Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. Wilfried Budach

Akute und chronische Nebenwirkungen bei der Intensitätsmodulierten Radiotherapie beim Prostatakarzinom im Literaturvergleich zu konventionellen Bestrahlungsmethoden

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rebekka Ruth Elisabeth Suwelack
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. Bölke
Zweitgutachter: PD Dr. Niegisch

Zusammenfassung

Einleitung: Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor und die dritthäufigste Todesursache des Mannes in Deutschland. Bei der IMRT handelt es sich um eine kurative Therapieoption bei der die Feldbegrenzung und die Strahlendosis innerhalb der Feldfläche moduliert, d.h. dem Gewebe angepasst wird. So können Risikoorgane geschont und die Nebenwirkungsrate reduziert werden. Diese Arbeit befasst sich u.a. mit dem Literaturvergleich der urogenitalen und der gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen der IMRT und der 3D-konformalen Bestrahlung.

Methodik: Aus einer Datenbank wurden 53 Patienten, die mittels IMRT zwischen März 2006 und Februar 2011 wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt worden sind, pseudonymisiert und rekrutiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 31 Monate (KI +/- 25-80 Monate). Anhand des CTCAE – Katalogs Version 4.0 wurden Patienten bezüglich des Nebenwirkungsprofils während und nach der Bestrahlung befragt. Die Daten wurden durch zusätzliche Auswertung der Akten ergänzt und mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS, GraphPad Version 6 und des mathematischen Programmes MATLAB analysiert.

Ergebnisse: Urogenital klagten an dem UKD akut 32 % über eine Dysurie, gefolgt von einer Nykturie mit 19 % Grad II. Nur ein Patient beschrieb eine Harninkontinenz Grad III. Langfristig kam es zu einer Reduktion der Beschwerden, nur die Miktionsfrequenz hat sich verstärkt. Über akute GI-Probleme klagten insgesamt 7,55 % der Patienten, führend mit Diarrhoe (40 %). Grad III oder IV wurde nicht detektiert. Langfristig beschrieben 13,24 % gastrointestinale Symptome, wobei 4 % eine Stuhlinkontinenz Grad III aufwiesen.

Diskussion: Insgesamt präsentiert sich die IMRT als eine gut verträgliche Therapie. Es konnten weniger akute bzw. langfristige gastrointestinale NW im Vergleich zur 3D-CRT dokumentiert werden. Isoliert strahlentherapeutisch behandelte Patienten haben an dem UKD mittels IMRT ein besseres urogenitales Nebenwirkungsprofil als bei der 3D-CRT. In Zukunft sollten jedoch weitere Evaluationen auch mit Differenzierung unterschiedlicher zusätzlicher Therapien erfolgen, um mögliche Spätnebenwirkungen besser detektieren zu können.

Abstract

Introduction: Prostate carcinoma is the most common malignant tumor and the third most common cause of death in Germany. Intensitiy-modulated radiotherapy (IMRT) is a curative therapy option in which the pattern of radiation and the radiation dose are modulated and adjusted depending on the tissue. In this way, surrounding organs can be protected and thus can produce fewer complications.

The objective of this study was to perform a literature review comparing the genitourinary and gastrointestinal side effects of IMRT against 3D radiation therapy.

Material and Methods: A database about 53 patients, who were treated by IMRT between March 2006 and February 2011 for prostate cancer were pseudo anonymized and recruited. The median follow-up period was 31 months (CI +/- 25-80 months). On the basis of the CTCAE catalog version 4.0, patients were questioned about the side effect during and after radiation therapy. The data was supplemented by manual review of the patient files and analyzed with the help of the statistical program SPSS, GraphPad Version 6 and the mathematical program MATLAB.

Results: Acut genitourinary 32 % developed some level of acute dysuria, 19% complain about nycturia. Only one patient experienced grade III acute urinary incontinence. Longterm the symptoms have improved and only the urinary frequency has increased. Acute gastrointestinal (GI) problems accounted for a total of 7.55 % of patients. Leading with diarrhea (40 %). Grade III or IV was not detected. Long-term 13.24 % described gastrointestinal symptoms with 4 % having a grade III bowel incontinence.

Conclusion: Overall, the IMRT presents itself as a well-tolerated therapy. There was less acute or long-term GI side effects compared to the 3D-CRT. Isolated radiotherapeutic patients have a better urogenital side-effect profile at the UKD using IMRT than the patients, who were treated with the 3D-CRT. In the future, however, further evaluations are needed comparing IMRT to additional therapies in order to be able to better detect possible late effects.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 1
1.1 Prostatakarzinom ... 1
1.2 Klassifikation ... 1
1.3 3D-CRT System ... 2
1.4 Therapie ... 2
1.4.1 Strahlentherapie und Brachytherapie ... 3
1.5 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ... 4
1.6 Klinische Anwendung der IMRT beim Prostatakarzinom ... 6
1.7 Zielsetzung der Arbeit ... 7

2 Material und Methoden ... 9
2.1 Strahlentherapie der Prostata an dem UKD ... 9
2.1.1 Vorgehensweise ... 10
2.2 Datenanalyse und Studiendesign ... 13
2.2.1 Datenanalyse ... 13
2.2.2 Fragebogen ... 16
2.2.3 Literaturanalyse und Studiendesign ... 17

3 Ergebnisse ... 19
3.1 Patientenkollektiv ... 19
3.2 Risikogruppe ... 22
3.3 Behandlung und Medikamente ... 23
3.3.1 Antiandrogene Therapie ... 26
3.4 PSA - Werte ... 32
3.5 Radiatio ... 34
3.5.1 Bestrahlungswerte von Rektum und Blase ... 37
3.6 Nebenwirkungen ... 39
3.6.1 Urogenitale Toxizität ... 40
3.6.2 Gastrointestinale Toxizität ... 44
3.7 Patientenzufriedenheit und Therapievarianten ... 47

4 Diskussion ... 49
4.1 Patientenkollektiv ... 49
4.2 Behandlungen ... 50
4.3 Radiatio ... 55
4.4 Nebenwirkungen ... 56
4.4.1 Urogenitale Nebenwirkungen ... 57
4.4.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen ... 59
4.5 Therapiezufriedenheit ... 61

5 Abbildungsverzeichnis ... 63

6 Tabellenverzeichnis ... 65

7 Literaturverzeichnis ... 66

8 Anhang 71
8.1 Fragebogen 71
8.2 SOP Prostatakarzinom (Stand 02/2006) 77
8.3 SOP Prostatakarzinom (Stand 03/2013) 79
8.4 IMRT Konturen (Beispiel: Prostata 64 Gy, SOP 03/2013) 85
8.5 IMRT Konturen: Prostata intermediate Risk 78 Gy 86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BCR	Biochemisches Rezidiv
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CT	Computertomographie
CTV	*clinical target volume*
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Erstdiagnose
GI	gastrointestinal
Gy	Gray
GTV	*Gross Tumor Volume*
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
k.A.	Keine Angabe
LCB	*lower confidence Bound*
MLC	*Multileaf Collimator*
NW	Nebenwirkung
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PTV	*planning target volume*
RT	Radiotherapie
SOP	*Standard Operating Procedure*
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UCB	*upper confidence bounds*
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
3D-CRT	*three-dimensional conformal radiotherapy*
vs.	*versus*

1 Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Mit 63.700 Fällen pro Jahr (Stand: 2012) ist das Prostatakarzinom vor dem Bronchial- und Darmkrebs der häufigste maligne Tumor des Mannes. Es ist die dritthäufigste Krebstodesursache in der Bundesrepublik Deutschland. [1, 2]

Die Ursachen des Prostatakarzinoms sind bis heute umstritten und nicht genau geklärt. Es wird aber angenommen, dass es sich hierbei um ein multifaktorielles Geschehen handelt.[3]

Der häufigste Risikofaktor für das Prostatakarzinom ist das Alter. Das mittlere Erkrankungsrisiko liegt ungefähr um das 70. Lebensjahr, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren. Das Prostatakarzinom verläuft in frühen Phasen häufig völlig asymptomatisch und es können erst in fortgeschrittenen Stadien Beschwerden auftreten.[3, 4]

1.2 Klassifikation

Die TNM-Klassifikation (auch TNM-System) dient der Stadieneinteilung maligner Tumore. Mit diesen einzelnen Kategorien können gut prognostische Aussagen getroffen werden, die häufig die weitere individuelle Therapie bestimmen.[5-7]

Gleason-Score

Mit der Klassifikation nach Gleason et al. (1974) kann der Malignitätsgrad bestimmt werden. Viele Tumore wachsen multifokal. Daher wird das primär vorherrschende Muster mit dem sekundär größten addiert. Dieser Wert wird als Gleason-Score bezeichnet. Die Werte reichen jeweils von 1-5, wobei 1 eine geringe Abweichung der Histologie vom Normalbefund und 5 die schlechteste Differenzierung darstellt. Der Gleason-Score liegt zwischen 2 und 10, wobei kleiner als 7 auf eine günstige Prognose und größer als 7 auf eine schlechtere Prognose hindeutet. Der Differenzierungsgrad G1 entspricht einem Gleason-Score von 2-4, G2 von 5-7 und G3 einem Gleason - Score von 8-10.

G1	gut differenziert, leichte Anaplasie	(Gleason 2-4)
G2	mäßig differenziert, mäßige Anaplasie	(Gleason 5-6)
G3-4	gering differenziert / undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie	(Gleason 7-10)

Die Einteilung des *Gradings* nach Gleason besitzt eine prognostische Funktion. Der steigende Gleason-Score weist auf eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit hin und auch auf die Wahrscheinlichkeit einer bereits erfolgten Kapselüberschreitung oder Metastasierung.[4, 8-11]

1.3 3D-CRT System

Die dreidimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT) kann als integrierten Prozess betrachtet werden, welches den Behandlungsplan, die vorgegebene Dosierung der Zielvolumina bei gleichzeitiger Dosisbegrenzung von kritischen Strukturen zu berücksichtigen versucht.[12]

Bei den 3D-CRT-Systemen beinhaltet das *clinical target volume* (CTV) häufig die Prostata und die Basis der *Glandula vesicularis*. Bei zusätzlicher Invasion der Samenblase wird diese komplett mit abgedeckt. Risikoorgane werden in 10 mm Abständen oberhalb und unterhalb der CT-Schnitte abgegrenzt. Dies sind im Vergleich zur IMRT 5 mm mehr Bestrahlungsfläche. In den meisten Fällen kommt es zu einer Behandlung mit einer 4 Felder-Technik (z.B. 30 °, 90 °, 270 °, 330 °), welche begrenzt werden durch ein *52-leaf multileaf collimator* (MLC). Die abgegebene Dosis wird, identisch zur IMRT, an fünf Tagen in der Woche abgegeben. Die herkömmliche Behandlung der 3D-CRT besteht meist aus sechs co-planaren Bestrahlungen, bei denen jedoch keine Anpassung der Feldbegrenzung und Strahlendosis innerhalb der Feldflächen erfolgen kann. Somit kann keine gezielte Reduktion der Dosis beispielsweise bei Risikoorganen durchgeführt werden. Aufgrund dieser fehlenden Dosisreduktion steht die 3D-CRT im Zusammenhang mit einem höheren Nebenwirkungsprofil.[12-15] Die akuten und chronischen urogenitalen Nebenwirkungen zeigen sich zwischen der IMRT und dem 3D-CRT System gehäuft nur geringgradig unterschiedlich. Führend sind hier die Dysurie und die Nykturie zu nennen. Die Rate von rektalen Toxizitäten, führend rektaler Blutabgänge zeigen sich bei der 3D-CRT signifikant erhöht. [16 17 13, 18 19]

1.4 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms wird von Patient zu Patient individuell entschieden. Einflussfaktoren wie z.B. das *Staging* und *Grading*, das Alter, die Lebenserwartung,

Komorbiditäten und die Patientenpräferenz werden mit in die Entscheidungsfindung einbezogen. Hierbei existieren kurative, palliative und abwartende Behandlungsmöglichkeiten.[20]

Die operative Sanierung kann durch die radikale Prostatektomie erfolgen. Die radikale Prostatektomie ist beim lokal begrenzten Karzinom neben der perkutanen Strahlentherapie sowie Brachytherapie eine primäre Therapieoption. Nach den aktuellen Leitlinien soll Sie dann durchgeführt werden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion durchgeführt werden kann.[21 22, 23 24 25] Beim lokal fortgeschrittenem Karzinom handelt es sich bei der radikalen Prostatektomie auch um eine primäre Behandlungsform. Durch einen laparoskopischen, retropubischen oder perinealen Zugang erfolgt operativ die Entfernung. Die neuartige Behandlungsmethode, das sogenannte da–Vinci-System, operiert Roboter-assistiert minimal invasiv die Prostata.[26 27] *Watchful Waiting* ist eine Strategie bei der Patienten erst palliativ betreut werden, wenn diese symptomatisch auffällig werden. [20] Bei der *Active Surveillance* kommt es bei einem lokalbegrenzten Prostatakarzinom zu einer aktiven Überwachung von Patienten, die für eine kurative Therapie geeignet sind. [28] Eine antiandrogene Therapie wird sowohl als Zusatztherapie in einem kurativem Geschehen, als auch palliativ eingesetzt. Häufig wird dabei die Bildung von Testosteron inhibiert oder seine Wirkung blockiert. Eine Kombination aus Antiandrogenen und GnRH-Analoga kann eine totale androgene Blockade zur Folge haben. Durch diese Medikamentenzusammensetzung erhöht sich die Überlebenswahrscheinlichkeit und es kommt zu einer Verbesserung von Parametern (z.B. PSA-Wert).[20 29]

1.4.1 Strahlentherapie und Brachytherapie

Als eine weitere kurative Behandlungsweise ist die Strahlentherapie anzuführen. Durch die verminderte Nebenwirkungsrate und dem fehlenden Operationsrisiko hat sich die Strahlentherapie zu einer effektiven Therapiealternative entwickelt. Unterschieden wird dabei eine Bestrahlung von außen (perkutan) und von innen (Brachytherapie).

Bei der Strahlentherapie werden ionisierende, hochenergetische Strahlen verwendet, welche u.a. durch Radikalbildung die organischen Moleküle in den Körperzellen verändern können. In Gegenwart von Sauerstoff bildet sich zusätzlich Wasserstoffperoxyd. Liegt eine hohe Sauerstoffversorgung vor, kommt es durch die Anwesenheit von Wasserstoffperoxyd zu einer Steigerung der biologischen Wirkung ionisierender Strahlen (Strahlenbiologischer

Sauerstoffeffekt). Die dabei resultierenden Veränderungen der DNA-Struktur führen im günstigsten Fall zur Apoptose. Im Hinblick auf die Strahlenempfindlichkeit nimmt diese mit steigender Proliferation zu, sowie mit höherer Zelldifferenzierung ab (Gesetz von Bergonie und Tribondeau 1906). Diese Strahlenempfindlichkeit verschiedener Zyklusphasen, der Sauerstoffeffekt, aber auch die Fraktionierung der Dosis, die Protrahierung der Bestrahlung und der Einfluss des linearen Energietransfers sind Einflussgrößen auf das Zellüberleben nach Bestrahlung.[30, 31]

Die perkutane Strahlentherapie mit Photonen eines Linearbeschleunigers ist die häufigste Therapiemethode in der Strahlentherapie bei einem Prostatakarzinom. Diese wird als dreidimensionale konformale Bestrahlung durchgeführt. Mithilfe einer Computertomographie und einem Planungsrechner, können die Tumormasse und die Risikoorgane exakt bestimmt und ein Planungszielvolumen, sowie die erwartete Dosisverteilung, eruiert werden. Individuelle Feldeinblendungen schonen Risikoorgane und vermindern so die Nebenwirkungsrate.[32, 33] Der aktuelle Füllungszustand der Hohlorgane und eine reproduzierbare Lagerung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch führen dabei zum korrekten Zielvolumen.[33]

Bei der Strahlentherapie existiert eine Unterscheidung zwischen den gastrointestinalen und den urogenitalen Nebenwirkungen. Eine genauere Erläuterung des Nebenwirkungsprofils erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Die Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zählt zu den kurativen Behandlungsmethoden. Bei dieser Kurzdistanztherapie kann die Strahlenquelle direkt innerhalb des Tumors oder auf der Körperoberfläche platziert werden. Die erste invasivere Form beschreibt die interstitielle Brachytherapie bei der sogenannte strahlende Seeds oder Implantate in den Tumor eingepflanzt werden und den Tumor von innen zerstören. Die Kontaktbrachytherapie kann intraluminal, intrakavitär, intravaskulär oder oberflächlich erfolgen.[34 35, 36]

1.5 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine neue, spezielle Form der Strahlentherapie, bei der die Feldbegrenzung und die Strahlendosis innerhalb der Feldfläche moduliert, d.h. dem Gewebe angepasst wird.

Der Therapiestrahl wird bei diesem Verfahren in viele kleine Subfelder unterteilt, in denen konstante Strahlintensitäten unabhängig voneinander variiert werden können. So kann eine Dosis für eine bestimmte Strahlungsrichtung dort reduziert werden, wo eine Risikostruktur innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt. Diese fehlende Dosis im Zielvolumen kann dann aus einer anderen Richtung ausgeglichen werden.

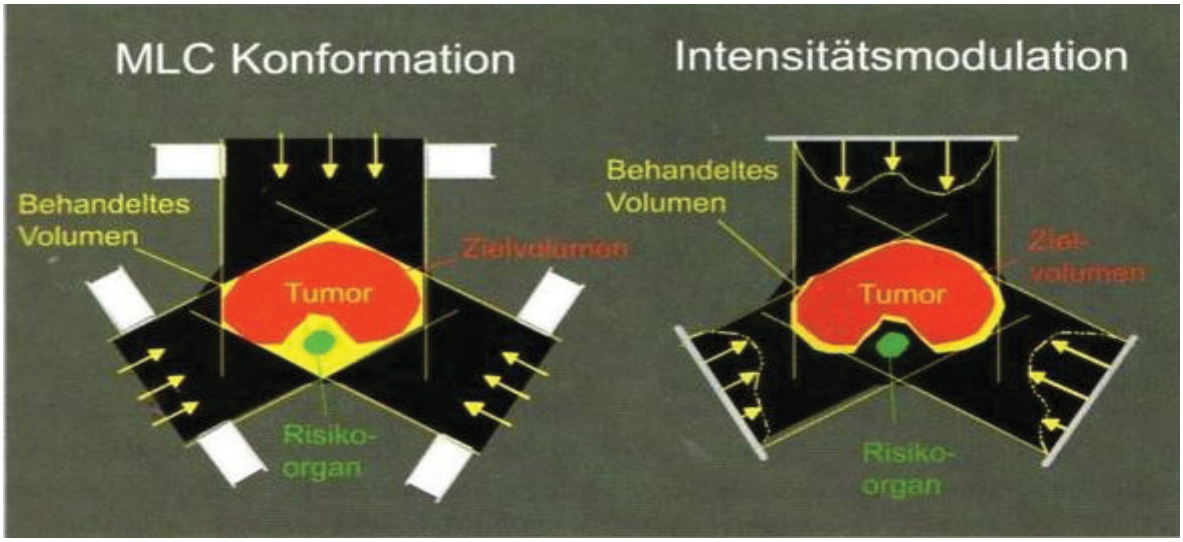


Abb. 1: Vergleich des Behandlungsvolumens mit konventioneller 3D - Technik und Intensitätsmodulation; M. Wannenmacher et al. 2006 Kapitel 14, p. 285, Figure 14.1. (*With permission of Springer*)

Ein Vergleich zwischen beiden Verfahren ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt. Zur Dosisapplikation werden zwei unterschiedliche Verfahren verwendet: IMRT mit Kompensatoren und IMRT mit *Multileaf-Kollimatoren*.

Bei der ersten Technik kommt es zu einer unterschiedlichen Schwächung der Intensität von Photonenstrahlung; Metalllegierungen dienen hier als Absorptionsmaterial. Durch den hohen Fertigungsaufwand, der kleinen dynamischen Breite zwischen maximaler und minimaler Transmission sowie den Unterbrechungen der Therapie durch Wechseln der einzelnen Kompensatoren hat diese Methode nur eine geringe Verbreitung gefunden.[37] Die Standardtechnik zur IMRT-Dosisapplikation sind die *Multileaf-Kollimatoren* (MLC). Durch diese elektronisch gesteuerten Vielfachlamellenblenden wird das Strahlungsfeld definiert; Strahlung, die dabei auf die Lamellen trifft, wird neutralisiert. Die beiden Formen der MLC sind die ‚Step-and-shoot-Technik' und die dynamische Dosisapplikation. Beide Methoden erreichen mit der MLC-Technik die gewünschte Intensitätsmodulation.[38]

So erlaubt die IMRT neben einer Dosiseskalation eine bessere Schonung des den Tumor

umgebenden gesunden Gewebes. Durch die exakte Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen können vor allem Risikoorgane geschützt werden. Durch die höhere Tumorwirksamkeit und der Reduzierung der Nebenwirkungen findet diese Methode vor allem bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region, des Bauchraums und des Beckens seine klinische Anwendung. Dosisinhomogenitäten mit kleinvolumiger Über- und Unterdosierung im Zielvolumen sind jedoch bei dieser Strahlenmethodik nicht immer vermeidbar und zählen zu den Nachteilen der IMRT-Technik. Zudem ist die Zeitdauer der Dosisapplikation bei der IMRT erhöht. Neben wirtschaftlichen Gesichtspunkten kann so eine Bestrahlung für einige Patienten z.B. für Kinder erschwert sein. Um eventuell auftretende Zweitmalignome sicher zu erfassen und frühzeitig behandeln zu können, sollte der IMRT Patient eine wirksame Nachsorge erhalten.[39]

1.6 Klinische Anwendung der IMRT beim Prostatakarzinom

Ziel der Strahlentherapie ist es einen Tumor präzise zu bestrahlen und das umgebende Gewebe zu schonen. Durch die intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung kann die Dosis in angrenzenden Risikoorganen ohne Dosiseinbußen im Zielvolumen reduziert werden. Breite klinische Erfahrungen gibt es zur Dosiseskalation beim Prostatakarzinom mit gleichzeitiger Rektumschonung; Ergebnisse von randomisierten Studien liegen jedoch kaum vor. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die IMRT erst seit kurzer Zeit verfügbar ist. 2002 gab es beispielsweise weltweit nur ca. 1 000 Therapieeinrichtungen, die eine IMRT-Behandlung angeboten haben. [40] Der Gebrauch der IMRT stieg vom Jahre 2 000 von 0,15 % auf 95,8 % im Jahre 2008.[41] Die konkave Form des Zielvolumens und die Nähe zum Rektum spricht für die Verwendung des IMRT beim Prostatakarzinom. Diese verwendete Technik reduziert im Vergleich zu einfachen Bestrahlungsverfahren die Rate an Spätkomplikationen. [40] Bei Patienten, die mit konventionellen 3D-konformierender Technik im Bereich der Prostata bestrahlt wurden, lag die Rate der Spätkomplikationen ≥Grad II bei 15 % (9 von 61 Patienten). Bei der IMRT hingegen waren jedoch nur 1 % (2 von 171) der Patienten betroffen.[18]

Da in der peripheren Zone die höchste Tumorzelldichte zu erwarten ist, ist eine Schonung der Rektumvorderwand eher als problematisch einzustufen. Zur Vermeidung von Spätkomplikationen wird die Dosis in diesem Teilvolumen begrenzt, das restliche

Zielvolumen erfährt jedoch eine Dosiserhöhung. Diese partielle Dosiseskalation ist eine Besonderheit der IMRT und keineswegs unwirksam.
Die Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms hängt zudem von einer Dosis - Wirkungsbeziehung ab. Die Wahl der Dosis steht im Zusammenhang mit der lokalen Ausbreitung, der Höhe des PSA-Wertes und des Gleason-Scores. Auch bei einer Re - Bestrahlung erreicht das neue Verfahren häufig eine bessere Schonung von Risikostrukturen als die konventionelle Strahlenbehandlung. Hierbei wurde die Toleranz des Gewebes dieser Strukturen häufig durch vorangegangene Bestrahlungen bereits ausgeschöpft.[40] Dies präsentiert sich unter anderem in folgenden Angaben: Das 5-Jahres PSA-freie Überleben bei niedrig, intermediären und bei Hochrisiko-Patienten beträgt bei der 3D-CRT 89,4 % sowie 65,5 % und 57,8 %. Patienten, welche mit der IMRT therapiert wurden, erreichten folgende Ergebnisse: 90,9 %, 98,4 % und 83,9 %. Auch die klinisch rezidivfreie Überlebensrate, sowie das krankheitsfreie Überleben präsentierte sich in der konventionellen Technik im Vergleich zu den vorgenannten Risikogruppen und der IMRT ein schlechteres Ergebnis. [16]

Die intensitätsmodulierende Strahlenbehandlung ist zusammenfassend vor allem aus folgenden Gründen für das Prostatakarzinom interessant:

Zum einen besteht die Möglichkeit im Hochdosisbereich die Anteile der Rektumschleimhaut und der Harnblasenregion zu reduzieren, zum anderen ist es vorstellbar einen makroskopisch abgrenzbaren Tumor mit einer integrierten höheren Dosis zu behandeln. Durch zahlreiche abgeschlossene, randomisierte Studien und breitere klinische Erfahrungen könnte sich das IMRT als ein unersetzbares Therapieverfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms entwickeln.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit soll einen Vergleich zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen der IMRT und der herkömmlichen 3D-konformalen Bestrahlung ziehen. Die neue Methode der IMRT, die seit 2006 an dem Universitätsklinikum Düsseldorf angeboten wird, verspricht eine höhere Dosiseskalation unter Schonung der Risikoorgane. In einer Datenanalyse soll die Toxizität der IMRT im Sinne einer Qualitätskontrolle überprüft und mit Ergebnissen aus aktuellen Studien der 3D-konformalen Bestrahlung verglichen werden.

Die gewonnen Ergebnisse dienen zur Diskussion des therapeutischen Stellenwertes der IMRT und sollen dazu beitragen Stärken und Schwächen zu verifizieren und Therapieoptionen zu optimieren.

2 Material und Methoden

Diese Arbeit erfasst Daten von 53 Patienten, die in dem Zeitraum zwischen März 2006 bis Februar 2011, mithilfe der intensitätsmodulierten Radiotherapie aufgrund eines Prostatakarzinoms in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf therapiert wurden.

