# Dissertation

Analyse der Dosisbelastung von Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer konventionellen intensitätsmodulierten Radiotherapie oder volumetrischen Rotationsbestrahlung unterzogen

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henning Keidel

aus Berlin

Datum der Promotion – 08. Dezember 2017

# Widmung

Meiner Mutter

# I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	3
II. Abstrakt	5
III. Abkürzungsverzeichnis	7
IV. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	9
1. Einleitung	12
1.1 Epidemiologie und Diagnostik	12
1.2 Anatomie und Pathologie	16
1.2.1 Histopathologie und Präkanzerosen	16
1.2.2 Gleason-Score	18
1.2.3 TNM-Klassifikation und Risikoeinstufung	20
1.3 Therapie des Prostatakarzinoms	24
1.3.1 Watchful Waiting, Active Surveillance und interventionelle Ver	fahren.24
1.3.2 Prostatektomie	25
1.3.3 Strahlentherapie	26
1.3.3.1 Interne Radiotherapie/Brachytherapie	27
1.3.3.2 Externe Radiotherapie	27
2. Fragestellung	31
3. Methodik	32
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	32
3.2 Patientenkollektiv	32
3.3 Bestrahlungstechnik	33
3.4 Bestrahlungsplanung	35
3.5 Statistische Methoden	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Altersverteilung	44
4.2 Verteilung der Risikoparameter	45

4.2.1 Risikoeinteilung	45
4.2.2 Initialer PSA-Wert	45
4.2.3 Gleason-Score	46
4.2.4 TNM-Stadium	46
4.2.5 Radiatio	47
4.3 Dosisbelastungen der Risikoorgane	48
4.3.1 Rektum	49
4.3.2 Rektumhinterwand	53
4.3.3 Harnblase	55
4.3.4 Femurköpfe	58
4.3.4.1 Rechter Femurkopf	58
4.3.4.2 Linker Femurkopf	61
4.3.6 Gesamtkörper	64
4.3.7 PTV	68
4.3.8 Bulbus Penis	70
4.3.9 Indizes	72
4.3.10 Ergebnisanhang	74
5. Diskussion	77
5.1 Dosiseskalation	77
5.2 Toxizität	81
5.3 Eigene Daten	83
5.4 Fazit	92
6. Zusammenfassung	93
7. Literaturverzeichnis	95
8. Eidesstattliche Versicherung	105
9. Lebenslauf	106
10. Danksagung	

#### II. Abstrakt

**Einleitung:** Die Prostata ist die häufigste Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen des Mannes. Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der konventionellen intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der volumetrischen Rotationsbestrahlung (VMAT). Beide Techniken dienen der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms und wurden hinsichtlich ihrer Dosisbelastung auf definierte Risikoorgane sowie ihrer Bestrahlungsplankonformität gegenübergestellt.

**Methoden:** Mittels einer Matched-Pair-Analyse wurde 43 VMAT-Patienten mit Prostatakarzinom eine Vergleichsgruppe von 43 IMRT-Patienten zugeordnet, die ebenfalls primär strahlentherapiert wurden. Deren 86 Behandlungspläne, die mithilfe des Eclipse<sup>™</sup> Planungssystems unter Einhaltung der Dosisgrenzen für die ausgewählten Risikoorgane erstellt wurden, hatten eine Gesamtdosis von 80 Gy bzw. 84 Gy, die auf das Zielvolumen appliziert wurde. Die Zielvolumenabdeckung wurde durch verschiedene Konformitätsindizes berechnet sowie die dosimetrische Schonung der Risikoorgane anhand der Dosis-Volumen-Histogramme für beide Gruppen erfasst und verglichen.

**Ergebnisse:** Die VMAT reduzierte die durchschnittliche Dosisbelastung vor allem im Hochdosisbereich. Eine signifikant verbesserte Organschonung zeigte sich in diesem Bereich besonders bei Betrachtung der Dosiswerte für das Rektum ( $D_{2\%} - p = 0,001$ ), die Rektumhinterwand ( $D_{2\%} - p = 0,017$ ), die Femurköpfe (rechts:  $D_{2\%} - p = 0,003$ ; links:  $D_{2\%} - p = 0,002$ ) und den Gesamtkörper ( $D_{mean} - p = 0,004$ ). Die IMRT offenbarte eine geringere Belastung im Niedrigdosisbereich, wobei besonders die Harnblase im Vergleich gegenüber der VMAT geschont wurde ( $D_{95\%} - p = 0,001$ ). Die Zielvolumenabdeckung war für beide Methoden nahezu äquivalent.

**Schlussfolgerung:** Verglichen mit der IMRT gelang der VMAT die Reduktion der Dosisbelastung für einen Großteil der untersuchten Risikoorgane im Hochdosisbereich, der für zukünftige Bestrebungen eine weitere Dosiseskalation zur Therapie des Prostatakarzinoms zu erzielen von besonderer Bedeutung sein könnte. Hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung erzielten beide Techniken eine hohe Konformität ohne signifikante Unterschiede, was den Einsatz beider Bestrahlungsformen rechtfertigt.

#### II. Abstract

**Introduction:** The prostate is the most prevalent tumor location of all cancer incidences of the man. The aim of the present study is to compare the conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with the volumetric-modulated arc therapy (VMAT). Both techniques are able to treat localized prostate cancer. Dosimetric results for specific organs at risk and conformity of treatment plans were compared.

**Methods:** 43 VMAT patients were assigned to 43 IMRT patients with matched-pairanalyses, where all patients received a primary radiation therapy. All 86 treatment plans were created using the Eclipse<sup>™</sup> planning system to deliver a total dose of 80 Gy respectively 84 Gy to organs at risk under consideration of dose constraints. The target volume coverage and the dose sparing were measured using different conformity indices and dose-volume-histograms.

**Results:** VMAT reduced the mean dose load to organs at risk especially for high-doseareas. There was the best sparing on rectum ( $D_{2\%} - p = 0,001$ ), rectal wall ( $D_{2\%} - p = 0,017$ ), femoral heads (right:  $D_{2\%} - p = 0,003$ ; left:  $D_{2\%} - p = 0,002$ ) and body ( $D_{mean} - p = 0,004$ ). The biggest advantages of IMRT were the low-dose-areas where the bladder provided the best results ( $D_{95\%} - p = 0,001$ ). The target volume coverage was nearly equivalent for both techniques.

**Conclusion:** VMAT showed a better sparing for most of the organs at risk in high-doseareas, which is important for dose escalation in prospective treatment of prostate cancer. Regarding to the target volume coverage both techniques were accurate without showing significant differences, what presents each of them as a good treatment option for prostate cancer.

# III. Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	dreidimensionale konformale Radiotherapie
AAH	atypische adenomatöse Hyperplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
bds.	beidseits
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
CI	conformity index
CN	conformation number
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DNA	deoxyribonucleic acid
DRR	digitally reconstructed radiograph
DRU	digital-rektale Untersuchung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment for Cancer
GI	gastrointestinal
GU	genitourinary
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
HDR	high-dose-rate
HI	homogeneity index
HTCI	healthy tissue conformity index
IGRT	image-guided radiation therapy
Imax	Maximalisodose im Zielvolumen
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
KI	Konfidenzintervall
LCF	lesion coverage factor
LDR	low-dose-rate
(d/s)MLC	(dynamic-/segmented-) multi-leaf-collimator

MRT	Magnetresonanztomopgraphie
MU	monitor unit
o.l.	oben links
o.r.	oben rechts
PCa	prostate cancer
PIN	prostatische intraepitheliale Neoplasie
(i)PSA	(initiales) prostataspezifisches Antigen
PTV	planning target volume
RCT	randomized controlled trial
RHW	Rektumhinterwand
RI	Referenzisodose
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	standard deviation/Standardabweichung
SEM	standard error oft he mean/Standardfehler des Mittelwerts
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
TV	Targetvolumen = Zielvolumen
TVRI	Targetvolumen, das durch die Referenzisodose abgedeckt ist
u.l.	unten links
u.r.	unten rechts
UICC	Union internationale contre le cancer
VMAT	volumetric-modulated arc therapy
VRI	Volumen der Referenzisodose
VS.	versus
WHO	World Health Organization

# IV. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Morphologiemuster der PIN17
Abbildung 2. Wachstumsmuster des Gleason-Scores19
<b>Abbildung 3.</b> Prätherapeutische Positionierung des Patienten mittels Kneefix <sup>TM</sup> 38
Abbildung 4. Feldanordnung und Dosisverteilung der IMRT und der VMAT42
Abbildung 5. Altersverteilung der Patientengruppen44
Abbildung 6. TNM-Verteilung der IMRT- und VMAT-Gruppe47
Abbildung 7. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT für spezifische Dosiswerte
- Rektum
Abbildung 8. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Rektum
Abbildung 9. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Rektumhinterwand.54
Abbildung 10. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Harnblase
Abbildung 11. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Femurkopf rechts.59
Abbildung 12. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Femurkopf links62
Abbildung 13. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Femurköpfe bds63
Abbildung 14. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT für spezifische
Dosiswerte – Gesamtkörper65
Abbildung 15. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Gesamtkörper66
Abbildung 16. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – PTV69
Abbildung 17. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Bulbus Penis71

Tabelle 1. Verteilung der Inzidenz des Prostatakarzinoms auf die Altersgruppen in den
USA (2009-2013) und Deutschland (2007-2008) (3, 4)12
Tabelle 2. Wachstumsmuster des modifizierten Gleason-Gradings
Tabelle 3. Klinische Stadieneinteilung des PCa nach der TNM-Klassifikation 201020
Tabelle 4. Risikogruppierung nach D'Amico (1998) (41)
<b>Tabelle 5.</b> Risikogruppierung der AJCC (2010) (42)
Tabelle 6. Partin-Tafel der PSA-Werte 6,1 ng/ml - 10 ng/ml (Auszug)23
<b>Tabelle 7.</b> Voraussetzung für eine Active-Surveillance-Strategie
Tabelle 8. Prätherapeutische Risikoeinteilung mit zugehörigen Dosisregimen und
Zielvolumina40
<b>Tabelle 9.</b> Dosis-Volumen-Limits der Risikostrukturen für die Planerstellung40
Tabelle 10.         Verteilung der Risikoklassen nach D'Amico (41)45
Tabelle 11. Verteilung der PSA-Risikoklassen (41)
Tabelle 12.         Verteilung der Gleason-Score-Risikoklassen nach D'Amico (41)46
Tabelle 13.         Verteilung der TNM-Stadien nach Risikoklassen (41)
Tabelle 14. Verteilung der Dosisgruppen    48
Tabelle 15. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Rektum [1]49
Tabelle 16. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Rektum [2]51
Tabelle 17. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Rektum [3]
Tabelle 18. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT - Rektumhinterwand [1]53
Tabelle 19. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT - Rektumhinterwand [2]54
Tabelle 20.         Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Harnblase [1]55
Tabelle 21. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Harnblase [2]
Tabelle 22. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Harnblase [3]57
Tabelle 23. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [1]58
Tabelle 24.         Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [2]59
Tabelle 25.         Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [1]60
Tabelle 26. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf links [1]61
Tabelle 27. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf links [2]61
Tabelle 28.         Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf links [3]63
Tabelle 29. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Gesamtkörper [1]64
Tabelle 30. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Gesamtkörper [2]66
Tabelle 31. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Gesamtkörper [3]67
Tabelle 32. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – PTV [1]68

Tabelle 33. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – PTV [2]           69
Tabelle 34. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Bulbus Penis [1]
Tabelle 35.         Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Bulbus Penis [2]71
<b>Tabelle 36.</b> Übersicht volumenbasierter Konformitätsindizes
Tabelle 37. Streuungswerte des DVH des Rektums f         ür die VMAT und IMRT74
Tabelle 38. Streuungswerte des DVH der Rektumhinterwand für die VMAT und IMRT
74
Tabelle 39.         Streuungswerte des DVH der Harnblase für die VMAT und IMRT75
Tabelle 40. Streuungswerte des DVH des rechten Femurkopfes für die VMAT und
IMRT75
Tabelle 41. Streuungswerte des DVH des linken Femurkopfes für die VMAT und IMRT
75
Tabelle 42. Streuungswerte des DVH des Gesamtkörpers für die VMAT und IMRT76
Tabelle 43. Streuungswerte des DVH des PTV für die VMAT und IMRT
Tabelle 44. Streuungswerte des DVH des Bulbus Penis für die VMAT und IMRT76
Tabelle 45. Ergebnisvergleich der definierten Dosis-Volumen-Grenzen zwischen der
VMAT- und IMRT-Kohorte91

## 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Diagnostik

Die Vorsteherdrüse (Prostata) ist hierzulande mit einem Anteil von 25,3 % die häufigste Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen des Mannes. Im Jahr 2016 lag die geschätzte Anzahl neu diagnostizierter Prostatakarzinome (PCa) in Deutschland bei 66.900 Fällen. Dies entspricht einer rohen Inzidenzrate von etwa 167/100.000 sowie einer altersstandardisierten Rate von 107/100.000 Männern (1). Die USA wiesen lange Zeit weltweit eine der höchsten Inzidenzraten auf, welche in den letzten Jahren jedoch stetig gesunken sind. Im Jahr 2017 werden dort 161.360 geschätzte Neuerkrankungen erwartet, was eine deutliche Reduktion zur Vorschätzung aus dem Jahr 2013 (238.590) darstellt. Altersstandardisiert erkrankten in den USA 2013 im Durchschnitt 109/100.000 Männer neu an einem PCa, wobei der Vergleich zwischen der weißen und schwarzen Bevölkerung große Differenzen aufzeigte – 104/100.000 vs. 177/100.000 Patienten (2, 3). Die Altersverteilung der Inzidenz jener Länder ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Verteilung der Inzidenz des Prostatakarzinoms auf die A	Itersgruppen in
den USA (2009-2013) und Deutschland (2007-2008) (3, 4)	

Alter [Jahre]	Inzidenz USA [n/100.000]	Inzidenz Deutschland [n/100.000]
0 – 39	1,1	< 1
40 – 44	9,8	2,3
45 – 49	42,5	15,3
50 – 54	132,4	58,2
55 – 59	285,0	169,4
60 – 64	486,3	395,5
65 – 69	746,8	626,3
70 – 74	782,8	753,1
75 – 79	686,3	771,4
80 - 84	504,7	718,9
85+	418,4	732,7
altersstandardisierte Inzidenzrate	129,4	110,9

Durch die Altersstandardisierung werden Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung herausgerechnet.

Seit der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) 1979 und der Einführung des PSA-Tests zur Detektion von PCa in den 1980er Jahren wurde ein starker Anstieg der Inzidenz verzeichnet. Diese in den letzten Jahrzehnten ausgebaute Vorsorge und die zunehmende Lebenserwartung in der Gesellschaft könnten als Ansatzpunkt für die steigenden Neuerkrankungsraten der vergangenen Jahre ausgemacht werden.

Beispielweise wurde in den USA nach der Screening-Einführung eine Verdopplung der Neuerkrankungsrate zwischen dem Jahr 1985 (116/100.000) und 1992 (237/100.000) in weniger als einem Jahrzehnt festgestellt, welche daran anschließend wieder eine rückläufige Tendenz aufwies (2013: 109/100.000) (3). Von 1999 – 2008 ist in diesem Zusammenhang die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland weiterhin um 25 % gestiegen und stabilisierte sich danach bis 2008 und ist bis heute leicht rückläufig, wobei die Gesamtzahl hinter denen der USA zurückblieb (1).

Hinter Lungen- und Darmkrebs verzeichnete das PCa in Deutschland im Jahr 2012 mit 12.957 Sterbefällen die dritthöchste Mortalität im Bereich der Tumorerkrankungen bei Männern. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug für den gleichen Zeitraum 20/100.000 in Deutschland und den USA. Im Gegensatz zur steigenden Inzidenzrate konnte in diesem Punkt seit 1993 in den USA eine stetige Abnahme von insgesamt mehr als 40 % erreicht werden. Auch in Deutschland geht die Rate seit den 1990er Jahren zurück und verhält sich seit dem Jahr 2007 relativ stabil (1, 3).

Das zeigt, dass ein zunehmend größerer Unterschied zwischen der Inzidenz und der Mortalität existiert. Jener Rückgang liegt möglicherweise in der früheren Diagnosestellung durch das flächenhaft eingeführte PSA-Screening und die damit verbundenen niedrigeren Tumorstadien bei der Erstdiagnose begründet (5). Die Früherkennung hat demensprechend die Aufgabe asymptomatische Tumore zu identifizieren.

Allgemein ist das PCa eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere Erkrankungsalter in den USA lag in der Zeit vor dem PSA-Screening bei 70 Jahren und sank im Zeitraum zwischen 2001 und 2010 auf 67 Jahre (6). Das Lebenszeitrisiko an einem Karzinom der Prostata zu erkranken, beträgt für einen Mann in den westlichen Industrieländern 40 %. Jedoch werden lediglich 10 % symptomatisch und lediglich 3 % der Erkrankten versterben an ihrem Karzinom (7). Daraus resultiert, dass zahlreiche asymptomatisch entdeckte Karzinome weder letale Folgen noch überhaupt eine Symptomatik entwickelt hätten. Diese klinische Insignifikanz wird durch eine Autopsiestudie mit 320 Prostataobjekten unterstrichen.

In dieser lag die Prävalenz des PCa bei Männern ohne vorherige Karzinomdiagnose in der Altersklasse von 51 - 60 Jahren in der kaukasischen Untersuchungsgruppe bei 29 % sowie bei 8 % in der asiatischen Untersuchungsgruppe. In der Altersklasse von 61 - 70 Jahren erhöhten sich die Werte auf 46 % bzw. 29 % (8).

Prostatakrebspatienten versterben jedoch überwiegend aufgrund anderer Diagnosen und werden in diesem Sinne in Bezug auf das Prostatakarzinom einer Übertherapie unterworfen, in deren Konsequenz Patienten in einer Vielzahl von Fällen einzig mit den therapieverbundenen Nebenwirkungen und das Gesundheitssystem mit zusätzlichen Kosten belastet werden. Aufgrund dieser Diskrepanz zwischen möglichem Nutzen und Schaden wird über die Effizienz des flächendeckenden PSA-Screenings kontrovers diskutiert, ob es tatsächlich ein hilfreiches Instrument für die Minimierung der Mortalität darstellt (9, 10, 11).

Neben der ausgebauten Früherkennung kann die Ärzteschaft auf neue Behandlungsmethoden zurückgreifen. So wurde die Entwicklung von neuen Therapiekonzepten seit Mitte der 1980er Jahre bei der Behandlung des Prostatakrebses durch den vermehrten Einsatz der Prostatektomie bei lokal begrenztem Krankheitsstadium, der Applikation höherer Bestrahlungsdosen und der Anwendung neoadjuvanter sowie adjuvanter Hormonbehandlung stetig vorangetrieben. Insgesamt verbesserte sich die relative 5-Jahresüberlebensrate in den letzten Jahren auf 93 % (2012), nach 82 % 1984 und 87 % 1998. Dies ist der zweithöchste Wert bei malignen Neubildungen nach Hodenkrebs in Deutschland (1).

Es existieren unterschiedliche Risikofaktoren, die ein Erkranken an Prostatakrebs beeinflussen. Maßgeblich wurden das Alter des Patienten und eine familiäre Vorbelastung als Hauptrisikofaktoren ausgemacht. Die Auftrittswahrscheinlichkeit erhöht sich dabei insofern, dass das Risiko umso größer ist, je früher und je mehr enge Verwandte erkrankten. Es werden je nach Konstellationen Risikoerhöhungen zwischen dem 2,5- und 3,5-fachen angenommen (12, 13). Als weitere Risikofaktoren werden unter anderen ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren, lokal entzündliche Prozesse, Diabetes mellitus sowie Adipositas diskutiert (7).

Als Standarddiagnostik des PCa werden sowohl die digital-rektale Untersuchung (DRU) als auch die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum genutzt. Letztere Untersuchung bietet bei einem PSA-Cut-off von > 4 ng/ml sowohl bei der Sensitivität (72,1 % vs. 53,2 %) als auch bei der Spezifität (93,2 % vs. 83,6 %) einen Vorteil gegenüber der DRU (9).

Ob die PSA-Untersuchung tatsächlich einen Nutzen bei der Senkung der Mortalität liefert, ist wie bereits angedeutet fraglich. Die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien liefern dazu ein heterogenes Bild. Zwei (RCT) Studien wiesen (n = 19.904 bzw. n = 162.243) eine signifikante Senkung der prostataspezifischen Mortalität von relativ 20% bzw. 44% nach (14, 15). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 14 bzw. neun Jahren reduzierte sich das Risiko eines Mannes an Prostatakrebs zu erkranken in der Screening-Gruppe um 0,6 % (von 3 % auf 2,4 %) bzw. um 0,5 % (von 0,9 % auf 0,4 %) gegenüber der Kontrollgruppe.

Um einen Prostatakrebstoten zu verhindern, müssten dementsprechend 293 bzw. 1410 Männer ein Screening und davon 12 bzw. 48 Männer die Diagnose Prostatakrebs erhalten (14, 15). Drei weitere RCT (n = 46.486, n = 9.026 bzw. n = 76.693) zeigten hingegen keine signifikante Reduktion der prostataspezifischen Mortalität (16, 17, 18). Die Meta-Analyse der beschriebenen Studien stellte ebenfalls keine signifikante Wirkung bei der Senkung des prostataspezifischen Mortalitätsrisikos fest (19). Die amerikanische Gesellschaft für Urologie (AUA) revidierte in diesem Zusammenhang die 2009 in der Leitlinie beschlossene Absenkung des Alters für PSA-Routinescreenings auf 40 Jahre. Seit 2013 empfiehlt sie diese Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit normalem Risiko und einer künftigen Lebenserwartung von mindestens 10 bis 15 Jahren erst ab einem Alter von 55 Jahren bis zu einem Patientenalter von maximal 69 Jahren routinemäßig im Rahmen der Früherkennung durchzuführen. Männer mit Risikofaktoren wie der familiären Vorbelastung oder afroamerikanischer Herkunft können dennoch von einer früheren PSA-Wert-Bestimmung profitieren und sollten individuell unter Abwägung des Nutzens und Risikos beraten werden. Im Verlauf wird eine Testung im Abstand von zwei Jahren als ausreichend angesehen (20).

Weitere Möglichkeiten zur Beurteilung des PCa bieten die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT), die zur exakten Erfassung der lokalen Tumorausbreitung dienen können. Jedoch sind bildgebende Verfahren der DRU und der PSA-Wert-Bestimmung bisher unterlegen gewesen. Sie wiesen neben einer geringeren Sensitivität auch eine deutlich geringere Spezifität auf (9, 21-25). Besteht infolge der PSA-Bestimmung oder der DRU der Verdacht auf ein PCa, erfolgt die Sicherung des Tumorbefundes letzten Endes durch eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie. Dafür wird die Entnahme von zehn bis zwölf Gewebezylindern empfohlen Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt (7).

15

#### 1.2 Anatomie und Pathologie

Die Prostata gehört zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Das Organ weist einen sagittalen Durchmesser von bis zu 2,5 cm auf und wiegt bei jungen Erwachsenen etwa 20 – 30 g. Im Laufe der Organogenese differenzieren sich unter Androgeneinfluss 30 bis 50 verzweigte, tubuloalveoläre Einzeldrüsen, die mit 15 bis 30 Ausführungsgängen überwiegend in das distale Segment der prostatischen Urethra münden. Entwicklungsgeschichtlich lassen sich fünf Segmente (Lobuli) der Prostata ableiten: Lobulus anterior, posterior, medialis sowie zwei laterale Lappen. Das Gesamtorgan ist von einer kapsel- oder bandartigen Muskel- und Bindegewebsschicht umgeben, die als sogenannte Prostatakapsel in der TNM-Klassifikation geführt wird. Unter Berücksichtigung klinisch und funktioneller Gesichtspunkte entwickelte McNeal eine weitere Einteilung in vier anatomische Zonen: die periphere Zone mit einem Drüsenanteil von etwa 70 – 75 %, die Zentralzone (25 % Drüsenanteil), die Transitionszone und die drüsenfreie anteriore fibromuskuläre Zone (26).

Mit zunehmendem Alter findet in der Transitionszone des Mannes ein übermäßiges Wachstum von Stroma und Drüsen statt, das die Kompression der Urethra und Harnverhalt als typisches Symptom der benignen Prostatahyperplasie (BPH) zur Folge haben kann, die die häufigste benigne Neoplasie des älteren Mannes darstellt.

#### 1.2.1 Histopathologie und Präkanzerosen

Im Gegensatz dazu bildet sich das PCa mit einem Anteil von 70 – 90 % in der peripheren Zone des Organs aus (27). Als dessen Vorläufer gilt die prostatisch intraepitheliale Neoplasie (PIN). Sie ist durch eine zelluläre Proliferation mit zytologischen Veränderungen entlang bestehender prostatischer Gänge und Azini gekennzeichnet und entwickelt sich wie der Großteil der PCa in der peripheren Zone. Dabei kommt es im zeitlichen Verlauf zu einer Umkehr der Epithelproliferation von der Basalzellschicht hin zur luminalen Oberfläche.

Man unterscheidet histologisch vier Hauptformen der PIN, die jeweils verschiedene Muster aufweisen – büschelförmig, mikropapillär, kribriform und flach (Abbildung 1).

Die PIN ist dem PCa morphologisch und phänotypisch ähnlich. Es ist assoziiert mit fortschreitenden Veränderungen im Geno- und Phänotyp (erhöhte Raten von Aneuploidie und Angiogenese), welche eine intermediäre Stellung zwischen benignem Epithel und einer malignen Entartung in Form eines Basalzelldurchbruches und folgender stromaler Mikroinvasion einnehmen. Es erfolgt eine Unterteilung in eine "Low-Grade"- und eine "High-Grade"-PIN-Läsion, wobei nur die "High-Grade"-Läsion als fakultatives Vorläuferstadium für ein PCa betrachtet wird.



#### Abbildung 1. Morphologiemuster der PIN

o.l büschelförmig, o.r. mikropapillär, u.l. kribriform, u.r. flach (enthalten in 28).

In den USA wurden 2010 1,3 Mio. Prostatabiopsien durchgeführt, von denen neun Prozent eine isolierte PIN aufwiesen. Dieser Aspekt erlangt klinische Relevanz, wenn man die signifikant erhöhte Inzidenz des PCa bei einer Wiederholungsbiopsie betrachtet, die durch die Entdeckung der PIN gerechtfertigt wurde. Von diesen Biopsien lieferten 36 % ein positives Karzinomergebnis, wohingegen in der PIN-negativen Kontrollgruppe lediglich 13 % eine Tumordiagnose infolge einer Rebiopsie erhielten.

Zusätzlich fanden Kronz et al. heraus, dass die Anzahl PIN-positiver Biopsiezylinder als Prädiktor für eine Karzinomdiagnose fungiert. Das Karzinomrisiko betrug bei einem oder zwei positiven Zylindern 30,2 %, bei drei positiven Zylindern 40 % und 75 % wenn mehr als drei Zylinder betroffen waren. Die PIN scheint daher als histologischer Marker zur Abschätzung der Karzinomwahrscheinlichkeit geeignet zu sein (28-30).

Weiterhin wird die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) als potenzielle Präkanzerose des PCa diskutiert. Diese ist eine vorwiegend in der Zentralzone auftretende morphologische Architekturstörung mit histologischen und zytologischen Merkmalen zwischen BPH und hochdifferenziertem Karzinom. Die Koinzidenz von AAH und PCa lag in verschiedenen Studien zwischen 3 % und 22 % (31).

