

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

DISSERTATION

Intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultaner integrierter Dosisescalation im klinischen Zielvolumen zur Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Barbara Weißer

aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

Abstract: Intensity modulated Radiotherapy with simultaneously integrated dose escalation in the clinical target volume as primary therapy for localised and locally advanced prostate cancer

External beam radiotherapy is the standard radiation therapy option for the treatment of prostate cancer. In this study we analyzed the oncologic outcome and long term side effects of 307 patients with prostate cancer. Every patient in this group underwent a risk-adapted intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated dose escalation on the clinical target volume. The planning target volume received a dose of 72-75.6 Gy, the clinical target volume received a dose of 80-84 Gy. For all patients the radiotherapy was the primary treatment of prostate cancer, some patients underwent an androgen deprivation before, during or after the irradiation. For toxicity assessment the CTCAE v3.0 was used. The median follow up was 54 months, progression free survival was 84.5 % over all patients, 70 %, 90 % and 87 % for low- intermediate- and high-risk group, respectively. 21.5 % and 4.3 % of the patients showed genitourinary and gastrointestinal late toxicity grade 2 or higher.

There were no grade 4 and 5 side effects. Genitourinary grade 3 toxicity (very often pollakisuria) occurred at 5.2 % of the patients. Gastrointestinal grade 3 side effects did not occur. Up to now no randomized study showed the superiority of intensity modulated radiotherapy for prostate cancer over 3 dimensional conformal radiotherapy. This study demonstrates that intensity modulated radiotherapy is a safe and effective treatment option for prostate cancer. The results are comparable to other published IMRT series. Direct comparison with standard 3D conformal therapy is not possible due to lack of randomisation.

Abstract: Intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultaner integrierter Dosisescalation im klinischen Zielvolumen zur Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die perkutane Strahlentherapie ist neben der radikalen Prostatektomie die Therapiealternative zur Behandlung des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Die vorliegende Arbeit untersuchte die onkologischen Ergebnisse und Nebenwirkungen von 307 Patienten mit Prostatakarzinom, die in den Jahren 2000 bis 2007 an der Charité in intensitätsmodulierter Technik mit simultaner integrierter Dosisescalation im klinischen Zielvolumen bestrahlt wurden. Alle Patienten erhielten ein risikoadaptiertes Bestrahlungskonzept mit 72 Gy bis 75,6 Gy auf das PTV und mit 80 Gy bis 84 Gy auf das CTV in simultaner integrierter Dosisescalation. Bei allen Patienten war die Bestrahlung die Primärbehandlung der Erkrankung, bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine neoadjuvante, begleitende und/oder eine adjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt. Die Nebenwirkungen wurden anhand der internationalen Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE in der Version 3.0 ausgewertet. Die Rate des biochemisch-rezidivfreien Überlebens beträgt 84,5 % für alle Patienten und 70 %, 90 % und 87 % für Patienten der hohen, intermediären und niedrigen Risikogruppe. Urogenitale sowie gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 oder höher traten bei 21,5 % und 4,3 % der Patienten auf, Nebenwirkungen vierten und fünften Grades traten nicht auf. Urogenitale Grad 3 Spätnebenwirkungen (besonders häufig Pollakisurie) traten lediglich bei 5,2 % der Patienten auf. Gastrointestinale Grad 3 Spätnebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Es existieren keine randomisierten Studien, die den Stellenwert der intensitätsmodulierten Strahlentherapie gegenüber der 3D-konformalen Therapie darlegen. In dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit simultaner integrierter Dosisescalation eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapieoption des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms darstellt und mit anderen dosiseskalierten Serien vergleichbare Ergebnisse liefert. Insbesondere im Vergleich zur radikalen Prostatektomie ist die IMRT eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie. Allerdings ist das Kollektiv in der vorliegenden Arbeit nicht randomisiert, so dass ein Vorteil dieser Methode nicht direkt mit einer Standardmethode unter identischen Voraussetzungen verglichen werden kann. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob durch die neuen bildgeführten und rotationsmodulierten Strahlentherapietechniken die Rate an urogenitalen Nebenwirkungen weiter gesenkt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	4
I.1	Epidemiologie und Anatomie	4
I.2	Pathologie und Histologie	5
I.3	Diagnostik und Früherkennung	6
I.4	Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung	7
I.5	Therapieoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms	9
I.6	Dosiseskalierte Strahlentherapie	10
I.7	Intensitätsmodulierte Radiatio und simultane integrierte Dosiserhöhung	11
I.8	Hormonablative Therapie	12
I.9	Biochemisches Rezidiv nach Strahlentherapie	13
I.10	Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung	13
I.11	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	15
I.12	Ziel der Arbeit	17
II	Material und Methoden	18
II.1	Patientenauswahl	18
II.2	Risikogruppendifinition nach D'Amico	18
II.3	Planungs- CT	19
II.4	Konturierung: Zielvolumendefinitionen	19
II.5	Konturierungsgruppendifinition der Charité	20
II.6	Konturierung: Risikoorgane	24
II.7	Physikalische Bestrahlungsplanung	24
II.8	Qualitätssicherung und Lagekontrollen	26
II.9	Nachsorge und Nebenwirkungserhebung	27
II.10	Erhebungsmethoden	28
II.11	Sicherung der Datenqualität	29
II.12	Statistische Methoden	30
II.13	Methoden der Literaturerhebung	30
III	Ergebnisse	31
III.1	Patientencharakteristika	31
III.2	Therapiecharakteristika	32
III.4	Nebenwirkungen der Therapie	39
III.4.1	Urogenitale Spätnebenwirkungen	39
III.4.2	Gastrointestinale Spätnebenwirkungen	41
IV	Diskussion	45
IV.1	Dosiseskalation	46
IV.2	Zielvolumen und Konturierung	47
IV.3	Simultane integrierte Dosiseskalation	48
IV.4	Patientencharakteristika und Therapiecharakteristika	52
IV.5	Überleben	52
IV.5.1	Vergleich mit Prostatektomie- Serien	52
IV.5.2	Progressionsfreies Überleben	54
IV.6	Spätnebenwirkungen	57
V	Zusammenfassung	62
VI	Literaturverzeichnis	63
VII	Tabellenverzeichnis	68
VIII	Abbildungsverzeichnis	69
IX	Abkürzungsverzeichnis	70

I Einleitung

Prostata-Krebs ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Inzidenz steigt mit dem Alter stark an. Durch die Einführung des PSA-Screenings sind die Neuerkrankungsraten deutlich angestiegen, durch verbesserte Therapieverfahren ist die Mortalität rückläufig. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der Häufigkeit der Erkrankung bei eingeschränkten Ressourcen kommt der Behandlung von Prostata-Krebs auch gesundheitspolitisch eine besondere Bedeutung zu.

I.1 Epidemiologie und Anatomie

In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 63.440 Männer an einem Prostatakarzinom, die Rate an Neuerkrankungen nimmt zu, für das Jahr 2012 prognostiziert das Robert-Koch-Institut eine Neuerkrankungsrate von 67.700. Im Jahr 2010 verstarben 12.676 Männer in Deutschland an Prostata-Krebs, es ist die sechsthäufigste Todesursache insgesamt und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern [1].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist das Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre, mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz stark zu. Bei unter 30-jährigen kommt das Prostatakarzinom praktisch nicht vor, bei den 30-34 Jährigen ist aus dem gemeinsamen Krebsregister für 2008 eine Inzidenz von 0,2:100.000 zu verzeichnen, für die 70-74 Jährigen steigt sie auf 1:1.406 an [2].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist die familiäre Vorbelastung. Bei einem erkrankten Verwandten ersten Grades verdreifacht sich das Risiko für ein Prostatakarzinom. Weiterhin ist eine familiäre Vorbelastung auch mit früherem Auftreten des Prostatakarzinoms assoziiert [3].

Die Prostata umschließt die Urethra von der Harnblase bis zum Diaphragma urogenitale. Lateral liegen die Schenkel des M. levator ani. Nach dorsal bildet das derbe Septum rectoprostaticum die Grenze zum Rektum [4]. Die enge Lagebeziehung zu Rektum und Harnblase ist auch für die Strahlentherapie von Bedeutung.

Nach McNeal wird die Prostata in vier Zonen eingeteilt [5]:

Die periphere Zone enthält 70 % des Drüsengewebes der Prostata und ist der Entstehungsort von 95 % aller Prostatakarzinome. Die zentrale Zone enthält den Ductus ejaculatorius und ca. 25 % Drüsenanteil. Die periurethrale Mantelzone umgibt den proximalen Teil der Urethra und ist der Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie. Die vierte Zone ist das anteriore fibromuskuläre Stroma, das keine Drüsenzellen enthält. Die Prostata ist eine exokrine Drüse und produziert ein trübes, saures, dünnflüssiges Sekret, das bei der Ejakulation zusammen mit Spermien und dem Sekret aus den Samenblasen als Samenflüssigkeit abgegeben wird [6, 7].

I.2 Pathologie und Histologie

Der überwiegende Anteil der Prostata-Neoplasien sind Adenokarzinome, die aus den distalen Ausführungsgängen oder Azini entstehen.

Andere Histologien sind Raritäten und für gewöhnlich mit einer schlechteren Prognose verbunden. Es kommen Siegelringzell-Karzinome, Sarkome, muzinöse Adenokarzinome sowie kleinzellige Karzinome und Transitionalzellkarzinome vor [8].

Da oft in den einzelnen Stanzbiopsien der Prostata unterschiedliche Wachstumsmuster zu erkennen sind, ist ein Grading nach dem üblichen System erschwert. Der Vorschlag von Gleason [9] wird dem Umstand der Multifokalität mit verschiedenem Grading besser gerecht. Hier werden das häufigste und das zweithäufigste Wachstumsmuster zu einem Punktwert zusammengezählt. Hieraus ergibt sich für einen Summe Score Gleason 8-10 ein wenig differenziertes, 5-7 ein mittelmäßig differenziertes und 2-4 ein gut differenziertes Karzinom. Der Differenzierungsgrad nach Gleason ist ein wichtiger Prognosefaktor der Erkrankung [10]. Der Gleason Score 7 wurde in 7a und 7b unterteilt, da die Tumoren mit Gleason-Score 4+3 eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen als die Gleason-Score 3+4 Tumoren [11].

Auch geben die in den Nadelbiopsien entnommenen Proben relativ häufig nicht die tatsächliche Wachstumsmusterverteilung wieder. In einer Studie mit 1.116 Patienten nach radialer Prostatektomie wurden die Wachstumsmuster des Prostatektomiepräparates mit dem der Biopsien verglichen. In 38 % der Fälle war das pathologische Präparat nach radikaler Prostatektomie einem höheren Gleason-Score zuzuordnen als bei der Biopsie, bei 9 % war der Gleason-Score im pathologischen Präparat niedriger [12].

I.3 Diagnostik und Früherkennung

Das Prostatakarzinom führt erst in späten Stadien zu klinischen Symptomen wie Dysurie und Obstruktion, Knochenschmerzen bei Metastasen, selten Hämaturie bei Blaseninfiltration. Die Entdeckung des Prostata-spezifischen Antigens als im Blut messbarer klinischer Tumormarker hat die Diagnostik und auch die Therapie des Prostatakarzinoms revolutioniert. Seit der Einführung des PSA-Tests ist die Diagnose des Prostatakarzinoms in einem frühen, asymptomatischen Stadium möglich geworden [13]. Das PSA ist ein Protein mit einem hohen spezifischen Gewicht und kommt in normalem, hyperplastischem und neoplastischem Prostatagewebe vor.

Durch die Früherkennung wird die Diagnose noch einmal nach vorne verlagert, so dass sich ein Überlebensvorteil durch die Durchführung einer Therapie frühestens bei einer Lebenserwartung von 10-15 Jahren ergibt. Ziel ist die Entdeckung und Behandlung von Prostatakreberkrankungen in einem lokalisierten Stadium, die einer kurativen Therapie zugänglich sind. Wenn der Wunsch des Patienten zur Früherkennung vorhanden ist und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren besteht, sollte dem Patienten die PSA-Bestimmung und die digital-rektale Untersuchung in Kombination nach Aufklärung über die möglichen Konsequenzen (von Biopsie bis Operation oder Strahlentherapie) angeboten werden [14].

Bei einem PSA-Wert von > 2 ng/ml sollte eine Kontrolle in einem Intervall von einem Jahr erfolgen, bei einem PSA-Wert darunter sollten Kontrollen alle zwei Jahre oder individuell längere Abstände gewählt werden [15].

Eine Stanzbiopsie der Prostata sollte durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert zu Beginn der Früherkennung wiederholt über 4 ng/ml liegt, wenn die digital-rektale Untersuchung auffällig ist und/oder wenn in wiederholten Früherkennungsuntersuchungen ein suspekter PSA-Anstieg zu verzeichnen ist [16].

10-12 Stenzen gelten als ausreichend, bei sehr kleiner Drüse ist die Entnahme einer geringeren Stanzenzahl möglich.

Auch eine Prostatitis oder eine benigne Prostatahyperplasie können einen Anstieg des PSA verursachen, ein durch ein Karzinom verursachter Anstieg wird hiervon durch den kontinuierlichen Anstieg differenziert. Oft wird die Diagnose durch transurethrale Resektion im Rahmen der Therapie einer Prostata-Hyperplasie gestellt.

Der Wert der Früherkennung zur Senkung der Mortalität ist Gegenstand der Untersuchung in der Studie „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“,

in der 182.160 Männer zwischen 50 und 69 Jahren mit und ohne PSA-Screening beobachtet wurden. In neuesten Update der Studie nach neun Jahren medianer Nachbeobachtungszeit konnte eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20 % für die Screening-Gruppe nachgewiesen werden [17]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der US-amerikanischen Screening-Studie, die keinen Überlebensvorteil durch die Früherkennung zeigt [18]. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage bleibt der Stellenwert der Früherkennung umstritten.

I.4 Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines lymphogenen Befalls wurde die Roach-Formel [19] verwendet, die allerdings das Risiko eines lymphogenen Befalls eher unterschätzt. 2011 wurde die Yu-Formel [20] publiziert, die eine genauere Einschätzung des lymphogenen Befallsrisikos insbesondere in der Hochrisikogruppe ermöglicht.

Ein Knochenszintigramm sollte bei einem Gleason-Score von 2-7 erst bei einem PSA über 10 ng/ml durchgeführt werden. Bei höherem Gleason-Score [21], bei klinischem Verdacht, beispielsweise durch Knochenschmerzen, und bei T3/T4 Tumoren ist eine Szintigraphie unabhängig von der Höhe des PSA Wertes geboten.