2.1 Strahlentherapie der Prostata an dem UKD

Nach der Diagnosestellung durch die DRU, dem TRUS, dem PSA-Wert und der Biopsie erfolgt eine Risikoeinteilung durch die *Standard Operating Procedure* (SOP, Stand 02/2006). Patienten, die in die Gruppe des intermediären Risikos fallen und damit für die IMRT in Betracht kommen, erfüllen folgende Kriterien:

T1-T2a **mit** GS 7 **oder** PSA 10-20 ng/ml **oder** cT2b

Ein niedriges Risiko ist gekennzeichnet durch die Einteilung bis T2a und Gleason ≤ 6, sowie ein nicht überschrittener PSA-Wert von 10 µg/dl. Die Hochrisikogruppe beinhaltet ≥cT2c Patienten, sowie alle, die einen Gleason-Score ≥8 aufweisen und bei denen der PSA-Wert höher als 20 ng/ml liegt. Übersteigt der PSA-Wert die 20 µg/ml, ist der Patient auch als Hochrisikopatient einzustufen und dementsprechend zu therapieren. Bei einem niedrigen Risiko sind bis zu 76 Gy angesetzt, bei dem intermediären Risiko kumulativ bis 78 Gy. Bei einem hohen Risiko ist das identische Bestrahlungskonzept ohne pelvine Lymphknotenbestrahlung wie bei dem intermediärem Risiko bis 78 Gy angesetzt. Eine postoperative Strahlentherapie mit einer R0-Resektion erhält im Regelfall eine kleinvolumige Bestrahlung der Prostataloge bis 64 Gy, ein biochemisches Rezidiv eine Bestrahlung bis 70 Gy. [14, 42] An dem Universitätsklinikum Düsseldorf existieren u.a. *Standard Operation Procedure* aus dem Jahre 2006 und 2013, welche vollständigkeitshalber beide aufgeführt worden sind. Die Auswertung erfolgte aus den Dosiscontrains bzw. SOP aus dem Jahre 2006.

Das Tumorstadium entscheidet über die Gesamtzieldosis. Die Gesamtdosis im Referenzpunkt an dem UKD betrug im Regelfall 78 Gy; entsprechend 39 Fraktionen zu je 2 Gy. Die Durchführung der Bestrahlung erfolgte innerhalb von 7–8 Wochen, an fünf

Tagen die Woche. Ein Beispiel für einen Linearbeschleuniger der Firma *Precise Treatment System* ist in der Abbildung 2 sichtbar. Eine kurzzeitige hormonablative Therapie sollte ab dem zweiten Monat vor Radiotherapie (RT) bis RT-Ende erwogen werden. Bei Lymphknotenbefall oder bei einem Risiko von diesem kommt es zu einer Behandlung wie in einer Hochrisikogruppe.[14]

Abb. 2: Linearbeschleuniger der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

2.1.1 Vorgehensweise

Zur Vorbereitung wird dem Patienten ein Merkblatt für die Bestrahlung ausgehändigt. Zur Planung der Strahlentherapie wird zunächst ein CT des Beckens angeordnet. Es sollte führend auf die mittlere Füllung der Blase geachtet werden. Unmittelbar nach der Computertomographie kommt es zu einer Kontrolle der Blasen- und Mastdarmfüllung. Unter Umständen werden hier noch weitere Vorbereitungen getroffen (z.B. vermehrtes trinken) und das CT wiederholt. Diese Anpassung der individuellen Trinkmenge vor der Bestrahlung führt zu einer konstanten Blasenfüllung, welches eine Behandlung unter standardisierten Bedingungen und eine Reduktion der Organbewegung zur Folge hat. Zur Reproduzierbarkeit werden am CT auf der Haut Lagerungsmarkierungen angebracht.[43] Die Lagerung erfolgt in Rückenlage. Die Knie und die Füße werden mit einem Schaumstoffkeil unterstützt. Die Erstellung des Bestrahlungplanes durch die Ärzte dauert etwa eine Woche.

Anhand des Planungs-CTs erfolgt die Konturierung der Zielvolumina von CT1 für Plan 1 und einem weiterem CT ca. 1 Woche vor Beginn des 2. Planes. Das *Gross Tumor Volume* (GTV) bezeichnet das makroskopische Tumorvolumen und richtet sich nach der Bildgebung der tumorbefallenen Region und Prostata. Die Samenblasenbasis soll beim bildmorphologisch gesicherten Befall einen 2 cm großen Sicherheitsabstand aufweisen. Die äußere Wand des Rektums zieht von supraanal bis Unterkante Knick Richtung Sigma. Die Rektumhinterwand, die Blase und beide Hüftköpfe sind zudem abzugrenzen. Das *clinical target volume* (CTV) entspricht dem klinischen Zielvolumen und wird laut *Standard Operating Procedure* (SOP 2006) folgend definiert:

CTV1 = GTV (makroskopisches Tumorvolumen) + Prostata mit 5mm Sicherheitssaum + Samenblasenbasis (2cm) nicht die Rektumwand überschreitend
CTV2 = GTV + Prostata + 5mm Sicherheitsabstand nicht die Rektumwand überschreitend (ohne Samenblasenbasis)

Das *Planning Target Volume* (PTV) beinhaltet das Planzielvolumen und den Sicherheitssaum. Folgende drei Definitionen sind hier wegweisend:
PTV1 = CTV1 + 5mm, wobei nach dorsal mindestens 7mm Saum von GTV/ Prostata eingehalten werden sollen
PTV2 = CTV2 + 5mm, wobei nach dorsal mindestens 7mm Saum von GTV / Prostata eingehalten werden sollen
PTV3 = Prostata / GTV + 5mm

Folgende Dosierung nach der *Equivalent Uniform Dose* (EUD) sollten eingehalten werden:
PTV1 = 54,0 Gy mit 1,8 Gy ED 30 Fraktionen (1.Plan)
PTV2 = 54,0 Gy mit 1,8 Gy ED 30 Fraktionen (1.Plan)
PTV3 = 60,0 Gy mit 2,0 Gy ED 30 Fraktionen (1.Plan)
PTV2 = 16,2 Gy (kumulativ 70,2 Gy) mit 1,8 Gy ED
9 Fraktionen (kumulativ 39) (2.Plan)
PTV3 = 18,0 Gy (kumulativ 78 Gy) mit 2,0 Gy ED
9 Fraktionen (kumulativ 39) (2.Plan)

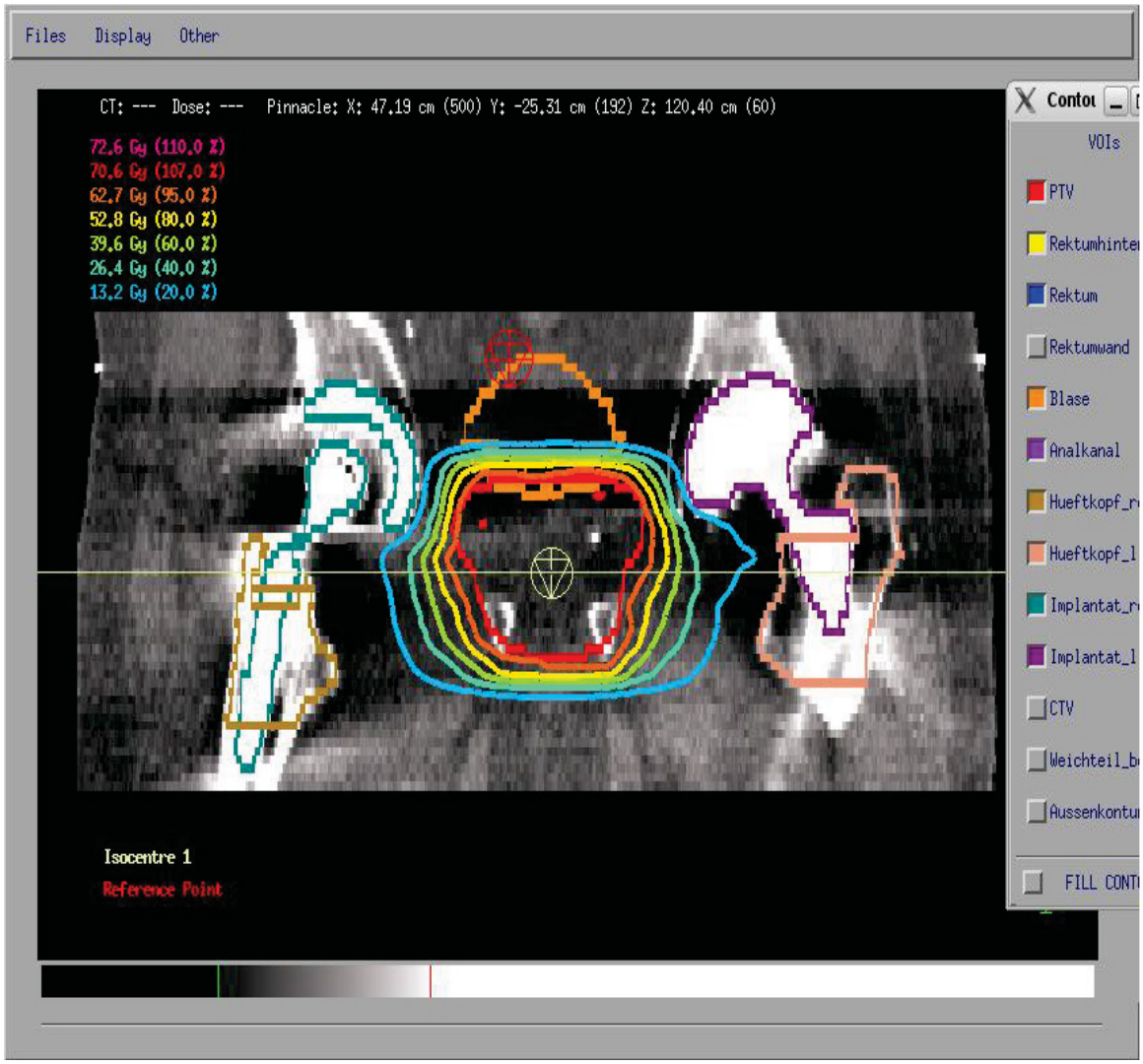


Abb. 3: Beispiel Prostatakarzinom (intermediäres Risiko): IMRT Bestrahlungsplan mit Konturierung der Zielvolumina Universitätsklinikum Düsseldorf

Für die Risikoorgane werden Dosis-Volumen-Beschränkungen eingehalten. Diese unterscheiden sich abhängig von dem Zieldosisvolumen und der SOP. In diesem Fall waren die SOP aus dem Jahre 2006 mit der Dosierung von 78 Gy richtungsweisend. Generell existieren unterschiedliche IMRT Konturen bzw. Dosis-Volumen-Beschränkungen bei 64/70/74/76 und 78 Gy (Beispiel s. Anhang). In diesem Fall beträgt die Maximaldosis vom Rektum 74 Gy, für die Blase sind 78 Gy angesetzt und die Hüftköpfe sollten nicht mehr als mit 45 Gy bestrahlt werden.[14] Anschließend entwerfen Medizin-Physiker mit Hilfe einer spezialisierten Bestrahlungssoftware eine optimale Anordnung der Bestrahlungsfelder. Der Bestrahlungsplan wird anhand der rekonstruierten CT-Bilder auf den Patienten übertragen und zu einem Röntgenbild konstruiert. Eine andere

Bezeichnung hierfür ist das DRR (digital rekonstruiertes Radiogramm). Wöchentlich können so die Lagegenauigkeiten überprüft werden. Die tägliche Lagekontrolle geschieht mit *‚electronic portal images'*.[44] Ein Beispiel für einen IMRT Bestrahlungsplan mit Konturierung der Zielvolumina am UKD ist in Abbildung 3 sichtbar.

2.2 Datenanalyse und Studiendesign

2.2.1 Datenanalyse

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Daten primär aus der computerbasierten Datenbank Medico erfasst und in eine zuvor erstellte Tabelle des Tabellenkalkulationsprogrammes EXCEL übertragen. Mit Hilfe von Patientenakten konnten fehlende Informationen ergänzt und Daten überprüft werden. Hierbei halfen zur Vervollständigung der Angaben telefonische Gespräche mit Patienten oder Urologen; lediglich bei einem Patienten kam es zu einer persönlichen Vorstellung. Nebenbefundlich waren bei sechs Patienten die Daten nur aus der Aktenlage einsehbar. Ergänzend, und um die aktuelle Situation des Patienten zu eruieren, wurde auf dem Boden der *Common Terminology Criteria for Adverse Effects Version 4.0* (CTCAE), den LENT-SOMA-Kriterien und in Anlehnung an standardisierte Fragebögen zu strahlenbedingter Toxizität, ein Fragebogen entworfen und in einer persönlichen oder telefonischen Konversation erfragt. Nebenbefundlich sei zu erwähnen, dass regelmäßige Kontrollen gesetzlich vorgeschrieben sind. Nicht nur der Fragebogen, sondern auch die Dokumentation der Toxizität verlief auf dem Boden der CTCAE, welche folgende 4-Punkte Skala und Graduierung vorgibt:

Grad 1: minimale Nebenwirkungen ohne Einsatz von Medikation
Grad 2: Nebenwirkungen, welche ein medikamentöses Management erfordern
Grad 3: Nebenwirkungen erfordern kleinere Eingriffe, die das tägliche Leben erleichtern sollen
Grad 4: lebensbedrohliche Nebenwirkungen, welche chirurgische Interventionen oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht

Hierbei sind akute Nebenwirkungen von chronischen zu unterscheiden. Die LENT-SOMA-Kriterien beschreiben eine interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapieerfolgen in der Onkologie. LENT bedeutet *Late effects of Normal Tissues* und beschreibt die Späteffekte am Normalgewebe, SOMA weist auf die subjektiven und objektiven Kriterien hin. [45-47] Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Datenanalyse des SPSS Statistic 19 - Programmes, GraphPad Version 6 und des mathematischen Programmes MATLAB.

Die pseudonymisierten Patientendaten beinhalten das Alter, Informationen über die Erstdiagnose (Stadium, Gleason Score, Datum), ärztliche Behandlungen (inklusive Methode und Zeitpunkt), PSA-Werte, Antiandrogener Therapie mit Zeitpunkt, Gesamtdosis im Referenzpunkt mit Einzeldosis und Boost, Bestrahlungswerte am UKD und vor allem Akut- und Spättoxizitäten. Anhand von Dosis–Volumen-Histogrammen (DVH) konnten mögliche Dosisüberschreitungen abgelesen und dokumentiert werden. Bei einem DVH wird das gesamte innerhalb einer Isodose liegende Volumen in Abhängigkeit der relativen Dosis aufgezeichnet. Dies wird in Abbildung 4 verdeutlicht. Hier gibt jeder Punkt der Kurve an, wie viel Strahlendosis mindestens in einem bestimmten Volumen des Risikoorgans vorliegt. Die X-Achse bezeichnet hierbei die Grayzahl, die y-Achse das Volumen in %. Beispielsweise wird in diesem Falle bei der Bestrahlung des Rektums bei einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy ein Volumen von 40 % erreicht werden. Dies wäre unter 65 % und daher normwertig. Die Grenzwerte bei der IMRT Planung am UKD sind in Tabelle 1 dargestellt.

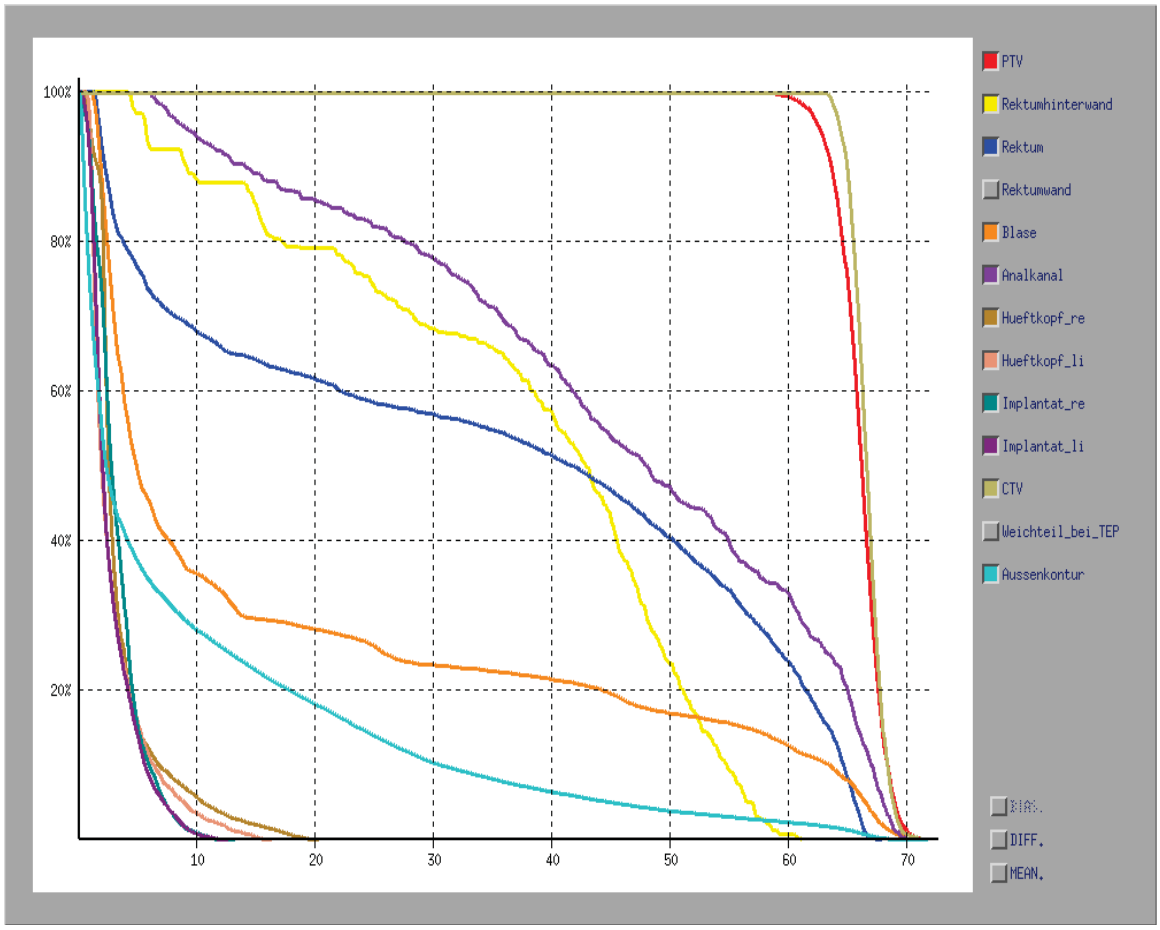


Abb. 4: Beispiel Dosis-Volumen Histogramm Universitätsklinikum Düsseldorf

Akute Nebenwirkungen sind nach Perez und Brady (1993) während der Strahlentherapie und 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn definiert, ab dem 91. Tag handelt es sich um chronische Nebenwirkungen.[48] Letztere können, müssen sich aber nicht zwingend aus Akuttoxizitäten entwickeln. Oftmals treten diese erst später und unabhängig von Akutnebenwirkungen auf.[47] Daher gilt eine langfristige Dokumentation und Betreuung der Patienten als obligatorisch.

	Volumen in %	Dosis/Gy
Rektum	<60-65	50
	< 45-50	60
	<25-30	70
	95	74
Blase	<50	70
	100	< 78
Hüftkopf rechts		< 45
Hüftkopf links		< 45

Tabelle 1: Grenzwerte bei der IMRT Rektum und Blase Universitätsklinikum Düsseldorf 78 Gy

2.2.2 Fragebogen

Die Fragebögen dienen zur Einschätzung der aktuellen Situation, sowie der zusätzlichen Informationsgewinnung.[20]

Gemäß den Richtlinien des Strahlenschutzes sollte zur Qualitätssicherung durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in angemessenen Zeitabständen der Behandlungserfolg erfasst und dokumentiert werden. [49]

Zu Beginn erhielten die Patienten von der Ambulanzärztin ein Einladungs-/ bzw. Informationsschreiben über das geplante Gespräch. Dort wurde Ihnen freigestellt sich an der Befragung zu beteiligen. Hierbei kam es zur Kontaktaufnahme bezüglich des Einverständnisses. Es kam zu folgenden Reaktionen: ein Patient erbat einen persönlichen Termin, ein anderer gab Hinweise auf einen baldigen Sprechstundentermin und zwei Ehefrauen berichteten über den Tod Ihres Partners. Der Großteil des Patientenklientels präsentierte sich jedoch als einverstanden bezüglich einer Befragung. Das meist telefonisch durchgeführte Gespräch beinhaltete 19 Punkte, die sowohl zusätzliche Informationen über Nebenwirkungen während der Bestrahlung, als auch den akuten Gesundheitszustand abdeckte. Lediglich bei einem Patienten erfolgte das Gespräch in der Ambulanz in der

Strahlentherapie selbst. Wenn der aktuelle PSA-Wert nicht angegeben werden konnte, kam es zur Kontaktaufnahme mit den niedergelassenen Allgemeinmedizinern oder Urologen. Anhand genauer Fragestellungen und der exakten Schweregradeinteilung per CTCAE Version 4.0 (2010) gelang es neben dem Datensystem Medico und den Patientenakten, eine zusätzliche Informationsquelle zu gewinnen. Die Antwort ‚Nein' entsprach laut der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* der Einteilung ‚Grad 0'. Bestätigt der Patient die Frage, war es möglich aufgrund der Ausprägung der Symptome eine Gradeinteilung zu ermitteln. Bei fehlender Kontaktierungsmöglichkeit oder bei fehlender Antwort zeigte sich der letzte stattgefundene Nachsorgetermin als relevant. Die aktuelle Medikamenteneinnahme, das Auftreten von Schmerzen, der Verlauf der PSA-Werte und der letzte ärztliche Besuch wurden nur peripher besprochen.

Ein typisches Beispiel lautete:

8) Schmerzen beim Wasserlassen

Während der Bestrahlung:	Ja/Nein	Grad:
Momentan nach der Bestrahlung:	Ja /Nein	Grad:

1) Leichte Schmerzen
2) Mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
3) Starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens

Im Anhang befindet sich der vollständige Fragenbogen.

2.2.3 Literaturanalyse und Studiendesign

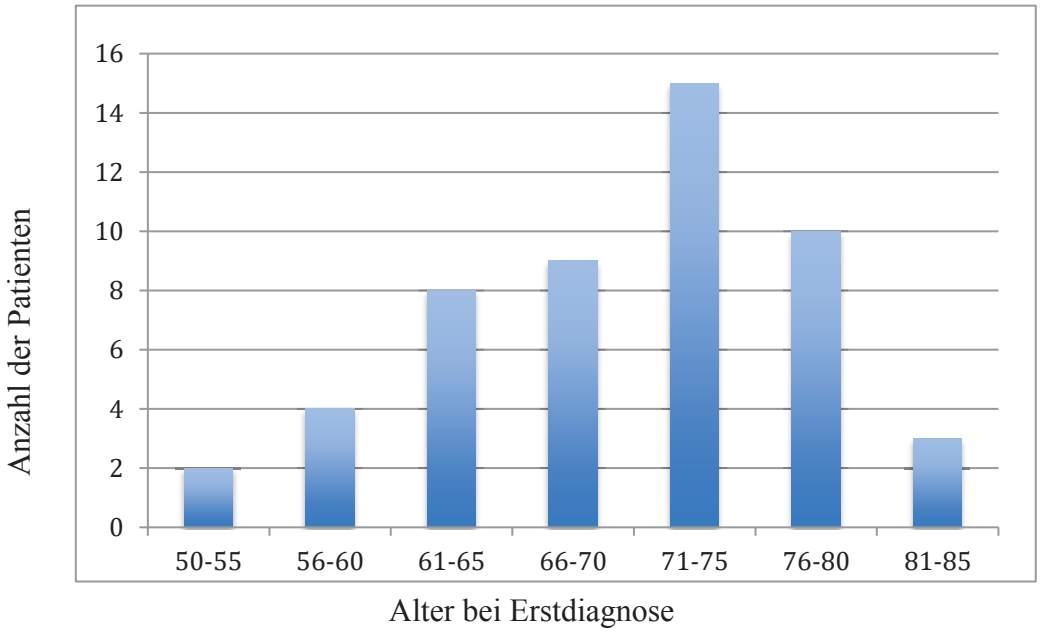
Die systematische Literaturanalyse erfolgte primär über die Meta-Datenbank PubMed. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: *Side effects, prostate, cancer,* 3D-CRT*,* IMRT*, radiation therapy complications, hormone therapy, genitourinary toxicity, conformal radiotherapy, androgen deprivation therapy, radical prostatectomy, medication* und *toxicity*. Die Literaturangaben reichen vom Jahre 1998 bis Juni 2016. Fachzeitschriften und Bücher wurden unterstützend eingesetzt. Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine

retrospektive statistische Analyse, welche sich über den Zeitraum März 2006 bis Februar 2011 erstreckt. Die Erhebung aktueller Daten erfolgte über das Administrativsystem Medico, mit Hilfe von Patientenakten, sowie einem telefonischem oder persönlichem Gespräch mit den Patienten (n=1). Zusätzlich kam es zur Kontaktaufnahme von Urologen oder Allgemeinmedizinern. Die Ergebnisse wurden pseudonymisiert analysiert.

