

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

DISSERTATION

**Matched-Pair-Analyse:
Intensitätsmodulierte Radiotherapie
(IMRT) versus
3D-konformale Radiotherapie.**

**Akut- und Spättoxizität der
Bestrahlung von Patienten mit
Prostatakarzinom.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Herrn Ramin H. Herschel
aus Bonn

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. V. Budach
2. Prof. Dr. med. J. Dunst
3. Prof. Dr. med. K. Miller

Datum der Promotion: 18. Dezember 2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Diagnostik	9
1.2.1 Tumornachweis	9
1.2.2 Bildgebende Verfahren	11
1.2.3 Ausblick: Neue Ansätze des Tumornachweises	11
1.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms	13
1.3.1 Staging	13
1.3.2 Grading	13
1.4 Prognosebeurteilung	14
1.4.1 Definition des biochemischen Rezidivs	14
1.4.2 Prognosemodelle	15
1.4.3 Ausblick: neue Modelle zur Prognosebeurteilung	16
1.5 Therapieoptionen	17
1.5.1 Kurative Therapieformen	17
1.5.2 Palliative Therapieformen	21
1.5.3 Watchful Waiting	23
2 Aufgabenstellung	24
3 Material und Methoden	25
3.1 Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte	25

3.1.1	Technik	26
3.1.2	Qualitätssicherung	27
3.1.3	Bestrahlung	33
3.1.4	Follow-Up	33
3.2	Ausgangskollektiv	34
3.2.1	Paarbildung (Matching)	34
3.2.2	Datenanalyse	36
3.2.3	Fragebogen	37
3.3	Systematische Literaturanalyse	38
3.4	Studiendesign	39
3.5	Statistik	39
3.6	Software	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Patientengut	42
4.1.1	Altersverteilung	42
4.1.2	Verteilung der Risikoparameter	43
4.1.3	Radiatio	46
4.1.4	Follow-Up	47
4.2	Toxizität	48
4.2.1	Urogenitale Toxizität	48
4.2.2	Gastrointestinale Toxizität	51
4.2.3	Sexualfunktion	54
4.3	Rezidive	55
4.3.1	PSA – Rezidive	55

4.3.2	Makroskopische Rezidive	56
4.4	Feedback	56
4.5	Überleben	56
4.6	Analysenausschluss	57
5	Diskussion	58
5.1	Dosiseskalation	58
5.2	Toxizität	62
5.2.1	3D-konformale Bestrahlung	62
5.2.2	Intensitätsmodulierte Bestrahlung, IMRT	65
5.3	Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion	69
5.3.1	Literaturdaten	69
5.3.2	Eigene Daten	69
5.4	Matched Pair Analyse	70
5.4.1	Toxizität	71
5.4.2	Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion	72
5.4.3	Therapiezufriedenheit	72
5.5	Follow-Up, Rezidive, Überleben	72
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	77
8	Anhang	83
8.1	Fragebogen	83
8.2	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-Conformal Radiotherapy
Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
CCM	Campus Charité Mitte
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen
dMLC	dynamic Multi Leaf Collimator
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
DRU	Digital Rektale Untersuchung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GS	Gleason Score
Gy	Gray
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
iPSA	initialer PSA-Wert
IPSS	International Prostate Symptom Score
LMC	Leaf Motion Calculator
MLC	Multi Leaf Collimator
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCa	Prostatakarzinom

PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
pLAE	pelvine laparoskopische Lymphadenektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume, Planungszielvolumen
RTX	Radiotherapy, Bestrahlung
sMLC	segmented Multi Leaf Collimator
Tab.	Tabelle
Tc-99	Technetium 99
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 40600 neu diagnostizierten Erkrankungen pro Jahr die derzeit häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Es ist die Ursache für 20% aller bösartigen Erkrankungen und nach dem Lungenkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache. Ein männlicher Neugeborener in der Westlichen Welt sieht sich mit einem Lebenszeitrisko von 40% konfrontiert, Prostatakrebs zu entwickeln. Das Risiko, symptomatisch zu werden, beträgt 10% und jenes, daran zu sterben, 3%.

Seit Ende der 80er Jahre ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms kontinuierlich angestiegen. Zurückzuführen ist dieser Anstieg größtenteils auf den Einsatz verbesserter Diagnosemöglichkeiten, insbesondere der Bestimmung des PSA-Wertes, und ausgedehnteren Screeningmassnahmen. Mit diesem Trend konnte gleichzeitig eine Stadienverschiebung hin zu früheren Krankheitsstadien, sowie ein Absinken des statistischen Erkrankungsalters beobachtet werden. Dieses liegt in Mittel bei 71 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom nur selten auf.

Im EU-Vergleich liegen die Erkrankungsdaten für Deutschland im oberen Bereich. Die höchsten Raten finden sich allerdings in Finnland, Schweden und Belgien. Die niedrigsten in Italien, Spanien und Griechenland. Der Grund für diese regionalen Unterschiede ist bisher nicht geklärt.

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind im Wesentlichen unbekannt. Bei Männern, die in jüngerem Alter erkranken, wird eine genetische Prädisposition diskutiert. Darauf deutet auch die unterschiedliche Häufigkeit in ethnischen Gruppen hin, wobei ein erhöhtes Risiko für Afroamerikaner gegenüber Weißen, Chinesen und Japanern besteht. Vermehrt werden auch der Einfluss einer fett- und kalorienreichen Ernährung und der protektive Effekt von Gemüse und ballaststoffreicher Ernährung diskutiert^[1]. Über den Einfluß von milchproduktreicher Ernährung herrscht Dissens^[2-4]

Die Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms zeigen seit Mitte der 90er Jahre einen stetigen Rückgang. Befürworter des PSA-Screening machen hierfür die vermehrte

Anwendung der PSA-Wert-Bestimmung verantwortlich [5, 6]. In der Tat kann man eine Stadienverschiebung bei Erstdiagnose beobachten, wobei nunmehr ein größerer Anteil der Patienten Tumoren im organbegrenzten Stadium aufweist [7]. Gegner des flächendeckenden PSA-Screenings hingegen führen an, dass der Rückgang der Mortalität sowohl in Gegenden mit flächendeckendem PSA-Screening, als auch in Gegenden mit geringer Anwendung des PSA-Screening stattfindet [8]. Insofern ist davon auszugehen, dass neben den verbesserten Diagnosemöglichkeiten auch die Fortschritte in der Therapie des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle spielen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen derzeit bei etwa 80%, wobei eine starke Abhängigkeit von Stadium und Differenzierung des Tumors bei Erstdiagnose besteht. So leben nach 15 Jahren noch etwa 84% der Männer, bei denen ein organbegrenztes Tumorstadium ($\leq T2$) pathologisch definiert wurde, hingegen nur noch 33% der Männer mit organüberschreitenden Tumoren (ab T3) [8].

Chodak et al. [9] haben in einer Metaanalyse aus mehreren Studien [10-12] ein 87-prozentiges tumorspezifisches Überleben nach zehn Jahren bei gut differenzierten Prostatakarzinomen (WHO Grad I) im Stadium T1/T2 gegenüber einem 34-prozentigen tumorspezifischen Überleben bei schlecht differenzierten Tumoren (WHO Grad III) errechnet.

1.2 Diagnostik

1.2.1 Tumornachweis

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms im organbegrenzten bis lokal fortgeschrittenen Stadium ist Grundvoraussetzung für die kurative Therapie, denn es existiert weder eine effektive Prävention, noch steht eine kurative Therapie für das fortgeschrittene PCa, im Sinne einer Fernmetastasierung, zur Verfügung.

Vor Einführung des flächendeckenden PSA-Screening wurde das PCa durch die digital-rektale Untersuchung (DRU) diagnostiziert, und nur 25% der neuentdeckten Karzinome waren organbegrenzt. Seit Einführung der PSA-Testung hat der Anteil an neuentdeckten, organbegrenzten bzw. lokal fortgeschrittenen Karzinomen auf über 80% zugenommen [13].

Derzeit existiert in Deutschland keine aktuelle Leitlinie zur Diagnostik des PCa, generell wird jedoch ein Screening empfohlen, bestehend aus digital-rektaler Palpation in Verbindung mit PSA-Wert-Bestimmung. Dieses sollte erfolgen bei Männern ab dem 50. Lebensjahr, wenn familiäre Belastung besteht, schon ab dem 45. Lebensjahr.

Während die PSA-Wert-Bestimmung das Prostatakarzinom in einem wesentlich früheren Stadium erkennen lässt, als die DRU alleine, kann die Palpation im Rahmen einer zusammenhängenden körperlichen Untersuchung helfen, das Ausmass der Erkrankung und seinen Effekt auf umliegendes Gewebe abzuschätzen. Ausserdem verbessert die digital-rektale Untersuchung den positiven prädiktiven Wert der PSA-Wert-Bestimmung, insbesondere im Bereich steigender PSA-Werte.

Bei einem PSA-Wert über 4,0 ng/ml ist derzeit die Indikation zur Biopsie zu stellen. Zu berücksichtigen sind allerdings weitere Einflußfaktoren auf den PSA-Wert wie chronische oder rezidivierende Entzündungen der Prostata, Trauma, Manipulationen (z.B. endourethrale Katheterisierung, transrektaler Ultraschall), Ejakulation, Harnretention sowie die benigne Prostatahyperplasie, der häufigsten Ursache für ein erhöhtes PSA im Serum.

Die Wahrscheinlichkeit, bei einem PSA-Wert zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml ein PCa durch Stanzbiopsie und pathologische Aufarbeitung zu finden, beträgt 25 bis 30 Prozent. Bei 10 ng/ml oder mehr sogar über 50 Prozent.

Die Biopsie erfolgt unter sonografischer Kontrolle und Antibiotikaschutz. Die Anzahl der Stanzbiopsien ist abhängig von dem durch transrektale Sonografie ermittelten Prostatavolumen, in der Regel mindestens 6 Stenzen. Bei zweifelhaftem bioptischem Befund, fehlendem Karzinomnachweis bei gleichbleibendem oder steigendem PSA-Wert oder einer high-grade-PIN (prostatistische intraepitheliale Neoplasie), wird eine Rebiopsie innerhalb von 6 Monaten vorgenommen, nach Ausschluss aller intra- und extraprostatatischen Störfaktoren.

1.2.2 Bildgebende Verfahren

Das hauptsächlich angewandte bildgebende Verfahren bei der Tumordetektion ist der transrektale Ultraschall (TRUS), in Kombination mit der Feinnadel-Stanzbiopsie. Es ermöglicht eine genauere Nadelplatzierung während der Gewebeentnahme und hilft bei der Beurteilung von Organkapsel und Samenblasen.

Zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors werden hauptsächlich Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) angewandt. Die Positronenemissionstomografie (PET) spielt eine untergeordnete Rolle für Diagnose und lokales Staging, da das PCa im Vergleich zu einigen anderen Tumoren ein langsames Wachstum und damit geringere Aktivität aufweist.

Die Knochenszintigrafie kann zum Nachweis oder zum Ausschluss von Knochenmetastasen eingesetzt werden, wobei der Marker, Tc-99, weniger durch den Tumor selbst aufgenommen wird, als vielmehr in Regionen osteoblastischer Aktivität. Daher stellt die MRT hier eine noch effizientere Methode dar, da Foci metastatischer Zellaktivität dargestellt werden können, noch *bevor* kortikale Knochendestruktion auftritt. Allerdings ist die Routineanwendung limitiert durch die sehr hohen Kosten.

1.2.3 Ausblick: Neue Ansätze des Tumornachweises

Zwar hat das PSA-Screening zum Nachweis von mehr Karzinomen in einem frühen Stadium, also mit potentieller Heilung geführt, hiermit allerdings auch zur Diagnose vieler insignifikanter Tumoren, also solchen, die auch bei Nichtbehandlung zu keiner Einschränkung von Lebensqualität oder -erwartung führten.

Desweiteren weisen Autopsie-Studien einen großen Anteil unentdeckt und asymptomatisch gebliebener Prostatakarzinome bei den über 70-, insbesondere über 80-jährigen Männern nach, die keinen Einfluss auf die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Betroffenen hatten.

Bei allen Fortschritten in Früherkennung und Behandlung des Prostatakarzinoms wird es daher unerlässlich sein, Methoden zu entwickeln, die sicher zwischen behandlungsbedürftigen und nicht oder noch nicht zu behandelnden Fällen zu

unterscheiden vermögen.

Einige Forschungsansätze gehen heute in Richtung einer Diagnostik, die zwischen malignen und benignen Prozessen differenzieren soll, bzw. eine Unterscheidung zwischen klinisch signifikanten und insignifikanten Prostatakarzinomen zulässt.

Vielversprechend sind beispielsweise neue Erkenntnisse in der Molekularbiologie des PCa. Es sei hier eine Auswahl genannt, der Nachweis der Effizienz dieser Methoden durch randomisierte Studien steht noch aus.

- PSA-Untereinheiten: Die Relation des Gesamt-PSA zu seinen Untereinheiten freies PSA, komplexes PSA, proPSA und benignes PSA soll eine bessere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prozessen ermöglichen [14].
- IGF-1 (insulin-like growth-factor) und IGFBP-3 (IGF-binding protein): Hohe Serum-Konzentrationen sind möglicherweise mit einem erhöhten PCa-Risiko assoziiert [15, 16].
- Glutathion-S-Transferase- π (GSTP-1): Schützt Zellen vor oxidativer Schädigung. Dieses Gen wird beim PCa durch Hypermethylierung seiner Promotorregion vermindert exprimiert. Der Methylierungsstatus des Gens in Prostatagewebezellen soll bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prozessen helfen [17-19].
- CDKN1B (P27): Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor. Dieses Protein ist in PCa-Zellen vermindert. Seine Höhe korreliert mit schlechter Prognose [19].

1.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms

1.3.1 Staging

Das vorwiegend verwandte Staging-System ist das *Tissue, Node, and Metastasis* (TNM)-System des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dieses System teilt den Tumor anhand der Ausdehnung des Primärtumors in vier Stadien (T1-T4) und mehrere Unterstufen (z.B. T1c), und beurteilt außerdem das Vorhandensein von Metastasen in regionären Lymphknoten (N) bzw. Fernmetastasen (M) [20].

1.3.2 Grading

Bei der pathologischen Aufarbeitung von Organbiopsien wird das Prostatagewebe eingeteilt anhand der Architektur des Drüsengewebes, der Differenzierung der Drüsen sowie der Morphologie von Zelle und Kern. Dies erlaubt eine relative Beurteilung der Aggressivität des Tumorwachstums.

Das heutzutage hauptsächlich verwandte Gradingssystem ist das Gleason-System, das eine numerische Skala verwendet, um das beobachtete histologische Wachstumsmuster zu beschreiben. Da beim Prostatakarzinom in der Regel mehrere unterschiedliche Wachstumsmuster vorliegen, beschreibt das Gradingssystem nach Gleason ein primäres, vorherrschendes und ein sekundäres weiteres Muster. Diesen wird jeweils eine Zahl von 1 bis 5 zugeordnet, je nach Stärke der Entdifferenzierung des Gewebes. Durch Addition der zwei Ziffern ergibt sich der Gleason-Score, wobei 2 bis 4 einem gut differenzierten, 5 bis 6 einem gut bis mässig, 7 einem mässig, und 8 bis 10 einem schlecht differenzierten Tumor entspricht. [21]

Es ist anzumerken, dass der erste und der zweite Wert des Scores auch prognostische Informationen bergen können. Zum Beispiel ist die Prognose von Patienten mit einem Gleason-Score von 3+4 besser als jene von Patienten mit einem 4+3 –Score. Diese haben ein signifikant höheres Risiko, letztendlich ein metastatisches Tumorstadium zu entwickeln [22]. Exaktere prognostische Informationen sind allerdings durch Kombination des Grading mit PSA-Werten und Tumorstadium zu erhalten.

In Deutschland wird noch das histologisch-zytologische Gradingssystem des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ nach Helpap, Müller et al. verwandt. Dieses beurteilt histologische Strukturen sowie Kernatypien unter Berücksichtigung eines speziellen nukleolären Subgradings und unterscheidet drei Malignitätsgrade G I, G II, G III und die Untergrade a und b [21].

Die früher verwandte Einteilung nach den Gradingssystemen der WHO und Mostofi wurde mittlerweile verlassen.

1.4 Prognosebeurteilung

Eines der Hauptziele bei der Beurteilung der Prognose ist es, verlässliche Aussagen über die adäquatesten Therapieoptionen und ihre assoziierten Risiken und Vorteile zu machen. Weiterhin sollen Vorhersagen zum Langzeitüberleben nach Therapie ohne biochemisches Rezidiv, also ohne PSA-Rückfall, getroffen werden.

1.4.1 Definition des biochemischen Rezidivs

Die Definition des biochemischen Rezidivs nach Therapie richtet sich nach der Therapieform: Da bei der radikalen Prostatektomie das gesamte prostatistische Gewebe entfernt wird, ist jeglicher Nachweis eines PSA im Serum nach Operation als Rezidiv zu werten. Da nach der Strahlentherapie hingegen benignes Prostatagewebe bestehen bleibt, wird oft ein nur sehr langsamer Abfall, oder auch ein Fluktuieren des PSA-Wertes im Serum beobachtet. Dem trägt auch die Definition des PSA-Rezidivs Rechnung: die „American Society of Therapeutic Radiation Oncologists“ (ASTRO) hat 1996 einen Konsensus (die sog. „ASTRO-Definition“) erarbeitet, der das PSA-Rezidiv nach Bestrahlung als 3 konsekutive Anstiege nach Erreichen eines Nadir definiert. Der Zeitpunkt des „PSA-Versagens“ wird zurückdatiert auf den zeitlichen Mittelpunkt zwischen PSA-Nadir und den ersten der drei Anstiege (Der PSA-Nadir bezeichnet den niedrigsten erreichten PSA-Wert nach Therapie) [23].

Obwohl diese Definition teilweise kontrovers diskutiert wird, und zahlreiche Modifikationen vorgeschlagen wurden, dient sie doch in vielen Studien als

klinischer Endpunkt. Im Januar 2005 wurde ein zweiter Konsensus (die sog. „Phoenix-Definition“) erarbeitet, der eine alternative Definition präsentiert: Ein biochemisches Versagen soll angenommen werden bei einem PSA-Anstieg +2 ng/ml nach Erreichen eines postradiotherapeutischen Nadir. Der Zeitpunkt des Versagens wird nach dieser Definition nicht mehr rückdatiert, sondern entspricht dem Zeitpunkt des Nachweises des PSA-Anstiegs [24].

Die Verwendung der bisherigen ASTRO-Definition soll den Autoren zufolge weiterhin zulässig bleiben nach alleiniger Strahlentherapie (ohne Hormontherapie).

1.4.2 Prognosemodelle

Derzeit stellen der histologische Tumorgrad, das Tumorstadium und der PSA-Wert die wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren für die Tumorprogression dar.

Nomogramme bieten eine Möglichkeit, mit guter Annäherung Vorhersagen bezüglich eines spezifischen klinischen Endpunktes zu treffen.