Bei einer Gleasonsumme über 7 ist eine Skelettszintigraphie aufgrund des erhöhten Risikos einer Knochenmetastasierung generell empfohlen [21].

Als Grundlage für die Therapieentscheidung dient das klinische Tumorstadium. Mit dem pathologischen Stadium ist eine sehr viel genauere Prognoseeinschätzung möglich. Tumoren nach klinischem Staging werden manchmal über- (ca. 10 %), häufig aber unterschätzt (30 % - 60 %) [22].

Das am weitesten verbreitete Staging-System für die Tumorausbreitung ist das TNM-System der UICC [23].

Tabelle I.1: TNM-Klassifikation

Stadium	Beschreibung
T1	Tumor nicht palpabel, Diagnosesicherung durch transurethrale Resektion
T1a	Tumorinfiltration von weniger als 5 % des Gewebes der transurethralen Resektion
T1b	Tumorinfiltration von mehr als 5 % des Gewebes der transurethralen Resektion
T1c	Diagnosesicherung durch Nadelbiopsie bei PSA-Erhöhung
T2	Tumor transrektal tastbar
T2a	Tumorinfiltration von weniger als 50 % eines Seitenlappens
T2b	Tumorinfiltration von mehr als 50 % eines Seitenlappens
T2c	Tumorinfiltration beider Seitenlappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung vorhanden
T3a	ohne Samenblaseninfiltration
T3b	mit Samenblaseninfiltration
T4	Infiltration von benachbarten Organen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in den Knochen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

Es gibt verschiedene Modelle, um das biologische Verhalten, die Rezidivwahrscheinlichkeit und die klinische Ausbreitung des Prostatakarzinoms vorherzusagen. Hierzu werden klinisches Stadium, Grading, PSA, Alter des Patienten und Nebenerkrankungen herangezogen. Die Nomogramme von Partin geben die Möglichkeit aus klinischem Stadium, Grading und PSA-Wert die Wahrscheinlichkeit für einen Kapseldurchbruch und einen Samenblasen-Befall zu errechnen [24].

Das Modell von D'Amico dient der Abschätzung des rezidivfreien Überlebens für einen individuellen Patienten nach Strahlentherapie oder OP, hier wird der Patient anhand des Tumorstadiums, des Gleason-Scores und des initialen PSA-Wertes in eine von drei Risikogruppen eingeteilt [25].

Der Serum-PSA-Wert gibt wichtige Hinweise für das weitere Staging und die Prognose: Bei einem Serum-PSA-Wert unter 10 sind Knochenmetastasen selten, bei einem PSA-Wert über 50 sind häufig die Samenblasen und die pelvinen Lymphknoten infiltriert, bei PSA-Wert über 100 ng/ml ist eine Disseminierung des Tumors häufig [26]. Die Vorhersagekraft kann durch die Kombination mit dem Gleason-Score gesteigert werden [27].

Am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York wurden Prognoserechner entwickelt, die in verschiedenen Situationen die individuelle Therapieentscheidung für einen Patienten unterstützen sollen. Diese Rechner sind online verfügbar [28]. Der prätherapeutische Prognoserechner gibt die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie oder Brachytherapie an. Zur Berechnung werden das Alter, der Gleason-Score, der aktuelle PSA-Wert, UICC-Stadium, Anzahl positiver und negativer Stenzen in der Biopsie, geplante Strahlentherapiedosis und eine bisher eventuell erfolgte neoadjuvante hormonablativ Therapie herangezogen.

Das posttherapeutische Nomogramm dient der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie nach zwei, fünf, sieben und zehn Jahren und bezieht neben den oben beschriebenen Parametern die histologische Aufarbeitung des Prostatektomie-Präparates und die dadurch bedingten Änderungen im UICC-Stadium mit ein.

1.5 Therapieoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms

Kurative Therapieoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiatio, die LDR- und die HDR Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit der perkutanen Radiatio sowie die aktive Überwachung. Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt stadiengerecht, eine aktive Überwachung oder eine LDR-Monotherapie kommen nur in frühen Stadien mit niedrigem Risikoprofil zum Einsatz. Für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom werden in der Prostata-S3-Leitlinie von 2011 die radikale Prostatektomie und die perkutane Radiatio, sowie die HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Radiatio als Therapieoptionen angegeben. In jedem Fall sollte der Patient vor der Entscheidung für eine Therapie über alle Optionen und ihre Vor- und Nachteile eingehend beraten werden.

Kupelian et al. finden in ihrer retrospektiven Kohorten-Studie keinen Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach fünf bzw. sieben Jahren zwischen radikaler Prostatektomie, perkutaner Radiatio über 72 Gy, LDR Brachytherapie und der Kombination von LDR Brachytherapie und perkutaner Radiatio [29].

In frühen Stadien kommt auch eine aktive Überwachung der Erkrankung ohne Therapie in Frage.

In einer randomisierten Studie von Bill-Axelsson wurden 695 Patienten entweder radikal prostatektomiert oder entsprechend einer Watchful-Waiting-Strategie beobachtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Jahren waren 55 Patienten der Prostatektomie-Gruppe und 81 Patienten der Beobachtungs-Gruppe am Prostatakarzinom verstorben. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie die Mortalität des Prostatakarzinoms signifikant reduziert ($p=0,01$), allerdings treten diese Unterschiede erst nach einer langen Nachbeobachtungszeit in Erscheinung [30]. Daraus entstand die Empfehlung Patienten mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren einer Therapie zuzuführen. In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass neben der Prostatektomie auch die Strahlentherapie die Mortalität senkt, allerdings nur für die Hochrisikogruppe [31]. Widmark und Kollegen stellten eine randomisierte Studie vor, in der in einer Hochrisikosituation bzw. bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom die endokrine Therapie mit und ohne Strahlentherapie verglichen wurde [32]. Durch die Addition der Strahlentherapie konnte die prostataspezifische Mortalität halbiert werden. Sie ist die einzige randomisierte Studie, die eine Standardtherapie (Radiatio) mit einer aktiven Therapie vergleicht und einen signifikanten Überlebensvorteil aufweist.

I.6 Dosiseskalierte Strahlentherapie

Die Bestrahlung des Prostatakarzinoms mit Gesamtdosen über 70 Gy in 3D-konformaler Technik ist ein nebenwirkungsarmes Standard-Therapieverfahren. Die Dosisabhängigkeit des Therapieansprechens ist inzwischen allgemein anerkannt und wurde in prospektiven randomisierten Studien untersucht, die eine Empfehlung für eine Gesamtdosis von mehr als 76 Gy ergaben [33, 34]. Allerdings führt die Dosiseskulation in, nach heutigen Maßstäben veralteter, 3D-konformaler Technik auch zu einer signifikant erhöhten Rate an gastrointestinalen Spätnebenwirkungen [35-37]. Einige Untersuchungen belegen den therapeutischen Effekt einer weiteren Dosissteigerung.

Eine Kohorten-Studie mit 478 Patienten, die 86,4 Gy in moderner intensitätsmodulierter Technik erhalten hatten, zeigte eine 5-Jahres biochemische Progressionsfreiheit von 98 % bei niedrigem Risiko, 85 % bei mittlerem Risiko, 70 % bei hohem Risiko. Auch in anderen Studien konnte durch die Steigerung der Dosis das Lokalrezidivrisiko signifikant gesenkt werden [37]. In einer Metaanalyse konnten Viani et al. zeigen, dass die dosiseskalierte Strahlentherapie im Vergleich zur konventionell dosierten Strahlentherapie die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität senkt [38].

I.7 Intensitätsmodulierte Radiatio und simultane integrierte Dosiserhöhung

In der Ära der zweidimensionalen Bestrahlungstechnik waren die Möglichkeiten der Dosisescalation durch die gleichzeitige Eskalation der Nebenwirkungen begrenzt. Die Zielgebietsauswahl erfolgte anhand von Röntgenanatomie auf Simulationsbildern. Bei der 3D-Konformalen Bestrahlung wird ein dreidimensionales Modell der Tumorregion in einem CT Datensatz errechnet. Durch die Verwendung von mehreren Einstrahlrichtungen wird die Dosisbelastung für das umliegende Normalgewebe möglichst gering gehalten. Das Bestrahlungsplanungsprogramm errechnet die zu erwartende Dosisverteilung. Eine Modifikation der Feldgröße und Feldkontur ist durch die Positionsveränderung von Bleiblenden am Beschleunigerkopf in Verbindung mit einem Multileafkollimator oder durch einen individuell angefertigten Bleieinsatz möglich.

Die weiterentwickelte Technik der intensitätsmodulierten Strahlentherapie erlaubt dagegen eine Anpassung auch an irreguläre geometrische Formen. Hierzu wird die inverse Planung verwendet, die aus Maximaldosisvorgaben für den Tumor umgebende Risikoorgane die optimalen Feldanordnungen für eine gute Zielvolumenabdeckung berechnet. Zusätzlich kann die Dosis innerhalb des Strahlenfeldes durch sich während der Bestrahlung bewegenden Bleilamellen intensitätsmoduliert werden. Um Risikoorgane adäquat zu schonen, müssen diese im Bestrahlungsplanungs-CT definiert werden. Durch die Einführung der IMRT konnten Strahlenfelder mit komplexen geometrischen Volumina geformt und dadurch eine effektivere Bestrahlung auch in unmittelbarer Umgebung von Risikoorganen durchgeführt werden [39]. Gleichzeitig konnte dadurch eine Dosisescalation ohne eine Erhöhung gastrointestinaler oder urogenitaler Spätnebenwirkungen erreicht werden [40, 41].

Obwohl es bis heute keine randomisierten Studien zum Vergleich der 3D-CRT versus IMRT gibt, hat die IMRT die 3D-konformale Strahlentherapie in der Praxis abgelöst. In einer Untersuchung von 2011 wurde gezeigt, dass 70 % aller befragten strahlentherapeutischen Institute zur standardmäßigen Radiatio des Prostatakarzinoms die IMRT einsetzen [42].

Durch die intensitätsmodulierte Therapie eröffnen sich neue Möglichkeiten der Dosisverteilung im Zielgebiet. So kann mittels eines simultanen integrierten Boostes (SIB) in Gebieten mit hoher Tumorlast eine größere Dosis pro Fraktion appliziert werden, ohne die ebenfalls im Zielgebiet liegenden Risikoorgane wie beispielsweise die Rektumvorderwand höher zu belasten.

Klinische Studien zum Einsatz eines simultanen integrierten Boostes sind für verschiedene Entitäten verfügbar und liefern vielversprechende Ergebnisse im Sinne einer verbesserten Risikoorganschonung bei gleichzeitiger Dosisescalation. Hierbei werden verschiedene Strategien verfolgt, der Ansatz von Pinkawa und Kollegen zielt darauf ab, die Dosis in den im Cholin-PET nachgewiesenen intraprostatischen Läsionen zu erhöhen [43], in anderen Veröffentlichungen wird eine homogene Dosisescalation in der gesamten Prostata beschrieben [44, 45].

Eine simultane integrierte Dosisescalation im klinischen Zielvolumen ist nach ICRU-Richtlinie nicht vorgesehen und bisher in der Literatur nicht beschrieben.

I.8 Hormonablative Therapie

Für Patienten der niedrigen Risikogruppe hat eine zusätzlich zur Bestrahlung applizierte hormonablative Therapie keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer alleinigen Radiatio gezeigt, weswegen darauf verzichtet werden soll [46].

In der Gruppe mit intermediärem Risiko kann eine neoadjuvante Therapie über 4-6 Monate oder eine adjuvante Therapie über 6 Monate das krankheitsfreie Überleben verbessern. Die neoadjuvante Therapie kann zudem die Größe der Prostata verringern und so das Zielvolumen verkleinern, was einen positiven Effekt auf die Nebenwirkungsrate haben kann [47]. Der Nutzen einer zusätzlichen 2-3 jährigen hormonablativen Therapie in der Hochrisikogruppe ist unumstritten. In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl das biochemisch rezidivfreie- als auch das Prostatakarzinom-spezifische und das Gesamtüberleben verbessert werden. Beispielsweise zeigten Bolla et al. durch eine zusätzliche dreijährige hormonablative Therapie die Verbesserung des 10-Jahres-Überlebens von 39,1 % auf 58,1 % [48].

Wenn bei einem Patienten in der intermediären Risikogruppe die Entscheidung für eine hormonablative Therapie getroffen wird, sollte diese aufgrund des ungünstigen Verhältnisses von Nebenwirkungen und Verbesserung des Gesamtüberlebens als Kurzzeittherapie durchgeführt werden [49].

I.9 Biochemisches Rezidiv nach Strahlentherapie

Durch die Einführung der PSA-Bestimmung wurde die Frage nach einer Definition des biochemischen Rezidivs aufgeworfen. Nach der Operation sollte der PSA-Wert im Nullbereich verbleiben, nach der Strahlentherapie kann sich der PSA-Wert aber in bestimmten Grenzen bewegen, ohne dass ein Rezidiv vorliegt. Es gibt verschiedene Definitionen des biochemischen Rezidivs nach einer Strahlentherapie.

Die alte ASTRO-Definition von 1996 definiert ein Rezidiv durch drei konsekutive PSA-Anstiege hintereinander. Nach einer Untersuchung von Kuban und Kollegen zu verschiedenen Methoden das rezidivfreie Überleben zu messen, unterschätzt diese Definition jedoch die Kontrollraten nach Strahlentherapie eher [50].

Die Bedeutung des PSA-Abfalls nach Strahlentherapie auf den für einen Patienten individuell tiefsten Punkt, den Nadir, und das Erreichen des Nullpunktes sind umstritten [51-55]. Ein mangelnder Abfall des PSA-Wertes innerhalb von 12 Monaten nach Strahlentherapie deutet auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf hin. In einer anderen Untersuchung war bei einem hohen posttherapeutischen PSA-Wert die Mortalität erhöht [53].

Die derzeit von der ASCO konsentrierte Phoenix-Definition von 2006 klassifiziert einen Anstieg von $>2,0$ ng/ml über dem tiefsten gemessenen PSA-Wert nach Ende der Strahlentherapie als Rezidiv [56].

I.10 Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung

Die Zielvolumendefinition unterscheidet sich in den verschiedenen Radionkologien teilweise erheblich. Allgemein anerkannt ist inzwischen die Notwendigkeit einer risikoadaptierten Behandlung des Prostatakarzinoms, Ziel der Zielvolumendefinition ist die Erfassung des kompletten Tumors bei optimaler Schonung der Risikoorgane. Wenige Autoren erhöhen die Dosis in intraprostatischen Tumoreläsionen mittels simultanem integriertem Boost [43], bei den meisten Konturierungskonzepten ist jedoch die Ausbreitung innerhalb der Prostata nur von nachrangiger Bedeutung, da das Clinical Target Volume (CTV) die ganze Prostata umschließt. Bei einem präoperativ niedrig eingeschätzten Risiko besteht nach der Untersuchung von D'Amico von 749 Patienten nach

radikaler Prostatektomie nur ein zwei prozentiges Risiko für eine extrakapsuläre Ausbreitung [57].