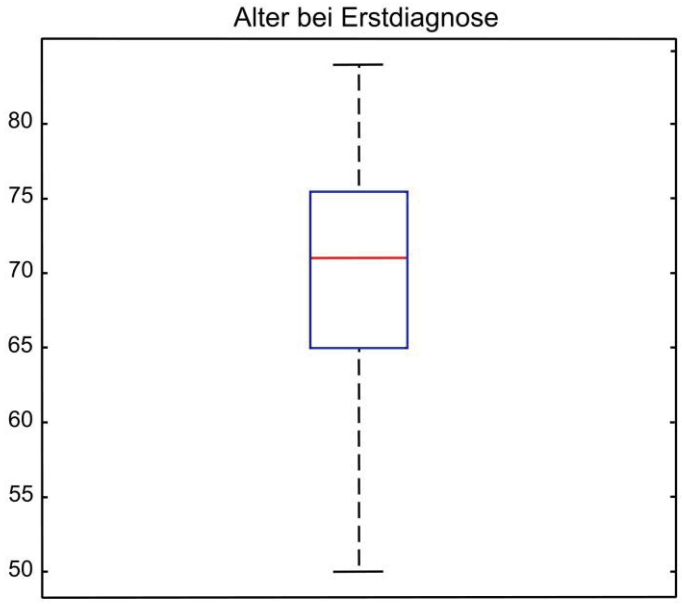
3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Der Umfang des Patientengutes beläuft sich auf 53 Patienten, die in dem Zeitraum zwischen März 2006 und Februar 2011 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgrund eines Prostatakarzinoms therapiert wurden. Das mediane *Bestrahlungs-follow up* liegt bei 31 Monaten und weist einen Mittelwert von 31,5 auf. Im Februar 2012 betrug das Durchschnittsalter aller Patienten 74,9 Jahre. Das Altersspektrum zog sich vom 56. bis zum 89. Lebensjahr; im Median waren dies 71 Jahre. Mit 50 Jahren bekam der jüngste Erkrankte die Diagnose des Prostatakarzinoms mitgeteilt, 84 Jahre alt war hingegen der älteste Patient. In Abbildung 5 kommt es zur Darstellung von zwei verschiedenen Arten von Diagrammen, welche das Alter bei Erstdiagnose veranschaulichen.



a) Alter bei Erstdiagnose, Säulendiagramm



b) Alter bei Erstdiagnose, Boxplot

Abb. 5 Alter bei Erstdiagnose a) Säulendiagramm, b) Boxplot

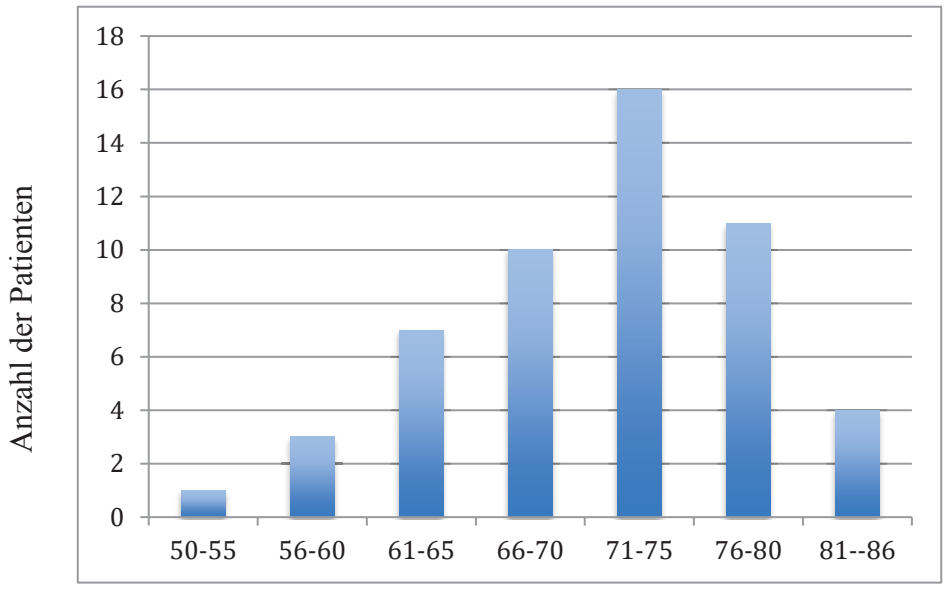
Übersicht Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)

- Minimum 50
- Maximum 84
- Median 71
- empirisches Mittel 70,17
- Standardabweichung 7,67

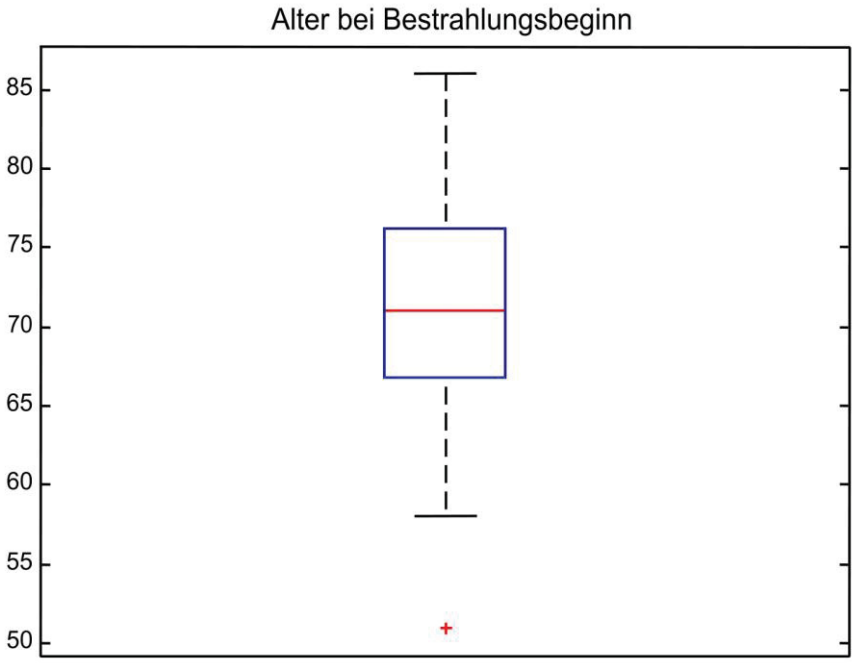
Das Alter bei Bestrahlungsbeginn lag im Median bei 75 Jahren, graphisch ist dies in Abbildung 6 dargelegt. Der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 86.

Übersicht Alter bei Bestrahlungsbeginn (in Jahren)

- Minimum 51
- Maximum 86
- Median 71
- Emp. Mittel 71,17
- Standardabweichung 7,12



a) Alter bei Bestrahlungsbeginn, Säulendiagramm



b) Alter bei Bestrahlungsbeginn, Boxplot

Abb. 6: Alter bei Bestrahlungsbeginn a) Säulendiagramm, b) Boxplot

3.2 Risikogruppe

Die Einteilung der Risikogruppe erfolgt einerseits nach der bekannten TNM–Klassifikation, zum anderen nach dem prostataspezifischen Gleason-Score. Bei der TNM–Klassifikation wurden sechs Patienten nicht erfasst. 30 Erkrankte lagen im Bereich zwischen T1 und T2a, drei bei T2b, zehn in der Kategorie T2c und jeweils zwei Patienten konnten den Bereichen T3a und T3b zugeteilt werden. Der Gleason-Score präsentierte folgendes Verteilungsmuster:

Gleason	Patienten
k. A.	1 (2%)
G 5	1 (2%)
G 6	13 (25%)
G 7	23 (43%)
G 8	13 (25%)
G 9	2 (4%)

Tabelle 2: Verteilung Gleason-Score

3.3 Behandlung und Medikamente

Um eventuelle Nebenwirkungen adäquat beurteilen zu können, ist es notwendig Einflussfaktoren zu identifizieren, zu beschreiben und in der Statistik zu berücksichtigen. Ein Kriterium sind Medikamente oder mögliche vorgenommene Behandlungen, wie z.B. eine Transurethrale Resektion der Prostata (TURP). Eine Unterscheidung, ob der Eingriff vor oder nach der Strahlentherapie durchgeführt wurde, sollte mit in die Bewertung einbezogen werden.

Tabelle 3 verdeutlicht die Verteilung der Behandlungsmethoden. Die Prozentzahl unter Punkt A bezieht sich auf alle Studienteilnehmer, wohingegen unter B nur solche aufgeführt sind, bei denen eine Behandlung durchgeführt wurde.

Wichtig hierbei ist, dass 34 Patienten, dies entspricht 64,16 %, keine Behandlung in Anspruch genommen haben. 19 Patienten wurden therapeutisch behandelt, wobei 47,37 % von diesen eine Transurethrale Resektion der Prostata erhielten. 31,58 % unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie, bei 10,53 % der Patienten wurde eine Rektumresektion durchgeführt und jeweils ein Patient erhielt eine Zystektomie bzw. eine Hemicolektomie. Die radikale Prostatektomie wurde in allen Fällen vor der Bestrahlung durchgeführt.

	Absolute Anzahl	A (%)	B (%)
Keine	34	64,15	
TURP	9	16,98	47,37
Radikale Prostatektomie	6	11,32	31,58
Rektumresektion	2	3,77	10,53
Zystektomie	1	1,88	5,26
Hemikolektomie	1	1,88	5,26

Tabelle 3: Häufigkeit und Methode der Behandlung (zusätzlich zur Bestrahlung)

Fünf Patienten erhielten die TURP vor der Bestrahlung, vier hingegen im Anschluss. Im Schnitt lagen ca. 6,5 Jahre zwischen operativer Sanierung und anschließender Radiotherapie. Bei diesen fünf Betroffenen kam es zur Dokumentation von akuten Diarrhoen, rektalen Beschwerden, Obstipation und Nykturie Grad I. Zudem konnte eine Nykturie, Dysurie und eine Harninkontinenz Grad II während der Strahlentherapie beobachtet werden. Langfristig präsentierte sich eine Dysurie und Nykturie Grad II, sowie ein häufiger Harndrang. Drei Patienten haben zudem zusätzlich zu der transurethralen Resektion eine hormonelle Therapie erhalten. Die radikale Prostatektomie, die Rektumresektion, sowie die Hemicolektomie wurden komplett prä radiationem durchgeführt. Die Zystektomie erhielt ausschließlich ein Patient nach der IMRT Behandlung. Bezüglich der Zystektomie, erhielt der Patient aufgrund rezidivierender Makrohämaturien inital eine elektive Embolisation der Arteria pudenda interna rechts, sowie eine Laserkoagulation der prostatischen Harnröhre. Aufgrund eines fehlenden Therapieerfolges entschied man sich zu einer Zystoprostatovesikulektomie mit Anlage eines Ileum Conduits. Die Rektumresektion erhielten beide Patienten aufgrund einer Doppelneoplasie. Hier lag das Zeitintervall zwischen Operationstermin und Bestrahlungsbeginn bei 10 Monaten bzw. 6 Jahren. Höhergradige abdominelle Beschwerden konnten in beiden Fällen nicht dokumentiert werden. Die Hemikolektomie

wurde *prä radiationem* durchgeführt und ist auch auf einen zusätzlichen Tumor zurückzuführen. Ein Patient, welcher zusätzlich zur IMRT inklusive Boost eine Beckenbestrahlung erhielt, klagte während der Bestrahlung gehäuft über gastrointestinale Beschwerden wie z.B. rektale, abdominelle Schmerzen oder Obstipation.

	Zeitpunkt
Keine Therapie	34 (64,15%)
VOR Bestrahlung	14 (26,41%)
NACH Bestrahlung	5 (9,43%)

Tabelle 4: Häufigkeit der in Tabelle 3 aufgeführten Therapien

Wie in Tabelle 4 ersichtlich wurden 14 Patienten therapeutisch vor Bestrahlung behandelt, nachfolgend fünf Patienten. Nach Bestrahlungsende bekamen zehn Patienten keine medikamentöse Therapie, wobei sich neun weitere unter einer urologischen medikamentösen Kontrolle befanden. Hierbei sind führend Spasmolytika zu benennen, wie z.B. die Gruppe der Anticholinergika (z.B. Trospiumchlorid).
Eine Übersicht über die Medikation findet sich in Tabelle 5. Vier Erkrankte unterzogen sich einer antiandrogenen Therapie. Über die Hälfte des Patientenkollektivs (54,71 %) wurden jedoch meist interdisziplinär im Vorfeld oder begleitend bereits medikamentös behandelt. Führend war hier die kardiologische Medikation.

	Absolut	**Relativ (%)**
Keine	10	18,86
Spasmolytika	9	16,98
Antiandrogene Therapie	4	7,54
Sonstiges	29	54,71
k.A.	1	1,88

Tabelle 5: Übersicht der Medikamente (nach Behandlung)

3.3.1 Antiandrogene Therapie

Wie in Tabelle 6 dargestellt, kam es bei der Mehrheit der Patienten (53 %) zusätzlich zu einer antiandrogenen Therapie. Nur ein Erkrankter erhielt diese postoperativ (2 %), die übrigen wurden mit 51 % neoadjuvant therapiert.

	Anzahl (Prozent)
Keine hormonelle Therapie	25 (47 %)
VOR Bestrahlung	27 (51 %)
NACH Bestrahlung	1 (2 %)

Tabelle 6: Zeitpunkt der antiandrogenen Therapie

Die Entscheidung, ob und über welchen Zeitraum eine zusätzliche hormonablative Therapie bei den Patienten im Universitätsklinikum durchgeführt wurde, war auf bestimmte Faktoren zurückzuführen, jedoch bedurfte es immer einer individuellen Entscheidung. Diese richtet sich z.B. an die Komorbiditäten des Patienten oder das Alter. In der Klinik für Strahlentherapie und Radioklinik der Universitätsklinik Düsseldorf kamen vor allem LHRH - Analoga z.B. Goserelin® oder Buserelin und Nicht - Steroidale Antiandrogene (z.B. Bicalutamid) zum Einsatz. GnRH -Blocker wie z.B. Abarelix finden hauptsächlich bei einem fortgeschrittenen Carcinom ihre Anwendung.

In den folgenden vier Abbildungen kommt es zur Dokumentation von akuten und langfristigen urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Berücksichtigung einer antiandrogenen Therapie. Zur weiteren Differenzierung kam es zusätzlich zur Darstellung von einigen ausgewählten Nebenwirkungen, wobei die unterschiedlichen Gradeinteilungen berücksichtigt wurden. Erwähnenswert ist zudem, dass Patienten mit einem Dauerkatheter, sowie bei fehlender Datenlage nicht in den folgenden Berechnungen berücksichtigt worden sind.

Akut klagten 79,62 % der Patienten, welche zusätzlich eine antiandrogene Therapie erhalten haben über eine Nykturie, gefolgt von einer Dysurie mit 46,43 %. Visuell sind diese Angaben in Abbildung 7 dargestellt. Ohne duales Therapiekonzept klagte eine geringere Anzahl von Patienten über urogenitale Nebenwirkungen. Hier lag die Rate der

Nykturie bzw. der Dysurie bei 52 % bzw. 36 %. Zusammenfassend zeigt sich bei einem dualen Therapieansatz akut ein erhöhter Ansatz von Dysurie und Nykturie im Gegensatz zu der Monotherapie, bei jedoch fehlenden Grad III oder Grad IV Komplikationen.
Die Harninkontinenz und die Hämaturie konnte während der Behandlung bei einer höheren Anzahl von Patienten ohne zusätzlicher antiandrogener Therapie beobachtet werden. Langfristig gesehen relativieren sich jedoch diese Auffälligkeiten und die Nebenwirkungsraten glichen sich wie in Abbildung 8 sichtbar, weitestgehend an. Die Nykturie und die Dysurie zeigten sich rückläufig. Einzig grenzwertig relevant erscheint der langfristige Vergleich der Harninkontinenz. 44 % der Betroffenen ohne zusätzlicher hormoneller Therapie gaben an unter einer Blasenschwäche zu leiden, jedoch nur 33 % mit einer antiandrogenen Therapie.
In Abbildung 9 sind drei akute urogenitale Nebenwirkungen graphisch dargestellt, welche die akute Patientenanzahl und die Gradeinteilung mit berücksichtigen. Hier präsentiert sich, dass die Nykturie, die Dysurie und die Miktionsfrequenz unter hormoneller Therapie häufiger angegeben wurde, als bei einer Monotherapie. Langfristig konnte ein verbessertes Nebenwirkungsprofil bei der Monotherapie bei der Miktionsfrequenz beobachtet werden. Die Nykturie und die Dysurie hielten sich wie in Abbildung 9 und 10 sichtbar, auf einem stabilen nebenwirkungsarmen Niveau.

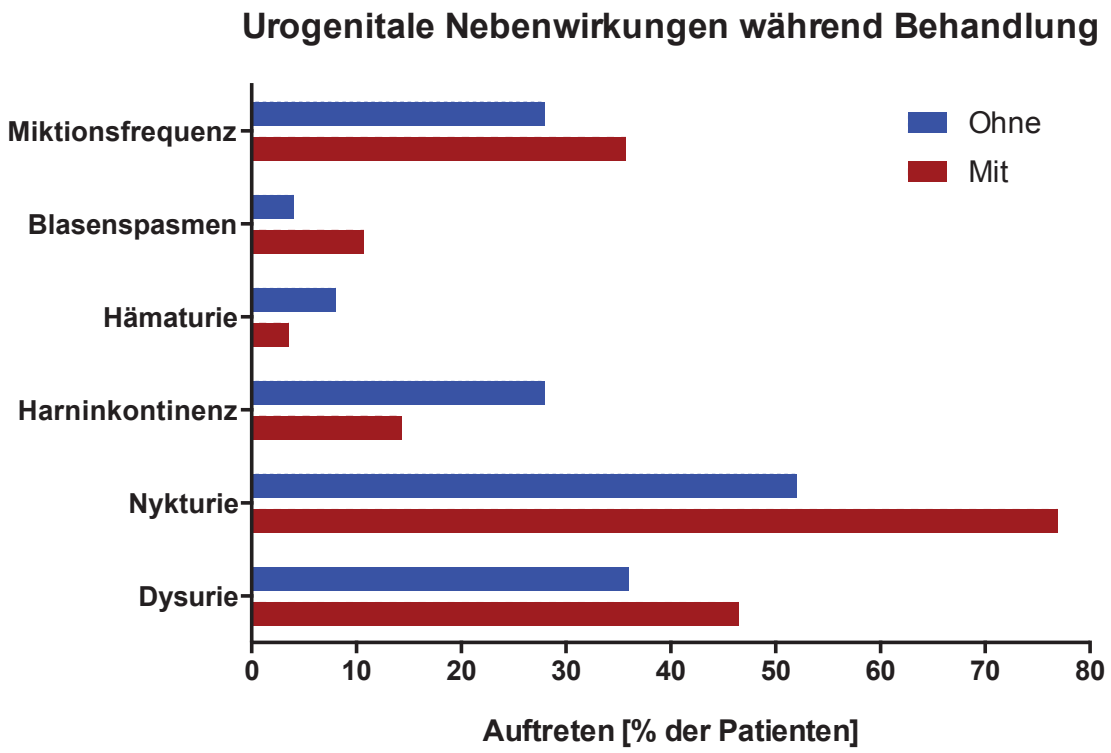


Abb. 7: Urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie während der Behandlung

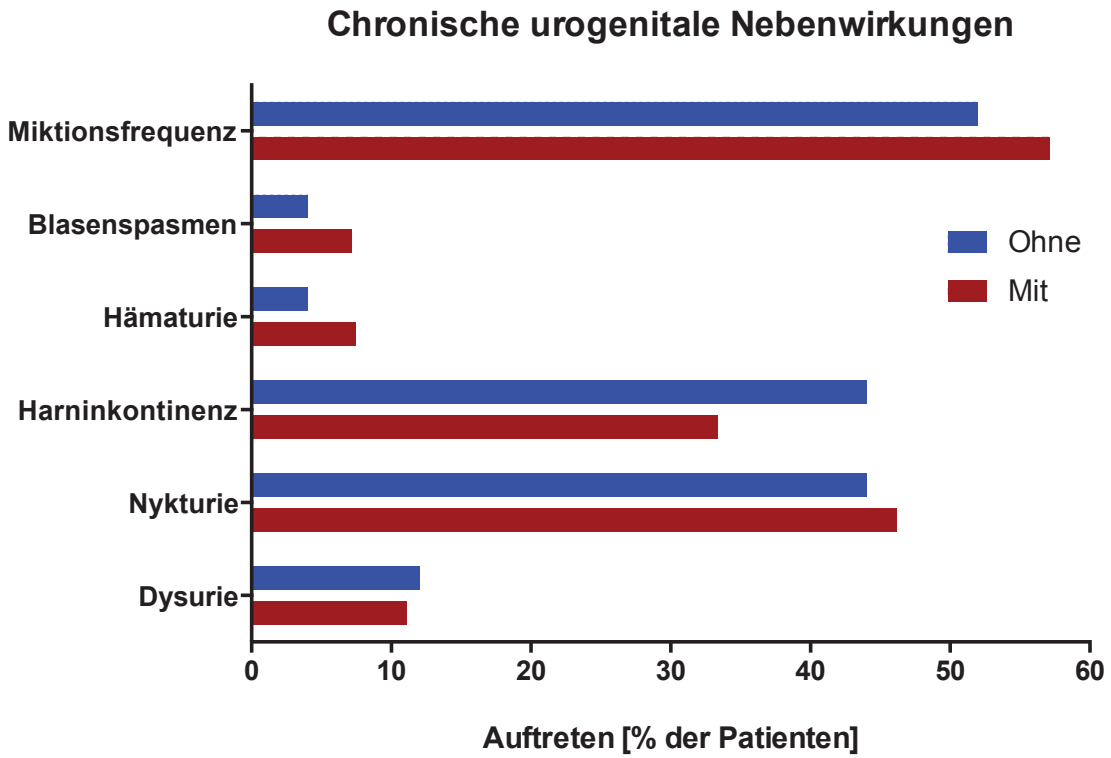


Abb. 8: Chronische urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie

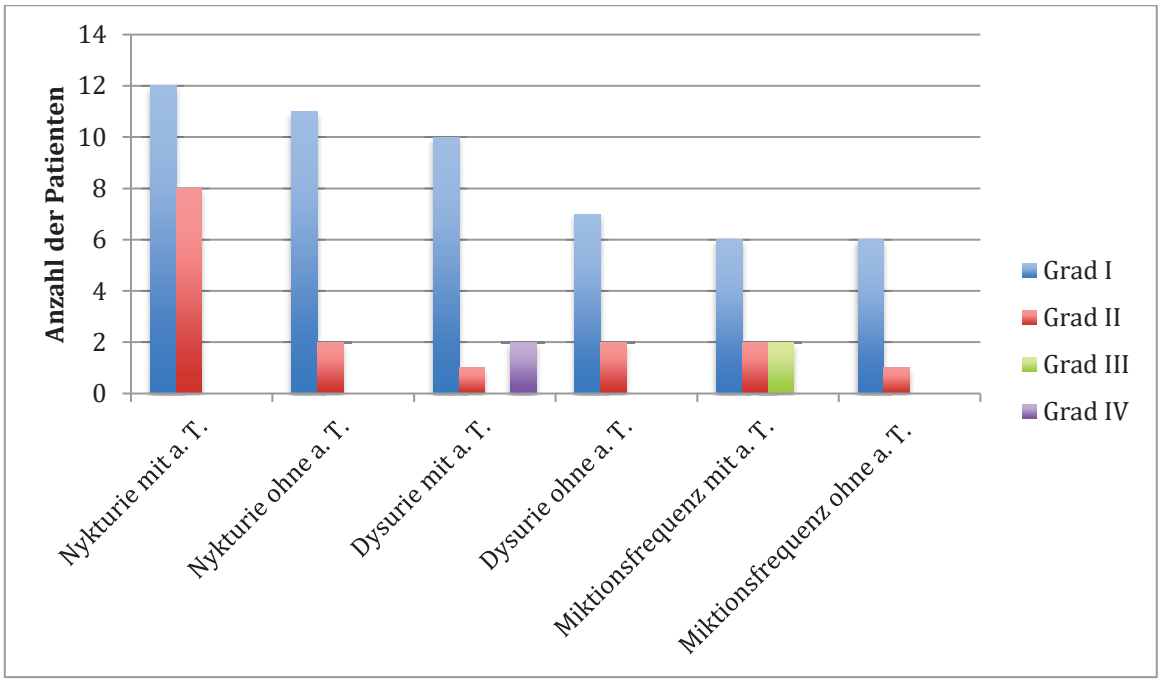


Abb. 9: Akute urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Nykturie, Dysurie, Miktionsfrequenz)

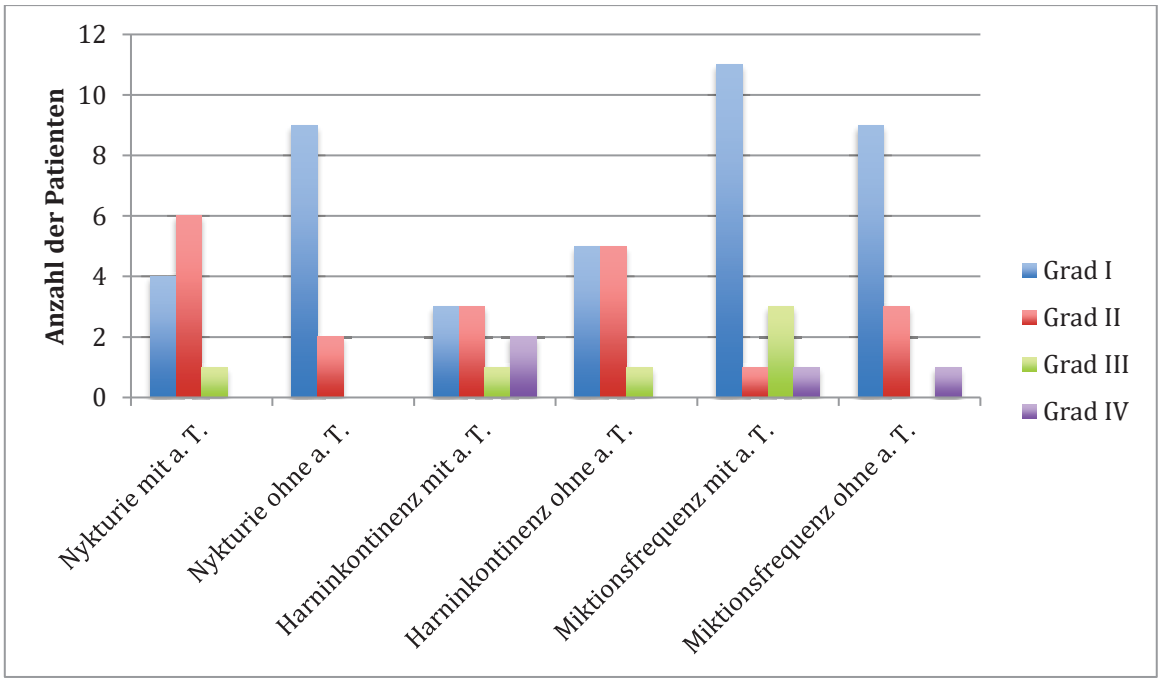


Abb. 10: Chronische urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Nykturie, Harninkontinenz, Miktionsfrequenz)

Während der Bestrahlung lässt sich als führende gastrointestinale Nebenwirkung die Diarrhoe nennen. Hier gaben 44 % der Betroffenen an unter dieser Symptomatik zu leiden,

42,86 % von diesem Patientengut erhielten zusätzlich eine antiandrogene Therapie. Bezüglich des Blutabganges, der Stuhlinkontinenz und rektaler Schmerzen konnten geringere Nebenwirkungen bei dualer Therapie beobachtet werden. Lediglich bei der Obstipation zeigten sich bei zusätzlicher antiandrogener Therapie mit 17,86 % (Monotherapie 16 %) geringfügig mehr Beschwerden. Jedoch waren hierbei nur Grad I Nebenwirkungen betroffen.