Die Partin-Tabellen beispielsweise machen unter Berücksichtigung von Gleason-Score, Serum-PSA und AJCC-Stadium gute Vorhersagen bezüglich des wahrscheinlichen Tumorstadiums, also beispielsweise, ob mit einer Tumorausdehnung in die Samenblasen oder mit Lymphknotenabsiedlungen zu rechnen ist. Hierdurch wird die Entscheidung zur Wahl der Therapieoption beeinflusst [25].

Dahingegen treffen das Risikogruppenstratifizierungsmodell von D'Amico sowie die von Kattan entwickelten Nomogramme anhand definierter Variablen Vorhersagen zum Langzeitüberleben ohne biochemisches Rezidiv nach Prostatektomie oder Strahlentherapie.

Die Risikogruppen von D'Amico werden anhand von Gleason-Score, AJCC-Stadium und initialem PSA definiert. Das geschätzte 10-Jahresüberleben ohne PSA-Rezidiv beträgt für die Patienten mit dem kleinsten Risiko (Stadium T1c-T2a, iPSA ≤ 10 ng/ml, GS ≤ 6) 83%, für jene mit mittlerem Risiko (Stadium T2b oder iPSA 11-20 ng/ml oder GS 7) 46% und für jene mit hohem Risiko (Stadium $\geq T2c$ oder iPSA ≥ 20 ng/ml oder GS ≥ 8) 29% [26].

Kattan entwickelte anhand der selben Variablen Nomogramme zur Prognoseabschätzung nach Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung sowie interstitieller Brachytherapie [27-29].

Auch wenn für einen Patienten die Vorhersage eines wahrscheinlichen PSA-Rezidivs in den Jahren nach einer Therapie nicht gleichzeitig eine Einschränkung der Lebenserwartung bedeuten muss, kann sie dennoch helfen, Patienten zu selektieren, die mit höherer Wahrscheinlichkeit einen Krankheitsrückfall haben werden und bei denen daher zusätzliche Therapieoptionen diskutiert werden sollten.

1.4.3 Ausblick: neue Modelle zur Prognosebeurteilung

Zwei neuere Entwicklungen sollen in Zukunft deutlich verbesserte Vorhersagen zum Therapieergebnis bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom machen: PSA-Geschwindigkeit und -Verdopplungszeit sowie „Artificial Neural Networks“.

Die Geschwindigkeit der Veränderung des PSA-Wertes über die Zeit wird mit dem Risiko für Prostatakrebs in Verbindung gebracht. Daher könnten wiederholte PSA-Messungen bei asymptomatischen Männern dazu beitragen, schon bestehende und potentiell heilbare Karzinome zu entdecken [30]. Außerdem gilt die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs vor lokaler Therapie als potentieller Prädiktor für Outcome, Metastasierung, Mortalität. Auch bei biochemischem Rezidiv gibt die Beobachtung der PSA-Entwicklung potentiell Hinweise auf Metastasierung und Mortalität [31, 32].

Artificial Neural Networks sind Softwareprogramme, die durch Integration multipler Faktoren und Vergleich mit standardisierten Fällen mit bekanntem Outcome prädiktive Modelle konstruieren. Neben PSA-Wert, Gleason Score und AJCC-Stadium können beispielsweise Ergebnisse der Bildgebung (wie Becken-MRT) [33] und weitere integriert werden. Es existieren derzeit verschiedene Programme, die prognostische Hinweise zu Lymphknotenmetastasierung, biochemischem Rezidiv oder Langzeitüberleben geben sollen.

Weitere Verfeinerungen dieser Techniken werden künftig möglicherweise die Beurteilung des Patientenrisikos und die Beratung des Patienten zur adäquaten

Therapieform erleichtern. Randomisierte Studien, die dies validieren, stehen bis dato noch aus.

1.5 Therapieoptionen

Prostatakarzinome werden heute aufgrund der verbesserten Diagnosemöglichkeiten, insbesondere durch die Einführung der PSA-Bestimmung, oft in einem frühen, klinisch lokalisierten Stadium diagnostiziert. Es bieten sich in diesem Stadium im Wesentlichen die radikale Prostatektomie, die perkutane Bestrahlung, die Brachytherapie, die Hormontherapie aber auch die sogenannte „wait and see“-Strategie an. Es gilt, für den Patienten die optimale Therapiestrategie festzulegen. Diese sollte sich in erster Linie an der erhofften Therapieeffektivität orientieren, aber nicht zuletzt auch an der zu erwartenden Lebensqualität nach Therapie, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten.

1.5.1 Kurative Therapieformen

1.5.1.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist heute immer noch die meist angewandte Methode in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Bei der Operation wird die Prostata mit Kapsel, den Samenleiterampullen und den Samenblasen entfernt. Falls tumorchirurgisch sinnvoll, sollte das lateral der Prostata verlaufende Gefäß-Nervenbündel wegen besserer Erhaltung von Kontinenz und Erektionsfähigkeit geschont werden.

Es kommen drei unterschiedliche Zugangswege zur Anwendung, die in Bezug auf Tumorkontrolle und Nebenwirkungen fast gleichwertig sind und deren Auswahl daher vorrangig von den Wünschen des Patienten und den Fertigkeiten des Chirurgen abhängt:

Suprapubische Radikale Prostatektomie

Der Zugang erfolgt durch einen medianen Unterbauchschnitt vom Bauchnabel zur Symphyse. Er ist rein extraperitoneal und erlaubt die iliakale Lymphadenektomie in derselben Sitzung. Nachteile sind die potentiell stärkeren Blutverluste, als bei

den anderen Verfahren, der postoperative Wundschmerz und die Gefahr der Hämatombildung und Wundinfektion.

Laparoskopische Radikale Prostatektomie

Hierbei werden über fünf im Unterbauch angeordnete Zugänge zuerst die Samenleiter und Samenblasen und dann die Prostata exponiert und entfernt. Die gleichzeitige iliakale Lymphadenektomie ist möglich. Der Zugang kann extraperitoneal erfolgen, in der Regel wird jedoch der intraperitoneale Zugang bevorzugt. Dies birgt das Risiko der Verletzung intraperitoneal gelegener Organe, ausserdem ist der Eingriff technisch sehr anspruchsvoll und die Kosten für den technischen Aufwand sind vergleichsweise hoch. Vorteile sind die geringere Hospitalisationszeit, der geringere Blutverlust und die exakte Darstellbarkeit der Strukturen.

Perineale Radikale Prostatektomie

Bei der perinealen radikalen Prostatektomie wird der Patient in extremer Steinschnittlage gelagert. Der Zugang erfolgt durch einen bogenförmigen Schnitt zwischen Anus und Peniswurzel. Das Verfahren ermöglicht einen schnellen und direkten Zugang auf die Prostata mit übersichtlicher Darstellung der entsprechenden Strukturen, was insbesondere bei sehr adipösen Patienten von Vorteil gegenüber dem suprapubischen Zugang ist. Die Blutungsgefahr ist durch die Umgehung des blutreichen präprostatistischen Plexus gering.

Allerdings ist die iliakale Lymphadenektomie nicht in gleicher Sitzung möglich. Bei sehr großer Prostata ist die Operation durch die räumlichen Verhältnisse technisch schwer.

1.5.1.2 Perkutane Bestrahlung

Die Strahlentherapie hat in den letzten Jahren ausgeprägte Weiterentwicklungen erfahren und sich als Alternative zur radikalen Prostatektomie etabliert. Die Hauptvorteile sind neben einer moderaten Nebenwirkungsrate, insbesondere bezüglich Kontinenz und Erektionsfähigkeit, das fehlende operative bzw. anästhesiologische Risiko. Das macht die Strahlentherapie sowohl für ältere oder moribunde Patienten, als auch für Patienten in gutem Allgemeinzustand interessant.

Die kontinuierliche technische Weiterentwicklung der Linearbeschleuniger sowie

der entsprechenden Software und die damit möglich gewordene Dosisescalation haben zu einer starken Verbesserung der Tumorkontrollraten geführt. Die derzeit wichtigste Bestrahlungsmethode ist die 3D-konformale Bestrahlung. Bei dieser Technik wird der Bestrahlungsplan am Computer auf Basis von CT-Datensätzen kalkuliert. Die 4 Strahlenfelder werden an die vorgegebenen Zielvolumina angepasst, die Bestrahlung wird damit „konformal“. Aktuell wird das Prostatakarzinom mit Strahlendosen von 72 bis 76 Gy behandelt, mit akzeptablen Nebenwirkungsraten auf Rektum und Blase.

Die Entwicklung der intensitätsmodulierten Bestrahlung, IMRT, entstand aus der Fragestellung, wie man Bestrahlungsgeräte und Planungssysteme technologisch so weiterentwickeln kann, daß die Dosisescalation fortgesetzt werden kann, ohne wiederum einer verstärkten Toxizität zu begegnen. Die CT-gesteuerte Bestrahlungsplanung, sowie die Modulation der Bestrahlungsintensität und Blendenweite während der Bestrahlung bewirken, auch in geometrisch komplexen Arealen wie dem Becken, eine verbesserte Konformalität. Umliegendes Gewebe, insbesondere Rektum und Blase, sollen geschont werden. Daraus folgt die Annahme, daß die Toxizität trotz höherer Strahlendosen auf das Tumorgewebe (je nach Risikoprofil zwischen 76 und 82 Gy) nicht erhöht, eventuell sogar geringer ist. Diese Form der Bestrahlung wird an der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte, derzeit als alternative Therapieoption angeboten.

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen bei der Bestrahlung der Prostata das gastrointestinale und das urogenitale System. So treten akut gehäuft verstärkter Harn- und Stuhldrang oder eine Proktitis auf. Die Behandlung erfolgt dann symptomatisch, in der Regel erholt sich der Patient in den ersten Wochen nach Bestrahlungsende. Spätnebenwirkungen sind selten und meist geringgradig, können aber auch noch nach Jahren auftreten. Sie beinhalten Impotenz, wobei die Genese wegen häufig gleichzeitiger Androgenablation oftmals nicht zu klären ist, Störungen der Defäkation sowie Miktion und, seltener, Inkontinenz. Rektale Blutungen, die kauterisiert werden müssen oder Bluttransfusionen bedürfen, sind rar. Sehr selten sind Nebenwirkungen, die einer operativen Therapie bedürfen (z.B. Darmstenosen oder Fistelbildungen).

1.5.1.3 Interstitielle Brachytherapie

Die Low-Dose Rate Brachytherapie, auch Seedstherapie genannt, bei der umhüllte radioaktive Stäbchen direkt in das Zielgewebe eingebracht wird, ist eine Therapieoption für das frühe Prostatakarzinom und weist ähnliche rezidivfreie Überlebensraten auf, wie die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie, allerdings mit einem anderen Risiko- und Nebenwirkungsprofil. Die sogenannten „low-dose seeds“ verbleiben in der Prostata.

Bei der High-Dose-Rate Brachytherapie, die auch für Patienten mit höherem Risikoprofil geeignet ist, wird eine radioaktive Strahlenquelle in Hohlnadeln, welche in der Prostata platziert werden, eingebracht und die Bestrahlungsmenge in kurzer Zeit appliziert. Anschließend werden die Nadeln wieder entfernt. Bei beiden Methoden ist die Platzierung der radioaktiven Quellen durch Einsatz von transrektalem Ultraschall, computerbasierte Planung und Stabilisierungsequipment sehr präzise geworden. Das Einbringen sowohl der Hochdosisquellen (in der Regel Iridium-192), als auch der Niedrigdosisquellen (normalerweise Iod-125- oder Palladium-103-Seeds) erfolgt unter Lokal- oder Allgemeinanästhesie von perineal, unter transrektaler Ultraschallkontrolle.

Vorteil der interstitiellen Brachytherapie ist das Einbringen der Strahlendosis direkt in die Prostata. Die applizierte Dosis innerhalb der Prostata, und damit im Tumor, ist im Vergleich zur externen Radiatio erheblich größer. Die rektale Toxizität ist im Vergleich zur externen Radiatio gleich hoch, ebenso die neurovaskuläre Toxizität. Die Potenserhaltung ist bei allen strahlentherapeutischen Verfahren durch die fehlende Manipulation an den paraprostatischen Gefäßnervenbündeln im Vergleich zur Radikaloperation verbessert. Allerdings bewirkt die Platzierung der Nadeln ein prostatistisches Ödem, und dadurch erhöhte urogenitale Toxizität, es kann zur Erhöhung der Miktionsfrequenz, Dysurie und eventuell Harnverhalt kommen.

Bei sehr großer Prostata oder schwierigem anatomischen Zugang durch knöcherne Obstruktion kann die Nadelplatzierung erschwert sein. In diesem Fall kann eine Hormontherapie prae implantationem eine Größenreduktion und damit bessere Bedingungen für die Brachytherapie bewirken. Je nach Erfahrung der durchführenden Ärzte ist die intraprostatistische Dosisvariabilität als Nachteil zu nennen, bedingt durch Anisotropie der radioaktiven Seeds und einer möglichen

Seeds-Migration. Der Effekt dieser potentiellen dosimetrischen Ungleichmäßigkeiten bleibt noch zu evaluieren. Einige Autoren empfehlen daher bei zu erwartender Dosisunregelmässigkeit oder Hochrisikoerkrankung eine zusätzliche perkutane Bestrahlung in geringer Dosis^[34].

1.5.2 Palliative Therapieformen

1.5.2.1 Alleinige Hormontherapie

Die Beobachtung, dass Prostatakarzinomzellen häufig hormonsensitiv sind, also daß sie auf einen Entzug männlicher Geschlechtshormone mit dem Eintritt in den kontrollierten Zelltod reagieren können, hat dazu geführt, hormonablative Mechanismen in die Therapie des Prostatakarzinoms mit einzubeziehen. Ursprünglich wurde dies durch Orchiektomie erreicht, heute handelt es sich meist um eine chemische Kastration, durch Inhibition der Bildung von Testosteron, oder durch Blockierung seiner Wirkung. Die Substanzklassen, die dies ermöglichen, sind Östrogene, Progestagene, Gonadotropinreleasing Hormone (GnRH) –Analoge, GnRH-Antagonisten sowie Antiandrogene. Ein übliches Therapieregime ist die Kombination eines Antiandrogens mit einem GnRH-Analogen, zur vollständigen Androgenblockade. Die Hormontherapie ist keine kurative Therapie, es können jedoch in Einzelfällen lang anhaltend gute PSA-Kontrollraten beobachtet werden. Die mediane Wirksamkeit liegt im Bereich von ca. 3 Jahren; nach dieser Zeit kommt es trotz Hormontherapie zu einem PSA-Anstieg. Übliche Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie sind Verlust von Libido und Erektionsfähigkeit, Gewichtszunahme, Gynäkomastie, Leberfunktionsstörungen, psychische Störungen, Reduktion der Muskelmasse und Osteoporose. Diese Nebenwirkungen sind bei der kurzzeitigen Therapiedauer beim lokalisierten PCa meist mild und nur vorübergehend (im Gegensatz zur Langzeithormontherapie bei fortgeschrittenem Tumorstadium).

Zusammen mit einer externen Strahlenbehandlung können Hormone neoadjuvant (vor lokaler Therapie, zum „Downstaging“), simultan oder adjuvant (unmittelbar nach lokaler Therapie) eingesetzt werden. Bei Patienten mit hohem Risiko ist die Kombination mit lokaler Therapie für einen Langzeiteffekt unerlässlich.

Mit der Kombinationsbehandlung wurden eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle, PSA-Rezidivfreiheit, verbessertes metastasenfreies Überleben und sogar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Strahlentherapie alleine nachgewiesen. Der Grund liegt wahrscheinlich in der unabhängigen, additiven Wirkungsweise.

1.5.2.2 Chemotherapie

Trotz initial positiven Ansprechens auf eine Hormontherapie erfolgt bei fast allen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu einem gewissen Zeitpunkt eine Krankheitsprogression. Die meisten Tumoren zeigen innerhalb von 18 bis 24 Monaten ein hormonrefraktäres Verhalten. In der Vergangenheit waren die Therapieoptionen für Männer, die dieses Stadium der Krankheit erreicht haben, limitiert und die Prognose schlecht, mit einer mittleren Überlebenszeit von 12 bis 16 Monaten.

Während eine systemische Therapie sich bei vielen anderen Tumoren effektiv zeigte, konnte für das Prostatakarzinom lange Zeit für keine Einzelsubstanz oder Substanzkombination lebensverlängernde Wirkung gezeigt werden, so dass die Chemotherapie als toxisch und ineffektiv angesehen und nahezu verlassen wurde. Erst neuere Fortschritte im Verständnis und klinischen Einsatz systemischer Therapiestrategien haben zur Identifizierung chemotherapeutischer Optionen geführt, die zu Lebensverlängerung und verbesserter Lebensqualität führen können.

So hat der traditionelle Therapiestandard aus Prednison® und Mitoxantron®, entgegen früherer Annahmen, einen palliativen Effekt bei Patienten mit androgenunabhängigem Prostatakarzinom, mit verbesserten Lebensqualitätsdaten, verzögerter Krankheitsprogression sowie längerer Zeit bis Therapieversagen.

Docetaxel®-basierte Therapien versprechen verbesserte Überlebensraten, verlängerte Zeit bis zur Krankheitsprogression, bessere Schmerz- und PSA-Kontrolle im Vergleich zu Prednison®/Mitoxantron®, was sie zu einer potentiellen Alternative für Patienten mit androgenunabhängigem Prostatakarzinom macht.

Aufgrund tolerabler Toxizitätsraten ist auch für Chemotherapeutika der adjuvante und neoadjuvante Einsatz denkbar geworden. Ein Beweis, ob dies einer

Verbesserung der Therapie entspricht, steht jedoch noch aus.

1.5.3 Watchful Waiting

Da der natürliche Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms sehr lang ist und viele Patienten mit neu diagnostiziertem PCa schon älter sind, muss die Entscheidung, den Patienten einer bestimmten Therapie zuzuführen, sorgfältig im Kontext seiner voraussichtlichen Lebenserwartung und eventuellen Begleiterkrankungen abgewägt werden. Ebenso müssen die potentiell schwerwiegenden Beeinträchtigungen durch die Therapie bzw. jene, die durch Tumorwachstum und -progression entstünden, berücksichtigt werden. Nicht zuletzt sollten auch die psychologischen „Nebenwirkungen“, die beim Watchful Waiting vor dem Hintergrund einer latent bestehenden Krebserkrankung möglich sind, abgewogen werden.

Bei Patienten mit niedrigem Tumorstadium und kurzer Lebenserwartung kann Watchful Waiting angebracht sein. Bei Patienten mit mittel- bis hochgradigem Stadium hingegen besteht ein substantielles Risiko der frühen Tumorprogression, falls keine lokale- und/ oder systemische Therapie eingeleitet wird.

Es existiert derzeit noch kein einheitlicher Konsensus darüber, welche Patienten beobachtet werden können und welche einer Therapie zugeführt werden sollen. Die oben genannten Entwicklungen zur Prädiktion des Risikos der Tumorprogression werden möglicherweise in Zukunft eine individualisierte Entscheidung über die durchzuführende Therapie ermöglichen.