Das rechtfertigt, bei niedrigem Risiko ausschließlich die Prostata ohne periprostatischen Sicherheitssaum als CTV zu definieren.

Eine Studie mit 712 Präparaten nach radikaler Prostatektomie untersuchte die Ausbreitung der extrakapsulären Extension, also den Anteil von Kapseldurchbrüchen bis zu 2 mm, zwischen 2 und 5 mm. Nur etwa 7 % der untersuchten Präparate hatte eine Ausbreitung über 5 mm der Kapsel. Daraus wurde an der Charité die Vorgabe für das CTV bei intermediärem und hohem Risiko für eine Kapselüberschreitung abgeleitet. Es wird um die Prostata ein Sicherheitssaum von 5 mm des periprostatischen Raumes hinzugefügt. So kann fast 95 % der extrakapsulären Tumorausbreitung erfasst werden. In einer Untersuchung der pathologischen Präparate von 688 Patienten nach radikaler Prostatektomie gibt es keinen Samenblasen- oder Lymphknotenbefall, wenn der Tumor die Prostatakapsel nicht überschreitet, deswegen erhalten Patienten mit niedrigem Risiko keine Radiatio der Samenblasen oder der Lymphabflusswege [58]. Nach einer pathologischen Studie mit 344 Patienten steigt das Risiko eines Samenblasen-Befalls von 1 % bei niedrigem Risiko bis auf 15 %, 38 % oder 58 % bei einem, zwei oder drei Risikofaktoren. Untersucht wurde auch die Länge des Samenblasen-Befalls. Nur 1 % der Präparate zeigte einen Befall über mehr als 2 cm. Aufgrund dieser Daten werden für Patienten der Hochrisikogruppe 2 cm der Samenblasen ins Zielgebiet eingeschlossen, in der intermediären Risikogruppe 1 cm, in der Gruppe mit niedrigem Risiko erfolgt kein Einschluss der Samenblasen [59].

Der bildgebende Standard der Bestrahlungsplanung beim Prostatakarzinom ist die Computertomographie. Hier wird das Volumen der Prostata um bis zu 50 % überschätzt, weil am Apex die Prostata schwer vom umliegenden Gewebe zu differenzieren ist und häufig die Muskeln des Levator ani fälschlicherweise der Prostata zugerechnet werden [60, 61].

Die Durchführung einer MRT ist zur genaueren Zielvolumendefinition wünschenswert, ist jedoch nach wie vor kein allgemeingültiger Standard.

Randomisierte und Kohortenstudien konnten zeigen, dass die Bestrahlung in Rückenlage im Vergleich zur Bauchlage eine geringere Prostatabeweglichkeit sowie günstigere Dosisbelastungen für Blase und Darm erreicht [62-64]. Jedoch wurde in einer anderen randomisierten Studie ein Vorteil der Bauchlage nachgewiesen, sodass beide Lagerungsmöglichkeiten als durchführbar angesehen werden müssen. Steenbakkers

konnte nachweisen, dass die Rückenlage mit angewinkelten fixierten Beinen eine Verschiebung des Rektums nach dorsal und damit eine günstigere Dosisverteilung im Risikoorgan im Vergleich zur Lagerung ohne Kniefixierung in angewinkelter Position gewährleistet [65, 66].

Der Konturierung der Risikoorgane Harnblase und Rektum kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Nebenwirkungen an diesen Organen eine Limitierung für die Dosisescalation darstellen. Die Volumendefinition der Risikoorgane ist wichtig und hat Einfluss auf die einzuhaltenden Parameter des Dosis-Volumen-Histogrammes. Die Harnblase wird durch die äußere Blasenkontur definiert. Um hier Verschiebungen zu vermeiden soll die Blase vor jeder Bestrahlung und vor dem Planungs-CT mit einem definierten Volumen gefüllt werden.

Die Konturierung und Schonung des Risikoorgans Rektum ist Gegenstand von verschiedenen Untersuchungen. Hierbei wurden volumetrische Parameter zur Rektumschonung entwickelt und festgestellt, dass durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie eine 30-40 % niedrigere Dosisbelastung des Rektums erreicht werden kann [67]. Für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie wurden die Dosisempfehlungen für die Rektumbelastung weiter entwickelt, um eine noch bessere Schonung zu erreichen. Auch die Kriterien zur Dokumentation der rektalen Nebenwirkungen differieren zwischen verschiedenen Studien stark [68].

Die Grundlage für die IMRT ist die inverse Bestrahlungsplanung, bei der die Anzahl der Felder und Einstrahlwinkel, die verschriebene Dosis im Referenzpunkt und die Optimierungskriterien vorgegeben werden. Die Optimierungskriterien werden als minimale und maximale oder mittlere Dosisvorgaben für Zielvolumen und Risikoorgane beschrieben. Das computergestützte Planungssystem berechnet aus den Messwerten für den entsprechenden Beschleuniger und den oben beschriebenen Vorgaben die Segmentierung und Gewichtung der Felder und die Fluenzmodulation. Diese kann als statische („step-and-shoot“) oder dynamische („sliding-window“) Technik durchgeführt werden, wobei letztere die Dauer einer Behandlungssitzung reduziert.

I.11 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Therapiefolgen nach Radiatio sind abhängig von der Dosis und der verwendeten Bestrahlungstechnik. Es treten häufig ab der dritten Therapiewoche milde gastrointestinale und/oder urogenitale Beschwerden als Symptome einer Proktitis oder Zystitis auf, hierzu zählen eine gesteigerte Miktions- und Stuhlfrequenz, sowie Erhöhungen der Stuhlfrequenz und eine Dysurie. Selten sind rektale Blutungen als Symptom einer akuten Proktitis möglich, allerdings ist eine sorgfältige Anamnese im Vorfeld notwendig, um prätherapeutisch vorhandenen Erkrankungen wie Hämorrhoiden, eine Proktitis oder einer Analfissur als Ursache auszuschließen. Die während der Therapie auftretenden Symptome sind meist vorübergehend und bedürfen in geringgradiger Ausprägung keiner medikamentösen Therapie. Bei höhergradigen Nebenwirkungen kann eine medikamentöse Therapie notwendig sein. In sehr seltenen Fällen können schwere Nebenwirkungen zu einer Therapiepause oder einem Therapieabbruch führen.

In einer Serie von 478 Patienten, die in intensitätsmodulierter Strahlentherapietechnik mit 86,4 Gy behandelt wurden, wurde die Häufigkeit von Grad III Akut- und Spättoxizitäten mit 0 % und 0,4 % für den Gastrointestinaltrakt und mit 0,6 % und 2,4 % für den Urogenitaltrakt angegeben [69].

Spätnebenwirkungen können auch Jahre nach der Therapie auftreten. Ihre Ausprägung hängt nicht nur mit der Therapietechnik, sondern auch mit den prätherapeutisch vorhandenen Symptomen zusammen [64]. Zu den urogenitalen Spätnebenwirkungen zählen Pollakisurie, Dysurie, Strangurie, Hämaturie, Harninkontinenz, Miktionsfrequenzerhöhung und Nykturie. Zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen werden Diarrhöe, Obstipation, rektale Blutung, rektale Schmerzen, Proktitis, Stuhlinkontinenz und irritative Symptome wie abdominelle Krämpfe zugeordnet. Defäkations- und Miktionsunregelmäßigkeiten sowie irritative Symptome treten nach Therapie häufiger auf, selten ist eine Harn- oder Stuhlinkontinenz.

Sehr selten treten höhergradige Nebenwirkungen wie Fisteln, Stenosen oder therapiebedürftige Blutungen auf, die dann interventionell oder operativ behandelt werden können. Weiterhin stellen Störungen der sexuellen Funktionen wie erektile Dysfunktion und Libidoverlust einen für die Lebensqualität wichtigen Bereich dar. Aufgrund des überwiegend höheren Alters der Patienten und begleitenden hormonablativen Therapien ist der Zusammenhang einer sexuellen Funktionsstörung mit der Strahlentherapie nicht immer herzustellen.

Bewertung von Nebenwirkungen

Es gibt verschiedene Systeme zur Erfassung und Quantifizierung der strahlentherapeutischen Nebenwirkungen. Die Einteilung in fünf Nebenwirkungsgrade (mild, moderat, schwerwiegend, lebensbedrohlich und letal) wird allen Klassifikationen zu Grunde gelegt. Das LENT/SOMA System, das 1995 von der RTOG und der EORTC veröffentlicht wurde, ist weit verbreitet [70]. Die CTC-Klassifikation (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institutes der USA wurde mit der dritten Version von 2003 in Common Terminology Criteria for Adverse Events umbenannt und wurde zur Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen neuer Therapietechniken verwendet [71]. Sie war ursprünglich für die Nebenwirkungsdokumentation von Arzneimittelstudien entwickelt worden. Insbesondere in der Zuordnung der Nebenwirkungen zu den einzelnen Graden unterscheiden sich die beiden Klassifikationen teils erheblich, was einen Vergleich insbesondere der geringen Grade erschwert, da einzelne Ausprägungen einer Nebenwirkung einem anderen Nebenwirkungsgrad zugeordnet werden.

I.12 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung des Therapieerfolges und der Nebenwirkungen des Kollektivs von 307 Patienten, die sich einer intensitätsmodulierten definitiven Strahlentherapie bei Prostatakarzinom unterzogen, sowie der Vergleich mit den Ergebnissen publizierter Studien.

Neben dem Gesamtüberleben werden das krankheitsfreie Überleben absolut und in Abhängigkeit von Risikogruppe, Gesamtdosis, PSA-Verlauf und hormonablativer Therapie untersucht.

II Material und Methoden

II.1 Patientenauswahl

Die intensitätsmodulierte Radiatio des Prostatakarzinoms mit simultaner integrierter Dosisescalation im CTV wurde an der Charité im Jahre 1999 eingeführt und das Konzept der Qualitätssicherungsmaßnahmen von Boehmer et al. [65] ausführlich dargestellt.

Einschlusskriterien waren lokalisierte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome ohne lymphogene oder distante Metastasierung, das Erreichen von 72 bis 75,6 Gy im Planning Target Volume (Definition) und 76 bis 84 Gy im Clinical Target Volume, Primärtherapie der Erkrankung ohne vorangegangene Operation oder HIFU-Therapie, sowie intensitätsmodulierte Technik mit simultaner integrierter Dosisescalation im CTV für die gesamte Bestrahlungsserie.

Da die intensitätsmodulierte Strahlentherapie im Jahr 1999 eine experimentelle Methode war, wurden nur Patienten mit hoher Compliance in dieser Technik bestrahlt, die ihr schriftliches Einverständnis erklärt hatten. Patienten mit schweren Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, arterielle Verschlusskrankheit oder Darmerkrankungen wurden ausgeschlossen, wenn die Vorerkrankung eine Symptomatik zeigte.

Vorangegangene Operationen der Harnröhre, ein Karnofsky-Index < 80 b%, eine geschätzte Lebenserwartung von < 10 Jahre, ein Bodymass-Index > 30 sowie ein IPSS (International Prostate Symptom Score) unter 15 waren ebenfalls Ausschlusskriterien.

II.2 Risikogruppendifinition nach D'Amico

An der Charité wird zur Prognoseeinschätzung die Klassifikation nach D'Amico [72] und die Risikotabellen nach Partin et al. verwendet. Anhand von prätherapeutischem PSA-Wert, AJCC-Stadium und Gleason-Score der Biopsie wird der Patient einer Risikogruppe zugeordnet. Entsprechend der jeweiligen Risikogruppe erfolgt die Einteilung in unterschiedliche Zielvolumengruppen.

Risikogruppe I (niedriges Rezidivrisiko):

PSA \leq 10ng/ml, AJCC Stadium T1 bis T2a, Gleason Score \leq 6

Risikogruppe II (intermediäres Rezidivrisiko):

PSA 10 - 20 ng/ml, Gleason Score = 7, AJCC-Stadium T2b

Risikogruppe III (hohes Rezidivrisiko):

PSA \geq 20 ng/ml, Gleason Score 8 - 10, AJCC-Stadium T2c und höher

II.3 Planungs- CT

Alle Patienten in der vorliegenden Arbeit erhielten eine Planungscomputertomographie in Rückenlage mit angewinkelten fixierten Beinen mit leerem Rektum und halb gefüllter Blase. Als Vorbereitung erhielten die Patienten ein Klyisma vor der CT und die Anweisung nach vollständiger Entleerung von Blase und Rektum 500 ml Wasser zu trinken. Die Untersuchung wurde dann 30-40 Minuten nach dem Trinken durchgeführt.

Nach der Lagerung auf dem CT-Tisch mit standardisierter Kniefixierung und Fußfixierung wurde anhand von Raumlasern das Isozentrum in allen drei Ebenen in der Prostata festgelegt und die Laserkreuze mittels Permanentmarker auf der Haut des Patienten markiert.

II.4 Konturierung: Zielvolumendefinitionen

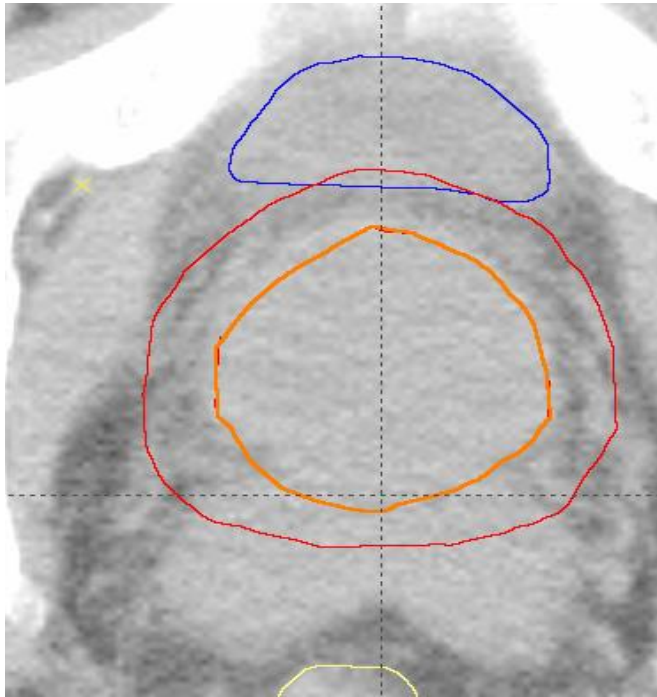
Die Daten der Computertomographie wurden dreidimensional rekonstruiert und in die Konturierungssoftware CadPlan bis 2003, danach Eclipse, der Firma Varian Medical Systems eingelesen.

