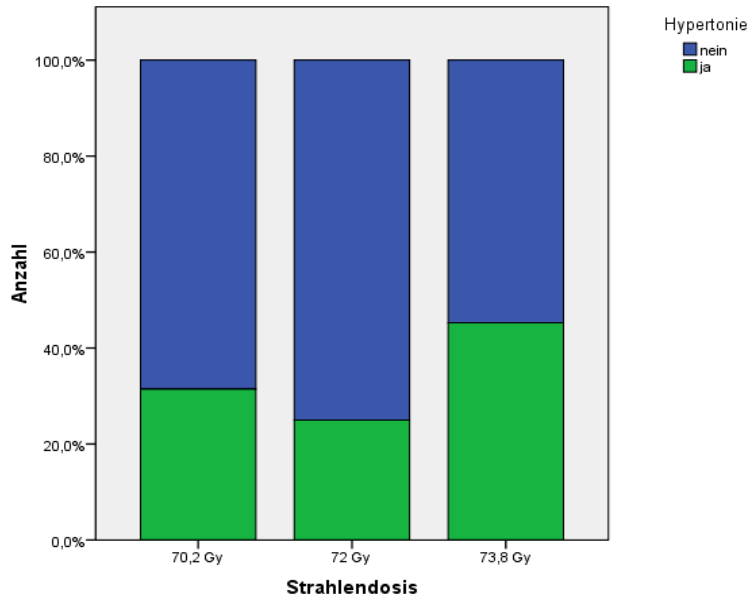


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit Hyertonie in Prozent nach Gruppen

3.1.7 Neoadjuvante hormonelle Maßnahmen

Bei 175 von 248 Patienten (70,6%) wurde eine neoadjuvante hormonelle Therapie durchgeführt. In Gruppe 1 waren es 29 Männer (82,9%), in Gruppe 2 waren es 70 (92,1%), in Gruppe 3 hingegen nur 76 (55,5%).

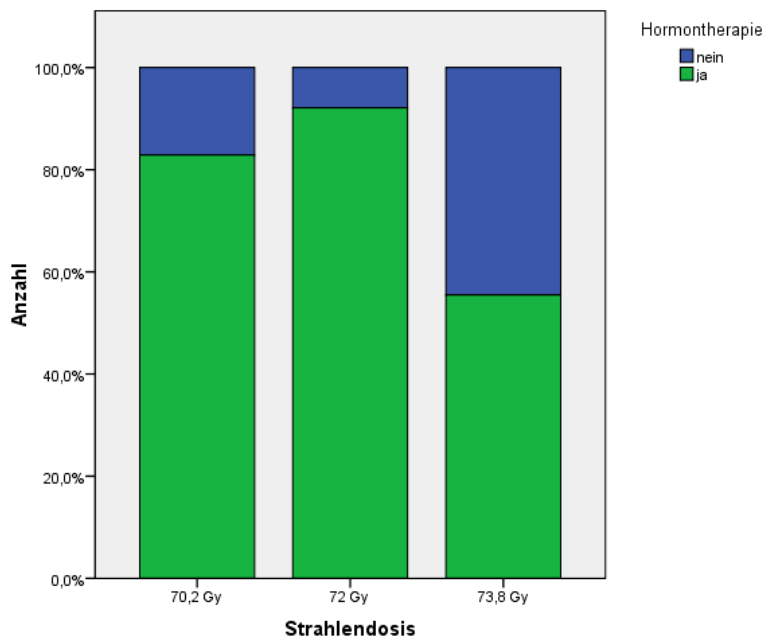


Abbildung 10: Anteil der Patienten, die eine Hormontherapie erhielten, in Prozent nach Gruppen

Zeit zwischen Hormontherapie und Strahlentherapie

Die Zeit zwischen dem Beginn der Hormontherapie und dem Beginn der Strahlentherapie konnte für alle 175 Patienten, die eine Hormontherapie erhielten, ermittelt werden. Der Median dieser Zeitspanne lag bei 119 Tagen und fiel auch in allen Gruppen in den Bereich um 120 Tage ± 2 . Die Spanne reichte von 29 bis 5000 Tagen und gestaltete sich durch viele Ausreißer inhomogen.

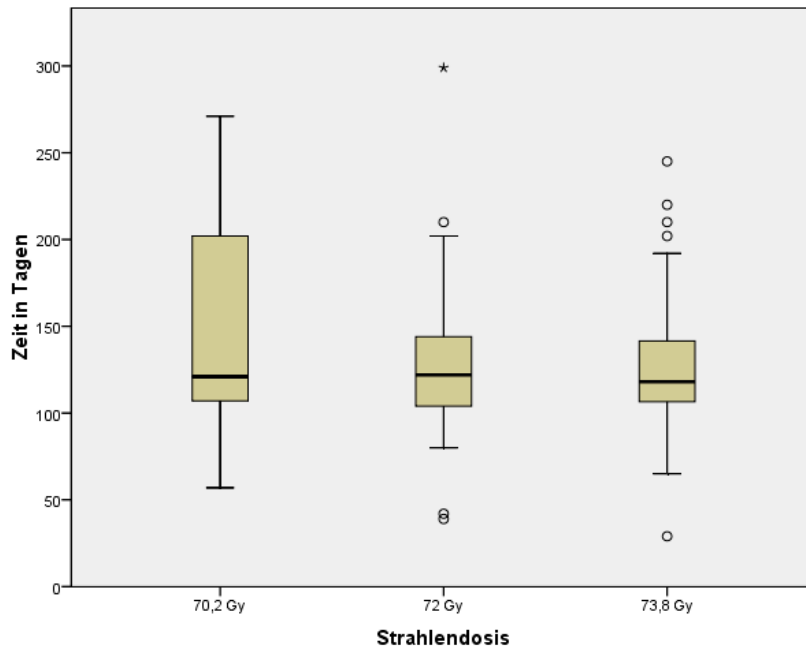


Abbildung 11: Boxplot Zeit zwischen Beginn der Hormontherapie und der Strahlentherapie in Tagen nach Gruppen (Ausreißer über 300 sind nicht dargestellt)

3.1.8 Weitere Therapiemaßnahmen

3.1.8.1 LNE

60 der 248 Patienten (24,2%) erhielten im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom eine Lymphadenektomie. In Gruppe 1 waren es 7 (20%), in Gruppe 2 wurden 31 (40,8%) Lymphadenektomien erfasst und in Gruppe 3 waren es 22 (16,1%).

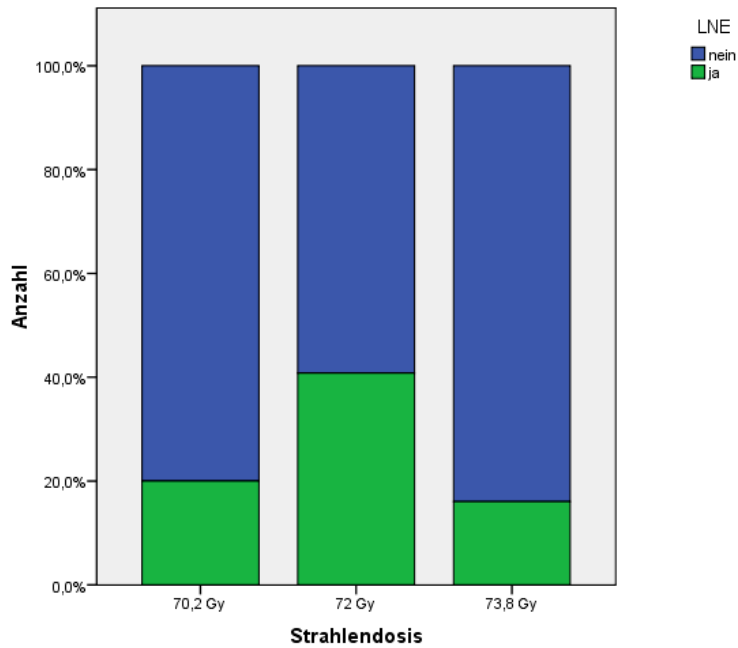


Abbildung 12: Anteil der Patienten, die eine LNE erhielten, in Prozent nach Gruppen

3.1.8.2 TURP

Bei 15 Patienten (6%) wurde in anderem therapeutischen Zusammenhang eine transurethrale Prostatektomie durchgeführt. Davon stammten 3 aus Gruppe 1 (8,6%), 2 aus Gruppe 2 (2,6%) und in Gruppe 3 waren es 10 (7,3%).

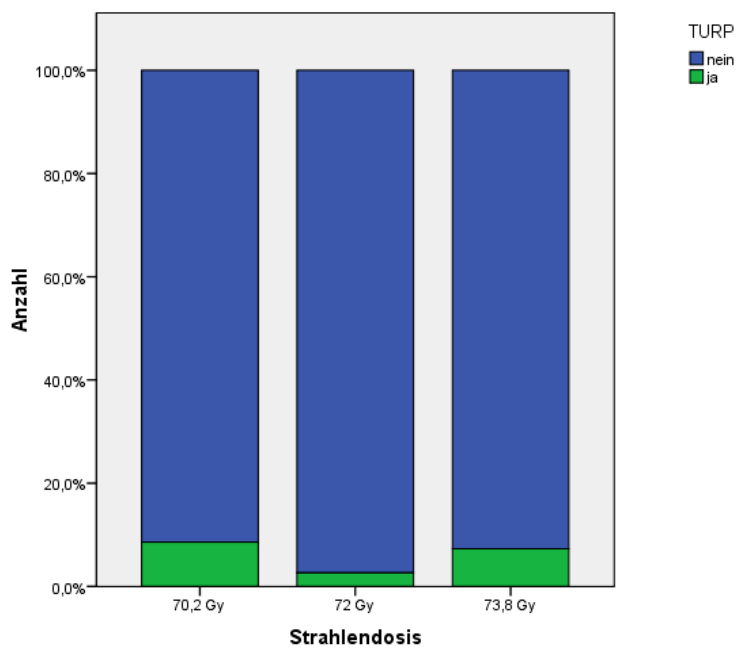


Abbildung 13: Anteil der Patienten, die eine TURP erhielten, in Prozent nach Gruppen

3.1.9 Bestrahlungsparameter

3.1.9.1 Planungs- Zielvolumen

Das Planungszielvolumen konnte für 222 Patienten ausgewertet werden. Es reichte von 69 cm³ bis 2053 cm³, der Median lag bei 180 cm³ für das Gesamtkollektiv und in den Gruppen bei 177 cm³ (Gruppe 1), 148 cm³ (Gruppe 2) bzw. 186 cm³ (Gruppe 3).