Die histologische Diagnose eines PCa erfolgt in der Regel entweder durch die Untersuchung der operativ entfernten Prostata oder des transurethralen Resektionsgewebes oder des Materials einer Nadelbiopsie bzw. einer Enukleation. Kernatypien, Drüsenarchitektur und Stromainvasion werden als pathomorphologische Kriterien dazu herangezogen.

#### 1.2.2 Gleason-Score

Als einheitliches pathomorphologisches Bewertungssystem für das PCa hat sich weltweit das Gleason-Grading-System etabliert (Tabelle 2). Weitere Grading-Systeme, z.B. nach Mostofi/WHO und Helpap, können zusätzlich angewendet werden, sind international jedoch nicht gebräuchlich. Das Gleason-Grading beurteilt ausschließlich das Wachstumsmuster des PCa, wobei die beiden ausgedehntesten Muster mit einer Punktzahl zwischen eins und fünf bewertet werden und nach Addition den Gleason-Score ergeben (Abbildung 2).

Gleason-Summen Untersuchungen zeigten, dass die aus den gewonnen Prostatabiopsien gegenüber den Ergebnissen der radikalen Prostatektomie in der Mehrheit der Fälle zu niedrig diagnostiziert wurden. Kvale et al. fanden bei 1116 untersuchten Patienten heraus, dass die ermittelte Gleason-Summe aus Biopsien nach durchgeführter Operation in 38 % der Fälle nach oben und in lediglich 9 % nach unten korrigiert werden musste (32). Daher wird seit 2005 eine modifizierte Version des Gleason-Gradings verwendet, die den Übereinstimmungsgrad zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie verbessern und das Undergrading der biopsiegelieferten Ergebnisse vermindern soll. Danach bestimmt sich der Score aus dem häufigsten Muster und der am schlechtesten differenziertesten Tumorkomponente im Stanzbiopsat.

Muster 1	Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und rundlich bis oval, von mittlerer Größe	
Muster 2	Ähnlich Muster 1, nicht ganz scharf begrenzter Knoten mit minimaler Stromainfiltration, Drüsen lockerer und ungleichmäßiger	000000000000000000000000000000000000000
Muster 3	Unscharfer Knoten, Drüsen kleiner als in Muster 1 und 2. Tumorinfiltrate zwischen nicht- neoplastischen Drüsen, deutliche Variation in Größe und Form, mitunter umschriebene kleine kribriforme Tumorknoten	
Muster 4	Tumorbereich unscharf, fusionierte mikro- azinäre Drüsen meist ohne Innenraum, solide Bezirke. Hellzelliges, fast hypernephroides Muster, daneben auch große kribriforme und papilläre Drüsen mit unscharfen Grenzen	
Muster 5	Tumorbereich unscharf, keine klaren Drüsen, solide Epithelstränge oder komplexe mit zentralen Nekrosen, umgeben von papillären, kribriformen oder soliden Tumormassen	S

#### Tabelle 2. Wachstumsmuster des modifizierten Gleason-Gradings

Modifiziert nach (33, 34).

Abbildung 2. Wachstumsmuster des Gleason-Scores (enthalten in 34).

Der Gleason-Score stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für das PCa dar. Als prognostisch günstig gelten Gleason-Scores von 2 – 6. Summen von 8 – 10 gelten als prognostisch ungünstig. Mittlerweile wurde in mehreren Studien herausgefunden, dass es bei einem Gleason-Score von 7 prognostisch signifikante Unterschiede zwischen den Wachstumsmustern 3 + 4 (7a) sowie 4 + 3 (7b) gibt.

Eine Untersuchung mit 7869 Patienten ergab, dass sich sowohl nach Prostatabiopsie (82,7% vs. 65,1 %) als auch nach Prostatektomie (88,1 % vs. 69,7 %) ein besseres Outcome in Bezug auf das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für das 3 + 4-Wachstumsmuster zeigte (35). Eine japanische Studie veröffentlichte für 959 Prostatektomie-Patienten ähnliche Ergebnisse (82,1 % vs. 68,6 %) (36).

#### 1.2.3 TNM-Klassifikation und Risikoeinstufung

Neben dem Gleason-Score ist die prognostische Evaluation des PCa weiterhin von dessen Einordnung in die TNM-Klassifikation abhängig. Die verbreitetste Version ist die klinische Einteilung des Amerikanischen Krebskomitees (AJCC) und der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC), die 2010 ihre 7. Edition veröffentlichten (Tabelle 3).

Tabelle 3. Klinische Stadieneinteilu	Ing des PCa nach	der TNM-Klassifikation 2010
--------------------------------------	------------------	-----------------------------

T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden.
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor ist durch die DRU zu tasten oder mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) oder anderen bildgebenden Verfahren zu sehen. Er liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
Т3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
ТЗа	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet ohne Befall der Samenblasen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
<b>T</b> 4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen infiltriert oder ist unverschieblich.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in nicht regionären Lymphknoten.
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

In Deutschland zeigen sich bei der Erstdiagnose folgende Stadienverteilung: T1 – 25 %, T2 – 52 %, T3 – 22 % und T4 – 2 % (1). Weiterhin kritisch wird die Subklassifizierung der T2-Einstufung in der TNM-Klassifikation diskutiert, welche sich klinisch hauptsächlich auf die DRU gründet, da die unterschiedlichen Lappen der Prostata anatomisch und histologisch nicht eindeutig voneinander differenziert werden können. Obek et al. untersuchten in diesem Zusammenhang die ärztliche Diagnose nach DRU von 89 Patienten mit klinisch palpablen Tumor (cT2) in Bezug auf eine unilaterale bzw. bilaterale Ausbreitung durch mikroskopische Überprüfung nach Operation. Präoperativ als unilateral diagnostizierte PCa waren in 69 % bilateral, 4 % bilateral diagnostizierter Tumore erwiesen sich nicht als Karzinome und 36 % aller durch die DRU diagnostizierten Benignitäten hatten bereits eine extraprostatische Ausbreitung (37).

Da 80 % der Tumore multifokal auftreten, kommt es klinisch regelmäßig zu einem Undergrading, so dass es in lediglich 36 % der Fälle zu einer Übereinstimmung zwischen klinischem (cT) und pathologischem (pT) Ergebnis kommt. Dies führt bei einer Vielzahl von Patienten zu Überraschungen, die den behandelnden Arzt zu einer Anpassung des Therapieplanes zwingt.

Jedoch wird von einigen Autoren die prognostische Signifikanz der Subklassifikation des pT2-Stadiums in Zweifel gezogen (38). Alternativ gelten die Unterteilung des T2-Stadiums nach Diameterausmesser und Tumorvolumen als mögliche Weiterentwicklung der Klassifikation, um eine adäquate Prognosebewertung zu gewährleisten (39, 40).

Des Weiteren besteht eine Inkongruenz zwischen klinischem und pathologischem Befund in dem Sinne, dass Patienten mit beidseits positiver Stanzbiopsie nach radikaler Prostatektomie pathologisch mindestens dem T2c-Stadium angehören, wohingegen das klinische Stadium mit T1c klassifiziert wird. Für die Prognose kann dieser Unterschied jedoch relevant werden. Andererseits existieren mehrere Veröffentlichungen, die bei einem Vergleich von cT1c- und cT2a-Tumoren weder beim krankheitsfreien Überleben noch bei der Invasion der Samenblasen oder der Metastasierung in regionäre Lymphknoten einen Vorteil der niedrigeren Klassifikation nachweisen konnten (38).

Fügt man den Ergebnissen der TNM-Klassifikation und des Gleason-Scores noch den initialen PSA-Wert hinzu, können die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen eingestuft werden (Staging), die eng mit der Prognose korrelieren und eine bessere Vorhersage als die alleinige Betrachtung des TNM-Systems liefern.

Nachdem D'Amico et al. 1998 die Patienten vor Therapiebeginn auf Grundlage der o.g. Kriterien in drei verschiedene Risikogruppierungen einteilte (Tabelle 4), um eine Einschätzung für das PSA-Rezidivrisiko abzugeben, gab es in den darauf folgenden Jahren weitere differenziertere Entwicklungen der Risikostratifizierung.

#### Tabelle 4. Risikogruppierung nach D'Amico (1998) (41)

niedrig	PSA-Wert $\leq$ 10 ng/ml, Gleason-Score $\leq$ 6, cT $\leq$ 2a
intermediär	PSA-Wert > 10ng/ml und ≤ 20ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT 2b
hoch	PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score $\geq$ 8 oder cT $\geq$ 2c

Die aktuelle Einteilung der AJCC aus dem Jahr 2010 ist in Tabelle 5 dargestellt.

## Tabelle 5. Risikogruppierung der AJCC (2010) (42)

Stage	т	Ν	М	PSA (ng/ml)	Gleason-Score	
I	T1a-c	N0	MO	< 10	≤ 6	
	T2a	N0	MO	< 10	≤ 6	
	T1-2a	N0	MO	Х	Х	
IIA	T1a-c	N0	MO	< 20	7	
	T1a-c	N0	MO	≥ 10 and < 20	≤ 6	
	2a	N0	MO	< 20	7	
	2b	N0	MO	< 20	≤ 7	
	2b	N0	MO	Х	Х	
IIB	2c	N0	M0	jeder PSA	jeder Gleason	
	T1-2	N0	MO	≤ 20	jeder Gleason	
	T1-2	NO	MO	jeder PSA	≥ 8	
III	T3a-b	N0	MO	jeder PSA	jeder Gleason	
IV	T4	N0	MO	jeder PSA	jeder Gleason	
	jedes T	N1	MO	jeder PSA	jeder Gleason	
	jedes T	jedes N	M1	jeder PSA	jeder Gleason	

*M* – *Metastase; N* – *Nodus; PSA* – *prostataspezifisches Antigen; X* – *unbekannt.* 

Eine weitere Einteilung zur Abschätzung des pathologischen Zustandes bei lokalisiertem PCa bilden die Partin-Tafeln. Unter Berücksichtigung des PSA-Wertes, des Gleason-Scores und des klinischen Stadiums evaluiert das Schema das mögliche Tumorstadium Hinblick pathologische im auf eine organbezogene bzw. organüberschreitende Ausbreitung Samenblasensowie auf eine und Lymphknoteninfiltration (43).

Die Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen dient zudem als Entscheidungshilfe, ob ein lokal begrenztes PCa ein kuratives oder palliatives Behandlungsschema erhalten soll. Ein beispielhafter Auszug einer Partin-Tafeln der PSA-Werte 6,1 ng/ml – 10 ng/ml ist in Tabelle 6 dargestellt.

Gleason-Score	T1c	T2a	T2b	T2c		
	Organbegrenzte Erkrankung (Wahrscheinlichkeit in %)					
5 - 6	75	58	49	46		
3 + 4	54	35	26	24		
8 - 10	37	21	15	13		
	Kapseldurchbruch (Wahrscheinlichkeit in %)					
5 - 6	23	37	44	46		
3 + 4	36	49	52	52		
8 - 10	48	57	57	56		
	Samenblasenbefall (Wahrscheinlichkeit in %)					
5 - 6	2	4	5	5		
3 + 4	8	13	16	13		
8 - 10	13	17	19	16		
	Lymphknotenbefall (Wahrscheinlichkeit in %)					
5 - 6	0	1	2	3		
3 + 4	2	3	6	10		
8 - 10	3	5	8	13		

Tabelle 6.	Partin-Tafe	der PSA	-Werte 6.1	ng/ml -	10 ng/ml (	(Auszug)

Die Abbildung zeigt die Korrelation zwischen PSA-Wert, Gleason-Score und TNM-Stadium, in deren Ergebnis die Wahrscheinlichkeit der Tumorausbreitung des lokalisierten PCa angegeben ist. Beispielhaft beträgt die Wahrscheinlichkeit bei einem PSA-Ausgangswert von 6,1 – 10 ng/ml für eine organbegrenztn Erkrankung für einen Patienten mit dem Gleason-Score 3 + 4 und einem TNM-Stadium von T1c 54 %.

#### 1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

Patienten mit PCa stehen eine Reihe von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zu diesen Optionen zählen die radikale Prostatektomie, die Strahlentherapie sowie das wachsames Abwarten oder die aktive Überwachung ("Watchful Waiting" bzw. "Active Surveillance").

In der Gesamtheit ziehen Betroffene beim lokal begrenzten PCa die operative Therapie der Bestrahlung und den weiteren Behandlungsstrategien vor. Beispielsweise wurden in der multizentrischen Beobachtungsstudie HAROW mehr als die Hälfte der 2957 Patienten mittels radikaler Prostatektomie therapiert (56,6 %). Etwa ein Sechstel der Patienten (16,4 %) erhielten eine Strahlentherapie, 6,9 % bekamen eine Hormontherapie und 15,8 % bzw. 4,3 % entschlossen sich für Active Surveillance bzw. Watchful Waiting (44).

#### 1.3.1 Watchful Waiting, Active Surveillance und interventionelle Verfahren

Watchful Waiting stellt eine stets palliative Behandlungsoption mit lediglich symptomatischer Therapie dar, die bei geringer Lebenserwartung (< 10 Jahre) unabhängig vom Tumorstadium eingesetzt werden kann. Active Surveillance hingegen beschreibt das Aufschieben der kurativen Therapie bei ansonsten Gesunden unter genauer biopsiekontrollierter Überwachung bis zu einem Zeitpunkt, an dem sich möglicherweise die Tumorbiologie oder der Wunsch des Patienten ändert und findet seinen Einsatz vornehmlich bei Tumoren geringerer Malignität (Tabelle 7).

Tabelle 7. Voraussetzung für eine Active-Surveillance-Strategie	
PSA-Wert $\leq$ 10 ng/ml; Gleason-Score $\leq$ 6; cT1c und cT2a;	
Tumor in $\leq$ 2 Stanzen; $\leq$ 50 % Tumor pro Stanze.	

Da es sich beim PCa in der Regel um einen langsam wachsenden Tumor handelt, ist eine Therapie daher nicht immer von Nöten. Eine Übertherapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen der operativen oder strahlentherapeutischen Behandlung werden mit dieser Strategie verhindert. In der Übersichtsarbeit von Thomsen et al. stellte sich Active Surveillance für das lokalisierte PCa im Vergleich zu den aktiven Therapieoptionen als gleichwertig bei Betrachtung des krebsspezifischen 10-Jahres-Überlebens heraus (45).

Der Einsatz anderer interventioneller Verfahren wie Hyperthermie, hochfokussiertem Ultraschall oder Kryotherapie ist für die primäre Behandlung des lokal begrenzten PCa durch die aktuelle Studienlage entweder nicht gerechtfertigt oder nicht ausreichend validiert.

Nach Diagnosesicherung und Erfassung der Tumorausdehnung sollte unter Abwägung kurativer und palliativen Behandlungsabsichten sowie nach Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Therapiefolgen der Patient in die Entscheidungsfindung unbedingt einbezogen und das Therapieziel individualisiert angepasst werden.

#### 1.3.2 Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem PCa aller Risikogruppen. Sie kann entweder als offenes Verfahren über einen retropubischen sowie einen perinealen Zugang, des Weiteren laparoskopisch transperitoneal, endoskopisch extraperitoneal sowie roboterassistiert vollzogen werden. Dieses Vorgehen kann durch eine neoadjuvante Hormontherapie ergänzt werden, welche jedoch in einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie (RCT) nach 3-monatiger neoadjuvanter Anwendung bei 213 Patienten über einen medianen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren im Vergleich zur alleinigen Prostatektomie keinen Überlebensvorteil feststellte (46). Auch bei Betrachtung eines längeren Zeitintervalls wurde für eine Kohorte von 66.717 Patienten mit lokalisiertem PCa kein Vorteil für das PCa-spezifische Überleben nach 15 Jahren festgestellt (47).

Beim Vergleich der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie wurden differenzierte Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität veröffentlicht. Bei einem Patientenkollektiv (n = 1655) mit lokalisiertem PCa im Alter zwischen 55 und 74 Jahren wies die operative Methode nach einem 15-Jahres-Follow-Up einen signifikanten Vorteil bei der Gesamtmortalität wie auch bei der prostatakrebsbezogenen Mortalität auf (48).

Eine andere Studie verglich die Gesamt- und prostatabezogene Mortalität zwischen Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie. Dort konnte nach der Auswertung von 10.361 Patienten ohne Komorbiditäten aus dem Zeitraum 1995 – 2007 gezeigt werden, dass nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa sieben Jahren die Entfernung der Prostata Vorteile gegenüber der perkutanen Strahlentherapie in Bezug auf die Gesamtmortalität hatte. Jedoch war sie in diesem Punkt weder der Brachytherapie signifikant überlegen noch konnte ein Vorteil bei der prostatabezogenen Mortalität gegenüber beiden Formen der Strahlentherapie nachgewiesen werden (49). In der Meta-Analyse von Wallis et al. mit 118.830 Patienten mit lokalisiertem PCa wurden diese Ergebnisse in Bezug auf eine erhöhte Gesamtmortalität und eine prostatabezogene Mortalität bestätigt (50). Im Gegensatz dazu konnte in zwei weiteren Studien (n = 657 bzw. n = 1847) bei Prostatakrebspatienten mit einem Hochrisikoprofil (PSA  $\geq$  20 mg/nl, Gleason  $\geq$  8, T  $\geq$  2c/3) bei der Gegenüberstellung der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie mit zusätzlicher Hormontherapie (Androgen-Suppression) keine Unterschiede festgestellt werden (51, 52). Diese Erweiterung des

Behandlungsschemas zeigte auch im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie signifikante Überlebensvorteile (53, 54).

#### 1.3.3 Strahlentherapie

Der große Vorteil der Radiotherapie ist das verbesserte Nebenwirkungsprofil in Bezug auf die Vermeidung des Operations- und des anästhesiologischen Risikos sowie in der Minimierung von Erektions- und Kontinenzproblemen. Damit ist diese Therapieoption sowohl den älteren Patienten mit einem breiten Spektrum an Vorerkrankungen als auch Patienten in einem guten Allgemeinzustand zugänglich.

Die Strahlentherapie des PCa untergliedert sich in zwei Hauptfelder – die perkutane Teletherapie, deren Strahlung von außen auf den Körper appliziert wird, und die interstitielle Brachytherapie, deren Strahlenquelle aus dem Inneren wirkt. Letztere unterscheidet die Low-Dose-Rate- (LDR) von der High-Dose-Rate-Therapie (HDR).

#### 1.3.3.1 Interne Radiotherapie/Brachytherapie

Bei der LDR-Brachytherapie kommt es zum Einsatz radioaktiver Metallstifte (Seeds), die transperineal in die Prostata eingebracht werden und in ihrer Anzahl und Lage mittels intraoperativer Planung an das Volumen und Form individuell angepasst werden. Die Dosisrate des normalerweise in Deutschland eingesetzten radioaktiven Isotops Jod<sup>125</sup> beträgt < 2 Gy pro Stunde. Da die radioaktive Wirkung zeitlich begrenzt ist, werden die Seeds üblicherweise in der Prostata belassen. Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem cT1c- bis cT2-Tumor gelten für eine LDR-Monotherapie als ideal geeignet.

Eine retrospektive Kohortenstudie von Kupelian et al. zeigte hinsichtlich des 5- bzw. 7-Jahres-biochemisch-rezidivfreien-Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen der radikalen Prostatektomie, der perkutanen Strahlentherapie bis 71 Gy sowie der LDR- und HDR-Brachytherapie (55).

Im Unterschied zur LDR-Therapie ist der Verbleib der eingebrachten Hohlnadeln der HDR-Therapie mittels Afterloading-Technik temporär begrenzt. Als radioaktives Isotop wird hierbei hauptsächlich Iridium<sup>192</sup> eingesetzt, das eine Dosis > 12 Gy pro Stunde appliziert. In der Regel wird die HDR-Therapie mit der perkutanen Strahlentherapie kombiniert. Bei einer Untersuchung von 442 Patienten mit mittleren und hohen Risikoprofilen nach D'Amico wurden Werte für das biochemisch rezidivfreie Überleben von 65 % bzw. 59 % nach fünf Jahren festgestellt, welche in etwa den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen der kombinierten perkutanen Strahlen- mit zusätzlicher Hormontherapie entsprechen (56).

#### 1.3.3.2 Externe Radiotherapie

Durch die Entwicklung der Computertomographie (CT) und der MRT konnte der Standard der 1960er- und 1970er-Jahre, die konventionelle zweidimensionale Bestrahlung, durch die dreidimensional konformale Strahlentherapie (3D-CRT) abgelöst werden und ermöglichte der Teletherapie in den letzten Jahrzehnten weitreichende Fortschritte bei der Behandlung des Prostatakrebses. Durch die detailliertere Planung konnte hinsichtlich der Konformität der Zielstruktur als auch der Schonung der Risikoorgane eine Verbesserung erreicht werden, wodurch eine weitere Dosiseskalation unter Kontrolle der strahlenassoziierten Nebenwirkungen erfolgen konnte (57, 58).

Morris et al. stellten in ihrem systematischen Review fest, dass die 3D-konformale Bestrahlung sowohl eine verminderte Akuttoxizität als auch eine verminderte Spättoxizität, eingeschränkt auf den Gastrointestinaltrakt, gegenüber der konventionellen Technik zeigte. In Bezug auf die klinische Kontrolle, das biochemisch rezidivfreie- sowie das Gesamtüberleben wurde wiederum kein Vorteil nachgewiesen (59).

Neben der 3D-CRT setzt sich in immer mehr Kliniken ein neuer Standard für die Behandlung des PCa durch – die konventionelle intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Dabei wird mit dem Ziel einer weiteren Dosiseskalation mittels eines Multilamellenkollimators (Multi leaf collimators – MLC) der Strahlengang für jeden Patienten für eine spezifische Felderzahl durch das zuvor angefertigte Planungs-CT individuell berechnet und so die Behandlung auf die Lage der Zielstruktur und der Risikoorgane durch verschiebliche Lamellen in jedem Bestrahlungsfeld angepasst. Im Gegensatz zur 3D-CRT liegen sich die Bestrahlungsfelder der IMRT nicht direkt gegenüber, sondern können beispielsweise als 5-, 7- oder 9-Felder-Therapie geplant werden.

In einer Planungsstudie mit 15 Patienten ermittelten Hardcastle et al. eine rektale Dosiseinsparung von mehr als 5 Gy sowie für das belastete Blasenvolumen von mehr als 2 Gy der IMRT gegenüber der 3D-CRT (60).

Eine Veraleichsstudie der konformalen Bestrahlung IMRT und der bei nichtmetastasierten Prostatakrebspatienten stellte in der IMRT-Gruppe weniger assoziierte gastrointestinale Morbiditäten sowie eine geringere Zahl an Hüftfrakturen fest, verzeichnete jedoch eine höhere Anzahl erektiler Dysfunktionen (61). Im Rahmen der sexuellen Dysfunktionen im Zusammenhang mit Bestrahlungstherapie stehen neben der erektilen Dysfunktion vor allem Orgasmusstörungen und Schmerzen im Fokus des Nebenwirkungsprofils. In der Betrachtung, welche Zieldosis die beste Vorhersage für das Auftreten erektiler Dysfunktionen lieferte, identifizierte Thor et al. die Maximaldosis auf die Corpora cavernosa und den Bulbus Penis. Posttherapeutische Schmerzen wurden hingegen besser bei Betrachtung der Durchschnittsdosis auf diese anatomischen Strukturen vorhergesagt (62).

28

In derzeit noch wenigen Zentren werden Patienten mit der volumetrisch modulierten Rotationsbestrahlung (VMAT) therapiert. Der Unterschied zur IMRT liegt darin, dass die Bestrahlung nicht mehr in beschränkten separaten Feldern erfolgt, sondern die Dosis kontinuierlich in einem oder mehreren 360°-(Halb-)Bogen auf den Patienten appliziert werden kann. Mit dem Wegfall der bei der IMRT verwendeten Feldtechnik wurde damit der Bestrahlungsprozess deutlich beschleunigt.

In einer Studie mit 96 Patienten von Aznar et al. verkürzte sich so die durchschnittliche Behandlungszeit von 4,9 Minuten (5-Feld-IMRT) auf 1,1 Minuten (VMAT). Gleichzeitig vermindert sich durch diese Zeitersparnis das Risiko von intraprozeduralen Organ- oder Patientenbewegungen. Weitergehend wurde in der Untersuchung bei einer verordneten Dosis von 78 Gy eine signifikante Dosisreduktion für das Rektum bei den VMAT-Patienten festgestellt. Die Harnblase und die Hüftköpfe waren hingegen höheren Dosen ausgesetzt, jedoch ohne dass signifikante Unterschiede aufgedeckt wurden (63).

Eine weitere Planungsstudie mit 15 Hochrisikopatienten mit PCa, für die jeweils ein 720°-VMAT-Plan und ein 5-Felder-IMRT-Plan errechnet wurde, zeigte im Vergleich ähnliche dosimetrische Resultate für das Rektum, die Harnblase und die Femurköpfe bei beiden Bestrahlungsformen. Die Autoren ermittelten bei der Betrachtung der Konformität des PTV und des Homogenitätsindex Vorteile auf Seiten der VMAT und wiederum eine deutliche Reduktion der Therapiezeit und der Monitor Units (MU) (64).

In einer kleinen Studie von Ishii et al. mit 21 Patienten zeigte der Vergleich zwischen der 7-Felder-IMRT-, 9-Felder-IMRT-Technik und der VMAT eine geringe Verbesserung der Konformität und Homogenität für die volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung. Bei einer Bestrahlungsdosis von 70 Gy war die VMAT gegenüber der 7-Felder-IMRT in Bezug auf die Strahlungsbelastung der Risikoorgane gleichwertig, der 9-Felder-IMRT jedoch leicht unterlegen. In der Strahlengesamtbelastung offenbarte die VMAT eine signifikante Einsparung gegenüber den IMRT-Plänen (65).

Des Weiteren erstellten Ost et al. eine Vergleichsstudie zwischen der VMAT sowie einer 3-Felder-, 5-Felder- und 7-Felder-IMRT. Dazu wurden Bestrahlungspläne für insgesamt zwölf Patienten erstellt und unter Einhaltung der definierten Dosislimits für die Risikoorgane eine maximal mögliche Dosiseskalation geplant. Mit Ausnahme der 3-Felder-IMRT erlaubten alle Techniken eine Dosiseskalation auf 93 Gy ± 6 Gy. In Bezug auf die Risikoorgane wies die VMAT eine signifikant verbesserte rektale Dosiseinsparung bei Dosen zwischen 20 Gy und 50 Gy gegenüber der 7-Felder-IMRT sowie eine signifikant kürzere Behandlungszeit gegenüber allen IMRT-Techniken aus (66).

Die Meta-Analyse von Ren et al. umfasste insgesamt zehn Studien zwischen 2009 und 2015 mit 220 Patienten mit PCa. Das Intervall der verschriebenen Gesamtdosis erstreckte sich von 68 Gy bis 78 Gy. Während für das Rektum im Hochdosisbereich signifikante Dosiseinsparungen festgestellt wurden, konnte dies bei Betrachtung der Harnblasenbelastung nicht bestätigt werden (67).

# 2. Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung zweier moderner für die Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms eingesetzten Bestrahlungsmethoden anhand des Vergleiches spezifischer dosimetrischer Parameter von definierten Risikoorganen und der Genauigkeit der Bestrahlungspläne selbst.