Das Clinical Target Volume (CTV) wurde in jeder Schicht der Planungscomputertomographie anhand der unten stehenden Konturierungsvorgaben erstellt.

Auf der Basis der in der Einleitung beschriebenen Kenntnisse wurde das Konzept der Konturierungsgruppen an der Charité entwickelt. Hierzu wird zunächst anhand der Nomogramme von Partin [24] aus Tumorstadium, Gleason-Score und PSA-Wert individuell für jeden Patienten das Risiko für extrakapsuläre Extension, Samenblasen-Befall und Beteiligung der Lymphabflusswege ermittelt und daraus Vorgaben für die Konturierung abgeleitet. Nach dem nachfolgend dargestellten klinikinternen risikoadaptierten Konzept mit simultaner integrierter Dosisescalation im CTV wurden alle Patienten dieser Serie bestrahlt.

II.5 Konturierungsgruppendifinition der Charité

Die gesamte Prostata wurde in beiden Serien ins CTV eingeschlossen.



Konturierungsgruppe - 1

T1b,c + Gleason 2-4 + PSA \leq 10.0 ng/ml
T1b,c + Gleason 5-6 + PSA \leq 4.0 ng/ml
T1b,c + Gleason 3+4 + PSA \leq 6.0 ng/ml
T2a + Gleason 2-4 +
PSA \leq 4.0 ng/ml
T2a + Gleason 5-6 + PSA \leq 2.5 ng/ml

Konturierungsgruppe - 1

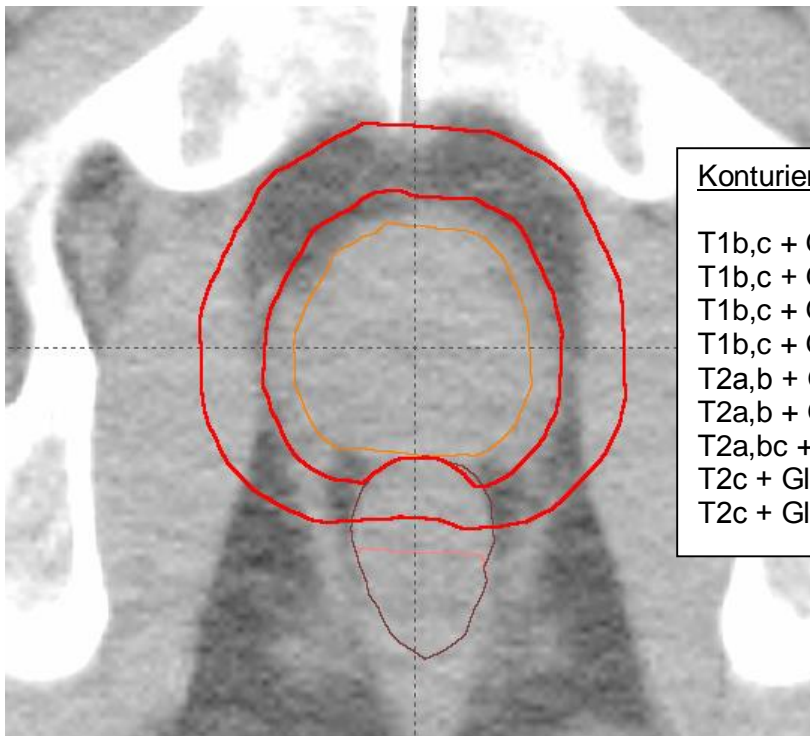
geringes Risiko für transkapsuläres Wachstum

- Zielvolumen: - CTV: Prostata
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Dosis: - ED: 1.8 Gy
- GD: 72 Gy

Σ 72.0 Gy (PTV) Σ 80 Gy (CTV)

Abbildung II.1: Konturierungsgruppe I

Abbildung II.2: Konturierungsgruppe II 1.Serie



Konturierungsgruppe - 2

T1b,c + Gleason 8-10 + PSA \leq 2.5 ng/ml
T1b,c + Gleason \geq 3+4 + PSA \geq 2.6 < 6.0 ng/ml
T1b,c + Gleason 5-6 + PSA \geq 6.1 < 10.0 ng/ml
T1b,c + Gleason 2-6 + PSA > 10.0 < 20 ng/ml
T2a,b + Gleason \leq 4+3 + PSA \leq 2.5 ng/ml
T2a,b + Gleason 5-6 + PSA \leq 10.0 ng/ml
T2a,bc + Gleason 2-4 + PSA > 10.0 < 20 ng/ml
T2c + Gleason \leq 3+4 + PSA \leq 2.5 ng/ml
T2c + Gleason \leq 6 + PSA \leq 10.0 ng/ml

Konturierungsgruppe - 2

mittleres Risiko für transkapsuläres Wachstum

1. Serie:

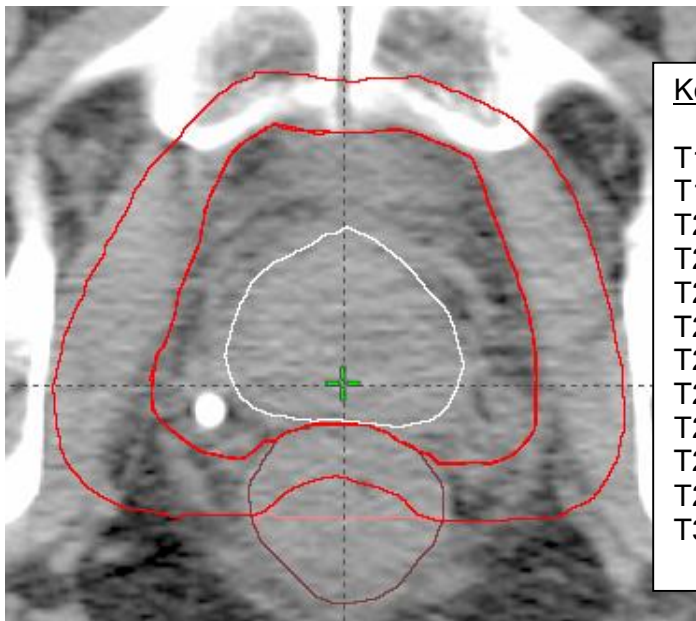
- Zielvolumen: - Prostata
 - CTV: Prostata + 5 mm periprostaticher Raum - (Reduktion zu anatomischen Grenzen)
 - PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Dosis: 1.8 Gy bis 50,4 Gy

- 2. Serie

- Zielvolumen: - CTV: Prostata
 - PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Dosis: 1.8 Gy bis 21.6 Gy

Σ 72.0 Gy (PTV) Σ 80 Gy (PTV)

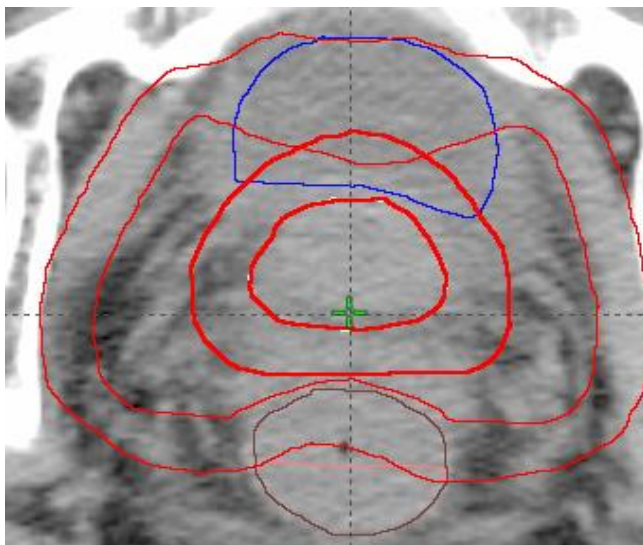
Abbildung II.3: Konturierungsgruppe III 1. Serie



Konturierungsgruppe - 3

- T1b,c + Gleason 8-10 + PSA $\geq 2.6 \leq 6.0$ ng/ml
- T1b,c + Gleason 7 + PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
- T2a,b + Gleason $\geq 4+3$ + PSA ≤ 4.0 ng/ml
- T2a + Gleason $\geq 3+4$ + PSA $\geq 2.6 \leq 6.0$ ng/ml
- T2a + Gleason 7 + PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
- T2a + Gleason 5-6 + PSA $> 10.0 < 20$ ng/ml
- T2b + Gleason 7-10 + PSA $\geq 4.1 \leq 6.0$ ng/ml
- T2b + Gleason 5-6 + PSA $\geq 6.1 < 20$ ng/ml
- T2c + Gleason 7 + PSA ≤ 4.0 ng/ml
- T2c + Gleason 5-6 + PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
- T2c + Gleason >7 + PSA $\geq 2.6 \leq 6.0$ ng/ml
- T3a + Gleason 2-6 + PSA ≤ 10.0 ng/ml

Abbildung II 4: Konturierungsgruppe 3, Kontur beider Serien



Konturierungsgruppe - 3

hohes Risiko für transkapsuläres Wachstum und geringes Risiko für Samenblasenbefall

1. Serie

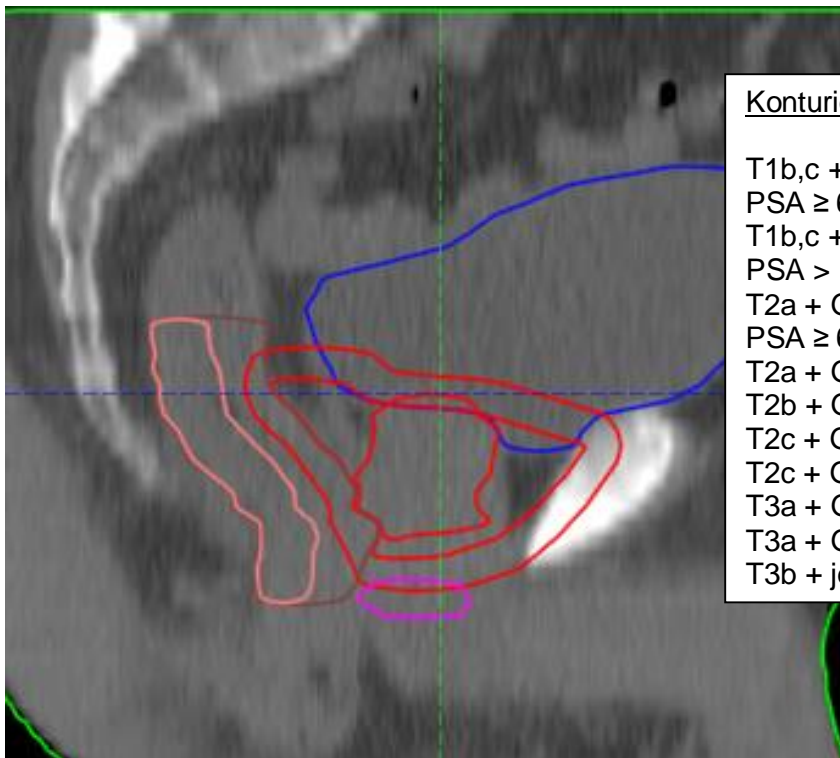
- Zielvolumen
- CTV: Prostata + periprostat. Raum bis Beckenwand+ SB-Basis (ca. 1 cm der SB)– Reduktion zu anatomischen Grenzen
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Dosis - ED: 1.8 Gy
- GD: 50.4 Gy

- 2. Serie

- Zielvolumen: - CTV: Prostata + 5 mm periprostat. Raum - Reduktion zu anatomischen Grenzen
- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)
- Dosis - ED: 1.8 Gy bis 25.2 Gy

Σ 75.6 Gy (CTV) Σ 84 Gy (PTV)

Abbildung II.5: Konturierungsgruppe 4 1. Serie sagittale Ansicht



Konturierungsgruppe - 4

- T1b,c + Gleason 8-10 +
PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
- T1b,c + Gleason 7-10 +
PSA > 10.0 ng/ml
- T2a + Gleason 8-10 +
PSA $\geq 6.1 \leq 10.0$ ng/ml
- T2a + Gleason 7-10 + PSA > 10.0 ng/ml
- T2b + Gleason 7-10 + PSA ≥ 6.1 ng/ml
- T2c + Gleason 8-10 + PSA < 6.0 ng/ml
- T2c + Gleason 7-10 + PSA ≥ 6.1 ng/ml
- T3a + Gleason 7-10 + PSA < 10 ng/ml
- T3a + Gleason 5-10 + PSA > 10 ng/ml
- T3b + jeder Gleason + jeder PSA

Konturierungsgruppe - 4

hohes Risiko für transkapsuläres Wachstum und Samenblasenbefall

1. Serie:

- Zielvolumen - CTV: Prostata + periprostaticher Raum bis Beckenwand
Samenblasen (2 cm der SB)- Reduktion zu anatomischen Grenzen

- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)

- Dosis - ED: 1.8 Gy

- GD: 59.4 Gy

-2. Serie:

-Zielvolumen - CTV: Prostata

- PTV: CTV + 1 cm (6 mm nach dorsal)

- Dosis - ED: 1.8 Gy

- GD: 16.2 Gy

Σ 75.6 Gy (CTV) Σ 84 Gy (PTV)

II.6 Konturierung: Risikoorgane

Die Begrenzung des Risikoorgans Harnblase wird durch ihre Außenkontur definiert. Das Risikoorgan Rektum wird kaudal durch den Analrand begrenzt, kranial wurde bis zum rektosigmoidalen Übergang konturiert. Die Rektum-Hinterwand wird durch die dorsale Hälfte der Rektumkontur definiert.