Planungszielvolumen in cm ³	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Mittelwert	263(372)	191(174)	217(157)	216(205)
(Standardabweichung)				
Median (Quartilen Abstand)	177(142-216)	148(121-197)	186(158-219)	180(140-216)
Minimum- Maximum	106-2053	69-1133	71-1155	69-2053

Tabelle 6: Planungszielvolumen in cm³

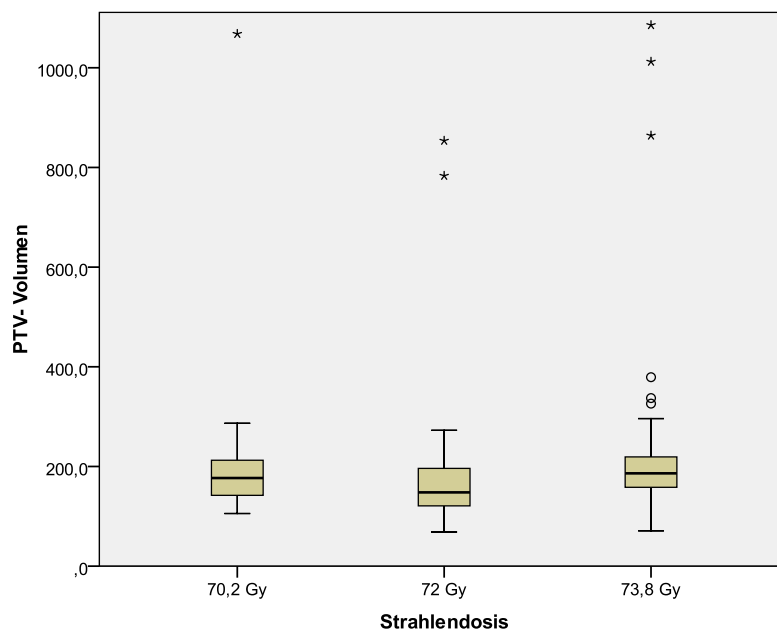


Abbildung 14: Planungszielvolumen in cm³ nach Gruppen; ein Ausreißer im PTV bei 2053 cm³ in Gruppe 1 ist nicht dargestellt

3.1.9.2 Feldlänge

Die Länge des Bestrahlungsfeldes konnte für alle Patienten erfasst werden und variierte zwischen 6,6 cm und 22,7 cm. Der Median lag bei 9,2 cm für das Gesamtkollektiv und in den Gruppen bei 10,0 cm (Gruppe 1), 9,3 cm (Gruppe 2) und 9,0 cm (Gruppe 3).

Feldlänge in cm	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Mittelwert (Standardabweichung)	12,5(5,0)	9,9(2,9)	9,3(1,8)	9,9(3,0)
Median (Quartilen Abstand)	10,0(9,0-17,0)	9,3(8,5-10,0)	9,0(8,3-9,9)	9,2(8,5-10,0)
Minimum- Maximum	7,5-22,7	7,1-22,5	6,6-21	6,6-22,7

Tabelle 7: Feldlänge in cm

3.1.9.3 Rektum- und Dosis- Volumen- Parameter

Das Volumen des Rektums konnte für 226 Patienten erfasst werden. Die Volumenanteile des Rektums (in %), die mit einer Gesamtdosis von 70, 60 bzw. 50 Gy bestrahlt wurden, konnten für 205 Patienten aufgeschlüsselt werden. Die Werte für das Gesamtkollektiv und für die einzelnen Gruppen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Volumen Rektum (cm³)				
Mittelwert (Standardabweichung)	63,5(34,5)	73,1(32,1)	73,4(29,5)	71,9(31,0)
Median (Quartilen Abstand)	51,4 (43,4-68,3)	69,0 (45,5-90,5)	66,0 (55,2-84,0)	63,9 (49,8-83,1)
Minimum- Maximum	32,4-181,8	28,3-176,9	29,6-198	28,3-198
Volumenanteil 70 Gy, %				
Mittelwert (Standardabweichung)	12,5(9,2)	15,4(8,4)	19,1(7,8)	17,3(8,4)
Median (Quartilen Abstand)	13,0 (5,0-17,0)	14,0 (10,0-20,0)	18,0 (14,0-23,0)	17,0 (11,0-22,0)
Minimum- Maximum	0-40,0	4,0-37,0	4,0-73,0	0-73,0
Volumenanteil 60 Gy, %				
Mittelwert (Standardabweichung)	35,6(9,4)	34,5(10,3)	32,3(8,9)	33,4(9,4)
Median (Quartilen Abstand)	36 (29,0-44,0)	35,0 (26,0-41,5)	33,0 (26,0-38,0)	34,0 (26,0-39,0)
Minimum- Maximum	19,0-55,0	14,0-59,0	13,0-74,0	13,0-74,0

Volumenanteil 50 Gy, %				
Mittelwert (Standardabweichung)	47,5(10,3)	46,7(13,2)	42,3(10,5)	44,1(11,5)
Median (Quartilen Abstand)	47,0 (42,0-53,0)	49,0 (37,5-54,5)	43 (35,0-49,50)	45,0 (36,0-52,0)
Minimum- Maximum	26,0-68,0	17,0-77,0	16-74	16,0-77,0

Tabelle 8: Rektumvolumen und Anteile, die mit 70, 60 bzw. 50 Gy bestrahlt wurden

3.1.10 Zeit bis zum ersten Auftreten der Spättoxizität

Bei 49 der 67 Patienten mit rektalen Spätnebenwirkungen konnte die Zeit bis zum ersten Auftreten von Beschwerden definitiv erfasst werden. Bei den 19 Patienten, die erstmalig bei dem am Ende der Studie durchgeführten telefonischen Follow-up von ihren Nebenwirkungen berichteten, konnte der Zeitpunkt nicht definitiv bestimmt werden.

Im Median traten die ersten Beschwerden 8 Monate nach Ende der Strahlentherapie auf. Die frühesten Beschwerden wurden nach 3 Monaten berichtet, bei einem Patienten traten das erste Mal nach 53 Monaten Symptome auf.

Zeit bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung, Monate	70,2 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
Mittelwert (SD)	13 (14)	14 (12)	11 (10)	12(12)
Median (IQR)	9 (5-16)	10 (5-20)	7 (2-16)	8(5-16)
Bereich	4- 53	4-40	3-39	3-53

Tabelle 9: Zeit bis zum Auftreten der ersten Spättoxizität in Monaten

3.2 Induktive Statistik

3.2.1 Rektale Spättoxizität

Von 248 Patienten wurden die rektalen Spätnebenwirkungen klassifiziert nach RTOG erfasst. In die Auswertung ging der maximale Ausprägungsgrad ein. Insgesamt traten bei 181 Patienten (73%) keinerlei Spätnebenwirkungen im Sinne einer Proktitis oder rektaler Beschwerden auf. Bei 67 Patienten (27%) wurden proktitische Spätnebenwirkungen erfasst. Davon hatten 53

Patienten leichte Symptome eines RTOG Grad 1, 13 Patienten zeigten Grad 2 Symptome und einer litt unter Symptomen im Sinne eines RTOG Grad 3.

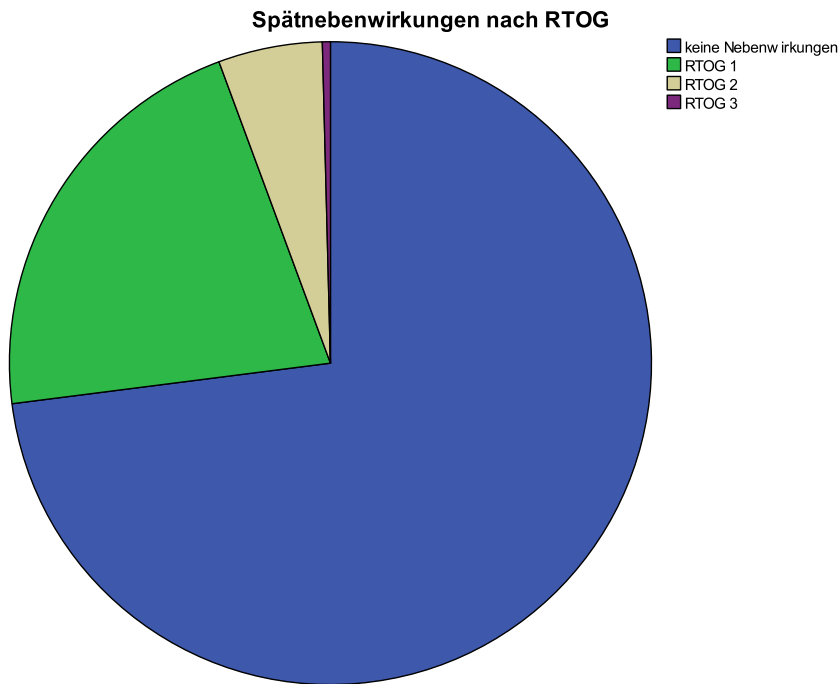


Abbildung 15: Auftreten von Spätnebenwirkungen nach RTOG Grad Gesamt

15 Patienten mit Spätnebenwirkungen stammen aus Gruppe 1, dies entspricht 42,8% der Patienten, die mit 70,2 Gy bestrahlt wurden, davon zeigten 9 Patienten Symptome eines RTOG Grad 1 und 6 Patienten eines RTOG Grad 2. In Gruppe 2 fanden sich 19 Patienten mit Spätnebenwirkungen, was 25% der Patienten entspricht, die mit 72 Gy bestrahlt wurden, davon hatten 16 Patienten RTOG Grad 1 Beschwerden, 3 Patienten zeigten Symptome eines RTOG Grad 2. In Gruppe 3 litten 33 Patienten an Spätnebenwirkungen, dies entspricht 24,1% der Patienten, die mit 73,8 Gy bestrahlt wurden, unter ihnen findet sich der einzige Patient, bei dem eine Spätnebenwirkung RTOG Grad 3 auftrat, 28 Patienten dieser Gruppe zeigten RTOG Grad 1 Symptome, bei 4 Patienten traten RTOG Grad 2 Beschwerden auf.

Nebenwirkungen nach RTOG, n (%)	70 Gy	72 Gy	73,8 Gy	Gesamt
0	20(57,1)	57 (75,0)	104 (75,9)	181 (73)
1	9 (25,7)	16 (21,1)	28 (20,4)	53 (21,4)
2	6 (17,1)	3 (3,9)	4 (2,9)	13 (5,2)
3	0	0	1 (0,7)	1 (0,4)
>3	0	0	0	0
Gesamt erfasst	35	76	137	248

Tabelle 10: Spätnebenwirkungen nach RTOG Grad

3.2.2 Regressionsanalyse

Um die Relevanz der Strahlendosis für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Spätnebenwirkungen und weiterer relevanter Einflussfaktoren zu untersuchen, wurden als multivariate Analyse binär logistische Regressionen durchgeführt, bei denen sowohl metrische als auch nicht-metrische Einflussgrößen eingehen konnten.

Es wurden Analysen sowohl für das Auftreten von Spätnebenwirkungen generell ($RTOG \geq 1$) als auch für das Auftreten einer höhergradigen Spätnebenwirkung ($RTOG \geq 2$) gemacht. Dies ist klinisch relevant, da das Auftreten höhergradiger Spätnebenwirkungen mit einem höheren Leidensdruck und einem stärkeren Verlust an Lebensqualität für den Patienten einhergeht. Dabei konnten alle Fälle eingehen, für die Follow-up-Daten verfügbar waren. Als Einflussgrößen gingen das Alter bei Therapiebeginn - in der Analyse adjustiert, die Strahlendosis, das Bestehen einer Hypertonie oder Diabetes, die Tumorklassifikation, der Gleason Score, der prätherapeutische PSA-Wert, die Durchführung einer Hormontherapie, einer transurethralen Prostatektomie oder einer Lymphadenektomie, das Rektumvolumen und das Planungszielvolumen (PTV) in die Analyse ein. Dabei wurden die ordinal skalierten Variablen Strahlendosis, Gleason Score und TNM- Klassifikation als Dummies codiert. Auf Grund der Menge der Variablen im Verhältnis zur Fallzahl wurden mehrere Regressionsanalysen durchgeführt. Als das beste Modell erwies sich die binär logistische

Regression mit Einschlußverfahren. Schrittweise Verfahren ergaben niedrigere Nagelkerkekoefizienten.