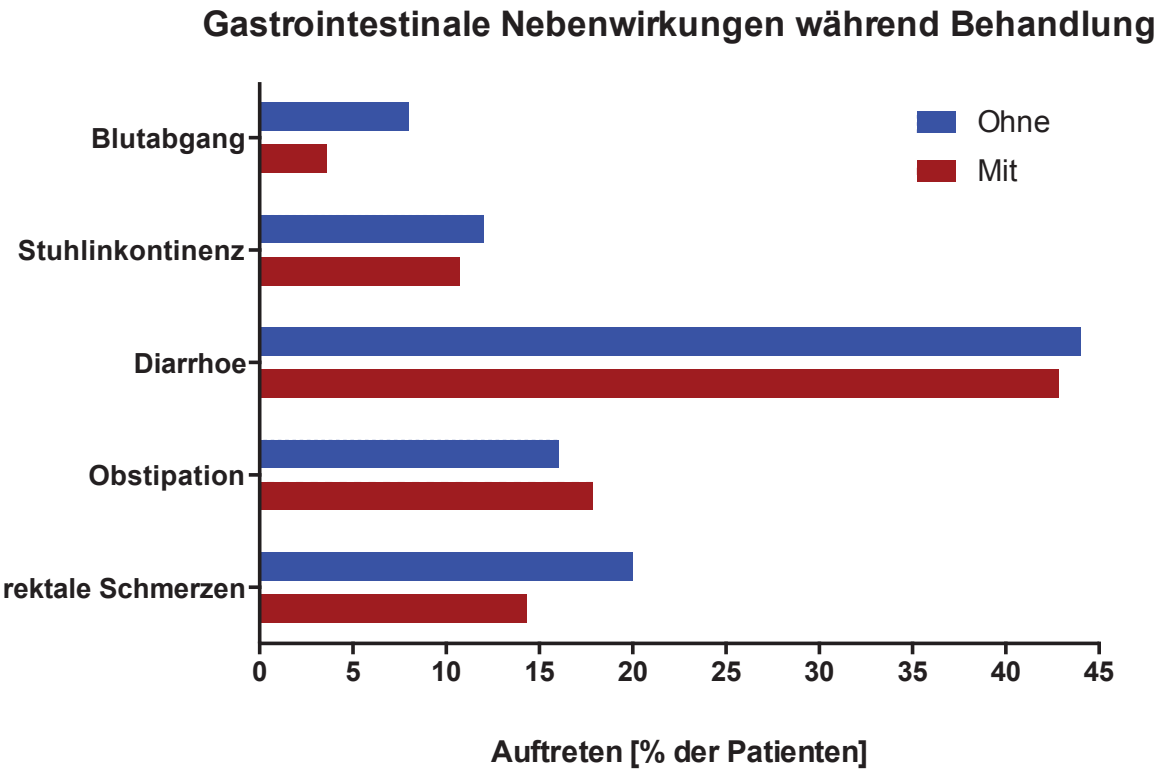


Abb. 11: Gastrointestinale Nebenwirkungen während Behandlung mit/ohne antiandrogener Therapie

Langfristig betrachtet zeigte sich die Diarrhoe deutlich rückläufig, besonders unter dem Hintergrund einer zusätzlichen hormonellen Behandlung. Hervorzuheben ist jedoch, dass wie in Abb. 12 sichtbar die Häufigkeit der Stuhlinkontinenz unter dieser dualen Therapie von 10 % auf 32 % angestiegen ist. In einem kleineren Anteil war dies auch bei den rektalen Schmerzen zu detektieren. Anspielend auf den Blutabgang, der Diarrhoe und der Obstipation konnten wie in Abb. 13 dokumentiert, bei einer zusätzlichen antiandrogenen Therapie ein besseres Nebenwirkungsprofil beobachtet werden.

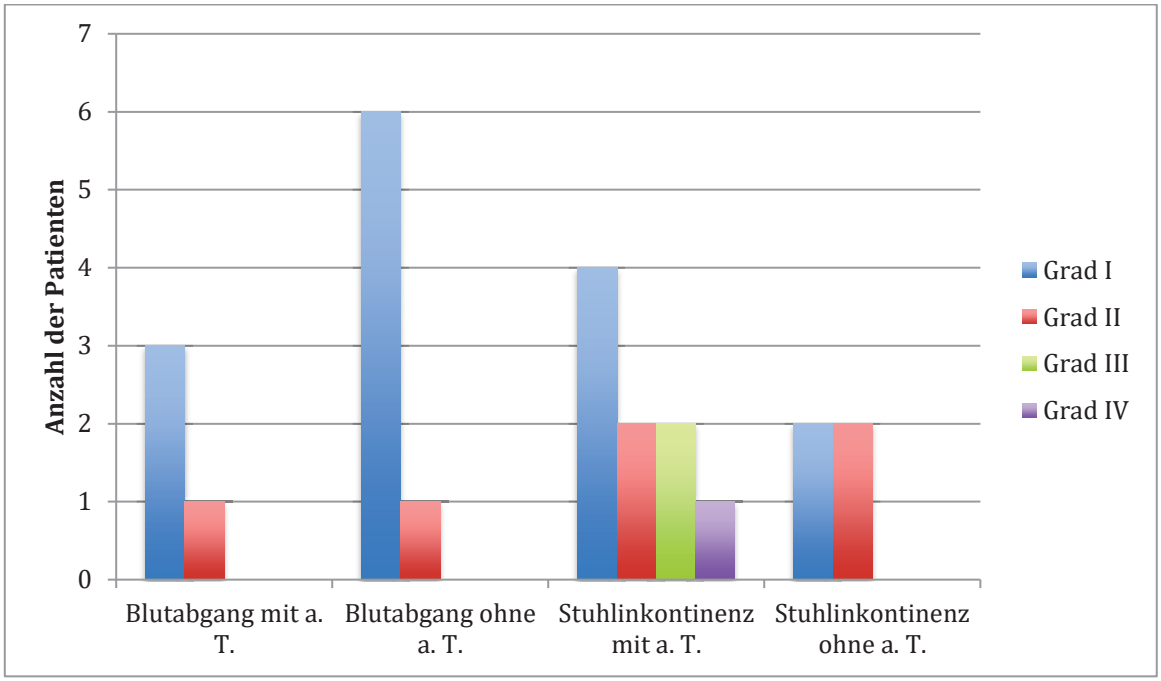


Abb. 12: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Blutabgang, Stuhlinkontinenz)

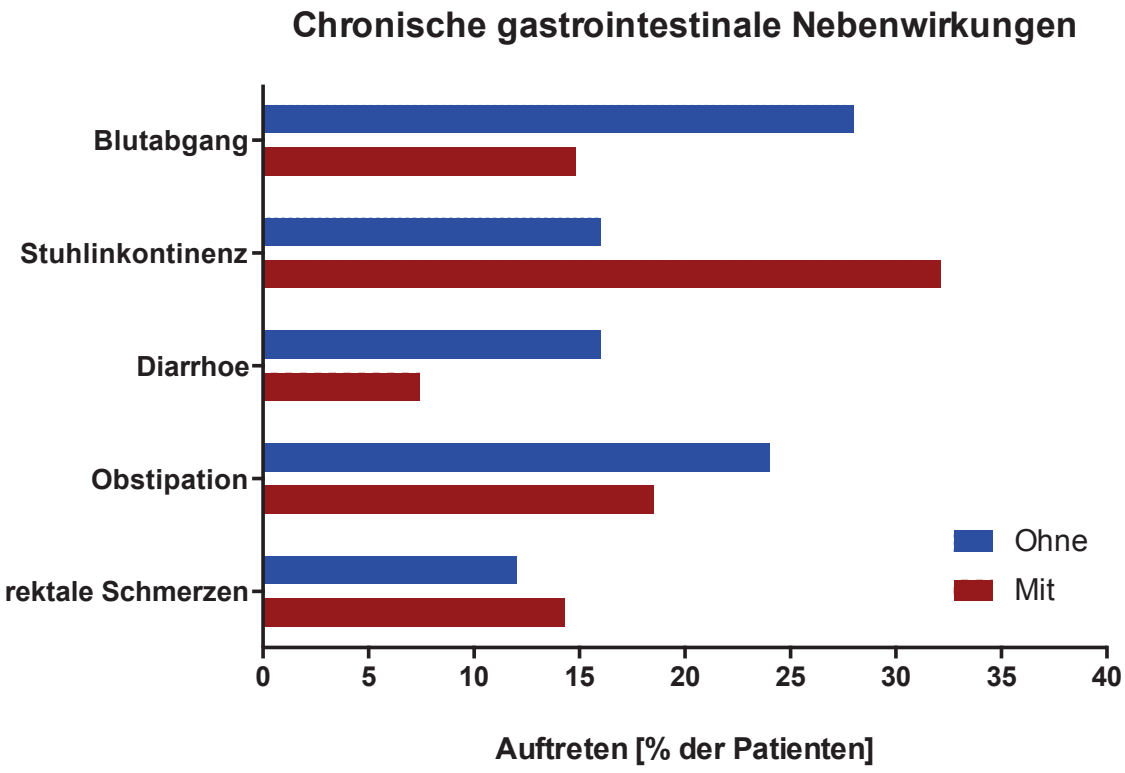


Abb. 13: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie

3.4 PSA - Werte

Von 44 Patienten (n=44) konnte postinterventionell PSA - Werte dokumentiert werden. Bei den anderen Betroffenen waren die Parameter aus der Aktenlage nicht eruierbar. Der Grenzwert bezüglich eines PSA-Anstieges wurde bei einem Wert von <0,02 ng/ml festgelegt. In den ersten zehn Monaten sinkt die Wahrscheinlichkeit keinen PSA-Anstieg zu erleben. Dies deutet darauf hin, dass die Hälfte aller Patienten bereits innerhalb der ersten zehn Monate mit einer PSA-Erhöhung zu kämpfen haben und nach ca. 40 Monaten lediglich ein Viertel der Erkrankten keinen PSA-Anstieg aufweisen.

Um eine bessere Übersicht zu erlangen sind absolute Patientenzahlen hilfreich, was in Tabelle 7 dargestellt wird. Hier ist ersichtlich, dass vom ersten bis zum zehnten Monat meist in regelmäßigen Abständen die Patientenanzahl auf 20 reduziert wird. Ab diesem Zeitpunkt reduziert sich die Menge der Erkrankten geringfügiger.

Monate	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Anzahl	41	38	36	31	30	28	26	24	22

Monate	**10**	**11**	**12-14**	**15-22**	**23**	**24-29**	**30-40**	**41-45**	**46-62**
Anzahl	20	18	17	16	15	13	12	11	10

Tabelle 7: Patientenanzahl ohne PSA-Erhöhung

Es erfolgte bei dieser Auswertung keine Differenzierung zwischen Patienten mit einer Bestrahlung als Monotherapie und Patienten mit zusätzlicher radikaler Prostatektomie.
Von den 6 Patienten welche sich primär einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, lagen von zwei Patienten keine Daten vor, bei anderen zwei Betroffenen konnte ein PSA - Anstieg auf maximal 1,9 ng/ml beobachtet werden. Eine Person war jedoch im Verlauf bereits verstorben und bei nur einem Patienten konnte kein PSA – Anstieg beobachtet werden.

Von den 34 Patienten (64,15 %), welche isoliert eine IMRT erhalten haben, konnten von sechs Patienten (17 %) keine Daten erhoben werden. Bei sieben Patienten (21 %) konnte kein PSA – Anstieg beobachtet werden und nur ein Betroffener (3 %) verstarb an den Folgen seiner Prostataerkrankung. Bei jedoch insgesamt 20 Patienten (58 %) konnte ein PSA – Anstieg > 0,02 ng/ml beobachtet werden. Nach genauer Durchsicht der Parameter, lag das Hormon bei einem Großteil der Betroffenen (16 Patienten, 47 %) unterhalb von 1,5 ng/ml. Lediglich bei vier Patienten (12 %) konnte ein Anstieg ≥ 1,5 ng/ml dokumentiert werden.

Ein fehlender PSA-Anstieg sollte auch in Hinsicht auf eine mögliche hormonablative Therapie untersucht werden. Wie Abbildung 14 verdeutlicht, haben sich beide Kurven zu Beginn angenähert. Zwischen dem zehnten und dem 40. Monat nach Bestrahlung zeigten mehr Patienten ein PSA-freies Überleben, welche nicht hormonell therapiert wurden. Anschließend kam es jedoch zu einer Änderung und die hormonablative Therapie präsentierte eine geringere Anzahl von PSA-Anstiegen.

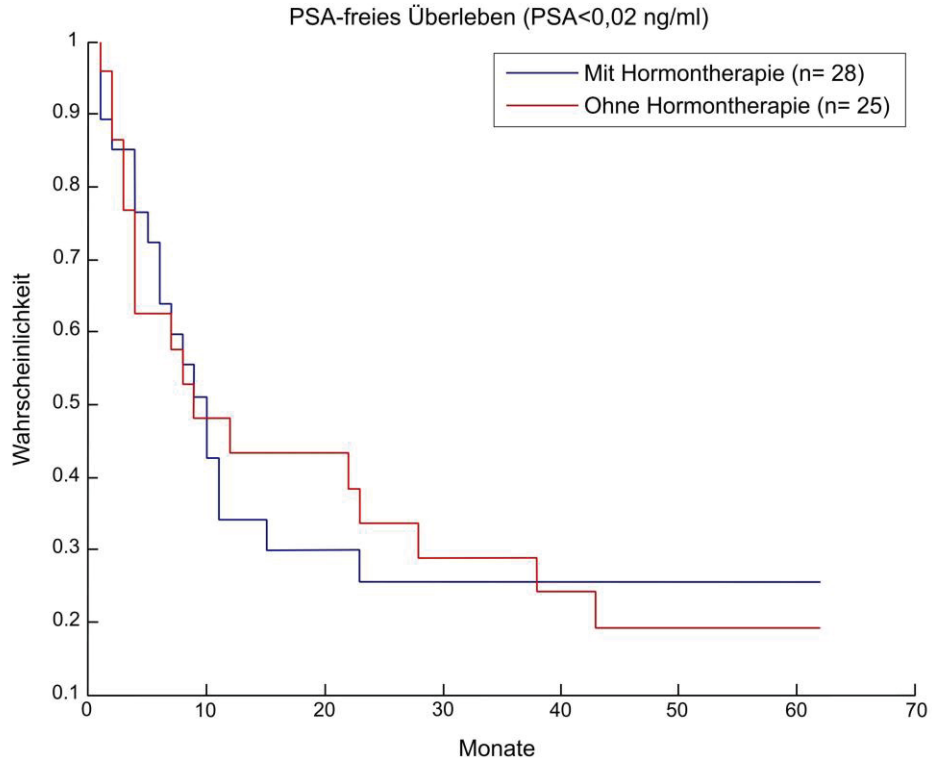


Abb. 14: PSA-freies Überleben mit/ohne antiandrogener Therapie

3.5 Radiatio

Die Bestrahlung des Prostatakarzinoms an dem Universitätsklinikum Düsseldorf erfolgt je nach Tumorstadium, in unserem Patientenkollektiv mit 5*2 Gy (5 Tage in Folge) bis insgesamt 78 Gy. Die Entscheidung bezüglich des Zielvolumens von 78 Gy erfolgte jedoch unter Berücksichtigung auf das Risikoprofil. Unterschieden werden soll die Gesamtbestrahlungszeit (inklusive Wochenende und Feiertage) von der Dauer der Strahlentherapie bzw. der Anzahl der Bestrahlungstage (exklusive Wochenende und Feiertage). Die zeitliche Differenz in Tagen beträgt bei der Gesamtbestrahlungszeit in unserem Patientenkollektiv im Median 56 Tage, wobei das Minimum bei 10 und das Maximum bei 71 Tagen liegt.

Übersicht über die Gesamtbestrahlungszeit (in Tagen)

Minimum	10
Maximum	71
Median	56
Empirisches Mittel	53,622
Empirische Standardabweichung	9,5640

Die Anzahl der Bestrahlungstage liegt im Durchschnitt bei 40. Ein Patient wurde insgesamt 16 Tage bestrahlt, ein anderer jedoch 52 Tage.

Übersicht über die Anzahl der Bestrahlungstage (in Tagen)

Minimum	16
Maximum	52
Median	40
Empirische Mittel	39,75
Empirische Standardabweichung	4,799

Folgender Boxplot verdeutlicht visuell den Vergleich zwischen Gesamtbestrahlungszeit und Anzahl der Bestrahlungstage.

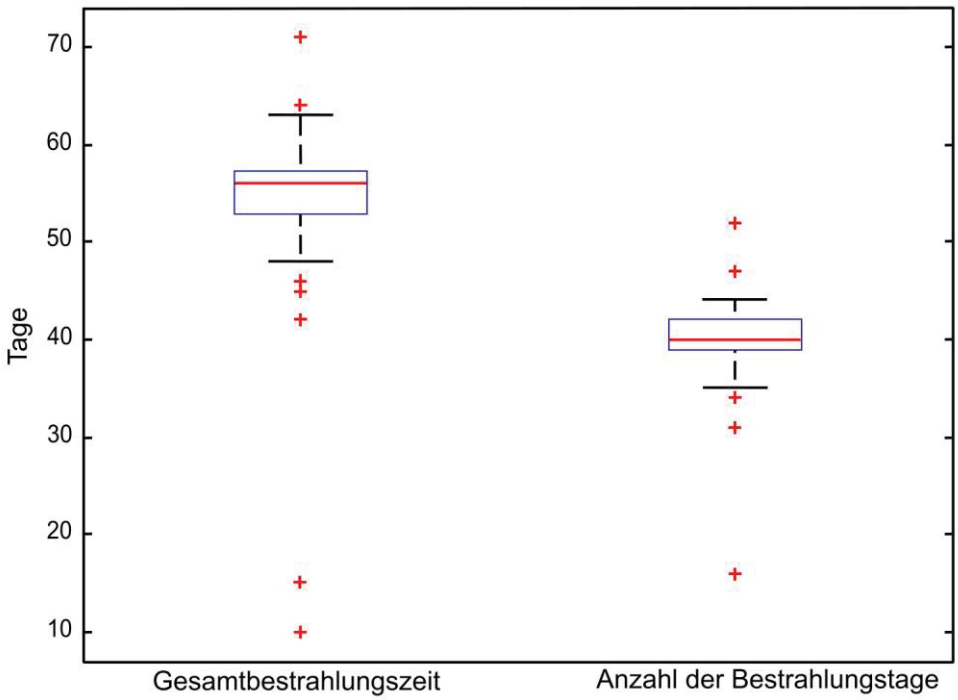
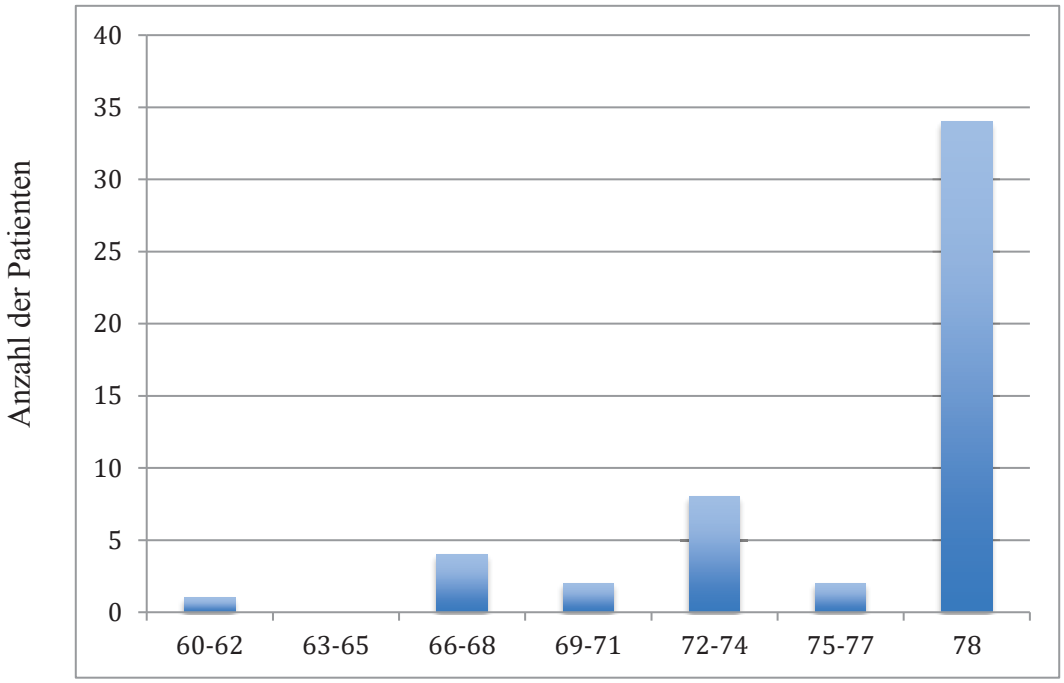
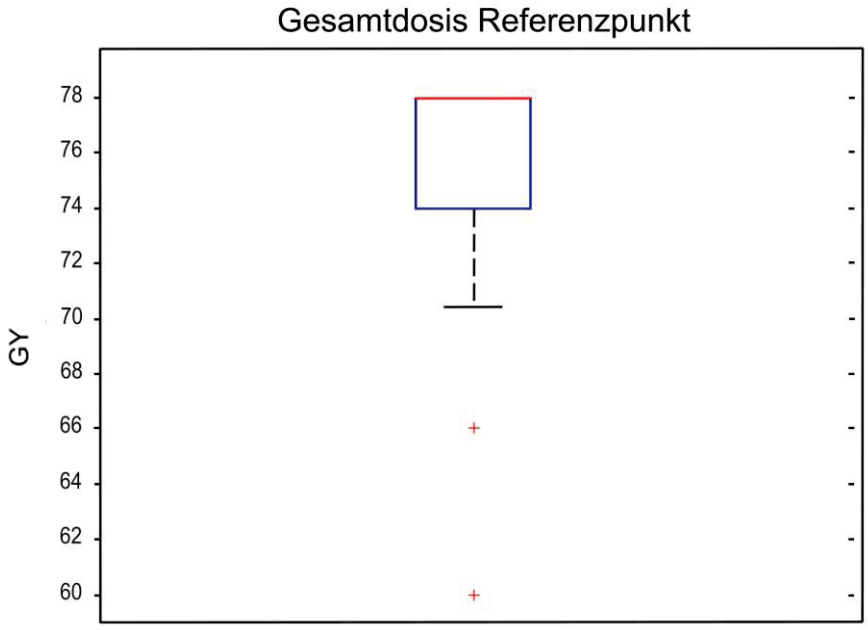


Abb. 15: Gesamtbestrahlungszeit und Anzahl der Bestrahlungstage, Boxplot

Wie zuvor bereits dokumentiert, sollte das Zielvolumen je nach Tumorstadium entschieden werden. Bei den meisten Patienten lag die Zieldosis bei 78 Gy, was auch bei 66,04 % (35 Patienten) eingehalten wurde. Die niedrigste Bestrahlungsdosis lag bei 60 Gy, wobei ein Wert von 78 jedoch in keinem Fall überschritten wurde. Abbildung 16 präsentiert die Gesamtdosis als Diagramm und als Boxplot. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zur Prostata-Loge das Becken bis 50,4 Gy bestrahlt und anschließend ein Boost bis 70,4 Gy durchgeführt. Dieser Erkrankte wurde statistisch mit 70,4 angegeben.



a) Gesamtdosis Referenzpunkt, Säulendiagramm



b) Gesamtdosis Referenzpunkt (Boxplot)

Abb. 16: Gesamtdosis Referenzpunkt a) Säulendiagramm, b) Boxplot

Übersicht Gesamtdosis (in Gy)

Minimum	60
Maximum	78
Median	78
Empirisches Mittel	75,4
Standardabweichung	4,40

Die Patienten erhalten abhängig von der SOP bzw. Tumorklassifikation unterschiedliche Dosen. Bei einigen wenigen Patienten kam es zu einem Abbruch der Bestrahlung oder zu einer Änderung des Therapiekonzeptes. Bei zwei Patienten führte beispielsweise eine verstärkte Rektumbelastung mit einem erhöhten Nebenwirkungsprofil (z.B. verstärkte Diarrhoen) zu einem Abbruch der Bestrahlung. Bei einem anderen Betroffenen wurden ossäre Metastasen dokumentiert, so dass hier das Therapiekonzept auf ein palliatives Geschehen umgestellt wurde.

3.5.1 Bestrahlungswerte von Rektum und Blase

Bei der IMRT sollten Risikoorgane wie vor allem das Rektum und die Harnblase so weit wie möglich geschont und nur so gering wie möglich mit Strahlung belastet werden. Um dies zu gewährleisten gibt es pro Volumen Dosisgrenzen, die nicht überschritten werden sollten. Beim Rektum kommt es zur Überprüfung der Werte bei Dosen in Höhe von 50, 60, 70 und 74 Gy. Bei der Harnblase jedoch erst in Höhe von 70<78 Gy. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen der einzelnen Patienten konnten die Grenzwerte dokumentiert und anschließend interpretiert werden. Abbildung 17 und Tabelle 8 zeigen die Bestrahlungswerte von Rektum und Blase in tabellarischer Form und als Boxplot.