Mittels einer Matched-Pair-Analyse von 86 Patienten werden unter Verwendung der Dosis-Volumen-Histogramme sowohl die Dosis-Volumen-Belastungen als auch die Zielvolumenabdeckung der konventionellen intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der volumetrisch modulierten Rotationsbestrahlung (VMAT) gegenübergestellt, um die These der verbesserten Organschonung und der präziseren Organkonformität durch die technische Weiterentwicklung der VMAT zu bestätigen.

## 3. Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden 59 Patienten mit einem lokalisierten PCa identifiziert, die im Zeitraum von der Einführung des Systems im September 2010 bis Oktober 2013 eine Strahlenbehandlung mit der VMAT als Erstversorgung ihres PCa in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Charité Berlin erhielten.

#### 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die VMAT-Gruppe (Gruppe A) wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die sich zur Behandlung des PCa sowohl einer primären Strahlentherapie unterzogen als auch ein einheitliches Dosisregime von entweder 80 Gy oder 84 Gy erhielten. Des Weiteren durfte während der gesamten Bestrahlung nur eine Technik (in diesem Fall die VMAT) verwandt werden.

Als Ausschlusskriterien wurden eine stattgehabte Prostatektomie bzw. Bestrahlungstherapie, Fernmetastasierung als auch Abweichungen von der klinikinternen Leitlinie in Bezug auf die Bestrahlungsplanerstellung definiert.

## 3.2 Patientenkollektiv

Vom VMAT-Ausgangskollektiv von 59 Patienten wurden acht Patienten ausgeschlossen, da ihnen eine von den geforderten 80 Gy bzw. 84 Gy abweichende Strahlendosis appliziert wurde. Von den übrigen 51 Patienten wurden weitere acht Patienten ausgeschlossen, weil bei ihnen von der Klinikleitlinie abweichende Zielvolumina oder eine unvollständige Datenerfassung registriert wurden. Insgesamt wurden somit 43 Patienten erfasst, die alle Einschlusskriterien erfüllten.

Diesen Patienten wurden im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse 43 weitere Patienten zugeordnet, die sich einer IMRT unterzogen (Gruppe B). Deren Behandlung erfolgte zwischen Mai 2004 und Januar 2011. Die nachfolgende Paarbildung (Matching) der IMRT-Kohorte erfolgte unter Berücksichtigung der nachfolgenden Charakteristika.

Absolut zu erfüllende Matchingkriterien:

1. Bestrahlungsdosis: 80 Gy bzw. 84 Gy

Die Übereinstimmung der Bestrahlungsdosis wurde als Grundvoraussetzung eingestuft, um die Vergleichbarkeit beider Untersuchungsgruppen zu maximieren und wurde von allen Paaren erfüllt.

Relativ zu erfüllende Matchingkriterien:

- 2. Gleason-Score: 2 6; 7; 8 10
- 3. iPSA: 0 − ≤ 10; > 10 − < 20; ≥ 20
- 4. Tumorstadium: T1a T2a; T2b; T2c T4
- 5. Alter: ± 5 Jahre

Die orientierten Kriterien zwei. drei und vier sich der verbreiteten an Risikoklassifizierung nach D'Amico (Tabelle 4), die das klinische Risiko des PSA-Rezidivs bewertet und ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko beschreibt. Während der Gleason-Score bei allen Paaren dieselbe Gruppenzugehörigkeit aufwies, unterschied sich der initiale PSA-Wert (iPSA) bei drei Paaren (intermediäre vs. hohe Risikogruppe) sowie das Tumorstadium bei zwei Paaren (niedrige vs. hohe Risikogruppe). Die Altersspannweite wurde von sechs Paaren überschritten. Insgesamt bestanden bei keinem der genannten Merkmale signifikante Unterschiede.

#### 3.3 Bestrahlungstechnik

Die Behandlung der PCa-Patienten erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin der Charité an den Standorten Charité Campus-Mitte sowie Charité Campus-Virchow. Nachdem dort 1999 die IMRT eingeführt wurde, kam ab 2010 zusätzlich die VMAT zum Einsatz.

Unter Verwendung von DHX-Linearbeschleunigern der Firma *Varian* wurden neben dem PCa weiterhin HNO-Tumore, Lungenkarzinome, gynäkologische Tumore sowie Sarkome therapiert. Dies erfolgte sowohl mit 6 MV bzw. 15 MV Photonen als auch mit Elektronenenergien bis zu 18 MeV für das PCa. Die Linearbeschleuniger beider Standorte sind mit Kollimationsblenden ausgestattet, welche für alle Patienten bei jedem Bestrahlungsvorgangs eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um verschiebbare Bleilamellen, die den Strahlengang individuell begrenzen, um eine sparsame Dosisapplikation samt Schonung der Risikoorgane mit gleichzeitig größtmöglicher Konformität zu gewährleisten.

Das VMAT- bzw. das IMRT-Bestrahlungssystem in der Klinik für Strahlentherapie der Charité ist ein Bestandteil des Systems für 3D-konformale Bestrahlung. Es besteht aus einem *Philips-CT* mit vier *Aria-Workstations* der Firma *Varian* zur Konturierung und Berechnung der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) sowie zur Darstellung der Bestrahlungspläne.

Die Therapie erfolgte mit zwei *Varian* DHX-Linearbeschleunigern (6 und 18 MeV Strahlen), jeweils ausgestattet mit einem 120-MLC und einem *Amorphous Silicon*<sup>TM</sup> *portal imager.* Die Behandlungsverifikation wurde mit der *Aria Version 9.8* durchgeführt. Um die Integration von Konturierung, Planung und Verifikation zu verbessern, wurde die *Eclipse*<sup>TM</sup>-Software (*Varian Medical Systems*) als Bestandteil von *Aria*<sup>TM</sup> eingesetzt.

Man unterscheidet zwei Applikationsvarianten der 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 erstgenannten erfolgt durch stufenweise Veränderungen der Lamellenposition des Kollimators eine Modulation des Bestrahlungsfeldes, wohingegen die dynamische Methode die Möglichkeit der kontinuierlichen Veränderung der Lamellenposition während der Bestrahlung bietet. Mit der letzten Methode wird ein weiterer Freiheitsgrad durch gleichzeitige Rotation des Bestrahlungskopfes erreicht, den sich die VMAT zu Nutze macht. Daraus resultiert eine wesentliche Verkürzung der Behandlungszeit.

Die Bestrahlung mittels IMRT erfolgte in der 5-Feldertechnik, mit derer das Zielvolumen aus eben fünf verschiedenen Einstrahlrichtungen erfasst wurde. Seit 2010 wird die VMAT als weitere Optimierung der beschriebenen Therapieapplikation eingesetzt. Bei dieser sind verschiedene Parameter während des Bestrahlungsvorgangs variabel einstellbar und können auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden.

34

Darunter fallen:

- 1. die Kollimationsblenden-Konfiguration
- 2. der Kollimationsblenden-Winkel
- 3. die Dosisleistung
- 4. die Rotationsgeschwindigkeit der Gantry

Im Gegensatz zur IMRT, die die Bestrahlungsmodulierung nur in einzelnen Subfeldern erlaubt, ermöglicht die VMAT eine kontinuierliche Applikation in einer zuvor festgelegten Anzahl von Bögen (sogenannte single arc bzw. multiple arcs). Diese technische Ausführung der VMAT bringt es mit sich, dass ein größeres Bestrahlungsgebiet gesunden Gewebes mitbestrahlt und durch die Regulierung der Dosisleistung mit niedrigen Dosiswerten belastet wird. Dieses Phänomen wird auch als sogenanntes Niedrigdosisbad bezeichnet. Durch die weiterentwickelte Applikationstechnik versprach man sich eine verbesserte Organkonformität, die als Konsequenz auch unter Fortsetzung der Dosiseskalation eine akzeptable Toxizität der Risikoorgane gewährleisten und für verbesserte Tumorkontrollraten sorgen sollte.

#### 3.4 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung folgt nach der Entscheidung über die Bestrahlungsform einem Protokoll, das für jeden Patienten, unabhängig von der Bestrahlungsmethode, eingehalten wird. Es dient der Qualitätssicherung, indem durch Standardisierung reproduzierbare Ergebnisse geschaffen werden sowie die interfraktionelle Lageverschiebung des Patienten bzw. der Prostata minimiert wird.

#### 1. Vorbereitung des Patienten

Vor der Anfertigung der CT-gestützten Bestrahlungsplanung erhielt der Patient ein Klistier zur Darmentleerung. Ein stuhlgefülltes Rektum würde während der Bestrahlung eine Schonung besonders der Rektumhinterwand bewirken, da es zu einer Dehnung der Rektumwand 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 während der eigentlichen Therapie bei.

Der Patient wurde eine halbe bis eineinhalb Stunden vor Beginn der Bestrahlungsplanung sowie jeder Bestrahlungsfraktion aufgefordert Urin zu lassen und danach einen halben bis einen Liter Wasser zu trinken. Dieses sollte bis zur Beendigung der Planungs– oder Bestrahlungsprozedur zurückgehalten werden.

Zum Erhalt reproduzierbarer Bedingungen 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. Damit konnte die individuelle Anpassung der erforderlichen Trinkmenge vor Bestrahlung erfolgen, um eine konstante Füllung der Blase zu garantieren. Dies trug dazu bei, dass die Therapie unter standardisierten Bedingungen erfolgen konnte und eine Reduktion der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegung erreicht wurde.

#### 2. Planungs-CT

Alle Planungs-CT erfolgten an einem 8-Zeilen-CT der Firma *Siemens* am Standort Campus-Virchow der Charité in der Klinik für Strahlentherapie. Unter Benutzung des Bestrahlungssystems Eclipse<sup>™</sup> wurden die computergestützten Dosiskalkulationen an beiden Standorten durchgeführt. Auf Basis der Planungs-CT (2 – 4 mm Schichtdicke) wurde die Konturierung der Zielvolumina und Risikoorgane vorgenommen. Das im Planungs-CT abgebildete Volumen wurde als Gesamtkörper definiert und zusätzlich zu den Risikoorganen in Bezug auf die Dosisapplikation erfasst.

Insgesamt existieren drei Zielvolumina, die in der Radiotherapie für die Bestrahlungsplanung des tumorbefallenen Organs von Bedeutung sind:

- GTV gross tumor volume
- CTV clinical target volume
- PTV planning target volume
Das GTV beschreibt die makroskopische Tumorausdehnung, die entweder gesehen, manuell ertastet oder bildtechnisch erfasst werden kann.

Das CTV beschreibt das GTV plus mögliche mikroskopische oder bildtechnisch nicht erfassbare gestreute Tumoranteile.

Das PTV umschließt das CTV mit einem definierten Sicherheitssaum, der sicherstellt, dass der Tumor trotz möglicher Unsicherheiten bei der Bestrahlungsplanung bzw. der Bestrahlungstherapie die vorgeschriebene Strahlendosis im CTV erhält. Die Größe des PTV richtete sich danach, in welche Zielvolumengruppe der Patient eingeteilt wurde. Die Einteilung wird im Unterpunkt Dosierung und Fraktionierung näher erläutert.

Unsicherheiten stellen hierbei Bewegungen des Patienten, intrafraktionelle Organbewegungen oder eine mangelhafte Konformität der Bestrahlung selbst da. Für die IMRT und die VMAT galt klinikintern ein Sicherheitssaum zusätzlich zum CTV von fünf Millimetern in alle Richtungen bzw. drei Millimetern nach dorsal zum Rektum bei täglicher Bildkontrolle und implantierten Prostatamarkern. Dieses Volumen gilt es bei der Radiotherapie adäguat zu bestrahlen, um eine bestmögliche Heilungschance zu erreichen. Wurde auf eine Implantation verzichtet und anhand ossärer Strukturen die tägliche Bildkontrolle durchgeführt, erweiterte sich der Sicherheitsabstand auf 8 mm in alle Richtungen bzw. 6 mm dorsal zum Rektum. Die Rektumhinterwand (50 % des Gesamtrektums) wurde als Teilvolumen zusätzlich konturiert. Die Konturierung der übrigen Risikoorgane (Harnblase, Femurköpfe, Bulbus Penis) erfolgte separat. Die Definition der Grenzen erfolgte jeweils durch einen Radioonkologen des Klinikums.

#### 3. Lagerung während der Bestrahlung

Um Bewegungen des Patienten während der Bestrahlung weitestgehend zu eliminieren, wird in der Strahlenklinik der Charité auf eine Beinschiene (Kneefix<sup>™</sup> von Sinmed, Reeuwijk, Niederlande) zur Immobilisierung des Patienten in Rückenlage zurückgegriffen. Sie gewährleistet eine adäquate Positionierung und Reproduzierbarkeit durch ein Abflachen der Wirbelsäule auf dem Bestrahlungstisch sowie die Entspannung der dorsocruralen Muskulatur (Abbildung 3). Eine weitere Fixierung des Patienten ist nicht erforderlich. Dieser faltet seine Hände über der Brust und legt seinen Kopf auf einem Kissen ab.

Zusätzlich wurden aus dem Datensatz des Planungs-CT Digitally Reconstructed Radiographs ermittelt, wodurch mithilfe eines röntgenähnlichen Vergleichsbildes vor dem Beginn des Bestrahlungsaktes eine Kontrolle der Lagerungsgenauigkeit möglich war. Eine Anpassung der Lagerungsposition erfolgte, wenn die Abweichung größer als drei Millimeter war.



Abbildung 3. Prätherapeutische Positionierung des Patienten mittels Kneefix<sup>™</sup>

### 4. Dosierung und Fraktionierung

Die Radiotherapie erfordert wie oben angedeutet genaue Definitionen der Zielvolumina sowie der Dosierung, die jene Volumina erhalten sollen. Um diesen Anforderungen in Verordnung, Dokumentation und Kommunikation in der Therapie mit Photonenstrahlen bestmöglich gerecht zu werden, veröffentlichte die "International Commission on Radiation Units" (ICRU) verschiedene Leitfäden, die sowohl auf lokaler als auch auf internationaler Ebene eine Standardisierung fördern. Maßgebend für Patienten der Radioonkologie sind der ICRU-Report 50 (1993), 62 (1999) und 83 (2010) (68, 69, 70). Da die Behandlung der IMRT-Patienten mehrheitlich vor 2010 erfolgte, wurden die Therapiekonzepte hauptsächlich auf Grundlage der ICRU-Reports 50 und 62 erstellt. Die nach 2010 an der Charité eingeführte VMAT orientierte sich bei der Therapieplanung zusätzlich am ICRU-Report 83.

Für die Wahl des jeweiligen Behandlungsregimes und Definition des jeweiligen Zielvolumens des untersuchten Patientenkollektivs diente die "Klinikleitlinie Prostatakarzinom" der Klinik für Strahlentherapie der Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum der damaligen Version 1.1 – 2012, die sich an den o.g. ICRU-Reports orientierte.

Darin wurden 5 Zielvolumengruppen unterschieden, wobei Gruppe 1 – 2 jeweils eine CTV-Dosis von 80 Gy bzw. eine PTV-Dosis von 72 Gy und Gruppe 3 – 5 eine CTV-Dosis von 84 Gy bzw. eine PTV-Dosis von 75,6 Gy zugewiesen wurde, die jeweils in 40 bzw. 42 Einzeldosen (ED) von 2 Gy bzw. 1,8 Gy appliziert wurden. Die Einteilung erfolgte anhand des TNM-Stadiums, des Gleason-Scores sowie des PSA-Wertes.

Zielvolumengruppe 1 schließt die Patienten mit einem PCa mit geringem Risiko für transkapsuläres Wachstum ein, welches in Gruppe 2 einem mittleren Risiko entspricht. Gruppe 3 hat ein hohes Risiko für ein transkapsuläres Wachstum und darüber hinaus ein geringes Risiko für einen Befall der Samenblasen (SB), wobei je nach Risiko für einen Lymphknotenbefall (≥ 15 % nach der Yu-Formel bei fehlender Lymphadenektomie) zwei differierende Dosisapplikationsmodi existieren. Gruppe 4 weist zusätzlich zu einem hohen Risiko transkapsulären Wachstums auch ein hohes Risiko für einen Samenblasenbefall auf, wobei beim Patienten eine NO-Situation besteht. In Gruppe 5 wiederum besteht entweder eine <sub>c/p</sub>N<sup>+</sup>-Situation oder eine N0-Situation mit einem Risiko größer 15 % für einen Lymphknotenbefall, was eine Bestrahlung der Lymphabflusswege nach sich zieht. Aus dieser Einordnung in eine Zielvolumengruppe schlussfolgert sich dementsprechend neben der Dosishöhe auch das zu bestrahlende Zielvolumen. Details zum Dosisregime und dem CTV-Zielvolumen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Ein Bestrahlungsplan gilt als akzeptabel, sofern 95 % des PTV (D<sub>95%</sub>) mindestens 95 % der verschriebenen Dosis erhält. Gleichzeitig sollte die Maximaldosis für zwei Prozent des PTV (D<sub>2%</sub>) weniger als 107 % der verschriebenen Dosis (85,6 Gy bzw. 89,9 Gy) betragen. Die Risikoorgane Rektum, Blase, Hüftköpfe und Bulbus Penis wurden separat konturiert.

Zielvolumengruppe	CTV-Gesamtdosis / CTV-Serienzieldosis	CTV-Zielvolumen
1	80 Gy / 1. Serie: 80 Gy	1. Serie: Prostata
2	80 Gy / 1. Serie: 56 Gy 2. Serie: 24 Gy	1. Serie: Prostata + 5 mm ppR 2. Serie: Prostata
3	84 Gy / 1. Serie: 56 Gy <u>2. Serie: 24 Gy;</u> 84 Gy / 1. Serie: 50 Gy 2. Serie: 34 Gy	<ol> <li>Serie: Prostata + ppR bis</li> <li>Beckenwand + SB-Basis (ca. 1 cm)</li> <li>Serie: Prostata + 5 mm ppR;</li> <li>Serie: Prostata + ppR +</li> <li>spezifische Lymphabflusswege</li> <li>Serie: Prostata + 5 mm ppR</li> </ol>
4	84 Gy / 1. Serie: 66 Gy 2. Serie: 18 Gy	1. Serie: Prostata + ppR bis Beckenwand + SB-Basis (ca. 2 cm) 2. Serie: Prostata
5	84 Gy / 1. Serie: 50 Gy 2. Serie: 34 Gy	<ol> <li>Serie; Prostata + ppR + spezifische Lymphabflusswege</li> <li>Serie: Prostata + 5 mm ppR</li> </ol>

Tabelle 8. Prätherapeutische Risikoeinteilung mit zugehörigen Dosisregimen und Zielvolumina

CTV – clinical target volume; ppR – periprostatischer Raum; SB – Samenblasen.

#### 5. Dosisgrenzen

Für die Risikoorgane wurden spezifische Dosis-Volumen-Limits festgelegt, die den Vorgaben der literaturorientierten Klinikleitlinie entsprachen (Tabelle 9).

Struktur	Dosis-Volumen-Limit
Rektum	$\begin{array}{l} V_{50Gy} \leq 50 \ \% \\ V_{60Gy} \leq 35 \ \% \\ V_{70Gy} \leq 25 \ \% \\ V_{75Gy} \leq 5 \ \% \end{array}$
RHW	D <sub>2%</sub> ≤ 65 Gy
Harnblase	V <sub>70Gy</sub> ≤ 30 %
Femurkopf	V <sub>52Gy</sub> ≤ 10 %
Bulbus Penis	D <sub>mean</sub> ≤ 53 Gy
ΡΤν	D <sub>95%</sub> ≥ 68,4 Gy (∑-Dosis: 80 Gy) D <sub>95%</sub> ≥ 71,8 Gy (∑-Dosis: 84 Gy) D <sub>2%</sub> ≤ 85,6 Gy (∑-Dosis: 80 Gy) D <sub>2%</sub> ≤ 89,9 Gy (∑-Dosis: 84 Gy)

RHW – Rektumhinterwand; PTV – planning target volume;  $V_{nGy}$  – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit ≥ n Gy bestrahlt wird;  $D_{n\%}$  - Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält;  $\Sigma$ -Dosis – CTV-Gesamtdosis.

### 6. Bestrahlungstechnik

Bei der IMRT wurden die Bestrahlungspläne unter Berücksichtigung der Dosis-Volumen-Limits der verschiedenen Risikoorgane mithilfe der Software Eclipse<sup>™</sup> errechnet. Hierbei kam eine 5-Feldertechnik zur Anwendung, die den Strahlengang aus einem Winkel von 45°, 105°, 180°, 255° und 315° auf den Patienten richtete. Im Gegensatz zum vorherigen Standard der 3D-CRT stehen sich die Felder also nicht gegenüber (Abbildung 4).

Diese Feldertechnik wurde bei der VMAT durch eine kontinuierliche Bewegung des Bestrahlungskopfes ersetzt. Damit trat anstelle einer festen Winkelbestrahlung die Frage nach der Anzahl der Rotationen um den Patienten.

In der Literatur wurden verschiedene Rotationsvarianten untersucht. Zwischen einer 180°-, 360°-, 540°- und 720°-Rotation bestanden hinsichtlich Konformität auf das PTV bis auf die Halbbogenbestrahlung keine Unterschiede (71). Daher kamen für die VMAT ein bis zwei Rotationen zum Einsatz. Über den dynamischen MLC erfolgte eine intrafraktionelle Anpassung des Strahlenganges an die jeweiligen Dosisrestriktionen der Risikoorgane (Abbildung 4).



Abbildung 4. Feldanordnung und Dosisverteilung der IMRT und der VMAT

Die Abbildung stellt den Vergleich der IMRT (links) und der VMAT (rechts) in Bezug auf die Feldtechnik (oben) sowie das bestrahlte Volumen mit 85 % (mittig) und 10 % (unten) der Gesamtdosis dar. Es zeigt sich die 5-Feldertechnik der IMRT gegenüber der 360°-Rotationsbestrahlung der VMAT. Rote Areale markieren den Bereich, der die höchste Dosis erhält. Dunkelblaue Areale markieren den Bereich, der die niedrigste Dosis erhält. Graue Areale werden von der Strahlung nicht belastet (siehe äußere Bereiche der IMRT gegenüber der VMAT bei 10 % der Gesamtdosis).

#### 3.5 Statistische Methoden

In Anlehnung an die internationale Studienlage wurden sowohl die Volumenbelastung mit einer definierten Strahlendosis (z.B. Rektum  $V_{75Gy}$  beschreibt das Rektumvolumen, welches mit einer Dosis von  $\geq$  75 Gy belastet wurde) als auch die definierte Strahlenbelastung für ein spezifisches Volumen (z.B. Rektum D<sub>5%</sub> beschreibt die Minimaldosis, für 5 % des Rektumvolumens) definierter Risikoorgane verglichen. Zu diesen Risikoorganen bei der Prostatabestrahlung zählen: das Rektum, die Rektumhinterwand, die Harnblase, die Femurköpfe, der Gesamtkörper, das PTV und der Bulbus Penis. Obwohl das PTV im eigentlichen Sinne das Tumorzielvolumen mit einem gewissen Sicherheitssaum beschreibt, sind die erfassten Daten zur besseren Übersichtlichkeit in die Gruppe der Risikoorgane eingeordnet.

Für diese Analyse wurden unter Heranziehung der DVH die Belastung der Risikoorgane sowie die Qualität Bestrahlungsvorganges mithilfe des ausgewählter Konformitätsindizes untersucht. Für alle Risikoorgane wurden die Dosisparameter D<sub>95%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>mean</sub> und D<sub>max</sub> als Vergleichskriterien gewählt, da diese sowohl für die Feststellung der Güte der Bestrahlungsplanqualität als auch in der Vergleichsliteratur Anwendung fanden. Für einzelne Risikoorgane wurden zusätzliche Parameter erhoben, da diese in der vorhandenen Literatur sowie klinikintern bei der Bestrahlungsplanung Bedeutung waren, um das Risiko der Entstehung strahlenassoziierter von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Die Daten der Patienten wurden in Excel-Datenbanken gesammelt und nach deren Kontrolle in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS Statistics, IBM) Version 21.0 eingepflegt.

Die Normalverteilung der intervall- bzw. rationalskalierten Daten wurde unter Berücksichtigung der Histogramme mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Bei Bestätigung der Normalverteilung wurden die Daten mit dem Zweistichproben-t-Test analysiert. Bei Ablehnung der Normalverteilung wurde der nichtparametrische Test nach Mann-Whitney eingesetzt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \le 0,05$  und das Konfidenzintervall (KI) auf 95 % festgelegt. An beschreibender Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler des Mittelwerts, Minima, Maxima und Interquartilsbereiche verwendet.

# 4. Ergebnisse

## 4.1 Altersverteilung

Das PCa ist zumeist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Im untersuchten Patientenkollektiv hatten alle eingeschlossenen Männer zu Beginn der Bestrahlungstherapie ein durchschnittliches Alter von 70,6 ± 6,2 Jahre. Die VMAT-Patienten (Gruppe A) waren im Vergleich mit den IMRT-Patienten (Gruppe B) im Mittel etwa ein Jahr jünger (69,9 ± 7,3 vs. 71,3 ± 4,7). Das mediane Alter betrug sowohl für die VMAT-Gruppe als auch für die IMRT-Gruppe 72 Jahre.



Abbildung 5. Altersverteilung der Patientengruppen

VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy; Die Boxplots stellen den Interquartilsbereich zwischen dem I. und III. Quartil mit zusätzlicher Abbildung des Medians sowie der Spannweite dar.

Die Altersspannweite der VMAT-Patienten lag bei 35 Jahren und erstreckte sich zwischen einem Alter von 49 bis 84 Jahren. Das Behandlungsalter der IMRT-Patienten hatte eine Spanne von 18 Jahren mit einem Minimum von 61 Jahre und einem Maximum von 79 Jahren (Abbildung 5).

## 4.2 Verteilung der Risikoparameter

## 4.2.1 Risikoeinteilung

Alle PCa-Patienten wurden den durch D'Amico entwickelten Risikogruppen zugeordnet, die sich über die Merkmale Gleason-Score, initialer PSA-Wert und TNM-Stadium definieren (Tabelle 4). Nach dieser Einteilung wird zwischen niedrigem, intermediärem und hohem Risiko für ein Rezidiv unterschieden. In beiden Behandlungsarmen überwogen die Patienten mit einem intermediären Risiko. Die Verteilung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Risiko	VMAT	IMRT	Gesamt
Low risk	5	4	9
Intermediate risk	22	25	47
High risk	16	14	30
Gesamt	43	43	86

### Tabelle 10. Verteilung der Risikoklassen nach D'Amico (41)

VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

### 4.2.2 Initialer PSA-Wert

Der iPSA-Wert der VMAT-Patienten lag zwischen 0,92 ng/ml und 76 ng/ml mit einem Mittelwert von 14,44 ng/ml. Dieser betrug bei den IMRT-Patienten 14,48 ng/ml bei einer Spannweite zwischen 2,09 ng/ml und 80 ng/ml. Die Einteilung in die Risikogruppen ist in Tabelle 11 dargestellt.

#### Tabelle 11. Verteilung der PSA-Risikoklassen (41)

iPSA-Wert	VMAT	IMRT	Gesamt
≤ 10	23	23	46
> 10 - < 20	12	11	23
≥ 20	8	9	17

*iPSA – initiales prostataspezifisches Antigen; VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.* 

### 4.2.3 Gleason-Score

Die äquivalente Dreiteilung der Kohorte, die sich an der Prognosevorhersage in Bezug auf die histologische Veränderung orientierte, zeigte eine vollständige Übereinstimmung der Gleason-Scores zwischen beiden Gruppen.