3.2.2.1 Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1

Für das Modell zur Untersuchung der Einflussgrößen Hypertonie, Diabetes, Dosis und Alter ergab sich ein Nagelkerkekoefizient von 0,062. Nur für den Faktor Hypertonie zeigte sich eine Signifikanz ($p=0,018$), die mit einem Regressionskoeffizienten von -0,787 und einer Odds Ratio von 0,455 auf ein vermindertes Risiko für Spätnebenwirkungen bei Vorliegen einer Hypertonie hinzudeuten scheint.

	Nagelkerkekoefizient	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
	0,062				
Variable	Hypertonie	-0,787	0,334	0,018	0,455
	Diabetes	0,356	0,447	0,426	1,427
	Dosis			0,092	
	(Referenz: 73,8 Gy)				
	Dosis 70,2 Gy	0,793	0,404	0,051	2,211
	Dosis 72 Gy	-0,096	0,344	0,781	0,909
	Alter	0,009	0,023	0,687	1,009

Tabelle 11: Regressionsanalyse für den Einfluss von Hypertonie, Diabetes, Dosis und Alter auf das Auftreten von RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen

Die Analyse der Einflussgrößen prätherapeutischer PSA-Wert, Hormontherapie, Planungszielvolumen, Rektumvolumen, Lymphadenektomie und transurethrale Prostataresektion lässt in einem Modell mit einem Nagelkerkekoefizienten von 0,046 keinen signifikanten Einfluss der untersuchten Faktoren erkennen.

	Nagelkerkekoefizient 0,046	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
Variable	PSA	-0,006	0,014	0,683	0,994
	Hormon- therapie	-0,253	0,352	0,473	0,777
	PTV	0,001	0,001	0,146	1,001
	Rektum- volumen	-0,009	0,006	0,092	0,991
	LNE	-0,020	0,380	0,958	0,980
	TURP	0,728	0,616	0,238	2,071

Tabelle 12: Regressionsanalyse für den Einfluss von PSA-Wert, Hormontherapie, PTV, Rektumvolumen, LNE und TURP auf das Auftreten von RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen

Auch die Untersuchung der Tumorklassifikation zeigte keinen signifikanten Einfluss. Der Nagelkerkekoefizient betrug 0,28.

	Nagelkerkekoefizient 0,28	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
Klassifikation	(Referenz: T3)			0,290	
	T1c	-0,638	0,511	0,213	0,529
	T2a	-0,451	0,576	0,433	0,637
	T2b	0,338	0,654	0,605	1,403
	T2c	-0,560	1,249	0,654	0,571

Tabelle 13: Regressionsanalyse für den Einfluss der UICC-Klassifikation auf das Auftreten von RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen

Die Betrachtung des Einflusses des Gleason Scores ergab bei einem Nagelkerkekoefizienten von 0,064 keine Signifikanz.

	Nagelkerkekoefizient	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
	0,064				
Gleason Score	(Referenz: 10)			0,803	
	2	0,000	40191,913	1,000	1,000
	3	21,426	28419,227	0,999	2,019E9
	4	20,024	28419,227	0,999	4,970E8
	5	19,999	28419,227	0,999	4,846E8
	6	20,122	28419,227	0,999	5,481E8
	7	20,081	28419,227	0,999	5,259E8
	8	20,597	28419,227	0,999	8,811E8
	9	0,000	33626,589	1,000	1,000

Tabelle 14: Regressionsanalyse für den Einfluss des Gleason Scores auf das Auftreten von RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen

3.2.2.2 Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2

Das Modell zur Untersuchung der Einflussgrößen Hypertonie, Diabetes, Dosis und Alter zeigte bei einem Nagelkerkekoefizienten von 0,099 eine Signifikanz für die Strahlendosis ($p=0,022$). Vergleicht man die Gruppen gegeneinander scheint sich für die Gruppe, der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten ein signifikant höheres Risiko ($p=0,015$) für Spätnebenwirkungen zu ergeben, mit einer Odds Ratio von 4,9 gegenüber der Gruppe, der mit 73,8 Gy bestrahlten Patienten.

	Nagelkerkekoefizient	Regressions- -Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
	0,099				
Variable	Hypertonie	-0,269	0,644	0,676	0,764
	Diabetes	0,338	0,828	0,683	1,402
	Dosis			0,022	
	(Referenz: 73,8 Gy)				
	Dosis 70,2 Gy	1,589	0,652	0,015	4,901
	Dosis 72 Gy	-0,057	0,758	0,940	0,944
	Alter	-0,042	0,042	0,319	0,959

Tabelle 15: Regressionsanalyse für den Einfluss von Hypertonie, Diabetes, Dosis und Alter auf das Auftreten von RTOG ≥ 2 Spätnebenwirkungen

Die Analyse der Einflussgrößen prätherapeutischer PSA-Wert, Hormontherapie, Planungszielvolumen, Rektumvolumen, Lymphadenektomie und transurethrale Prostatektomie ergab ein Modell mit einem Nagelkerkeoeffizienten von 0,095. Das Planungszielvolumen hat trotz der angezeigten Signifikanz ($p=0,029$) eine Odds Ratio von 1,0 und damit ist kein Einfluss auf das Risiko der Entwicklung von Spätnebenwirkungen erkennbar.

	Nagelkerkeoeffizient 0,095	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
Variable	PSA	0,021	0,015	0,152	1,021
	Hormon- therapie	-1,093	0,681	0,109	0,335
	PTV	0,002	0,001	0,029	1,002
	Rektum- volumen	-0,007	0,011	0,542	0,993
	LNE	0,646	0,692	0,351	1,907
	TURP	0,654	1,110	0,556	1,922

Tabelle 16: Regressionsanalyse für den Einfluss von PSA-Wert, Hormontherapie, PTV, Rektumvolumen, LNE und TURP auf das Auftreten von $RTOG \geq 2$ Spätnebenwirkungen

Auch für die verschiedenen Ausprägungen der Tumorklassifikation ist bei einem Nagelkerkeoeffizienten von 0,051 kein Einfluss auf das Auftreten von Spätnebenwirkungen erkennbar.

	Nagelkerkeoeffizient 0,051	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio
Klassifikation	(Referenz: T3)			0,395	
	T1c	-1,126	0,717	0,116	0,324
	T2a	-2,176	1,190	0,068	0,113
	T2b	-1,270	1,204	0,291	0,281
	T2c	-19,529	20096,485	0,999	0,000

Tabelle 17: Regressionsanalyse für den Einfluss der UICC-Klassifikation auf das Auftreten von $RTOG \geq 2$ Spätnebenwirkungen

Die Betrachtung des Einflusses des Gleason Scores zeigte auch hier keine Signifikanz. Der Nagelkerkekoefizient betrug 0,073.

Nagelkerkekoefizient	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio	
0,073					
Gleason Score	(Referenz: 10)		0,954		
	2	0,000	40192,962	1,000	1,000
	3	19,123	28420,711	0,999	2,019E8
	4	19,188	28420,711	0,999	2,154E8
	5	17,565	28420,711	1,000	4,251E7
	6	18,025	28420,711	0,999	6,731E7
	7	18,313	28420,711	0,999	8,975E7
	8	0,000	30046,043	1,000	1,000
	9	0,000	33627,842	1,000	1,000

Tabelle 18: Regressionsanalyse für den Einfluss des Gleason Scores auf das Auftreten von RTOG ≥ 2 Spätnebenwirkungen

3.2.3 Kaplan-Meier-Schätzungen

Um die Daten verlaufsbezogen auszuwerten, wurden Kaplan-Meier-Schätzungen durchgeführt. Dabei ist die Zielgröße eine Zeitperiode bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses. Fälle, bei denen innerhalb der Beobachtungszeit das interessierende Ereignis nicht eingetreten ist, gehen als zensierte Daten in die Analyse ein. Die Schätzung beruht auf den Daten der Ereignisse.

In diesem Fall war das Ereignis definiert als das erstmalige Auftreten von Spätnebenwirkungen, wobei der Zeitpunkt des Ereignisses dem Zeitpunkt der Mitteilung des Auftretens von Spätnebenwirkungen an den Arzt entspricht. Das Auftreten von Spätnebenwirkungen generell (RTOG ≥ 1) und das Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2 und größer wurden getrennt betrachtet. Als klinisch interessante Faktoren wurden der Einfluss von Strahlendosis und Hypertonie und Diabetes als vorbestehende Grunderkrankung auf die Zeit bis zum Auftreten der ersten Spätnebenwirkung untersucht. Nachfolgend werden die kumulativen Wahrscheinlichkeiten bis zum Auftreten des Ereignisses dargestellt. Der Vergleich der Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten des Ereignisses für die verschiedenen Ausprägungen der

Faktoren erfolgt über den Log-Rank-Test nach Mantel-Cox. In die Kaplan-Meier-Schätzungen für das generelle Auftreten von Spätnebenwirkungen gingen im beobachteten Zeitraum 49 Ereignisse und 181 (78,7%) zensierte Daten ein, in der Schätzung für das Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2-3 sind es 10 Ereignisse und 220 (95,7%) zensierte Daten. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug 8,5 Jahre.

Das erstmalige Auftreten von Spätnebenwirkungen zeigte dabei in allen untersuchten Gruppen einen ähnlichen Verlauf, mit einem Anstieg in den ersten drei Jahren nach Therapie für Nebenwirkungen RTOG ≥ 1 , bzw. in den ersten beiden Jahren nach Therapie für Nebenwirkungen RTOG ≥ 2 , und in einem konstanten Verlauf im Weiteren.

3.2.3.1 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 in Abhängigkeit der Strahlendosis

Das Patientenkollektiv wurde zuerst hinsichtlich der drei Therapiegruppen verglichen. Die blaue Kurve steht für die Gruppe der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten, die grüne Kurve für die Gruppe der mit 72 Gy bestrahlten Patienten und die graue Kurve für die mit 73,8 bestrahlten Patienten.

Die Kurve der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten liegt über denen der anderen beiden Gruppen, die dicht beieinander verlaufen. In dieser Gruppe traten prozentual die meisten Ereignisse auf (38,7% vs. 20,8% und 17,3%). Hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Spätnebenwirkungen unterscheiden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant ($p=0,094$).

Dosis	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
70,2 Gy	31	12	19	61,3%
72 Gy	72	15	57	79,2%
73,8 Gy	127	22	105	82,7%

Tabelle 19: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen nach Gruppen

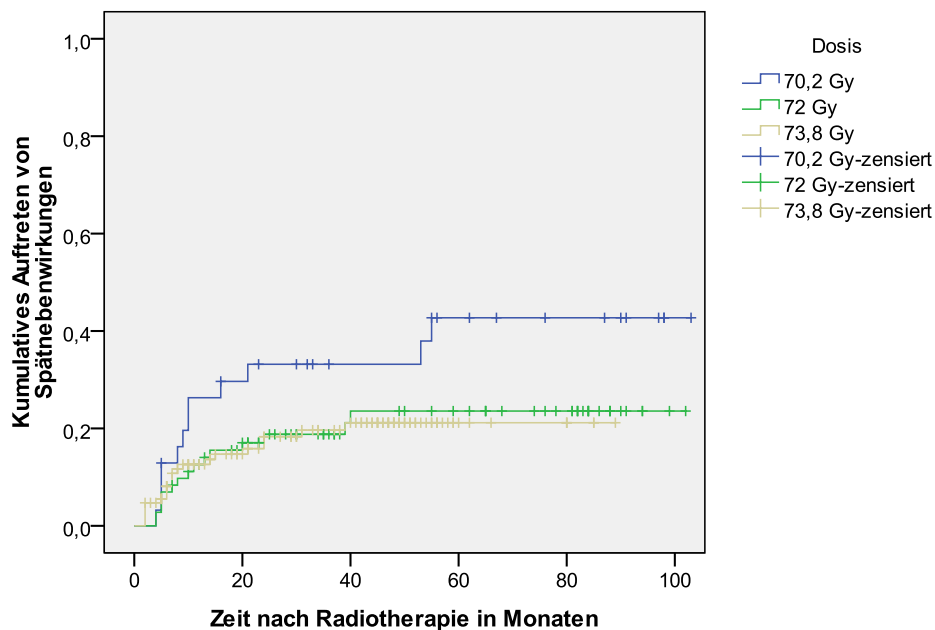


Abbildung 16: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 nach Zeit nach Therapie in Monaten aufgeschlüsselt nach Gruppen

3.2.3.2 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 in Abhängigkeit der Strahlendosis

Vergleicht man die Gruppen bezüglich des Auftretens von Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2 und 3 zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Kurve der Gruppe der Patienten, die mit 70,2 Gy bestrahlt wurde liegt auch hier über denen der anderen beiden Gruppen, der Unterschied der kumulativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten höhergradiger Spätnebenwirkungen ist dabei signifikant ($p=0,003$).