2 Aufgabenstellung

Anhand einer Matched-Pair-Analyse soll in dieser Studie untersucht werden, ob die Toxizität durch Bestrahlung des Prostatakarzinoms in IMRT-Technik vergleichbar ist mit der Toxizität, die bei herkömmlicher 3D-konformaler Bestrahlung beobachtet wird. Der therapeutische Stellenwert der IMRT im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung soll diskutiert werden.

Es wird postuliert, dass eine hohe Dosis bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms eine verbesserte Tumorkontrolle und verbesserte Langzeitüberlebensraten zur Folge hat. Die 3D-konformale Bestrahlung hat im Sinne dieser Dosisescalation zu guten Tumorkontrollraten mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil geführt.

Die IMRT verspricht eine weiter verbesserte Organkonformalität und dadurch die Möglichkeit, die Dosisescalation fortzusetzen, ohne die Toxizitätsraten zu erhöhen. Die erhöhte Strahlendosis soll zu einer weitergehenden Verbesserung der Tumorkontrollraten führen.

An der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin, Campus Mitte, wird die IMRT derzeit als alternative Therapie angeboten. Diese Studie soll die oben genannten Annahmen anhand einer Matched-Pair-Analyse an Patienten, die in IMRT- bzw. herkömmlicher 3D-konformaler Technik bestrahlt wurden, verifizieren.

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Daten von 97 Patienten erfasst, die in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte (CCM) zwischen August 2000 und Oktober 2003 wegen eines Prostatakarzinoms in intensitätsmodulierter Technik bestrahlt wurden. Diesen Patienten wurden im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse insgesamt 91 Patienten zugeordnet, die aus gleicher Indikation in 3D-konformaler Technik im Zeitraum 2000 bis 2003 bestrahlt wurden. Es erfolgte eine Analyse der akuten und späten Toxizität, sowie der statistische Vergleich der beiden Patientengruppen. Eine systematische Analyse der Literatur erlaubte den Vergleich und die kritische Wertung der gewonnenen Ergebnisse.

3.1 Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte

Die Diagnose Prostatakarzinom stützte sich bei allen Patienten auf die digital-rektale Untersuchung, die Bestimmung des PSA-Wertes sowie die pathologische Untersuchung von Prostatastanzbiopsien, deren Anzahl bei mindestens sechs, gewöhnlich bei acht oder mehr Stenzen lag.

Jeder Patient erhielt zur Einschätzung der Schwere der klinischen Symptomatik den sog. IPSS (International Prostate Symptom Score) – Fragebogen, der anhand von 8 Fragen zum klinischen Befinden einen Score ermittelt [35].

Patienten mit schwerer Symptomatik sollten vor Zuführung zur Radiatio erst urologisch therapiert werden, bis diese gebessert ist. Dies diente der Minimierung potentiell verstärkter urogenitaler Nebenwirkungen.

Desweiteren wurde anhand der sogenannten „Partin-Tabellen“ [25], die das klinische Tumorstadium, den PSA Wert und den Gleason Score berücksichtigen, die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Kapselpenetration, einer Samenblaseninfiltration oder eines Lymphknotenbefalls bestimmt. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines Lymphknotenbefalls (>10%) wurde eine laparoskopische pelvine Lymphadenektomie (pLAE) prae radiationem angestrebt. Lag zusätzlich ein erhöhtes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko vor, wurde nach

der pLAE eine Hormontherapie begonnen, je nach Schwere von 3 Monate neoadjuvant bis Ende der Bestrahlung bis hin zu adjuvanter Hormontherapie für ca. 2 Jahre.

Neben dem Risikoprofil des Patienten wurden zur Festlegung des definitiven Therapiekonzeptes individuelle Faktoren berücksichtigt. Hierzu zählten der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), der IPSS, das Alter bzw. die Lebenserwartung, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, pAVK, Darmerkrankungen sowie Voroperationen, z.B. TURP oder andere Eingriffe am Urogenitaltrakt.

3.1.1 Technik

Das IMRT-Bestrahlungssystem in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte (CCM) ist ein Bestandteil des Systems für 3D-konformale Bestrahlung. Es besteht aus einem *Marconi CT* und zwei *Marconi AcqSim Workstations* zur Konturierung, virtuellen Simulation und DRR-Berechnung (DRR: Digitally Reconstructed Radiographs). Desweiteren einem *Ximatron CX Simulator*; 2 *Cadplan® v6.35 Workstations* zur 3D-Bestrahlungsplanung; 3 *Varian Linacs* (6 und 20 MV Strahlen), jeweils ausgestattet mit einem *52-leaf multi leaf collimator (MLC)* und einem *Mark2 LC250® portal imager*. Die Behandlungsverifikation erfolgt mit *Varis/Vision®*, seit Mai 2001 aktualisiert zu *Gen6, v6.1*.

Die Kernkomponenten der IMRT sind die drei Anwendungen: *Helios* – zur inversen Bestrahlungsplanung, der *LMC – Leaf Motion Calculator* und der *dMLC – dynamic Multi Leaf Collimator*. Um die Integration von Konturierung, Planung und Verifizierung zu verbessern, wurde das *Helios®* Software-System Anfang 2003 durch *Eclipse®*-Software (beides *Varian Medical Systems*) ersetzt.

Es existieren zwei Methoden der Applikation einer IMRT: die segmented Multi Leaf Collimator (sMLC) – Methode, auch als „step and shoot“ – Technik bekannt, und die dynamic Multi Leaf Collimator (dMLC) – Methode, auch „sliding window technique“ genannt.

Bei der ersteren erfolgt die Modulation des Bestrahlungsfeldes, indem die Lamellenposition des Kollimators stufenweise verändert wird. Hingegen ist bei der letzteren Methode, die derzeit in der Klinik für Strahlentherapie des CCM für die Bestrahlung der Prostata Anwendung findet, die *kontinuierliche* Veränderung der Lamellenposition *während* Bestrahlung möglich.



Abbildung 1: Dynamic Motion Leaf Collimator (©Varian Medical Systems). Erkennbar hier die Kollimatoröffnung, die durch Beweglichkeit der einzelnen Lamellen („Leafs“) variiert wird.

Dies resultiert in einer höheren Homogenität des Bestrahlungsfeldes. Außerdem verkürzt sich die Behandlungszeit.

3.1.2 Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung besteht aus zwei Teilen – der klinischen Qualitätssicherung einerseits und der physikalischen Qualitätssicherung andererseits.

3.1.2.1 Klinische Qualitätssicherung

Die klinische Qualitätssicherung beginnt mit der Entscheidung über die adäquate Therapiemethode für jeden Patienten. Wie oben erwähnt, wurde ausgehend vom Risikoprofil des Patienten eventuell eine laparoskopische Lymphadenektomie eingeplant und unter Umständen durch Hormontherapie ergänzt. Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik wurde eine urologische Vorbehandlung angestrebt, bevor die strahlentherapeutische Planung initiiert wurde.

Die Entscheidung, ob ein Patient in IMRT-Technik bestrahlt werden konnte, hing neben der Verfügbarkeit freier Valenzen von den Einschlusskriterien für diese Methode ab. Dies waren:

- Keine Voroperationen an der Harnröhre

- Alter < 70 Jahre (bzw. Lebenserwartung > 10 Jahre)
- Karnofsky-Index > 80%
- BMI < 30
- schriftlich erklärtes Einverständnis des Patienten sowie zu erwartende gute Compliance

Sollten diese Kriterien nicht vollständig erfüllt sein, wurde für den Patienten die 3D-konformale Bestrahlung eingeplant.

Die klinische Qualitätssicherung folgt nach der Entscheidung über die Therapiemethode einem Protokoll, das für jeden Patienten, unabhängig von der Bestrahlungsmethode, eingehalten wird. Es dient unter anderem der Minimierung der interfraktionellen Positionsunregelmäßigkeiten des Patienten bzw. der Prostata.

Vorgehensweise:

1. Vor CT-basierter Bestrahlungsplanung erhielt der Patient ein Klistier zur Darmentleerung, was eine „worst-risk“-Kalkulation erlaubte. Ein stuhlgefülltes Rektum während der Bestrahlung würde eine Schonung besonders der Rektumhinterwand bewirken, da es zu einer Distension der Rektumwand, insbesondere der Rektumhinterwand, in Richtung Sakrum kommt. Die Entleerung des Rektums zur Planung erlaubt somit eine Kalkulation unter den „ungünstigsten Bedingungen“. Dies trägt zu einer geringeren Strahlenbelastung des Rektums unter „realen Bedingungen“ bei.

2. Zwischen 30 und 90 Minuten vor CT-basierter Bestrahlungsplanung und jeder Bestrahlungsfraction wurde der Patient dazu aufgefordert, zu urinieren und danach 1 Liter Wasser zu sich zu nehmen. Diese Flüssigkeit sollte bis zum Ende der Planungs- oder Bestrahlungsprozedur zurückgehalten werden. Um reproduzierbare Bedingungen zu schaffen, wurde der Patient nach jeder Bestrahlung dazu aufgefordert, in einen Meßbehälter zu urinieren. Die Volumina wurden jeweils mit dem Blasenvolumen während des Planungs-CT verglichen. Somit konnte die individuell erforderliche Trinkmenge vor Bestrahlung angepasst werden, um eine konstante Blasenfüllung zu garantieren. Hiermit konnte die Therapie unter standardisierten Bedingungen erfolgen und eine Reduzierung der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegung erzielt werden.

3. Die Lagerung des Patienten bei Bestrahlungsplanung sowie bei Bestrahlung erfolgte mit Hilfe einer kommerziell erworbenen Beinschiene (Kneefix™ von Sinmed, Reeuwijk, Niederlande) in Rückenlage, die im Januar 2000 an der Strahlenklinik des CCM eingeführt wurde. Sie erlaubt eine akkurate Positionierung und gute Reproduzierbarkeit durch ein Abflachen der Wirbelsäule auf der Liegefläche sowie Entspannung der dorsocruralen Muskulatur, siehe Abbildung 2.



Abbildung 2: Beinschiene Kneefix™ von Sinmed, Niederlande, zur Patientenimmobilisierung in Rückenlage.

Eine zusätzliche Fixierung ist nicht notwendig. Der Patient faltet seine Hände über der Brust und legt seinen Kopf auf einem Kissen ab.

4. Auf Basis der Planungs-CT (4 mm Schichtdicke) erfolgt die Konturierung der Zielvolumina.

Das klinische Zielvolumen (CTV, clinical target volume) ergibt sich entsprechend des jeweiligen Risikoprofils (nach Partintafeln) eines Patienten wie folgt:

Geringes Risiko transkapsulären Wachstums (Risikogruppe 1): Prostata alleine.

Mittleres Risiko transkapsulären Wachstums (Risikogruppe 2): Prostata + 5mm

periprostaticher Saum. Hohes Risiko transkapsulären Wachstums und geringes

Risiko für Samenblasenbefall (Risikogruppe 3): Prostata + periprostaticher Saum

bis Beckenwand + Samenblasenbasis. Hohes Risiko für transkapsuläres

Wachstum und für Samenblasenbefall (Risikogruppe 4): Prostata +

periprostaticher Saum bis Beckenwand + Samenblasen.

Das Planungszielvolumen (PTV, planning target volume) ist definiert als klinisches

Zielvolumen (CTV, clinical target volume), ergänzt durch einen Sicherheitssaum

von 10 mm in alle Richtungen (ausser zwischen Prostata und Rektum, dort 6mm)

zur Kompensation der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegungen oder Lagerungsungenauigkeiten, die zu systematischen Fehlern in der Bestrahlungsplanung führen können. Die Risikoorgane Rektum, Blase, Hüftköpfe werden separat konturiert.

5. Für die Risikoorgane werden die folgenden Dosis-Volumen-Beschränkungen eingehalten: <25% des Rektumvolumens dürfen > 70 Gy erhalten; <2% der Rektumhinterwand > 65 Gy; < 50% des Blasenvolumens > 70 Gy und < 10% der Femurköpfe dürfen > 52 Gy erhalten.

6. Die Bestrahlungsplanung sieht für die 3D-CRT Einzelfractionen von 1,8 Gy vor, für die IMRT hingegen 1,8 Gy auf das PTV und 2,0 Gy auf das CTV.

Die Planung der Strahlenfelder erfolgt für die 3D-CRT im Sinne einer „Vorwärtsplanung“, das heißt, die Optimierung der Dosisverteilung erfolgt auf Zielvolumina, Risikoorgane werden primär nicht berücksichtigt. In der Charité handelt es sich um 4 Felder, die aus einem Winkel von 0°, 90°, 180° und 270° auf den Patienten ausgerichtet werden. Um die Dosisrestriktionen einzuhalten kann jedes Strahlenfeld bei der Planung modifiziert werden, beispielsweise durch das Einfügen einer lateralen Blockade zur Rektumschonung.

Bei der IMRT ermöglicht die integrierte Software Eclipse® die sog. „inverse Bestrahlungsplanung“: anhand spezieller Algorithmen werden auf der Basis der spezifizierten Zielvolumina unter besonderer Berücksichtigung der festgelegten Toleranzdosen der Risikoorgane die Fluenzmatrizen der einzelnen Bestrahlungsfelder errechnet. Es handelt sich hier um eine 5-Felder-Technik, wobei die Felder aus einem Winkel von 45°, 105°, 180°, 255° und 315° auf den Patienten gerichtet werden. Anders, als bei der herkömmlichen 3D-konformalen Bestrahlungsplanung liegen sich die Bestrahlungsfelder also nie genau gegenüber (siehe auch Abb. 3). Eine „manuelle“ Modifizierung der Strahlenfelder ist unnötig, da die Software die vorgegebenen Dosisrestriktionen berücksichtigt und über den *dynamic Motion Leaf Collimator* in eine kontinuierliche Anpassung der Blendenweite während Radiatio umsetzt.

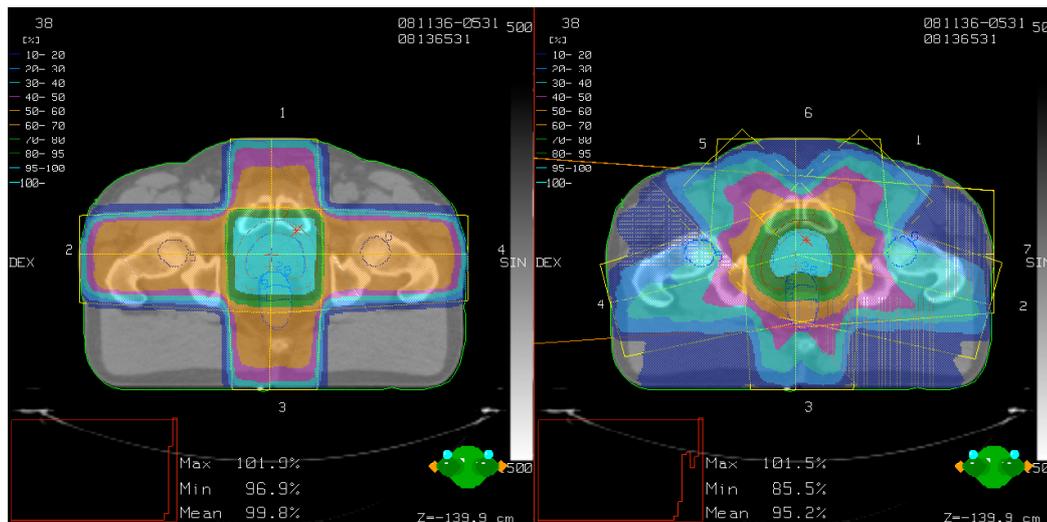


Abbildung 3: Beispiel eines Planungs-CT für 3D-CRT bzw. IMRT mit farbiger Darstellung der Zielvolumina.

7. Ausgehend von den Planungs-CT-Daten wurden „Digitally Reconstructed Radiographs“ (DRR) aus 0° und 90° errechnet und zu Dokumentationszwecken ausgedruckt.

8. Zur Überprüfung der Lagerungsgenauigkeit wurden täglich aus 0° und 90° „electronic portal images“ angefertigt. Hierzu dient der *Mark2 LC250® portal imager* (siehe Abb. 4): einer mit amorphem Silizium beschichteten Platte, auf der durch kurzzeitige Bestrahlung sehr geringer Intensität ein Bild ähnlich einem Röntgenbild entsteht. Dieses wird dem Planungscomputer übertragen und automatisch mit den DRR verglichen. Bei Abweichungen von >3 mm wurden Lagerungskorrekturen vor der Radiatio vorgenommen.



Abbildung 4: Linearbeschleuniger mit *Mark2 LC250® portal imager*. ©1999 Varian Medical Systems. Der Linearbeschleuniger (weiss, C-förmig) kann rotiert werden, oben sichtbar der Gerätekopf, der den Kollimator enthält. Die weisse Platte am unteren Schenkel des Gerätes entspricht dem *Mark2 LC250® portal imager*. In schwarz, horizontal ist die Patientenliegefläche erkennbar.

Da die Isozentrum-Markierungen an der Charité manuell auf der Haut markiert wurden und die häufige Erneuerung dieser Markierungen zu einem systematischen Fehler führen konnte, wurde einmal wöchentlich eine erneute Isozentrum-Verifizierung am Simulator durchgeführt.

Ebenfalls einmal wöchentlich wurde die Akuttoxizität gemäß CTCAE v3.0 [36] dokumentiert.

3.1.2.2 Physikalische Qualitätssicherung

Die physikalische Qualitätssicherung, die an der Klinik für Strahlentherapie des CCM durch Mitarbeiter der Abteilung für Medizinphysik der Charité sichergestellt wird, besteht aus 3 Teilen:

1. Feinjustierung des IMRT- bzw. 3D-CRT-Systems mit periodischer Anpassung der Planungsparameter, dosimetrischen Tests anhand von verschiedenen Phantomen (Dosimeter anstelle des Patienten), Einstellung des Bestrahlungssystems, Tests zur Funktion des Datentransfers.

2. Prozeduren zur maschinenbezogenen Qualitätssicherung: Tests zur mechanischen Präzision der statischen Testfelder sowie Tests zur dosimetrischen Präzision der dynamischen Testfelder. Für die dosimetrische Präzision ist vor allem die akkurate Positionierung der einzelnen Bleilamellen der Bestrahlungseinheit während des ganzen Bestrahlungsvorgangs von Bedeutung. Hierfür existieren standardisierte Prozeduren, die vom Hersteller der Geräte Varian vorgegeben sind. Hierdurch wird eine Präzision im Sub-Millimeter-Bereich gewährleistet.

3. Prozeduren zur patientenbezogenen Qualitätssicherung: Verifizierung der dosimetrischen Präzision des Bestrahlungsplans sowie der geplanten Bestrahlungsfelder.

3.1.3 Bestrahlung

Die IMRT wurde in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Campus Mitte, je nach Risikoprofil (nach Partin), bis zu einer Gesamtdosis von 76 Gy bis 82 Gy durchgeführt, entsprechend 38 bis 41 Fraktionen zu je 2,0 Gy. Das entspricht einer Dosisescalation von ca. 10 Prozent gegenüber der konventionellen 3D-konformalen Radiatio. Diese wurde mit gleicher Anzahl der Fraktionen, aber einer Einzeldosis von 1,8 Gy durchgeführt. Die Durchführung der Bestrahlung erfolgt üblicherweise an fünf Tagen pro Woche, über einen Zeitraum von ca. acht Wochen.