	Rektum 50 Gy	**Rektum 60 Gy**	**Rektum 70 Gy**	**Rektum 74 Gy**	**Blase 70 Gy**	**Blase 78 Gy**
Minimum	8	0	0	0	0	0
Maximum	100	85	20	14	100	30
Median	40	25	10	5	10	1
Empirisches Mittel	44,71	26,28	8,77	4,94	14,84	2,47
Standardabweichung	19,13	12,24	5,47	3,63	15,95	4,57

Tabelle 8: Bestrahlungswerte von Rektum und Blase (n=53)

47 (88,68 %) der insgesamt 53 Patienten wurden mit der verordneten Zielvolumendosis ordnungsgemäß bestrahlt. Wie in Tabelle 9 ersichtlich kam es bei sechs Patienten zur Überschreitung der Grenzwerte. Fünf präsentierten eine erhöhte isolierte Rektumbelastung, bei einem anderen Erkrankten war sowohl das Rektum, als auch die Blase betroffen. Ausschließlich bei einem Therapiedurchlauf wurde die üblicherweise Überschreitung der 50 Gy-Marke auf über 60 Gy angehoben. Vier dieser sechs Patienten wurden zusätzlich am Becken bestrahlt, z.T. mit Boost. Bei einem Patienten bestand der Verdacht auf ossäre Metastasten, was zu einer Änderung des therapeutischen Konzeptes führte. Ein Betroffener, der vor der Bestrahlung eine radikale Prostatektomie erhielt, präsentierte eine nur minimale Überschreitung des Grenzwertes von 3 % der 50 Gy Dosis des Rektums.

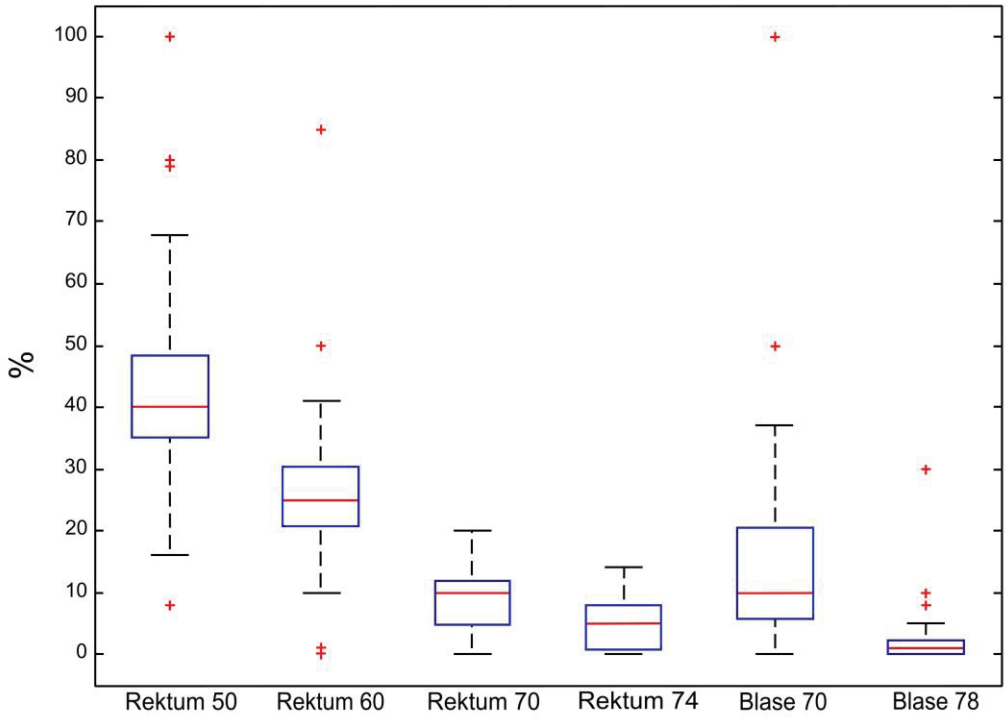


Abb. 17: Bestrahlungswerte von Rektum und Blase, Boxplot in %

	Absolute Anzahl	**%**
Keine Überschreitung	47	88,68
Nur Rektum Überschreitung	5	9,43
Nur Blase Überschreitung	0	0
Beides Überschritten	1	1,89

Tabelle 9: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen in absoluter Anzahl und %

3.6 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil der gastrointestinalen Toxizität beinhaltet Übelkeit, Erbrechen, Stuhlinkontinenz, Diarrhoe, Obstipation, Rektale Schmerzen und Abdominalschmerzen. Wohingegen Harninkontinenz, Nykturie, Miktionsfrequenz, Hämaturie, Dysurie und Blasenspasmen zur urogenitalen Toxizität gezählt werden. Die Gradeinteilungen richten sich bezüglich der akuten NW nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE Version 4.0) und bezüglich der chronischen NW nach dem LENT-SOMA.[50, 51]

Spätfolgen im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen waren bei keinem Patienten aufgetreten. Einen Überblick gewinnt man in Tabelle 10. Akut klagte nur ein Patient über Erbrechen; acht jedoch über Übelkeit.

	Grad 0	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Übelkeit akut	44 (83 %)	8 (15 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Übelkeit chron.	53 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Erbrechen akut	52 (98 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Erbrechen chron.	53 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 10: Übelkeit und Erbrechen, Akut und chronisch

3.6.1 Urogenitale Toxizität

3.6.1.1 Akute urogenitale Toxizität

Bei der urogenitalen Toxizität klagten während und kurz nach Bestrahlung 43 % der Patienten über Nykturie und 32 % über Dysurie I. Grades (CTCAE Version 4.0). Die Miktionsfrequenz war mit 22 % der Erkrankten geringgradig erhöht. Unter Blasenspasmen und Hämaturie Grad II litten 8 bzw. 6 % der Betroffenen. Bei zwei Patienten wurde schon vor der Bestrahlung ein suprapubischer Katheter gelegt, welcher auch langfristig nicht entfernt wurde. Ein Patient klagte während der Bestrahlung über eine komplett fehlende Kontrolle der Harnkontinenz, diese sei anamnestisch auf die durchgeführte Zystektomie zurückzuführen. Dieses Beschwerdebild sei wohl auch präradiatio in einem identischen Ausmaß vorhanden gewesen. Bis auf diesen Patienten konnten keine höhergradigen Nebenwirkungen dokumentiert werden. Tabelle 11 präsentiert diesbezüglich eine Übersicht über die akuten urogenitalen Nebenwirkungen.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Katheter
Blasenspasmen	49 (92 %)	4 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Dysurie	31 (58 %)	17 (32%)	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Hämaturie	50 (94 %)	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Miktionsfrequenz	36 (68%)	12 (22 %)	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Nykturie	18 (34 %)	23 (43 %)	10 (19 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Harninkontinenz	42 (79 %)	5 (9 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	2 (4 %)

Tabelle 11: Akute urogenitale Nebenwirkungen

3.6.1.2 Chronische urogenitale Toxizität

Ein geringeres urogenitales Nebenwirkungsprofil auf chronischer Ebene zeigt sich in der Dysurie, der Nykturie und in geringerem Ausmaß bei den Blasenspasmen. Dies ist zudem graphisch in Abbildung 18 und 19 dargestellt. Vermehrt klagten die Patienten über eine verstärkte Miktionsfrequenz und ein fehlerhaftes Kontinenz erhaltendes Verhalten.

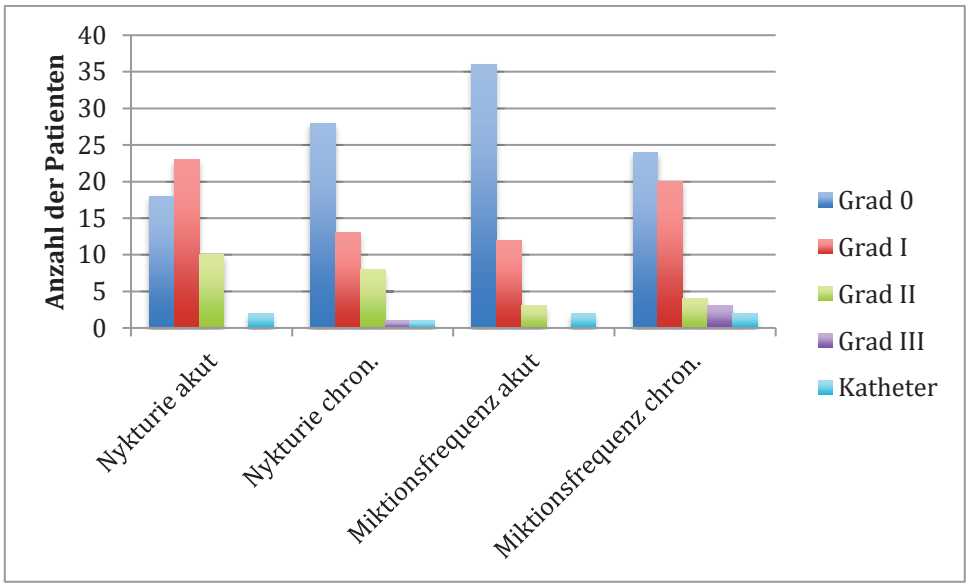


Abb. 18: Nykturie und Miktionsfrequenz akut/chronisch, Säulendiagramm

Langfristig litten nur 2 (4 %), anstatt wie zuvor 4 (8 %) Patienten über Blasenspasmen. Die Beschwerdesymptomatik der Dysurie wurde ebenfalls von lediglich insgesamt 4 (8 %),

anstatt in der akuten Situation von 20 (38 %) Patienten angegeben. Rückläufig war ebenfalls die Nykturie: 28 Patienten (53 %) waren im Vergleich zur Akutsymptomatik (18 Patienten, 34 %) beschwerdefrei. Einen Verlauf über Dysurie und Nykturie im akuten und chronischen Zustand ist in Abbildung 19 dargestellt.

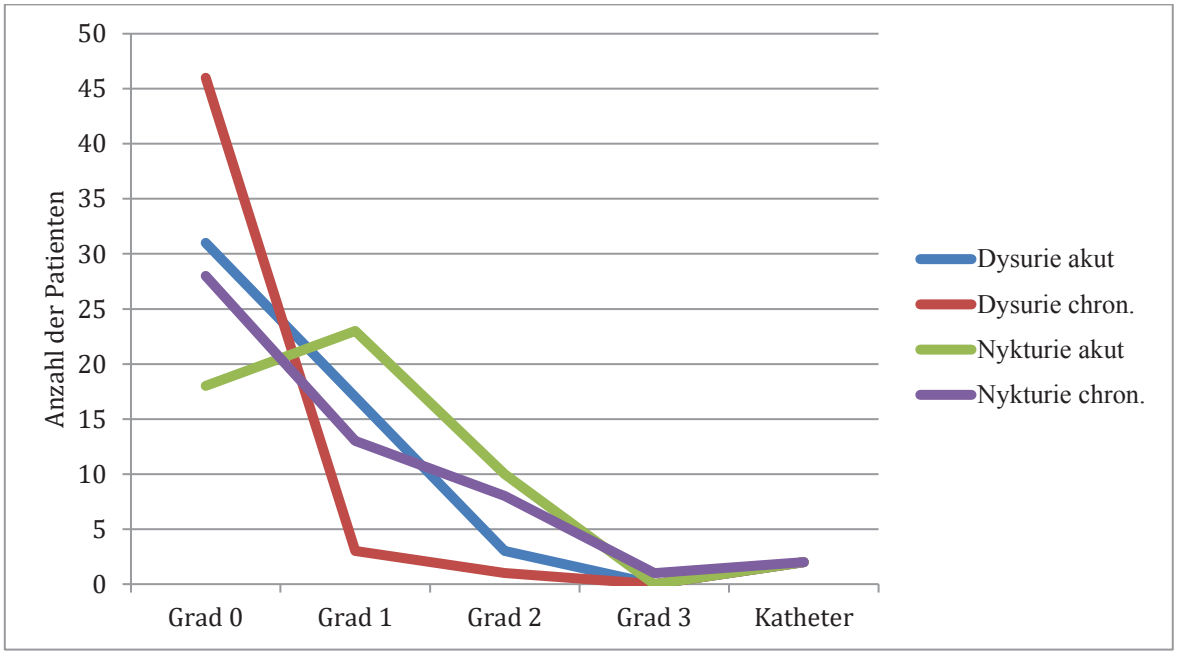


Abb. 19: Dysurie und Nykturie akut/chronisch, Liniendiagramm

Eine sehr geringe Anzahl von Patienten berichtete über das Krankheitsbild der Hämaturie. Hier sind kaum Unterschiede zwischen akuten und chronischen Toxizitäten anzuführen. 38 % beklagten jedoch eine erhöhte Miktionsfrequenz (Grad I), dies ist eine Steigerung von 16 % im Vergleich zu den Akut-Toxizitäten. Negativ entwickelt hat sich auch die Anzahl der Patienten mit Harninkontinenz (Abb. 20). Von zuvor 42 (79 %), sind aktuell nur noch 32 (60 %) Personen beschwerdefrei. Viele der Betroffenen entwickelten eine Verschlechterung von Grad II auf Grad III.

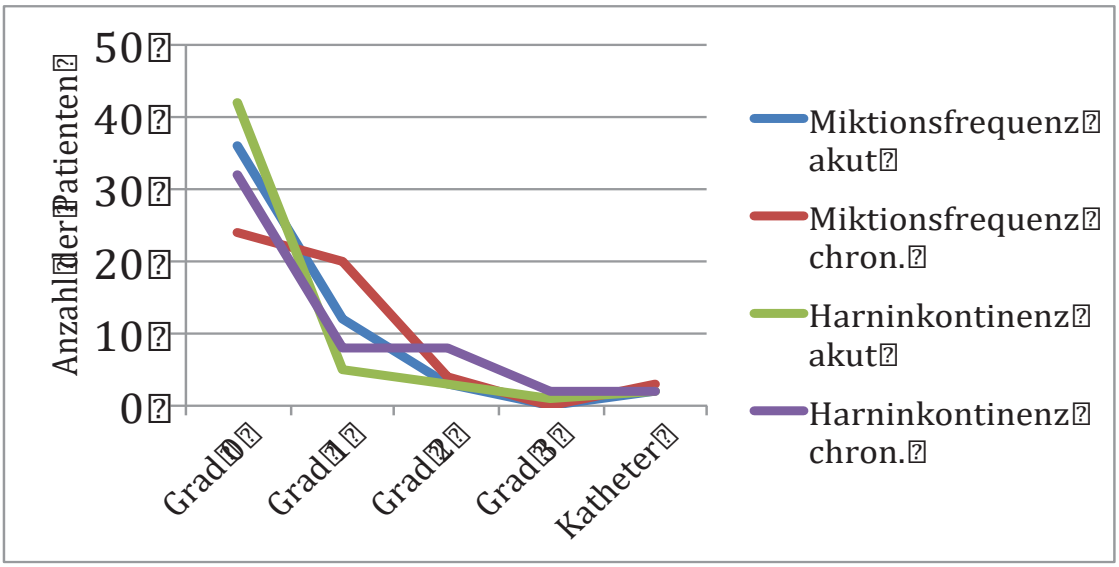


Abb. 20: Miktionsfrequenz und Harninkontinenz, akut und chronisch, Liniendiagramm

	Grad 0	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Katheter**	**k.A.**
Blasen-spasmen	50 (94 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Dysurie	46 (87 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
Hämaturie	49 (92 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Miktions-frequenz	24 (45 %)	20 (38 %)	4 (7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6 %)	2 (4 %)
Nykturie	28 (53 %)	13 (24 %)	8 (15 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
Harn-inkontinenz	32 (60 %)	8 (15 %)	8 (15 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	1 (2 %)

Tabelle 12: Chronische urogenitale Nebenwirkungen, Übersicht

Einen Abriss über alle chronischen urogenitalen Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 12. Erwähnenswert ist zudem, dass ein Patient im Anschluss an die IMRT-Behandlung alio loco erneut strahlentherapeutisch behandelt wurde und seitdem unter einer Nykturie Grad II leidet. Dies trifft auch für einen Erkrankten zu, welcher im Rahmen des Krankheitsbildes

‚Apoplex' diese Beschwerdesymptomatik entwickelte. Die Miktionsfrequenz hat sich in diesem Fall ebenso verstärkt (chronisch, Grad II). Eine Harninkontinenz Grad III ist auch auf eine durchgeführte Zystektomie, und nicht auf die Bestrahlung zurückzuführen. Zudem klagte dieser Patient bereits vor der IMRT Behandlung über das identische Beschwerdebild. Eine Blasenvernarbung führte bei einem Patienten zu einer Harninkontinenz Grad II.

3.6.2 Gastrointestinale Toxizität

3.6.2.1 Akute gastrointestinale Toxizität

Im Hinblick auf die akute gastrointestinale Toxizität klagte die Mehrheit der Patienten nur geringfügig über abdominelle und rektale Schmerzen. 91 % der Patienten waren nicht von Abdominalschmerzen betroffen und somit beschwerdefrei. Dies trifft auch bei rektalen Schmerzen und Obstipation für 83 % der Erkrankten zu. Mit 89 % war auch der größte Anteil des Patientengutes im Hinblick auf die Stuhlinkontinenz frei von Komplikationen. Nur drei Betroffene (6 %) berichteten über einen Blutabgang. Diarrhoe war das Krankheitsbild, welches am häufigsten während der Bestrahlung bzw. kurz danach aufgetreten ist. 21 Patienten (40 %) klagten hier laut CTCAE über ein Beschwerdebild Grad I; zwei Patienten (4 %) berichteten sogar über Grad II. Grad III oder Grad IV Komplikationen zeigten sich nicht. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen.

	Grad 0	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Abdominalschmerzen	48 (91 %)	4 (7 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Rektale Schmerzen	44 (83 %)	9 (17 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Obstipation	44 (83 %)	8 (15 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Diarrhoe	30 (57 %)	21 (40 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Stuhlinkontinenz	47 (89 %)	6 (11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Blutabgang	50 (94 %)	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 13: Akute gastrointestinale Nebenwirkungen, Übersicht

3.6.2.2 Chronische gastrointestinale Toxizität

Chronische Nebenwirkungen traten in einem verminderten Ausmaß auf. Nur drei Patienten beklagten Abdominalschmerzen, sechs Patienten berichteten jeweils über rektale Schmerzen bzw. Diarrhöen. Bei elf Patienten (21 %) konnten Obstipation oder Blutabgänge detektiert werden. Mit 23 % bzw. einer Patientenanzahl von 12 ist die Stuhlinkontinenz die führende Spätnebenwirkung. Tabelle 14 gibt einen Überblick über chronische gastrointestinale Nebenwirkungen. Diarrhoen und Obstipationen sind in Abbildung 21 dargestellt.

	Grad 0	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**k.A.**
Abdominal-schmerzen	49 (92 %)	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Rektale Schmerzen	46 (87 %)	4 (7 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Obstipation	41 (77 %)	11 (21 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Diarrhoe	46 (87 %)	4 (8 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Stuhl-inkontinenz	40 (75 %)	6 (11 %)	4 (8 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Blutabgang	41 (77 %)	9 (17 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

Tabelle 14: Chronische Gastrointestinale Nebenwirkungen, Übersicht

Den Verlauf betrachtend sind die abdominal- und auch die rektalen Schmerzen relativ konstant geblieben. Es gab hier minimale Verbesserungen, so dass insgesamt ca. 90 % der Patienten aktuell keine Beschwerdesymptomatik aufwiesen. Chronisch klagten elf Patienten (21 %) über Obstipation, was zwei Erkrankte (4 %) mehr als in der akuten Phase darstellt. Positiv hingegen hat sich die Nebenwirkung Diarrhoe entwickelt. Hierbei sind nun 87 % und nicht wie zu Beginn 57 % beschwerdefrei (s. Abb. 21).

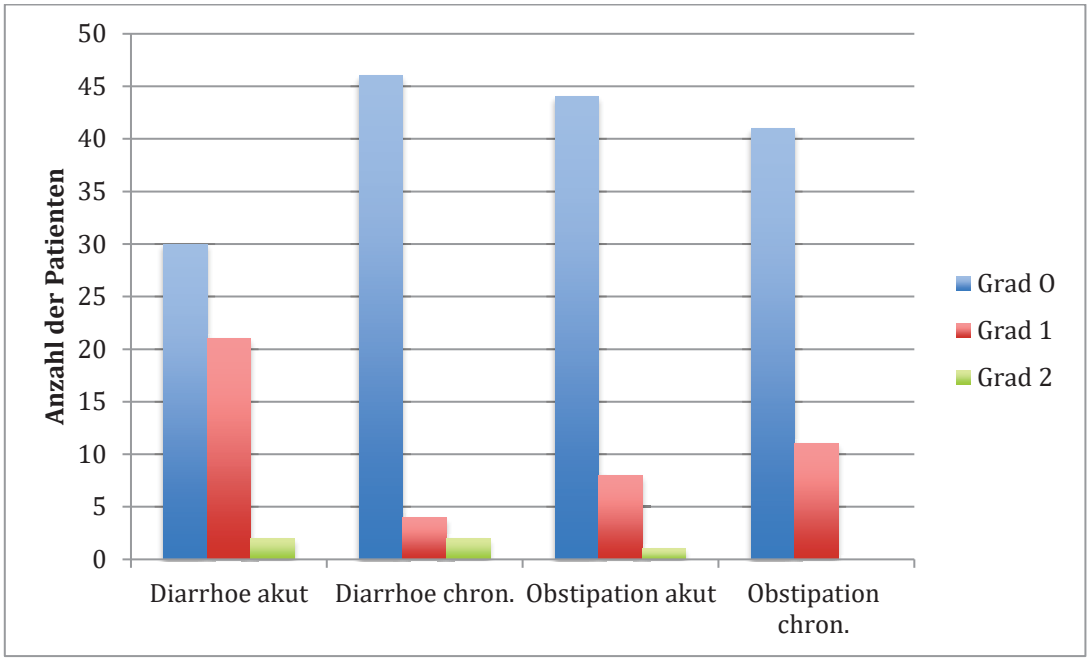


Abb. 21: Diarrhoe und Obstipation, akut und chronisch, Säulendiagramm

Wesentlich mehr Patienten klagten über eine Stuhlinkontinenz und über Blutabgang, welche auch mit einem Säulendiagramm visuell in den Abbildungen 22 und 23 dargestellt wurde. Diese negative Entwicklung spiegelt sich in den Patientenzahlen wieder. In der akuten Phase waren 89 % beschwerdefrei, langfristig jedoch noch 75 %. Im Hinblick auf den Blutabgang waren zu Beginn nur drei Patienten (6 %), aktuell sind jedoch insgesamt 11 Patienten (21 %) betroffen.

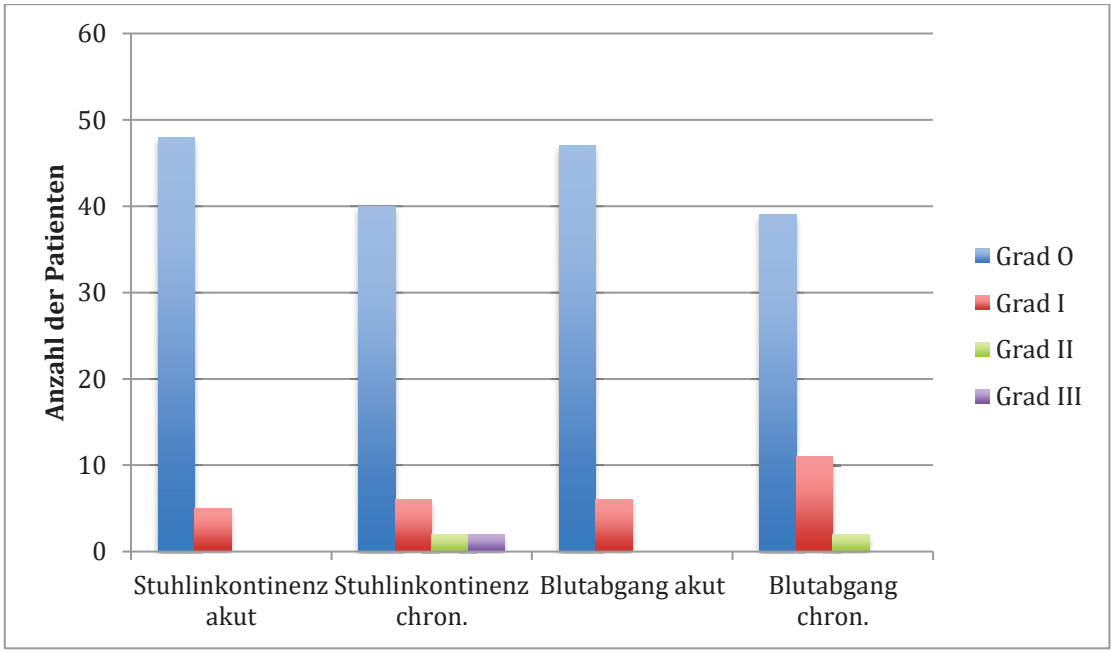


Abb. 22: Stuhlinkontinenz und Blutabgang, akut und chronisch, Säulendiagramm

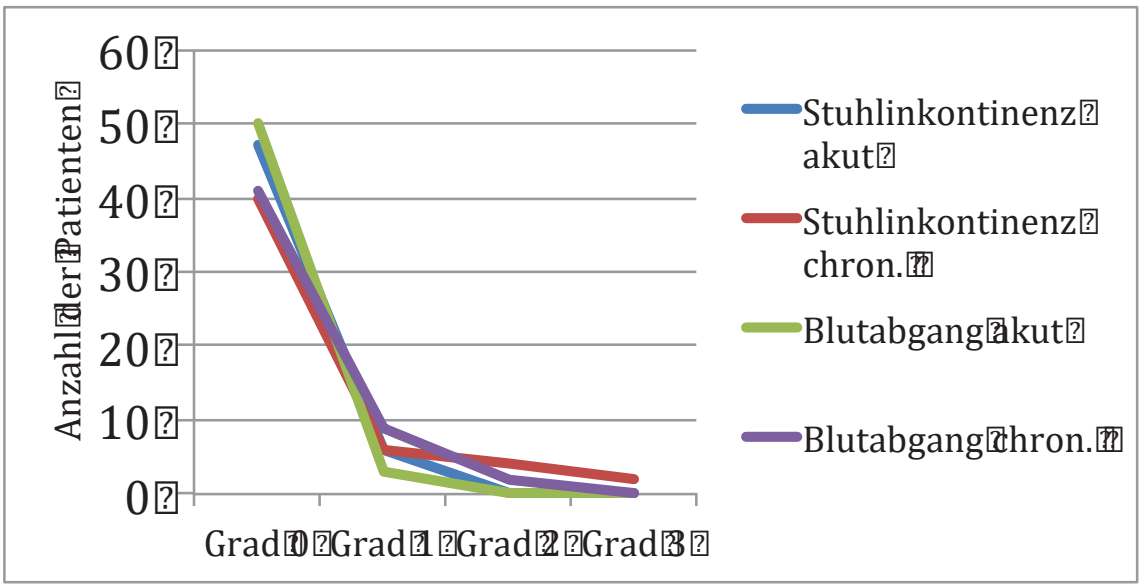


Abb. 23: Stuhlinkontinenz und Blutabgang, akut und chronisch, Liniendiagramm

Im Abschnitt 4.6.1.2. wurde ein Patient erwähnt, welcher sich nach der Bestrahlung an dem Universitätsklinikum Düsseldorf in einer anderen Stadt wiederholt einer strahlentherapeutischen Behandlung unterzog. Dieser Erkrankte gab an neben Nykturie, seitdem auch unter rektalen Schmerzen (Grad I), chronischer Obstipation (Grad I) und Stuhlinkontinenz (Grad I) zu leiden. Patienten, die unter chronischer Stuhlinkontinenz litten, erhielten z.T. zusätzliche Behandlungen, wie z.B. Beckenbestrahlungen (Grad I), eine Zystektomie (Grad III), Eingriffe am Rektum (Grad I) oder beschrieben chronische Divertikel mit Verhärtungen (Grad II). Im Hinblick chronischer Blutabgänge gaben drei Patienten an, zusätzlich an Hämorrhoiden (Grad I) zu leiden. Zwei wiesen dies schon während der Bestrahlung auf. Ein anderer Erkrankter berichtete von einem chronischen Reizdarm-Syndrom, welches laut CTCAE in Grad II eingeteilt wurde.