Dosis	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
70,2 Gy	31	5	26	83,9%
72 Gy	72	2	70	97,2%
73,8 Gy	127	3	124	97,6%

Tabelle 20: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 2 Spätnebenwirkungen nach Gruppen

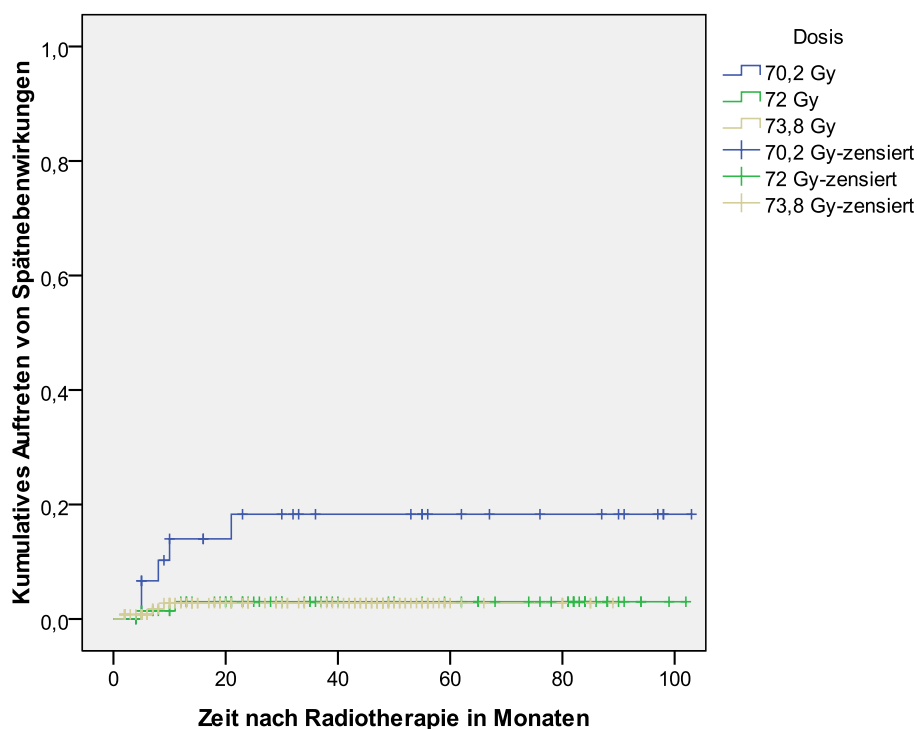


Abbildung 17: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 nach Zeit nach Therapie in Monaten aufgeschlüsselt nach Gruppen

3.2.3.3 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 mit oder ohne Hypertonie als Grunderkrankung

Weiterhin wurden die Patienten, die an einer Hypertonie als Grunderkrankung litten (grüne Kurve) mit denen ohne Hypertonie (blaue Kurve) verglichen. Der Verlauf der Kurve der Patienten mit Hypertonie liegt unter dem der Kurve der Patienten ohne Hypertonie, prozentual treten mehr Ereignisse bei Patienten ohne Hypertonie auf (25,7 % vs. 14,4%). Hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Spätnebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant ($p=0,046$)

Hypertonie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	140	36	10	74,3%
			4	
ja	90	13	77	85,6%

Tabelle 21: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen mit und ohne Vorhandensein einer Hypertonie

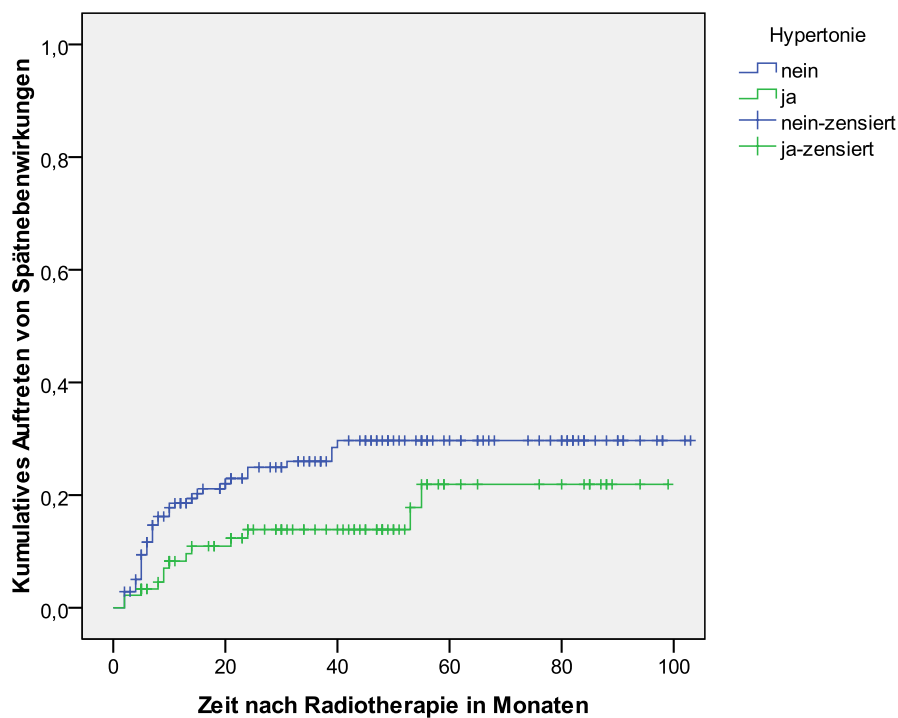


Abbildung 18: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 nach Zeit nach Therapie in Monaten mit und ohne Vorhandensein einer Hypertonie

3.2.3.4 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 mit oder ohne Hypertonie als Grunderkrankung

Auch bei Betrachtung der beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2 und 3 liegt die Kurve der Gruppe der Patienten ohne Hypertonie über der Kurve der Patienten mit Hypertonie, jedoch nur geringfügig und so ist hier der Unterschied der kumulativen Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis nicht signifikant ($p=0,180$).

Hypertonie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	140	8	13	94,3%
			2	
ja	90	2	88	97,8%

Tabelle 22: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 2 Spätnebenwirkungen mit und ohne Vorhandensein einer Hypertonie

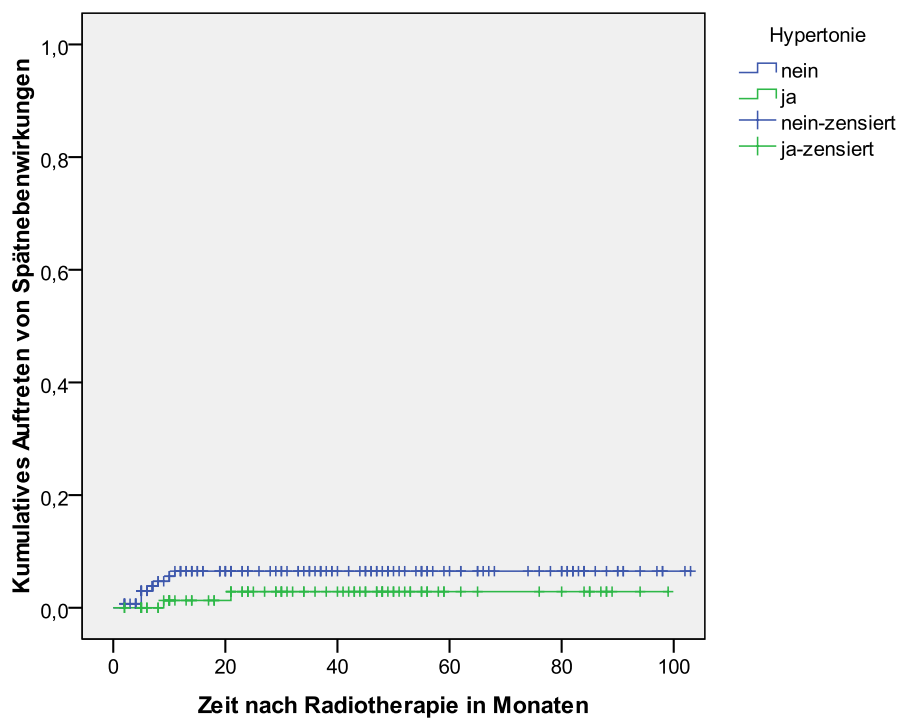


Abbildung 19: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 nach Zeit nach Therapie in Monaten mit und ohne Vorhandensein einer Hypertonie

3.2.3.5 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 mit oder ohne Diabetes als Grunderkrankung

Vergleicht man das Auftreten von Spätnebenwirkungen bei Patienten mit Diabetes mit dem bei Patienten ohne Diabetes, verlaufen die Kurven sehr nah beieinander. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Spätnebenwirkungen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,765$).

Diabetes	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	201	42	159	79,1%
ja	29	7	22	75,9%

Tabelle 23: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 1 Spätnebenwirkungen mit und ohne Vorhandensein eines Diabetes

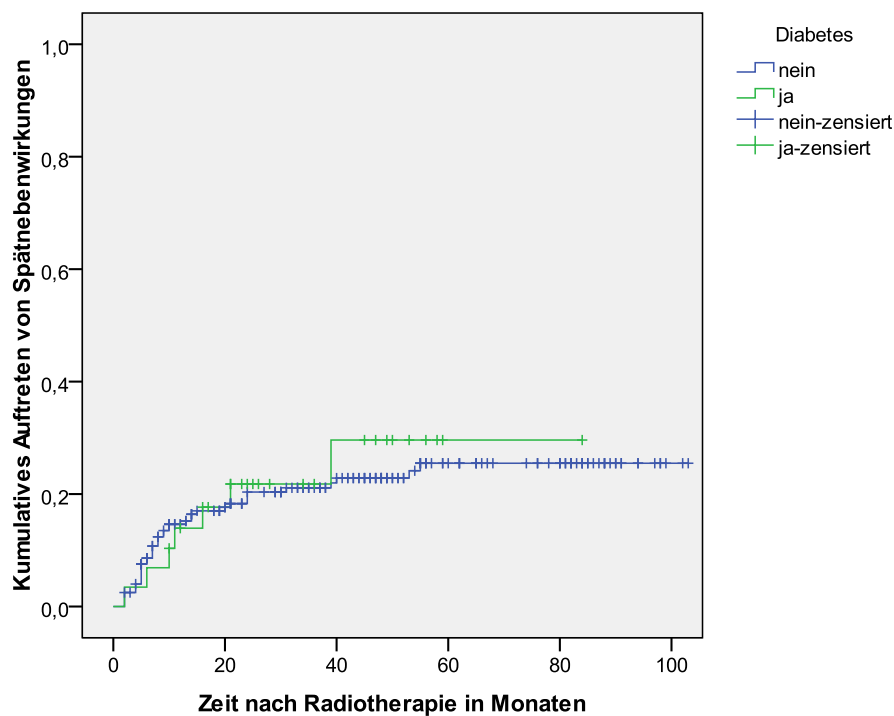


Abbildung 20: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 nach Zeit nach Therapie in Monaten mit und ohne Vorhandensein eines Diabetes

3.2.3.6 Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten von proktitischen Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 mit oder ohne Diabetes als Grunderkrankung

Betrachtet man diese beiden Gruppen hinsichtlich der Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2 und 3 ergibt sich ein dicht beieinander liegender Kurvenverlauf, die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Art von Spätnebenwirkungen ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,558$).