Der überwiegende Anteil der Patienten wies ein mittelgradig bis schlecht differenziertes Karzinom mit einem Gleason-Score von 7 auf. Bei Betrachtung der Subklassifikation weist die VMAT-Gruppe im Vergleich zur IMRT-Gruppe eine deutlich größere Anzahl von 7b-Stadien auf (17 vs. 2). Das hochgradige PCa mit einem wenig differenzierten bis undifferenzierten Wachstumsmuster stellte mit jeweils sechs Patienten den kleinsten Anteil. Die Verteilung ist in Tabelle 12 erfasst.

Tabelle 12. Verteilur	g der Gleason-Score-Risikoklassen nach D'Amico (4	1)
-----------------------	---	----

Gleason-Score	VMAT	IMRT	Gesamt
≤ 6	10	10	20
7	27	27	54
≥8	6	6	12

VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

### 4.2.4 TNM-Stadium

Insgesamt wurden knapp zwei Drittel der Patienten mit einem T1-Stadium erstdiagnostiziert. Sowohl in der VMAT-Gruppe als auch in der IMRT-Gruppe wiesen 29 Männer diese Ausbreitung des PCa auf. Weitergehend wurden 22 Patienten mit einem T2-Stadium sowie sechs Patienten mit einem T3-Stadium identifiziert, die sich zu gleichen Teilen auf beide Behandlungsarme aufteilten.

Nachfolgend veranschaulicht Abbildung 6 die TNM-Aufteilung in den einzelnen Subklassifikationen. Tabelle 13 zeigt die Aufschlüsselung nach den o.g. Risikoklassen.

TNM-Stadium	VMAT	IMRT	Gesamt
T1a – T2a	34	35	69
T2b	3	4	7
T2c – T4	6	4	10

#### Tabelle 13. Verteilung der TNM-Stadien nach Risikoklassen (41)

VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

Abbildung 6. TNM-Verteilung der IMRT- und VMAT-Gruppe



VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

## 4.2.5 Radiatio

Die Wahl des Bestrahlungsregimes richtete sich individuell nach dem Risiko für ein transkapsuläres Wachstums des PCa. Äquivalent zu der Einteilung nach D'Amico wurden der Gleason-Score, der initiale PSA-Wert und das TNM-Stadium berücksichtigt. Klinikintern bestrahlte man Patienten mit einem niedrigen und intermediären Risiko mit einer CTV-Gesamtdosis von 80 Gy. Bei bestehendem Risiko für eine Samenblaseninfiltration konnte dieses Schema dem der Hochrisikopatienten angepasst und eine Bestrahlung mit einer CTV-Gesamtdosis von 84 Gy vorgenommen werden. Diese Verteilung ist in Tabelle 14 erfasst.

#### Tabelle 14. Verteilung der Dosisgruppen

CTV-Dosis	VMAT-Patienten	IMRT-Patienten
80 Gy	16	16
84 Gy	27	27

CTV – clinical target volume; VMAT – volumetric-modulated arc therapy; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

### 4.3 Dosisbelastungen der Risikoorgane

Die Radiotherapie des lokalisierten PCa verfolgt das Ziel einer lokalen Tumorbekämpfung mithilfe von ionisierender Strahlung. Diese setzt in ihrer Wirkung unmittelbar auf die Veränderung der DNA der Tumorzelle, durch deren folgenden Zelltod eine Verminderung der Gesamtzahl und eine dauerhafte Tumorkontrolle erreicht werden soll. Trotz der gestiegenen Konformität durch Weiterentwicklungen in der Strahlentherapie lässt sich eine Belastung angrenzender Organen nicht vermeiden.

Bei Erreichen zu hoher Dosiswerte kann es in der Folge zu frühen oder späten strahlenassoziierten Nebenwirkungen kommen. Definitionsgemäß treten Frühtoxizitäten in einem Zeitraum von 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn auf und klingen in diesem Zeitraum auch wieder ab. Nebenwirkungen, die zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, werden als Spättoxizitäten bezeichnet. Um dies zu vermeiden, wurden unter Einbeziehung der vorhandenen Literatur Dosislimits für die betroffenen Risikoorgane in der klinikinternen Leitlinie der Strahlenklinik der Charité für die Radiotherapie des PCa festgelegt (Tabelle 9).

Während des Bestrahlungsvorgangs sind in erster Linie die Organe gefährdet, die auf dem Weg der modulierten ionisierenden Strahlung anatomisch durchdrungen werden. Die Therapie der Prostata belastet somit vor allem das Rektum, die Rektumhinterwand, die Harnblase, die Femurköpfe, Darmanteile, die Haut sowie den Bulbus Penis.

Das Ziel einer gewissenhaften Bestrahlungsplanung sollte daher sein, eine größtmögliche Schonung jener Risikoorgane mit einer adäquaten Tumorbestrahlung zu vereinbaren, um die optimale Kombination aus Wirkung und Nebenwirkung zu erhalten. Da strahlenassoziierte Nebenwirkungen insbesondere im Bereich des Rektums und der Harnblase auftreten, gilt es diese Regionen in der Planung bestmöglich zu schützen. Die Belastungen werden folgend in Form des Mittelwertes dargestellt (Tabelle 15 – 35).

#### 4.3.1 Rektum

Das durchschnittliche Rektumvolumen betrug für alle Patienten 61,14 cm<sup>3</sup> ± 21,73 cm<sup>3</sup>. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht: V<sub>50Gy</sub>, V<sub>60Gy</sub>, V<sub>65Gy</sub>, V<sub>70Gy</sub>, V<sub>75Gy</sub>, D<sub>95%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>, D<sub>mean</sub>.

Dosis (Gy)	Volumen (%)		p-Wert
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
V <sub>50</sub>	<b>46,17 ± 4,99</b> (15,6 - 77,8) <i>[23,98]</i> <i>{2,47}</i>	<b>44,79 ± 4,01</b> (23,8 - 66,8) <i>[20,22]</i> <i>{1,99}</i>	0,664
V <sub>60</sub>	<b>25,01 ± 2,42</b> (7,1 - 42,6) [10,06] {1,20}	<b>29,69 ± 2,53</b> (17,0 - 46,5) [14,64] {1,25}	0,009
V <sub>65</sub>	<b>17,37 ± 1,69</b> (4,0 - 28,1) [7,47] {0,84}	<b>22,28 ± 1,88</b> (13,0 - 37,8) <i>[10,07]</i> <i>{0,93}</i>	0,001
V <sub>70</sub>	<b>10,55 ± 1,30</b> (1,5 - 20,1) [5,63] {0,65}	<b>14,91 ± 1,47</b> (8,0 – 23,7) [7,76] {0,73}	0,001
V <sub>75</sub>	<b>4,10 ± 1,01</b> (0,0 - 13,7) [5,17] {0,50}	<b>6,65 ± 1,26</b> (1,3 – 15,3) [7,23] {0,62}	0,002

<b>T</b> I II 45 B · · · · I			LUMPT	<b>D</b> 1 1	F 4 7
Tabelle 15. Dosimetrischer	vergleich v	ON VMAI	und IMRT -	- Rektum	נון

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $V_n$  – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min} - n_{max}$ ) – Spannweite des Volumenanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil des Volumenanteils; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

Wie in Tabelle 15 dargestellt, zeigte sich eine signifikant höhere Volumenbelastung des Rektums bei der Bestrahlung mit der IMRT-Technik oberhalb der erfassten Dosisschwelle von 60 Gy. Die VMAT wies bei Betrachtung der Minimal- und Maximalwerte in diesem Dosisbereich stets niedrigere Extremwerte aus. Einzig im Dosisbereich von 50 Gy wurde das Rektum durch die IMRT 1,38 % weniger belastet, was jedoch keinen signifikanten Unterschied darstellte (p = 0,664). Die Einhaltung der klinikinternen Planungsziele gelang bei allen Patienten beider Gruppen im Dosisbereich von 70 Gy. Äquivalent zur prozentualen Volumenbelastung des Rektumgewebes zeigten sich die VMAT vor allem im höheren Dosisbereich.

Die mit einer Dosis von 50 Gy angestrebte Volumengrenze von < 50 % des Rektums wurde in der VMAT-Gruppe bei 17 und in der IMRT-Gruppe bei 13 Patienten überschritten. Im Dosisbereich von 60 Gy erfolgten fünf Grenzüberschreitungen in der VMAT-Gruppe gegenüber zwölf in der IMRT-Gruppe. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei der Belastung mit 75 Gy (17 vs. 26). In diesem Bereich lag der Mittelwert des belasteten Volumens in der IMRT-Gruppe über der angestrebten Zielgröße von unter fünf Prozent (IMRT 6,65 % vs. VMAT 4,1 %). Der direkte Vergleich beider Techniken für die Dosisparameter V<sub>50Gy</sub>, V<sub>60Gy</sub>, V<sub>65Gy</sub>, V<sub>70Gy</sub> und V<sub>75Gy</sub> ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT für spezifische Dosiswerte - Rektum



Mittelwerte der Volumina, die mit definierten Dosiswerten bestrahlt wurden.

Betrachtet man die Dosisbelastung für spezifische Volumenanteile des Rektums, zeigen sich signifikante Vorteile der VMAT für Areale, die bei der Behandlung besonders hohen Dosisbelastungen ausgesetzt sind -  $D_{2\%}$  und  $D_{5\%}$  weisen einen p-Wert von 0,005 bzw. 0,001 auf. Hier minderte die VMAT die Belastung um 2,05 Gy bzw. 1,46 Gy. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der  $D_{max}$ -Werte, der lediglich eine Differenz von 0,43 Gy auswies. Die Prüfung des Niedrigdosisbereiches, der weite Teile des Rektums erfasst, zeigte mit einer Dosiseinsparung der IMRT von 4,16 Gy einen Trend, ohne dass dieser das Signifikanzniveau unterschritten wurde ( $D_{95\%} - p = 0,095$ ).  $D_{mean}$  erbrachte ebenfalls eine Insignifikanz (p = 0,435), wobei das Rektum durch die IMRT im Mittel mit 1,22 Gy weniger belastet wurde (Tabelle 16).

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p-Wert
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>20,70 ± 3,55</b> (2,6 - 41,5) [17,27] {1,74}	<b>16,54 ± 2,97</b> (2,5 - 38,1) [14,44] {1,47}	0,095
D <sub>5</sub>	<b>73,68 ± 0,94</b> (63,3 - 80,3) [4,29] {0,46}	<b>75,73 ± 0,66</b> (72,5 – 79,9) [3,73] {0,33}	0,001
D <sub>2</sub>	<b>76,12 ± 0,80</b> (68,9 - 82,5) [3,89] {0,40}	<b>77,58 ± 0,62</b> (74,4 - 81,1) [3,97] {0,31}	0,005
D <sub>max</sub>	<b>80,20 ± 0,72</b> (75,3 – 85,7) [3,92] {0,35}	80,63 ± 0,64 (77,1 - 84,2) [3,76] {0,32}	0,369
D <sub>mean</sub>	<b>46,96 ± 2,16</b> (29,5 – 57,8) [10,64] {1,07}	<b>45,74 ± 2,28</b> (27,7 - 57,4) [11,30] {1,13}	0,435

### Tabelle 16. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Rektum [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält;  $\pm$  n – 95 % iges Konfidenzintervall;  $(n_{min} - n_{max})$  – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil;  $\{n\}$  – Standardfehler des Mittelwerts.

Das DVH veranschaulicht die Dosis-Volumen-Korrelation für die untersuchten Techniken. Dabei liest man im jeweiligen Diagrammabschnitt welche Dosis wie viel Prozent des Rektumvolumens bestrahlt (Abbildung 8).

Abbildung 8. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Rektum



Gegenüberstellung der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der VMAT- und IMRT-Behandlungsgruppen in Bezug auf das Rektum. Bei den erfassten Daten der DVH handelt es sich in Abbildung 8 und in den folgenden DVH um Mittelwerte der verschiedenen Patientenkollektive. Es zeigt sich, dass die IMRT das Rektum bis zu einer abgestrahlten Dosis von etwa 50 Gy volumenmäßig weniger belastet. Die VMAT taucht das Rektum in das sogenannte Niedrigdosisbad. Im Hochdosisbereich kehrt sich dieser Aspekt um. Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{40\%}$  dar.

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>16,55</b> (2,6 – 37,3) <i>[15,73]</i>	<b>11,71</b> (3,9 – 23,0) <i>[10,10]</i>	0,116	<b>23,17</b> (3,2 – 41,5) <i>[19,02]</i>	<b>19,40</b> (2,5 – 38,1) <i>[18,30]</i>	0,212
D <sub>5</sub>	<b>72,10</b> (63,3 - 76,4) <i>[2,28]</i>	<b>73,60</b> (72,5 – 76,0) <i>[1,34]</i>	0,060	<b>74,61</b> (70,1 – 80,3) <i>[3,80]</i>	<b>76,99</b> (73,1 – 79,9) <i>[2,63]</i>	0,001
D <sub>2</sub>	<b>74,28</b> (68,9 – 77,7) <i>[2,14]</i>	<b>75,30</b> (74,4 – 77,2) <i>[1,15]</i>	0,083	<b>77,21</b> (73,0 – 82,5) <i>[2,51]</i>	<b>78,93</b> (76,7 – 81,1) <i>[1,47]</i>	0,001
D <sub>max</sub>	<b>78,19</b> (75,3 – 82,3) <i>[2,78]</i>	<b>78,17</b> (77,1 – 79,4) <i>[1,21]</i>	0,968	<b>81,39</b> (77,4 – 85,7) <i>[1,98]</i>	<b>82,08</b> (80,4 - 84,2) <i>[1,26]</i>	0,061
D <sub>mean</sub>	<b>44,38</b> (29,5 – 56,2) <i>[11,25]</i>	<b>40,33</b> (26,7 – 54,5) <i>[8,63]</i>	0,119	<b>48,48</b> (34,1 – 57,8) <i>[9,80]</i>	<b>48,94</b> (35,5 – 57,4) <i>[8,07]</i>	0,802

Tabelle 17. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Rektum [3]

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

Bei der Unterteilung der beiden Bestrahlungsformen in Subgruppen der Gesamtdosis von jeweils 80 Gy bzw. 84 Gy offenbarte sich in der mit 84 Gy bestrahlten VMAT-Gruppe ebenfalls eine signifikante Dosisreduktion in den Volumenbereichen von  $D_{2\%}$  und  $D_{5\%}$ . Die 80 Gy-Subgruppen wiesen in diesen Bereichen einen p-Wert von 0,060 bzw. 0,083 auf. Während die Belastung mit Maximaldosen in der 84Gy-Gruppe einen starken Trend aufwies (p = 0,061), konnte dieser in der Niedrigdosisgruppe nicht bestätigt werden. Umgekehrt zeigte sich ein deutlichere Tendenz der Dosisvorteile der IMRT bei  $D_{mean}$ , wenn die Patienten eine Gesamtdosis von 80 Gy erhielten (p = 0,119) (Tabelle 17).

#### 4.3.2 Rektumhinterwand

Das durchschnittliche Volumen der Rektumhinterwand betrug für alle Patienten 30,35 cm<sup>3</sup>  $\pm$  12,06 cm<sup>3</sup>. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht: D<sub>95%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>, D<sub>mean</sub>.

Volumen (%)	Dosis (	p-Wert	
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>18,92 ± 3,23</b> (2,5 - 40,4) [16,03] {1,60}	<b>14,79 ± 2,81</b> (2,3 - 37,1) [13,89] {1,39}	0,064
D <sub>5</sub>	<b>55,35 ± 1,58</b> (42,8 - 68,4) [6,21] {0,78}	<b>56,62 ± 1,87</b> (34,3 - 63,5) [7,43] {0,93}	0,096
D <sub>2</sub>	<b>58,08 ± 1,53</b> (45,3 - 70,6) [5,69] {0,76}	<b>60,01 ± 1,74</b> (38,0 - 65,1) [6,36] {0,86}	0,017
D <sub>max</sub>	<b>65,43 ± 1,32</b> (57,1 – 75,7) [6,55] {0,65}	66,99 ± 1,59 (48,7 - 74,9) [6,49] {0,79}	0,020
D <sub>mean</sub>	<b>39,30 ± 2,40</b> (21,4 - 51,8) [10,61] {1,19}	<b>35,93 ± 2,47</b> (19,5 - 48,9) [ <i>13,13</i> ] { <i>1,23</i> }	0,052

Tabelle 18. Dosimetrischer Verglei	von VMAT und IMRT - Rektumhinterwand [1	]
------------------------------------	---	---

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 % iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich wiederum ein heterogenes Bild. Dabei belastete die IMRT sowohl den Großteil des Volumens der Rektumhinterwand mit einer geringeren Teildosis ( $D_{95\%} - 14,79$  Gy vs. 18,92 Gy) als auch mit einer geringeren Mitteldosis ( $D_{mean} - 35,93$  Gy vs. 39,30 Gy). Signifikanzen ergaben sich bei dem Vergleich von  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$ , die jeweils eine verringerte Dosisbelastung um 1,93 Gy bzw. 1,56 Gy auf Seiten der VMAT aufwiesen. Die angestrebte Dosisbegrenzung von 65 Gy bei  $D_{2\%}$  wurde bei einem VMAT-Patienten mit 70,61 Gy deutlich und bei jeweils einem Patienten in der VMAT- und IMRT-Gruppe minimal überschritten (65,15 Gy vs. 65,07 Gy) (Tabelle 18). Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{10\%}$  dar (Abbildung 9).



Abbildung 9.Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT - Rektumhinterwand

Tabelle 19. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT - Rektumhinterwand [2]

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT	IMRT <del>x</del> <u>B80</u>		VMAT <del>x</del> <u>A84</u>	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>14,93</b> (2,5 – 36,5) <i>[13,20]</i>	<b>10,30</b> (3,4 – 21,1) <i>[9,53]</i>	0,163	<b>21,29</b> (3,1 – 40,4) <i>[17,76]</i>	<b>17,45</b> (2,3 – 37,1) <i>[16,60]</i>	0,172
D <sub>5</sub>	<b>55,94</b> (42,8 - 68,4) <i>[8,89]</i>	<b>53,88</b> (34,3 - 63,0) <i>[8,16]</i>	0,399	<b>55,00</b> (47,3 – 63,3) <i>[6,19]</i>	<b>58,25</b> (47,0 – 63,5) <i>[5,94]</i>	0,008
D <sub>2</sub>	<b>58,88</b> (45,3 – 70,6) <i>[6,88]</i>	<b>58,04</b> (38,0 – 65,0) <i>[8,58]</i>	0,940	<b>57,60</b> (50,1 – 65,0) <i>[5,28]</i>	<b>61,17</b> (51,8 – 65,1) <i>[6,17]</i>	0,003
D <sub>max</sub>	<b>65,82</b> (57,1 – 74,4) <i>[8,19]</i>	<b>64,52</b> (48,7 – 71,6) <i>[7,70]</i>	0,531	<b>65,19</b> (57,2 – 75,7) <i>[5,28]</i>	<b>68,45</b> (59,8 - 74,9) <i>[4,66]</i>	0,003
D <sub>mean</sub>	<b>37,23</b> (21,4 – 51,0) <i>[13,43]</i>	<b>30,53</b> (19,5 – 42,8) <i>[9,19]</i>	0,022	<b>40,53</b> (25,8 – 51,8) <i>[10,96]</i>	<b>39,13</b> (23,3 – 48,9) <i>[11,32]</i>	0,470

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 % iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich auf Seiten der IMRT einzig in der 80Gy-Kohorte bei der Betrachtung von  $D_{mean}$  ein signifikanter Dosisvorteil (p = 0,022). In der 84Gy-Kohorte wiesen  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$  signifikante Vorteile für die VMAT auf (p = 0,008; p = 0,003; p = 0,003) (Tabelle 19).

#### 4.3.3 Harnblase

Die Harnblase hatte im Durchschnitt ein Volumen von 314,71 cm<sup>3</sup> ± 112,97 cm<sup>3</sup> beim gesamten Patientenkollektiv. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht:  $V_{70Gy}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{40\%}$ ,  $D_{30\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ .

Dosis (Gy)	Volum	p-Wert	
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
V <sub>70</sub>	<b>9,95 ± 2,05</b> (2,27 - 36,41) [6,27] {1,02}	<b>10,18 ± 2,21</b> (0,36 - 29,38) [10,49] {1,10}	0,098

Tabelle 20. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Harnblase [1]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $V_n$  – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Volumenanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil des Volumenanteils.

Analog zum Rektum zeigte sich auch beim Vergleich der Volumenwerte der Harnblase, dass im Hochdosisbereich von  $V_{70Gy}$  die VMAT die schonendere Bestrahlungsvariante war (p = 0,098) und einen deutlich geringeren Interquartilsbereich auswies. Die Volumengrenze von 30 % wird jedoch einmalig von einem VMAT Patienten überschritten (36,41 %), wobei die maximale Toleranz eingehalten wurde. In der IMRT-Gruppe wurde diese Grenze nicht überschritten (Tabelle 20).

Bei der Gegenüberstellung der Dosiswerte offenbarte sich ein sehr heterogenes Bild, dass lediglich bei  $D_{95\%}$  der IMRT einen signifikante Dosisreduktion bescheinigte (p = 0,001). Die Dosiseinsparung betrug in diesem Fall 5,08 Gy. Weiterhin wurde im  $D_{max}$ -Bereich ein Trendvorteil auf Seiten der IMRT identifiziert, der jedoch nicht signifikant war (p = 0,096). Sowohl in der VMAT- als auch in der IMRT-Gruppe fällt bei Betrachtung der Interquartilsbereiche für die mittleren Volumina eine vergleichsweise breite Spannweite auf (Tabelle 21).

Volumen (%)	Do	osis (Gy)	p-Wert
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>6,75 ± 3,06</b> (0,8 - 36,7) [3,87] {1,51}	<b>1,67 ± 0,51</b> (0,2 - 7,8) [1,28] {0,26}	0,001
D <sub>40</sub>	<b>24,03 ± 5,48</b> (3,5 - 67,7) [30,90] {2,72}	<b>23,92 ± 5,56</b> (1,8 - 65,5) [28,12] {2,76}	0,914
D <sub>30</sub>	<b>33,37 ± 5,74</b> (5,1 - 72,8) <i>[31,03]</i> <i>{2,85}</i>	<b>36,64 ± 5,75</b> (2,7 – 69,8) <i>[35,70]</i> <i>{2,85}</i>	0,465
D <sub>5</sub>	<b>73,70 ± 1,82</b> (55,0 - 82,2) [6,62] {0,90}	<b>74,55 ± 2,08</b> (45,0 - 83,5) [7,35] {1,03}	0,288
D <sub>2</sub>	<b>78,32 ± 1,12</b> (71,6 - 83,7) [6,36] {0,56}	<b>78,22 ± 1,37</b> (62,2 - 85,1) [6,24] {0,68}	0,883
D <sub>max</sub>	<b>83,96 ± 0,81</b> (78,2 - 87,7) [4,47] {0,40}	82,90 ± 0,97 (72,0 - 87,3) [4,51] {0,48}	0,096
D <sub>mean</sub>	<b>27,43 ± 3,65</b> (10,0 - 53,5) [22,41] {1,81}	<b>26,09 ± 3,23</b> (6,7 - 52,0) [12,67] {1,60}	0,873

Tabelle 21. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Harnblase [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.





Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{40\%}$  sowie  $D_{5\%}$  dar (Abbildung 10).

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>3,83</b> (0,9 – 18,3) <i>[2,54]</i>	<b>1,45</b> (0,3 – 7,0) <i>[1,27]</i>	0,001	<b>8,47</b> (0,8 – 36,7) <i>[4,53]</i>	<b>1,81</b> (0,4 – 7,8) <i>[1,46]</i>	0,001
D <sub>40</sub>	<b>23,25</b> (4,2 - 67,7) <i>[32,18]</i>	<b>17,05</b> (1,8 – 53,1) <i>[17,49]</i>	0,309	<b>24,50</b> (3,5 – 52,6) <i>[33,09]</i>	<b>28,00</b> (5,4 – 65,5) <i>[25,43]</i>	0,431
D <sub>30</sub>	<b>32,94</b> (8,0 – 72,8) <i>[28,01]</i>	<b>26,85</b> (2,7 – 65,9) <i>[22,19]</i>	0,363	<b>33,63</b> (5,1 – 65,5) <i>[36,58]</i>	<b>42,44</b> (15,9 – 69,7) <i>[23,27]</i>	0,075
D₅	<b>72,15</b> (63,6 – 78,3) <i>[6,03]</i>	<b>69,03</b> (45,0 – 77,1) <i>[4,59]</i>	0,175	<b>74,62</b> (55,0 – 82,2) <i>[5,84]</i>	<b>77,83</b> (69,6 – 83,5) <i>[3,63]</i>	0,050
D <sub>2</sub>	<b>75,79</b> (71,6 – 80,8) <i>[4,73]</i>	<b>73,91</b> (62,2 – 79,7) <i>[3,18]</i>	0,228	<b>79,82</b> (71,6 – 83,7) <i>[4,84]</i>	<b>80,78</b> (76,0 – 85,1) <i>[2,27]</i>	0,562
D <sub>max</sub>	<b>80,89</b> (78,2 – 82,2) <i>[1,09]</i>	<b>79,68</b> (72,0 – 83,5) <i>[2,19]</i>	0,055	<b>85,78</b> (82,3 – 87,7) <i>[1,16]</i>	<b>84,80</b> (82,4 – 87,3) <i>[2,32]</i>	0,008
D <sub>mean</sub>	<b>25,86</b> (13,8 – 53,5) <i>[18,77]</i>	<b>21,00</b> (6,7 – 44,4) <i>[9,12]</i>	0,327	<b>28,36</b> (10,0 – 49,6) <i>[22,86]</i>	<b>29,10</b> (15,9 – 52,0) <i>[9,54]</i>	0,710

	Tabelle 22. Dosimetrischer	Vergleich von	VMAT und	IMRT – Ha	arnblase	[3]
--	----------------------------	---------------	----------	-----------	----------	-----

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

Im 80Gy-Subgruppenkolletiv erwies sich die IMRT als dosissparender gegenüber der VMAT. Allerdings zeigt wiederum nur  $D_{95\%}$  einen signifikanten Unterschied (p = 0,001). In der 84Gy-Gruppe wurden im Bereich von  $D_{40\%}$ ,  $D_{30\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{mean}$  niedrigere Dosen in der VMAT-Gruppe appliziert, ohne dass dabei signifikante Vorteile bestanden. Diese Signifikanzen fand man im Gegensatz auf der IMRT-Seite wiederum bei  $D_{95\%}$  sowie bei  $D_{max}$  (p = 0,001, p = 0,008) (Tabelle 22).

#### 4.3.4 Femurköpfe

Das durchschnittliche Femurkopfvolumen betrug für alle Patienten rechts 64,05 cm<sup>3</sup>  $\pm$  11,42 cm<sup>3</sup> und links 63,04 cm<sup>3</sup>  $\pm$  11,81 cm<sup>3</sup>. Ein VMAT-Patient wurde bereits vor Behandlungsstart mit einer rechtsseitigen Hüftprothese versorgt. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht: V<sub>52Gy</sub>, D<sub>95%</sub>, D<sub>10%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>, D<sub>mean</sub>.

### 4.3.4.1 Rechter Femurkopf

Dosis (Gy)	Volumei	p-Wert	
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
V <sub>52</sub>	<b>0,27 ± 0,11</b> (0,0 - 3,4) [0] {0,12}	<b>0,58 ± 0,47</b> (0,00 - 7,4) [0,02] {0,23}	0,221

Tabelle 23. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [1]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $V_n$  – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Volumenanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil des Volumenanteils.