3.7 Patientenzufriedenheit und Therapievarianten

Zur Überprüfung der Therapiequalität wurden die Patienten im Rahmen eines Fragebogens befragt, ob sie die von Ihnen gewählte Therapie im Falle einer erneuten Therapieentscheidung wieder durchführen lassen würden. Fünf Patienten (8 %) waren entweder bereits verstorben oder konnten bzw. wollten keine Angaben geben. 72 % bzw. 38 Patienten bestätigten diese Frage und zeigten sich zufrieden mit dem Verlauf Ihrer Therapie. Zwei Patienten verneinten diese Frage und wiesen auf die starke Nebenwirkungsrate hin. Eine Person hingegen würde eine andere Therapieoption

auswählen, genauso wie ein Betroffener bei dem die Therapie erfolglos verlief. Jeweils drei Männer sahen keine andere Möglichkeit oder konnten die Frage nicht sicher beantworten.

4 Diskussion

In den letzten Jahren entwickelte sich die intensitätsmodulierte Radiotherapie zu einer etablierten Therapiemethode. Die Zahl der Patienten die mit einer IMRT-Technik gegenüber einer konventionellen Methode behandelt wurden, stieg vom Jahre 2000 bis 2008 von 0,15 % auf 95,9 %. Ein effektiver Vergleich von lokalisierten Prostatakarzinomtherapiemethoden ist aufgrund der großen Anzahl von Betroffenen, sowie der Zunahme von neuen, kostenintensiven Behandlungen mit unbewährtem klinischen Nutzen dringend notwendig.[41]

4.1 Patientenkollektiv

Das mediane Alter, der an dem Universitätsklinikum Düsseldorf untersuchten Patienten lag bei 71 Jahren (Bereich 50–84) und damit fünf Jahre oberhalb der Patienten, die beispielsweise am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York von Zelefsky et. al mittels 3D–CRT - Technik behandelt wurden (Bereich 52–76).[13] Die histologische Beurteilung wies am UKD eine Häufung von 43 % bei einem Gleason Score von 7 auf, die 3D–CRT - Methode zeigte jedoch in der Studie von Hui-Kuo G. SHU et. al mit 65 % einen Gleason-Score ≤6. Bei der IMRT-Behandlungsmethode detektierte sich der führende Patientenanteil jedoch auch bei einem Gleason-Score von 7 (44 %).[52] Die Gesamtbestrahlungszeit in der Strahlentherapie Düsseldorf liegt im Durchschnitt bei 40 Tagen. Ein Patient wurde nur insgesamt 16 Tage bestrahlt, ein anderer jedoch 52. Bei der Vergleichsstudie aus dem Jahre 2001 zeigte sich der Behandlungszeitraum mit einem Median von 63 Tagen, also wesentlich verlängert.[52] In einer ähnlichen Kohorte aus dem Jahre 2010 präsentierte sich bei der 3D-CRT das mediane *follow up* bei 5,9 Jahren.[53] An dem UKD wurden alle Patienten analysiert, welche seit 2006 mit der IMRT behandelt wurden. Hier lag das Bestrahlungs-*follow up* bei 31 Monaten, bei einem Mittelwert von 31,5 Monaten. Da die 3D-CRT zu den altbewährten Methoden deklariert wird, existieren hier lange Beobachtungszeiträume. In einer großen Studie aus dem Jahre 2012 lag beispielweise das mediane *follow up* bei 64 Monaten.[41] Aufgrund dieser zeitlichen Diskrepanz sollten zur Detektion von weiteren möglichen Nebenwirkungen auch in Zukunft eine regelmäßige Überprüfung und Befragung der Patienten erfolgen. So ist zu bedenken, dass Spätnebenwirkungen bei der IMRT zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfasst wurden und so möglicherweise ein besseres Nebenwirkungsprofil präsentiert wird.

4.2 Behandlungen

An der Heinrich-Heine-Universität kam es bei insgesamt neun Patienten (16,98 %), zusätzlich zu der IMRT Bestrahlung zu einer operativen Sanierung mittels einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP). Bei fünf Patienten wurde dieser Eingriff vor, bei vier nach der Strahlentherapie durchgeführt. Der mediane Zeitraum zwischen TURP und Beginn der IMRT lag bei unserem Patientenkollektiv bei 10,4 Jahren d.h. bei 124 Monaten. In einer Studie aus dem Jahre 2000 kam es zur Identifikation von 120 Patienten bei denen in der Anamnese eine operative Sanierung und im Anschluss eine 3D-CRT Bestrahlung erfolgte. Hier lag die mediane *follow-up* Zeit bei 51 Monaten. Die Inzidenz der urogenitalen Nebenwirkungen Grad III präsentierte sich hier als niedrig, jedoch konnten bei Patienten, welche während der Bestrahlung eine urogenitale Symptomatik Grad II aufwiesen, ein Zusammenhang mit einer erhöhten Stressinkontinenz detektiert werden.[54]

In dem Patientengut an dem UKD berichten drei von fünf Patienten, welche zuvor eine TURP erhalten haben, über eine akute urogenitale Nebenwirkungsthematik. Führend ist hier die Nykturie zu nennen, gefolgt von einer Dysurie und einem erhöhten Harndrang. Eine erhöhte momentane Stressinkontinenz Grad III ist im Vergleich zu der Studie nur einmal dokumentiert worden. Zudem ist zu erwähnen, dass drei der Patienten sich zusätzlich *präradiationem* einer hormonellen Therapie unterzogen haben. Dies sollte bei der Interpretation mit berücksichtigt werden. Ein Patient, welcher eine Dysurie beschrieb, klagte postoperativ über eine bulbäre Harnröhrenstriktur. Diese wurde mittels einer Sachsen - Urethromie behandelt. Langfristige urologische Folgen gab der Betroffene nicht an. In Zusammenschau mit anderen Studien wird jedoch die transurethrale Resektion der Prostata, gekoppelt mit einer zusätzlichen IMRT mit einer langfristig erhöhten urogenitalen Nebenwirkungsrate in Verbindung gebracht. Führend sind hier Inkontinenz und / oder urethrale Strikturen zu nennen.[53] Da es sich an dem UKD in diesem Fall um ein kleines Patientengut handelt, nur ein Patient über höhergradige Symptome klagt, kann diese Hypothese nur bedingt bestätigt werden. Nach der Bestrahlung wurde bei vier Patienten eine transurethrale Resektion durchgeführt, bei drei war dies mit einem kurzen Zeitabstand von ca. drei Monaten verbunden. Auch hier konnten keine neuen Symptome $\geq$ Grad 3 detektiert werden.

Bei der radikalen Prostatektomie präsentierten sich in einer Studie aus dem Jahre 2016 von Zelefsky et al. ein besserer Score bezüglich Diarrhoen, rektaler Blutungen und der

Stuhlfrequenz, bei jedoch erhöhter Rate von Harninkontinenz.[55] Dies konnte auch an den Patienten am UKD mit dualer Therapie beobachtet werden. Zwei der sechs Patienten, welche sich *prä radiationem* einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, berichten langfristig über eine Harninkontinenz Grad II, vier beschreiben sogar Inkontinenzprobleme während der Zeit der Bestrahlung. So kann ein Zusammenhang zwischen einer verstärkten Harninkontinenz bei der IMRT, verknüpft mit einer radikalen Prostatektomie bestätigt werden. Bei der radikalen Prostatektomie, gekoppelt mit der IMRT konnten im Vergleich zur 3D-CRT eine verringerte Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen dargelegt werden. In dieser populationsbezogenen Kohortenstudie aus dem Jahre 2014 von E. F. Crandley et. al zeigte sich auch hier eine erhöhte Rate von Harninkontinenz bei Patienten, welche mit einem dualen Therapieansatz (radikale Prostatektomie und IMRT) behandelt worden sind.[56] Zusammenfassend erreichen jedoch nach der Prostatektomie beide Bestrahlungsmethoden eine ähnliche Rate der Morbidität und präsentieren ähnliche Risikoprofile. In einer Studie von G.H. Goldin et. al wird sogar das klinische *Benefit* der IMRT in Frage gestellt und Bezug auf die erhöhten Kosten genommen.[57]

Ein Patient erhielt nach der IMRT am Universitätsklinikum aufgrund rezidivierender Makrohämaturien mit Blasentamponaden aufgrund radiogener Blutungen im Bereich der Prostataloge u.a. eine Zystektomie. Diese operative Sanierung sollte als eine Nebenwirkung der Strahlentherapie diskutiert werden. Das urogenitale Nebenwirkungsprofil bei diesem Patienten ist jedoch idem zu denen vor der Bestrahlung, auch eine DK-Anlage war bei dem Patienten initial bereits vorhanden. Der Zeitraum zwischen OP und Ende der Bestrahlung lag bei sieben Monaten. Bei drei anderen Patienten wurden an dem UKD zusätzliche operative Behandlungsmethoden wie die Rektumresektion oder eine Hemicolektomie durchgeführt. Hier sind Doppelneoplasien als Grund anzugeben. Da alle Patienten *prä radiationem* behandelt worden sind, kann ein strahleninduziertes Karzinom in diesen Fällen ausgeschlossen werden. Nur bei einem betroffenen Patienten konnten gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen gehäuft dokumentiert werden. Auch wenn es sich hierbei um leichtgradige Beschwerden Grad I handelt, ist ein Zusammenhang zwischen dem Nebenwirkungsprofil des Patienten und zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen wie z.B. Beckenbestrahlung mit Boost nicht alleine auf die reguläre intensitätsmodulierte Radiotherapie zurückzuführen.

Insgesamt ist daher zu erwähnen, dass das Nebenwirkungsprofil trotz statistisch signifikanter Unterschiede zwischen einer operativen Methode und einer

Bestrahlungstherapie nur geringfügig abweicht.[55] Ergänzend ist anzuführen, dass die Operationen in den Studien *präraditionem* durchgeführt worden sind. In zukünftigen Studien sollten Reevaluationen und Vergleiche bezüglich unerwünschter Folgen zwischen Untersuchungen *prä-* und *postraditionem* erfolgen und anschließend analysiert werden.

Ein weiteres Einflusskriterium auf das unterschiedliche *Outcome* der Patienten ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie. Das Prostatakarzinom zählt zu den Tumoren des älteren Mannes. Je älter die Patienten sind und je mehr Medikamente diese einnehmen, desto größer ist auch das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.[58] [59] 81,14 % der Krebserkrankten nahmen zum Zeitpunkt der Befragung eine zusätzliche medikamentöse Therapie ein. In weiteren Studien sollte eine Polypharmakotherapie unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen mit betrachtet werden.

Bezüglich der antihormonellen Therapie, erhielten 53 % der Patienten eine zusätzliche antiandrogene Therapie, von diesem Patientengut erlangten insgesamt ca. 96 % diese neoadjuvant. In einer Studie aus dem Jahre 2014 von H. Luo et al. kam es zur Überprüfung der Lebensqualität bei kombinierter Radiotherapie gekoppelt mit einer antiandrogenen Therapie. Die Patienten wurden wie an dem UKD mit einem LHRH-Analogon oder Bicalutamid behandelt. Nach ca. 60 Tagen konnte eine Verschlechterung der urogenitalen und gastrointestinalen Beschwerdesymptomatik beobachtet werden, bei jedoch insgesamt gut tolerierter Behandlung.[58, 60] In einer groß angelegten Kohortenstudie aus den USA im Jahre 2015 kam es zu Untersuchungen bezüglich einer antiandrogenen Therapie, jedoch nach initialer kurativ angesetzter Behandlung mittels Radio-/ oder aber chirurgischer Therapie. Die antiandrogene Therapie wird in diesem Zusammenhang zunehmend als *‚salvage therapy'* bei einem biochemischen Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie oder einer Radiotherapie durchgeführt. Hierbei erhielten 13 % eine antihormonelle Behandlung.[61] Dies steht in einer Diskrepanz zu der Untersuchung an dem UKD. Dort unterzog sich der Großteil der Patienten einer neoadjuvanten Therapie. Auf präklinisch basierten Modellen einer Radiotherapie zeigte sich eine bessere Krankheitskontrolle, wenn die Radiotherapie nach und nicht während einer antihormonellen Therapie durchgeführt wurde. Der niedrigste PSA-Parameter nach antiandrogener Therapie und vor Radiotherapie wird als signifikanter Prädiktor für das Überleben und die biochemische Kontrolle angesehen.[62]

Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil und einem lokal begrenztem Prostatakarzinom wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht, wenn diese zusätzlich zur perkutanen

Strahlentherapie eine (neo-)adjuvante hormonelle Therapie erhalten. Dies soll sowohl bei einer 6-monatigen neo- und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie, als auch bei einer zwei- bis drei Jahre antiandrogenen Therapie der Fall sein.[63] Bei Patienten jedoch mit mittlerem und niedrigem Risikoprofil kann eine zusätzliche antiandrogene Therapie erwägt werden, bei jedoch einem geringeren Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens. In diesen Fällen, sollte daher eine Kurzzeittherapie erfolgen. [64]

Bezüglich der Nebenwirkungsprofile zeigte sich, trotz guter Verträglichkeit, eine Verschlechterung der Lebensqualität nach einer kombinierten antihormonellen Therapie mit IMRT. Führend sind hier die Urininkontinenz und gastrotintestinale Problematiken zu nennen.[60] In einer Studie aus dem Jahre 2015 konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Akute negative Ereignisse urogenitaler Toxizität Grad I zeigten sich mit 67,7 %, gefolgt von Grad II mit 8 % der Patienten. Grad I bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen lag bei 15,7 %, wohingegen Grad II bei 0,9 % der Patienten angegeben wurde. In dieser Studie wurden im Gegensatz zu älteren Studien keinerlei gastrointestinale oder urogenitale Nebenwirkungen Grad III dokumentiert. Bezüglich der Spätnebenwirkungen lagen beispielsweise die gastrointestinalen / urogenitalen Folgen Grad I bei 24,9 % bzw. 38,5 %; mit Grad II waren 5,5 % bzw. 8,6 % der Patienten betroffen. Bei den Grad II-Nebenwirkungen waren die Hämaturie und rektale Blutabgänge führend.[65] An dem UKD konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen akuter urogenitaler Symptomatik, gekoppelter antiandrogener Therapie und einer erhöhten Nykturie- /Dysurie Rate mit 79,62 % bzw. 46,43 % dokumentiert werden. Jedoch existierten auch hier keine höhergradigen Nebenwirkungen wie Grad III oder Grad IV. Langfristig relativieren sich jedoch diese Auffälligkeiten und die Nebenwirkungsraten glichen sich weitestgehend an. Ohne eine hormonelle Therapie konnten jedoch vermehrt Harninkontinenzen beobachtet werden. Bezüglich akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen konnten hier zwischen der Monotherapie und der dualen Therapie keine relevanten Auffälligkeiten beobachtet werden. Führend war bei beiden Gruppen die Diarrhoe. Es wurden sogar geringere Nebenwirkungen bei der dualen Therapie bezüglich des Blutabganges, der Stuhlinkontinenz und der rektalen Schmerzen detektiert. Langfristig gesehen waren die Diarrhoen rückläufig. Auffällig zeigte sich jedoch, dass die Stuhlinkontinenz auf langer Sicht gesehen unter doppelter Therapie mit 32,14 % wesentlich häufiger zu beobachten war als eine isolierte IMRT Behandlung (16 %). Jedoch klagte nur ein Patient mit Grad IV über diese Symptomatik. In einer Studie von K. Sharma et al. konnte belegt werden, dass

die IMRT im Vergleich zur 3D-CRT eine signifikante Besserung der akuten und chronischen GI Beschwerden hervorruft wenn die Patienten parallel mit einer antiandrogene Therapie behandelt werden.[66] Bis auf den einen isolierten Patienten, welcher langfristig über eine Stuhlinkontinenz berichtet kann diese Hypothese bestätigt werden.

Bei einer antiandrogenen Therapie, gekoppelt mit einer 3D-CRT, konnten in einer multizentrischen Studie nur wenige Akuttoxizitäten Grad III dokumentiert werden. Dies traf auch auf den Großteil des Patientenklientels des Universitätsklinikums zu. Akut urogenital konnten in der Strahlentherapie Düsseldorf, sowie in der Untersuchung von O. Matzinger et al. keine beobachtet werden. In dieser randomisierten Studie klagten 0,7 % über Diarrhoen und 0,1 % über rektale Blutabgänge Grad III. Bezüglich einer urogenitalen Symptomatik klagten 1,7 % aller Patienten über eine Dysurie, 4,6 % beschrieben eine erhöhte Urinfrequenz und 0,2 % gaben eine Urininkontinenz an. Grad IV konnte hier nicht eruiert werden.[67] Bei den chronischen Toxizitäten zeigen sich bis auf einige wenige Ausnahmen mit Urethralstenosierungen und einem Fall von Urininkontinenz keine Grad IV Nebenwirkungen. Urogenitale Grad III Nebenwirkungen konnten nur in 2 % der Fälle dokumentiert werden.[68] Auch eine Metaanalyse aus dem Jahre 2016 belegt, dass eine antiandrogene Therapie keinen Einfluss auf das Auftreten von chronischen gastrointestinalen und urogenitalen NW hat.[69] Dies kann nach Durchsicht bezüglich akuter urogenitaler Beschwerden wie Dysurie und Nykturie nur bedingt bestätigt werden. Jedoch handelte es sich hier, wie schon oben beschrieben, um keine schwerwiegende Nebenwirkungen.

Der gewebespezifische PSA-Wert ist, außer bei einem PSA-negativen Tumorrezidiv, wie bei einem *PSA-Relapse* als auch bei einem Progress des Prostatakarzinom nachweisbar. Die Differentialdiagnostik bezüglich eines lokalen oder systemischen Rezidives zeigt sich schwierig und wird in der Literatur nicht eindeutig dargestellt. Im Falle eines postoperativen Anstiegs des PSA Wertes von > 0,4 ng/ml kann dies häufig auf ein Wiederauftreten des Tumors hindeuten. Die Verfolgung des PSA Wertes nach einer Operation wird hierbei als hilfreich angesehen.[70] Nach primärer Bestrahlung können die ASTRO- oder besser die Phoenix-Kriterien Hinweise auf ein biochemisches Rezidiv (BCR) geben. In diesem Fall spricht man demnach von einem BCR (Synonym: PSA-*Relapse*), wenn der PSA–Wert um 2 ng/ml über den tiefsten Wert nach Bestrahlung (Nadir) liegt. Vor Erreichen des Nadirs, kann es innerhalb der ersten 18 Monate zu einem

passageren Anstieg des Gewebehormons kommen, welche als PSA–Bounce tituliert wird.[71 72 73]

Anspielend auf die Rolle des PSA-Wertes wurden die Patienten an dem UKD als PSA frei deklariert, welche keinen Anstieg über 0,02 ng/ml aufwiesen. Dies waren nach 40 Monaten 25 % der Patienten. Vergleicht man dies beispielsweise mit einer Studie aus dem Jahre 2015 von T. Mizowaki et. al verläuft sich das PSA freie Überleben nach acht Jahren auf 53,2 %. So könnte man initial vermuten, dass das Outcome bei dem Patientenkollektiv aus Düsseldorf sich als wesentlich schlechter darstellt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in den meisten Studien ein PSA-Wert > 4 ng/ml als relevant angesehen wird. Dies konnte jedoch postinterventionell an dem UKD nur bei zwei Patienten dokumentiert werden.[74] Höhere Dosen an Radiotherapie sollen jedoch einen Einfluss auf die PSA Kontrolle haben. [75] Da bei neun Patienten jedoch nach Bestrahlungsende keine exakten PSA-Werte eruiert werden konnten, der Nachbeobachtungszeitraum auf ca. 62 Monate limitiert ist und ein mögliches PSA–Bounce Phänomen nicht vollends ausgeschlossen werden kann, sollten auch hier in der Zukunft weitere Studien gemäß Outcome und PSA freies Überleben durchgeführt werden. Zudem sollte die Beurteilung eines PSA – Anstieges stets im Hinblick auf eine primäre oder adjuvante operative Therapie erfolgen. Da lediglich sechs Patienten sich einer zusätzlichen operativen Therapie unterzogen haben, sollte auch hier ein größeres Patientenkollektiv erfasst und interpretiert werden.

4.3 Radiatio

Die Gesamtbestrahlungsdosis richtet sich nach der Tumorklassifikation und nach individuellen Cofaktoren. Bei den meisten Patienten lag die Zieldosis bei 78 Gy, was auch bei 66,04 % (35 Patienten) an dem UKD eingehalten wurde. Die Zieldosis von 78 Gy wurde jedoch bei keinem Patienten überschritten. Nur bei einem Patienten ist ein Zusammenhang zwischen Bestrahlung, nicht Erreichens des Zielwertes und möglichen Beschwerden zu diskutieren. Hier wurde aufgrund einer erhöhten Rektumbelastung, gekoppelt mit verstärkten gastrointestinalen Nebenwirkungen, von einer Zieldosis von 78 Gy abgesehen. In diesem Falle klagte der Patient über Diarrhoen, Obstipation und abdominelle Beschwerden, obwohl die Grenzwerte der Bestrahlung eingehalten worden sind. Andere ärztliche Eingriffe erhielt der Patient nicht.

Bezüglich der Überschreitung von Grenzwerten wurden 47 von 53 Patienten (88,68 %) ordnungsgemäß bestrahlt. Bei fünf Patienten kam es bei der Rektumbestrahlung zu einer

isolierten Überschreitung des Grenzwertes. Vier davon erhielten zusätzliche Beckenbestrahlungen, bei einem anderen Betroffenen konnten ossäre Metastasen detektiert werden und es kam zu einer Änderung des therapeutischen Konzeptes. Nur bei einem Patienten konnte eine geringfügige Rektum-/ Blasenüberschreitung beobachtet werden. Dieser erhielt *präraditionem* eine radikale Prostatektomie.

Zusammenfassend ist bezüglich der Einhaltung der Grenzwerte und der Gesamtbestrahlungsdosis an dem UKD ein sehr gutes Ergebnis zu beobachten. Bei keinem Patienten, der regulär bestrahlt worden ist, konnten Überschreitungen dokumentiert werden.

4.4 Nebenwirkungen

Im folgenden Abschnitt werden die beiden Nebenwirkungsprofile der IMRT an dem UKD und der 3D-CRT miteinander betrachtet. Die Daten für die 3D-CRT sind aus der Literatur entnommen und wurden nicht eigenhändig erhoben. Hierbei kam es zur Differenzierung zwischen urogenitalen, gastrointestinalen und sonstigen Nebenwirkungen. Im Vergleich mit der internationalen Literatur wurden Studien bevorzugt angegeben, welche u.a. ein ähnliches Patientenkollektiv oder Tumorstaging aufwiesen. Zudem wurden führende Studien herangezogen, welche relativ aktuell sind, einige jedoch mit ähnlichem Zeitrahmen. Dies hat den Hintergrund, dass so Daten ggf. besser miteinander verglichen werden können. Nebenwirkungen oder Besonderheiten wurden nur dann in die Berechnung mit einbezogen, wenn sich eine neue Entwicklung dargestellt hat. Beispielsweise wurde ein Patient nicht mit in die Bewertung eingeschlossen, wenn er vor der Bestrahlung und auch nach Beendigung der Therapie einen liegenden Dauerkatheter aufwies. Vorerkrankungen, welche Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf haben könnten, sind in der aktuellen Literatur kaum zu finden, ebenso wie zusätzliche (operative) Therapien.

Bezüglich unspezifischer Nebenwirkungen berichteten 15 % der Patienten über eine unklare Übelkeit während der Bestrahlung; Erbrechen wurde in der akuten Phase nur von einem Patienten beklagt. Kein Betroffener klagte jedoch langfristig über eine dieser beiden Probleme, welche somit in der IMRT beim Prostatakarzinom keinen Stellenwert hat.