Diabetes	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	201	8	193	96,0%
ja	29	2	27	93,1%

Tabelle 24: Ereignisse und zensierte Ereignisse an RTOG ≥ 2 Spätnebenwirkungen mit und ohne Vorhandensein eines Diabetes

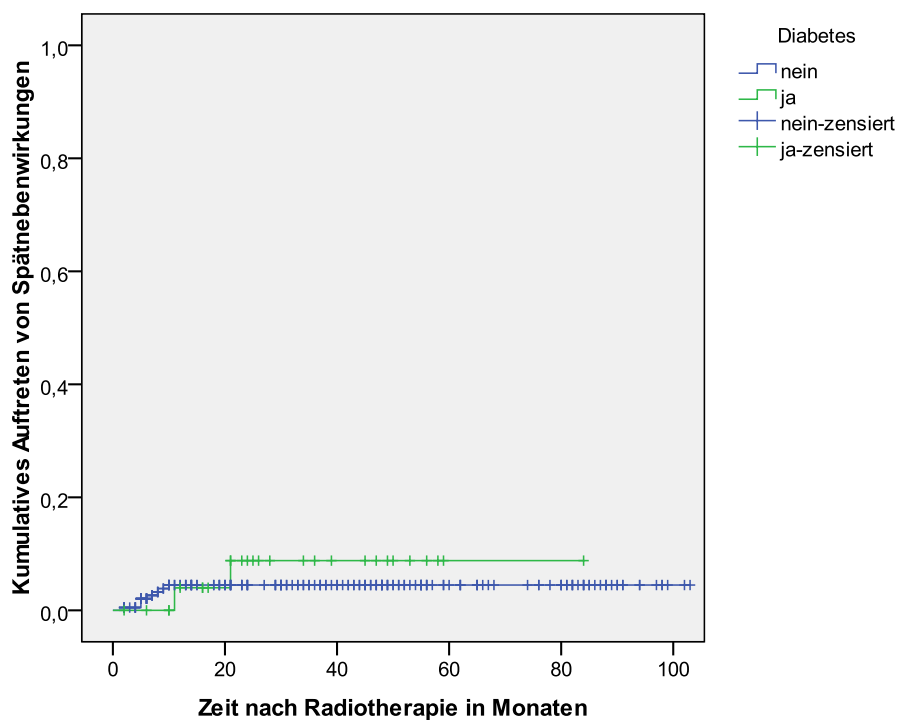


Abbildung 21: Kumulatives Auftreten von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 nach Zeit nach Therapie in Monaten mit und ohne Vorhandensein eines Diabetes

3.2.4 Zusammenfassung induktive Statistik

In der Untersuchung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 1 zeigt sowohl die Regressionsanalyse als auch die Kaplan-Meier-Schätzung Hinweise auf ein erniedrigtes Risiko für Patienten, die an Hypertonie erkrankt sind. Für die Betrachtung des Auftretens von Spätnebenwirkungen RTOG ≥ 2 ergaben sich sowohl in der Regressionsanalyse als auch in der Kaplan-Meier-Schätzung Signifikanzen für den Einfluss der Strahlendosis, wobei das Risiko für die Gruppe der Patienten, die mit 70,2 Gy bestrahlt wurden, erhöht zu sein scheint. Für die anderen untersuchten Variablen ist kein Einfluss erkennbar.

Die Ergebnisse der Analyse werden durch die niedrigen Nagelkerkeoeffizienten in den Regressionsanalysen und den großen Anteil an zensierten Daten in den Kaplan-Meier-Schätzungen eingeschränkt.

4. Diskussion

4.1 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen

4.1.1 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen in der Literatur

Zietman et al. untersuchten in der Proton Radiation Oncology Group 95-09 Studie [62] 393 Männer mit Prostatakarzinom Stadium T1b- T2b, die randomisiert mit 70,2 Gy bzw. 79,2 Gy bestrahlt wurden, wobei der Boost in dieser Studie als Einzige in Form von Protonenbestrahlung erfolgte. Die Patienten erhielten keine zusätzliche hormonelle Therapie. Die mediane follow-up Zeit lag bei 8,9 Jahren, damit ist diese Studie neben der M.D. Anderson Studie eine der großen Studien in der Literatur mit einer Langzeitbeobachtung der Nebenwirkungen über einen deutlich längeren Zeitraum als 5 Jahre. In der mit der höheren Dosis bestrahlten Patientengruppe konnte eine bessere Langzeittumorkontrolle gezeigt werden, wobei die Patienten mit niedrigem Risiko am meisten profitierten. Die Tumorkontrolle wurde hier anhand von lokaler und biochemischer (ASTRO- und Pheonixdefinition [63,64]) Rezidivfreiheit beurteilt. Ein relevanter Anstieg der rektalen Toxizität RTOG Grad ≥ 3 wurde dabei nicht beobachtet. Die Inzidenz lag in der Gruppe mit der hohen Strahlendosis bei 1%. Grad 1 Spättoxizität trat in dieser Gruppe bei 41% der Patienten auf, Grad 2 chronische Nebenwirkungen zeigten 24% der Untersuchten, verglichen mit 35% Grad 1, 13% Grad 2 und keine Grad ≥ 3 Spättoxizität in der Gruppe der mit 70,2 Gy Bestrahlten. Es zeigte sich also ein Anstieg bei den Grad 2 Nebenwirkungen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht ($p=0,09$). In einer Veröffentlichung nach 5,5 Jahren medianem Follow-up zeigte sich noch ein signifikanter Unterschied im kumulativen Auftreten von RTOG ≥ 2 von 9 zu 18% ($p=0,005$)[31].

Die anderen randomisierten Studien zur Dosisescalation zeigten alle höhere Werte für späte rektale Toxizität, insbesondere Blutungen, in den Gruppen mit den höheren Strahlendosen.

So untersuchte die M.D. Anderson Langzeitstudie [29] 301 Männer mit Prostatakarzinom Stadium T1b- T3, die randomisiert mit 70 Gy bzw. 78 Gy bestrahlt wurden. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 8,7 Jahre. Auch sie zeigte einen Vorteil in der Tumorkontrolle zu Gunsten der höheren Strahlendosis. Tumorkontrolle war hier definiert als biochemische (ASTRO- und Pheonixdefinition) und klinische Rezidivfreiheit. Vor allem profitierten Patienten mit PSA > 10

ng/ml. Jedoch zeigte sich ein relevanter Anstieg in den gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Gruppe, der mit 78 Gy bestrahlten Patienten gegenüber der niedrigeren Dosis von 13% auf 26% ($p=0,013$) für Nebenwirkungen Grad ≥ 2 und von 1% auf 7% für Grad 3 Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie war das Bewusstsein für Dosis-Volumen-Beziehungen und entsprechende Begrenzungen allerdings noch nicht vorhanden. So wies dieselbe Studie darauf hin, dass die Menge des bestrahlten Rektums signifikant mit dem Ausmaß der rektalen Nebenwirkungen korreliert. Es wurde gezeigt, dass bei einer Bestrahlung von weniger als 25% des Rektums mit einer Dosis von >70 Gy, eine Reduktion der Grad ≥ 2 Komplikation von 46% auf 16% erreicht wurde [29] Entsprechende Empfehlungen zur Therapieplanung sind von Michalski et al. erarbeitet und veröffentlicht worden [42].

Peeters et al. [30,41] führten eine randomisierte Studie mit 669 Patienten mit Prostatakarzinom im Stadium T1a- T4 durch, die 68 Gy bzw. 78 Gy als Bestrahlungsdosis erhielten. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 5,8 Jahren. Hier zeigte sich eine signifikant bessere Tumorkontrolle durch die Bestrahlung mit 78 Gy nur für die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO- und Pheonixdefinition. In der klinischen Rezidivfreiheit zeigte sich kein Unterschied. Die kumulative Inzidenz der Grad ≥ 2 gastrointestinaler Spätnebenwirkungen war in der Gruppe der mit 78 Gy bestrahlten Patienten gegenüber der mit 68 Gy bestrahlten von 25% auf 35% erhöht ($p=0,04$). Nebenwirkungen Grad ≥ 3 fanden sich in 6% (78 Gy) bzw. 4% (68 Gy), davon litten drei Patienten (1%) in der Gruppe mit der höheren Dosis unter Grad 4 Nebenwirkungen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass nach Ablauf von 5 Jahren keine neuen Fälle von gastrointestinalen Blutungen mehr auftraten.

Die MRC RT01 Studie [48,49,65] schloss 843 Männer mit Prostatakarzinom im Stadium T1b bis T3a ein, die randomisiert mit 64 Gy und 74 Gy bestrahlt wurden. Es wurde ein statistisch erhöhtes Risiko für verschiedene gastrointestinale Nebenwirkungen für die Patienten in der Gruppe mit der höheren Strahlendosis gefunden. Nach einem medianen Follow-up von 5,3 Jahren traten in der mit 64 Gy bestrahlten Gruppe 24% proktitische Nebenwirkungen RTOG Grad ≥ 2 auf, verglichen mit 33% in der mit 74 Gy bestrahlten Gruppe ($p=0,005$). In dieser Studie wurden nur Nebenwirkungen, die mehr als 6 Monate nach Beginn der Strahlentherapie auftraten als Spätnebenwirkungen erfasst. Die proktitischen Nebenwirkungen hatten ihren Höhepunkt zwischen 18 und 36 Monaten nach Therapie und reduzierten sich in der Folge. Die Erfassung erfolgte wie in allen genannten Studien kumulativ.

Vergleicht man die Studien, variiert der Anstieg der Grad ≥ 2 Toxizität. Dies mag begründet sein in Unterschieden in Dosissteigerung, Zeitpunkt der Untersuchung und Bestrahlungstechnik. In der M.D. Anderson Studie wurde sie anfänglich noch konventionell angewendet, in der niederländischen und der britischen Studie durchgängig konformal und die amerikanische Studie beinhaltete einen Protonenboost. Als Skala zur Erfassung der Spättoxizität wurde in allen Studien die RTOG- Skala verwendet, in der M.D. Anderson Studie in modifizierter Fassung.

Untersuchungen zur Lebensqualität zeigten weder in der Niederländischen noch in der amerikanischen Dosis-Eskalations-Studie relevante Unterschiede bei Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden [66,67]. Auch bei Patienten, die unter klinisch fassbaren chronischen Nebenwirkungen litten, ließ sich eine hohe Zufriedenheit feststellen [67]. Dies lässt vermuten, dass eine Anpassung an auftretende chronische Nebenwirkungen, im Sinne einer Akzeptanz als „neue Normalität“ stattfindet.