Die vorgesehenen Strahlendosen je Risikogruppe waren:

Risikogruppe 1:	3D-CRT 70,2 Gy	IMRT 76 Gy
Risikogruppe 2:	3D-CRT 72,0 Gy	IMRT 78 Gy
Risikogruppe 3:	3D-CRT 73,8 Gy	IMRT 80 Gy
Risikogruppe 4:	3D-CRT 73,8 Gy	IMRT 82 Gy

3.1.4 Follow-Up

Nach abgeschlossener Radiotherapie werden die Patienten in regelmäßigen Abständen (nach 3 Monaten, nach einem Jahr, danach jährlich) zur Nachuntersuchung einbestellt. Hierzu soll jeweils ein aktueller PSA-Wert

vorliegen, die Untersuchung fokussiert sich auf das urologische und allgemeine Befinden des Patienten sowie seine Therapiezufriedenheit. Die klinische Untersuchung beinhaltet die digital rektale Austastung. Etwaige noch bestehende Bestrahlungsnebenwirkungen werden anhand CTCAE v3.0 [36] dokumentiert. Zur Nachuntersuchung soll ein jeweils aktueller PSA-Wert vorliegen, um ein potentielles Rezidiv zu dokumentieren und eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

3.2 Ausgangskollektiv

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Daten aller Patienten erfasst, die in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin von August 2000 (klinische Implementierung der IMRT an der Charité) bis einschließlich November 2003 wegen Prostatakarzinom in intensitätsmodulierter Technik bestrahlt wurden. Es handelt sich um 97 Patienten.

3.2.1 Paarbildung (Matching)

Diesen Patienten konnten nach festgelegten Kriterien 91 Patienten zugeordnet werden, die aus gleicher Indikation in der klassischen 3D-konformalen Technik bestrahlt wurden. Für 6 mit IMRT behandelte Patienten konnte kein entsprechender Partner gefunden werden.

Die Kriterien zur Paarbildung waren:

1. iPSA: 0-10; 11-20 ; über 20 ng/ml
2. Tumorstadium: T1c - T2a; T2b; T3a
3. Gleason-Score: 2-6; 7; 8-10
4. Alter: +/- 4 Jahre
5. Bestrahlungszeitraum: +/- 2 Jahre, jedoch nicht vor 2000.

Zu 1. bis 3.: Diese Einteilung entspricht der Einteilung in Risikogruppen, die von D'Amico etabliert und zur Prädiktion biochemischen Versagens (PSA-Rückfall nach Therapie) verwendet wird (s.a. Kap. 1.4.2). Zur Paarbildung wurde diese jedoch stringenter angewandt: die beiden Patienten mussten in allen drei Kriterien

im selben Wertebereich liegen. Dies erhöhte die Homogenität im Risikoprofil der Matchingpartner. Im Folgenden werden die englisch- bzw. deutschsprachigen Begriffe low-risk / geringes Risiko, intermediate-risk / mittleres Risiko sowie high-risk / hohes Risiko äquivalent verwendet.

Zu 3.: Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die pathologischen Berichte, die nach der Helpap-Einteilung („Pathologisch-urologischer Arbeitskreis“) oder nach WHO klassifiziert waren, an das Klassifikationssystem nach Gleason adaptiert, siehe Tab. 1. Hierbei wurde jeweils der schlechtere GS vergeben, falls zwei zur Auswahl standen (z.B. GS 6 für G IIa). Diese Möglichkeit der Umrechnung wurde von Helpap selbst erarbeitet [21].

Gleason Score	Pathol.-urol. AK	Mostofi/WHO
2	G Ia	G 1
3,4	G Ib	
5,6	G IIa	G 2
7	G IIb	G 3
8,9	G IIIa	
10	G IIIb	

Tabelle 1: Äquivalenzen zwischen den Gradingssystemen (nach Helpap, B., 1998). Pathol.-urol.AK: pathologisch-urologischer Arbeitskreis, entspricht der Helpap-Klassifikation. WHO: World Health Organisation.

Zu 5.: Die Lagerung der Patienten zur Bestrahlungsvorbereitung und während der gesamten Therapie war für beide untersuchten Behandlungsgruppen identisch. Zum Jahr 2000 erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie der Charité allerdings eine Umstellung der Lagerung der Patienten zur Bestrahlung, daher keine Berücksichtigung von Patienten, die vor 2000 therapiert wurden (siehe auch

detaillierte Beschreibung der Lagerung unter 3.1.2.1)

Patienten, welche die Therapie abbrachen oder die eine zusätzliche Behandlung erhielten, wie Afterloading, Hyperthermie oder Thermo-Seeds-Implantation, wurden für die Analyse nicht berücksichtigt.

Einer der IMRT-Patienten präsentierte sich mit einem T4-Tumor mit Infiltration der Blase. In dieser Situation ist eine Strahlentherapie jeglicher Art als rein palliativ anzusehen, sodass die Werte dieses Patienten nicht in die statistische Analyse eingeschlossen wurden, er wird als statistisch „fehlend“ betrachtet. Seine Kasuistik wird gesondert beschrieben (Kap. 4.6). Der Matchingpartner dieses Patienten hatte einen T3b-Tumor. Da in diesem Fall eine kurative Behandlung als Therapiestandard angesehen wird, wurden seine Daten verarbeitet.

3.2.2 Datenanalyse

Alle relevanten Basisdaten dieser insgesamt 188 Patienten wurden durch Bearbeitung der Patientenakten erfasst. Da bei allen Patienten eine engmaschige Nachsorge durchgeführt wird, umfassen diese neben der Patientenanamnese und Vorbefunden, insbesondere histopathologischen Befunden, auch Relevantes aus dem Bestrahlungszeitraum, sowie Follow-Up-Daten.

Fehlende Daten wurden telefonisch oder per post vom Patienten bzw. dem behandelnden Urologen eingeholt.

Als relevant erachtet wurden neben dem Alter, Bestrahlungszeitraum, Tumorstadium und Tumorgrading, initialem PSA-Wert und PSA-Verlauf nach Bestrahlung insbesondere die Akut- und Spättoxizität der Bestrahlung.

Als Akuttoxizität werden gemäß Definition [³⁸] alle Nebenwirkungen bezeichnet, die während der Strahlenbehandlung auftreten und innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn wieder abklingen. Demgegenüber beschreibt die Spättoxizität jene Nebenwirkungen, die später als 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten.

Die Dokumentation der Toxizität erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte standardisiert prospektiv anhand der CTC: Common Toxicity Criteria, Version 2.0. Diese wurden 2003 aktualisiert (CTCAE v3.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0), die für unsere

Studie relevanten Punkte sind allerdings von keiner Änderung betroffen. Daher gibt es keine Unstimmigkeiten beim Vergleich älterer und neuerer Daten. [36, 37]. Die Erfassung der Toxizität erfolgt einmal prä-radiotherapeutisch, sowie während Bestrahlung einmal wöchentlich. Weiterhin erfolgt nach Bestrahlung ein Follow-Up: nach drei Monaten, nach einem Jahr und danach jährlich.

3.2.3 Fragebogen

Um einen Überblick über den aktuellen Status des Befindens aller Patienten zu gewinnen, wurde, in Anlehnung an standardisierte Fragebögen zu strahlenbedingter Toxizität, ein Fragebogen erarbeitet und an die Patienten versandt.

Die Patienten wurden unter anderem aufgefordert, ihren Urologen zu konsultieren bezüglich des aktuellen sowie vorhergehender, möglicherweise noch nicht in der Charité erfasster PSA-Werte. Ausserdem wurde nach der aktuellen medikamentösen Therapie, weiteren Erkrankungen und eventuell stattgehabter ärztlicher Behandlung gefragt. Um den aktuellen Status eventuell noch bestehender Bestrahlungsnebenwirkungen (im Sinne der Spättoxizität) zu erhalten, wurden die einzelnen Toxizitätsparameter im Multiple-Choice-Verfahren abgefragt. Hierbei entsprach Antwort „Nein“ jeweils CTCAE v3.0-Grad 0, unter „Ja“ wurde differenziert nach der Ausprägung des Symptoms gefragt, entsprechend der Common Terminology Criteria.

Zum Beispiel:

9.: *Hatten Sie Blut im Urin?*

Ja / Nein *wenn Ja:*

- 1) *minimale Blutung, Behandlung nicht erforderlich*
- 2) *stärkere Blutung, ärztliche Behandlung erforderlich*
- 3) *sehr starke Blutung, operative Therapie oder Transfusion erforderlich*

Abschliessend wurden den Patienten die Fragen gestellt, ob sie sich ein weiteres Mal für die gewählte Therapie entschieden und ob sie sie weiterempfehlen würden.

Fehlende Informationen wurden telefonisch oder postal eingeholt. Insgesamt konnte hierdurch ein Rücklauf von 92,5% erzielt werden.

Bei ausgeprägten Krankheitserscheinungen wurde Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gehalten, um zwischen bestrahlungs- und anderweitig bedingter Morbidität differenzieren zu können.

Da sich der Zeitraum des Fragebogenrücklaufs und der Nachforschungen über ca. drei Monate erstreckte, wurde ein Datum innerhalb dieses Zeitrahmens gewählt, das als der letzte Nachsorgetermin für alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten, definiert wurde. Für die Patienten, die nicht antworteten, nicht erreichbar oder verstorben waren, wurde der letzte stattgehabte Nachsorgetermin in der Sprechstunde der Klinik für Strahlentherapie der Charité verwendet.

Siehe auch: vollständiger Fragebogen im Anhang

3.3 Systematische Literaturanalyse

In einer systematischen Literaturanalyse aus dem Zeitraum von 1990 bis 2006 wurden die relevanten Publikationen über Bestrahlung von Prostatakrebs hinsichtlich Dosisescalation, Toxizität, Technik jeweils bei 3D-CRT und IMRT untersucht. Als Datenquellen wurden die folgenden elektronischen Datenbanken untersucht: PubMed: Medline und PreMedLine (National Institute of Health, USA), Medizinische Datenbanken im Internet: ScienceDirect, SpringerLink, UpToDate. Desweiteren erfolgte eine umfangreiche Internet-Suche, um eventuell vorhandene Texte nicht zu übersehen.

Die verwendeten Suchwörter waren: prostate, cancer, dose, dose escalation, toxicity, acute, late, 3d crt, imrt, technique, radiotherapy.

Zusätzlich wurden sehr fokussiert die gängigen englisch- und deutschsprachigen Fachzeitschriften im Sinne einer Handsuche durchsucht.

3.4 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Analyse von Akut- und Spättoxizität nach dosisesskalierter Radiotherapie des Prostatakarzinoms in IMRT- bzw. 3D-CRT-Technik. Die prospektive Erfassung der Toxizitätsdaten, Rezidivraten und Überlebensdaten wurde durch die wöchentliche Dokumentation während Bestrahlung bzw. das engmaschige Nachsorgeprogramm nach Bestrahlung sichergestellt. Die Erhebung aktueller Daten erfolgte durch Fragebogenversendung und telefonische Kontaktaufnahme. Die technischen Komponenten zur Bestrahlung wurden dem jeweiligen Stand der Weiterentwicklungen entsprechend ständig optimiert.

3.5 Statistik

Die Statistik wurde mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité Berlin, Campus Mitte (Direktor bis 2005: Prof. Dr. Wernicke, seit 2006: Prof. Dr. Martus) durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten zum größten Teil mit SPSS® für Windows Version 13.0 (SPSS Inc.). Die Berechnung des exakten McNemar-Tests wurde mit dem Statistikprogramm StatXact® Version 4.0.1 (Cytel Software Corp.). Die nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten wurde mit SAS® Release 8.02 (SAS Institute Inc.) und dem SAS-IML Macro LD_F2 von Prof. E. Brunner, Univ. Göttingen, ausgeführt.

Die Tests für die Matched-Pair-Analyse wurden mit Tests für abhängige Stichproben durchgeführt. Die IMRT-Patienten und 3D-CRT-Patienten werden deshalb als abhängig betrachtet, weil sie über die beschriebenen Parameter miteinander „gematcht“ worden sind. In Abhängigkeit vom Datentyp waren dies der Wilcoxon-Test [³⁹] (metrische Daten) oder der McNemar-Test (dichotome bzw. kategoriale Daten).

Auch der Vergleich eines Merkmals zu verschiedenen Zeitpunkten (prä-radiotherapeutisch zu Spätverlauf) erfolgte anhand des McNemar-Tests für abhängige Stichproben. Abhängig, weil es sich um ein Merkmal bei einem Patienten, nur zu verschiedenen Zeitpunkten handelt.

Um der Entstehung zufällig auftretender Signifikanzen entgegenzuwirken, wurde

die Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt.

Mit der nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten können Unterschiede im Zeitverlauf der Daten beider Gruppen (nicht einzeln für jede Gruppe), Unterschiede zwischen den Gruppen sowie Wechselwirkungen von Gruppen und Zeitverlauf nachgewiesen werden. Dieses Verfahren berücksichtigt nicht nur zwei Zeitpunkte (wie der Wilcoxon- bzw. der McNemar-Test), um Unterschiede im Zeitverlauf nachzuweisen, sondern sämtliche Zeitpunkte. Ebenso wird beim Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen nicht nur zu einem Zeitpunkt getestet, sondern über den gesamten Zeitverlauf.

Für den Wilcoxon-Test und den McNemar-Test wurden exakte Methoden verwendet. Bei allen Tests wurden signifikante Unterschiede für einen p-Wert <0.05 festgelegt.

Die grafische Darstellung erfolgte unter anderem anhand von Box-Plots [40]. Der Begriff Box-Plot bezeichnet eine Ordnungsstatistik, bei der die Daten der Größe nach geordnet sind. Der Median teilt die geordnete Reihe in zwei gleich große Teile. Er ist ein Maß für die Lage des Zentrums der Häufigkeitsverteilung für ordinale Merkmale. Gegenüber Ausreißern ist er resistent. Die Quartile geben an, wieviel Prozent der Werte unter- oder oberhalb der gewählten Position liegen. So liegen unterhalb des oberen Quartils Q_0 75% und oberhalb 25% aller Werte.

In der Gruppe der IMRT-Patienten wird ein Patient nicht in die Analyse miteinbezogen, er wird als *fehlend* betrachtet. Seine Kasuistik wird aufgrund der besonderen Risikokonstellation (T4-Patient, palliativer Ansatz der Radiatio) gesondert beschrieben. Da für 6 IMRT-Patienten eine Paarbildung nicht möglich war, werden in der Gruppe der 3D-CRT-Patienten diese 6 Patienten als *fehlend* betrachtet. Die Prozentangaben beziehen sich daher in beiden Gruppen auf 97 Patienten

3.6 Software

Die Selektion der Matching-Patienten erfolgte aus dem Epikrisen-Archiv im Intranet der Klinik für Strahlentherapie des CCM. Als Datenbank für die erhobenen Daten aus den Patientenakten und den beantworteten Fragebögen wurde Excel (Microsoft®) verwendet. Zur Verwaltung der Literatur diente EndNote® für Windows, Version 7.0. Zur Software für die statistischen Berechnungen siehe Kapitel 3.5. Da die Arbeit als „Digitale Dissertation“, einem Projekt der Humboldt Universität Berlin verfasst wurde, wurde die entsprechende Formatvorlage „dissertation-97“ in Word (Microsoft®) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Im Zeitraum ab der klinischen Implementierung der IMRT an der Charité im April 2000 bis Ende November 2003 wurden in der Klinik für Strahlentherapie 97 Patienten wegen Prostatakarzinom in IMRT-Technik bestrahlt (im Folgenden als IMRT-Patienten bezeichnet).

Diesen Patienten konnten durch Matching 91 Patienten zugeordnet werden, die in 3D-konformaler Technik bestrahlt wurden (im Folgenden als 3D-CRT-Patienten bezeichnet). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Merkmalen der beiden Gruppen.

Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten beträgt 188. Die mittlere Follow-Up-Zeit beträgt 19,9 bzw. 19,1 Monate, mit einem Spektrum von 2 bis 45 bzw. 4 bis 54 Monaten.

4.1.1 Altersverteilung

Das Alter bei Bestrahlungsbeginn betrug für die IMRT-Patienten im Median 65,511 Jahre, für die 3D-CRT-Patienten 67,644 Jahre. Das Altersspektrum lag zwischen 44,6 und 78,9 Jahren, bzw. zwischen 46,5 und 77,6 Jahren mit einer Spannweite von 24,3 bzw. 31,1 Jahren. Der Mittelwert des Alters bei Bestrahlungsbeginn beträgt bei den IMRT-Patienten 65,556 Jahre und bei den 3D-CRT-Patienten 67,035 Jahre. Siehe auch Abbildung 4.

Das aktuelle Alter der IMRT-Patienten beträgt im Median 68,713 Jahre. Es liegt zwischen 48,1 und 82,0 Jahren mit einem Mittelwert von 68,569 Jahren.

Bei den 3D-CRT-Patienten beträgt das aktuelle Alter im Median 70,467 Jahre und liegt zwischen 49,2 Jahren und 81,8 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 70,113 Jahren.

Die statistische Berechnung ergibt einen signifikanten Unterschied des Alters zwischen den Patienten und den Matches: $p=0,001$.

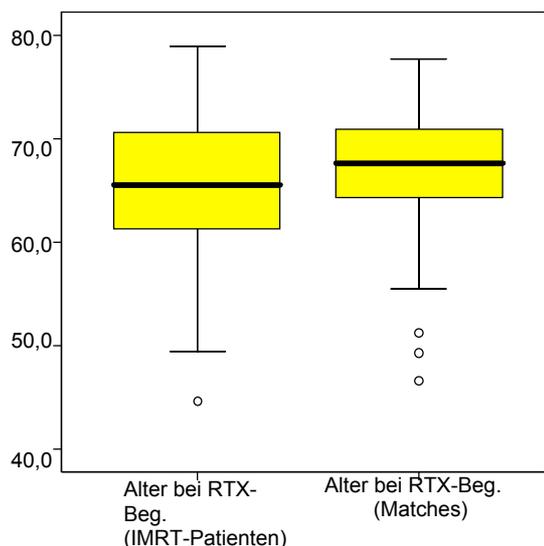


Abbildung 5: Boxplot des Alters vor Beginn der Strahlentherapie für beide Patientengruppen. RTX = Strahlentherapie; Beg. = Beginn.

4.1.2 Verteilung der Risikoparameter

4.1.2.1 Risikogruppen

Die Patienten wurden, wie beschrieben, in Risikogruppen eingeteilt, die den initialen PSA-Wert, den Gleason Score und das klinische Tumorstadium nach AJCC berücksichtigen.

Risiko (%)	IMRT-Patienten	3D-CRT-Patienten	p-Wert
low risk	36 (37,1%)	36 (37,1%)	} p= 0,1447
intermediate risk	43 (44,8%)	43 (44,3%)	
high risk	17 (19,6%)	12 (12,4%)	

Tabelle 2: Einteilung in Risikogruppen. Prozentangaben in Klammern.