4.4.1 Urogenitale Nebenwirkungen

In einen der ersten randomisierten Studien von Viani, G.A. et al. aus dem Jahre 2016, bei der beide Techniken verglichen wurden, klagten in der 3D-CRT Gruppe 27 % über akute urogenitale Nebenwirkungen ≥ Grad II. Mit 26,41 % lag der Anteil an Betroffenen an dem UKD fast genauso hoch. Führend beschrieben die Patienten eine Dysurie und eine erhöhte Miktionsfrequenz. Bezüglich der chronischen urogenitalen Beschwerden konnten an dem Universitätsklinikum Düsseldorf 28,3 %, also fast doppelt so viele wie in der Studie von Viani, G.A. et al. mit 12,3 %, detektiert werden. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Grad III oder IV konnten in der Studie bei vier Fällen beobachtet werden.[76] Die akute urogenitale Toxizität Grad II liegt auch in der Veröffentlichung aus dem Jahre 2010 bei 24 %. Die chronischen Folgen sind bei Grad II mit 16 % angesetzt.[77]

F. Tramacere et al. schloss im Mai 2015 97 Patienten in eine Studie ein, welche bei einem lokalisierten Prostatakarzinom mittels 3D–CRT eine Hypofraktion von 62 Gy erhielten. Trotz deutlicher Dosisreduktion klagten akut 24 % und langfristig 8 % über eine urogenitale Symptomatik.[78]

Auf den ersten Blick erscheint das urologische Nebenwirkungsprofil bezüglich der IMRT stärker ausgeprägt zu sein, als bei der 3D-CRT. Jedoch ist zu bedenken, dass es sich in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Vergleich zur Studie um eine geringere Anzahl von Studienteilnehmer handelt, zusätzliche operative Eingriffe getätigt wurden, die Techniken sich in den letzten Jahren weiter optimiert haben und die Bestrahlung mit 78 Gy höher angesetzt war (Studie 70 Gy). Zudem berichtete an dem UKD nur ein Patient über eine akute urogenitale Symptomatik Grad III. Die dabei beschriebene Harninkontinenz war bereits vor der Radiatio vorhanden. Grad IV Nebenwirkungen wurden nicht angegeben. Dies trifft auch auf einen langfristigen Verlauf der urogenitalen Symptomatik zu, wo keine Grad IV Folgen eruiert werden konnten. Lediglich eine Nykturie Grad III eines Patienten ist im Zusammenhang mit der Strahlentherapie zu bringen. Bei einer beschriebenen Harninkontinenz Grad III bei zwei Patienten sind die Nebenwirkungen auf zusätzliche operative Methoden (Zystektomie, TURP) zurückzuführen. In einer älteren Studie aus dem Jahre 2010 von Odrazka et al. zeigte sich mit 15,8 % ein erhöhter Anteil mit urogenitalen Spätnebenwirkungen Grad III bei der 3D-CRT.[53] In der Literatur aus dem Jahre 2015 präsentierten sich jedoch ähnliche Parameter wie an dem Universitätsklinikum Düsseldorf. Akut beschrieben 30,1 % der mit

3D-CRT behandelten Patienten eine urogenitale Symptomatik, langfristig waren 26,3 % betroffen.[16]

Im Juni 2016 kam es zur Interpretation von Ergebnissen zweier prospektiver Kohortenstudien. Wortel et al. konnte darlegen, dass bei der 3D-CRT langfristige urogenitale NW ≥ Grad II in 36,4 % der Fälle nach fünf Jahren vorlagen. Grad III wurde sogar bei 16,1 % der Patienten beobachtet. Führend klagten Patienten über die Nykturie, gefolgt von der Dysurie und der Harninkontinenz. Auch wenn das Bestrahlungs-*follow up* in unserer Studie bei 31 und nicht wie von Wortel dokumentiert bei 60 Monaten lag, beschrieben lediglich drei Patienten eine Symptomatik und zeigten somit ein geringeres Nebenwirkungsprofil. Erwähnenswert ist zudem, dass Patienten in der *low-risk* Gruppe der konformalen Radiotherapie zugeordnet worden sind und die Patienten mit einem intermediärem Risikoprofil der intensitätsmodulierten Gruppe. Hinweise auf mögliche Voroperationen, wie z.B. einer radikalen Prostatektomie, werden jedoch auch hier nicht bei der Interpretation berücksichtigt. In der Studie selber konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich urogenitaler Toxizität ≥ Grad II beobachtet werden, obwohl die Strahlentherapiedosis erheblich reduziert wurde.[19]

In einer Studie aus dem Jahre 2014 präsentierten sich bei beiden Methoden keine signifikanten Unterschiede zwischen urogenitalen Spätnebenwirkungen. Geringere Inzidenzen von akuten Problematiken konnten jedoch mit der Verwendung der IMRT assoziiert werden.[79]

V. Stankovic et al. fokussierte sich im Mai 2016 auf urogenitale Symptome bei der konformalen Radiotherapie und zog zusätzlich einen Zusammenhang zwischen urogenitaler Toxizität und externen Einflussfaktoren. Auch hier wurden ähnliche Raten dokumentiert. Die gesamte Rate an akuter urogenitaler Toxizität ≥ Grad II lag bei 26,5 %, Grad III beschrieben 7,4 %, Grad IV wurde nicht beobachtet. Nebenbefundlich wurden u.a. Operationen am Abdomen oder am Becken, Diuretikaabusus sowie Nikotinabusus in Korrelation mit akuter urogenitaler Symptomatik in Verbindung gebracht.[80] In einer Studie von P. Ghadja et al. kam es zur Fokussierung von urogenitaler Toxizität und der Bestrahlungsdosis mittels IMRT von Harnblase und Urethra. Hier wurde der Verdacht gestreut, dass eine Dosisminimierung im Bereich der *Trigonum vesicae* mit einer Reduktion der Nebenwirkungen einhergehen könnte. Diese Dosisanpassung ist bei der 3D–CRT nur erschwert möglich, erklärt somit auch das schlechtere Abschneiden bezüglich urogenitaler Symptome und sollte ggf. bei neuen IMRT-Planungen berücksichtigt

werden.[81] Auf diese Einflussfaktoren könnte man in zukünftigen Dissertationen intensiver eingehen.

4.4.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

In dem *Departement of Radiation Oncology* in Sao Paulo, Brazil, offenbarte sich bei der 3D-CRT ein schlechteres Nebenwirkungsprofil bei akuten und chronischen gastrointestinalen Beschwerden im Vergleich zu dem Patientengut, welches in der Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum Düsseldorfs therapiert wurde. Akute gastrointestinale Beschwerden in der 3D-CRT ≥ Grad II konnten 2016 bei 24 % der Patienten erfasst werden, 21,7 % klagten hierbei langfristig über Probleme.[76] Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studien von M. Dolezel et al.. Hier lag das 5–Jahres-Risiko einer Gastrointestinaltoxizität ≥ Grad II bei 19,4 %, eine akute Symptomatik betrug sogar 30,1 %.[16]

In der IMRT an dem UKD konnten jedoch deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Vier Patienten, d.h. 7,55 % beschrieben während der Therapie gastrointestinale Probleme, chronisch lag die Rate bei 13,24 % .[76] Grad III oder IV konnten während der Strahlentherapie nicht dokumentiert werden. Die häufigste Nebenwirkung war jedoch in beiden Gruppen die Diarrhoe. Bezüglich der langfristigen gastrointestinalen Nebenwirkungen konnten auch keine Grad IV Auffälligkeiten dokumentiert werden. 23 % der untersuchten Patienten berichteten über ein erschwertes Stuhlkontinenzverhalten. Zwei Patienten (4 %) klagten jedoch über eine Stuhlinkontinenz Grad III. Da ein Patient aufgrund ossärer Metastasen nur eine Bestrahlung von 20 Gy erhalten hat, sowie der zweite Patient nach einer Zystoprostatvesikulektomie mit Ileumconduit auch eine andere Genese für die Stuhlinkontinenz vorweist, sind diese Angaben kritisch zu hinterfragen. In der *University Medical Center Groningen* klagten 7,8 %, welche mittels externer Strahlentherapie behandelt wurden und insgesamt 78 Gy erhielten, über ein eingeschränktes Stuhlverhalten.[82] In einer neuen Metaanalyse von Zaorsky, N. G. et al aus dem Jahre 2016 konnten IMRT Patienten mit einer geringeren Spätnebenwirkungsrate in Beziehung gebracht werden und dies trotz erhöhter Dosis.[83] Auch in einer prospektiven Kohortenstudie von Wortel, R. C. et al. konnte diese Entwicklung bestätigt werden. 37,6 % der Patienten, welche mittels der konservativen Methode behandelt wurden, beschrieben nach fünf Jahren Beobachtungszeitraum eine gastrointestinale Nebenwirkung, welche höher als Grad II angesetzt war. Die Inzidenz von allen gastrointestinalen Endpunkten lag,

exklusive von Diarrhoen, in dieser Studie niedriger bei der IMRT.[19] Auch in einer weiteren Studie von Michalski et al. konnte wiederholt ein Zusammenhang zwischen der intensitätsmodulierenden Radiotherapie und einer signifikanten Reduktion von späten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert werden. Patienten, welche mit der neueren Methode therapiert worden sind, hatten eine 22 %ige kumulative Inzidenz innerhalb von drei Jahren eine Symptomatik zu entwickeln. Im Vergleich lag die IMRT hier bei 15,1 %. Dies lag wie schon zuvor beschrieben an dem UKD nach 31 Monaten bei 13,24 % und liegt demnach auch niedriger, als wie in der Studie postuliert.[79]
Bezüglich des Nebenwirkungsprofils liegt das 5-Jahres-Risiko bei der konventionellen Bestrahlungstechnik einer urogenitalen Toxizität Grad II-IV bei 27,2 % (74 Gy).[16] Zudem konnten in vielen Studien vermehrte gastrointestinale Nebenwirkungen dokumentiert werden. Beispielsweise lag in der Studie von M. Dolezel et al. aus dem Jahre 2014 bei der 3D-CRT bei einer Dosis von 74 Gray (Gy) der prozentuale Anteil der gastrointestinalen Toxizität Grad II-IV bei 42,1 %. [16] In einer Studie aus dem Jahre 2010 konnte nach 45 Monaten bei 11,2 % der Patienten ein PSA–Anstieg beobachtet werden. Die gesamte Progressionsrate lag bei Patienten, welche mit dem 3D-CRT System behandelt wurde, bei 25 %.[77] Hier sollte der Ansatzpunkt für eine Optimierung des Nebenwirkungsprofils gesetzt werden.

In der Strahlentherapie in Düsseldorf beschrieben initial drei Patienten, im Verlauf elf Betroffene rektale Blutungen. Bei der konventionellen Technik klagten ca. 10 % über rektale Blutungen. Mit Hilfe der IMRT konnte dieser Wert jedoch langfristig aufgrund präziser Dosiseskalation noch auf einige wenige prozentuale Punkte gesenkt werden.[84] Auch bei einer Hypofraktion der Bestrahlungsdosis auf 62 Gy können bei der 3D–CRT akut mit 15 % mehr gastrointestinale NW beobachtet werden, langfristig sei die Rate jedoch mit 11 % relativ idem zur IMRT.[78]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass an dem UKD im Vergleich zu einigen aktuellen Studien initial der Verdacht besteht, dass vermehrt oder identisch viele Patienten bei der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT über eine akute bzw. langfristige urogenitale Symptomatik klagen. Bei genauer Durchsicht der Ergebnisse und unter Berücksichtigung von zusätzlichen operativen Prozessen kann jedoch nur ein Patient langfristig mit einer Nykturie Grad III im Zusammenhang mit der Strahlentherapie gebracht werden. Somit

offenbart sich bei isoliert strahlentherapeutisch behandelten Patienten mittels IMRT ein besseres urogenitales Nebenwirkungsprofil als bei der 3D-CRT.
Gastrointestinal zeigte sich ein vermindertes Auftreten von akuten / chronischen Nebenwirkungen Grad II-IV und in Relation zu aktuellen Studien stets eine verminderte Symptomatik bei der intensitätsmodulierenden Variante.
In Zukunft soll die IMRT durch die *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) ergänzt werden um die Bestrahlungszeit um 5 Minuten pro Fraktion zu reduzieren und somit auch Kosten einzusparen.[85] Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der IMRT, bei der die Risikoorgane eine noch geringere Strahlendosierung erhalten, die Dosis im Tumor jedoch optimiert werden soll. Durch diese kontinuierliche Bestrahlung, kommt es zu einer besseren Verträglichkeit und zu einer geringeren Bestrahlungsdauer. [86]
Diese Daten sollten im Verlauf weiter verfolgt, ein größeres Patientenkollektiv eruiert und im Anschluss erneut ein Bezug hergestellt werden. Zudem sollte diskutiert werden, ob eine Hypofraktion mit einem klinischen Benefit in Verbindung gebracht werden kann.
Bezüglich der IMRT zeigen sich jedoch auch Nachteile. Im Vergleich zur 3D-CRT werden größere Volumina gesundes Gewebe mit niedrigen Strahlentherapiedosierungen bestrahlt, welches in dem Verdacht steht sekundäre Malignome zu verursachen. Hierfür wären jedoch mehr validere Daten notwendig welche die klinische Relevanz darlegen. Zukünftig sollten zudem kombinierte Therapien in Studien erwähnt werden. Beispielsweise sind in einigen Studien bei Strahlentherapien in Kombination mit einer radikalen Prostatektomie gehäuft chronische urogenitale Nebenwirkungen zu detektieren.[69] [53] Dies würde den Interpretationsspielraum von zukünftigen Ergebnissen wesentlich verändern.
Aufgrund einer steigenden Anzahl von älteren Patienten, gekoppelt mit einem verlängerten Überleben, sollte zudem intensiver auf die Lebensqualität der Patienten eingegangen werden.[84]
Insgesamt kann man abschließend die IMRT jedoch nicht nur aufgrund der besseren formalen Ergebnisse, sondern auch aufgrund einer besseren Lebensqualität als bessere Wahl für die Behandlung des Prostatakarzinoms ansehen.

4.5 Therapiezufriedenheit

Neben den rein klinischen Daten wurde den Patienten einmalig eine persönliche Frage gestellt. Hier berichtete ein Großteil der Patienten (72 %), dass sie wieder die gleiche Therapie gewählt hätten, wenn sie erneut vor der Option stehen würden. Lediglich zwei

Patienten möchten sich aufgrund der Nebenwirkungen nicht einer erneuten IMRT unterziehen. Ein Patient würde eine andere Therapieoption auswählen.
Diese Informationen geben keine Hinweise auf den Wert der Therapiemethoden, können jedoch einen kleinen Eindruck aus der Sicht des Patienten vermitteln.
Eine strukturierte, gute Informationsvermittlung und Aufklärung des Patienten, kann dazu beitragen, dass Symptome eher erkannt und schneller behandelt werden. Durch eine optimierte Symptom–Management–Strategie könnte eine verbesserte Lebensqualität und in Konsequenz eine verstärkte Therapiezufriedenheit erreicht werden.[87] Diese positive Korrelation sollte in Zukunft mit in die Verbesserung des Therapiekonzeptes integriert werden.

5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vergleich des Behandlungsvolumens mit konventioneller 3D - Technik und Intensitätsmodulation; M. Wannenmacher et al. 2006 Kapitel 14, p. 285, Figure 14.1. (*With permission of Springer*) 5

Abb. 2: Linearbeschleuniger der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf 10

Abb. 3: Beispiel Prostatakarzinom (intermediäres Risiko): IMRT Bestrahlungsplan mit Konturierung der Zielvolumina Universitätsklinikum Düsseldorf 12

Abb. 4: Beispiel Dosis-Volumen Histogramm Universitätsklinikum Düsseldorf 15

Abb. 5 Alter bei Erstdiagnose a) Säulendiagramm, b) Boxplot 18

Abb. 6: Alter bei Bestrahlungsbeginn a) Säulendiagramm, b) Boxplot 20

Abb. 7: Urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie während der Behandlung 28

Abb. 8: Chronische urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie 28

Abb. 9: Akute urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Nykturie, Dysurie, Miktionsfrequenz) 29

Abb. 10: Chronische urogenitale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Nykturie, Harninkontinenz, Miktionsfrequenz) 29

Abb. 11: Gastrointestinale Nebenwirkungen während Behandlung mit/ohne antiandrogener Therapie 30

Abb. 12: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie (Blutabgang, Stuhlinkontinenz) 31

Abb. 13: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen mit/ohne antiandrogener Therapie 31

Abb. 14: PSA-freies Überleben mit/ohne antiandrogener Therapie 33

Abb. 15: Gesamtbestrahlungszeit und Anzahl der Bestrahlungstage, Boxplot 35

Abb. 16: Gesamtdosis Referenzpunkt a) Säulendiagramm, b) Boxplot 36

Abb. 17: Bestrahlungswerte von Rektum und Blase, Boxplot in % 39

Abb. 18: Nykturie und Miktionsfrequenz akut/chronisch, Säulendiagramm 41

Abb. 19: Dysurie und Nykturie akut/chronisch, Liniendiagramm 42

Abb. 20: Miktionsfrequenz und Harninkontinenz, akut und chronisch, Liniendiagramm 43

Abb. 21: Diarrhoe und Obstipation, akut und chronisch, Säulendiagramm 46

Abb. 22: Stuhlinkontinenz und Blutabgang, akut und chronisch, Säulendiagramm ... 46

Abb. 23: Stuhlinkontinenz und Blutabgang, akut und chronisch, Liniendiagramm 47

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzwerte bei der IMRT Rektum und Blase UKD Düsseldorf 15
Tabelle 2: Verteilung Gleason-Score 22
Tabelle 3: Häufigkeit und Methode der Behandlung 23
Tabelle 4: Häufigkeit der Therapie prä bzw post radiationem 24
Tabelle 5: Übersicht der Medikamente (nach Behandlung) 24
Tabelle 6: Zeitpunkt Hormontherapie 25
Tabelle 7: Patientenanzahl ohne PSA-Erhöhung 33
Tabelle 8: Bestrahlungswerte von Rektum und Blase 38
Tabelle 9: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen in absoluter Anzahl und Prozent 39
Tabelle 10: Übelkeit und Erbrechen, akut und chronisch 40
Tabelle 11: Akute urogenitale Nebenwirkungen 41
Tabelle 12: Chronische urogenitale Nebenwirkungen, Übersicht 43
Tabelle 13: Akute gastrointestinale Nebenwirkungen, Übersicht 44
Tabelle 14: Chronische Gastrointestinale Nebenwirkungen, Übersicht 45

7 Literaturverzeichnis

1. Institut, G.e.v.m.d.R.-K.-. *Krebs in Deutschland 2007/08*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2012, 8.Ausgabe. p. 80-83.
2. Robert Koch Institut, Z.f.K., *Krebs in Deutschland 2011/2012.* 10.Auge, 2015, 2015: p. 18-19, 94 ff.
3. Urologie, D.G.f., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatacarcinoms.* Deutsche Gesellschaft für Urologie, Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011: p. 18-20.
4. Manski,D.m.D.,*Urologielehrbuch*,in http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom.html *(Stand: 10.04.2014)*. 2012.
5. Donhuijsen, K., *Histologisches Malignitätsgrading.* Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 39, 25.September 1998 (53), A-2391- 2393, 1998.
6. H.Huland, *Therapieoption für das frühe Prostatakarzinom.* Deutsche Ärzteblatt, 18.August 2000. Jg. 97 Heft 33 A2163-A2168.
7. J.Arends,U.B.e.a.*Tumorklassifikation*. http://www.onkologie2016.de/arbeitshilfen/tumorklassifikation.htm 21.Juli 2016.
8. Vera Gumpp, D.H.H., *Klinisches Krebsregister,*, K.S. Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer CCCF, Editor. 2010.
9. Schlomm, T., Sauter, Guido, *Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016.* Deutsche Ärzteblatt, 2016. Dtsch Arztebl 2016; 113(33-34): [14]; DOI: 10.3238/PersUro.2016.08.22.03.
10. *Prostatakrebs-Leitlinien der European Association of Urology.* Stand 2014. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ - 4.
11. *Klassifikation des Krankheitsstadiums.* Deutsche Krebsgesellschaft, 09/214. https://http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/klassifikation-des-krankheitsstadiums.html.
12. Purdy, J.A. and W.B. Harms, *Quality assurance for 3D conformal radiation therapy.* Strahlenther Onkol, 1998. 174 Suppl 2: p. 2-7.
13. Zelefsky, M.J., et al., *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer.* Radiother Oncol, 2000. 55(3): p. 241-9.
14. Düsseldorf, K.u.P.d.R.u.S.d.H.-H.-U., *SOP Arztbriefkonzept (Stand: 28.02.2006)*. 2006.
15. Michael Wannenmacher, J.D., Frederik Wenz, *Strahlentherapie.* 2006: p. 291 ff.
16. Dolezel, M., et al., *Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer.* Strahlenther Onkol, 2015. 191(4): p. 338-46.
17. Roach, M., et al., *Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47(3): p. 609-15.
18. Zelefsky, M.J., Z. Fuks, and S.A. Leibel, *Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer.* Semin Radiat Oncol, 2002. 12(3): p. 229-37.
19. Wortel, R.C., et al., *Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95(2): p. 680-9.
20. Urologie, D.G.f., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatacarcinoms* 2009.
21. R. Hautmann, H., *Urologie 3. Auflage*.
22. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease.* Eur Urol, 2011. 59(1): p. 61-71.

23. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update.* J Urol, 2007. 177(6): p. 2106-31.
24. (DGU), D.G.f.U., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* 2009: p. 112.
25. Swindle, P., et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens.* J Urol, 2005. 174(3): p. 903-7.
26. Dr. Frank Schiefelbein, D.G.S.n., *Neues aus der Urologie: Prostatakarzinom.* Bayerisches Ärzteblatt, 1-2/2009: p. 8-9.
27. Onkologie, L., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* Oktober 2014. 2. Aktualisierung. Langversion 3.1.: p. 90, 95-97, 122-123.
28. Weißbach Lothar, A.J.E.e.a., *Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom?* Deutsches Ärzteblatt 2005, 102(48): A-3314 / B-2802 / C-2620, 2009: p. 48.
29. Leland W.K., C.P., William B. et.al *Prostate Cancer; Biology, Genetics, and the new therapeutics*, in *second edition; contemporary cancer research*. 2007. p. Capture 6, Page 104 ff.
30. G.H., Th. Kuhnt, Universitätsklinikum Rostock AöR, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie *Strahlenbiologie Grundlagen Teil 1*. 2010. Folie 31.
31. al., L.D.e., *Handbuch der Medizinischen Radiologie Teil 1*. Vol. Springer Verlag. 1972. 43.
32. Dearnaley, D.P., et al., *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.* Lancet, 1999. 353(9149): p. 267-72.
33. al., M.S.e., *Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, Jg. 101, Heft 40, 01.Oktober 2004.
34. Strahlenschutz, B.f. *Brachytherapie IONISIERENDE STRAHLUNG Umweltradioaktivität - Medizin - Beruflicher Strahlenschutz - Nuklear-spezifische Gefahrenabwehr*. 2015 [cited 03.09.2015.
35. *Prostatakarzinom – KBV: Entscheidung zur Brachytherapie ist überfällig.* Dtsch Arztebl 2009; 106(24): A-1220 / B-1044 / C-1016, 2009.
36. Bundesvereinigung, E.H.T.A.d.B.r.u.d.K.r., *Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.* 29.10.2005.
37. Michael Wannenmacher, J.D., Frederik Wenz, *Strahlentherapie.* 2006: p. 285 ff.
38. Grimm, M. and F. Wenz, *[Localized prostate cancer : Radiotherapeutic concepts].* Urologe A, 2016. 55(3): p. 326-32.
39. Michael Wannenmacher, J.D., Frederik Wenz, *Strahlentherapie.* 2006: p. 286, 289, 295-296.
40. Thilmann Christoph, U.O., Peter Huber, *Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung – neue Perspektiven für die Tumortherapie.* Deutsches Ärzteblatt 2006. Dtsch Arztebl 2006; 103(48): A 3268–73.
41. Sheets, N.C., et al., *Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer.* JAMA, 2012. 307(15): p. 1611-20.
42. Düsseldorf, K.u.P.d.R.u.S.d.H.-H.-U.H., *Prostatakarzinom SOP.* 03/2013.
43. Düsseldorf, K.u.P.d.R.u.S.d.H.-H.-U., *Merkblatt für Patienten mit Prostatakarzinom - Vorbereitung für die Bestrahlung*.
44. Fielding, A.L., P.M. Evans, and C.H. Clark, *Verification of patient position and delivery of IMRT by electronic portal imaging.* Radiother Oncol, 2004. 73(3): p. 339-47.
45. M.H.S.e., *LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie.* Deutsche Ärzteblatt, 2000. Dtsch Arztebl 2000; 97(37): A-2395 / B-2045 / C-1918.

46. Kübrich, D.M. *NEBENWIRKUNGEN LENT-SOMA (LENT = Late Effects Normal Tissue)*. 2016 21.Dezember 2016.
47. M.Heinrich, S.e.a., *Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie CTC.* Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 8, 26. Februar 1999 (49), 1999.
48. Michael Wannenmacher, J.D., Frederik Wenz, *Strahlentherapie*. 2006.
49. *Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Strahlenschutz- verordnung - StrlSchV).* 26. Mai 2011, geändert am 11. Juli 2014: p. 30.
50. M.Heinrich, S.e.a., *Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie.* Dtsch Arztebl 1999; 96(8): A-489 / B-433 / C-397, 1999.
51. U.S. Department of Health and Human services, N.I.o.H., National Cancer Institute, *common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0.* 28.05.2009.
52. Shu, H.K., et al., *Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* Urology, 2001. 57(1): p. 102-7.
53. Odrazka, K., et al., *Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia.* Int J Urol, 2010. 17(9): p. 784-90.
54. Sandhu, A.S., et al., *Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48(3): p. 643-7.
55. Zelefsky, M.J., et al., *Longitudinal assessment of quality of life after surgery, conformal brachytherapy, and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer.* Radiother Oncol, 2016. 118(1): p. 85-91.
56. Crandley, E.F., et al., *Treatment-related complications of radiation therapy after radical prostatectomy: comparative effectiveness of intensity-modulated versus conformal radiation therapy.* Cancer Med, 2014. 3(2): p. 397-405.
57. Goldin, G.H., et al., *Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy.* JAMA Intern Med, 2013. 173(12): p. 1136-43.
58. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.* N Engl J Med, 2011. 365(21): p. 2002-12.
59. Siegmund-Schultze, N., *Polypharmakotherapie im Alter: Weniger Medikamente sind oft mehr.* Dtsch Arztebl 2012; 109(9): A-418 / B-360 / C-356.
60. Luo, H.C., et al., *Long-term quality of life outcomes in patients with locally advanced prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation.* Med Oncol, 2014. 31(6): p. 991.
61. Fu, A.Z., et al., *Use of androgen deprivation therapy as salvage treatment after primary therapy for clinically localized prostate cancer.* World J Urol, 2016.
62. Zilli, T., et al., *Prognostic value of biochemical response to neoadjuvant androgen deprivation before external beam radiotherapy for prostate cancer: A systematic review of the literature.* Cancer Treat Rev, 2016. 46: p. 35-41.
63. Onkologie, L., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* Okotber 2014. 2. Aktualisierung: p. 102; 105-106.
64. Onkologie, L., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* Oktober 2014: p. 149-151.
65. Kobayashi, M., et al., *Therapeutic outcomes of neoadjuvant and concurrent androgen-deprivation therapy and intensity-modulated radiation therapy with gold marker implantation for intermediate-risk and high-risk prostate cancer.* Int J Urol, 2015. 22(5): p. 477-82.