4.1.2 Der Einfluss der Strahlendosis auf das Risiko für das Auftreten von intestinalen Spätnebenwirkungen eigene Daten

In der Gruppe der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten traten in der vorliegenden Studie bei 17,1% der Patienten proktitische Spätnebenwirkungen RTOG Grad 2 auf, schwerere Nebenwirkungen waren nicht festzustellen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der genannten Studien.

Mit 3% Grad 2 Nebenwirkungen in den Gruppen der mit 72 und 73,8 Gy bestrahlten Patienten, liegt diese Studie deutlich unter den in der Literatur genannten Zahlen. Ein Zusammenhang mit der kurzen medianen Follow-up-Zeit ist möglich. In der Kaplan-Meier-Schätzung zeigte sich jedoch ein Anstieg im kumulativen Auftreten von Spätnebenwirkungen Grad ≥ 2 in den ersten zwei Jahren nach Therapie und eine Stagnation im Folgenden. In der MRC RT01 Studie wird von einem Gipfel zwischen 18 und 36 Monaten nach Therapie berichtet [65]. Weitere Studien bestätigen, dass es bei erneuten Erhebungen im Verlauf wieder zu einer Abnahme der gastrointestinalen Spätnebenwirkungen kommt und die kumulative Inzidenz im späteren Verlauf nicht weiter ansteigt [68,69]. Dies lässt auch bei einem längeren Follow-up für die vorliegende Studie keine relevante Erhöhung der kumulativen Inzidenz vermuten. Der Versuch umliegendes Gewebe durch Zielvolumenverkleinerung und Dosisvolumenbegrenzung zu schonen, ist ein

weiterer möglicher Grund für die Abweichung. In der hier durchgeführten Studie lag der Mittelwert für den mit 70 Gy bestrahlten Anteil des Rektums bei 17% , der Mittelwert für den mit 60 Gy bestrahlten Anteil bei 33% und der Mittelwert für den mit 50 Gy bestrahlten Anteil bei 44%. Die Mittelwerte liegen damit alle unterhalb der von Michalski et al. empfohlenen Grenzdosen (V70 < 20%, V60 < 35%, V50 < 50%) [42].

Weiterhin könnten Unterschiede in der Subjektivität bei der Anwendung der deskriptiven RTOG- Skala, der Größe der Studie und der fehlenden Randomisierung zu der Differenz beitragen.

In der Gruppe mit der höchsten Strahlendosis von 73,8 Gy litt ein Patient unter Spätnebenwirkungen Grad 3. Er wies ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko auf, keine Grunderkrankungen, hatte keine Hormontherapie erhalten und unter dem Durchschnitt liegende Bestrahlungsvolumina. Auch dieses Ergebnis liegt unter denen der oben genannten Studien.

Studie	Dosis in Gy	Anzahl Patienten	Medianes Follow-up in Jahren	RTOG ≥ 2 , Standard, Eskalation, p- Wert
M.D. Anderson, US[29]	70 vs. 78	301	8,7	13%, 26% , p=0,013
NKI, NL [30,41]	68 vs. 78	669	5,8	25%, 35%, p=0,04
PROG, US [62]	70,2 vs. 79,9	393	8,9	13%, 24%, p= 0,09
MRC RT01, UK[48,49]	64 vs. 74	843	5,3	24%, 33%, p=0,005
Eigene Daten	70,2, 72, 73,8	248	3,6	17%, 3%, 3%

Tabelle 25: Vergleich der Daten aus der Literatur mit den eigenen Daten

In der entsprechenden Regressionsanalyse zeigte sich für die Strahlendosis ein signifikanter Einfluss (p= 0,022) auf das Auftreten von höhergradigen proktitischen Spätnebenwirkungen (RTOG ≥ 2). Mit einer Odds Ratio von 4,9 für die Gruppe der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten gegenüber der Gruppe, der mit 73,8 Gy bestrahlten Patienten, zeigt sich Anhalt für ein signifikant niedrigeres Risiko (p= 0,015) für das Auftreten einer höhergradigen Spätnebenwirkung in der Gruppe der mit 73,8 Gy bestrahlten Patienten. Für die Gruppe der mit 72 Gy bestrahlten Patienten unterscheidet sich das Risiko mit einer Odds Ratio von 0,94 gegenüber der Gruppe der mit 73,8 bestrahlten Patienten nicht. Auch in der Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich für die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten höhergradiger

Spätnebenwirkungen ein signifikanter ($p=0,003$) Unterschied zwischen den Strahlendosen zugunsten der höheren Dosis.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der intuitiven und auch in vielen Studien bestätigten Hypothese, dass eine höhere Strahlendosis zu einem höheren Risiko für Nebenwirkungen führt. Es zeigte sich sogar eine Abnahme der Häufigkeit von Spätnebenwirkungen mit höherer Strahlendosis.

Im zeitlichen Verlauf der Studie verlagerte sich die Präferenz bei der Therapieentscheidung bei fehlender Randomisierung in Richtung einer höheren Strahlendosis, da eine bessere Tumorkontrolle, sowie eine sichere Anwendung bereits deutlich waren. Dadurch kam es in dieser retrospektiven Studie zu großen Unterschieden in der Gruppengröße. Dass die Gruppe der mit 73,8 Gy, also der in dieser Studie höchsten Dosis, bestrahlten Patienten am größten ist, trägt sicher zu diesem paradoxen Ergebnis bei. Dazu sind die Dosisunterschiede der drei Gruppen deutlich geringer als die in der genannten Literatur, so dass insgesamt geringe Unterschiede in der Toxizität zu erwarten sind.

Möglicherweise ist der Grund für die Abnahme des Risikos für Spätnebenwirkungen für die höhere Strahlendosis in dieser Studie auch in der größeren Vorsicht und Genauigkeit bei der Planung und dem Vorgehen während der Bestrahlung zu sehen, die bei der Dosissteigerung mit dem Bewusstsein der Anwendung einer neuartigen, möglicherweise riskanten Therapie einhergeht. Des Weiteren wurde zu Beginn der Studie die Bestrahlung in 4-Felder-Standard-Box-Technik durchgeführt, die 1998 von einer für das Rektum schonenderen angepassten 4-Felder-Technik [60] abgelöst wurde. Außerdem wurde die Therapieplanung im Verlauf der Studie von einer konventionellen Simulation auf die genauere virtuelle Simulation umgestellt. Insgesamt gab es also während der Studie eine Veränderung hin zu einer besseren, sichereren Technik.

Insgesamt zeigt sich aber, dass alle, insbesondere auch die höchste der angewandten Strahlendosen ein geringes Risiko für proktitische Spätnebenwirkungen haben. Somit bestätigt diese Studie mit einer Gesamtgröße von 248 Patienten deutlich, dass die Anwendung einer Strahlendosis bis zu 73,8 Gy in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Charité Campus Benjamin Franklin mit großer Sicherheit für die Patienten bezüglich der proktitischen Spätnebenwirkungen durchgeführt wurde.

4.2 Patientenbezogene Faktoren

4.2.1 Patientenbezogene Faktoren in der Literatur

Über den Einfluss individueller Faktoren auf die Entwicklung von Spätnebenwirkungen herrscht Uneinigkeit in der Literatur. Tucker et al. [70] untersuchten anhand der RTOG 94-06 Daten, die 1084 Patienten umfassen, die mit 68,4- 79,2 Gy bestrahlt wurden, klinische Faktoren, die Einfluss auf das Risiko für rektale Spättoxizität haben könnten. Dabei zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren nur für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein signifikanter erhöhtes Risiko für RTOG ≥ 2 . Alter, Diabetes, Hypertonie, Rektalvolumen und –länge, Hormontherapie und eine Fraktionierung in 1,8 oder 2 Gy zeigten keinen Einfluss. Auch die Daten der MRC RT01 Studie wurden auf klinische Faktoren hin untersucht [71]. Hier zeigten sich ein höheres Alter sowie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung in der Vorgeschichte vergesellschaftet mit erhöhten Raten an gastrointestinalen Spätnebenwirkungen. Diabetes Mellitus, vorhergehende Abdominalchirurgie, TUR-P oder Tumorstadium zeigten keinen Einfluss.

Frühere Studien identifizierten das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus als Risikofaktor für rektale Spättoxizität [72-77] und für das frühere Auftreten von Spätnebenwirkungen. Was auf Grund der bekannten mikrovaskulären Veränderungen und damit einhergehenden Gewebeheilungsstörungen bei Diabetikern nicht verwundert. In anderen Studien zeigte sich kein Einfluss auf die gastrointestinale Spättoxizität [68, 78, 79].

Bezüglich der arteriellen Hypertonie als Komorbidität könnte man sich ebenso vorstellen, dass es durch mikrovaskuläre Veränderungen zu einer schlechteren Heilung von Strahlenschäden und damit zu vermehrter Spättoxizität kommt. Dies wurde in einigen Studien untersucht ohne dass ein Zusammenhang gefunden werden konnte [70, 80-82]. Bemerkenswert sind zwei Studien, die das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie als protektiven Faktor identifizierten. So untersuchten Fellin et al. 515 Patienten, die mit einer Dosis von 70-78 Gy bestrahlt wurden mit einem Follow-Up von ≥ 6 Jahren und fanden signifikant weniger gastrointestinale und urogenitale Spätnebenwirkungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie (AIROPROS 0102)[68]. Barnett et al. fanden einen signifikanten protektiven Einfluss durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie auf die Entwicklung von urogenitalen Spätnebenwirkungen, bezüglich der proktitischen Nebenwirkungen ließ sich ein ähnlicher Trend erkennen, dieser war jedoch nicht signifikant [71].

Für das Alter als Einflussfaktor finden sich widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Einige Studien sehen einen signifikanten Einfluss [37, 71, 75, 78], andere nicht [70, 80, 83], eine Studie fand sogar einen protektiven Effekt durch hohes Alter [84].

Die Kombination der Strahlentherapie mit einer Hormontherapie wird für das lokal begrenzte Prostatakarzinoms mit hohem Risiko sowie das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom empfohlen [6, 85- 87]. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob es einen Einfluss auf die Entstehung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie gibt. Es gibt sowohl Studien, die eine Reduktion der Nebenwirkungen fanden [52, 84, 88], als auch welche die vermehrte Nebenwirkungen feststellten [76, 78, 79, 89-92], oder keinen Einfluss sahen [75, 80, 93]. Sowohl Zumsteg und Zelefsky in einem Review von 2012 [87], als auch Schmidt-Hansen et al. in einer aktuellen Metaanalyse [85] kommen zu dem Schluss, dass eine eindeutige Aussage auf Grund der heterogenen Angaben in der Literatur nicht getroffen werden kann. Zu dem ist ein Vergleich schwierig, da sich die Studien auf unterschiedliche Arten der Hormontherapie (neoadjuvant, adjuvant, Kurzzeit-, Langzeittherapie) sowie unterschiedliche Definitionen der gastrointestinalen Nebenwirkungen beziehen.

Untersuchungen zu Rektumvolumen und -bewegung zeigten sowohl eine schlechtere Tumorkontrolle als auch weniger Nebenwirkungen bei großem Rektumvolumen [92, 94-96]. Letzteres wird indirekt bestätigt durch Studien, die ein kleines Rektumvolumen als Risikofaktor für vermehrte rektale Nebenwirkungen sehen [75, 97]. In anderen Studien fand sich kein Zusammenhang.

Für weitere Faktoren wie genetische Faktoren, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Hämorrhoiden, und abdominelle Operationen in der Vorgeschichte gab es in einzelnen Studien Hinweise auf einen Einfluss auf die Toxizität [52, 68, 97-100]. In den meisten Studien wird außerdem auf einen statistischen Zusammenhang von akuter und später Toxizität hingewiesen.