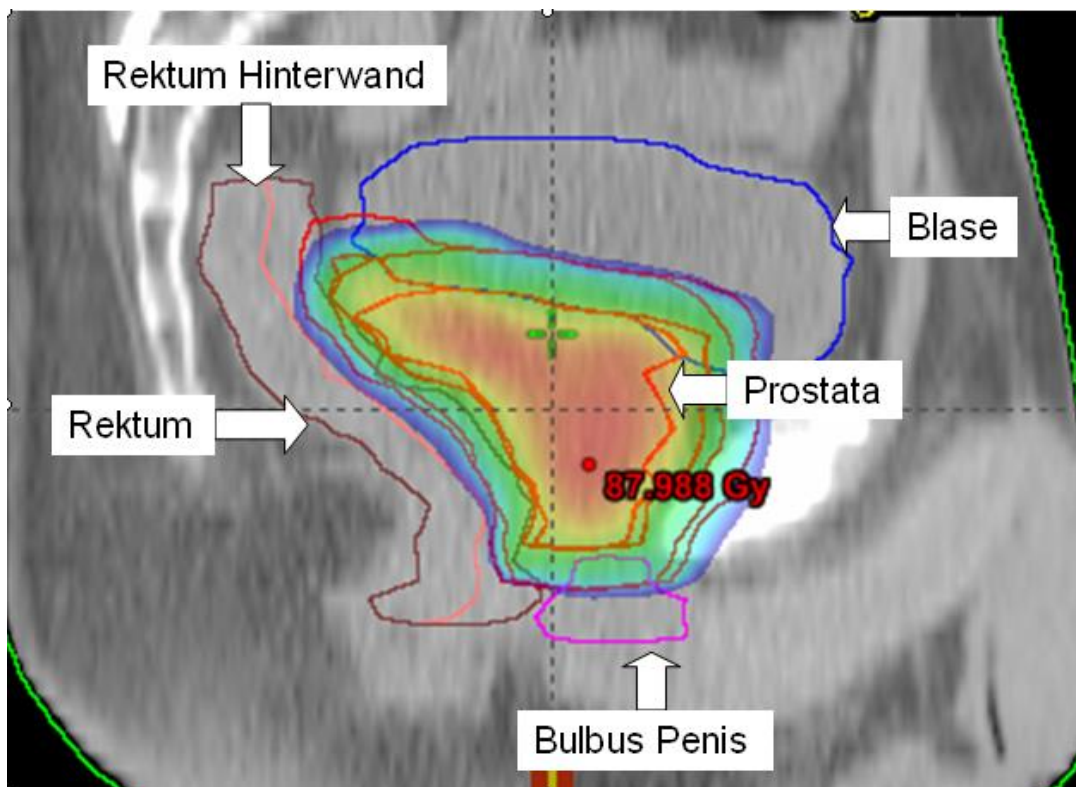


Abbildung II.6: Risikoorgane Harnblase, Rektum, Rektum-Hinterwand und Bulbus Penis und ihre Lagebeziehung zum Bestrahlungsvolumen

II.7 Physikalische Bestrahlungsplanung

Die technischen Grundlagen der physikalischen Bestrahlungsplanung wurden in Kapitel I.10 beschrieben. Hier soll nur auf die verwendeten Vorgaben eingegangen werden. Die intensitätsmodulierte Therapie wurde als Sliding-Window-Technik mit fünf Feldern aus den Winkeln 45°, 105°, 180°, 255° und 315° appliziert.

Die Homogenität der Dosis im PTV sollte nach ICRU Report 50 und 62 im Minimum 95 % der Referenzdosis und im Maximum: 107 % der Referenzdosis betragen.

Die simultane integrierte Dosisescalation wird an der Charité als Dosisgradient zwischen CTV und PTV durchgeführt. Hierbei erhält das PTV eine mittlere Dosis von 1,8 Gy pro Fraktion. Innerhalb des CTV wird diese mittlere Dosis auf 2 Gy erhöht, so dass innerhalb der Prostata die Dosis auf 80 Gy und in den höheren Risikogruppen auch bis 84 Gy eskaliert wird. Die Dosis von 2 Gy wird hier 95 % umschließend auf das CTV verschrieben, was nicht ICRU-konform ist, denn das PTV soll nach ICRU ausschließlich die Lageunsicherheit abdecken.

Für die Bestrahlungsplanung wurden folgende Risikoorgan-Dosisgrenzwerte festgelegt, die sich auf Literaturdaten stützen:

- <25 % des Rektumvolumens > 70 Gy
- <2 % der Rektumhinterwand > 65 Gy
- < 50 % des Blasenvolumens > 70 Gy
- < 10 % der Femurköpfe > 52 Gy.

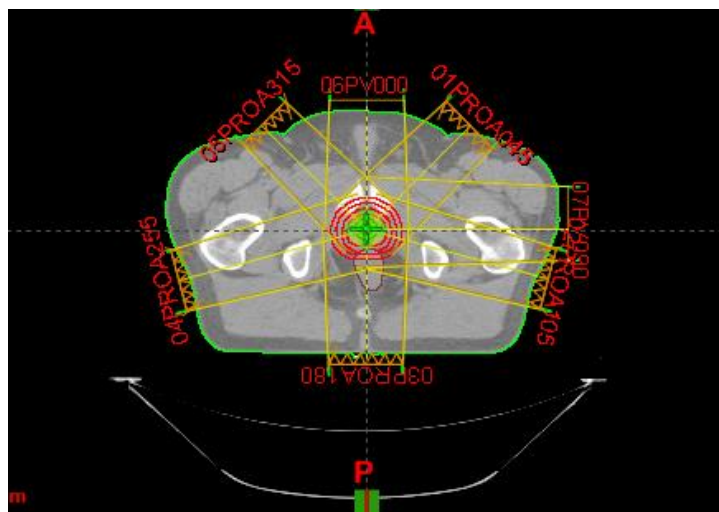
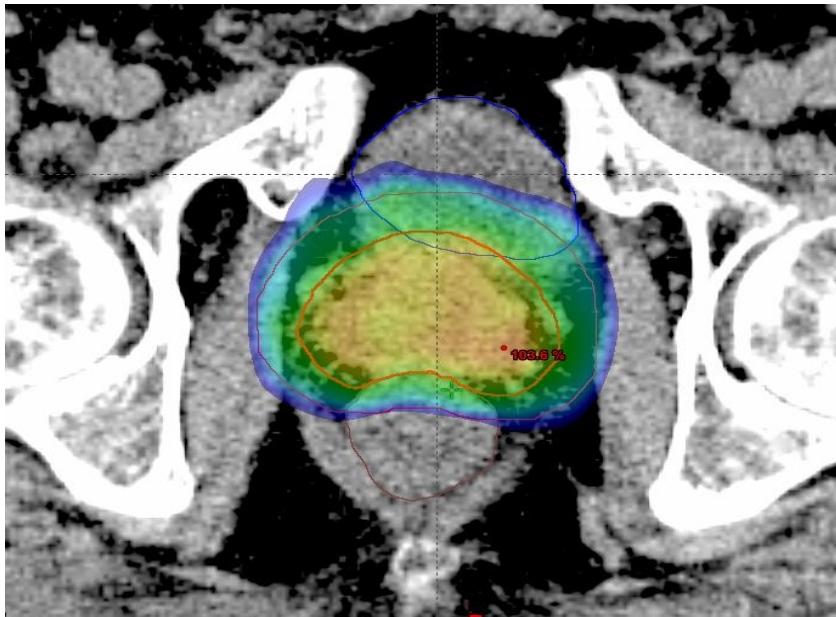


Abbildung II.7: IMRT Planung in 5-Felder-Technik

Mit welcher Risikokonstellation ein Patient welche Bestrahlungsserie erhält, ist dem Konturierungsgruppenkonzept zu entnehmen.

Abbildung II.8: Dosisverteilung



II.8 Qualitätssicherung und Lagekontrollen

Vor der ersten Bestrahlung wurde standardmäßig eine patientenbezogene physikalische Qualitätssicherung mittels Phantom durchgeführt. Eine regelmäßige Verifikation des patientenbezogenen Bestrahlungsplans während der Bestrahlungsserie ist notwendig. Hierzu werden elektronische Bildwandler (Elektronische portal imaging device = EPID) und am Beschleuniger montierte Röntgenröhren verwendet und die knöchernen Strukturen mit dem aus der Planungscomputertomographie errechneten digitalen Röntgenbild vergleichen. Bei der Ersteinstellung sowie standardmäßig einmal wöchentlich erfolgten Bildkontrollen am Linearbeschleuniger.

II.9 Nachsorge und Nebenwirkungserhebung

Die Nebenwirkungen wurden während der Therapie und in einer Nachsorgeuntersuchung in der Poliklinik für Strahlentherapie der Charité nach CTCAE v3.0 [73] drei Mo-

Tabelle II.1: Schweregrad der Nebenwirkungen nach CTC

Grad	Beschreibung
0	keine Nebenwirkung
1	milde Nebenwirkung
2	moderate Nebenwirkung
3	schwere Nebenwirkung
4	lebensbedrohliche Nebenwirkung
5	Nebenwirkung mit Todesfolge

nate nach Ende der Strahlentherapie und dann einmal jährlich erhoben. Die ersten Patienten wurden noch nach CTC 2.0 [74] graduiert, ab dem Jahr 2003 wurde die in den Tabellen II.2 und II.3 näher erläuterte CTCAE 3.0 einheitlich verwendet. Die Akutnebenwirkungen wurden über die Dauer der Therapie wöchentlich

erhoben. Spättoxizitäten sind als Nebenwirkungen definiert, die mehr als 90 Tage nach Ende der Therapie auftraten oder bei früherem Auftreten nach mehr als 90 Tagen noch vorhanden waren.

Tabelle II.2: Urogenitale Spättoxizitäten CTC AE v3.0

Nebenwirkung	Grad	Beschreibung
Miktionsfrequenz	1	Erhöhung der Frequenz oder Nykturie bis 2x des Normalwertes
	2	Erhöhung auf mehr als 2-fache Nomwerte, aber weniger als stündlich
	3	Mehr als stündlich; Dranginkontinenz; Katheter indiziert
Dysurie	1	Asymptomatisch, nur radiographische oder endoskopische Veränderungen
	2	Symptomatisch, aber keine Hydronephrose, Sepsis oder renale Dysfunktion; Endoskopischer Eingriff oder Stenteinlage indiziert
	3	Symptomatisch, Hydronephrose, Sepsis oder renale Dysfunktion; operativer Eingriff indiziert
	4	Lebensbedrohliche Komplikation; Organversagen oder Operation mit Resektion des kompletten Organs indiziert
Inkontinenz	1	Gelegentlich (z.B. beim Husten oder Niesen, etc.), kein Vorlagengebrauch
	2	Spontan, Vorlagengebrauch
	3	Einschränkend für die Aktivitäten des täglichen Lebens; Intervention notwendig (z.B. Penisklemme, Kollageninjektionen)
	4	Operative Intervention indiziert (z.B. Zystektomie oder permanente Harnableitung)
Hämaturie	1	Minimale oder mikroskopische Blutung; keine Intervention indiziert
	2	Makroskopische Blutung, medizinische Intervention, oder Spülung der Harnwege indiziert
	3	Transfusion, interventionell-radiologische, endoskopische, oder operative Intervention indiziert; strahlentherapeutische Blutstillung
	4	Lebensbedrohliche Komplikationen; Notfall-Operation

Tabelle II.3: Gastrointestinale Spättoxizitäten CTC AE v3.0

Nebenwirkung	Grad	Beschreibung
Diarrhoe	1	Erhöhung der Stuhlfrequenz <4x/Tag über dem Ausgangswert
	2	Erhöhung der Stuhlfrequenz 4-6x/Tag über dem Ausgangswert; keine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens
	3	Intravenöse Flüssigkeitssubstitution, operativer Eingriff indiziert
Proktitis	1	Rektalschmerz, Intervention nicht indiziert; Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens
	2	keine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens; medizinische Intervention indiziert
	3	Stuhlinkontinenz oder andere Symptome mit Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens; operative Intervention indiziert
	4	Lebensbedrohliche Komplikationen (z.B. Perforation)
Inkontinenz	1	Gelegentlicher Vorlagengebrauch
	2	Täglicher Vorlagengebrauch
	3	Einschränkend für die Aktivitäten des täglichen Lebens; operative Intervention indiziert
	4	Permanente Stomaanlage
Rektale Blutung	1	Mild, keine Intervention (außer Eisensubstitution)
	2	Symptomatisch; medizinische Intervention oder Laser-Koagulation
	3	Transfusion, interventionell-radiologische, endoskopische, oder operative Intervention indiziert; strahlentherapeutische Blutstillung
	4	Lebensbedrohliche Komplikationen; Notfall-Operation

II.10 Erhebungsmethoden

Aus den Bestrahlungsakten und dem elektronischen Dokumentationssystem VARIS (VARIAN Medical Systems, Palo Alto, USA), wurden die Patientenstammdaten, das Tumorstadium, die durchgeführte Therapie, die Einzel- und Gesamtdosis sowie akute Therapienebenwirkungen und die Nebenwirkungen zu jedem durchgeführten Nachsorgezeitpunkt entnommen. Außerdem wurden Informationen über durchgeführte hormonablativen Therapien dokumentiert. Alle Patienten, bei denen die letzte Vorstellung mehr als ein Jahr zurücklag, wurden zur Nachsorge einbestellt. Fehlende Informatio-

nen bezüglich der PSA-Verläufe, einer hormonablativen Therapie oder klinischer Befunde wurden durch telefonische Rücksprache mit dem behandelnden Urologen oder Hausarzt erfragt. Für diese Auswertung wurde die maximale Ausprägung einer Akutnebenwirkung erfasst, auch wenn sich diese zu einem späteren Zeitpunkt wieder besserte. Die erektile Dysfunktion und der Libidoverlust wurden von den Untersuchern in den verschiedenen Jahren recht unterschiedlich bewertet. Da das Durchschnittsalter unserer Patienten bei Bestrahlungsbeginn 70 Jahre betrug und in diesem Lebensalter ein nicht unerheblicher Rückgang der sexuellen Funktionen als Teil des Alterungsprozesses angesehen werden muss, wurden diejenigen Patienten, die den vollständigen Verlust als altersgemäß normal angaben mit erektiler Dysfunktion und Libidoverlust Grad Null eingestuft, von anderen Untersuchern aber als Libidoverlust zweiten Grades und erektile Dysfunktion dritten Grades. Aufgrund dieser relevanten untersucherbedingten Unsicherheiten wurden diese Parameter nicht ausgewertet.

II.11 Sicherung der Datenqualität

Soweit möglich wurden die Informationen zu Tumorstadium und Gleason- Score direkt aus den urologischen Unterlagen und der Histologie der Stanzbiopsie entnommen, bei 49 Patienten war die Patientenakte nicht auffindbar, so dass auf die Informationen aus den Arztbriefen und der elektronischen Bestrahlungsdokumentation zurückgegriffen werden musste.

Die Akutnebenwirkungen wurden über die Dauer der Therapie wöchentlich erhoben, in diese Auswertung ging nur jeweils der höchste Grad der Nebenwirkung ein. Jede verfügbare Nachsorgedokumentation der Patienten wurde einzeln mit Datum, aktuellem PSA, Vorhandensein von Rezidiv und Metastasen, hormonablativer Therapie und gastrointestinalen und urogenitalen Toxizitäten aufgezeichnet. Die gastrointestinalen Toxizitäten wurden unterteilt in Diarrhoe, Obstipation, rektale Blutung, Symptome einer Proktitis und Stuhlinkontinenz. Die urogenitalen Nebenwirkungen wurden unterteilt in Dysurie (mit Algurie und Strangurie), Hämaturie, Harninkontinenz, Miktionsfrequenz und Grad der Miktionsfrequenzerhöhung, Nykturie, erektile Dysfunktion und Libidoverlust.