4.1.2.2 Tumorstadium

	IMRT-Patienten	3D-CRT-Patienten
T-Stadium (AJCC 2002)		
T1b	1 (1,0%)	2 (2,1%)
T1c	38 (39,2%)	36 (37,1%)
T2a	27 (27,8%)	26 (26,8%)
T2b	17 (17,5%)	15 (14,5%)
T2c	2 (2,1%)	4 (4,1%)
T3a	11 (11,3%)	7 (7,2%)
T3b	0	1 (1,0%)

Tabelle 3: klinisches Tumorstadium nach AJCC 2002. AJCC = American Joint Committee on Cancer.

Auf Basis der drei Bereiche des Tumorstadiums zur Risikoeinteilung bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen: $p = 0,5$.

4.1.2.3 Initialer PSA-Wert

Der initiale Serum-PSA-Wert lag bei den IMRT-Patienten zwischen 0,9 ng/ml und 43,9 ng/ml mit einem Mittelwert von 8,915 ng/ml. Bei den 3D-CRT-Patienten lag er zwischen 0,3 ng/ml und 109 ng/ml mit einem Mittelwert von 9,765 ng/ml. Auf Basis der drei Bereiche für den PSA-Wert bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: $p= 1,000$. Siehe Tabelle 4.

	IMRT-Patienten	3D-CRT-Patienten
PSA initial		
< 10 ng/ml	68 (70,1%)	62 (63,9%)
> 9,9 < 20 ng/ml	24 (24,7%)	25 (25,8%)
>19,90 ng/ml	4 (4,1%)	4 (4,1%)
Mittelwert	8,915	9,765
Median	22,4	54,75
Minimum	0,9	0,3
Maximum	43,9	109,0
Spannweite	43,0	108,7
Standardabweichung	7,0400	11,8831

Tabelle 4: initialer PSA-Wert in beiden Patientengruppen

4.1.2.4 Gleason Score

	IMRT-Patienten	3D-CRT-Patienten
Summe Gleason Score		
2-6	72 (74,2%)	72 (74,2%)
7	19 (19,6%)	14 (14,4%)
8-10	5 (5,2%)	5 (5,2%)

Tabelle 5: Gleason Score, Verteilung in beiden Patientengruppen

Auf Basis der drei Bereiche für den Gleason Score bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen IMRT-Patienten und 3D-CRT-Patienten. $p=1,000$.

4.1.3 Radiatio

In Tabelle 6 ist dargestellt, wieviele Patienten mit der jeweiligen Strahlendosis bestrahlt wurden.

<u>IMRT</u>		<u>3D-CRT</u>	
Dosis	Patienten	Dosis	Patienten
≤ 78 Gy	36	$\leq 70,2$ Gy	36
80-82 Gy	60	72-73,8 Gy	55

Tabelle 6: Bestrahlungsdosis (Gy) je Anzahl Patienten. Gy = Gray.

4.1.4 Follow-Up

Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt bei den IMRT-Patienten 19,9 Monate und bei den 3D-CRT-Patienten 19,1 Monate, siehe auch Tabelle 7. Der Zeitpunkt des aktuellsten Follow-Up wurde als Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens definiert. Insgesamt konnte dies für 92,5 % aller Patienten realisiert werden. Bezogen auf die IMRT-Patienten sind das 95,9 %, für die 3D-CRT-Patienten 89 %.

Drei 3D-CRT-Patienten waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung bereits verstorben, ein aktuelles Follow-Up daher nicht realisierbar. Für die Patienten, die den Fragebogen nicht beantworteten, wurde das Datum der letzten durchgeführten Nachsorgeuntersuchung als Zeitpunkt des aktuellsten Follow-Up definiert.

	IMRT-Patienten	3D-CRT-Patienten
Follow-Up-Zeit (Monate)		
Mittelwert	19,947	19,131
Median	18,444	16,175
Minimum	2,0	4,5
Maximum	45,7	54,7
Spannweite	43,7	50,1
Standardabweichung	11,5835	13,0200

Tabelle 7: Follow-Up-Zeit in Monaten

4.2 Toxizität

4.2.1 Urogenitale Toxizität

Es bestehen für urogenitale Toxizität keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, ausser bei akuter Dysurie, die häufiger bei IMRT-Bestrahlung auftrat. Es handelt sich dabei um Grad-1/ Grad-2-Nebenwirkungen.

Es wurden keine Grad-4- oder Grad-5-Nebenwirkungen beobachtet.

Grad-3-Nebenwirkungen traten im Akutverlauf lediglich 4 mal auf, im Spätverlauf gibt es insgesamt 5 Ereignisse von Grad-3-Nebenwirkungen.

Eine detaillierte Darstellung der Toxizität folgt in Tabelle 8 und Tabelle 9.

In Tabelle 8, Urogenitale Toxizität, wurde die Häufigkeit der Ereignisse urogenitaler Nebenwirkungen insgesamt betrachtet. Dies erklärt die ungewöhnlichen Prozentwerte (Patientenanzahl: 97. Anzahl der betrachteten Parameter: 6, also insgesamt 582 mögliche Ereignisse, bei 137 Ereignissen urogenitaler Akutnebenwirkungen ersten Grades ergeben sich also $137 / 582 = 23,5395\%$ urogenitale Akutnebenwirkungen ersten Grades).

In der zweiten Tabelle (Tab. 9) sind die einzelnen Toxizitätsparameter aufgeschlüsselt dargestellt.

GRAD	AKUT-TOXIZITÄT (%)			SPÄT-TOXIZITÄT (%)		
	1	2	3	1	2	3
UG - TOXIZITÄT						
IMRT-Patienten	23,54	4,64	0,34	11,86	2,23	0,34
3D-CRT-Patienten	21,31	5,61	0,34	12,02	3,44	0,52

Tabelle 8: Anteil der Patienten beider Gruppen, die urogenitale Toxizität zeigten. UG-Tox = Urogenitale Toxizität.

GRAD	AKUT-TOXIZITÄT (%)			SPÄT-TOXIZITÄT (%)		
	1	2	3	1	2	3
BLASENSPASMEN						
IMRT-Patienten	7(7,2)	0	0	1(1,0)	2(2,1)	0
3D-CRT-Patienten	5(5,2)	0	0	2(2,1)	2(2,1)	0
p-Wert	p=0,7539			p=1,000		
HÄMATURIE						
IMRT-Patienten	3(3,1)	0	0	5(5,2)	1(1,0)	0
3D-CRT-Patienten	1(1,0)	1(1,0)	0	6(6,2)	1(1,0)	0
p-Wert	p=1,0000			p=0,8086		
INKONTINENZ						
IMRT-Patienten	10(10,3)	0	0	14(14,4)	1(1,0)	1(1,0)
3D-CRT-Patienten	3(3,1)	0	0	13(13,4)	2(2,1)	0
p-Wert	p=0,0923			p=1,0000		
MIKTIONSFREQUENZ						
IMRT-Patienten	31(32,0)	9(9,3)	2(2,1)	19(19,6)	4(4,1)	1(1,0)
3D-CRT-Patienten	40(41,2)	11(11,3)	1(1,0)	18(18,6)	8(8,2)	1(1,0)
p-Wert	p=0,468			p=0,5139		
NYKTURIE						
IMRT-Patienten	44(45,4)	7(7,2)	0	19(19,6)	2(2,1)	0
3D-CRT-Patienten	40(41,2)	6(5,2)	1(1,0)	18(18,6)	5(5,2)	1(1,0)
p-Wert	p=0,8160			p=0,3533		
DYSURIE						
IMRT-Patienten	42(43,3)	11(11,3)	0	11(11,3)	3(3,1)	0
3D-CRT-Patienten	35(26,1)	3(3,1)	0	13(13,4)	2(2,1)	1(1,0)
p-Wert	p=0,0450			p=0,7313		

Tabelle 9: Ausprägung der Toxizität in beiden Gruppen. Gradeinteilung nach CTCAE v3.0.

Die Spättoxizitätswerte wurden jeweils in Relation gesetzt zu den Ausgangswerten vor Bestrahlung. Bei einem mittleren Follow-Up von ca. 20 Monaten fielen in der IMRT-Gruppe nur Blasenspasmen und Dysurie auf Ausgangsniveau ab, in der 3D-CRT-Gruppe nur Blasenspasmen. Alle anderen Parameter waren noch signifikant stärker ausgeprägt als vor Bestrahlung, siehe Tabelle 10.

	vor RTX vs. Spät-Tox	
	IMRT-Pat.	3D-CRT-Pat.
UROGENITAL		
Blasenspasmen	p= n.s.	p= n.s.
Hämaturie	p= 0,0313	p= 0,0156
Inkontinenz	p= 0,0057	p= 0,0001
Miktionsfrequenz	p< 0,0001	p< 0,0001
Nykturie	p= 0,0007	p< 0,0001
Dysurie	p= n.s.	p< 0,0001

Tabelle 10: Vergleich der Spättoxizität mit ev. vor Bestrahlung bestehenden urogenitalen Beschwerden. n.s. = nicht signifikant.

4.2.2 Gastrointestinale Toxizität

Es bestehen keine signifikanten gastrointestinalen Toxizitäts-Unterschiede zwischen IMRT- bzw. 3D-konformal bestrahlten Patienten.

Es traten nur vereinzelt Grad-3-Nebenwirkungen (insgesamt 4 Ereignisse) und keinerlei Grad-4-Nebenwirkungen auf.

Auch für die gastrointestinale Toxizität folgt zuerst eine Tabelle, die die Gesamthäufigkeit der Ereignisse betrachtet (daher ungewöhnliche Prozentwerte), gefolgt von der Tabelle, die die einzelnen Toxizitätsparameter aufschlüsselt (jeweils der Patientenanzahl entsprechende Ereignisse).

GRAD	AKUT-TOXIZITÄT (%)			SPÄT-TOXIZITÄT (%)		
	1	2	3	1	2	3
GI – TOXIZITÄT						
IMRT-Patienten	15,12	1,03	0,17	13,06	2,41	0,52
3D-CRT-Patienten	12,2	1,37	0	11,68	1,37	0,52

Tabelle 11: Anteil der Patienten beider Gruppen, die gastrointestinale Toxizität zeigten. Gradeinteilung nach CTCAE v3.0. GI-Toxizität = Gastrointestinale Toxizität.

GRAD	AKUT-TOXIZITÄT (%)			SPÄT-TOXIZITÄT (%)		
	1	2	3	1	2	3
DIARRHOE						
IMRT-Patienten	34(35,1)	2(2,1)	1(1,0)	21(21,6)	1(1,0)	0
3D-CRT-Pat.	21(21,6)	4(4,1)	0	16(16,5)	1(1,0)	0
p-Wert	p=0,3162			p=0,5131		
REKTALE BLUTUNG						
IMRT-Patienten	13(13,4)	1(1,0)	0	19(19,6)	3(3,1)	0
3D-CRT-Pat.	13(13,4)	2(2,1)	0	13(13,4)	2(2,1)	0
p-Wert	p=0,6917			p=0,2932		
REKTALE SCHMERZEN						
IMRT-Patienten	26(26,8)	3(3,1)	0	10(10,3)	3(3,1)	2(2,1)
3D-CRT-Pat.	22(22,7)	1(1,0)	0	12(12,4)	1(1,0)	1(1,0)
p-Wert	p=0,3382			p=0,6947		
INKONTINENZ STUHL						
IMRT-Patienten	3(3,1)	0	0	11(11,3)	2(2,1)	0
3D-CRT-Pat.	4(4,1)	1(1,0)	0	8(8,2)	1(1,0)	0
p-Wert	p=0,3594			p=0,5760		
OBSTIPATION						
IMRT-Patienten	12(12,4)	0	0	5(5,2)	2(2,1)	0
3D-CRT-Pat.	10(10,3)	0	0	13(13,4)	1(1,0)	1(1,0)
p-Wert	p=0,8318			p=0,1228		
ABDOMINALKRÄMPFE						
IMRT-Patienten	0	0	0	10(10,3)	3(3,1)	1(1,0)
3D-CRT-Pat.	1(1,0)	0	0	6(6,2)	2(2,1)	1(1,0)
p-Wert	p=0,5310			p=0,5450		

Tabelle 12: Ausprägung der Toxizität in beiden Gruppen, unterteilt nach den einzelnen Parametern. Gradeinteilung nach CTCAE v3.0.

Auch für die gastrointestinale Toxizität wurde ein Vergleich der Therapienebenwirkungen mit Beschwerden vor Bestrahlungsbeginn durchgeführt. Bei einem mittleren Follow-Up von ca. 20 Monaten fiel lediglich die Ausprägung der Obstipation bei den IMRT-Patienten auf Ausgangsniveau ab. Alle anderen Parameter waren auch im Spätverlauf noch signifikant stärker ausgeprägt, als vor Bestrahlung, siehe Tabelle 13.

	vor RTX vs. Spät-Tox	
	IMRT-Pat.	3D-CRT-Pat.
GASTROINTESTINAL		
Diarrhoe	p< 0,0001	p< 0,0001
Rektale Blutung	p< 0,0001	p= 0,0001
Rektalschmerz	p= 0,0013	p= 0,0001
Inkontinenz Stuhl	p= 0,0002	p= 0,0078
Obstipation	p= n.s.	p= 0,0029
Abdominalkrämpfe	p= 0,0001	p= 0,0156

Tabelle 13: Vergleich der Spättoxizität mit ev. vor Bestrahlung bestehenden gastrointestinalen Beschwerden. n.s. = nicht signifikant.

4.2.3 Sexualfunktion

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung von erektiler Impotenz und Libidoverlust durch Bestrahlung zwischen den beiden Gruppen. Grad-3-Nebenwirkungen für erektile Impotenz wurden in bis zu 14% der Fälle beobachtet, siehe Tabelle 14.

GRAD	AKUT-TOXIZITÄT (%)			SPÄT-TOXIZITÄT (%)		
	1	2	3	1	2	3
EREKTILE IMPOTENZ						
IMRT-Patienten	13(13,4)	21(21,6)	14(14,4)	41(43,3)	21(21,6)	13(13,4)
3D-CRT-Patienten	13(13,4)	25(25,8)	12(12,4)	31(32,0)	23(23,7)	12(12,4)
p-Wert	p=0,8441			p=0,6202		
LIBIDOVERLUST						
IMRT-Patienten	16(16,5)	21(21,7)		34(35,1)	11(11,3)	
3D-CRT-Patienten	14(14,4)	20(20,6)		33(34,0)	16(16,5)	
p-Wert	p=1,0000			p=0,2576		

Tabelle 14: Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion. Gradeinteilung nach CTCAE v3.0.

Nur bei den IMRT-bestrahlten Patienten bestand im Vergleich zu prätherapeutischen Werten signifikant eine eingeschränkte erektile Potenz. Bei 3D-konformal bestrahlten Patienten konnte dies nicht beobachtet werden. Für beide Gruppen konnte keine signifikante Differenz zwischen den Libidoverlust-Werten im Spätverlauf und den prätherapeutischen Werten festgestellt werden.

	vor RTX vs. Spät-Tox	
	IMRT-Pat.	3D-CRT-Pat.
SEXUALFUNKTION		
Erektile Impotenz	p= 0,0080	p= n.s.
Libido	p= n.s.	p= n.s.

Tabelle 15: Vergleich der Spättoxizität mit ev. präradiotherapeutisch bestehenden Einschränkungen der Sexualfunktion. n.s. = nicht signifikant.

4.3 Rezidive

4.3.1 PSA – Rezidive

	IMRT-Pat.	3D-CRT-Pat.
PSA - Rezidive		
ASTRO-Definition	2 (2,1%)	0
Nadir +2 -Definition	4 (4,1%)	2 (2,1%)

Tabelle 16: Anzahl der PSA-Rezidive nach ASTRO-Definition bzw. nach Phoenix (Nadir +2 ng/ml) –Definition. Prozentwerte in Klammern.

Das PSA-Rezidiv-freie Überleben beträgt für die IMRT-Patienten mit hohem, mittlerem, bzw. geringem Risiko nach ASTRO-Definition 97,9%, 100% bzw. 100%. Nach Phoenix-Definition 97,9%, 99,0% bzw. 99,0%.

Für die 3D-CRT-Patienten sind dies 100% für alle Risikogruppen nach ASTRO-Definition und nach Phoenix-Definition 99,0%, 99,0% bzw. 100%.

4.3.2 Makroskopische Rezidive

Es ist ein Fall von Metastasierung nachgewiesen worden, bei einem weiteren Patienten besteht Verdacht auf Metastasierung. Bei beiden Patienten handelt es sich um Hochrisikopatienten, die in IMRT- Technik bestrahlt wurden.

4.4 Feedback

Zur Beurteilung der Therapiequalität aus Sicht der Patienten wurden diese aufgefordert, sich zu äußern, ob sie sich für die gewählte Therapieform noch einmal entschieden, und ob sie diese weiterempfehlen könnten. Es äußerten sich hierzu 89 der 97 IMRT-Patienten und 79 der 91 3D-CRT-Patienten. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung, seitens der beiden Gruppen.

Von den IMRT-Patienten würden sich 86 von 89 Patienten (96,6 %) nocheinmal für die gewählte Therapie entscheiden. Von den 3D-konformal bestrahlten Patienten würden 72 von 79 (91,1%) die Therapie wieder wählen. Der p-Wert beträgt 0,2891.

87 der 89 IMRT-Patienten (97,8%) und 75 der 79 3D-CRT-Patienten (94,9%) würden die Therapie weiterempfehlen. Der p-Wert beträgt 1,0000.

4.5 Überleben

In der IMRT-Gruppe war bei einem Follow Up zwischen 2 und 45 Monaten zum Zeitpunkt der Versendung des Fragebogens kein Patient verstorben. Auch für Patienten, die den Fragebogen letztlich nicht beantworteten, konnte ein Ableben durch telefonische Kontaktaufnahme ausgeschlossen werden.

In der Gruppe der 3D-konformal bestrahlten Patienten waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (Follow Up zwischen 4 und 54 Monaten) 3 Patienten (3,30 %) verstorben, bei 7 weiteren konnte keine Kontaktaufnahme realisiert werden, ein Ableben ist daher nicht auszuschliessen.

4.6 Analyseausschluss

Ein Patient aus der IMRT-Gruppe wurde nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen. Es ist der einzige Patient, bei dem die Bestrahlung unter palliativem Ansatz erfolgte. Es handelt sich um einen high risk Patienten: T4, N1, M0, GS 8, iPSA 11,6 ng/ml mit einem Tumor, der die Harnblase infiltrierte. Die Radiatio erfolgte Anfang 2001. Währenddessen traten lediglich Dysurie, Diarrhoe und Proktitis 1. Grades auf. Im Spätverlauf allerdings entwickelte er Blasenspasmen 4. Grades, die operativ behandelt wurden, Dysurie 4. Grades, durch Katheterisierung behandelt, Hämaturien, Rektalschmerzen und Obstipation 3. Grades. Weiterhin verifizierte sich ein erneuter PSA-Anstieg, der PSA-Wert liegt derzeit bei 27,6 ng/ml. Er weist disseminierte ossäre Metastasen auf. Seit 2003 wird er palliativ chemotherapiert und ausserdem hormontherapeutisch behandelt.