4.2.2 Patientenbezogene Faktoren eigene Daten

Für Patienten, die als Grunderkrankung eine Hypertonie aufweisen zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung in der Regressionsanalyse ein signifikant geringeres Risiko ($p=0,018$, Regressionskoeffizient $-0,78$) für das Auftreten einer Spätnebenwirkung. Auch in der Kaplan-Meier-Schätzung zeigte sich eine signifikant negative Korrelation ($p=0,046$) für das

Vorliegen einer Hypertonie und der kumulativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Spätnebenwirkungen. In einzelnen Studien der Literatur fanden sich bereits Hinweise auf die arterielle Hypertonie als protektiven Faktor [68,71]. Wobei hier die Frage zu stellen ist, ob es an der Erkrankung selber oder an der sie meistens begleitenden Medikation liegt. Letzteres scheint aus pathophysiologischen Erwägungen naheliegender und sollte weiter untersucht werden. Für einige Medikamente (ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptor-Blocker, Calciumantagonisten) konnte eine komplette Reversibilität der mikrovaskulären Veränderungen gezeigt werden [101].

In einer frühen Auswertung der AIROPROS 0102 Daten [88] zeigte sich ein protektives Wirken einer begleitenden antikoagulativen Therapie bzw. von Thrombozytenaggregationshemmung auf die Entwicklung von akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es handelt sich hierbei um Medikamente, die sich auch bei Hypertonikern häufig finden.

Eine weitere mögliche Erklärung findet sich, wenn man die häufige Assoziation einer arteriellen Hypertonie mit dem metabolischen Syndrom betrachtet. Hier wäre ein vergrößerter Abstand zwischen Prostata und Rektum durch größere Fettlager als rektumprotektiver Faktor denkbar.

Die Hypothese, dass das Vorliegen eines Diabetes Mellitus einen Risikofaktor darstellt, konnte entgegen den Erfahrungen aus einigen Studien nicht bestätigt werden. Auch das Alter zeigte hier keinen Einfluss.

Die Mehrzahl, der hier untersuchten Männer erhielt eine neoadjuvante Hormontherapie. Eine Auswirkung auf die gastrointestinalen Spätnebenwirkungen konnte hier nicht festgestellt werden. Wie o.g. genannt, kann anhand der Literatur keine eindeutige Aussage bezüglich der Rolle der Hormontherapie für die Nebenwirkungen der Strahlentherapie getroffen werden.

Das Rektumvolumen, das hier als kontinuierliche Variable untersucht wurde, ist im Vergleich zu den Daten in der Literatur [94, 95] insgesamt gering und zeigte trotzdem keinen Zusammenhang mit der Toxizität. In einigen Studien war auf eine vermehrte Toxizität bei kleinem Rektumvolumen hingewiesen worden.

In der Regressionsanalyse fällt eine Signifikanz für das bestrahlte Volumen (PTV) auf, das jedoch bei einer Odds Ratio von 1,0 und einem Regressionskoeffizienten von 0,0 keinen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer Spätnebenwirkung zeigt. Dieses Ergebnis kommt durch die Ausreißer mit sehr großem bestrahltem Volumen (PTV > 350 ml) und großer Feldlänge zustande, bei denen es sich wahrscheinlich um die wenigen Patienten handelt, bei denen

zusätzlich Lymphknotenstationen und damit das Becken mit üblicherweise 45-50 Gy bestrahlt wurden. Unter den sechs Patienten, auf die das zutrifft, finden sich zwei Patienten, bei denen Spätnebenwirkungen Grad 2 auftraten (ein Patient aus Gruppe 1, der andere aus Gruppe 3), bei einem trat eine Spätnebenwirkung Grad 1 (aus der Gruppe 2) auf, bei drei Patienten traten keine Spätnebenwirkung auf (alle Gruppe 2). Von einer Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszugehen. Das PTV wurde hier als kontinuierliche, metrische Variable erfasst.

Es wurden alle Einzelkriterien der D'Amico Klassifikation PSA-Wert, Gleason-Score sowie cT-Klassifikation untersucht. Keins davon zeigte einen relevanten Einfluss. Eine Aufteilung und Untersuchung bezüglich der D'Amico Klassifikation wurde in dieser Studie nicht vorgenommen.

Ob vor der Bestrahlungstherapie noch weitere Therapemaßnahmen wie eine transurethrale Prostataresektion (TUR-P) oder eine Lymphadenektomie (LNE) erfolgten, hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung von proktitischen Spätnebenwirkungen.

4.3 Einschränkungen der eigenen Daten

Auf Grund der retrospektiven Durchführung sowie der o.g. Entwicklung während des Zeitraumes auf den sich die Studie bezieht, kam es zu sehr unterschiedlichen Gruppengrößen bezüglich der Strahlendosis, des Hauptfaktors der hier untersucht wurde. Dies schränkt natürlich die Vergleichbarkeit ein, dennoch bestand in der Klinik für Radioonkologie im Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin die Frage nach der Sicherheit der hier durchgeführten moderaten Dosissteigerung, die mit dieser Studie gezeigt werden konnte.

Wie bereits erwähnt, gab es im Laufe der Studie gravierende Veränderungen bezüglich der Bestrahlungstechnik, die hier nicht als Einflussfaktoren untersucht wurden. Es ist entsprechend der vorhandenen Literatur davon auszugehen, dass der Einsatz der neueren Technik zu einer Verringerung der rektalen Spättoxizität führt, bleibt aber für das hier vorliegende Ergebnis ein Störfaktor.

Außerdem ist von einem nicht unerheblichen interpersonellen Einflussfaktor auszugehen, der mit einem Wechsel der Untersucher und Planer einhergeht, auch dieser wurde hier nicht untersucht. Das PTV und das Rektumvolumen, die hier als Einflussfaktoren untersucht wurden, wurden nur als kontinuierliche Variablen erfasst und nicht in Gruppen aufgeteilt, außerdem wurde nicht differenziert welche Organbereiche in den Bestrahlungsvolumina genau erfasst wurden (Samenblasen, Lymphknoten, Becken).

Von der statistischen Seite her werden die Ergebnisse der vorliegenden Analyse in ihrer Aussagekraft durch die niedrigen Nagelkerke-Koeffizienten in den Regressionsanalysen eingeschränkt, die durch eine hohe Variablenanzahl bei niedriger Fallzahl entstehen. Der große Anteil zensierter Daten in den Kaplan-Meier-Schätzungen entsteht durch die geringe Anzahl an Ereignissen. Die Ereignisse, die im telefonischen Follow-up erfasst wurden, konnten nicht in die Kaplan-Meier-Schätzung eingehen, da der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens unbekannt war. Die Aussage, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten, kann jedoch trotz aller Einschränkungen mit großer Gewissheit getroffen werden.

4.4 Konklusion

Das Ergebnis dieser Studie stützt die Entwicklung des Vorgehens bei der Therapie hin zu einer Dosissteigerung, wie es in den vergangenen Jahren in der Klinik für Radioonkologie im Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin verfolgt wurde. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine Steigerung bis zu 73,8 Gy bezüglich der rektalen Spättoxizität ein sicheres Vorgehen ist.

Es zeigt sich auch im Überblick über andere Studien zu dem Thema, dass der Einsatz auch noch höherer Strahlendosen, als sie in dieser Studie verwendet wurden, neben einer zu erwartenden verbesserten Tumorkontrolle einen nicht vorhandenen bis moderaten Anstieg der rektalen Spättoxizität mit sich bringt. Schwere Komplikationen treten dabei insgesamt sehr selten auf. Es sind bereits Mittel identifiziert worden, deren Anwendung zur Reduktion von Spätnebenwirkungen geführt hat. Insbesondere das Wissen über Dosis-Volumen-Beziehungen und die Einführung entsprechender Begrenzungen in der Planung hat zu deutlich mehr Sicherheit geführt. Aber auch die Verbesserung der Bestrahlungstechnik, zunächst hin zur 3-D-Konformalen-Strahlentherapie dann zur intensitätsmodulierten Radiotherapie, haben bereits zu einer deutlichen Reduktion der Spätnebenwirkungen geführt. Die bildgestützte Bestrahlung (IGRT) bietet eine weitere Möglichkeit, den Schutz der umliegenden Organe zu verbessern. Alle genannten Techniken sind Gegenstand derzeit laufender Studien.

Eine definitive Aussage bezüglich der patientenbezogenen Risikofaktoren fällt zur Zeit schwer, so dass diese weiterhin Gegenstand von Untersuchungen bleiben sollten, um zu einer fundierten Grundlage für künftige Therapieentscheidungen zu werden. Insbesondere sollte auch der mögliche protektive Einfluss von Blutdruck und Antihypertensiva weiter untersucht werden.

Die Frage, wie hoch die Dosis gesteigert werden kann, bevor die entstehenden Nebenwirkungen die Vorteile in der Tumorkontrolle überwiegen, hat sich durch die Verbesserungen in der Technik verschoben und bleibt somit bis zum jetzigen Zeitpunkt offen und sollte weiter untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Die Relevanz des Prostatakarzinoms für den klinischen Alltag ist vor Allem seiner hohen Inzidenz geschuldet, da die Erkrankung bei hoher Früherkennungsrate und langsamer Progredienz eine geringe Mortalität aufweist. Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes, es tritt überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf und wird somit im Zuge der demografischen Alterung der Bevölkerung noch an Inzidenz zunehmen. Für die Therapieentscheidung bei Prostatakarzinom spielen die Nebenwirkungsprofile der Behandlungsoptionen eine große Rolle, da bei langer Gesamtüberlebenszeit die durch eine Therapie gewonnen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind. Zu den primären Therapieoptionen zählt dabei neben der radikalen Prostatektomie, der Hormontherapie, der Active Surveillance und dem Watchful Waiting, auch die Strahlentherapie als kurativer Ansatz bei nicht metastasiertem Prostatakarzinom. Dabei ist die kurative Strahlendosis in den letzten Jahren stetig erhöht worden, nachdem große randomisierte Studien eine bessere Tumorkontrolle durch Eskalation der Dosis zeigen konnten. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt zurzeit 74 Gy bis < 80 Gy [6]. Diese Entwicklung bringt die Befürchtung und Hypothese mit sich, mit einer Steigerung der Dosis auch die Nebenwirkungen der Therapie zu steigern. Wobei sich unerwünschte Wirkungen der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms vor allem als Sexualstörungen, Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion sowie Dick- und Enddarmbeschwerden zeigen.

In dieser Arbeit wurde in einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie an 248 Patienten, die zwischen 1997 und 2005 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin wegen eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms kurativ 3D- konformal bestrahlt wurden, das Auftreten proktitischer Spätnebenwirkungen und ihr Zusammenhang mit einer moderaten Dosissteigerung im Bereich 70,2, 72 bis 73,8 Gy untersucht. Weiterhin wurde der Frage nach einem Zusammenhang mit den

Faktoren Diabetes, Hypertonie, Alter, Tumorklassifikation, Gleason Score, prätherapeutischem PSA-Wert, Hormontherapie, transurethrale Prostatektomie, Lymphadenektomie, Rektumvolumen und Planungszielvolumen nachgegangen. Dabei wurden die gastrointestinalen Nebenwirkungen Anhand der RTOG-Skala erfasst. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS® für Windows Version 17.0 (SPSS Inc.) mittels multivariater Analyse in Form einer binären logistischen Regression und einer Wahrscheinlichkeitsschätzung mittels Kaplan-Meier-Methode, wobei Unterschiede in der kumulativen Wahrscheinlichkeit zwischen den Gruppen mit dem Log-Rank-Test analysiert wurden.