Das Gewebevolumen, das mit 52 Gy belastet wurde, wurde im Patientenkollektiv sehr klein gehalten und blieb im Mittel unter einem Volumenprozent. Dabei schonte die VMAT die Patienten vermehrt, wobei keine signifikante Reduktion des Volumenareals vorlag. Die Volumengrenze von 10 % wurde für eine Dosis von 52 Gy mit beiden Techniken eingehalten (Tabelle 23).

Im Volumenbereich  $D_{95\%}$  konnte eine Dosiseinsparung der IMRT gegenüber der VMAT festgestellt werden, ohne dass das Signifikanzniveau unterschritten wurde. Hochsignifikante Vorteile zeigten sich bei der Belastung des rechten Hüftkopfes auf Seiten der VMAT in einem höheren Dosisbereich unter Betrachtung der Volumenparameter  $D_{10\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$ , in welchen eine durchschnittliche Einsparung von jeweils etwa sechs Gray erzielt wurde. Die Mitteldosis der IMRT war im Durchschnitt 1,84 Gy höher (p = 0,190) (Tabelle 24).

Volumen (%)	Dos	is (Gy)	p-Wert
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>13,04 ± 2,58</b> (1,5 – 27,6) <i>[14,39]</i> <i>{1,27}</i>	<b>11,50 ± 2,35</b> (0,7 - 29,8) [9,44] {1,61}	0,409
D <sub>10</sub>	<b>31,23 ± 2,62</b> (12,0 - 45,9) [ <i>13,36</i> ] { <i>1,30</i> }	<b>37,29 ± 2,32</b> (14,6 - 50,8) [12,25] {1,15}	0,001
D <sub>5</sub>	<b>33,36 ± 2,84</b> (13,1 – 50,1) <i>[13,40]</i> <i>{1,41}</i>	<b>39,69 ± 2,35</b> (18,9 - 53,3) [ <i>12,23</i> ] { <i>1,16</i> }	0,002
D <sub>2</sub>	<b>35,50 ± 3,07</b> (14,2 - 54,6) [14,17] {1,52}	<b>41,93 ± 2,37</b> (25,0 - 56,4) [11,30] {1,17}	0,003
D <sub>max</sub>	<b>40,37 ± 3,55</b> (16,8 – 64,1) <i>[17,38]</i> <i>{</i> 1,76}	<b>47,06 ± 2,54</b> (30,7 - 64,0) [ <i>12,06</i> ] { <i>1,26</i> }	0,003
D <sub>mean</sub>	<b>22,97 ± 2,31</b> (7,1 – 36,2) [12,04] {1,14}	<b>24,81 ± 2,75</b> (3,3 - 41,0) [15,17] {1,36}	0,190

Tabelle 24. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von D<sub>70%</sub> dar (Abbildung 11).



Abbildung 11. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Femurkopf rechts

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>10,89</b> (1,5 – 27,6) <i>[10,50]</i>	<b>7,03</b> (0,7 – 20,6) <i>[10,08]</i>	0,105	<b>14,23</b> (2,7 – 26,9) <i>[14,78]</i>	<b>14,15</b> (1,0 – 29,8) <i>[8,16]</i>	0,972
D <sub>10</sub>	<b>25,80</b> (12,0 –38,9) <i>[7,17]</i>	<b>31,19</b> (14,6 - 44,9) <i>[6,82]</i>	0,035	<b>34,25</b> (19,5 – 45,9) <i>[12,28]</i>	<b>40,90</b> (29,2 - 50,8) <i>[9,10]</i>	0,001
D <sub>5</sub>	<b>27,33</b> (13,1 – 40,3) <i>[7,46]</i>	<b>33,09</b> (18,9 – 47,2) <i>[5,86]</i>	0,022	<b>36,72</b> (20,5 – 50,1) <i>[13,76]</i>	<b>40,60</b> (33,3 - 53,3) <i>[9,90]</i>	0,001
D <sub>2</sub>	<b>28,87</b> (14,2 – 42,2) <i>[7,83]</i>	<b>34,86</b> (25,0 – 49,9) <i>[6,18]</i>	0,015	<b>39,18</b> (21,5 - 54,6) <i>[14,34]</i>	<b>46,12</b> (37,8 - 56,4) <i>[9,51]</i>	0,001
D <sub>max</sub>	<b>32,36</b> (16,8 – 47,2) <i>[7,88]</i>	<b>39,36</b> (30,7 –56,4) <i>[5,91]</i>	0,007	<b>44,82</b> (24,0 – 64,1) <i>[16,52]</i>	<b>51,63</b> (44,1 – 64,0) <i>[8,42]</i>	0,006
D <sub>mean</sub>	<b>19,58</b> (7,1 – 33,7) <i>[7,04]</i>	<b>18,94</b> (6,4 – 32,6) <i>[12,03]</i>	0,796	<b>24,85</b> (12,6 – 36,2) <i>[12,07]</i>	<b>28,29</b> (3,3 - 41,0) <i>[8,97]</i>	0,107

Tabelle 25. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf rechts [1]

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

Im Vergleich der Dosissubgruppen ist im 80Gy-Kollektiv der Vorteil der IMRT bei des Dosisparameters D<sub>95%</sub> deutlich ausgeprägter als in der Hochdosisgruppe (p = 0,105; p = 0,972). Wie in der Gesamtanalyse wurde eine signifikante Organschonung der VMAT bei den Parametern D<sub>10%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub> und D<sub>max</sub> sowohl bei einer Gesamtdosis von 80 Gy als auch bei 84 Gy offengelegt. Dabei wurde die Dosisgrenze von 52 Gy für zehn Prozent des Hüftkopfvolumens in der Hochdosisgruppe für beide Techniken deutlich unterschritten (VMAT - 34,25 Gy bzw. IMRT - 40,90 Gy). Im Gegensatz zur Niedrigdosisgruppe wurde bei der Dosiseinsparung in der mit 84Gy bestrahlten Patientengruppe ein deutlicher Trend auf Seiten der VMAT verzeichnet (p = 0,107) (Tabelle 25).

## 4.3.4.2 Linker Femurkopf

Dosis (Gy)	Volum	p-Wert	
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
V <sub>52</sub>	<b>0,23 ± 0,18</b> (0,0 - 5,6) [0] {0,14}	<b>0,82 ± 0,59</b> (0,0 - 7,3) [0,43] {0,29}	0,260

Taballa OC D	a a ima atria a har	Varalalah yan			<b>Г 4 1</b>
Labelle 26 D	osimetrischer	verdielch von		– Femurkoj	
			• • • • • • •		

 $\overline{x}$  – Mittelwert; V<sub>n</sub> – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; (n<sub>min</sub> – n<sub>max</sub>) – Spannweite des Volumenanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil des Volumenanteils.

Analog zum rechten Femurkopf wurde die linke Seite durch die VMAT in geringerem Ausmaß mit einer Dosis von 52 Gy belastet. Die Dosis-Volumen-Grenze von 10 % wurde auch hier mit beiden Techniken eingehalten (Tabelle 26). Der Maximalwert der VMAT war in Bezug auf diesen Parameter etwas geringer ( $D_{10\%}$  – 48,6 Gy vs. 50,6 Gy).

Volumen (%)	Dosis	s (Gy)	p-Wert
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>13,05 ± 2,54</b> (1,12 - 28,7) [15,09] {1,26}	<b>11,88 ± 2,34</b> (0,7 - 30,8) [10,73] {1,16}	0,434
D <sub>10</sub>	<b>32,01 ± 2,84</b> (11,5 - 48,6) [15,94] {1,41}	<b>38,71 ± 2,16</b> (16,4 - 50,6) [10,05] {1,07}	0,001
D₅	<b>34,19 ± 3,02</b> (12,9 - 52,6) [16,86] {1,50}	<b>41,19 ± 2,22</b> (21,1 - 53,3) [10,17] {1,10}	0,001
D <sub>2</sub>	<b>36,32 ± 3,23</b> (14,3 - 56,6) [17,91] {1,60}	<b>42,73 ± 2,49</b> (20,3 - 56,8) [10,86] {1,23}	0,002
D <sub>max</sub>	<b>40,77 ± 3,58</b> (17,6 - 64,5) [19,41] {1,78}	<b>48,54 ± 2,55</b> (33,0 - 64,8) [13,02] {1,27}	0,001
D <sub>mean</sub>	<b>23,49 ± 2,49</b> (5,3 - 38,0) [14,09] {1,23}	<b>26,54 ± 2,51</b> (6,9 - 40,6) [13,50] {1,24}	0,085

Tabelle 27. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf links [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält;  $\pm$  n – 95 % iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

Bei der Betrachtung der Volumenparameter  $D_{10\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$  konnten wie auf der Gegenseite signifikante Dosiseinsparungen der VMAT nachgewiesen werden. Im Vergleich der Mitteldosen konnte die VMAT eine Dosisreduktion von 11,5 % gegenüber der IMRT erzielen (Tabelle 27).



Abbildung 12. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Femurkopf links

Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{80\%}$  dar (Abbildung 12).

Im Unterschied zum rechten Hüftkopf war auf der linken Seite die Mitteldosis im 84Gy-Kollektiv signifikant geringer bei den Patienten, die mit VMAT behandelt wurden (p = 0,017). Analog zur Gegenseite zeigte sich signifikante Vorteile der VMAT bei  $D_{10\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$ . Weiterhin zeigt die Betrachtung der Interquartilsbereiche innerhalb der VMAT-Gruppe eine größere Streuung der applizierten Dosis (Tabelle 28).

Bei der Gegenüberstellung beider Extremitäten fällt rechtsseitig eine geringfügig verbesserte Organschonung für beide Techniken über nahezu den gesamten Dosisbereich auf (Abbildung 13).

Volumen (%)	Dosis (	(Gy)	p- Wert	Dosis	s (Gy)	p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>10,85</b> (1,2 – 28,7) <i>[10,65]</i>	<b>7,37</b> (0,7 – 15,8) <i>[11,10]</i>	0,152	<b>14,35</b> (2,1 – 27,2) <i>[17,10]</i>	<b>14,55</b> (1,6 – 30,8) <i>[9,58]</i>	0,952
D <sub>10</sub>	<b>25,96</b> (11,5 – 44,6) <i>[11,17]</i>	<b>32,89</b> (16,7 – 43,3) <i>[8,46]</i>	0,013	<b>35,59</b> (21,1 – 48,6) <i>[13,94]</i>	<b>42,17</b> (34,8 –50,6) <i>[8,06]</i>	0,005
D <sub>5</sub>	<b>27,59</b> (12,9 – 46,6) <i>[11,87]</i>	<b>34,89</b> (21,1 –47,3) <i>[8,80]</i>	0,009	<b>38,10</b> (22,8 – 52,6) <i>[13,67]</i>	<b>44,93</b> (38,6 – 53,3) <i>[7,76]</i>	0,005
D <sub>2</sub>	<b>29,18</b> (14,3 – 48,7) <i>[12,45]</i>	<b>34,90</b> (20,3 - 43,3) <i>[8,31]</i>	0,039	<b>40,55</b> (23,9 – 56,6) <i>[14,99]</i>	<b>47,36</b> (40,5 – 56,8) <i>[6,87]</i>	0,007
D <sub>max</sub>	<b>32,87</b> (17,6 – 53,5) <i>[12,92]</i>	<b>41,37</b> (33,0 – 61,9) <i>[6,96]</i>	0,007	<b>45,44</b> (26,4 – 64,5) <i>[17,61]</i>	<b>52,80</b> (44,5 – 64,8) <i>[10,01]</i>	0,002
D <sub>mean</sub>	<b>19,54</b> (5,3 – 38,0) <i>[9,46]</i>	<b>19,92</b> (6,9 – 30,6) <i>[11,48]</i>	0,880	<b>25,83</b> (11,6 – 35,6) <i>[14,31]</i>	<b>30,46</b> (15,0 – 40,6) <i>[8,90]</i>	0,017

#### Tabelle 28. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Femurkopf links [3]

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis; D<sub>n</sub> – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet; D<sub>max</sub> – Maximaldosis, die die Struktur erhält; D<sub>mean</sub> – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; (n<sub>min</sub> – n<sub>max</sub>) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

Abbildung 13. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT - Femurköpfe bds.



### 4.3.6 Gesamtkörper

Das durchschnittlich abgebildete Körpervolumen bemaß über alle Patienten 20306,79 cm<sup>3</sup> ± 6553,75 cm<sup>3</sup>. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht:  $V_{20Gy}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $V_{4Gy}$ ,  $V_{1Gy}$ ,  $V_{0,5Gy}$ ,  $V_{0,1Gy}$ ,  $D_{99\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ .

Dosis (Gy)	Volun	p-Wert	
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
V <sub>20</sub>	<b>14,18 ± 2,47</b> (5,8 - 41,2) [9,47] {1,23}	<b>16,50 ± 1,14</b> (10,0 – 23,8) [5,52] {0,56}	0,001
V <sub>10</sub>	<b>25,76 ± 3,55</b> (12,9 - 64,1) [9,97] {1,76}	<b>25,99 ± 1,83</b> (14,1 - 37,7) [10,45] {0,91}	0,086
V <sub>4</sub>	<b>34,38 ± 4,07</b> (21,2 - 76,4) [12,00] {2,01}	<b>37,34 ± 2,25</b> (22,2 - 51,1) [12,02] {1,12}	0,004
V <sub>1</sub>	<b>58,05 ± 4,79</b> (38,2 – 98,6) [18,53] {2,37}	<b>53,50 ± 2,77</b> (34,0 - 69,6) [14,91] {1,37}	0,405
V <sub>0,5</sub>	<b>73,40 ± 4,00</b> (52,8 – 100,0) [18,37] {1,98}	<b>67,94 ± 3,23</b> (44,1 - 85,2) [19,29] {1,60}	0,104
V <sub>0,1</sub>	<b>92,41 ± 2,22</b> (71,4 - 100,0) [12,31] {1,10}	<b>92,18 ± 2,69</b> (66,0 - 100,0) [12,97] {1,34}	0,962

	Description of the second				<b>O</b>	<b>.</b>	
l abelle 29.	Dosimetrischer	vergieich vo	η νμαι ι	ina imiki –	Gesamtkorp	per 1	L

 $\overline{x}$  – Mittelwert; V<sub>n</sub> – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; (n<sub>min</sub> – n<sub>max</sub>) – Spannweite des Volumenanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil des Volumenanteils.

Bei Betrachtung der Volumenbelastung des Gesamtkörpers mit spezifischen Dosiswerten fiel auf, dass die VMAT in höheren Dosisbereichen (4 Gy, 10 Gy, 20 Gy) den gesamten Körper weniger belastete. Verglich man geringere Dosiswerte von 1 Gy und weniger, war die IMRT schonender. Signifikante Vorteile im Gesamtkollektiv ergaben sich in den Dosisbereichen von 20 Gy und 4 Gy auf Seiten der VMAT (Tabelle 29, Abbildung 14).





Mittelwerte der Volumina des Gesamtkörpers, die mit Dosiswerten von 0,1 Gy, 0,5 Gy, 1 Gy, 4 Gy, 10 Gy und 20 Gy bestrahlt wurden.

Dies bestätigte sich beim Parametervergleich von  $D_{5\%}$  und  $D_{2\%}$ , welcher zeigte, dass die VMAT kleinere Körpervolumina mit signifikant geringeren Spitzendosen belastete, wobei die Reduzierung bei  $D_{2\%}$  nahezu elf Gray betrug. Ebenso wurde der Gesamtkörper bei Betrachtung der Mitteldosis mittels VMAT signifikant besser geschont, wobei eine größere Spannweite in der VMAT-Gruppe zu finden war. Die mittlere Strahlengesamtbelastung unterschied sich um einen Dosiswert von 0,91 Gy. Für beide Techniken wurden durchschnittliche Spitzendosen von etwa 86 Gy festgestellt, wobei der maximale Einzelwert der IMRT den der VMAT gering übersteigt ( $D_{max} - 89,7$  Gy vs. 89,2 Gy) (Tabelle 30).

Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{40\%}$  dar (Abbildung 15).

Volumen (%)	Dosis (	Gy)	p-Wert
	<u>VMAT x</u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>99</sub>	<b>0,10 ± 0,05</b> (0,0 - 0,9) [0,10] {0,03}	<b>0,07 ± 0,19</b> (0,0 - 0,2) [0,11] {0,01}	0,809
D <sub>95</sub>	<b>0,20 ± 0,09</b> (0,0 - 1,4) [0,18] {0,04}	<b>0,11 ± 0,02</b> (0,0 - 0,3) [0,15] {0,01}	0,701
D₅	<b>34,20 ± 2,54</b> (21,6 - 51,0) [12,60] {1,26}	<b>38,97 ± 1,93</b> (28,0 - 56,7) [8,63] {0,96}	0,011
D <sub>2</sub>	<b>51,34 ± 2,99</b> (35,2 - 71,9) [ <i>12,28</i> ] { <i>1,48</i> }	<b>62,31 ± 2,55</b> (42,3 – 73,6) [10,32] {1,26}	0,001
D <sub>max</sub>	<b>86,07 ± 0,73</b> (81,9 - 89,7) [4,85] {0,36}	<b>86,18 ± 0,69</b> (81,9 - 89,2) [4,49] {0,35}	0,607
D <sub>mean</sub>	<b>8,07 ± 1,07</b> (4,4 - 19,7) [4,20] {0,53}	<b>8,98 ± 0,59</b> (5,3 - 13,1) [2,38] {0,29}	0,004

### Tabelle 30. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Gesamtkörper [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

### Abbildung 15. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Gesamtkörper



Volumen (%)	Dosis	(Gy)	p- Wert	Dosis	(Gy)	p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT <u>A84</u>	IMRT <u>B84</u>	
D <sub>99</sub>	<b>0,03</b> (0,0 - 0,1) <i>[0,04]</i>	<b>0,06</b> (0,0 - 0,2) <i>[0,09]</i>	0,396	<b>0,15</b> (0,0 – 0,9) <i>[0,12]</i>	<b>0,08</b> (0,0 – 0,2) <i>[0,14]</i>	0,299
D <sub>95</sub>	<b>0,07</b> (0,0 - 0,2) <i>[0,07]</i>	<b>0,10</b> (0,0 - 0,2) <i>[0,12]</i>	0,187	<b>0,27</b> (0,0 – 1,4) [0,24]	<b>0,12</b> (0,0 – 0,3) <i>[0,18]</i>	0,169
D₅	<b>28,07</b> (21,6 - 36,1) <i>[8,45]</i>	<b>36,18</b> (28,0 – 50,8) <i>[7,78]</i>	0,001	<b>37,83</b> (25,2 – 51,0) <i>[13,79]</i>	<b>40,63</b> (33,7 – 56,7) <i>[10,43]</i>	0,019
D <sub>2</sub>	<b>44,61</b> (35,2 – 57,4) <i>[13,82]</i>	<b>56,31</b> (42,3 – 72,1) <i>[13,62]</i>	0,001	<b>55,33</b> (38,0 – 71,9) <i>[9,87]</i>	<b>65,86</b> (50,2 – 73,6) <i>[8,89]</i>	0,001
D <sub>max</sub>	<b>83,33</b> (81,9 – 86,0) <i>[1,28]</i>	<b>83,59</b> (81,9 - 84,5) <i>[1,16]</i>	0,423	<b>87,70</b> (85,0 – 89,7) <i>[1,47]</i>	<b>87,72</b> (84,8 – 89,2) <i>[1,82]</i>	0,672
D <sub>mean</sub>	<b>5,99</b> (4,4 – 8,7) <i>[2,59]</i>	<b>8,10</b> (5,3 – 12,1) <i>[2,20]</i>	0,001	<b>9,30</b> (5,3 – 19,7) <i>[4,42]</i>	<b>9,51</b> (6,2 – 13,1) <i>[2,97]</i>	0,204

Tabelle 31. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Gesamtkörper [3]

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

Ähnliche Signifikanzen zeigten sich bei den Dosiswerten bei  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{mean}$  in der Subgruppe der 80Gy-Patienten (p = 0,001), deren Dosisminderbelastungen bei 8,11 Gy, 11,70 Gy sowie 2,11 Gy lagen. Bei Betrachtung der Gesamtdosis von 84 Gy bot die VMAT lediglich bei  $D_{5\%}$  und  $D_{2\%}$  signifikante Dosisvorteile (p = 0,019; p = 0,001). Im Unterschied zur Gesamtanalyse stellten sich in der Hochdosisgruppe beim Vergleich der Mitteldosis keine signifikanten Dosismehrbelastungen auf Seiten der IMRT dar (Tabelle 31).

## 4.3.7 PTV

Das durchschnittliche PTV betrug für alle Patienten 100,60 cm<sup>3</sup>  $\pm$  39,60 cm<sup>3</sup>. Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Bestrahlungsdosis zwischen VMAT und IMRT untersucht: D<sub>99%</sub>, D<sub>95%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>, D<sub>mean</sub>.

Volumen (%)	Dosis	s (Gy)	p-Wert
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>99</sub>	<b>73,03 ± 0,75</b> (67,8 - 78,9) [2,47] {0,34}	<b>72,41 ± 0,75</b> (67,9 – 76,0) [3,36] {0,31}	0,179
D <sub>95</sub>	<b>74,73 ± 0,57</b> (69,3 – 79,7) [2,36] {0,32}	<b>73,93 ± 0,74</b> (69,5 - 77,1) [3,83] {0,32}	0,082
$D_5$	82,43 ± 0,67 (76,7 - 86,1) [4,54] {0,37}	81,91 ± 0,64 (77,8 - 84,9) [5,19] {0,38}	0,188
D <sub>2</sub>	82,95 ± 0,65 (77,3 - 86,6) [4,16] {0,37}	82,48 ± 0,64 (78,5 - 85,5) [5,20] {0,38}	0,235
D <sub>max</sub>	84,75 ± 0,76 (78,8 - 88,9) [4,42] {0,37}	<b>84,10 ± 0,77</b> (80,3 - 87,2) [5,15] {0,37}	0,115
D <sub>mean</sub>	<b>78,77 ± 0,76</b> (72,9 – 82,3) [3,88] {0,37}	<b>78,10 ± 0,78</b> (73,8 - 81,5) [4,85] {0,37}	0,185

Tabelle 32 Dosimetrischer	Veraleich vo	on VMAT i	ind IMRT -	ΡΤΥ Γ	11
	vergieren ve			гіуі	

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

Es zeigte sich, dass es mittels VMAT sowohl im Niedrig- als auch im Hochdosisbereich gelang höhere Dosen zu applizieren (Tabelle 32, Abbildung 16).

Auch in den Teilgruppen wurde durch die VMAT im Zielgebiet stets eine höhere Dosis appliziert. In der Niedrigdosisgruppe stellten sich die Unterschiede im Bereich von  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$  signifikant dar. Bei Betrachtung von  $D_{95\%}$  und der Mitteldosis wurde ebenfalls ein starker Trend verzeichnet. Das Planungsziel, dass höchstens zwei Prozent des Volumens 107 % der verschriebenen Dosis erhalten dürfen, um den Bestrahlungsplan als akzeptabel zu bezeichnen, wurde beidseits erfüllt (Tabelle 33).



Abbildung 16. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – PTV

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT <del>x</del> <u>B84</u>	
D <sub>99</sub>	<b>71,16</b> (67,8 – 73,5) <i>[3,27]</i>	<b>70,71</b> (67,9 – 72,4) <i>[1,09]</i>	0,200	<b>74,14</b> (71,8 – 78,9) <i>[2,11]</i>	<b>73,42</b> (69,4 – 76,0) <i>[3,15]</i>	0,114
D <sub>95</sub>	<b>72,71</b> (69,3 – 74,8) <i>[2,16]</i>	<b>71,80</b> (69,5 – 73,2) <i>[0,58]</i>	0,059	<b>75,92</b> (73,8 – 79,7) <i>[1,71]</i>	<b>75,20</b> (72,4 – 77,1) <i>[2,24]</i>	0,058
D <sub>5</sub>	<b>79,66</b> (76,7 – 81,4) <i>[0,86]</i>	<b>78,91</b> (77,8 – 81,3) <i>[0,61]</i>	0,035	<b>84,07</b> (80,1 – 86,1) <i>[1,31]</i>	<b>83,69</b> (80,9 - 84,9) <i>[1,18]</i>	0,236
D <sub>2</sub>	<b>80,18</b> (77,3 – 82,2) <i>[0,83]</i>	<b>79,44</b> (78,5 – 81,6) <i>[0,56]</i>	0,030	<b>84,59</b> (80,7 – 86,6) <i>[1,27]</i>	<b>84,28</b> (81,4 - 85,5) <i>[1,18]</i>	0,364
D <sub>max</sub>	<b>82,01</b> (78,8 – 83,7) <i>[1,44]</i>	<b>81,14</b> (80,3 – 83,8) <i>[1,07]</i>	0,021	<b>86,38</b> (83,6 - 88,9) <i>[1,87]</i>	<b>85,85</b> (84,4 - 87,2) <i>[1,30]</i>	0,066
D <sub>mean</sub>	<b>76,17</b> (72,9 – 78,9) <i>[1,62]</i>	<b>75,36</b> (73,8 – 77,3) <i>[0,72]</i>	0,053	<b>80,30</b> (77,0 – 82,3) <i>[1,84]</i>	<b>79,72</b> (77,2 – 81,5) <i>[1,99]</i>	0,149

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis; D<sub>n</sub> – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet; D<sub>max</sub> – Maximaldosis, die die Struktur erhält; D<sub>mean</sub> – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 %iges Konfidenzintervall; (n<sub>min</sub> – n<sub>max</sub>) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

### 4.3.8 Bulbus Penis

Von der Gesamtkohorte (n = 86) wurde bei 70 Patienten der Bulbus Penis mitbestrahlt (33 VMAT-Patienten, 37 IMRT-Patienten). Das durchschnittlich Volumen des Bulbus Penis betrug für diese Patienten 5,38 cm<sup>3</sup>  $\pm$  3,07 cm<sup>3</sup>.

Folgende Parameter wurden für den Vergleich der Dosisbelastung zwischen VMAT und IMRT untersucht: D<sub>95%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>, D<sub>mean</sub>.

Volumen (%)	Dos	sis (Gy)	p-Wert
	<u>VMAT                                    </u>	<u>IMRT x</u>	
D <sub>95</sub>	<b>27,52 ± 7,81</b> (3,8 – 72,9) <i>[38,05]</i> <i>{3,84}</i>	<b>27,76 ± 8,14</b> (2,3 - 76,3) [44,65] {4,01}	0,662
D <sub>5</sub>	<b>68,59 ± 5,52</b> (18,4 - 84,8) [12,59] {2,71}	<b>73,03 ± 3,46</b> (32,1 - 84,9) [ <i>8,50</i> ] {1,71}	0,282
D <sub>2</sub>	<b>70,68 ± 5,13</b> (20,4 - 85,5) [11,16] {2,52}	<b>74,61 ± 2,89</b> (41,6 - 85,3) [7,63] {1,42}	0,298
D <sub>max</sub>	<b>73,62 ± 4,68</b> (25,3 – 88,5) [9,52] {2,30}	<b>76,64 ± 2,39</b> (50,2 - 86,1) [7,39] {1,18}	0,455
D <sub>mean</sub>	<b>47,24 ± 7,33</b> (10,5 – 79,5) <i>[36,55]</i> <i>{3,60}</i>	<b>51,92 ± 6,44</b> (7,4 - 81,4) <i>[30,75]</i> <i>{3,17}</i>	0,823

Tabelle 34. Dosimetrischer	Vergleich von	VMAT und IMRT	– Bulbus Penis	1

 $\overline{x}$  – Mittelwert;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält; ± n – 95 % iges Konfidenzintervall; ( $n_{min}$  –  $n_{max}$ ) – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil; {n} – Standardfehler des Mittelwerts.