5 Diskussion

5.1 Dosisescalation

Die Beobachtung, dass eine Erhöhung der Dosis bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms zu einem positiven Therapieresultat führt (Dosis-Effekt-Relation), war Mitte der 90er Jahre Ausgangspunkt für eine kontinuierliche Dosisescalation. Sowohl die PSA – Rezidivrate, die klinische Rezidivrate, das metastasenfrem Überleben, als auch die Gesamtmortalitätsraten konnten verbessert werden. Am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, entstand hierzu eine der ersten wichtigen Arbeiten, die das Ergebnis nach Bestrahlung von 743 Patienten mit Prostatakarzinom betrachtete [41]. Mit der 3D-konformalen Bestrahlung schien ein Mittel gefunden, präzise die vorgesehene Dosis zu applizieren, ohne Risikoorgane übermäßig zu schädigen. Eine Dosisescalation von 64,8 Gy auf bis 81 Gy zeigte eine signifikante Verbesserung der biochemischen sowie biopsiekontrollierten Rezidivfreiheit, insbesondere in Patienten mit schlechter bzw. mittlerer Prognose. Verschiedene weitere Publikationen bestätigten den positiven Effekt der Dosisescalation: Lyons et al. [42] zeigten signifikant verbessertes biochemisches Outcome für alle Prognosegruppen durch Dosisescalation über 72 Gy. Pollack et al. [43] untersuchten in einer randomisierten Phase-III-Studie zum Thema Dosisescalation zwischen 1993 und 1998 die Effizienz der Bestrahlung mit 70 Gy bzw. 78 Gy. Bei einem medianen Follow-Up von 60 Monaten zeigte die Eskalation um 8 Gy eine hochsignifikante Verbesserung der Rückfallraten für Patienten mit mittlerem- und hohem Risikoprofil. Der konkomitante Anstieg der rektalen Toxizität wird betont. Im Stratum der Niedrigrisikopatienten konnte keine Verbesserung der Rezidivraten nachgewiesen werden. Die Autoren betonen, dass die dargelegten Ergebnisse als das untere Limit dessen, was durch Dosisescalation erreicht werden kann, zu interpretieren seien. Dies aufgrund der mittlerweile überholten Planungs- und Therapieapplikationsmethoden in einem Teil der untersuchten Fälle, verglichen mit modernen konformalen und intensitätsmodulierten Verfahren, welche beispielsweise der Organbewegung und Setup-Fehlern Rechnung tragen. Symon et al. [44] publizierten eine Studie zu 1473 3D-konformal bestrahlten Patienten verschiedenen Risikoprofils. Die Analyse der Rezidive (medianes Follow-Up 41,3 Monate) berücksichtigte verschiedene Definitionen des biochemischen Rezidivs,

sowie lokales Rezidiv, Metastasen, Hormontherapie nach Bestrahlung und Tod durch die Krankheit. Die Autoren schlussfolgern eine hochsignifikante Verringerung der Rezidivrate durch Dosisescalation, insbesondere in der Intermediate-Risk-Gruppe, in der jede Dosiserhöhung um 1 Gy eine Verringerung des Rezidivrisikos um 8% zeigte. Hanks et al. [45] untersuchten die biochemischen Kontrollraten durch Dosisescalation an verschiedenen Risikogruppen. Für vier der sechs Risikogruppen konnte zwischen 70 und 80 Gy ein steiler Gradient zwischen den biochemischen Kontrollraten nachgewiesen werden. Auch dieser Studie zufolge wird die Dosis-Effekt-Beziehung oberhalb von 70-72 Gy für Patienten der Niedrigrisikogruppe sehr flach. Die Autoren empfehlen die Erarbeitung von Schemata, anhand deren jeder Risikogruppe, basierend auf den gängigen Kriterien iPSA, Gleason Score, AJCC-Stadium, die jeweils wirksamste Dosis zugeordnet werden kann. Weiterhin beschrieben Hurwitz et al. [46], die eine retrospektive Analyse an Niedrigrisikopatienten durchführten, die verschiedene Bestrahlungsdosen erhielten, dass keine signifikante Verbesserung der biochemischen Rückfallraten durch höhere Dosen erzielt würde. Allerdings erhielt die Hochdosisgruppe lediglich zwischen 68 und 73 Gy, die Minimaldosen betragen <65 Gy. Tatsächlich zeigen weitere Dosisescalationsstudien verbesserte Kontrollraten, auch in Niedrigrisikokohorten: Kupelian et al. [47] verglichen verschiedene Therapiemethoden an Niedrigrisikopatienten, unter anderem Bestrahlung <72 Gy bzw. >72 Gy (Median 78 Gy), wobei die Bestrahlung <72 Gy als unabhängiger Rezidiv-Prädiktor identifiziert wurde. Das rezidivfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 51% respektive 81%, nach 7 Jahren 48% respektive 81%. In einer weiteren Studie untersuchten Kupelian et al. [48] die biochemischen Rezidivraten nach Dosisescalation, wiederum an Patienten niedrigen Risikos. Eine eindeutige Dosiseffektivität wurde beobachtet, die Autoren empfehlen daher die Dosisescalation auf über 74 Gy. Zietman et al. [49] kamen in einer randomisierten Studie an 393 Niedrigrisikopatienten, die 70,2 Gy bzw. 79,2 Gy erhielten, zu ähnlichen Ergebnissen: Das Risiko eines PSA-Rezidivs nach 5 Jahren konnte in der Hochdosisgruppe um 49% reduziert werden, die 5-Jahres-PSA-Rezidivfreiheit betrug 61,4% für die 70,2-Gy-Gruppe respektive 80,4% für die 79,2-Gy-Gruppe. Zelefsky et al. [50] zeigen in ihrer Studie aus dem Jahr 2001, in der 3D-konformale- und intensitätsmodulierte Bestrahlung verschiedener Dosis bezüglich Rückfallraten und Toxizität analysiert werden, ein verbessertes Ergebnis für alle

Prognosegruppen, mit der Bestrahlungsdosis als stärkstem positiv prädiktivem Faktor für die PSA-Rezidivfreiheit. Cheung et al. [51] beschreiben verbesserte biochemische Kontrolle durch Dosisescalation für die Low-Risk- und Intermediate-Risk-Gruppen. Für Patienten mit geringem Risiko scheint ihnen zufolge ein Plateau um 78 Gy zu existieren, oberhalb dessen keine weitere Verbesserung der Tumorkontrolle zu erwarten sei. In einer früheren Studie der gleichen Arbeitsgruppe [52] wurde die Wirksamkeit einer Dosisescalation in Patienten der Hochrisikogruppe, mit einem steilen Gradienten der Verlängerung der PSA-Rezidivfreiheit durch Dosiserhöhung oberhalb 78 Gy hervorgehoben. Fiveash et al. [53] führten an 180 Patienten, die wegen eines hochgradigen Adenokarzinoms (GS 8-10) am Fox Chase Cancer Center, an der University of Michigan bzw. der University of California, San Francisco, dosiseskaliert 3D-konformal bestrahlt wurden, eine retrospektive Analyse zur PSA-Rezidivfreiheit durch. Eine Dosisescalation über 70 Gy zeigte 5-Jahres-PSA-Rezidivfreiheit von 79,3% bei T1-T2-Patienten. Dies unterstreicht die Wirksamkeit in diesem Risikostratum. Jacob et al. [54] belegten 2004 anhand einer Studie an 835 Patienten, die ebenfalls am Fox Chase Center bestrahlt wurden, den Effekt der Dosisescalation auf Langzeitüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen. Diese Arbeit wurde 2005 [55] ergänzt durch eine Studie an Patienten mit >15%igem Risiko einer Lymphknotenbeteiligung. Die Bestrahlungsdosis stellte sich noch vor T-Stadium, Gleason Score und iPSA als signifikantester determinierender Faktor für ein verbessertes rezidivfreies Überleben heraus.

Der Nutzen der Dosisescalation, die Dosis-Effekt-Relation, kann als evidenzbasiert erachtet werden. Es stehen noch randomisierte Studien mit langem Follow-Up aus, die Aufschluss darüber geben, welche Strahlendosis für welchen Patienten (im Sinne seiner Risikokonstellation) für eine optimale Tumorkontrolle notwendig ist.

Dem aktuellen Stand der Erkenntnisse entsprechend erfolgt die Bestrahlung von Patienten an der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte, standardmäßig in 3D-konformaler Technik. Die jeweilige Dosis wird nach Risikostratifizierung anhand der Partin-Tabellen [25] verschrieben. Für die Patienten der vorliegenden Studie waren dies 66,6 Gy, 70,2 Gy, 72 Gy bzw. 73,8 Gy. Im Zuge der oben erwähnten Erkenntnisse, sowie der progredienten

technischen Weiterentwicklung der Linearbeschleuniger und der Planungssoftware ist die klinikinterne Leitlinie mittlerweile angepasst worden und sieht seit 2004 Minimaldosen von 70,2 Gy für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko vor. Bei hohem Risiko von Lymphknoten- bzw. Samenblasenbefall wird mit einer Dosis von 75,6 Gy bestrahlt.

Die Entwicklung der IMRT kann gleichsam als eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Bestrahlung betrachtet werden. Man verspricht sich durch die besondere softwaregestützte Planung sowie die hohe apparative Präzision (s.a. Kapitel 3.1.1 und 3.1.2) eine weiter verbesserte Konformalität und damit die Möglichkeit, die Dosisescalation fortzusetzen, ohne den Limits des Volumeneffektes (Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom bestrahlten Volumen, ausgeführt im Abschnitt zur Toxizität) zu begegnen. Brahme et al. [56] beschrieben 1982 das, was die konzeptionelle Entwicklung der IMRT bestimmen sollte: Ein rotierendes Bestrahlungsfeld mit modulierten Fluenzprofilen, das in einer kreisrunden Dosisverteilung mit Aussparung des zentralen Volumens resultierte (sog. „Donut“-Dosisverteilung). Die ersten Berichte der klinischen Implementierung von IMRT am Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York (MSKCC) stammen von Ling et al. [57] 1996 und Burman et al. [58] 1997. Seitdem steigt die Anzahl, mit IMRT behandelter Krebspatienten kontinuierlich an.

An der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte, in Berlin ist die IMRT zur Bestrahlung von Prostatakarzinomen im Jahr 1999 implementiert worden, unter Applikation eines strikten Qualitätssicherungsprotokolls, welches der hohen Präzision und Komplexität der Abläufe und Gerätschaften Rechnung tragen soll. (Die klinische und physikalische Qualitätssicherung, siehe auch Kapitel 3.1.2, wurden detailliert von Böhmer et al. [59] beschrieben.)

Die Bestrahlungsdosis wird nach Risikostratifizierung verschrieben und beträgt für die IMRT 76 Gy, 78 Gy, 80 Gy bzw. 82 Gy.

5.2 Toxizität

5.2.1 3D-konformale Bestrahlung

Die Entwicklung der 3D-konformalen Bestrahlungsplanung ermöglichte durch verbesserte bildgebende Verfahren und die Verwendung spezieller Algorithmen zur Dosiskalkulation die Generierung von Plänen, die die Strahlenapplikation auf das Tumorgewebe mit höherer Präzision erlaubten. Gleichzeitig wurde das Volumen des peritumoralen Gewebes, das der vollen Strahlendosis ausgesetzt wird, reduziert, wodurch die Toxizität abnahm. Im Zuge der fortschreitenden Dosisescalation präsentiert sich auch für diese Bestrahlungstechnik insbesondere die rektale Toxizität als limitierender Faktor.

Bei der Bewertung von Toxizitätsdaten werden insbesondere Nebenwirkungsraten dritten Grades und höher als gravierend betrachtet. Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades sind deshalb als nachrangig zu betrachten, weil diese keiner invasiven Therapie bedürfen, im Allgemeinen nur eine moderate Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens bedeuten und im Regelfall eine zufriedenstellende Regression der Symptomatik beobachtet wird

5.2.1.1 Literaturdaten

In der bereits angeführten randomisierten Studie des M.D. Anderson Cancer Center [43,60] wurden die Patienten mit 70 Gy bzw. 78 Gy bestrahlt, das mittlere Follow-Up betrug 40 bzw. 42 Monate (Minimum 24 Monate). Die Akuttoxizität zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das kalkulierte 5-Jahresrisiko, rektale Toxizität 2. Grades oder höher zu entwickeln betrug hingegen 14% respektive 21%. Dosis-Volumen-Histogramme bewiesen, dass die Ausprägung der rektalen Spättoxizität direkt vom bestrahlten Rektumvolumen abhing (signifikanter Anstieg von 13% auf 37%, wenn 25% des Rektums oder mehr eine Dosis oberhalb 70 Gy erhielten). Man spricht von einem „Volumeneffekt“ der Radiatio. Zelefsky et al. [50] zeigten bei Patienten, die 3D-konformal mit Standarddosen (bis 70,2 Gy) bestrahlt wurden, im 5-Jahres-Follow-Up 5% rektale Toxizität 2. Grades oder höher. Bei Dosiserhöhung auf 75,5 Gy mit derselben Technik stieg die rektale Komplikationsrate auf 14%. In einer Analyse von Lee et al. [61] an Patienten, die 71-76 Gy erhielten, bewirkte das Einfügen einer lateralen Blockade zur Schonung des Rektums während Applikation der

letzten 10 Gy eine Reduktion der rektalen Spättoxizität von 22% auf 7%. Kuban et al. [62] untersuchten die Langzeitergebnisse an 1087 Patienten (mittleres Follow-Up 65 Monate), die zwischen 64 und 78 Gy erhielten. Ein Teil dieser Kohorte (301 Patienten) wurde randomisiert zu 70 Gy bzw. 78 Gy. Die 5-Jahres-Morbidität war auch hier Dosis- und Volumenbezogen, mit einem Risiko, rektale Toxizität Grad 2-3 zu entwickeln, von 12% bzw. 26%. Allerdings konnte eine markante Reduktion dieses Risikos erzielt werden, wenn Dosis-Volumen-Restriktionen eingehalten wurden (wenn der Anteil des Rektums, der 70 Gy erhielt, unter 27% gehalten wurde). Peeters et al. [63] beobachteten in einer randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie an 669 Patienten, die 3D-konformal mit 68 bzw. 78 Gy bestrahlt wurden, keine signifikanten Unterschiede der Akuttoxizität. Signifikant stärker ausgeprägt war allerdings das Auftreten von rektalen Blutungen und Nykturie im Spätverlauf in der Hochdosisgruppe. 18 bzw. 5 Patienten, die mit 78 bzw. 68 Gy bestrahlt wurden, entwickelten rektale Blutungen, die durch Laserkoagulation oder Bluttransfusionen therapiert werden mussten. In einer weiteren Studie zeigten Koper et al. [64] dass die Wahrscheinlichkeit rektaler Blutungen von 10% auf 63% anstieg, wenn das bestrahlte Rektumvolumen bei 60 Gy von 25% auf 100% erhöht wurde. Michalski et al. [65] legten 2005 die Ergebnisse einer Phase I/II Dosiseskaltungsstudie vor. Die 225 T1-/T2-Patienten wurden stratifiziert anhand des Risikos des Samenblasenbefalls. Die Bestrahlung erfolgte in beiden Gruppen 3D-konformal mit Einzelfractionen zu 2,0 Gy bis 78 Gy, für die zweite Gruppe schloss das Planungszielvolumen bis 54 Gy die Samenblasen ein, die übrigen 24 Gy erfolgten als „Boost“, auf die Prostata alleine. Die Toxizitätsraten konnten durch die strenge Restriktion der Planungszielvolumina gering gehalten werden. Lediglich bei Testung gegen historische Daten (79,2 Gy in Einzelfractionen zu 1,8 Gy) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Bestrahlung mit 2 Gy-Einzelfractionen, rektale Toxizität zweiten Grades oder höher zu erfahren: 30% versus 13% für Gruppe 1 und 33% versus 9% für Gruppe 2.

5.2.1.2 Eigene Daten

Die Resultate der vorliegenden Studie bezüglich der Toxizität durch 3D-konformale Bestrahlung stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren. Ein direkter Vergleich ist jedoch nur unter Vorbehalt möglich, da zumeist erhebliche Inhomogenitäten in der Definition der Zielvolumina und der

Risikoorgane bestehen, aber auch die Dosisverschreibungen und -berechnungen Unterschiede aufweisen.

Anmerkung:

Es sei hier betont, dass Prozentwerte wie „21,3%“ oder „0,34%“ bei einer Patientenanzahl um 100 ungewöhnlich erscheinen können. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass die Anzahl an beobachteten Ereignissen in Relation zur Gesamtzahl möglicher Ereignisse gesetzt wird (z.B.: 97 Patienten, 6 Toxizitätsparameter, also 582 mögliche Ereignisse. Bei 124 tatsächlich beobachteten Ereignissen urogenitaler Akutnebenwirkungen ersten Grades ergeben sich also $124 / 582 = 21,3058 \%$ urogenitale Akutnebenwirkungen ersten Grades).

Bei einer Strahlendosis zwischen 66,6 Gy (lediglich 1 Patient) und 73,6 Gy zeigten 21,3%, 5,6% bzw. 0,34% der 3D-konformal bestrahlten Patienten **urogenitale Akutnebenwirkungen** 1., 2. bzw. 3.Grades. Bei den Grad-3-Nebenwirkungen handelte es sich um 1 Patienten mit pathologisch erhöhter Miktionsfrequenz und einen Patienten mit Nykturie 3. Grades, die medikamentös behandelt wurden. Es wurden keine Nebenwirkungen 4. oder 5. Grades beobachtet.

Für die **gastrointestinale Akut-Toxizität** sind die Ergebnisse ähnlich, die Nebenwirkungen 1. bzw. 2. Grades betragen 12,2% bzw. 1,4%. Keine Nebenwirkungen 3.,4. oder 5. Grades wurden beobachtet. Im Vergleich mit den Toxizitätswerten anderer Zentren sind dies gute Ergebnisse.

Von den 3D-CRT Patienten entwickelten 12%, 3,4% bzw. 0,5% **urogenitale Spätnebenwirkungen** 1., 2. bzw. 3. Grades. Alle Merkmale außer Blasenspasmen waren bei einem mittleren Follow-Up von 19 Monaten (4,5 bis 50 Monate) noch signifikant stärker ausgeprägt als eventuelle Beschwerden, die schon vor Bestrahlung bestanden. Bei den Grad-3-Nebenwirkungen handelte es sich um jeweils einen Fall von pathologisch erhöhter Miktionsfrequenz, Nykturie bzw. Dysurie. Der Patient mit Dysurie 3. Grades litt laut behandelndem Urologen gleichzeitig an einem Harnblasenadenom, das eine hochgradige urethrale Strikture bewirkte und eine Urethrotomie notwendig machte. Die zwei Fälle von Nykturie bzw. verstärktem Harndrang bedeuteten für die Patienten eine erhebliche Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens, ein Eingriff wurde jedoch nicht notwendig. Grad-4-, oder Grad-5-Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Gastrointestinale Spätnebenwirkungen 1., 2. oder 3. Grades zeigten sich in 11,7%, 1,4% bzw. 0,5% der Fälle. Sämtliche Symptome waren signifikant stärker ausgeprägt als Beschwerden, die eventuell schon vor Bestrahlung bestanden. Bei den Grad-3-Nebenwirkungen handelte es sich um einen Patienten mit rektalen Schmerzen und Abdominalkrämpfen 3. Grades (der bereits weiter oben erwähnt wurde wegen Grad-3-Dysurie und gleichzeitig bestehendem Harnblasen-/Harnröhrenleiden), und einem Patienten mit schwerwiegender Obstipation, die medikamentös therapiert werden musste. Es traten keine schwerwiegenderen Nebenwirkungen als Grad 3 auf, insbesondere waren rektale Blutungen im Spätverlauf mit lediglich zwei Grad-2-Ereignissen relativ selten. Somit sind auch diese Ergebnisse im Vergleich mit den Werten anderer Zentren als gut zu werten.