II.12 Statistische Methoden

Die Daten wurden mittels des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL© (Microsoft©) gesammelt. Die statistische Auswertung wurde mittels PASW Statistics© (Version 18 und 19) realisiert. Die deskriptive Statistik wurde in Tabellen und graphischen Darstellungen realisiert.

II.13 Methoden der Literaturerhebung

In der Pubmed-Literaturrecherche wurde nach folgenden Schlagwörtern allein und in Kombination gesucht: Prostate Cancer, Radiation, Intensity modulated Radiotherapy, IMRT, Late toxicity, Late effects, CTC, Dose escalated radiotherapy, Dose Escalation [75].

Zur orientierenden Recherche wurden weiterhin Lehrbücher und Standardwerke für Strahlentherapie verwendet:

- M. Bamberg, M. Molls, H. Sack (Hrsg.): Radioonkologie 1 – Grundlagen, 2. Aufl., Zuckschwerdt Verlag München 2009.
- M. Bamberg, M. Molls, H. Sack (Hrsg.): Radioonkologie 2 – Klinik, 2. Aufl., Zuckschwerdt Verlag München 2009.
- Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Edward C. Halperin (Hrsg.): Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott, New York 2003.

III Ergebnisse

III.1 Patientencharakteristika

Im Gesamtkollektiv wurden 307 Patienten untersucht. Die Verteilung des Gleason-Score im Patientenkollektiv ist aus der Tabelle III.1 zu ersehen. 181 Patienten sind dem Tumorstadium T1c nach UICC [23] zugeordnet worden. Die Verteilung der Tumorstadien ist der Tabelle III.2 zu entnehmen.

Tabelle III.1: Gleason-Score

2	1
3	6
4	18
5	33
6	121
7	94
8	19
9	6
10	5
fehlt	4

Tabelle III.2: Tumorstadium

T1a	1
T1c	181
T2	2
T2a	39
T2b	31
T2c	26
T3	12
T3a	11
T3b	4

Bei vierzehn Patienten war lediglich „T2“ oder T3“ angegeben, so dass keine genauere Zuordnung des Tumorstadiums möglich war.

Bei vier Patienten konnte der Gleason-Score nicht ermittelt werden, hier war zu wenig Material gewonnen worden um aus der Probe ein Grading zu bestimmen. Die Mehrheit der Patienten wies mit 39,9 % bzw. 31,0 % einen Gleason Score 6 bzw. 7 auf, 30 Patienten (9,8 %) wurden dem Gleason Score 8-10 zugeordnet. Ein Gleason Score 2-5 wurde bei 58 Patienten (18,9 %) erhoben. Das klinische Staging zeigte bei 223 Patienten eine cN0-Situation, 84 Patienten wurden nach Lymphadenektomie als pN0 klassifiziert.

Das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 68,3 Jahre mit einer Spanne von 44-80 Jahren. Der mediane PSA-Wert betrug 7,5 ng/ml bei Therapiebeginn, (Spannweite:0,9-999). Ein initialer PSA-Wert von <10 ng/ml, 10-20 ng/ml und >20 ng/ml lag bei 212 (69,1 %), 64 (20,8 %) und 31 (10,1 %) der Patienten vor.

III.2 Therapiecharakteristika

Alle Patienten wurden in intensitätsmodulierter Technik mit fünf dynamischen intensitätsmodulierten Feldern mit simultaner integrierter Dosisescalation im CTV behandelt. Die Tabelle II.6 zeigt die Übersicht über die applizierten Gesamtdosen im CTV. Im PTV erhielten die Patienten je nach Risikokonstellation 72 Gy bis 75,6 Gy. 81,4 % der Patienten erhielten im CTV eine Gesamtdosis von 80 Gy oder mehr.

Tabelle III.3: Therapiecharakteristika

Dosis (Gy) im CTV	n	%
76	40	13
78	18	5,9
80	102	33,2
82	77	25,1
84	69	22,5
86	1	0,3

Tabelle III.4: Nachbeobachtungszeit in Monaten entsprechend der Risikogruppe nach D'Amico

D'Amico	Median	Mittelwert
1	57	60,93
2	54	57,99
3	49	51,11
Gesamt	54	57,44

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt für das Gesamtkollektiv 54 Monate, für die drei Risikogruppen nach D'Amico in der Tabelle III.4 aufgeschlüsselt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit ist zwischen den Risikogruppen signifikant unterschiedlich ($p=0,028$). Hierbei haben die Patienten der Risikogruppe III nach D'Amico mit 49 Monaten die kürzeste Nachbeobachtungszeit.

164 Patienten erhielten keine hormonablative Therapie in der Primärsituation, 80 Patienten erhielten eine hormonablative Therapie bis zu sechs Monaten neoadjuvant oder therapiebegleitend. 63 Patienten erhielten eine adjuvante hormonablative Therapie. In der Tabelle III.5 sind die prozentuale Verteilung der hormonablativen Therapie und die Verteilung innerhalb der Risikogruppen dargestellt.

Tabelle III.5: Hormonablative Therapie nach Risikogruppen nach D'Amico

Hormonablative Therapie	D'Amico						Gesamt	
	I		II		III		Gesamt	
	%	n	%	n	%	n	%	n
keine HAT	73,1	76	51,5	69	27,5	19	53,4	164
HAT ≤6 Monate	19,2	20	32,8	44	23,2	16	26,1	80
HAT > 6 Monate	7,7	8	15,7	21	49,3	34	20,5	63
Gesamt	100	104	100	134	100	69	100	307

Das progressionsfreie Überleben beträgt im Gesamtkollektiv 85,7 %, es hatten 44 von 307 Patienten ein biochemisches oder klinisches Rezidiv. Die nach Kaplan-Meier geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt aufgeteilt für die D'Amico Risikogruppen I, II und III 87 %, 90 % und 70 %. Die Risikogruppen I und II unterscheiden sich im biochemisch progressionsfreien Überleben nicht wesentlich, sind jedoch beide signifikant unterschiedlich zur Gruppe III.

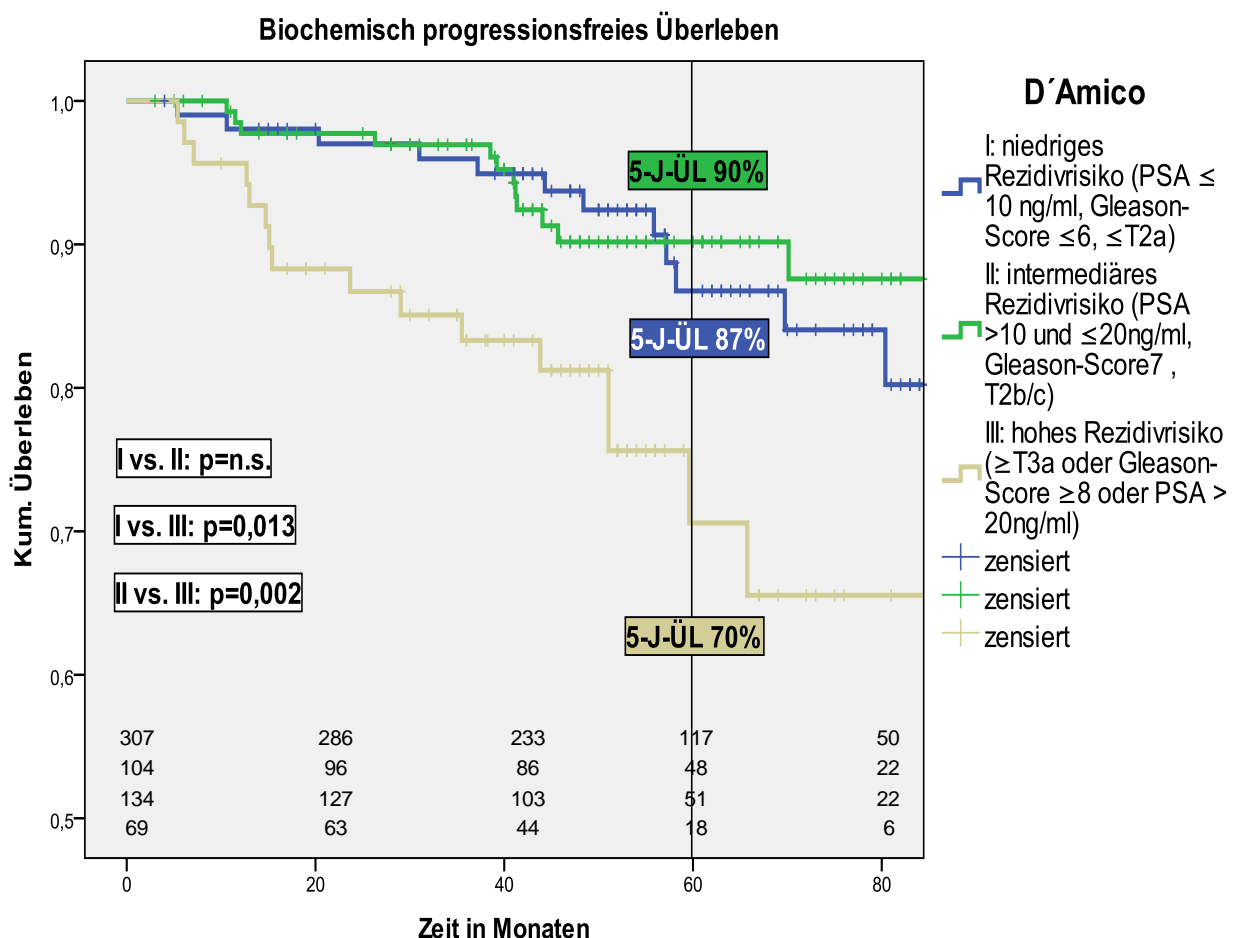


Abbildung III.1: Biochemisch progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv nach Risikogruppen

Das Gesamtüberleben beträgt 95,1 %, 15 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Auf die Risikogruppe I, II und III verteilt sind 3, 5 und 7 Patienten verstorben. Das nach Kaplan-Meier geschätzte 5-Jahres-Überleben für die Risikogruppe I, II und III nach D'Amico beträgt 96,5 %, 95,7 % und 90 %. Im Gesamtüberleben unterscheiden sich die Risikogruppen I und II nicht sehr stark, es besteht jedoch bei beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zu Risikogruppe III.

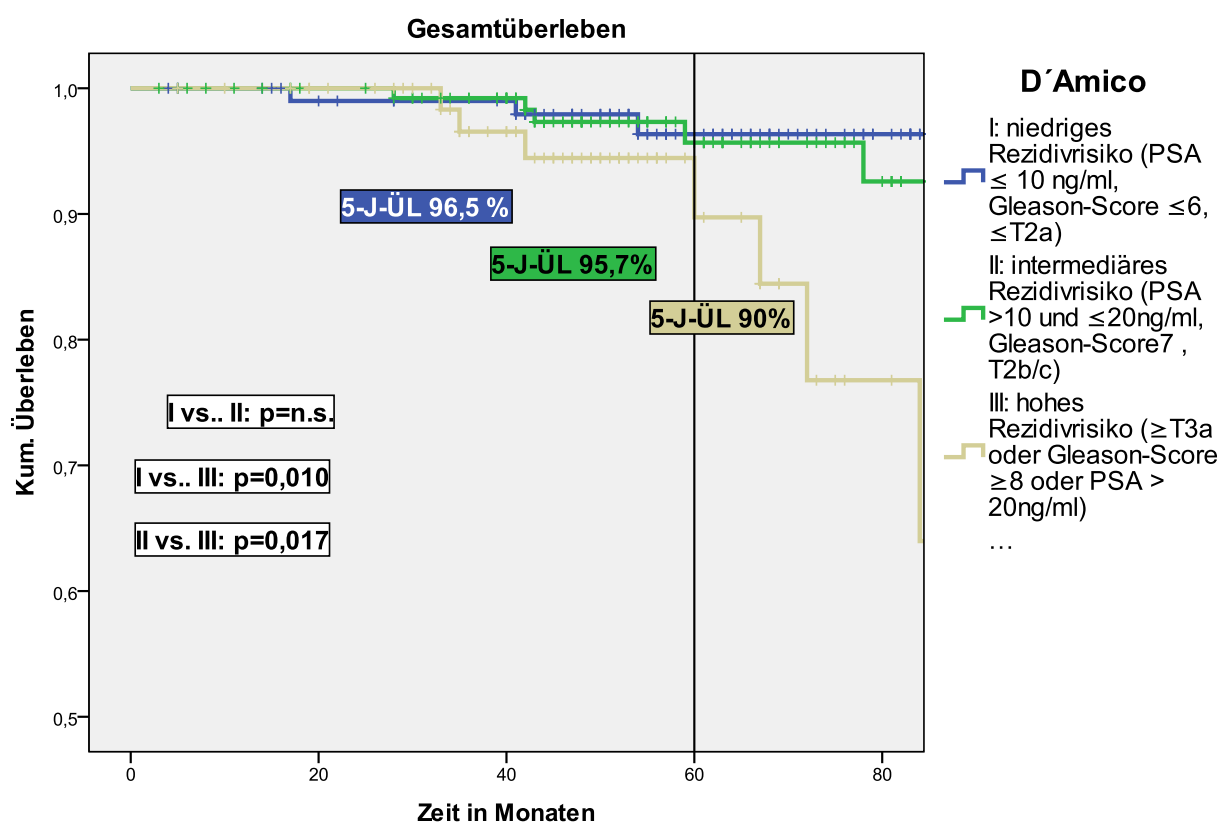


Abbildung III.2: Gesamtüberleben nach Risikogruppen

Das Prostatakarzinom-spezifische Überleben beträgt 98,0 %, sechs Patienten verstarben aufgrund des Prostatakarzinoms, bei weiteren sechs Patienten war die Todesursache eindeutig nicht erkrankungsbedingt, bei drei Patienten ist die Todesursache nicht bekannt, jedoch gab es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Prostata-Krebserkrankung, also keinen auffälligen PSA-Wert in der letzten Messung und keinen klinischen Hinweis auf ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen in der letzten urologischen Untersuchung. Von den 6 verstorbenen Patienten gehörten

5 der Risikogruppe III an, 1 Patient der Risikogruppe II. Das nach Kaplan-Meier geschätzte Prostatakarzinom-spezifische 5-Jahres-Überleben ist mit 100 % für die Risikogruppe I und 98 % für die Risikogruppe II signifikant unterschiedlich von dem der Risikogruppe III mit 90 % ($p=0,001/p=0,002$).