Durchschnittlich ergab sich in der Gesamtkohorte ein Vorteil auf Seiten der VMAT (Tabelle 34). Um das Risiko der erektilen Dysfunktion zu minimieren, gilt es grundsätzlich den Bulbus Penis entsprechend zu schonen. Dabei wird angestrebt, dass die Mitteldosis einen Dosiswert von 53 Gy nicht übersteigt. Diese Grenze wurde von beiden Bestrahlungsformen im Mittel nicht überschritten.

Nichtsdestotrotz konnten weder in der Gesamt- noch in der Subgruppenanalyse Signifikanzen gefunden werden (Tabelle 35).



Abbildung 17. Dosis-Volumen-Histogramm für VMAT und IMRT – Bulbus Penis

Eine Dosisäquivalenz beider Techniken stellte sich etwa im Volumenbereich von  $D_{95\%}$  dar (Abbildung 17).

Volumen (%)	Dosis (Gy)		p- Wert	Dosis (Gy)		p- Wert
	VMAT <del>x</del> <u>A80</u>	IMRT		VMAT	IMRT	
D <sub>95</sub>	<b>24,78</b> (3,8 – 72,9) <i>[31,34]</i>	<b>19,87</b> (2,3 – 52,3) <i>[33,97]</i>	0,467	<b>29,21</b> (6,0 – 71,6) <i>[41,02]</i>	<b>32,55</b> (3,4 – 76,3) <i>[51,56]</i>	0,972
D <sub>5</sub>	<b>66,06</b> (18,4 – 80,7) <i>[11,89]</i>	<b>69,01</b> (32,1 – 76,5) <i>[5,17]</i>	0,467	<b>70,24</b> (24,2 – 84,8) <i>[12,78]</i>	<b>75,48</b> (48,7 – 84,9) <i>[5,39]</i>	0,284
D <sub>2</sub>	<b>67,65</b> (20,4 – 81,9) <i>[10,78]</i>	<b>70,90</b> (41,6 – 77,6) <i>[4,97]</i>	0,438	<b>72,65</b> (27,6 – 85,5) <i>[11,59]</i>	<b>76,87</b> (55,1 – 85,3) <i>[4,88]</i>	0,342
D <sub>max</sub>	<b>69,99</b> (25,3 – 83,6) <i>[10,04]</i>	<b>73,40</b> (50,2 – 79,4) <i>[4,68]</i>	0,467	<b>75,98</b> (34,1 – 88,5) <i>[6,89]</i>	<b>78,62</b> (60,9 - 86,1) <i>[5,54]</i>	0,543
D <sub>mean</sub>	<b>44,09</b> (10,5 – 75,6) <i>[32,09]</i>	<b>45,75</b> (7,4 – 68,8) <i>[33,30]</i>	0,698	<b>49,29</b> (11,4 – 79,5) <i>[38,18]</i>	<b>55,67</b> (17,0 – 81,4) <i>[34,39]</i>	0,330

Tabelle 35. Dosimetrischer Vergleich von VMAT und IMRT – Bulbus Penis [2]

 $\overline{x}$  – Mittelwert; A80/84 bzw. B80/84 – VMAT- bzw. IMRT-Subgruppe mit jeweiliger Gesamtdosis;  $D_n$  – Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{max}$  – Maximaldosis, die die Struktur erhält;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält;  $\pm$  n – 95 %iges Konfidenzintervall;  $(n_{min} - n_{max})$  – Spannweite des Dosisanteils; [n] – Interquartilsbereich zwischen I. und III. Quartil.

#### 4.3.9 Indizes

In der Bestrahlungsplanung wird durch den behandelnden Arzt das jeweilige Tumorzielvolumen unter Berücksichtigung der Risikoorgane gewissenhaft konturiert, um eine bestmögliche Therapie unter akzeptablen Nebenwirkungen anzustreben. Ob dies gelungen ist, kann mittels einer Reihe verschiedener Konformitätsindizes berechnet werden. Diese wurden von verschiedenen Autoren entwickelt (72, 73, 74, 75). Zur Berechnung wurde das PTV als Zielvolumen definiert. Eine Auswahl von Indizes zur Beurteilung der Adäquatheit der Bestrahlungspläne ist in Tabelle 36 zu finden.

Index	VMAT <del>x</del>	IMRT <del>x</del>	p-Wert
НІ	1,043	1,044	0,302
CI	1,173	1,143	0,400
LCF	0,989	0,999	0,351
HTCI	0,870	0,896	0,421
CN	0,860	0,895	0,280

Tabelle 36. Übersicht volumenbasierter Konformitätsindizes

HI – homogeneity index; CI – conformity index; LCF – lesion coverage factor; HTCI – healthy tissue conformity index; CN – conformation number.

Zur Beurteilung der Konformität wurden der Homogenitätsindex (HI), der Conformity Index (CI), der Lesion Coverage Factor (LCF), der Healthy Tissue Conformity Index (HTCI) sowie die Conformation Number (CN) erfasst.

Der HI ergibt sich aus dem Quotient der Maximaldosis, die das Zielvolumen bestrahlt, geteilt durch die Referenzisodose – im vorliegenden Vergleich 80 Gy bzw. 84 Gy Gesamtdosis. Er gibt eine Aussage über die Ausgeglichenheit der Maximaldosis im Vergleich zur verschriebenen Dosis. Diese Homogenität war in der VMAT-Gruppe geringfügig besser.

$$\{1\} \text{ HI} = \frac{Imax}{RI}$$
Der CI errechnet sich aus dem Verhältnis des Volumens der Referenzisodose und dem Zielvolumen. Größere Werte als 1 bedeuten, dass das Volumen der Referenzisodose größer als das Zielvolumen war. Somit war das Volumen der Referenzisodose der VMAT Technik größer als das der IMRT, ohne sich dabei signifikant zu unterscheiden. Der Index gibt keine Auskunft darüber, ob diese Volumina auch übereinander liegen.

$$\{2\} CI = \frac{VRI}{TV}$$

Dieser Aspekt wird durch den LCF ausgedrückt. Er berechnet sich aus dem Quotient des Zielvolumens, das von der Referenzisodose abgedeckt wurde, und dem Zielvolumen. Der Optimalwert von 1 wurde durch beide Techniken nahezu erreicht (VMAT: 0,989; IMRT: 0,999). Ein Plan wird als akzeptabel gewertet, wenn mindestens 95 % des Zielvolumens (PTV) die Dosis der Referenzisodose erhält. Dies wurde von beiden Bestrahlungsformen erfüllt.

$$\{3\}$$
 LCF =  $\frac{TVRI}{TV}$ 

Eine Aussage über das neben dem Zielvolumen belastete gesunde Gewebe liefert der HTCI. Er ergibt sich aus dem Quotient des Zielvolumens, dass durch die Referenzisodose abgedeckt ist, durch das Volumen der Referenzisodose. Die IMRT (0,896) kam dem Optimalwert von 1 näher als die VMAT (0,870).

$$\{4\} \text{ HTCI} = \frac{TVRI}{VRI}$$

Um sowohl die Abdeckung des Zielvolumens mit der Referenzisodose als auch das Volumen der Referenzisodose mit einem Index vergleichbar zu machen, entwickelten van't Riet et al. die CN. Sie berechnet sich aus dem Quadrat des Zielvolumens, das durch die Referenzisodose abgedeckt ist, geteilt durch das Produkt aus Zielvolumen und Volumen der Referenzisodose. Dem Optimalwert von 1 kam wiederum die IMRT (0,895) näher als die VMAT (0,860). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Insgesamt erreichte die IMRT unter Betrachtung aller erfassten Indizes eine verbesserte Konformität, jedoch ohne dass sich ein signifikanter Vorteil herausstellte.

$$\{5\} CN = \frac{TVRI * TVRI}{TV * VRI}$$

#### 4.3.10 Ergebnisanhang

In den folgenden Tabellen wird die Streuung für die bereits vorgestellten DVH aller Risikoorgane für die VMAT und IMRT auszugsmäßig anhand des Mittelwertes, Maximalwertes, Minimalwertes sowie der Standardabweichung und des Standardfehlers des Mittelwertes im Überblick dargestellt.

Tabelle 37. Streuungswerte des DVH des Rektums für die VMAT und IMRT (Abbildung 8).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	10,6	20,7	26,8	32,9	37,9	42,0	50,5	55,7	62,1	69,9	73,7	76,1
\/84 AT	Max.	41,5	45,9	49,2	53,2	55,6	58,0	60,7	64,2	70,1	77,3	80,3	82,5
	Min.	2,6	3,3	7,1	14,7	17,5	21,2	27,1	35,9	46,6	55,9	63,3	68,9
(Gy)	SD	11,3	12,6	12,5	10,4	9,0	8,0	7,1	6,0	5,0	3,8	3,0	2,6
	SEM	1,7	1,9	1,9	1,6	1,4	1,2	1,1	0,9	0,8	0,6	0,5	0,4
	$\overline{X}$	7,7	16,5	21,0	27,7	33,7	38,9	44,4	50,5	57,8	65,7	75,7	77,6
MADT	Max.	38,1	39,7	44,6	49,4	54,4	58,8	63,1	67,4	72,2	77,8	79,9	81,1
	Min.	2,5	4,2	6,4	8,2	10,5	14,9	24,1	40,9	55,6	67,9	72,5	74,4
(Gy)	SD	9,5	10,5	10,4	10,6	10,5	10,1	9,1	6,8	4,3	2,6	2,1	2,0
	SEM	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1,4	1.0	0.7	0,4	0.3	0.3

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts. Die Tabelle zeigt unterschiedliche Volumenlevel in Verbindung mit ihren Streuungswerten. Beispielhaft erhielten 50 % des Rektumgewebes eine Maximaldosis von 58 Gy.

# Tabelle 38. Streuungswerte des DVH der Rektumhinterwand für die VMAT und IMRT (Abbildung 9).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	18,9	24,5	30,6	34,7	37,7	40,3	42,8	45,3	48,3	52,4	55,3	58,1
	Max.	40,4	45,3	47,2	50,5	53,0	54,3	56,4	59,0	61,5	65,4	68,4	70,6
	Min.	2,5	3,1	6,4	13,2	14,8	16,9	19,8	24,1	30,9	39,5	42,7	45,3
(Gy)	SD	10,4	12,0	12,1	10,6	9,7	9,0	8,3	7,6	6,6	5,5	5,1	4,9
	SEM	1,6	1,8	1,9	1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,8
	$\overline{X}$	14,8	18,8	24,3	28,9	32,7	36,2	39,6	43,1	47,2	52,8	56,6	60,0
MADT	Max.	37,1	38,7	41,2	44,3	47,7	52,4	55,5	57,8	59,6	61,8	63,4	65,1
	Min.	2,3	4,0	5,5	6,8	8,4	11,3	15,7	23,4	26,5	30,7	34,3	38,0
(Gy)	SD	9,0	10,0	9,9	10,0	9,9	9,7	9,3	8,8	8,0	6,8	6,0	5,6
	SEM	1,4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1,4	1,4	1,2	1,1	0.9	0.9

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 39. Streuungswerte des DVH der Harnblase für die VMAT und IMRT (Abbildung 10).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	6,7	7,7	9,6	11,9	14,6	18,3	24,0	33,4	47,7	63,9	73,7	78,3
\/84 AT	Max.	36,7	38,3	40,3	42,0	47,3	58,3	67,7	72,8	74,6	79,5	82,2	83,7
	Min.	0,8	0,9	1,2	1,5	1,9	2,5	3,5	5,1	10,3	35,4	55,0	71,6
(Gy)	SD	9,8	10,4	11,3	12,6	14,3	16,0	17,6	18,5	17,2	11,1	5,8	3,6
	SEM	1,5	1,6	1,7	1,9	2,2	2,5	2,7	2,8	2,7	1,7	0,9	0,6
	$\overline{X}$	1,7	2,3	4,4	7,0	10,2	15,5	23,9	36,6	52,8	68,0	74,6	78,2
	Max.	7,8	13,1	31,0	42,6	51,3	59,7	65,5	69,7	74,1	80,6	83,5	85,1
	Min.	0,3	0,3	0,6	0,8	1,0	1,3	1,8	2,7	5,2	20,2	45,0	62,2
(Gy)	SD	1,7	2,8	6,5	14,0	13,1	15,8	17,9	18,5	16,8	11,5	6,7	4,4
	SEM	0,3	0,4	1,0	2,2	2,0	2,4	2,8	2,9	2,6	1,8	1,0	0,7

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

# Tabelle 40. Streuungswerte des DVH des rechten Femurkopfes für die VMAT und IMRT (Abbildung 11).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	13,0	14,9	17,4	19,4	21,1	22,8	24,5	26,4	28,5	31,2	33,4	35,5
\/84 AT	Max.	27,6	29,5	32,5	34,2	35,4	36,6	37,9	39,4	41,3	45,9	50,1	54,6
	Min.	1,5	1,8	2,5	3,4	4,9	6,6	9,1	9,8	10,7	12,0	13,1	14,2
(Gy)	SD	8,2	8,4	8,2	8,0	7,6	7,3	7,2	7,2	7,6	8,3	9,0	9,7
	SEM	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
	$\overline{X}$	11,5	13,5	16,8	19,6	22,5	25,4	28,3	31,0	33,9	37,3	39,7	41,9
MADT	Max.	29,8	33,0	35,1	36,5	38,6	40,8	43,1	45,0	47,3	50,8	53,2	56,4
	Min.	0,7	0,8	1,1	1,4	2,0	3,3	6,1	9,7	12,0	14,6	18,9	25,0
(Gy)	SD	7,5	8,2	9,0	9,4	9,4	9,3	9,1	8,6	7,8	7,4	7,5	7,6
	SEM	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 41. Streuungswerte des DVH des linken Femurkopfes für die VMAT und IMRT (Abbildung 12).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	13,0	14,8	17,4	19,7	21,7	23,5	25,3	27,2	29,2	32,0	34,2	36,3
\/84 AT	Max.	28,7	31,1	33,9	35,8	36,9	38,0	39,1	40,5	43,7	48,6	52,6	56,6
	Min.	1,2	1,3	1,6	1,9	2,5	3,5	5,3	7,6	9,5	11,5	12,9	14,3
(Gy)	SD	8,2	8,5	8,4	8,3	8,1	7,9	7,9	8,1	8,4	9,1	9,7	10,4
	SEM	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
	$\overline{X}$	11,9	14,0	17,6	20,6	23,7	26,7	29,6	32,3	35,2	38,7	41,2	42,7
	Max.	30,8	33,0	35,1	36,7	38,0	39,6	41,8	44,4	47,0	50,6	53,3	56,8
	Min.	0,7	0,8	1,1	1,4	2,0	3,3	6,2	10,2	13,6	16,7	21,1	20,3
(Gy)	SD	7,5	8,2	9,0	9,3	9,3	9,4	9,0	8,1	7,3	7,0	7,1	8,0
	SEM	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,1	1,1	1,1	1,2

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 42.	Streuungswerte des	DVH des	Gesamtkörpers	für die	VMAT	und	IMRT
(Abbildung	J 15).						

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	0,2	0,3	0,5	0,9	1,5	2,5	3,9	6,7	13,6	23,9	34,2	51,3
\/84 AT	Max.	1,4	1,9	3,3	6,2	12,1	16,2	20,6	26,3	34,1	46,5	51,0	71,9
	Min.	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	0,9	1,6	5,0	12,9	21,6	35,2
(Gy)	SD	0,3	0,4	0,6	1,1	2,1	3,4	4,9	6,1	6,7	7,5	8,2	9,6
	SEM	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	0,9	1,0	1,2	1,3	1,5
	$\overline{X}$	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,5	3,7	7,7	14,9	29,4	40,0	62,3
	Max.	0,3	0,4	0,6	1,0	1,7	4,6	9,2	13,8	25,0	39,8	56,7	73,6
	Min.	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7	1,4	5,5	19,8	28,0	42,2
(Gy)	SD	0,1	0,1	0,2	0,2	0,4	0,9	2,6	3,3	4,7	4,6	6,2	8,2
	SEM	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,4	0,5	0,7	0,7	1,0	1,3

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 43. Streuungswerte des DVH des PTV für die VMAT und IMRT (Abbildung 16).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	$\overline{X}$	74,7	75,5	76,5	77,3	78,1	78,9	79,6	80,3	81,1	81,7	82,4	82,9
	Max.	79,7	80,2	80,8	81,3	81,9	83,0	84,0	84,7	85,2	85,7	86,1	86,6
	Min.	69,3	70,1	71,1	71,9	72,6	73,0	73,4	73,8	74,6	71,1	76,7	77,3
(Gy)	SD	2,1	2,1	2,3	2,4	2,6	2,6	2,6	2,6	2,5	2,9	2,4	2,4
	SEM	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
	$\overline{X}$	73,9	74,6	75,8	76,6	77,4	78,1	78,8	79,6	80,4	81,3	81,9	82,5
MADT	Max.	77,1	77,9	79,3	80,5	81,4	82,1	82,7	83,2	83,6	84,2	84,9	85,5
	Min.	69,5	70,3	71,5	72,4	73,2	73,9	74,5	75,3	76,0	77,0	77,8	78,5
(Gy)	SD	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,6	2,6	2,6	2,5	2,5	2,5
	SEM	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 44. Streuungswerte des DVH des Bulbus Penis für die VMAT und IMRT (Abbildung 17).

Volume	en (%)	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	2
	X	28,4	30,5	34,1	37,9	41,9	46,2	50,4	55,7	60,9	65,8	68,6	70,7
\/84 AT	Max.	72,9	73,5	76,2	78,2	79,5	80,5	81,2	82,1	82,9	84,0	84,8	85,5
	Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(Gy)	SD	21,7	22,5	23,6	24,1	24,1	23,7	23,2	21,1	19,2	17,0	15,3	14,3
	SEM	3,8	4,0	4,2	4,3	4,3	4,2	4,1	3,7	3,4	3,0	2,7	2,5
	$\overline{X}$	27,8	30,9	37,0	41,9	48,0	52,7	57,4	62,9	67,1	70,9	73,0	74,6
MADT	Max.	76,3	77,1	78,7	80,1	81,2	81,9	82,6	83,2	83,8	84,5	84,9	85,3
	Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(Gy)	SD	24,1	24,9	25,5	25,6	24,5	22,9	20,5	17,8	15,7	12,8	10,2	8,5
	SEM	4,0	4,2	4,3	4,3	4,1	3,8	3,4	3,0	2,6	2,1	1,7	1,4

 $\overline{x}$  – Mittelwert; Max. – Maximalwert; Min. – Minimalwert; SD – Standardabweichung; SEM – Standardfehler des Mittelwerts.

### 5. Diskussion

Während die Evaluation eines Patientenkollektives mit PCa in der radioonkologischen Literatur in der Mehrheit auf den Vergleich einer oder mehrerer Bestrahlungsmethoden sowie möglicher Dosiseskalationen und den daraus resultierenden Toxizitäten der Risikoorgane beruht, liegt der Ansatz dieser Arbeit auf der Analyse zweier moderner Bestrahlungsmethoden deren Vergleich Bezug und in auf spezifische Dosis-Volumen-Belastungen von definierten Risikoorganen und der Konformität der Bestrahlungspläne selbst. Daher wird vor Besprechung der eigenen Daten ein Überblick der Literatur bezüglich der Dosiseskalation und der Toxizität gegeben. Anschließend folgt die Besprechung der erhobenen Daten im Kontext mit vergleichbarer Literatur.

#### 5.1 Dosiseskalation

Das Prinzip der Dosiseskalation beim lokalisierten PCa wurde bereits Mitte der 1980er Jahre von Hanks et al. erforscht und eine bessere Tumorkontrolle speziell für intermediäre Stadien (T2, T3) erfasst (76).

In den darauffolgenden Jahren folgten weitere Studien, die Vorteile in Bezug auf das biochemische (bzw. PSA-) und das klinische Rezidiv sowie das metastasenfreie Überleben und bei der Gesamtmortalitätsrate aufzeigten. Dies gilt insbesondere für die Intermediär- als auch für die Hochrisikogruppen. Im Jahr 2000 wertete Pollack et al. retrospektiv 1127 Patienten mit PCa der Stadien T1 – 4 aus, die zwischen 1987 und 4-Felder-Bestrahlung 1997 mittels konventioneller sowie mit einer 6-Felder-3D-CRT behandelt wurden. Hierbei wurden abhängig von der erhaltenen Bestrahlungsdosis drei Patientenkollektive gebildet und auf die PSA-Rezidivfreiheit nach vier Jahren untersucht. Diese betrug in Gruppe 1 ( $\leq$  67 Gy, n = 500) 54 %, in Gruppe 2 (> 67 Gy - 77 Gy, n = 495) 71 % und in Gruppe 3 (> 77 Gy, n = 132) 77 %. Univariante Paarvergleiche zeigten, dass alle Patienten, unabhängig von ihren Risikofaktoren (PSA  $\leq$  10 ng/ml versus > 10 ng/ml, T1/2 versus T3/4, Gleason 2 – 6 versus Gleason 7 – 10) von einer Dosiseskalation von  $\leq$  67 Gy auf > 67 Gy – 77 Gy in Bezug auf die Freiheit vom PSA-Rezidiv profitierten.

Dagegen erbrachte eine Dosissteigerung von mittleren auf hohe Dosiswerte nur Vorteile bei Patienten mit einem PSA > 10 ng/ml. Stadienabhängig konnten lediglich positive Trends für die Gruppe T1/2 identifiziert werden. Die Patienten mit der Kombination dieser Risikoparameter und der Bestrahlung mit mittleren und hohen Dosiswerten hatten eine 4-Jahres PSA-Rezidivfreiheit von 61 % und 93 % (77).

In einer weiteren Studie von Pollack et al. wurden 301 Patienten randomisiert und mit 70 Gy konventionell in 4-Feldertechnik bzw. mit 78 Gy in 3D-Technik bestrahlt. Nach einem medianen Follow-Up von 60 Monaten zeigte sich eine Rezidivfreiheit von 64 % und 70%. Besonders Patienten mit einem PSA-Level > 10 ng/ml zeigten erneut eine signifikante Verbesserung der PSA-Rezidivfreiheitsrate in der Hochdosisgruppe (62 % vs. 43 %). Für Patienten mit niedrigerem PSA-Level ergaben sich jedoch keine signifikanten Vorteile. Wiederum war die Abwesenheit von Fernmetastasen in der 78 Gy-Gruppe bei einem PSA-Level < 10 ng/ml nach 6 Jahren verbessert (98 % vs. 88 %) (78).

Kuban et al. untersuchten dasselbe Kollektiv von 301 nicht vorbehandelten Patienten mit einer längeren Follow-Up-Zeit. Nach einem medianen Follow-Up von 8,7 Jahren zeigten sich wiederum signifikante Vorteile des 78Gy-Armes, der eine biochemische bzw. klinische Rezidivfreiheit von 78 % gegenüber 59 % im Niedrigdosisarm aufwies (p = 0.004). In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit einem PSA > 10 ng/ml verstärkte sich diese Überlegenheit (78 % vs. 39 %). Im Niedrigdosisarm waren mehr als doppelt so viele Patienten am PCa verstorben bzw. lebten zum Studienabschluss mit einem Rezidiv. Im Vergleich wurde im Hochdosisarm eine vermehrte Anzahl an 2 Fällen dokumentiert. die Grad ≥ in Bezug auf GI-Toxizitäten (26 % vs. 13 %) sowie GU-Toxizitäten (13 % vs. 8 %) aufwiesen (79).

In einer weiteren Langzeitstudie bestätigten Heemsbergen et al. diese Ergebnisse. In ihrer randomisierten Studie mit einem medianen Follow-Up von 110 Monaten wurden 664 Patienten der Stadien T1b-T4 in einen Niedrigdosisarm (68 Gy, n = 331) und einen Hochdosisarm (78 Gy, n= 297; 68 – 76 Gy, n = 36) gruppiert. Im Vergleich wies der Hochdosisarm 20 % weniger biochemische und 50 % weniger lokale Rezidive auf. Im Gegensatz dazu konnten in Bezug auf das klinische Rezidiv, die Gesamtmortalitätsrate sowie das Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (80).

In einer breit angelegten multizentrischen Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9406 wurde ebenfalls das klinische Outcome von 1051 Patienten mit lokalisiertem PCa nach einer 3D-CRT fünf unterschiedlicher Dosisstärken untersucht. Folgende Einteilung der Dosislevel wurde getroffen: 68,4 Gy, 73,8 Gy, 79,2 Gy, 74 Gy und 78 Gy, wobei Level I – III in Fraktionen von 1,8 Gy/d und Level IV-V in Fraktionen von 2 Gy/d appliziert wurden. Das mediane Follow-Up betrug mindestens 9,2 Jahre. Es zeigten sich ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten von 90 %, 87%, 88 %, 89 %, 88 % sowie folgende 5-Jahres-Raten klinischer Rezidivfreiheit 84 %, 78 %, 81 %, 82 %, 82 %. Das biochemische Outcome nach den ASTRO-Kriterien (American Society for Radiation Oncology) wies nach 5 Jahren für das rezidivfreie Überleben folgende Werte auf: low-risk-group 57 %, 59 %, 52 %, 64 %, 75 %; intermediate-risk-group 46 %, 52 %, 54 %, 56 %, 63 %; high-risk-group 50 %, 34 %, 46 %, 34 %, 61 % (81).

Während die Dosiseskalation für intermediäre und hohe Risikopatienten in der Gesamtheit positive Effekte präsentierte, ist das Bild für Patienten mit niedrigem Risiko uneinheitlich. Zietman et al. untersuchte daher Patienten im Frühstadium, um zu belegen, dass auch bei diesen ein verbessertes klinisches Outcome mithilfe der Dosiseskalation erreicht werden kann. 393 Männer mit Tumorstadien T1b – T2b und gleichzeitig einem PSA-Wert  $\leq 15$  ng/ml wurden mit 70,2 Gy bzw. 79,2, Gy randomisiert behandelt und das Lokalrezidiv, das biochemische Rezidiv sowie das Gesamtüberleben als Outcome definiert. Nach einem medianen Follow-Up von 8,9 Jahren zeigten sich signifikant höhere biochemische Rezidivraten im Niedrigdosisarm (32,4 % vs. 16,7 %, p = 0,001). Dies bestätigte sich in der Subgruppenanalyse der Niedrigrisikogruppe (n = 227, 28,2 %, 7,1 %, p = 0,001). Im Gesamtüberleben konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (78,4 % vs. 83,4 %, p = 0,41). Zwei Prozent beider Gruppen wiesen Grad  $\geq 3$  GU-Spättoxizitäten auf, wohingegen Grad  $\geq 3$  GI-Spättoxizitäten nur bei einem Prozent im Hochdosisarm auftraten (82).

Kupelian et al. untersuchte eine Gruppe von 292 Patienten mit guter Prognose und vornehmlich niedrigem Risiko. Dabei kam man zu dem Schluss, dass die Hochdosisgruppe  $\geq$  72 Gy eine verbesserte Rezidivfreiheit nach 5 bzw. 8 Jahren bot und auch gut differenzierte lokalisierte PCa (PSA  $\leq$  10 ng/ml, Stadium T1 – 2 sowie Gleason-Score  $\leq$  6) von einer Dosiseskalation profitieren. Als Cut-off-Wert legte man sich auf eine Dosisapplikation von mindestens 74 Gy fest (83).