Für die Strahlendosis zeigte sich ein im Gegensatz zur Hypothese stehender Einfluss im Sinne eines signifikant höheren Risikos für die Entwicklung von Nebenwirkungen RTOG ≥ 2 in der Gruppe der mit der niedrigsten Dosis (70,2 Gy) bestrahlten Patienten. Hier ist am ehesten ein Zusammenhang mit der im zeitlichen Verlauf der Studie mit der Entwicklung der Tendenz zur höheren Strahlendosis einhergehenden Optimierung der Strahlentechnik zur Einschränkung der Nebenwirkungen mit Zielvolumenverkleinerung, Dosisvolumenbegrenzung und besserer Ausrichtung der Bestrahlungsfelder, sowie den geringen Dosisunterschieden zwischen den Gruppen und den Unterschieden in den Gruppengrößen denkbar. Von den anderen untersuchten Variablen zeigt nur die Hypertonie einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen RTOG ≥ 1 . Das Risiko ist dabei in dieser Studie signifikant geringer bei Bestehen einer Hypertonie als Komorbidität, was im Einklang mit einigen anderen Studien steht. Unklar bleibt, ob dieser mögliche protektive Effekt die Hypertonie selber betrifft oder möglicherweise die Medikation, die mit dieser Erkrankung einhergeht. Alle weiteren untersuchten Faktoren zeigten keinen Einfluss. In der Literatur hingegen gibt es vor allem für das Rektumvolumen, Diabetes Mellitus, Hormontherapie und Alter Hinweise auf einen Zusammenhang mit rektalen Spätnebenwirkungen, die zum Teil stark variieren. Die Häufigkeit des Auftretens proktitischer Spätnebenwirkungen in der Gruppe der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten steht mit 17,1% für RTOG Grad 2 und keinen schwereren Nebenwirkungen im Einklang mit der Literatur. Mit 3% Grad 2 Nebenwirkungen in den Gruppen der mit 72 und 73,8 Gy bestrahlten Patienten und einem Patienten mit Grad 3 Spätnebenwirkungen in der Gruppe, der mit 73,8 Gy bestrahlt, liegt diese Studie deutlich unter den in der Literatur genannten Zahlen. Hier könnten neben der genannten Optimierung der Strahlentechnik Unterschiede in der Gruppengröße, in der Dosisdifferenz, in der Länge des Follow-ups, der subjektiven Anwendung der RTOG-Skala, der Größe der Studie und der fehlenden Randomisierung ursächlich sein. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch die geringen Dosisunterschiede, die ungleichen Gruppengrößen sowie Veränderungen in Technik und Untersuchern/Behandlern während der Studie

eingeschränkt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse der vorliegenden Studie werden durch die niedrigen Nagelkerkekoeffizienten in den Regressionsanalysen und den großen Anteil an zensierten Daten in den Kaplan-Meier-Schätzungen eingeschränkt. Die Aussage, dass keine schwerwiegenden gastrointestinalen Spätnebenwirkungen auftraten und sich auch die leichtgradige rektale Spättoxizität bei der durchgeführten Dosissteigerung in einem moderaten Bereich bewegt, kann jedoch mit großer Gewissheit getroffen werden.

Das Ergebnis der Studie stützt das Vorgehen der Dosissteigerung in der Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie im Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin und zeigt auch im Überblick über die Literatur, dass für eine weitere Dosissteigerung nach oben Spielraum besteht, dessen Grenzen Gegenstand weiterer Forschung sein sollten. Diese haben sich durch Einführung verbesserter Technik (IMRT, IGRT) nochmals nach oben verlagert. Außerdem sollte sich die Forschung um die Identifikation möglicher protektiver Faktoren der Therapiegestaltung bemühen und den Einfluss individueller Faktoren weiter untersuchen.

6. Literatur

- 1 Prostatakrebs, Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut, Stand 13.12. 2013. (Accessed, November 04, 2014, at http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html;jsessionid=A07ED59E0B8FFFE1E0EAB5F1A1E16584.2_cid390.)
- 2 Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
- 3 Beske F, Becker E, Katalinic A, et al.. Gesundheitsversorgung 2050- Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel: IGSF; 2007.
- 4 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1);3866-71.
- 5 Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, et al. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad.Med.J.* 2003;79(936):575-80.
- 6 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF

Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
(Zugriff am: 19.11.2014)

- 7 Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al., European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
- 8 Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht; Dutch Urological Association; 2007.
- 9 Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-71.
- 10 Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3352-9.
- 11 Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):101-6.
- 12 Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):939,44;discussion 944.
- 13 Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag, 7. Auflage 2010.
- 14 Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435-48.
- 15 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(11):915-6.
- 16 Mambourg F, van den Bruel A, Devriese S, et al. HTA of prostate cancer screening. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.
- 17 Talcott JA, Manola J, Clark JA, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3979-86.
- 18 Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol* 2001;166(3):947-52.
- 19 Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004;94(7):1003-9.

- 20 Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-61.
- 21 Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer* 2003;97(7):1653-62.
- 22 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.
- 23 Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1611-20.
- 24 Bestrahlungstechniken, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Charité Universitätsmedizin Berlin (Accessed November 09 2014 on http://radioonkologie.charite.de/strahlentherapie/bestrahlungstechniken/3d_imrt_igrt_vmat/)
- 25 Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
- 26 Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90.
- 27 Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the RTOG 96-01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):451-9.
- 28 D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95
- 29 Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67–74.
- 30 Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990- 6.
- 31 Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.

- 32 Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056-63.
- 33 Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6561-8.
- 34 Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81.
- 35 Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1310-7.
- 36 Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Aug 31. [Epub ahead of print].
- 37 Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):330-7. Epub 2007 Dec 31.
- 38 Spratt DE, Pei X, Yamada J et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):686-92. Epub 2012 Jul 12.
- 39 Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1111-6.
- 40 Sauer R, Keilholz L. Akute und chronische Toxizität der Strahlentherapie. In: Scholl HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompendium internistische Onkologie*. 4. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006:638-639.
- 41 Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:980–988.
- 42 Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):123-129.

- 43 Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiatother Oncol* 2001;61(2001):223-231.
- 44 Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-24.
- 45 Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88(2):398-406.
- 46 Dearnaley D, Hall E, Jackson C, et al. Phase III trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. *Br J Cancer* 2001;85(Suppl 1):15.
- 47 Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):3-19.
- 48 Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo- adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiat Oncol* 2007;83(1):31-41.
- 49 Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.
- 50 Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92:488–498.
- 51 Pilepich MV, Asbell SO, Krall JM, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity—analysis of RTOG Study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1007–1012.
- 52 Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019-34.
- 53 Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinal toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124-1129.
- 54 Bauman G, Rumble RB, Chen J et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Sep;24(7):461-73. Epub 2012 Jun 4.

- 55 Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):932-8. Epub 2013 Oct 8.
- 56 Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2825-34. Epub 2009 Aug 12.
- 57 Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):685-91. Epub 2008 Aug 19.
- 58 Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997; 277:1445–51.
- 59 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001; 58:843– 8.
- 60 Bedford JL, Khoo VS, Oldham M, et al. A comparison of coplanar four-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Radiother Oncol*. 1999 Jun;51(3):225-35.
- 61 Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5): 1341– 1346.
- 62 Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized Trial Comparing Conventional- Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term-Results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-1111
- 63 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: Consensus statement: Guidelines for PSA following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.
- 64 Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-974.
- 65 Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, et al. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: results from the UK Medical

Research Council RT01 Trial (ISRCTN47772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):773-783.

66 Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, et al. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):1004-12

67 Talcott J, Zietman A, Rossi C, et al. Long-term quality of life after conventional-dose versus high-dose radiation of prostate cancer: Results from a randomized trial PROG 9509. *J Clin Oncol* 2008;264

68 Fellin G, Rancati T, Fiorino C et al. Long term rectal function after high-dose prostatecancer radiotherapy: results from a prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014 Feb;110(2):272-7. Epub 2013 Dec 11.

69 Goldner G, Pötter R, Kranz A et al. Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2011 Mar;187(3):202-5. Epub 2011 Feb 24.

70 Tucker SL, Dong L, Bosch WR, et al. Late Ractal Toxicity on RTOG 94-06: Analysis Using a Mixture Lyman Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 15, 2010; 78(4): 1253–1260.

71 Barnett GC, De Meerleer G, Gulliford SL et al. The impact of clinical factors on the development of late radiation toxicity: results from the Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN47772397). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Nov;23(9):613-24. Epub 2011 Apr 5.

72 Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, et al. Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1033–1039.

73 Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: A pre- dictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:475–479.

74 Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64: 1151–1161.

75 Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, et al. Late rectal tox- icity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:103–113.

76 Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jan 1;37(1):3-11.

- 77 Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1999 Jun 1;85(11):2460-8.
- 78 Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM et al. Long-term androgen deprivation increases Grade 2 and higher late morbidity in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jun 1;62(2):397-405.
- 79 Kalakota K, Liauw SL. Toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer: an analysis of late morbidity in men with diabetes mellitus. *Urology*. 2013 Jun;81(6):1196-201. Epub 2013 Mar 26.
- 80 Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 1;55(3):688-94.
- 81 Garg AK, Mai WY, McGary JE et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1;66(5):1294-305.
- 82 Mols F, Aquarius AE, Essink-Bot ML et al. Does diabetes mellitus as a comorbid condition affect the health-related quality of life in prostate cancer survivors? Results of a population-based observational study. *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1594-600.
- 83 Ogawa K, Nakamura K, Onishi H et al. Influence of age on the pattern and outcome of external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr;26(2B):1319-25.
- 84 Lawton CA, Bae K, Pilepich M et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):437-41. Epub 2007 Sep 19.
- 85 Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P et al. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Oct;26(10):e21-46. Epub 2014 Jul 21.
- 86 NICE Guidelines, Prostate cancer: diagnosis and treatment (Accessed November 08 2014 on <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations>)
- 87 Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):e259-69.

- 88 Vavassori V, Fiorino C, Rancati T et al. Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: results of a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1;67(5):1401-10. Epub 2007 Jan 22.
- 89 Liu M, Pickles T, Agranovich A et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):59-67.
- 90 Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F et al. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer*. 2002 Jun 17;86(12):1843-7.
- 91 Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2497-504. Epub 2008 Apr 14.
- 92 Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol*. 2002 Jul;64(1):1-12.
- 93 D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):821-7.
- 94 de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):965-73.
- 95 Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG et al. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1;67(5):1418-24. Epub 2007 Jan 22.
- 96 Wachter S, Gerstner N, Goldner G et al. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol*. 2001 Apr;59(1):65-70.
- 97 Hall EJ, Schiff PB, Hanks GE et al. A preliminary report: frequency of A-T heterozygotes among prostate cancer patients with severe late responses to radiation therapy. *Cancer J Sci Am*. 1998 Nov-Dec;4(6):385-9.
- 98 Valdagni R, Rancati T, Ghilotti M et al. To bleed or not to bleed. A prediction based on individual gene profiling combined with dose-volume histogram shapes in prostate cancer

patients undergoing three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1431-40. Epub 2009 Feb 11.

99 Vargas C, Martinez A, Kestin LL et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Aug 1;62(5):1297-308.

100 Song DY, Lawrie WT, Abrams RA et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Oct 1;51(2):455-9.

101 Agabiti-Rosei E1, Rizzoni D. Regression of small resistance artery structural alterations in hypertension by appropriate antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep.* 2010 Apr;12(2):80-5.

102 Viani GA, Stefano EJ, Alfonso SL. Higher- than- conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18