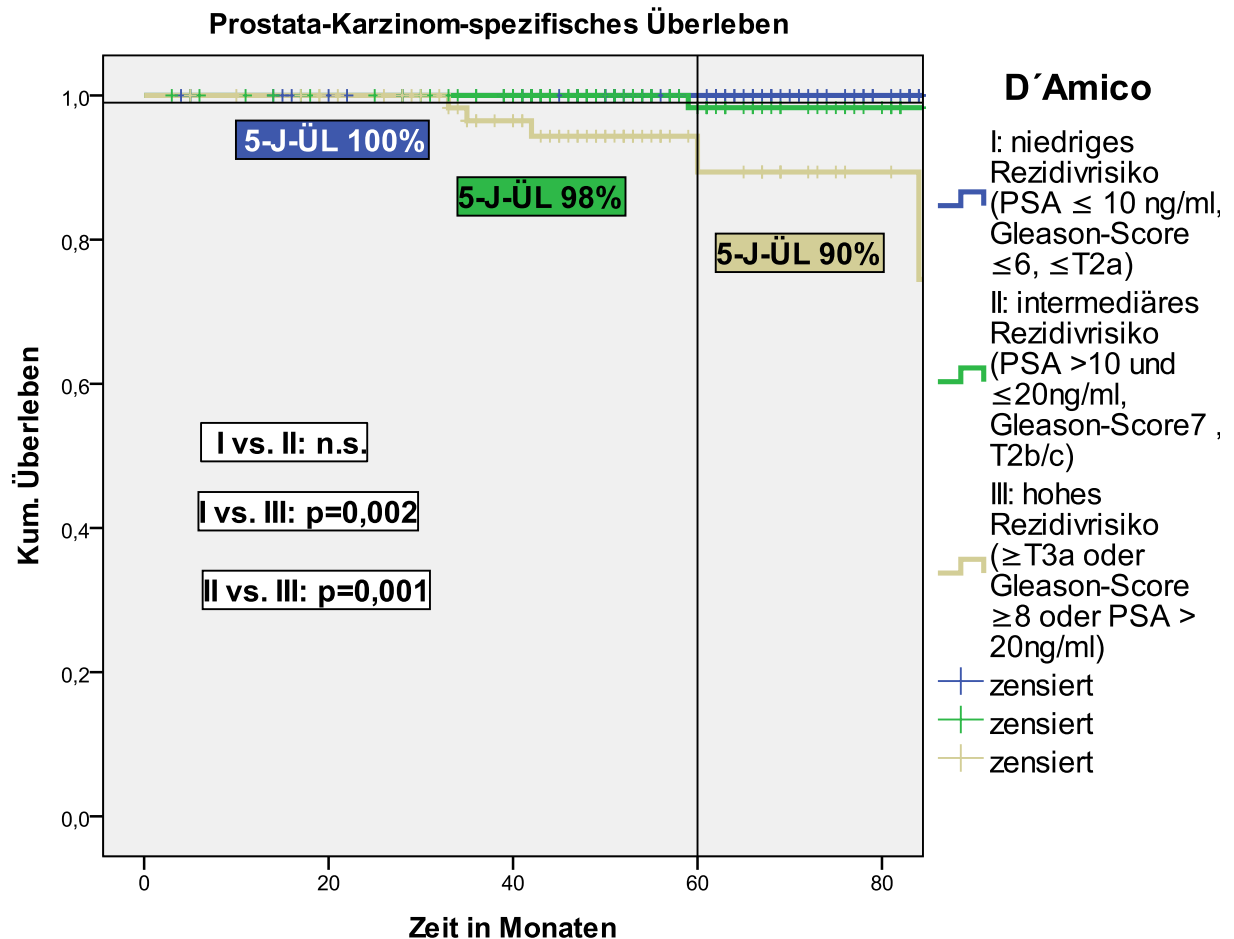


Abbildung III.3: Krankheitsspezifisches Überleben nach Risikogruppen

Bei zehn Patienten wurden Metastasen des Prostatakarzinoms festgestellt. Davon war jeweils ein Patient Risikogruppe I und II zugeordnet, die restlichen 8 Patienten mit Metastasen gehörten zur Risikogruppe III. Das nach Kaplan-Meier geschätzte metastasenfreie 5-Jahres Überleben in der Gruppe I beträgt 99,0 %, in der Gruppe II 99,3 %, und in der Gruppe III 86,0 %. Risikogruppe I und II unterscheiden sich im metastasenfreien Überleben nicht signifikant. Beide Risikogruppen haben ein deutlich besseres metastasenfreies Überleben als Risikogruppe III.

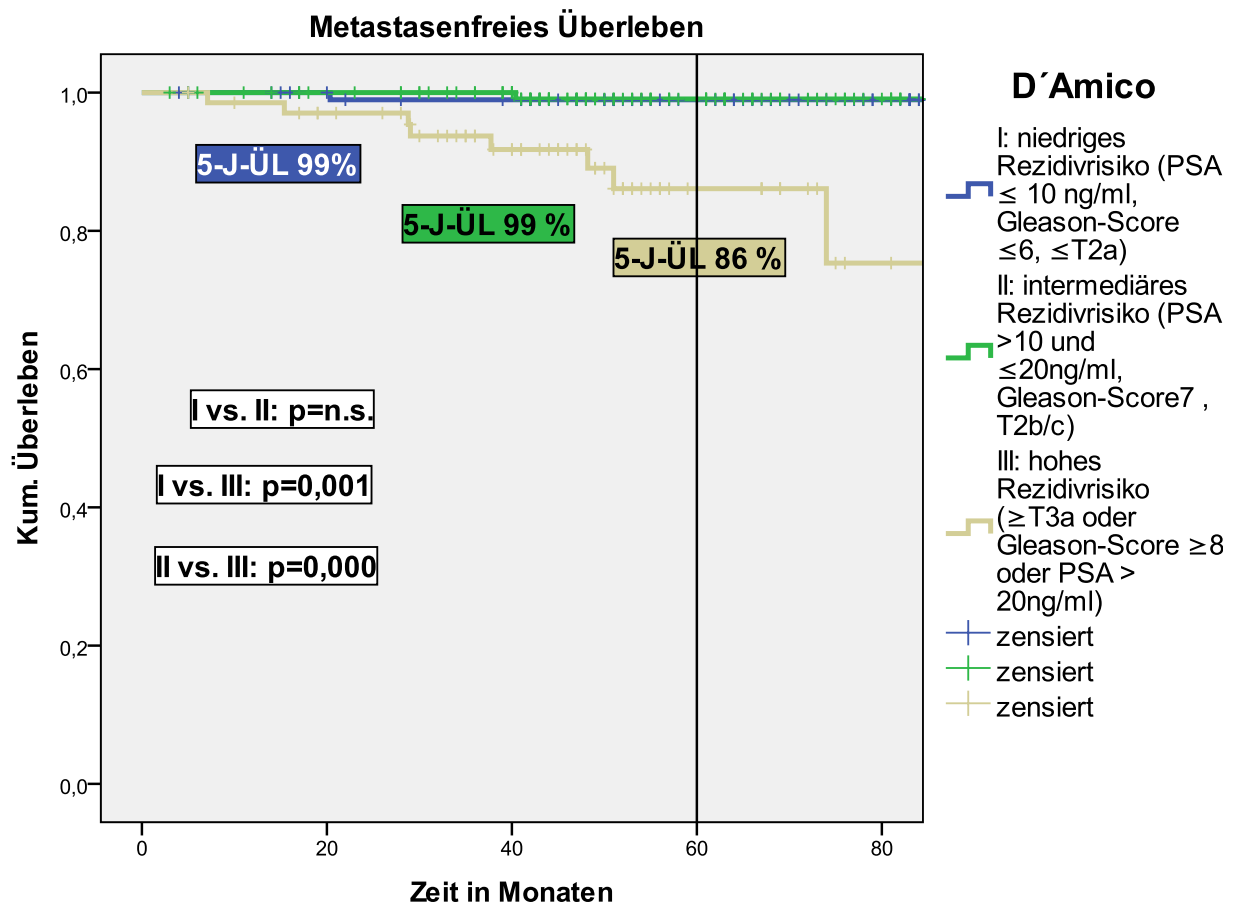


Abbildung III.4: Metastasenfreies Überleben nach Risikogruppen

Im Anschluss an die Überlebensanalysen nach Risikogruppen wurde der Einfluss der einzelnen Faktoren Gleason-Score, Tumorstadium, Gesamtdosis, Alter, und hormon- ablativ Therapie auf das biochemisch progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das Prostatakarzinom-spezifische Überleben untersucht.

Die Analyse zur Abhängigkeit des Überlebens vom Gleason-Score zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Gleason-Score 8-10 zu den beiden anderen Gruppen. 30 Patienten hatten einen Gleason-Score von 8-10, 179 Patienten wurden einem Gleason-Score 2-6 und 94 Patienten einem Gleason-Score 7 zugeordnet. Bei vier Patienten fehlt der Gleason-Score.

In der Analyse zur Abhängigkeit des Überlebens vom Tumorstadium und von der Gesamtdosis zeigen sich weder signifikante Unterschiede im progressionsfreien oder im Gesamtüberleben noch im Prostatakarzinom-spezifischen Überleben.

Die applizierte Gesamtdosis lag bei 160 Patienten zwischen 76 und 80 Gy, 147 Patienten erhielten mehr als 80 Gy.

Die Analysen des Ausgangs-PSA Wertes (<10 ng/ml, 10-20 ng/ml und >20 n/ml), des klinischen Tumorstadiums und des Einsatzes einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ergaben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien und des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens.

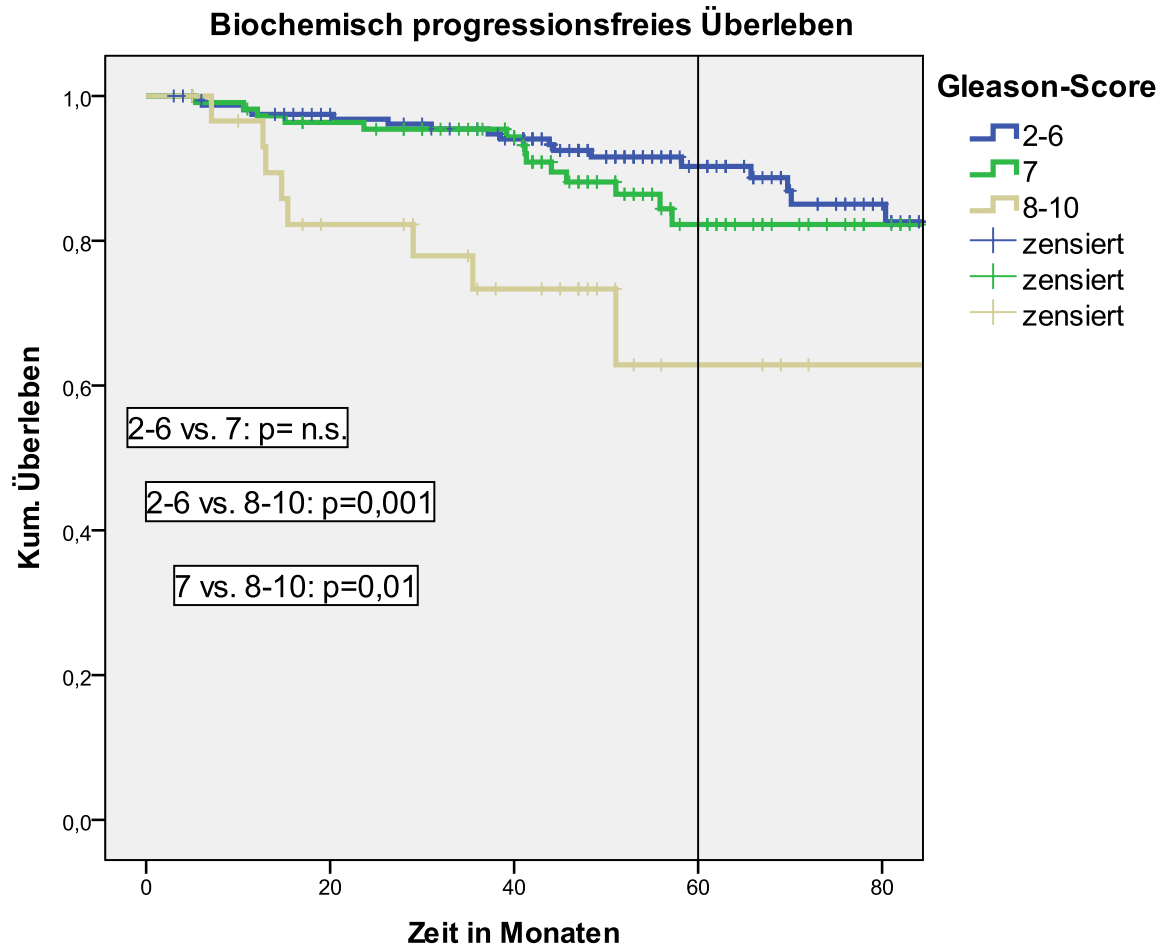


Abbildung III.5: Biochemisch progressionsfreies Überleben nach Gleason Score

Tabelle III.6: Hormonablativ Therapie und Rezidive	N	Rezidive N	Rezidive %
keine HAT	197	31	15,7
HAT um Radiotherapie bis 6 Monate	79	12	15,1
adjuvante HAT >6 Mo- nate	30	1	3,3
Gesamt	306	44	14,3

Bei einem Patienten konnte die Dauer der hormonablativen Therapie nicht geklärt werden, dieser wurde aus der Analyse von Rezidiven in Relation zur hormonablativen Therapie ausgeschlossen.