Während die verbesserte PSA-Rezidivfreiheit nach Dosiseskalation für die Mehrheit der PCa-Patienten belegt ist, konnte bisher ein Überlebensvorteil nicht abschließend dargelegt werden.

So konnte in einer Phase III Studie von Dearnaley et al. wiederum ein verbessertes biochemisches Outcome nach einem medianen Follow-Up von 10 Jahren für die Hochdosisgruppe (74 Gy, n = 421) im Vergleich zur Standarddosis (64 Gy, n = 422) gezeigt werden (p = 0,003). Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach 10 Jahren wurden in beiden Gruppen gleichermaßen 71 % verzeichnet, wobei man keinen Unterschied zwischen der Niedrig-, Intermediär- sowie Hochrisikogruppe feststellte. Damit wurden die Ergebnisse einer zuvor durchgeführten Die Autoren Pilotstudie nicht bestätigt. betonen, dass ein längerer Beobachtungszeitraum von Nöten sei, um einen eventuellen Vorteil zu einem späteren Zeitpunkt zu registrieren. Zudem haben sich seit Beginn der Studie 1998 die technischen Möglichkeiten der Radiotherapie mit der IMRT und der VMAT sowie der bildgeführten Radiotherapie erweitert, so dass die zum damaligen Zeitpunkt als Standarddosis verwendeten 64 Gy heute bei gleichzeitig akzeptabler Toxizität für die Risikoorgane deutlich erhöht werden konnte, um einen zusätzlichen Effekt zu erreichen (84).

In diesem Zusammenhang analysierte Spratt et al. die bis dahin größte Kohorte von Patienten mit lokalisiertem PCa, die eine IMRT mit einer Dosis von 86,4 Gy zwischen 1997 und 2008 erhalten haben. Insgesamt 1002 Patienten, eingeteilt in eine Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe, wurden nach einem medianen Follow-Up von 5,5 Jahren auf ihr Outcome untersucht. Die 7-Jahres-Überlebensrate mit biochemischer Rezidivfreiheit betrug 98,8 %, 85,6 % sowie 67,9 % in den Risikogruppen (p = 0,001). Mittels multivarianter Analysen stellten sich das T-Stadium, der Gleason-Score und ein positiver Befall von mehr als 50 % der genommenen Prostatastanzen als signifikante Prädiktoren für Fernmetastasen und eine prostatabezogene Mortalität dar. Während in der Niedrigrisikogruppe keine prostatakrebsspezifischen Todesfälle verzeichnet wurden, lag die Mortalitätsrate in der intermediären Gruppe bei 3,3 % und in der Hochrisikogruppe bei 8,1 % (p = 0,008). Strahlenassoziierte Spättoxizitäten  $\ge$  Grad 2 hatten einen Anteil von 4,4 % GI-bezogen sowie 21,1 % GU-bezogen, Spättoxizitäten  $\ge$  Grad 3 traten deutlich seltener auf (GI: 0,7 %, GU: 2,2 %) (85).

#### 5.2 Toxizität

Mit der Entwicklung der intensitätsmodulierten Bestrahlung war die Grundlage für eine genauere Dosisapplikation geschaffen. Der technische Fortschritt ermöglichte bei der Therapie des PCa somit eine zunehmend verbesserte Schonung der Risikoorgane im Zielgebiet und enge Dosisgradienten. Mit dem Nachweis der Dosis-Effekt-Relation wurde gleichzeitig in den letzten Jahren die sichere Dosiseskalation wie bereits erwähnt weiter vorangetrieben, was dennoch das Risiko für verstärkte Toxizitäten erhöht. Die Organschonung und die Dosiseskalation gilt es in Einklang zu bringen, um den Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

Bei der Beurteilung der Akut- bzw. Spätnebenwirkungen durch die Strahlentherapie werden besonders zwei Organsysteme betrachtet – der Gastrointestinaltrakt (GI) sowie der Urogenitaltrakt (GU). Als limitierender Faktor für eine weitere Dosiseskalation zeigt sich hierbei zumeist der GI-Trakt, dabei insbesondere die rektale Toxizität. Die Bewertung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien der RTOG sowie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) und wird in fünf Schweregrade unterteilt – leicht, moderat, schwer, lebensbedrohend und tödlich. Da Nebenwirkungen dritten Grades und höher eine starke Einschränkung des täglichen Lebens sowie invasive Behandlungen bedeuten, wird diesen in der retrospektiven Betrachtung besondere Aufmerksamkeit beigemessen.

In zwei separaten Studien untersuchten Fonteyne et al. die akuten und späten Nebenwirkungen der IMRT des PCa sowohl auf den GI- als auch auf den GU-Trakt. Von 260 Patienten, die zeitlich versetzt mit 72 Gy, 74 Gy oder 78 Gy behandelt wurden, traten akute Nebenwirkungen der Grade 3, 2 bzw. 1 in 8 %, 42 % bzw. 42 % auf. Spätnebenwirkungen zeigten sich mit einem Anteil von 3 %, 19 % bzw. 40 %. Dabei handelte es in der Mehrzahl um transiente Beeinträchtigungen, da 60 % bzw. 70 % der Therapierten nach einem bzw. zwei Jahren geringere GU-Beschwerden wie vor der Strahlenbehandlung aufwiesen (86).

Für die Definition von Dosisgrenzen zur Verhinderung von > Grad-2-Toxizitäten für das Rektum wurden die Daten von 637 Patienten ausgewertet. Für die applizierten Dosen von 78 Gy, 74 Gy und 76 Gy wurden maximale Dosen für das Rektum von 76 Gy, 72 Gy und 74 Gy akzeptiert. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit frei von > Grad-2-Toxizitäten zu sein, betrug 88,8 %, 93,4 % sowie 94,3 %.

81

Für die Verhinderung von > Grad-2-Toxizitäten ermittelten die Autoren Grenzwerte, um die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkungen auf < 5 % bzw. < 10 % zu minimieren. Dabei sollten 40 Gy maximal 35 % bzw. 64 % des Rektumvolumens belasten ( $V_{40Gy}$ ). Die weiteren Cut-offs setzte man für  $V_{50Gy}$  bei 22% bzw. 52 %, für  $V_{60Gy}$  bei 14 % bzw. 38 % sowie für  $V_{65Gy}$  bei 5 % bzw. 29 % (87).

Im Vergleich zwischen 3D-CRT und IMRT wurde ebenfalls weniger Blasen- und Rektumvolumen mit Dosen von 65 Gy, 70 Gy und 75 Gy in der IMRT-Gruppe belastet (p = 0,001). 3D-CRT behandelte Patienten wiesen einen höheren Anteil von akuten GI- und/oder GU-Toxizitäten  $\geq$  Grad 2 (15,1 %) im Vergleich mit den IMRT-Patienten (9,7 %) auf (p = 0,042). Die Gegenüberstellung von akuten  $\geq$  Grad-3-Toxizitäten zeigte lediglich Insignifikanzen. Nach 3 Jahren waren ebenfalls signifikant weniger Spättoxizitäten des GI-Traktes mit IMRT gegenüber der 3D-CRT (15,1 % vs. 22 %) zu verzeichnen, wohingegen in Bezug auf den GU-Trakt keine signifikanten Vorteile erzielt werden konnten. Dabei war das Risiko von Spättoxizitäten besonders hoch, wenn 10 % bzw. 15 % des Rektumvolumens mit 75 Gy bzw. 70 Gy bestrahlt wurden (88).

Zelefsky et al. untersuchten die Toxizitäten zwischen täglich durch eingesetzte Marker bildgesteuerte kontrollierte Bestrahlung (IGRT) und der IMRT ohne diese Marker (non-IGRT) bei einer Dosis von 86,4 Gy. Es stellte sich heraus, dass die Patienten der IGRT unter signifikant geringeren GU-Spättoxizitäten von ≥ Grad 2 litten (10,4 % vs. 20 %, p = 0,02). Die rektalen Spätnebenwirkungen waren sowohl für die IGRT- als auch für die non-IGRT-Gruppe gering (1 % vs. 1,6 %, p = 0,81). Gleichzeitig Unterschied für die PSA-Rezidivfreiheit in der kein Niedrigund wurde Intermediärrisikogruppe gefunden. In der Hochrisikogruppe wurden hingegen nach 3 Jahren signifikante Vorteile in der IGRT-Gruppe festgestellt (89). Damit wurde dass neben einer intensiven Bestrahlungsplanung mithilfe gezeigt, einer interprozeduralen Bildkontrolle eine steigende Therapiequalität erzielt werden kann.

Bei der Therapie von 296 Patienten mit PCa mit einer Dosis von 76 Gy ermittelten Pederson et al. GI- und GU-Spätnebenwirkungen unter Berücksichtigung bestimmter Dosisgrenzen im DVH. Nach einem medianen Follow-Up von 41 Monaten zeigten sich insgesamt 19 % bzw. 9 % mit GU- bzw. GI-Nebenwirkungen von  $\geq$  Grad 2. Dabei waren sämtliche Patienten mit V<sub>70Gy</sub>  $\leq$  10 %, V<sub>65Gy</sub>  $\leq$  20 % und V<sub>40Gy</sub>  $\leq$  40 % sowie 92 % der Patienten mit V<sub>70Gy</sub>  $\leq$  20 %, V<sub>65Gy</sub>  $\leq$  40 % und V<sub>40Gy</sub>  $\leq$  80 % sowie 85 % der Patienten, die diese Limitationen überstiegen, frei von rektalen Spättoxizitäten von  $\geq$  Grad 2 (p = 0,13). Ein ähnlicher Trend für das GU-System konnte nicht nachgewiesen werden (90).

#### 5.3 Eigene Daten

Die vorliegenden Daten beschreiben die Dosisbelastungen der genannten Risikoorgane und die Konformität der Bestrahlung für den Vergleich zwischen VMAT und IMRT bei Patienten mit lokalisiertem PCa. Zur Auswertung wurden die ersten 43 VMAT Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, und 43 zugehörige IMRT-Matching-Partner in Strahlenmedizin herangezogen. Für diese der noch relativ jungen Behandlungsmethoden für die Kuration des PCa existieren bisher eine begrenzte Menge Vergleichsdaten, die aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns zum Teil andere Bemessungsparameter in Bezug auf die Zielvolumina und die Risikoorgane zu Rate zogen.

Allgemein lässt sich aus den ermittelten Daten festhalten, dass sowohl die VMAT als auch die IMRT auf Grundlage der Einhaltung der Dosisgrenzen sowie der Zielvolumenabdeckung geeignete Verfahren für die Therapie des lokalisierten PCa sind und eine Alternative zur radikalen Prostatektomie darstellen.

Bei der Bestrahlung der Prostata stellt das Rektum eines der Risikoorgane dar, die es bei der Ausarbeitung des Bestrahlungsplans besonders zu berücksichtigen gilt, da rektale Nebenwirkungen einen Großteil der Toxizitäten ausmachen und somit ein begrenzender Hauptfaktor für eine weitere Dosiseskalation sind.

Die rektale Volumenminderbelastung für V<sub>60Gy</sub>, V<sub>65Gy</sub>, V<sub>70Gy</sub> sowie V<sub>75Gy</sub> betrug jeweils 4,7 %, 4,9 %, 4,4 % sowie 2,6 % in der VMAT-Gruppe und zeigte eine signifikant verbesserte Schonung gegenüber der IMRT. Diese verbesserte Schonung wurde in einer Vergleichsstudie von Mellon et al. bei einer verschriebenen Dosis von 81 Gy ebenfalls festgestellt, erreichte in dieser jedoch nicht das Signifikanzniveau (91).

Gerade in diesen Hochdosisbereichen ist eine maximal mögliche rektale Schonung von enormer Bedeutung, da Überschreitungen der Dosisgrenzdosen schwerwiegende strahlenassoziierte Nebenwirkungen – beispielsweise rektale Blutungen, Proktitiden, rektale Stenosen, Stuhlinkontinenz, Obstipation oder Diarrhoe – nach sich ziehen können und den Patienten damit kurz- oder langfristig stark belasten. Die in der genannten Vergleichsstudie (87) gesetzten Cut-offs (V<sub>50Gy</sub> < 52 %, V<sub>60Gy</sub> < 38 %, V<sub>65Gy</sub> < 29 %) zur Verhinderung von > Grad-2-Toxizitäten bei einem verbleibenden Restrisiko von 10 % wurden in beiden Gruppen eingehalten – VMAT V<sub>50Gy</sub>: 46,2 %, V<sub>60Gy</sub>: 25,0 %, V<sub>65Gy</sub>: 17,4 %; IMRT V<sub>50Gy</sub>: 44,8 %, V<sub>60Gy</sub>: 29,7 %, V<sub>65Gy</sub>: 22,3 %. Die im dortigen Kollektiv weiter aufgeführte Volumengrenze für eine Belastung mit einer Dosis 70 Gy von < 10 % zur Verhinderung strahlenassoziierter Nebenwirkungen ≥ Grad 2 wurde mit der VMAT knapp (10,6 %) sowie mit der IMRT deutlicher verfehlt (14,9 %) (80). Andererseits konnte die IMRT im Niedrigdosisbereich überzeugen und sparte aufgrund der genannten technischen Gegebenheiten bei D<sub>95%</sub> eine Dosis von 4,2 Gy gegenüber der VMAT ein (p = 0,095). Insgesamt ergaben sich signifikante Vorteile der VMAT für V<sub>60Gy</sub>, V<sub>70Gy</sub>, V<sub>75Gy</sub>, D<sub>5%</sub> sowie D<sub>2%</sub>.Die klinikinternen Volumenrestriktionen für die Dosiswerte 50 Gy, 60 Gy, 70 Gy und 75 Gy wurden in Einzelfällen von der VMAT überschritten, konnten im Durschnitt jedoch eingehalten. Im Gegensatz dazu wurde die Volumengrenze von 5 % für V<sub>75Gy</sub> auch im Mittel mit einem Wert von 6,65 % überschritten.

Ein Vergleich der Volumenbelastung des Rektums mit der aktuellen Literatur ist nur bedingt konsistent, da die verschriebenen Gesamtdosen von den eigenen verabreichten Dosen von 80 Gy bzw. 84 Gy abweichen. Die Therapie erfolgte bei Cakir et al. mit 74 Gy (n = 10), bei Onal et al. mit 78 Gy (n = 12) und bei Elith et al. mit 74 Gy (n = 20) (92, 93, 94). Demzufolge ist die geringere Volumenbelastung für V<sub>50Gv</sub> mit 15,9 %, 34,6 % und 30,9 % gegenüber 46,2 % in der eigenen Untersuchung nicht überraschend. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei V<sub>70Gy</sub> mit 10,6 % eine Volumenminderbelastung im Vergleich zu Onal et al. (13,9 %) und Elith et al. (12,1 %) bzw. wiederum eine Volumenmehrbelastung gegenüber Cakir et al. (5,6 %). Im Vergleich zur IMRT wurden für V<sub>50Gv</sub> lediglich bei Onal et al. signifikante Vorteile der VMAT in diesem Bereich festgestellt. Wie oben beschrieben wurde das Signifikanzlevel in der eigenen Untersuchung nicht unterschritten. Für V<sub>70Gv</sub> wurde im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen nur bei Cakir et al. keine signifikante Verbesserung durch die VMAT erzielt. Inkongruent zu diesen Ergebnissen zeigten Hardcastle et al. für V<sub>70Gv</sub> einen signifikanten Vorteil auf Seiten der IMRT und eine insignifikant verbesserte Volumenschonung der VMAT für V<sub>50Gy</sub> (95). In einer Metaanalyse von Ren et al. wurde unter Berücksichtigung von zehn Studien mit insgesamt 220 Patienten der signifikante Vorteil der VMAT in Bezug auf die Volumenminderbelastung für V<sub>40Gv</sub>, V<sub>60Gv</sub> und V<sub>70Gv</sub> bestätigt sowie ein insignifikantes Ergebnis für V<sub>50Gy</sub> dargelegt (67). Soweit erhoben decken sich diese Erkenntnisse mit den Daten der eigens durchgeführten Untersuchung.

Im Vergleich ist die Rektumvorderwand gegenüber der Hinterwand durch die anatomische Nähe zur Prostata deutlich häufiger von den Auswirkungen der strahlenassoziierten Spättoxizität betroffen. Morphologisch kommt es dabei zu Schleimhautschädigungen, die die bereits im Rektumabschnitt genannten Nebenwirkungen hervorrufen können. Da eine komplette Schonung des Rektums nicht möglich ist, wird für die Rektumhinterwand eine größtmögliche Dosisreduktion angestrebt und daher in der Bestrahlungsplanung separat erfasst.

Von besonderer Bedeutung wurde klinikintern der Parameter  $D_{2\%}$  definiert, der nicht mit mehr als 65 Gy belastet werden sollte, um strahlenassoziierte Nebenwirkungen bestmöglich zu verhindern. Beide Techniken konnten dieses Planungsziel erfüllen. Signifikanzen zeigten sich an der Rektumhinterwand bei Betrachtung von  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$ , wobei in der VMAT-Gruppe 1,9 Gy bzw. 1,6 Gy gegenüber der IMRT eingespart wurden. Vorteile nahe am Signifikanzniveau offenbarten sich auf Seiten der IMRT wieder im Niedrigdosisbereich sowie bei der Mitteldosis. Hier reduzierte die IMRT die Dosis bei  $D_{95\%}$  um 4,1 Gy (p = 0,064) sowie bei  $D_{mean}$  um 3,4 Gy (p = 0,052).

Neben Weichteilgewebe gilt es bei der Strahlenbehandlung vom PCa vor allem auch um den Schutz von knöchernen Strukturen in der Nähe des Bestrahlungsgebietes. Besonders die Beckenknochen, in selteneren Fällen auch die Hüftköpfe, unterliegen der Gefahr einer langfristigen Knochenschädigung durch direkte Strahleneinwirkung sowie durch eine verschlechterte Nährstoffversorgung infolge von Minderdurchblutungen. eine osteoporotische Knochenstruktur oder Folgen können eine aseptische Knochennekrose sein. Uguluer et al. untersuchten mittels MRT dazu 122 Patienten, die eine 3D-CRT des Beckens mit einer Dosis von 45 Gy erhalten hatten. Insgesamt kam es bei 38 Patienten (31,1 %) zu strahlenassoziierten Komplikationen. Dabei wurden 17 Insuffizienzfrakturen des Beckens (13,9 %), fünf Ostitiden (4,1 %), eine Veränderung des roten Knochenmarks in 15 Fällen (12,3 %) sowie eine avaskuläre Knochennekrose des Femurkopfes (0,8 %) festgestellt. Die Studie umfasste Patienten mit Endometrium-, Rektum- und Blasenkarzinomen (96).

Da die Bestrahlung des PCa ähnliche anatomische Strukturen belastet und mit deutlich höheren Dosen gearbeitet wird, sollte das Risiko für die genannten Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Um dieses Risiko zu minimieren, ist das klinikinterne Ziel maximal zehn Prozent des Femurkopfvolumens mit einer Dosis von 52 Gy zu belasten.

Dieses Limit wurde in beiden Patientengruppen mit Belastungen von unter einem Volumenprozent eingehalten. Die VMAT war in dieser Betrachtung schonender, ohne dass das Signifikanzlevel unterschritten wurde. Weiterhin konnte die Belastung der Femurköpfe im Bereich von  $D_{10\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{2\%}$  und  $D_{max}$  mit der VMAT hochsignifikant wurde die Ost reduziert werden. Ebenso von et al. aufgeführte Dosis-Volumen-Marke  $D_{2\%} \leq 60$  Gy eingehalten, womit die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen des gesunden Femurgewebes bei unter einem Prozent lag (66). Die Maximaldosis, mit denen die Hüftköpfe bestrahlt wurden betrug bei der VMAT 40,4 Gy (rechts) bzw. 40,8 Gy (links) sowie 47,1 Gy (rechts) bzw. 48,5 Gy (links) bei der IMRT. Im Vergleich mit Daten aus der Literatur waren diese Werte in der VMAT-Gruppe mit denen von Onal et al. mit einer Gesamtdosis von 74 Gy gleichwertig (VMAT: 39,2 Gy [rechts], 40,3 Gy [links]; IMRT: 40,6 Gy [rechts], 39,9 Gy [links]) und denen von Sale et al. mit einer Gesamtdosis von 75,6 Gy deutlich überlegen (VMAT: 52,8 Gy [rechts], 52,8 Gy [links]; IMRT 56,7 Gy [rechts], 58,0 Gy [links]) (93, 97).

Ähnliche signifikante Vorteile der VMAT zeigten sich für die Volumenminderbelastung des Gesamtkörpers mit Strahlungsdosen von 20 Gy und 4 Gy (p = 0,001; p = 0,004) sowie bei der Dosisminderbelastung von D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub> und D<sub>mean</sub> (p = 0,011; p = 0,001; p = 0,004). Cakir et al. ermittelte bei einer Gesamtdosis von 74 Gy für die untersuchte IMRT-Kohorte eine Minderbelastung des Gesamtkörpers mit einer Dosis von 1 Gy (46,9 % vs. 48,2 %) (92). Dies wurde durch die eigenen Daten bestätigt (53,5 % vs. 58,1 %), ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Diese Werte der Strahlengesamtbelastung sind von besonderer Bedeutung bei Berücksichtigung des Risikos für strahleninduzierte Zweitmalignome. Neben der Verhinderung eines lokalen Rezidivs gilt die Vorbeugung der Entstehung dieser als ein weiteres wichtiges Ziel für eine erfolgreiche Strahlenbehandlung.

Um herauszufinden, ob überhaupt ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome nach Radiotherapie eines lokalisierten PCa besteht, verglichen Huang et al. in einer Matched-Pair-Studie 2120 verschieden radiotherapierte mit 2120 Prostatektomie-Patienten. Das Gesamtrisiko für ein Zweitmalignom war in der Bestrahlungsgruppe gegenüber den Operierten über alle Erhebungszeitpunkte nicht signifikant erhöht. Jedoch zeigt sich nach einem Follow-Up von fünf bzw. zehn Jahren ein signifikant erhöhtes Hazard Ratio (1,86 bzw. 4,94) in der Bestrahlungsgruppe. Ein erhöhtes Risiko bestand vor allem für die Blase, Lymphknoten sowie die Entwicklung von Sarkomen. Da die Rekrutierung der Bestrahlungspatienten sich von 1984 bis 2005 erstreckte, hatte die 3D-CRT-/IMRT-Gruppe allerdings nur einen Anteil von 29 % auf Seiten der Strahlentherapie-Techniken. Zudem ist die technische Entwicklung seitdem weiter vorangeschritten. Die Analyse der relativ kleinen 3D-CRT-/IMRT-Gruppe ergab kein erhöhtes Hazard Ratio (0,88), wobei im Vergleich zu den älteren Techniken ein kürzeres Follow-Up bestand (4,96 Jahre). Die Höhe der maximal applizierten Dosis ist in dieser Studie zudem nicht definiert (98).

Da die Installation der VMAT für das PCa erst nach 2005 verzögert verfügbar war und weiterhin in der Studie ältere Techniken verwendet wurden, kann heute wohl von einem weiter reduzierten Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms ausgegangen werden. Nichtsdestotrotz wird in einer neueren umfassenden Meta-Analyse zum Thema der Entwicklung eines Zweitmalignoms bei lokalisiertem PCa unter Einbeziehung auch älterer Techniken und bei Betrachtung aller erfassten Follow-Up-Zeiten von einer Risikospannweite von 1:220 bis 1:290 ausgegangen (99). In einer neueren Meta-Analyse von Wallis et al. zeigten sich für Karzinome der Blase, des Kolorektums sowie des Rektums ein erhöhtes Risiko für strahlentherapierte PCa-Patienten gegenüber strahlenunabhängiger Therapien (Hazard Ratio: 1,67 bzw. 1,79 bzw. 1,79). Für Karzinome des hämatologischen Systems sowie der Lunge wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt (100).

Die Analyse der Dosiswerte für den Bulbus Penis ergab eine verbesserte Organschonung durch die VMAT. Das klinikinterne Ziel eine mittlere Dosis von unter 53 Gy am Bulbus Penis zu applizieren wurde für beide Techniken erreicht. In der Literatur findet man jedoch auch angestrebte Mitteldosen von maximal 50 Gy, um die Wahrscheinlichkeit des Potenzerhalts zu erhöhen (101, 102).

Unter Annahme dieses Maßstabes hätte einzig die VMAT dieses Ziel mit einer Mitteldosis von 47,2 Gy erreicht. Trotzdem zeigten sich beim Potenzerhalt bei Pinkawa et al. bereits bei einer Gesamtdosis von 76 Gy Vorteile der IMRT gegenüber der 3D-CRT in Bezug auf die Lebensqualität und die Fähigkeit einer ausreichenden Erektion für den Geschlechtsverkehr (103).

Neben dem Rektum ist es weiterhin die Harnblase, die bei der Radiatio der Prostata zu den wichtigsten Risikoorganen zählt. Bei übermäßiger Strahlenbelastung kann es zu Akut- und Spättoxizitäten kommen, die sich in Form von Zystitiden, Harnverhalt, Inkontinenz, Dysurie oder Blasenspasmen äußern können. Um dies zu verhindern, sollen nicht mehr als 30 % des Blasenvolumens mit mehr als 70 Gy belastet werden, wobei klinikintern eine maximale Toleranz von 40 % festgelegt wurde.

Vor allem bei dem Vergleich der Harnblasendosiswerte konnte die IMRT eine deutliche Schonung im Niedrigdosis- und Maximaldosisbereich erreicht werden – D<sub>95%</sub> (6,8 Gy vs. 1,7 Gy, p = 0,001) sowie  $D_{max}$  (84,0 Gy vs. 82,9 Gy, p = 0,096). In einer retrospektiven Studie untersuchten Cheung et al. die Spättoxizität der Harnblase nach 3D-CRT bei 128 Patienten innerhalb der ersten zwei Jahren nach Bestrahlung, um eine Dosis-Volumen-Korrelation für GU-Toxizitäten zu liefern. Der jeweilige Endpunkt der Studie war eine GU-strahlenassoziierte Nebenwirkung von ≥ Grad 1. Unter Verwendung verschiedener Dosis-Volumen-Korrelationsmodelle definierten die Autoren die entscheidende Volumenmarke bei 2,9 % des Blasenvolumens. Patienten, denen eine Dosis < 78 Gy auf dieses Volumen appliziert wurde, hatten ein Risiko von circa 25 % eine GU-Spättoxizität zu erleiden. Alle anderen Patienten hatten ein Risiko von etwa 50 % (104). Im eigenen Kollektiv wurden lediglich die Volumenmarken von zwei und fünf Prozent der Harnblase auf ihre Dosisbelastung statistisch untersucht. Diese wurden in der VMAT-Gruppe mit durchschnittlich 78,3 Gy sowie 73,7 Gy und in der IMRT-Gruppe mit 78,2 Gy sowie 74,6 Gy bestrahlt. Unter Berücksichtigung des DVH ist ein Unterbieten dieser Dosisgrenze für 2,9 % des Volumens für beide Techniken gewährleistet gewesen. Gleiches gilt für die von Ost et al. angeführte Dosis-Volumen-Marke  $D_{2\%} \leq 80$  Gy, um die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen auf unter fünf Prozent zu senken (66). Ebenso wurde die klinikinterne Volumenrestriktion V<sub>70Gv</sub> mit einer Belastung von ≤ 30 % des Harnblasenvolumens von beiden Techniken eingehalten. In diesem Dosisbereich zeigte sich ein kleiner Vorteil auf Seiten der VMAT, die 10 % des Harnblasenvolumens belastete, wohingegen die IMRT 10,2 % des Harnblasengewebes mit dieser Dosis bestrahlte. Dies deckt sich mit der Minderbelastung in den bereits erwähnten Studien von Cakir, Onal und Elith, deren verschriebene Dosis jedoch weniger als 80 Gy betrug (8,1 % vs. 8,9 %; 13,9 % vs. 14,8 %; 12,1 % vs. 14,1 %) (92, 93, 94). Ein signifikanter Vorteil der VMAT ergab sich dabei nur bei Elith et al. In den beiden anderen sowie der eigenen Studie wurde das Signifikanzlevel nicht unterschritten.