5.2.2 Intensitätsmodulierte Bestrahlung, IMRT

Die ersten Berichte zu Erfahrungen mit der intensitätsmodulierten Bestrahlung des Prostatakarzinoms sind vielversprechend. Eine steigende Anzahl an Publikationen belegt die Durchführbarkeit und die niedrige Akuttoxizität. Die ersten Studien mit längerem Follow-Up zeigen weisen auf eine gute Langzeitverträglichkeit und geringe Rezidivraten hin.

5.2.2.1 Literaturdaten

Zelevsky et al. [^{50,66}] publizierten ihre Erfahrungen mit IMRT an 772 Patienten, was der größten veröffentlichten Studienkohorte entspricht. Sie befanden die IMRT als durchführbar im klinischen Alltag und beschreiben PSA-Verläufe, die vergleichbar sind mit denen nach 3D konformaler Bestrahlung. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind akzeptabel und scheinen geringer ausgeprägt zu sein, als bei 3D-konformaler Bestrahlung gleicher Dosis. In einer weiteren Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe, die im Jahr 2006 erschien, werden diese Resultate mit einem längeren Follow-Up untermauert [⁶⁷]. Dieses betrug für die 561 im IMRT-Technik bestrahlten Patienten zwischen 5 und 9 Jahren (Median 7 Jahre). Für die Risikogruppen „gering“, „mittel“ bzw. „hoch“ betrugen die 8-Jahres-Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv (nach ASTRO-Definition) 89%, 78%

bzw. 67%. Die Spätkomplikationen sind mit 3 Fällen rektaler Blutungen dritten Grades (0,1%) und 18 Fällen urogenitaler Toxizität dritten Grades (3%) gering. Teh et al. [68] beschrieben die Akuttoxizität durch IMRT an 100 Patienten. Es zeigten sich keinerlei Grad 3 Nebenwirkungen, die Grad 1 und Grad 2-Nebenwirkungen waren akzeptabel (s. Tabelle 17). Allerdings entsprach die Strahlendosis mit im Mittel 75,8 Gy auf die Prostata lediglich einer moderaten Dosisescalation. De Meerleer et al. [69] analysierten die Akuttoxizität an 114 Patienten, die in IMRT-Technik zwischen 72 Gy und 78 Gy erhielten. Die Grad 1- und Grad 2-Nebenwirkungsraten ähneln denen anderer Autoren, hingegen war die Grad 3- gastrointestinale Toxizität mit 7% relativ häufig. Die Autoren begründen dies mit höheren tolerierten rektalen Strahlendosen sowie einer eigens modifizierten und häufigeren Toxizitätserfassung. Kupelian et al. [70,71] legten ihre Erfahrungen mit hypofraktionierter IMRT dar. Der Ansatz der Hypofraktionierung (weniger Fraktionen mit höherer Einzeldosis, daher geringere Gesamttherapiedauer) gründet in der Annahme der Autoren, dass Prostatagewebe ein geringes α/β -Verhältnis aufweist. Das α/β -Verhältnis des Prostatagewebes würde mit einem Wert zwischen 1,5 und 3 unterhalb dessen der umliegenden Organe liegen. Die Hypofraktionierung der Bestrahlung wäre daher unter Umständen mit einer geringeren Rate an Toxizität verbunden. Kupelian et al. behandelten Patienten mit 2,5 Gy pro Fraktion bis 70 Gy in IMRT-Technik, über einen Zeitraum von 5,5 Wochen. Wenn man ein α/β -Verhältnis von 1,5 annimmt, entspräche dies biologisch 80 Gy, in 2,0 Gy-Fractionen appliziert. Die Ergebnisse zeigen akzeptable Akut- und Spättoxizitätswerte. Die Patienten erfuhren keinerlei drittgradige Akutnebenwirkungen. Im Spätverlauf (Follow Up zwischen 3 und 75 Monaten, im Mittel 66 Monate) kam es in 1% bzw. 3% zu urogenitaler bzw. gastrointestinaler Toxizität dritten Grades. Damit ist die Nebenwirkungsrate vergleichbar mit jener durch standardfraktionierte IMRT, die Hypofraktionierung könnte sich damit in Zukunft als Behandlungsalternative erweisen. Randomisierte Studien, die dies beweisen könnten, fehlen derzeit noch, sodass die Normalfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy pro Fraktion) weiterhin als Standard gelten muss.

5.2.2.2 Eigene Daten

Die vorliegende Studie untersucht die Akut- und Spättoxizität an den ersten 97 an der Charité Campus Mitte IMRT-bestrahlten Patienten. Die Bestrahlung in IMRT-Technik ist zu einem Bestandteil der täglichen klinischen Routine geworden, wenn auch die Einhaltung des speziellen Qualitätssicherungsprotokolls einen logistischen und personellen Mehraufwand bedeutet.

Urogenitale Toxizität 1., 2., oder 3. Grades im Akutverlauf wurden in 23,5%, 4,6% bzw. 0,34% beobachtet. Bei den Grad-3-Nebenwirkungen handelt es sich um 2 Patienten, die durch die Bestrahlung eine Pollakisurie entwickelten und die eine temporäre Katheterisierung erforderlich machte. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Regression der Symptomatik.

Gastrointestinale Akuttoxizität 1., 2. bzw. 3. Grades wurde bei den IMRT-Patienten in 15,1%, 1% bzw. 0,2% beobachtet. Bei den Nebenwirkungen 3. Grades handelt es sich um einen Patienten, der eine ausgeprägte Diarrhoe unter Bestrahlung entwickelte, sich aber nach beendeter Therapie erholte. Diese Werte für Bestrahlungstoxizität sind demnach als vertretbar zu bewerten.

AKUT-Toxizität GRAD	UROGENITAL (%)			GASTROINTESTINAL (%)		
	1	2	3	1	2	3
De Meerleer et al. 2004 [69]	44	29	0	47	36	7
Teh et al. 2001 [68]	11	6	0	38	35	0
Kupelian et al. 2005 [71]	76	15	0	61	19	0
Zeleftsky et al. 2002 [66]	22	4	0	38	28	1
Vorliegende Studie	23,5	4,6	0,3	15,1	1	0,2

Tabelle 17: Literaturvergleich der Akuttoxizität durch IMRT

Auch die Spättoxizität bei intensitätsmodulierter Bestrahlung ist gering: **Urogenitale Spättoxizität** wurde in 11,9%, 2,2% bzw. 0,3% registriert. Die Grad-3-Nebenwirkungen beziehen sich auf einen Patienten, der im Spätverlauf (Nachbeobachtungszeit 13 Monate) eine Pollakisurie gepaart mit Inkontinenz entwickelte. Höhergradige Nebenwirkungen traten nicht auf.

Gastrointestinale Spättoxizität der Schweregrade 1 bis 3 zeigte sich in 13%, 2,4% bzw. 0,5% aller notierten Ereignisse. Die drei Ereignisse von Grad-3-Nebenwirkungen beziehen sich auf einen Patienten, der bei einem Follow-Up von ca. 19 Monaten noch über ausgeprägte Abdominalkrämpfe und Rektalschmerzen berichtet, die symptomatischer Therapie bedürfen, sowie einem weiteren Patienten, der unter Rektalschmerzen litt. Rektale Blutungen dritten Grades, die von anderen Autoren als komplizierend betont werden, wurden in der vorliegenden Studie nicht verzeichnet. Wie auch in den vereinzelt weiteren Studien, die über Spättoxizität nach IMRT berichten, wurden keine Grad-4- oder Grad-5-Nebenwirkungen beobachtet.

Zum Vergleich mit den Erfahrungen anderer Zentren siehe auch Tabelle 18.

SPät-Toxizität GRAD	UROGENITAL (%)			GASTROINTESTINAL (%)		
	1	2	3	1	2	3
Kupelian et al. 2005 [71]	13	11	1	19	7	3
Zeleftsky et al. 2002 [66]	16	9,5	0,5	9	1,5	0,5
Vorliegende Studie	11,9	2,2	0,3	13	2,4	0,5

Tabelle 18: Literaturvergleich der Spättoxizität durch IMRT

5.3 Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion

5.3.1 Literaturdaten

Die Häufigkeit der Entwicklung sexueller Impotenz nach Bestrahlung hängt teilweise ab von der verwendeten Definition, von technischen Aspekten der Bestrahlung, und von der Nachbeobachtungszeit. Literaturdaten variieren zwischen 30 und 45 Prozent neuauftretender Impotenz nach Bestrahlung, mit steigender Tendenz über die Dauer der Nachbeobachtungszeit [72,73]. Neuere Studien weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Dosis auf erektilen Gewebe und dem Auftreten von Impotenz besteht. So fanden Fisch et al. bzw. Roach et al. [74,75] von der University of California, San Francisco, einen Zusammenhang zwischen der Dosis auf den Bulbus penis und dem Risiko, Impotenz zu entwickeln. Weder Dosis auf die Prostata, noch Alter oder Hormontherapie waren nach multivariater Analyse mit diesem Risiko korreliert. Wernicke et al. [76] zeigten ähnliche Resultate für eine differenziertere Betrachtung sexueller Dysfunktion: die Dosis auf den Bulbus penis war prädiktiv für erektile Dysfunktion, Ejakulationsschwierigkeiten und Gesamtzufriedenheit mit sexueller Aktivität.

5.3.2 Eigene Daten

In der vorliegenden Studie wurde die Sexualfunktion anhand der Parameter Erektile Impotenz und Libido (gemäß CTCAE v3.0) betrachtet. Im Spätverlauf zeigten 68,1% bzw. 78,3% der 3D-CRT-Patienten bzw. IMRT-Patienten erektile Impotenz verschiedener Ausprägung. Allerdings war lediglich für die IMRT-Patienten eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu prätherapeutischen Werten festzustellen. Eine Beeinträchtigung der Libido zeigte sich im Follow-Up in 50,5% bzw. 45% der 3D-CRT-Patienten bzw. IMRT-Patienten, allerdings ohne signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Befinden vor Bestrahlung. Die Beeinträchtigung der Sexualfunktion zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund der Unterschiede in den Beurteilungsparametern sind diese Daten nicht vergleichbar mit denen anderer Autoren. Es fällt auf, dass laut unserer Berechnungen lediglich für die Gruppe der IMRT-bestrahlten Patienten eine

signifikante Verschlechterung der Potenz durch Bestrahlung stattfand. Dies scheint in Anbetracht der ausgeprägten Beeinträchtigungen der Sexualfunktion, die andere Autoren beobachten, zweifelhaft. Der Grund für diese Diskrepanzen kann nur hypothetisch angenommen werden: Die Beurteilung der Sexualfunktion wird nicht objektiv durch den Untersucher festgestellt, sondern beruht auf Befragungen des Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Die für die vorliegende Studie verwendete Einteilung in Schweregrade verlangt außerdem nach einer differenzierten Beschreibung der Sexualfunktion: Erektile Dysfunktion *ohne* (°1) bzw. *mit* (°2) Notwendigkeit von Erektionshilfen? Erektionshilfen nicht mehr wirksam (°3)? Libidobeeinträchtigung *ohne* (°1) bzw. *mit* (°2) negativen Auswirkungen auf die Partnerschaft? Es ist denkbar, dass sich durch diese Dokumentationstaktik Verzerrungen ergeben haben, unter anderem durch die Komplexität der Fragestellung oder durch ein themenbehaftetes Unbehagen von Seiten des Untersuchers oder des Patienten. Bis dato fehlen standardisierte Untersuchungen, die eine erektile Dysfunktion objektivierbar machen, von Fehl- oder Falschbeurteilungen durch den Untersucher oder den Patienten ist auszugehen. Für zukünftige Beurteilungen der Beeinträchtigung der Sexualfunktion durch Bestrahlung ist es unter Umständen hilfreich, validierte Fragebögen zu verwenden, z.B. den IIEF Score (International Index of Erectile Function).

5.4 Matched Pair Analyse

Der Zusammenhang zwischen Dosisescalation und verbesserter Tumorkontrolle wurde bereits dargelegt. Die Analyse der Literatur deutet darauf hin, dass die IMRT eine weitere Dosisescalation, und damit unter Umständen eine bessere Tumorkontrolle, mit vertretbarem Nebenwirkungsprofil ermöglicht. Bis dato existiert allerdings - entsprechend eingehender Recherchen - noch keine randomisierte Studie, die diese Überlegenheit gegenüber der 3D konformalen Bestrahlung valide objektiviert. Die existierenden vergleichenden Studien sind gekennzeichnet durch eine starke Heterogenität des Patientenguts, der Bestrahlungsschemata, der Nachbeobachtungszeiten, der Objektivierung der Toxizität (Beurteilervariabilität, Toxizitätskriterien), sowohl innerhalb, als auch

zwischen den Vergleichsgruppen.

Die Notwendigkeit eines validen Vergleiches der Methoden war der Anlass für die vorliegende Studie.

Die Methode der Matched Pair Analyse erlaubt einen direkten Vergleich der Qualität zweier Therapieoptionen, da die üblichen Störgrößen komparativer medizinischer Studien, wie Differenzen in Alter, Krankheitsstadium oder Therapieschema, im größtmöglichen Maße eliminiert werden. In der Tat bestehen zwischen den Merkmalen der beiden Gruppen dieser Studie keine signifikanten Unterschiede. Die Variablen sind Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsdosis (3D konformal gegen IMRT, IMRT mit ca. 10% höherer Dosis).

5.4.1 Toxizität

Es zeigten sich, außer für akute Dysurie, die in der IMRT-Gruppe stärker ausgeprägt war (lediglich Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen), keinerlei signifikante Unterschiede der Bestrahlungstoxizität zwischen den beiden Gruppen –weder im Akut-, noch im Spätverlauf. Damit bestätigt sich die Hypothese der vorliegenden Arbeit:

Die neue Bestrahlungstechnik ermöglicht durch verbesserte Organkonformalität eine Dosiserhöhung ohne gleichzeitigen Anstieg der Nebenwirkungen.

Bemerkenswert ist die Abwesenheit rektaler Blutungen dritten Grades in beiden Patientengruppen. Möglicherweise würden sich diese erst bei einem längeren Follow-Up einstellen, andererseits schreiben Pollack et al. [43], daß rektale Spätreaktionen in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Bestrahlung auftreten. Später als 4 Jahre nach Bestrahlung sei das Neuauftreten rektaler Reaktionen extrem selten. Bezüglich der Positionierung des Patienten zur Bestrahlung beschrieben Steenbakkers et al. [77] eine signifikante Reduktion des rektalen Toxizitätsrisikos durch Verwendung einer kniestützenden Beinschiene. Entsprechend dem beschriebenen Qualitätssicherungsprotokoll wurden die Patienten der vorliegenden Studie in Rückenlage, mit einer solchen Beinschiene und zum Planungs-CT mit entleertem Rektum positioniert. Auch dies könnte zur geringen Rate rektaler Komplikationen beigetragen haben.

5.4.2 Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion

Wie bereits angedeutet (siehe Kapitel 5.3.2), bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Auswirkungen der Bestrahlung auf erektile Potenz und Libido. Diese Resultate sind aus den oben erwähnten Gründen unter Vorbehalt zu interpretieren.

5.4.3 Therapiezufriedenheit

Um neben den rein klinischen Daten ein Feedback von Seiten der Patienten zu erhalten, wurden sie bei der Befragung gebeten, sich zu äußern, ob sie sich für die durchgeführte Therapieform noch einmal entschieden, und ob sie diese weiterempfehlen könnten. Es äußerten sich hierzu 89 der 97 IMRT-Patienten und 79 der 91 3D-CRT-Patienten.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung, seitens der beiden Gruppen:

Von den IMRT-Patienten würden sich 96,6% noch einmal für die gewählte Therapie entscheiden. Von den 3D-konformal bestrahlten Patienten würden 91,1% die Therapie wieder wählen. Der p-Wert beträgt 0,2891.

97,8% der IMRT-Patienten und 94,9% der 3D-CRT-Patienten würden die Therapie weiterempfehlen. Der p-Wert beträgt 1,0000.

Diese Werte können nicht zu einer Aussage über den therapeutischen Wert dieser Methoden beitragen, noch kann damit eine Überlegenheit über eine andere Therapieform belegt werden. Sie zeigen lediglich die Akzeptanz der Strahlentherapie von Seiten der Patienten.

5.5 Follow-Up, Rezidive, Überleben

Die Nachbeobachtungszeit lag bei den IMRT-Patienten zwischen 2 und 45 Monaten (Mittelwert 19,9 Monate), davon lediglich 6 Patienten mit einem Follow-Up unter 6 Monaten. Bei den 3D-CRT-Patienten lag sie zwischen 4,5 und 54 Monaten (Mittelwert 19,1 Monate).

Das **PSA-Rezidiv-freie Überleben** beträgt für IMRT-Patienten bzw. 3D-CRT-Patienten nach *ASTRO-Definition* 97,9% bzw. 100%, nach *Phoenix-Definition*

95,9% bzw. 97,9%. Es sind dies bei den IMRT-Patienten zwei Hochrisikopatienten. In einem Fall entwickelte sich das biochemische Rezidiv bereits innerhalb der ersten 6 Monate nach Bestrahlung, in dem zweiten Fall innerhalb von zwei Jahren. In letzterem besteht Verdacht auf Metastasierung.

Wenn man die neuere Definition des PSA-Rezidivs (Nadir +2 ng/ml, s.a. Kapitel 1.4.1) zugrunde legt, sind es insgesamt 4 Fälle von biochemischem Rezidiv in der Gruppe der IMRT-Patienten. Bei den zwei zusätzlichen Fällen handelt es sich um einen Patienten geringen Risikos und einen Patienten mittleren Risikos. Die Rezidive wurden innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten nachgewiesen.

Zwei Patienten, die in IMRT-Technik bestrahlt wurden, erhielten eine adjuvante Hormontherapie, obwohl laut Definition (s.a. Kapitel 1.4.1) kein PSA-Rezidiv vorlag. Möglicherweise handelte es sich in diesen zwei Fällen um das Vorliegen eines sog. „bouncing PSA“, eines vorübergehenden Anstiegs des PSA innerhalb von 12 bis 24 Monaten nach Radiotherapie, ohne konsekutive Progression (Rosser et al. und Hanlon et al. [^{78,79}]).

In der Gruppe der 3D-CRT-Patienten sind lediglich nach Phoenix-Definition zwei PSA-Rezidive nachweislich. Es handelt sich um einen Patienten mit mittelgradigem und einen Patienten mit hochgradigem Risikoprofil, die Rezidive traten zwischen 24 und 36 Monate nach Radiatio auf.