66. Sharma, N.K., et al., *Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in patients treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80(2): p. 437-44.
67. Matzinger, O., et al., *Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991.* Eur J Cancer, 2009. 45(16): p. 2825-34.
68. Zapatero, A., et al., *High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2015. 16(3): p. 320-7.
69. Yu, T., et al., *The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures.* PLoS One, 2016. 11(5): p. e0154499.
70. P, F., *PSA Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.* Journal für Urologie und Urogynäkologie 2006,13 (Sonderheft 4) (Ausgabe für Österreich), 21-23, 2006.
71. Börgermann, C.R., Herbert *Früherkennung des Prostatakarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt 40(a), aktualisiert: 24.04.2009.
72. V. Rohde, A.K., J. Wasem, P. Aidelsburger (2007) *Prostataerkrankungen.* Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2007: p. Heft 36, S. 12-13.
73. Rauchenwald M., S.F., Leitha T., *Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom.* Journal für Urologie und Urogynäkologie 2010,17 (Sonderheft 2) (Ausgabe für Österreich), 6-11, 2010.
74. Mizowaki, T., et al., *Long-term outcomes of intensity-modulated radiation therapy combined with neoadjuvant androgen deprivation therapy under an early salvage policy for patients with T3-T4N0M0 prostate cancer.* Int J Clin Oncol, 2016. 21(1): p. 148-55.
75. Dal Pra, A. and L. Souhami, *Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective.* Phys Med, 2016. 32(3): p. 438-45.
76. Viani, G.A., et al., *Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial.* Cancer, 2016. 122(13): p. 2004-11.
77. Di Staso, M., et al., *Late morbidity and oncological outcome after radical hypofractionated radiotherapy in men with prostate cancer.* BJU Int, 2010. 106(10): p. 1458-62.
78. Tramacere, F., et al., *Hypofractionated Dose Escalated 3D Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Outcomes from a Mono-Institutional Phase II Study.* Anticancer Res, 2015. 35(5): p. 3049-54.
79. Michalski, J.M., 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. 87(5): p. 932-8.
80. Stankovic, V., et al., *Acute and Late Genitourinary Toxicity after 72 Gy of Conventionally Fractionated Conformal Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: Impact of Individual and Clinical Parameters.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016.
81. Ghadjar, P., et al., *Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88(2): p. 339-44.
82. Schaake, W., et al., *Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients.* Radiother Oncol, 2016. 119(3): p. 381-7.
83. Zaorsky, N.G., et al., *Impact of Radiation Therapy Dose Escalation on Prostate Cancer Outcomes and Toxicities.* Am J Clin Oncol, 2016.
84. Yamazaki, H., et al., *Transitioning from conventional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: changing focus from rectal bleeding to detailed quality of life analysis.* J Radiat Res, 2014. 55(6): p. 1033-47.

85. Yong, J.H., et al., *Estimating the costs of intensity-modulated and 3-dimensional conformal radiotherapy in Ontario.* Curr Oncol, 2016. 23(3): p. e228-38.
86. Schratter-Sehn, D.A.U., *Strahlentherapie beim Prostatakarzinom.* Journal für Urologie und Urogynäkologie 2015,22 (Sonderheft 5) (Ausgabe für Österreich), 3-5, 2015: p. 3-5.
87. Nicolaisen, M., et al., *Quality of life and satisfaction with information after radical prostatectomy, radical external beam radiotherapy and postoperative radiotherapy: a long-term follow-up study.* J Clin Nurs, 2014. 23(23-24): p. 3403-14.

8 Anhang

8.1 Fragebogen

Fragebogen

Name: _____

Geb.-datum: _____:___:_____

Bestrahlungszeit: _____

1) PSA – Wert

Aktuell + Datum: ___:___:_____

Weitere Werte + Datum: ___:___:_____

2) Wurden Sie in den letzten 4 Wochen ärztlich behandelt?

Ja / Nein

Wenn Ja, weshalb?_____

_____

Behandelnder Arzt: _____

Therapie: _____

3) Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein?

Ja/Nein

Wenn Ja, weshalb?_____

_____

4) Hatten Sie in letzter Zeit Schmerzen?

Ja/Nein

Wenn Ja, wo und welche Art?_____

_____

5) Übelkeit

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Im Moment nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Appetitlosigkeit, ohne Veränderung der Essgewohnheiten ☐

verringerte Essensaufnahme; ohne signifikanten Gewichtsverlust, Austrocknung oder Unterernährung ☐

unzureichende Flüssigkeits- oder Nahrungsaufnahme; Sonderernährung oder Krankenhausaufenthalt ☐

6) Erbrechen

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Im Moment nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

1-2 Episoden innerhalb 24 Stunden ☐

3-5 Episoden innerhalb 24 Stunden ☐

über 6 Episoden innerhalb 24 Stunden ☐

lebensbedrohliche Konsequenzen ☐

7) Blasenkrämpfe

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

gelegentliche Blasenkrämpfe ohne Notwendigkeit ärztlicher Behandlung ☐
Behandlung mit krampflösenden Medikamenten erforderlich ☐
Krankenhausaufenthalt erforderlich ☐

8) Schmerzen beim Wasserlassen

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Moment nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

leichte Schmerzen ☐
mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐
starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐

9) Blut im Urin

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

minimale asymptomatische Blutung, Behandlung nicht erforderlich ☐
symptomatisch; Blasenkatheter oder Blasenspülung wurden durchgeführt ☐
sehr starke Blutung; intravenöse Medikamente, Krankenhausaufenthalt oder Transfusion erforderlich ☐
lebensbedrohliche Folgen, die eine schnelle Therapie erforderlich machen ☐

10) häufiger Wasser lassen

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____
Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

vermehrtes Wasserlassen ☐

mehr als doppelt so häufig, aber seltener als stündlich ☐

häufiger als ein Mal pro Stunde; Katheter erforderlich? ☐

11) nachts häufiger als zuvor Wasser lassen

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

häufiger als zuvor ☐

mehr als doppelt so häufig ☐

häufiger als ein Mal pro Stunde ☐

12) unwillkürlichen Harnabgang

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

gelegentlich (z.B. beim Husten/ Niesen), keine Vorlagen erforderlich ☐

spontaner Harnabgang, Vorlagen erforderlich ☐

Therapien erforderlich, z.B. Kollagen – Injektionen oder operative Eingriffe ☐

13) Bauchschmerzen /- krämpfe

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

leichte Schmerzen ☐

mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐

starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐

14) Schmerzen beim Stuhlgang

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

leichte Schmerzen ☐

mittelgradige Schmerzen / Schmerzmittel erforderlich, jedoch keine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐

starke Schmerzen, starke Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens ☐

15) Verstopfung

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

gelegentliche Verstopfung; Behandlung durch gelegentlichen Gebrauch Stuhlverdünnern/Laxantien oder Änderung der Essgewohnheiten ☐

ständige Verstopfung, regelmäßiger Gebrauch von Abführmittel ☐

Verstopfung beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens, Einläufe notwendig ☐

lebensbedrohliche Folgen, die eine schnelle Therapie erforderlich machen ☐

16) Durchfall

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Erhöhung der Stuhlgangshäufigkeit um bis zu 4 Stuhlgänge pro Tag ☐

Erhöhung um 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag ☐

Erhöhung um mehr als 7 Stuhlgänge pro Tag, unwillkürlicher Stuhlgang, Krankenhausaufenthalt ☐

lebensbedrohliche Folgen, die eine schnelle Therapie erforderlich machen ☐

17) unwillkürlicher Stuhlgang

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

gelegentlicher Gebrauch von Vorlagen erforderlich ☐

täglicher Gebrauch von Vorlagen erforderlich ☐

Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens; operative Therapie erforderlich ☐

18) Blut im Stuhl

Während der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

Momentan nach der Bestrahlung: Ja/Nein Grad:_____

leichte Blutung, keine Therapie erforderlich ☐

mittelstarke Blutung, die eine medizinische Therapie erfordert ☐

Bluttransfusion, endoskopische, radiologische oder operative Therapie erforderlich ☐

lebensbedrohliche Blutung ☐

19) Würden Sie die von Ihnen gewählte Therapie Ihres Prostatakarzinoms wieder durchführen, wenn Sie erneut vor der Therapieentscheidung stünden?

Ja/Nein

Wenn Nein:

Nebenwirkungen der Therapie ☐

Therapie war erfolglos ☐

Andere Therapien vielversprechend

Wenn Ja, welche?_____

Andere Gründe?

_____

8.2 SOP Prostatakarzinom (Stand 02/2006)

Prostatakarzinom (SOP Stand 28.02.2006)

Niedriges Risiko

Bis T2a **und** Gleason <=6 **und** PSA<10ng/ml

Perkutane XRT bis 72 Gy mit 5x2 Gy /Woche,
CTV= Prostata nach CT Kriterium regulär ohne Samenblasenbasis
PTV = CTV+12 mm bis 66 Gy, CTV+10 mm / dorsal 5 mm von 66-72 Gy
Keine reguläre hormonablative Therapie (HAT) Ausnahme bei großem Organvolumen
Alternativ: J-125 Seeds

Lagerung: Rückenlage

Intermediäres Risiko

Alle T1-T2a **mit** Gleason bis 7-10 **oder** PSA 10-20ng/ml
oder T2b

Lymphknoten-Staging überlegen:

Bei N0 (>=12 nicht befallene LK) oder wenn Risiko des LK-Befalls nach Tabellen (s.u.) <=20%:

Perkutane XRT bis 74 Gy mit 5x2 Gy /Woche,
CTV= Prostata nach CT Kriterium regulär mit Samenblasenbasis*
PTV = CTV+12 mm bis 66 Gy, CTV+10 mm / dorsal 5 mm von 66-74 Gy
* = gesamte Samenblase bei Befall im NMR

Kurzzeit hormonablative Therapie (HAT) ab 2 Mo. vor RT bis RT-Ende erwägen

Bei LK-Befall oder Risiko des LK-Befalls >20% nach Tabellen Behandlung wie Hoch-Risiko-Gruppe

Lagerung: Rückenlage

Hohes Risiko

Alle cT3, cT4 **oder** alle Gleason von 7-10 **und** PSA 10-20ng/ml,
alle PSA >20

Becken-RT bis 50,4 Gy mit 5x1,8 Gy /Woche,
CTV= Prostata Beckenlymphknoten + Prostata + Samenblasen, PTV = CTV+12 mm.
Bei N0 craniale Grenze Promontorium (Prof. Budach am 16.08.2005).

Aufsättigung Prostata bis kumulativ 70,4 Gy mit 5x2 Gy/ Woche
CTV = Prostata nach CT Kriterium mit Samenblasen
PTV = CTV+12 mm

Lagerung: Bauchlage bis 50.4Gy, anschließend Boost in Rückenlage
konkurrent und für 3 Jahre adjuvant (Flutamid -> Goreselin)

Postoperativ (R1-Situation) / biochemisches Rezidiv

kleinvolumige Bestrahlung der Prostataloge bis 66 Gy mit 5x 2Gy/ Woche
CTV = Prostataloge
PTV = Prostataloge + 12 mm

DVH Restriktionen für das Rektum

Das Rektum wird vom oberen Rand des Analkanals bis zur typischen Abknickung ins Sigma konturiert.

Nach Fiorino et al. IJROBP 2003 57 (4), 953-962 sind folgende DVH-Restriktionen zu beachten:
V50 Gy <60-65%
V60 Gy <45-50%
V70 Gy <25-30%

Bei Überschreitung sind die Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV zu verkleinern.

8.3 SOP Prostatakarzinom (Stand 03/2013)

Prostatakarzinom (SOP Stand 03/2013)

Es werden 4 Risikogruppe unterschieden:

1) Niedriges Risiko:≤ T2a, Gleason-Score ≤ 6 und PSA<10ng/ml

2) Frühes intermediäres Risiko:PSA ≤ 10ng/ml, GS= 7a (3+4, aber nicht: 4+3) und ≤ cT2a 3) Intermediäres Risiko:PSA-Wert 10-20 ng/ml oder GS 7 oder cT2b

4) Hohes Risiko:≥ cT2c oder GS ≥ 8 oder PSA > 20 ng/ml

Das Behandlungskonzept (Operation, perkutane Radiotherapie, Brachytherapie) wird in der interdisziplinären Tumorkonferenz mit Urologen, Strahlentherapeuten und dem Patienten festgelegt.

1. Strahlentherapieplanung: allgemeine Aspekte

Der Patient erhält vorher einen Informationsbogen (s.u.) zur Darm- und Blasenfüllung.

Die Strahlentherapieplanung erfolgt für alle Situationen (definitiv, adjuvant, Rezidiv) als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) in Rückenlage (auch im Falle einer Beckenbestrahlung). Für die PTVs sollen die ICRU-Kriterien eingehalten werden, insbesondere sollte die 95% Isodose des PTV2 >99% des Volumens einschließen.

Als GTV werden die nach Bildgebung (CT, MRT) tumorbefallene Region (ggf. auch Samenblasen) sowie die gesamte Prostata angesehen.

2. Organdefinitionen für die Planung:

Samenblasenbasis

Es werden die ersten 2 cm ab Prostata gerechnet (3D). Bei bildmorphologisch gesichertem Samenblasenbefall 2 cm Sicherheitsabstand vom befallenen Anteil (GTV).

Rektum:

Das Rektum wird von supraanal bis zum Knick in Richtung Sigma konturiert. Die Rektumhinterwand: ist das hintere Drittel der Rektumwand mit 3 mm Dicke bezogen auf die Außenkontur des Rektums, nur in Höhe des PTV1 konturieren

Harnblase:

Konturierung der gesamten Harnblase im abgebildeten Bereich in jeder CT-Schicht. Sollte das Blasenvolumen 500 ml überschreiten (ideal ist eine Füllung 200-400 ml), ist eine erneute Planungs-CT mit reduziertem Blasenvolumen sinnvoll.

Hüftköpfe:

Konturierung des gesamten Hüftkopfes (bis Oberkante Trochanter minor) auf jeder Seite, jeweils als separates Volumen

Bulbus Penis:

Konturierung des gesamten Bulbus penis

3. DVH Restriktionen

Dosisbeschränkungen (nach Prefere-Studie und Michalski 2010, QUANTEC-Empfehlungen)

Rektum:

V35<70%	< 70 % des Rektums > 35 Gy
V40 < 60%	< 60 % des Rektums > 40 Gy
V50< 50%	< 50 % des Rektums > 50 Gy
V70 < 20%	< 20 % des Rektums > 70 Gy

Harnblase: V70< 30% (< 30% der Harnblase > 70 Gy), maximale. Toleranz: V70=40%
Hüftköpfe: V52<10% (< 10% des Hüftkopfes > 52.0 Gy, rechts und links getrennt)
Bulbus Penis: V70 < 50% (< 50% > 70 Gy)

4. Definitive Strahlentherapie

4.1. Niedriges und frühes intermediäres Risiko: definitive Strahlentherapie

Behandlung analog PREFERE-Studie. Für alle CTV gilt: PTV = CTV plus 8 mm isotroper Sicherheitssaum (bei IMRT mit täglichen Verifikationen).

1) niedriges Risiko:

CTV76Gy = Prostata. PTV76Gy = 5 x 2,0 Gy / Wo bis 76.0 Gy (38 Fraktionen)

2) frühes intermediäres Risiko

CTV57,6Gy	Prostata + 5 mm plus Samenblasenbasis (3 CT Schichten der Samenblasen)

	Prostata + 5mm
CTV64Gy	(Reduktion des CTV zu anatomischen Grenzen an Beckenwand und Rektumvorderwand)
CTV78Gy	Prostata (ohne Rand)

1. Plan (32 Fraktionen)

PTV64Gy	64 Gy mit 5x 2,0 Gy pro Woche
PTV57,6Gy	57,6 Gy mit 5x 1.8 Gy pro Woche

2. Plan (7 Fraktionen, kumulativ 39)

PTV78Gy	14 Gy (kumulativ 78 Gy) mit 5x 2,0 Gy/Woche

Die Einzeichnungen basierend auf 1 CT für den 1. Plan und einem weiteren CT ca. 1 Woche vor Beginn des 2. Plans, falls dieses wesentlich vom 1. CT abweicht.

4.2. Intermediäres Risiko: Dosiseskalierte Strahlentherapie mit Androgenablation

Hormonablative Therapie (HAT) für 6 Monate. Beginn 2 Mo. vor RT oder spätestens bei Beginn der RT. Bestrahlungsplanung wie „frühes intermediäres Risiko".

4.3. Hohes Risiko: Dosiseskalierte Strahlentherapie mit prolongierter Androgenablation

Hormonablative Therapie (HAT) für 3 Jahre.

Als metastasensuspekt gelten Lymphknoten mit >1,5 cm maximalem Durchmesser (im CT/MRT) oder PET-positive Lymphknoten (im Cholin-bzw. Acetat-PET). Bei suspekten LK soll eine Beckenbestrahlung erfolgen.

Bei unauffälligen pelvinen LK soll der Patient auf die Möglichkeit eines laparoskopischen LK –Stagings hingewiesen werden. Nach invasivem Lymphknotenstaging erfolgt nur bei pathologischem Nachweis von LK-Metastasen eine Beckenbestrahlung (pN+).

Falls kein laparoskopischen LK –Staging erfolgt und MRT/CT/PET unauffällig sind, ist eine individuelle Entscheidung notwendig. Folgende Gesichtspunkte unterstützen eine LK-RT: - PSA >50 ng/ml; - GS- 8-10; - Alter< 70 Jahre; - cT3/cT4

1) Bestrahlung ohne pelvine Lymphknoten Bestrahlungskonzept wie bei intermediärem Risiko (78 Gy).

2) Radiotherapie mit der pelvinen Lymphknoten

CTV50,4Gy	Samenblasen + pelvine LK bis Unterkante LWK5 (nicht in Knochen oder Rektum hineinreichend, sofern diese nicht als infiltriert angesehen werden)
CTV66,6Gy	Prostata + 5 mm und GTV mit 5 mm (nicht in Knochen oder Rektum hineinreichend, sofern diese nicht als infiltriert angesehen werden)+ Samenblasenbasis (2 cm)+ suspekte Lymphknoten (s.o., kein Sicherheitssaum für das CTV)
CTV74 Gy	Prostata + GTV (suspekte LK gehören nicht zum PTV74Gy)
PTV50,4Gy	CTV50.4Gy+ 7 mm transversal (x/y) und 6mm kraniokaudal(z)
PTV66,6Gy	CTV66,6Gy+ 7 mm transversal (x/y), 6mm kraniokaudal(z)
PTV74Gy	CTV74Gy+ 5 mm transversal (x/y), 6mm kraniokaudal(z)

1. Plan (28 Fraktionen)

PTV50.4Gy	50,4 Gy mit 5x 1,8 Gy pro Woche
PTV66.6Gy	50,4 Gy mit 5x 1,8 Gy pro Woche
PTV74Gy	56,0 Gy mit 5x 2,0 Gy pro Woche

2. Plan (9 Fraktionen, kumulativ 39)

PTV66,6Gy	16,2 Gy(kumulativ 66,6 Gy) mit 5x 1,8 Gy pro Woche
PTV74Gy	18,0 Gy(kumulativ 74 Gy) mit 5x 2,0 Gy pro Woche

5. Postoperative Strahlentherapie (R1-Situation)

kleinvolumige Bestrahlung der Prostataloge bis **64 Gy** mit 5x 2Gy/ Woche CTV = Prostataloge, PTV = CTV + 10 mm

6. Biochemisches Rezidiv

kleinvolumige Bestrahlung der Prostataloge bis **70 Gy** mit 5x 2Gy/ Woche CTV = Prostataloge, PTV = CTV + 10 mm.

Es gelten in diesem Falle folgende Restriktionen (EORTC 22991): Maximaldosis am Rektum: 74 Gy; Rektumhinterwand: V60<5% (<5% sollen >60 Gy erhalten); Blase: Maximaldosis 78 Gy; V70<50% (<50% sollen > 70 Gy erhalten) Hüftköpfe <45 Gy.

Bei Überschreitung sind die Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV zu verkleinern.

Druckdatum: 23.04.2013 4

SOP Prostata

Patienteninformation:

7. Merkblatt für Patienten mit Prostatakarzinom - Vorbereitung für die Bestrahlung

Zur Planung der Strahlentherapie wird zunächst eine Computertomographie (CT) des Beckens durchgeführt. Sie ist die Grundlage aller Bestrahlungen. Eine optimale Qualität ist deshalb entscheidend. Bei der Bestrahlung muss die Prostata eine hohe Strahlendosis erhalten, die ummittelbar benachbarten Organe Enddarm und Blase sollen aber möglichst geschont werden. Es ist wichtig, dass die Füllung von Darm und Blase mit den späteren Bestrahlungen übereinstimmen, da sonst die Prostata durch den Druck von Darm oder Blase verlagert wird und der Prostatakrebs nicht wie geplant getroffen wird. Eine mittlere Füllung der Blase trägt zur Schonung des Organs bei.

Folgende Vorbereitungen Ihrerseits dienen einer möglichst genauen und schonenden Bestrahlung:

1) Computertomographie (CT, nächster Termin):

a) Etwa 1 Stunde vor dem CT versuchen Sie bitte, Darm und Blase möglichst vollständig zu entleeren.

b) Nach dem Toilettengang trinken sie ca. 1⁄2 l Wasser, um die Harnblase etwa zur Hälfte zu füllen (stabilisiert die Prostata und schützt einen Teil der Blase).

c) Unmittelbar nach dem CT kontrolliert der Planungsarzt die Füllung von Darm und Blase. Unter Umständen wird die Computertomographie (CT) nach erneuter Vorbereitung (Darm noch mal entleeren oder mehr trinken) wiederholt.

d) Am CT werden Lagerungsmarkierungen auf der Haut angebracht, die nicht abgewaschen werden sollen (d.h. kein Vollbad, keine Sauna etc., die normale Körperhygiene ist aber erlaubt). Die Erstellung des Bestrahlungsplanes durch die Ärzte und Medizinphysiker dauert etwa eine Woche. Dann kann die erste Bestrahlung erfolgen.

2) Bestrahlung

a) Etwa 1 Stunde vor jeder Bestrahlung Darm entleeren und ca. 1⁄2 l trinken

b) Die erste Bestrahlung dauert etwas länger, da die korrekte Umsetzung des

Bestrahlungsplanes (Kontrollaufnahme) während der Bestrahlung vom Arzt überprüft wird. Dazu wird die Bestrahlung mehrfach kurz unterbrochen. Sie bleiben bitte die ganze Zeit liegen.

c) Später erfolgen weitere Kontrollen, die jedoch kürzer dauern.

8.4 IMRT Konturen (Beispiel: Prostata 64 Gy, SOP 03/2013)

Universitätsklinikum Düsseldorf — Klinik für Strahlentherapie

IMRT Planung: Prostata (64 Gy)

06.08.2013 \\134.99.232.31\i_physik\Alte_Struktur\IMRT\[IMRT Konturen Prostata 64Gy 2013-08-06.xls]Sheet1

Name: Patientenettikette

Study ID:

SOP Prostatakarzimom (Stand 03/2013)
Postoperative RT R1 Situation (5.)

Konturen:

Nr.	Aussenkontur	Volumen		Dosis/Gy
	Aussenkontur			
	Hilfskonturen			
	Knochen			
	Wasser (Dichte1, Artefakte)			
	OAR und PRV	Volumen		Dosis/Gy
	Anus			
	Rektum	< 70%		35
		< 60%		40
		< 50%		50
			max.	64
	Rektumwand	3 mm Dicke		
	Rektumhinterwand	hinteres Drittel	< 5%	60
	Blase	< 70%		50
		< 50%		60
			max.	64
	Bulbus Penis	< 50%		64
	Hueftkopf_re		max.	50
	Hueftkopf_li		max.	50
	Duenndarm	< 20%		50
		< 100%		52
				0-64 Gy
				32 Frakt.
	Zielvolumen			Dosis/Gy
	Prostata			
	CTV64 (CTV3)	Prostataloge		
	PTV64 (PTV3)	CTV64 + 10* mm (12 mm cran/caud)		**64,0**

Bitte Bezeichnungen der Konturen genau einhalten!

* cranio-caudal Schichtabstand beachten!

8.5 IMRT Konturen: Prostata intermediate Risk 78 Gy

Universitätsklinikum Düsseldorf — Klinik für Strahlentherapie

IMRT Planung: Prostata intermediate Risk 78 Gy

03.04.2009 — S:\IMRT\IMRT Konturen Prostata 78Gy.XLS]Sheet1

N [illegible]

Study ID: 20115 von 23.06.09 : - 114,81 - 137,64

Konturen:

Nr.	Aussenkontur	Volumen	Dosis/Gy	
	Aussenkontur			✓

	Hilfskonturen			
	Knochen			
	CTV3+7mm dorsal	s.u.		
	Wasser (Dichte1, Artefakte)			

	OAR und PRV	Volumen	Dosis/Gy	
	Anus			✓
	Rektum	< 60-65%	50	✓
		< 45-50%	60	
		< 25-30%	70	
		100% 95 %	74	
	Rektumwand	3 mm Dicke		✓
	Rektumhinterwand	hinteres Drittel < 5%	60	✓
	Blase	< 50%	70	✓
		100%	< 78	
	Hueftkopf_re		< 45	✓
	Hueftkopf_li		< 45	✓

			Phase 1	Phase 2	
			0-60 Gy	**60-78 Gy**	
			30 Frakt.	**9 Frakt.**	
	Zielvolumen		Dosis/Gy	Dosis/Gy	
	Prostata				✓
	Samenblasenbasis				✓
	CTV3	Prostata + GTV			✓
	PTV3 (2.0 Gy/Frak.)	CTV3 + 5mm*	**60**	**18,0**	✓
	CTV2	PTV3 -Rektum -Knochen			✓
	CTV1	CTV2 + SSB (2 cm)			✓
	CTV3+7mm dorsal	Hilfskontur			
	PTV2 (1.8 Gy/Frak.)	CTV2 + 5 mm* + (CTV3+7mm dorsal)		**16,2**	✓
	PTV3 (1.8 Gy/Frak.)	CTV1 + 5 mm* + (CTV3+7mm dorsal)	**54**		✓

Bitte Bezeichnungen der Konturen genau einhalten!

Maximal 32 Konturen — * cranio-caudal 6mm (Schichtabstand!)