In der Metaanalyse von Ren et al. wurden bei Betrachtung der Harnblase für  $V_{40Gy}$ ,  $V_{50Gy}$ ,  $V_{60Gy}$  und  $V_{70Gy}$  keine signifikanten Vorteile für eine der beiden Techniken gefunden (67).

Insgesamt zeigte sich ein heterogenes Bild bei Betrachtung der Volumenbelastung der Harnblase. Bei Dosisbelastungen von etwa 24 Gy – 70 Gy konnte die VMAT Vorteile in Bezug auf die Schonung gesunden Gewebes verzeichnen, wobei die Belastung im Hochdosisbereich über 70 Gy bei der IMRT geringer war. Dieser Vorteil der IMRT zeigte sich auch bei der Betrachtung der mittleren Dosisbelastung (26,09 Gy vs. 27,43 Gy).

Der Grund dafür, dass die IMRT die Harnblase im Maximaldosisbereich entgegen des allgemeinen Trends in Bezug auf die anderen Risikoorgane besser schonte, könnte sein, dass die Adaption des Bestrahlungsfeldes an die anatomisch enge Lagebeziehung der Harnblase zur Prostata aufgrund der spezifischen Feldanordnung der IMRT lokal eher gelungen ist.

Neben dem CTV ist das PTV ein weiteres wichtiges Zielvolumen, dass mit seinem Sicherheitssaum um das CTV gewährleisten soll, dass das oft multifokal auftretende PCa eine ausreichend hohe Dosis erhält, um den Tumor zu kurieren. Demzufolge ist es erstrebenswert eine möglichst hohe Dosis unter Berücksichtigung der Dosis-Volumen-Grenzen der Risikoorgane auf dieses Zielgebiet zu applizieren. Um in der aktuellen Untersuchung einen Bestrahlungsplan als akzeptabel zu werten, mussten 95 % des PTV mindestens 95 % der verschriebenen PTV-Dosis erhalten. Im untersuchten Kollektiv bedeutete das eine Mindestdosis von 68,4 Gy bzw. 71,6 Gy. Diese Dosiswerte wurden für beiden Techniken erreicht. Insgesamt überzeugte die VMAT trotzdem mit stets höheren Dosiswerten, wobei in der Gesamtkohorte keine signifikanten Unterschiede auftraten. Die Analyse der Patienten, die eine CTV-Gesamtdosis von 80 Gy erhielten, zeigte sowohl im Bereich bei D<sub>95%</sub> als auch im Bereich bei D<sub>5%</sub> und D<sub>2%</sub> als auch bei der Maximal- und Mitteldosis signifikante Werte bzw. Werte nahe dem Signifikanzniveau (p = 0.059; p = 0.035; p = 0.030; p = 0.021; p = 0.052).

Diese Daten stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Zhang et al., die eine Planungsstudie mit 11 PCa-Patienten mit einer verschriebenen Gesamtdosis von 86,4 Gy durchführten und in Bezug auf die PTV-Dosis verglichen.

89

Im Vergleich der VMAT mit der IMRT ermittelten die Autoren für die D<sub>95%</sub> 82,6 Gy bzw. 84 Gy (75,9 Gy bzw. 75,2 Gy in der eigenen 84Gy-Kohorte) und für D<sub>mean</sub> 88,5 Gy bzw. 88,9 Gy (80,3 Gy bzw. 79,7 Gy). Alle vorgegebenen Dosisgrenzen der Risikoorgane wurden eingehalten, wobei die VMAT eine bessere Risikoorganschonung aufwies. Ein Unterschied in der Planung zur eigenen Studie lag in der Vorgabe, dass lediglich mindestens 87,5 % des PTV 95 % der verschriebenen PTV-Dosis erhielten. In der eigenen Untersuchung waren hier 95 % gefordert. Das Risiko für ein Zweitmalignom war in der VMAT-Gruppe um 1,6 % geringer (1,4 % vs. 3 %) (105).

Entgegen der ursprünglichen Annahme konnte eine verbesserte Konformität des Bestrahlungsplanes mit der VMAT nicht nachgewiesen werden. Zwar wurde die Gesamtdosis geringfügig homogener auf das Zielgebiet appliziert (HI: VMAT – 1,043; IMRT – 1,044), andererseits zeigte sich die IMRT in Bezug auf die Konformität anhand des CI, LCF, HTCI und der CN überlegen. Dabei muss festgehalten werden, dass die Unterschiede weder signifikant ausfielen noch eine größere Differenz auswiesen. Die Homogenität des Bestrahlungsfeldes zeigte sich im Vergleich zu den bereits erwähnten Studien von Cakir et al. (HI: 1,068) und Onal et al. (HI: 1,060) in der VMAT-Gruppe gering verbessert. Bei Betrachtung der Konformität wurde in der eigenen Arbeit ein CI von 1,173 ermittelt. Dies bedeutete einen Vorteil gegenüber Onal et al. (CI: 1,25) und eine geringere Konformität gegenüber Cakir et al. (CI: 1,086) (92, 93).

Da die VMAT eine Innovation in der Behandlung des PCa darstellte, löste diese die IMRT in der Klinik für Radioonkologie der Charité größtenteils ab. Der Einsatz der VMAT startete im Jahr 2010, wohingegen der erste IMRT-Patient bereits 2004 und der letzte eingeschlossene IMRT-Patient im Januar 2011 therapiert wurde. Dies bedeutet, dass beide Kohorten größtenteils zeitversetzt behandelt wurden. Während dieser Behandlungsphase änderten sich die Qualitätskriterien langen der Bestrahlungsplanerstellung. Die ICRU-Reports 50 und 62 wurden durch den ICRU-Report 83 2010 erweitert bzw. aktualisiert. In diesem Zusammenhang wurden die Interessenvolumina, die Dokumentation von Dosisbeschreibungen, die Qualitätssicherung sowie die Dosisgenauigkeit teils neu definiert. Dieser Umstand stellt einen Einflussfaktor dar, der die ermittelten Ergebnisse verzerren könnte.

In Tabelle 37 sind die vorab definierten Dosis-Volumen-Grenzen durch die in der Studie tatsächlich ermittelten Daten und deren Signifikanzlevel im Vergleich zwischen VMAT und IMRT ergänzt und im Überblick dargestellt.

Tabelle 45. Ergebnis	vergleich de	r definierten	<b>Dosis-Volumen-Grenzen</b>	zwischen
der VMAT- und IMRT	-Kohorte.			

Struktur	Dosis-Volumen- Limit	VMAT	IMRT	p-Wert
Rektum	V <sub>50Gy</sub> ≤ 50 % V <sub>60Gy</sub> ≤ 35 % V <sub>70Gy</sub> ≤ 25 % V <sub>75Gy</sub> ≤ 5 %	46,2 % 25,0 % 10,6 % 4,1 %	44,8 % 29,7 % 14,9 % 6,7 %	0,664 <b>0,009</b> <b>0,001</b> <b>0,002</b>
RHW	D <sub>2%</sub> ≤ 65 Gy	58,1 Gy	60,0 Gy	0,017
Harnblase	V <sub>70Gy</sub> ≤ 30 %	10,0 %	10,2 %	0,098
Femurkopf	V <sub>52Gy</sub> ≤ 10 %	Rechts: 0,27 % Links: 0,23 %	Rechts: 0,58 % Links: 0,82 %	0,221 0,260
Bulbus Penis	D <sub>mean</sub> ≤ 53 Gy	47,2 Gy	51,9 Gy	0,823
ΡΤV	D <sub>95%(80Gy)</sub> ≥ 68,4 Gy D <sub>95%(84Gy)</sub> ≥ 71,8 Gy D <sub>2%(80Gy)</sub> ≤ 85,6 Gy D <sub>2%(84Gy)</sub> ≤ 89,9 Gy	72,7 Gy 75,9 Gy 80,2 Gy 84,6 Gy	71,8 Gy 75,2 Gy 79,4 Gy 84,3 Gy	0,059 0,058 0,030 0,364

RHW – Rektumhinterwand;  $V_{nGy}$  – Prozentsatz des Volumens der Struktur, die mit  $\geq$  n Gy bestrahlt wird;  $D_{n\%}$  - Minimaldosis, die n % der Struktur belastet;  $D_{mean}$  – Mitteldosis, die die Struktur erhält. Es handelt sich um Mittelwerte.

#### 5.4 Fazit

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass sowohl die VMAT als auch die IMRT in bestimmten Teilbereichen der Vergleichstechnik signifikant überlegen waren. Dementsprechend wird die Hypothese der verbesserten Organschonung der VMAT nur mit Einschränkungen bestätigt. Dennoch zeigen sich für die VMAT speziell im Hochdosisbereich für einzelne Risikoorgane signifikante Vorteile in Bezug auf die Volumenminderbelastung bzw. die Dosiseinsparung.

Dass die Nachteile der VMAT vor allem im Niedrigdosisbereich liegen, begründet sich auf der Tatsache, dass die Dosisabstrahlung durch die kontinuierliche Rotation des Bestrahlungskopfes theoretisch auf unendlich viele Abstrahlungswinkel aufgeteilt werden kann. Demzufolge wird die Gesamtdosis im Zielvolumen durch die Addition geringerer Dosiswerte aus dieser Anzahl an Abstrahlungswinkeln erreicht und somit auch mehr gesundes Gewebe mit Niedrigdosiswerten im Vergleich mit der IMRT und ihren lediglich fünf Einstrahlfeldern belastet (siehe Abbildung 4). Daraus schlussfolgernd sich Hochdosisbereich vice die verhält es im versa. Durch technische Weiterentwicklung werden die Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane im höchsten Maße auf den Patienten abgestimmt und lokale Spitzendosen innerhalb der Risikoorgane reduziert.

Auch wenn eine verbesserte Konformität der VMAT nicht festgestellt wurde, ist diese nichtsdestotrotz eine vielversprechende Alternative für die Zukunft, da sowohl die Risikoorgane im Hochdosisbereich eine verbesserte Organschonung erfahren haben als auch der Bestrahlungsvorgang an sich zeitlich deutlich schneller durchgeführt werden kann. Neben einer möglichen Verringerung der Zweitmalignomrate bedeutet das eine enorme Entlastung des einzelnen PCa-Patienten während der Behandlungszeit.

In der Zusammenfassung sind die zusammengetragenen Werte mit den bestehenden Erkenntnissen der bisherigen Literatur vergleichbar.

92

### 6. Zusammenfassung

Die konventionelle intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) sind zwei relativ junge Methoden der Radioonkologie zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Das Ziel der Strahlentherapie im Allgemeinen ist eine größtmögliche Dosiseskalation im Zielgebiet unter kontrollierbaren strahlenassoziierten Nebenwirkungen der Risikoorgane zu erreichen, da dies nachgewiesen zu verbesserten Tumorkontrollraten führt. Anhand einer Matched-Pair-Analyse sollte gezeigt werden, dass die VMAT diese Organschonung aufgrund der technischen Weiterentwicklung der Rotationsbestrahlung gegenüber der IMRT besser gelingt sowie eine erhöhte Konformität im Zielgebiet mit jener erzielt werden kann.

Für diese Untersuchung wurden die ersten 43 Patienten der Strahlenklinik der Charité Berlin ausgewählt, die mittels der VMAT seit der Einführung im September 2010 bis zum Oktober 2013 mit einer Gesamtdosis von 80 Gy bzw. 84 Gy therapiert wurden. Diesen wurde ein geeigneter IMRT-Matchingpartner zugewiesen. Für den Vergleich wurden die Dosis-Volumen-Belastungen für die Risikoorgane des Rektums, der Rektumhinterwand, der Harnblase, der Femurköpfe, des Gesamtkörpers, des Planning Target Volumes (PTV) sowie des Bulbus Penis verglichen. Die Konformität wurde mithilfe in der Literatur beschriebener Indizes beurteilt.

In der Gesamtschau offenbarten sich signifikante Vorteile der VMAT vor allem im Hochdosisbereich. Besonders zeigte sich dies anhand der Volumenschonung des Rektums für die Parameter V<sub>60Gy</sub>, V<sub>65Gy</sub>, V<sub>70Gy</sub> und V<sub>75Gy</sub> (p = 0,009; p = 0,001; p = 0,001; p = 0,002). Weiterhin wurde eine signifikante Dosiseinsparung für die Rektumhinterwand (D<sub>2%</sub> – p = 0,017; D<sub>max</sub> – p = 0,020) sowie für die Femurköpfe beidseits (D<sub>10%</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub>, D<sub>max</sub>) erreicht. Ebenso wurde eine verbesserte Schonung des Gesamtkörpers für die Parameter V<sub>20Gy</sub>, V<sub>4Gy</sub>, D<sub>5%</sub>, D<sub>2%</sub> sowie D<sub>mean</sub> festgestellt (p = 0,001; p = 0,004; p = 0,011; p = 0,001; p = 0,004), was von großer Bedeutung für die Verhinderung von Zweitmalignomen sein könnte. Dieser Aspekt muss zukünftig jedoch noch weiter evaluiert werden. Sowohl für das PTV als auch für den Bulbus Penis wurden keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtkohorte gefunden, trotzdem konnte die VMAT stets höhere Dosiswerte im PTV-Zielgebiet applizieren und reduzierte die Dosisbelastung für den Bulbus Penis über alle erfassten Parameter hinweg.

Auf Seiten der IMRT konnte in der Gesamtkohorte lediglich bei Betrachtung der Harnblase eine signifikante Dosiseinsparung für die Parameter  $D_{95\%}$ , und eingeschränkt auf die Hochdosisgruppe, für  $D_{5\%}$  und  $D_{max}$  festgestellt werden (p = 0,001; p = 0,050; p = 0,008). Andererseits wies die IMRT bei geringfügig schlechterer Homogenität eine verbesserte Konformität im Zielgebiet aus, ohne dass sich die Werte signifikant von der VMAT-Gruppe unterschieden. Des Weiteren zeigte der Vergleich der Mitteldosen Vorteile der IMRT. Für das Rektum, die Rektumhinterwand und die Harnblase stellten sich diesbezüglich in den Subgruppen teils signifikante Ergebnisse zu Gunsten der IMRT dar, die in der technischen Ausführung des Bestrahlungsvorganges begründet liegen.

Die VMAT präsentiert sich somit neben der IMRT als weitere Alternative für die Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms, mit dem Potenzial eine weitere Dosiseskalation für die Zukunft zu erreichen. Wie weit die Steigerung der Dosis bzw. die Reduktion der Zweitmalignomrate mit jener Neuentwicklung vorangetrieben werden kann, müssen weitere Forschungsarbeiten zeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
- 2. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute.

Available from:

http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2013/results\_merged/sect\_23\_prostate.pdf,

based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.

(Access: 2017-01-29)

- Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012.
- Feuer EJ, Merril RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1999 Jun 16;91 (12):1025-32.
- 6. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol (2012) 30:195–200.
- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D et al. Prevalence of Prostate Cancer on Autopsy: Cross-Sectional Study on Unscreened Caucasian and Asian Men. J Natl Cancer Inst. 2013 Jul 17;105(14):1050-1058.
- Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003;16(2):95-101.

- Lin K, Lipsitz R, Miller T et al. U.S. Preventive Services Task Force. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008 Aug 5;149(3):192-9.
- 11. Lin K. Croswell JM, Koenig Н et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task [Internet]. Force http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171385 (Access: 2013-08-23)
- Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003 Apr 15;97(8):1894-903.
- 13. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int. 2003 Jun;91(9):789-94.
- 14. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11(8):725-32.
- 15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New England journal of medicine 2009;360(13):1320-8.
- 16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. The New England journal of medicine 2009;360(13):1310-9.
- 17. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 2011;342:d1539.
- Labrie F, Candas B, Cusan L et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 2004;59(3):311-8.
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD004720. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794 (Access: 2013-06-25)

20. Carter HB, Albertsen C, Barry MJ et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA guideline. J Urol. 2013 Aug;190(2):419-26.

- 21. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137(11):917-29.
- 22. Auvinen A, Maattanen L, Finne P et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. Int J Cancer 2004;111(6):940-3.
- 23. Candas B, Cusan L, Gomez JL et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. Prostate 2000;45(1):19-35.
- 24. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL et al. Specificity of serum prostatespecific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. Br J Cancer 2007;96(1):56-60.
- 25. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M et al. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. J Med Screen 2006;13(2):102-7.
- 26. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619-33.
- 27. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer. 1992 Jul 1;70(1 Suppl):291-301.
- 28. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. Histopathology. 2012 Jan;60(1):4-27.
- Steiner MS. High grade prostatic intraepithelial neoplasia is a disease. Curr. Urol. Rep. 2001; 2; 195–198.
- 30. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA et al. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. Am. J. Surg. Pathol. 2001; 25; 1079–1085.
- 31. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. Am J Surg Pathol. 1994; 18: 863-870.
- Kvale R, Moller B, Wahlqvist R et al. Concordance between Gleason Scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU Int. 2009 Jun;103(12):1647-54.
- Helpap B, Egevad L. The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics. Urologe A. 2007 Jan;46(1):59-62.

- Prof. Dr. med. J. Sökeland und Dr. med. Hubert E. Weiß (2012). Klassifikation des Prostatakarzinoms. (Accessed October 2 2013, at http://www.prostata.de/pca klassifikation.html)
- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int. 2013 May;111(5):753-60.
- 36. Miyake H, Muramaki M, Furukawa J et al. Prognostic significance of primary Gleason pattern in Japanese men with Gleason score 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy. Urol Oncol. 2012 May 30.
- Obek C, Louis P, Civantos F et al. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. J. Urol. 1999; 161; 494– 498.
- Cheng L, Montironi R, Bostwick DG et al. Staging of prostate cancer. Histopathology. 2012 Jan;60(1):87-117.
- Eichelberger LE, Koch MO, Daggy JK et al. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. Am J Clin Pathol. 2003 Sep;120(3):386-91.
- Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate specific antigen recurrence in prostate cancer. Mod. Pathol. 2005; 18; 886–890.
- 41. 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 Jan;17(1):168-72.
- 42. Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:457-68.
- 43. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007 Jun;69(6):1095-101.
- 44. Weissbach L, Stuerzebecher S, Mumperow E et al. HAROW: the first comprehensive prospective observational study comparing treatment options in localized prostate cancer. World J Urol. 2016 May;34(5):641-7.

- 45. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer a systematic review. J Surg Oncol. 2014 Jun;109(8):830-5.
- 46. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol. 2003 Sep;170(3):791-4.
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA Intern Med. 2014 Sep;174(9):1460-7.
- 48. Hoffman RM, Koyama T, Fan KH et al. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2013 May 15;105(10):711-8.
- 49. Nepple KG, Stephenson AJ, Kallogjeri D et al. Mortality after prostate cancer treatment with radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or brachytherapy in men without comorbidity. Eur Urol. 2013 Sep;64(3):372-8.
- 50. Wallis CJ, Saskin R, Choo R et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinicallylocalized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):21-30.
- 51. Westover K, Chen MH, Moul J et al. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. BJU Int. 2012 Oct;110(8):1116-21.
- 52. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. Cancer. 2011 Jul 1;117(13):2883-91.
- 53. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk:10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1066-73.
- 54. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA et a. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008 Jan 23;299(3):289-95.
- 55. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanentseed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy

for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jan 1;58(1):25-33.

- 56. Deger S, Boehmer D, Roigas J et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. Eur Urol. 2005 Apr;47(4):441-8. Epub 2005 Jan 18.
- 57. Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE et al. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 May 15;32(2):325-30.
- Perez CA, Michalski JM, Purdy JA et al. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jun 1;47(3):629-37.
- 59. Morris DE, Emami B, Mauch PM et al. Evidence-based review of threedimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 May 1;62(1):3-19.
- 60. Hardcastle N, Davies A, Foo K et al. Rectal dose reduction with IMRT for prostate radiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol. 2010 Jun;54(3):235-48.
- 61. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA. 2012 Apr 18;307(15):1611-20.
- Thor M, Olsson CE, Oh JH et al. Radiation Dose to the Penile Structures and Patient-Reported Sexual Dysfunction in Long-Term Prostate Cancer Survivors. J Sex Med. 2015 Dec;12(12):2388-97.
- 63. Aznar MC, Petersen PM, Logadottir A et al. Rotational radiotherapy for prostate cancer in clinical practice. Radiother Oncol. 2010 Dec;97(3):480-4.
- 64. Poon DM, Kam M, Leung CM et al. Dosimetric Advantages and Superior Treatment Delivery Efficiency of RapidArc over Conventional Intensity-modulated Radiotherapy in High-risk Prostate Cancer Involving Seminal Vesicles and Pelvic Nodes. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013 Dec;25(12):706-12.
- 65. Ishii K, Ogino R, Okada W et al. A dosimetric comparison of RapidArc and IMRT with hypofractioned simultaneous integrated boost to the prostate for treatment of prostate cancer. Br J Radiol. 2013 Oct;86(1030):20130199.

- 66. Ost P, Speelers B, De Meerleer G et al. Volumetric arc therapy and intensitymodulated radiotherapy for primary prostate radiotherapy with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion with 6 and 18 mv: a planning comparison study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 3, pp. 920–926, 2011.
- 67. Ren W, Sun C, Lu N et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc radiotherapy in patients with prostate cancer: a meta-analysis. J Appl Clin Med Phys. 2016 Nov 8;17(6):6464.
- 68. ICRU. ICRU report Vol. 50. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Prescribing, recording, and reporting photonbeam therapy.
- 69. ICRU. ICRU report Vol. 62. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 199. Prescribing, recording, and reporting photonbeam therapy intensity-modulated radiation therapy (IMRT).
- 70. ICRU (2010). ICRU report Vol. 83. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy.
- 71. Elith CA, Dempsey SE, Warren-Forward HM. Comparing four volumetric modulated arc therapy beam arrangements for the treatment of early-stage prostate cancer. J Med Radiat Sci. 2014 Jun;61(2):91-101.
- 72. Shaw E, Kline R, Gillin M et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 Dec 1;27(5):1231-9.
- Lefkopoulos D, Dejean C, El-Balma H, et al. Determination of dose-volumes parameters to characterise the conformity of stereotactic treatment plans. Proc. of the XIIIth Intern. Conf. on: "Computers in Radiation Therapy," XIIIth ICCR, Heidelberg, Germany. 2000;356 –358.
- 74. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Apr 1;55(5):1409-19.
- 75. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MH et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Feb 1;37(3):731-6.
- 76. Hanks GE, Leibel SA, Krall JM et al. Patterns of care studies: doseresponse observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1985 Jan;11(1):153-7.

- 77. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Sep 1;48(2):507-12.
- 78. 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 Aug 1;53(5):1097-105.
- 79. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 70, No. 1, pp. 67–74, 2008.
- Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiotherapy and Oncology 110 (2014) 104–109.
- Michalski J, Winter K, Roach M et al. Clinical Outcome of Patients Treated With 3D Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) for Prostate Cancer on RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1;83(3):e363-70.
- 82. Zietman AL, Bae K, Slater JD et al. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1106-11.
- 83. 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 Jul 1;50(3):621-5.</li>
- 84. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapyfor prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 464–73.
- 85. Spratt DE, Pei X, Yamada J et al. Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Mar 1;85(3):686-92.
- 86. Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N et al. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 42–47.

- 87. Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F et al. Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: Which rectal dose volume constraints should we use? Radiotherapy and Oncology 113 (2014) 398–403.
- 88. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D et al. Preliminary Toxicity Analysis of 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy on the High-Dose Arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 Prostate Cancer Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Dec 1;87(5):932-8.
- Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved Clinical Outcomes With High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared With Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):125-9.
- 90. Pederson AW, Fricano J, Correa D et al. Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):235-41.
- 91. Mellon EA, Javedan K, Strom TJ et al. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Pract Radiat Oncol. 2015 Jan-Feb;5(1):11-5.
- 92. Cakir A, Akgun Z, Fayda M et al. Comparison of Three Dimensional Conformal Radiation Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Low Radiation Exposure of Normal Tissue in Patients with Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(8):3365-70.
- 93. Onal C, Arslan G, Parlak C et al. Comparison of IMRT and VMAT plans with different energy levels using Monte-Carlo algorithm for prostate cancer. Jpn J Radiol. 2014 Apr;32(4):224-32.
- 94. Elith CA, Dempsey SE, Warren-Forward HM. A retrospective planning analysis comparing intensity modulated radiation therapy (IMRT) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) using two optimization algorithms for the treatment of early-stage prostate cancer. J Med Radiat Sci. 2013 Sep;60(3):84-92.
- 95. Hardcastle N, Tomé WA, Foo K et al. Comparison of prostate IMRT and VMAT biologically optimized treatment plans. Med Dosim. 2011 Autumn;36(3):292-8.
- 96. Uguluer G, Akbas T, Arpaci T et al. Bone complications after pelvic radiation therapy: Evaluation with MRI. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014;58(3):334-40.

- 97. Sale C, Moloney P. Dose comparisons for conformal, IMRT and VMAT prostate plans. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011 Dec;55(6):611-21.
- 98. Huang J, Kestin LL, Ye H et al. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2011 Jan;98(1):81-6.
- 99. Murray L, Henry A, Hoskin P et al. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. Radiother Oncol. 2014 Feb;110(2):213-28.
- 100. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016 Mar 2;352:i851.
- 101. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V et al. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. Int J Impot Res. 2013 Sep;25(5):161-5.
- 102. Magli A, Giangreco M, Crespi M et al. Erectile dysfunction after prostate threedimensional conformal radiation therapy. Strahlenther Onkol. 2012 Nov;188(11):997-1002.
- 103. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R et al. Combination of Dose Escalation with Technological Advances (Intensity-Modulated and Image-Guided Radiotherapy) Is Not Associated with Increased Morbidity for Patients with Prostate Cancer. Strahlenther Onkol. 2011 Aug;187(8):479-84.
- 104. Cheung R, Tucker SL, Dong L et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 March 15; 67(4): 1059–1065.
- 105. Zhang P, Happersett L, Hunt M et al. Volumetric modulated arc therapy : planning and evaluation for prostate cancer cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Apr;76(5):1456-62.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Henning Keidel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Analyse der Dosisbelastung von Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer konventionellen intensitätsmodulierten Radiotherapie oder einer volumetrischen Rotationsbestrahlung unterzogen" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

## 9. Lebenslauf

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

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

## 10. Danksagung

Ich bedanke mich besonders herzlich bei Herrn PD Dr. med. Dirk Böhmer, der mir im Rahmen dieser Dissertation bei aufkommenden Fragen jederzeit anregend und geduldig zur Verfügung stand und mich mit wertvollen Ratschlägen in meiner Arbeit unterstützte.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach für die Möglichkeit diese Dissertation in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin anfertigen zu können.

Zudem danke ich allen Personen der Abteilung für Strahlentherapie am Campus-Virchow der Charité, die mich im Zuge der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben.

In besonderem Maße gilt mein Dank auch meiner Familie und meinen Freunden für Vertrauen und Unterstützung während des gesamten Schreibprozesses.

Abschließend danke ich speziell Michel Liesegang für seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft in der Endphase der Fertigstellung.