Auch in der 3D-CRT-Gruppe ist ein Patient adjuvant hormontherapeutisch behandelt worden, ohne daß ein PSA-Rezidiv vorlag.

Das **metastasenfreie Überleben** beträgt 99,0% für die IMRT-Patienten und 100% für die 3D-CRT-Patienten. Bei dem Fall von metastatischer Krankheitsprogression handelt es sich um einen Hochrisikopatienten, der sowohl prä- als auch post-radiotherapeutisch Hormone erhielt. Das Follow-Up beträgt ein Jahr, die Therapie ist primär palliativ.

Kein Patient aus der IMRT-Gruppe war zum Ende des Follow-Up verstorben. Aus der Gruppe der 3D-CRT-Patienten waren zum Ende des Follow Up drei Patienten (3,3%) verstorben. Die Ursache blieb in 2 Fällen ungeklärt, der dritte Patient verstarb an einem gleichzeitig bestehenden Oesophagus-Karzinom.

Diese geringen Rezidivraten spiegeln optimale Therapieergebnisse wider. Allerdings ist die vorliegende Nachbeobachtungszeit zu kurz, um valide Aussagen zu Rezidivraten und Überleben nach Radiotherapie zu machen. Es wird davon ausgegangen, dass der PSA-Nadir erst um 18 Monate nach Radiatio erreicht wird (Kuban et al. [62]), ein eventuelles biochemisches Rezidiv würde also im Regelfall frühestens ca 2 Jahre nach Bestrahlung nachgewiesen. Auch zur möglichen Überlegenheit einer der beiden Bestrahlungsmethoden bezüglich Rezidivraten und Überleben wird erst ein längeres Follow-Up Aufschluss geben - die meisten veröffentlichten Studien setzen ein mittleres Follow-Up von mindestens 60 Monaten voraus, um verlässliche Aussagen zu treffen. Erste erschienene Langzeitdaten von anderen Autoren (Zelevsky et al. [67], 2006) deuten auf vergleichbare oder verbesserte Resultate durch die IMRT hin.

6 Zusammenfassung

Der positive Effekt einer hohen Dosis bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms (Dosis-Effekt-Relation) ist evidenzbasiert. Die Bestrahlung in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) wurde ausgehend von der 3D-konformalen Technik entwickelt mit dem Anspruch, hohe Bestrahlungsdosen mit erhöhter Konformalität zu applizieren. Dies soll im Sinne der Dosis-Effekt-Relation zu einer besseren Tumorkontrolle führen, ohne daß die Toxizität an den Risikoorganen ansteigt. Ziel dieser Studie war es, diese Annahme anhand einer Matched-Pair-Analyse zu verifizieren, um den Einsatz der IMRT als Alternative zur 3D-konformalen Bestrahlung zu etablieren.

Die Analyse umfasst 96 Patienten, die zwischen 2000 und 2003 an der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin, Campus Mitte, wegen eines Prostatakarzinoms in IMRT-Technik bestrahlt wurden. Diesen Patienten konnten durch Paarbildung 91 Patienten zugeordnet werden, die im gleichen Zeitraum in 3D-konformaler Technik (3D-CRT) bestrahlt wurden. Die applizierte Dosis betrug zwischen 76 Gy und 82 Gy für die IMRT-Patienten bzw. zwischen 70,2 Gy und 73,8 Gy für die 3D-CRT-Patienten, abhängig vom individuellen Risikoprofil. Die Toxizität wurde *prospektiv* einmal wöchentlich während Bestrahlung sowie 3 Monate, 12 Monate und 24 Monate nach Bestrahlung, anhand CTCAE v3.0 (vor Oktober 2003 CTC 2.0) evaluiert. Ein Fragebogen wurde zur Erfassung aktueller Toxizitätsraten versandt. PSA-Rezidive wurden anhand der ASTRO-Definition und Phoenix-Definition (Nadir+2 ng/ml) erfasst. Die mittlere Follow-Up-Zeit beträgt 19,9 bzw. 19,1 Monate.

Die Analyse der Akuttoxizität ergab außer für akute Dysurie, die bei den IMRT-Patienten stärker ausgeprägt war ($p=0,045$), keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, trotz einer Dosiserhöhung der IMRT von ca. 10% gegenüber der 3D-konformalen Bestrahlung. Auch die Analyse der Spättoxizität zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen. In keiner der beiden Gruppen traten rektale Blutungen $>^{\circ}2$ auf. Damit bestätigt sich die Hypothese dieser Arbeit, daß die Bestrahlung in intensitätsmodulierter Technik eine Dosisescalation ohne einen Anstieg der Nebenwirkungen erlaubt.

Die IMRT präsentiert sich somit als therapeutische Alternative zur 3D-konformalen Bestrahlung.

Das metastasenfreie Überleben beträgt 99,0% für die IMRT-Patienten und 100% für die 3D-CRT-Patienten. Das PSA-Rezidiv-freie Überleben beträgt für IMRT-Patienten bzw. 3D-CRT-Patienten nach ASTRO-Definition 97,9% bzw. 100%, nach Phoenix-Definition 95,9% bzw. 97,9%. Da für verlässliche Aussagen zu Überleben und Rezidivfreiheit jedoch eine wesentlich längere Nachbeobachtungszeit sinnvoll ist, sind diese Ergebnisse als vorläufig zu betrachten.

7 Literaturverzeichnis

1. Boehmer D, Buchali A, Deger S, *et al.* Value of radiotherapy in urology. *Urologe A* 2000;39:120-125.
2. Bosetti C, Micelotta S, Dal Maso L, *et al.* Food groups and risk of prostate cancer in Italy. *Int J Cancer* 2004;110:424-428.
3. Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, *et al.* Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1147-1154.
4. Baron JA, Beach M, Wallace K, *et al.* Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:586-589.
5. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *Jama* 2000;283:2975-2978.
6. Walsh PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:839-840.
7. Han M, Partin AW, Piantadosi S, *et al.* Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:416-419.
8. Han M, Partin AW, Pound CR, *et al.* Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-565.
9. Chodak G. Conservative management of clinically-localized prostate cancer. *Can J Oncol* 1994;4 Suppl 1:20-21; discussion 22-23.
10. Adolfsson J, Carstensen J. Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old. *J Urol* 1991;146:96-98.
11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;69:183-187.
12. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154:460-465.
13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
14. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2003;30:677-686.
15. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, *et al.* Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-1353.
16. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer. *Lancet* 2004;363:1336-1337.
17. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. *Clin Cancer Res* 2004;10:3943-3953.
18. Nakayama M, Gonzalogo ML, Yegnasubramanian S, *et al.* GSTP1 CpG

- island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:540-552.
19. Lloyd RV, Erickson LA, Jin L, *et al.* p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol* 1999;154:313-323.
 20. Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al.* American Joint Committee on Cancer, *Manual for Staging Cancer (ed 6)*. New York, NY, Springer, 2002, pp 337-346.
 21. Helpap B. Prognostic factors of prostatic carcinoma. *Pathologe* 1998;19:42-52.
 22. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, *et al.* Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823-827.
 23. D27: Cox J, Grignon D, Kaplan R, *et al.* Consensus Statement: Guidelines for PSA Following Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.
 24. Roach III M, Hanks G, Thames Jr 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;65:965-74.
 25. 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.
 26. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168.
 27. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, *et al.* A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
 28. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, *et al.* Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3352-3359.
 29. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, *et al.* Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393-399.
 30. Fang J, Metter EJ, Landis P, *et al.* PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002;59:889-893; discussion 893-894.
 31. Cannon GM, Jr., Walsh PC, Partin AW, *et al.* Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology* 2003;62 Suppl 1:2-8.
 32. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999;281:1591-1597.

33. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, *et al.* Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;46:571-578.
34. Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet* 2003;361(9362):1045–53.
35. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, *et al.* The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 1992; 148:1549.
36. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. (Accessed February 9, 2007 at: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>.)
37. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998. (Accessed February 9, 2007 at: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf.)
38. Common Toxicity Criteria Reference Document, updated March 18, 1999. (Accessed February 9, 2007 at: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf)
39. Wilcoxon F. Individual comparison by ranking methods. *Biometrics* 1945;1:80 – 83.
40. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Limited Preliminary Edition Addison-Wesley Publishing, Reading, MA 1970.
41. 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;85:2460-2468.
42. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, *et al.* Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000;55:85-90.
43. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1097
44. Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, *et al.* Dose escalation for localized Prostate Cancer: substantial benefit observed with 3d conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384 –390
45. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA and Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832
46. Hurwitz MD, Schnieder L, Manola J, *et al.* Lack of radiation dose response for patients with low-risk clinically localized prostate cancer:a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1106–1110
47. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25–33.
48. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, *et al.* Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy

- Gleason ≤ 6 , and pretreatment prostate-specific antigen ≤ 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:621-625.
49. 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; 294:1233-1239
 50. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
 51. Cheung R, Tucker SL, Lee AK, *et al.* Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:993-1002
 52. Cheung R, Tucker SL, Dong L, *et al.* Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1234–1240.
 53. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, *et al.* 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:335-342
 54. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, *et al.* The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2004;100:538-543.
 55. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, *et al.* Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:695-701.
 56. Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol* 1982;27:1221–9.
 57. Ling CC, Burman C, Chui CS, *et al.* Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:721-730.
 58. Burman C, Chui CS, Kutcher G, *et al.* Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:863-873.
 59. Boehmer D, Bohsung J, Eichwurz I, *et al.* Clinical and physical quality assurance for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:319-325.
 60. Storey MR, Pollack A, Zagars G, *et al.* Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-642.
 61. Lee RW, Hanks GE, Hanlon AL, *et al.* Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:251–257.
 62. Kuban D, Pollack A, Huang E, *et al.* Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1260-1268.
 63. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, *et al.* 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;61:1019–1034.
64. Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, *et al.* Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1072-1082.
 65. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, *et al.* Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:706-713.
 66. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
 67. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M *et al.* Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;176:1415-1419.
 68. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:705-712.
 69. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:777-787.
 70. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, *et al.* Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:904-912.
 71. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, *et al.* Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1463-1468.
 72. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, *et al.* Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998; 16:275.
 73. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, *et al.* Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2517.
 74. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, *et al.* Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001; 57:955.
 75. Roach M, Winter K, Michalski JM, *et al.* Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1351.
 76. Wernicke AG, Valicenti R, Dieva K, *et al.* Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1357.
77. Steenbakkens RJ, Duppen JC, Betgen A, *et al.* Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1364-1372.
 78. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, *et al.* Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:2001.
 79. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, *et al.* Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:845.

8 Anhang

8.1 Fragebogen

Es folgt hier der Fragebogen, der neben den Nachuntersuchungen zur Erfassung von Spättoxizitätswerten und etwaigen Rezidiven dient.



Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Herrn

Klinik für Strahlentherapie

Direktor: Prof. Dr. med. V. Budach

Oberarzt Dr. med. D. Boehmer

Unser Zeichen: bö

Tel. +49-30-450 527052

Fax +49-30-450 527917

www.charite.de/Strahlentherapie/

Sehr geehrter Herr

Bitte füllen Sie den Fragebogen vollständig aus. Der Verlauf der PSA Werte seit Abschluss der Bestrahlung ist Ihnen möglicherweise bekannt. Falls nicht, bitten Sie Ihren Urologen Ihnen eine Kopie der PSA-Werte auszuhändigen, den Sie uns dann zuschicken. In jedem Fall bitten wir Sie um Zusendung einer Kopie des aktuellen PSA-Wertes.

Bei der korrekten Beantwortung der Fragen markieren Sie die auf Sie **am ehesten** zutreffende Antwort mit einem Kringel.

Zum Beispiel:

3.: Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein? **Ja** / Nein

Sollte keine der Antworten auf Sie zutreffen, Sie haben aber Beschwerden, können Sie auf einem Blatt Papier ihre Beschwerden und deren Therapie gerne aufschreiben.

Bitte denken Sie daran, dass all die Symptome und Beschwerden für uns wichtig sind, die im Zusammenhang mit Ihrer Prostatakreberkrankung stehen.

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Behandelnder Urologe bzw. Hausarzt: _____

Adresse: _____

1.: Wie hoch waren Ihre PSA-Werte seit Bestrahlungsende?

	Wert	Datum	
- aktueller PSA-Wert:	____,____	_____	(bitte Befunde
- weitere PSA-Werte:	____,____	_____	beilegen)

- weitere PSA-Werte: _____, _____

- weitere PSA-Werte: _____, _____

2.: Wurden Sie in den letzten 4 Wochen ärztlich behandelt? (bitte Arztbrief beilegen)

Ja / Nein

Wenn Ja, weshalb? _____

Behandelnder Arzt: _____

Worin bestand die Therapie? _____

3.: Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein?

Ja / Nein

Wenn Ja, welche?

4.: Wie ist Ihr aktuelles Körpergewicht? _____kg

Haben Sie in letzter Zeit eine starke Gewichtszunahme / -abnahme festgestellt?

Ja / Nein

Wenn Ja : Zunahme / Abnahme wie viel? _____kg Zeitraum: ____Monate

5.: Hatten Sie in den letzten 2 Wochen Schmerzen?

Ja / Nein

wenn Ja, welcher Art?

6.: Litten Sie unter Appetitverlust?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten
- 2) Verringerung der Nahrungsaufnahme, jedoch ohne auffälligen Gewichtsverlust oder Auftreten von Mangelerscheinungen
- 3) Appetitverlust verbunden mit starkem Gewichtsverlust oder Mangelerscheinungen; ärztliches Eingreifen erforderlich

7.: Litten Sie unter Blasenkrämpfen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) gelegentliche Blasenkrämpfe ohne Notwendigkeit ärztlicher Behandlung
- 2) Behandlung mit krampflösenden Medikamenten erforderlich
- 3) Behandlung mit Schmerzmitteln erforderlich
- 4) Operative Behandlung erforderlich

8.: Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) leichte Schmerzen
- 2) mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- 3) starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens

9.: Hatten Sie Blut im Urin?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 4) minimale Blutung, Behandlung nicht erforderlich
- 5) stärkere Blutung, ärztliche Behandlung erforderlich
- 6) sehr starke Blutung, operative Therapie oder Transfusion erforderlich

10.: Mussten Sie in letzter Zeit häufiger als zuvor Wasser lassen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) vermehrtes Wasserlassen
- 2) mehr als doppelt so häufig, aber seltener als stündlich
- 3) häufiger als ein Mal pro Stunde; Katheter erforderlich?

11.: Mussten Sie in letzter Zeit nachts häufiger als zuvor Wasser lassen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) häufiger als zuvor
- 2) mehr als doppelt so häufig
- 3) häufiger als ein Mal pro Stunde

12.: Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) gelegentlich (z.B. beim Husten/ Schnäuzen), keine Vorlagen erforderlich
- 2) spontaner Harnabgang, Vorlagen erforderlich
- 3) Beeinträchtigung bei Aktivitäten des tägl. Lebens durch unwillkürlichen Harnabgang, ärztl. Behandlung erforderlich
- 4) operative Therapie erforderlich

13.: Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) weniger häufige oder weniger starke Erektion
- 2) Erektionshilfen erforderlich (z.B. Viagra)
- 3) Erektionshilfen nicht mehr wirksam

14.: Hat Ihr Interesse an Sex abgenommen?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) Interesseverlust, aber keine Auswirkung auf die Partnerschaft
- 2) Interesseverlust mit negativer Auswirkung auf die Partnerschaft, Behandlung erforderlich?

15.: Hatten Sie Bauchschmerzen /-krämpfe?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) leichte Schmerzen
- 2) mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- 3) starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens

16.: Hatten Sie Schmerzen beim Stuhlgang?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) leichte Schmerzen
- 2) mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- 3) starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens

17.: Hatten Sie Verstopfung?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) gelegentliche Verstopfung; Behandlung durch gelegentlichen Gebrauch von Stuhlverdünnern oder Laxantien oder Änderung der Essgewohnheiten
- 2) ständige Verstopfung, dauerhafter Gebrauch von Abführmitteln notwendig
- 3) Verstopfung beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens, Einläufe notwendig

18.: Hatten Sie Durchfall?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) Erhöhung der Häufigkeit des Stuhlgangs um bis zu 4 Stuhlgänge pro Tag
- 2) Erhöhung um 4 bis 6 Stuhlgänge, intravenöse Flüssigkeitszufuhr notwendig
- 3) Erhöhung um mehr als 7 Stuhlgänge, intravenöse Flüssigkeitszufuhr über 24h, Krankenhausaufenthalt

19.: Hatten Sie unwillkürlichen Stuhlabgang?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) gelegentlicher Gebrauch von Vorlagen erforderlich
- 2) täglicher Gebrauch von Vorlagen erforderlich
- 3) Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens;
operative Therapie erforderlich

20.: Hatten Sie Blut im Stuhl?

Ja / Nein

wenn Ja:

- 1) leichte Blutung, keine Therapie (außer evtl. Eisensubstitution)
erforderlich
- 2) symptomatische / medizinische Therapie erforderlich
- 3) Bluttransfusion / endoskopische oder operative Therapie
erforderlich

21.: Hatten Sie seit Abschluss der Bestrahlung eine Darmspiegelung?

Ja / Nein

wenn Ja, warum wurde diese durchgeführt?

22.: Wurde bei der Darmspiegelung eine Fistelbildung festgestellt?

Ja / Nein

wenn Ja,

- 1) ohne Symptome, Zufallsbefund
- 2) mit Symptomen, veränderte Verdauungsfunktion (z.B. Durchfall, starker Flüssigkeitsverlust oder notwendige Veränderung der Essgewohnheiten), intravenöse Flüssigkeitszufuhr erforderlich
- 3) stark veränderte Verdauungsfunktion, intravenöse Flüssigkeit über 24h oder Sondenernährung erforderlich

23.: Würden Sie die von Ihnen gewählte Therapie Ihres Prostatakarzinoms wieder durchführen, wenn Sie erneut vor der Therapieentscheidung stünden?

Ja / Nein

wenn nein, warum nicht

- 1) Nebenwirkungen der Therapie
- 2) Therapie war erfolglos
- 3) Andere Therapien vielversprechender

a. Welche?

- 4) Andere Gründe

a. welche

23.: Würden Sie die von Ihnen gewählte Therapie weiter empfehlen?

Ja / Nein

Wir danken Ihnen vielmals, dass Sie sich die Zeit genommen und die Mühe gemacht haben, unsere Fragen zu beantworten. Sollten noch irgendwelche Unklarheiten bestehen, würden wir uns gerne telefonisch bei Ihnen melden.

Ihr Behandlungsteam der Klinik für Strahlentherapie, Campus Charité Mitte.

8.2 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Volker Budach für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Mitte, anfertigen zu können.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Dirk Böhmer bedanken, der mir stetiger Ansprechpartner war und zu jeglichem Thema beratend zur Seite stand.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Harun Badakhshi für die wissenschaftliche Beratung und die freundschaftliche Unterstützung.

Nicht zuletzt sei meiner Familie und meinen Freunden für ihr stetes Interesse, die Aufmunterung und die konstruktive Kritik gedankt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Dissertationsschrift von mir selbst, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, im Mai 2007

Ramin Herschel