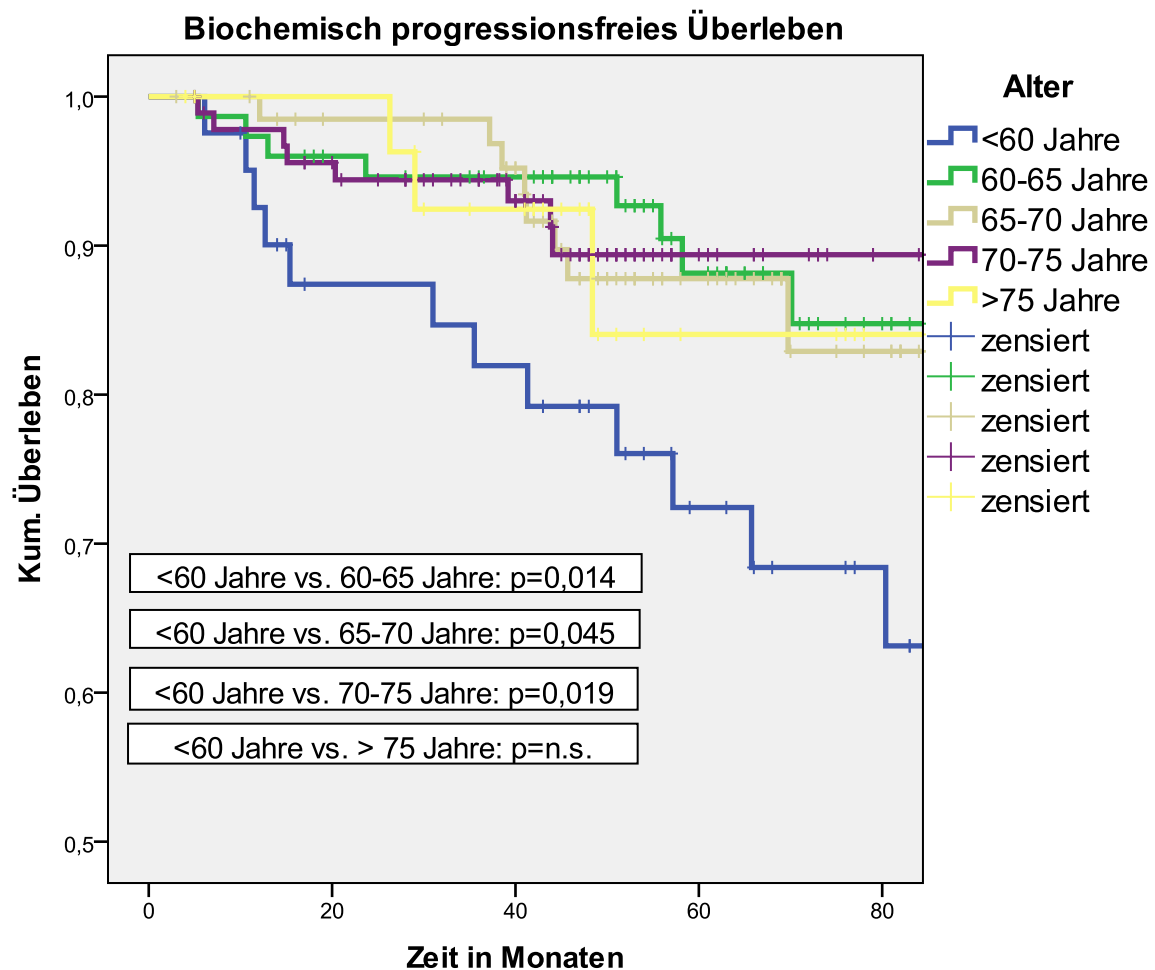


Abbildung III.6: Biochemisch progressionsfreies Überleben nach Alter

Die Altersgruppe unter 60 Jahren hat ein signifikant schlechteres biochemisch progressionsfreies Überleben als alle anderen Gruppen bis auf die über 75-Jährigen. Im Gesamtüberleben hingegen sind die meisten Ereignisse bei den über 75-Jährigen zu verzeichnen. Im Prostatakarzinom-spezifischen Überleben besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

III.4 Nebenwirkungen der Therapie

Bei 303 von 307 Patienten ließen sich die urogenitalen und gastrointestinalen Spätnebenwirkungen auswerten. Von 4 Patienten konnten keine Angaben zu Spätnebenwirkungen erhoben werden.

Bei der ersten Nachsorge nach drei Monaten konnten von 262 Patienten Daten erhoben werden. Bei der Nachsorge nach einem, zwei und drei Jahren wurden 197, 115, 117 Datensätze generiert, die beiden Nachsorgen im vierten und fünften Jahr haben 96 bzw. 125 Patienten wahrgenommen. Nicht von allen Patienten lagen Informationen zu allen Nebenwirkungen vor, nur soweit diese in der Akte dokumentiert waren, deswegen weichen die Zahlen der Datensätze leicht voneinander ab.

III.4.1 Urogenitale Spätnebenwirkungen

Für die Auswertung der urogenitalen Spätnebenwirkungen nach CTCAE v3.0 wurden Pollakisurie, Strikturen, Harnverhalt, Hämaturie und Harninkontinenz zusammengefasst und in Tabelle III.2 dargestellt.

Tabelle III.7: Urogenitale Spättoxizität nach CTCAE v3.0

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine Toxizität	110	35,8	36,3	36,3
	Grad 1	128	41,7	42,2	78,5
	Grad 2	49	16,0	16,2	94,7
	Grad 3	16	5,2	5,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

Bei zwei weiteren Patienten bestanden schwerwiegende Symptome, diese wurden jedoch nach eingehender Prüfung nicht der Strahlentherapie zugeordnet.

Ein Patient hatte eine rezidivierende transfusionspflichtige Makrohämaturie, diese wurde nicht als radiogene Nebenwirkung klassifiziert, weil sie auf ein Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms mit Blaseninfiltration zurückzuführen war. Dies konnte zystoskopisch nachgewiesen werden, es zeigten sich jedoch keine zystitischen oder teleangiektatischen Veränderungen der Blase.

Der zweite Patient hatte eine iatrogene Blasenperforation im Rahmen einer Zystoskopie zur Blutstillung bei transfusionspflichtigen rezidivierenden Makrohämaturien. Die Ursache der Makrohämaturien war eine bekannte Nephrolithiasis.

16 Patienten hatten urogenitale Grad III, 49 Grad II Spätnebenwirkungen. Die schwergradigen urogenitalen Ereignisse wurden genauer untersucht.

Bei vier Patienten wurde eine Operation der Harnröhre bei Striktur oder Stenose durchgeführt, bei zwei weiteren Patienten war die Versorgung mit einem Dauerkatheter wegen eines Harnverhalts bzw. einer neurogenen Blasenentleerungsstörung notwendig. Bei einem Patienten wurde eine Grad II Stenose bei Bougierung der Harnröhre festgestellt. Der Patient wurde danach bei PSA-Anstieg einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Danach bestanden eine Harnleiterstriktur und die Notwendigkeit eines suprapubischen Katheters. Es besteht eine theoretische Möglichkeit dass es auch ohne Prostatektomie zur Anlage eines suprapubischen Katheters oder zur OP einer Harnröhrenstriktur gekommen wäre, deswegen wurde bei dem Patienten eine Grad III Nebenwirkung angenommen. Bei neun Patienten bestand eine Pollakisurie III. Grades im Sinne eines imperativen Harndrangs.

Tabelle III.8: Pollakisurie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	144	46,9	50,9	50,9
	1	102	33,2	36,0	86,9
	2	28	9,1	9,9	96,8
	3	9	2,9	3,2	100,0
	Gesamt	283	92,2	100,0	
Fehlend	System	24	7,8		
Gesamt		307	100,0		

26 Patienten mit Grad II Nebenwirkung hatten ausschließlich eine Pollakisurie, also eine Erhöhung der Miktionsfrequenz auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes.

18 Patienten wurden wegen eines medikamentös behandelten Harnverhalts oder eine Bougierung der Harnröhre einer Grad II Nebenwirkung zugeordnet. Bei drei Patienten bestand sowohl eine Pollakisurie als auch eine Strangurie.

Tabelle III.9: Dysurie/Strangurie/Strikture

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	247	80,5	81,5	81,5
	1	29	9,4	9,6	91,1
	2	20	6,5	6,6	97,7
	3	7	2,3	2,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

Tabelle III.10: Hämaturie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	298	97,1	98,3	98,3
	1	4	1,3	1,3	99,7
	2	1	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

Einem Patienten wurde wegen einer makroskopischen Hämaturie bei Zystitis eine Grad II Nebenwirkung zugeordnet. Bei einem weiteren Patienten bestand eine Makrohämaturie, die nicht als radiogene Nebenwirkung gewertet wurde, hier wurde ein Blasenkarzinom als Ursache diagnostiziert.

Tabelle III.11 Harninkontinenz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	233	75,9	76,9	76,9
	1	64	20,8	21,1	98,0
	2	6	2,0	2,0	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

III.4.2 Gastrointestinale Spätnebenwirkungen

Für die Auswertung der gastrointestinalen Spätnebenwirkungen wurden Diarrhöe, Obstipation, Proktitis, rektale Schmerzen oder Blutungen und Stuhlinkontinenz zusammengefasst. Es wurden alle höhergradigen gastrointestinalen Ereignisse nach Therapie ausgewertet. Hierbei konnten zwei schwerwiegende Ereignisse eindeutig nicht der Strahlentherapie zugeordnet werden. Beide Patienten hatten eine Sigmadivertikulitis, ein Patient wurde elektiv bei transfusionspflichtiger Blutung operiert, der zweite Patient wurde notfallmäßig bei gedeckter Perforation des Sigmas operiert. In den histologischen Präparaten der Operation gab es keinen Hinweis auf eine radiogene Beteiligung. Im Patientenkollektiv wurden keine höhergradigen gastrointestinalen Toxizitäten Grad III und IV festgestellt.

Tabelle III.12: Gastrointestinale Spättoxizität nach CTCAE v3.0

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine Toxizität	207	67,4	68,3	68,3
	Grad 1	83	27,0	27,4	95,7
	Grad 2	13	4,2	4,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

Ein Patient hatte im Verlauf eine schwere Obstipation mit täglichem Laxantiengebrauch, anamnestisch bestand diese jedoch gleichbleibend bereits vor der Strahlentherapie und wurde nicht als Nebenwirkung gewertet.

Ein Patient beschrieb bereits vor der Strahlentherapie Diarrhöen mehr als sechsmal täglich, dies wurde durch die Strahlentherapie nicht aggraviert. Die Symptomatik des Patienten wurde nicht als Nebenwirkung gewertet.

Ein Patient hatte eine Proktitis I. Grades mit Diarrhöe während der Strahlentherapie, bei der ersten Nachsorge drei Monate nach Therapie bestanden keine Beschwerden mehr. 37 Monate nach Therapie hatte dieser Patient eine rektale Blutung II. Grades, die letztendlich auf einen blutenden Kolon-Polypen zurückzuführen war. Laut Koloskopiebefund bestand hier kein Anhalt für eine radiogene Ursache.

Bei elf Patienten wurde eine Proktitis II. Grades diagnostiziert. Diese Patienten wurden koloskopiert und erhielten nach Sicherung der Diagnose eine medikamentöse Therapie.

27 Patienten hatten Symptome einer Proktitis I. Grades.

Tabelle III.13: Proktitis

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	265	86,3	87,5	87,5
	1	27	8,8	8,9	96,4
	2	11	3,6	3,6	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

33 Patienten berichteten von rektalen Blutungen in der Nachsorge. Von 12 Patienten mit einer Blutung I.° lag ein Koloskopiebefund vor, dieser zeigte in vier Fällen eine radiogene Proktitis, in sieben Fällen Hämorrhoidenblutungen ohne Hinweis auf eine radiogene Schädigung. Bei zwei Patienten bestanden bereits vor der Therapie rektale Blutungen bei bekannten Hämorrhoiden ohne Aggravierung während und nach der Therapie. Diese wurden nicht als Nebenwirkungen der Therapie gewertet. Bei drei Patienten bestanden Hämorrhoidalleiden, jedoch konnte kein Koloskopiebefund zum Ausschluss einer radiogenen Beteiligung eruiert werden. Deswegen wurden diese als potentielle radiogene Nebenwirkung gewertet. In einem Fall bestanden bei bekannter Colitis ulcerosa die Blutungen bereits vor der Radiatio, es konnte aber nicht ursächlich geklärt werden, ob eine Aggravierung radiogener Ursache vorlag.

Tabelle III.14: Rektale Blutungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	279	90,9	92,1	92,1
	1	23	7,5	7,6	99,7
	2	1	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

Bei zwei Patienten lag eine Stuhlinkontinenz II.° ohne Proktitis oder Diarrhöe vor. Beide Patienten waren vorher kontinent, beim ersten Patienten trat die Stuhlinkontinenz bereits unter der Therapie auf, bei dem zweiten Patienten erst 40 Monate nach Therapieende. Bei 47 Patienten lag eine Stuhlinkontinenz I.° vor.

Tabelle III.15: Stuhlinkontinenz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	252	82,1	83,2	83,2
	1	47	15,3	15,5	98,7
	2	4	1,3	1,3	100,0
	Gesamt	303	98,7	100,0	
Fehlend	System	4	1,3		
Gesamt		307	100,0		

IV Diskussion

In einer Analyse der SEER-Datenbank wurden 52.290 Männer, die in den Jahren 2000 bis 2007 an einem lokalisierten Prostata-Karzinom bestrahlt wurden, ausgewertet. Im Jahr 2000 wurde nur 1 % der Patienten in intensitätsmodulierter Technik behandelt. Im Jahre 2007 waren es bereits 70 %. 2007 war die alleinige intensitätsmodulierte Radiatio die am häufigsten gebrauchte Strahlentherapieform überhaupt. Die IMRT hat die 3D-konformale Strahlentherapie in der Praxis abgelöst, ohne dass es randomisierte Studien gibt, die eine Überlegenheit der IMRT bewiesen hätten [42].

Diese Arbeit beschreibt die Therapieergebnisse und Nebenwirkungen von 307 in intensitätsmodulierter Technik behandelten Patienten und leistet damit einen wichtigen Beitrag zum Vergleich mit konventionellen Techniken und anderen Patientenserien in IMRT-Technik.

Die Daten dieser Analyse wurden prospektiv erhoben. Es wurden alle Patienten seit der Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms an der Charité (Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum) inkludiert. Zum damaligen Zeitpunkt stellte die Bestrahlung in intensitätsmodulierter Technik eine Neuerung und Verbesserung der 3D konformalen Technik dar. Das in der Charité entwickelte Konturierungsgruppenkonzept und die simultane integrierte Dosisescalation im CTV mit entsprechenden Dosisvorgaben für die Risikoorgane sind von Anfang an bei allen Patienten konsequent angewendet worden. Jedoch besteht eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der Konturierungsleitlinien durch verschiedene konturierende Ärzte sowie eine Unsicherheit in der Genauigkeit des erfassten Tumorstadiums durch verschiedene Pathologen. Mangels Randomisation ist ein direkter Vergleich zweier Methoden oder Konturierungskonzepte unter standardisierten Bedingungen nicht möglich. Weiterhin ist das Patientenkollektiv bezüglich Nachbeobachtungszeit, Nebenwirkungserfassung, Gabe einer hormonablativen Therapie und Nebenerkrankungen inhomogen.

Ein Vergleich mit publizierten Studien ist zur Bewertung der präsentierten Ergebnisse notwendig, jedoch aufgrund verschiedener Gegebenheiten nicht immer problemlos möglich.

Selektionskriterien der Therapie wie das Alter des Patienten oder die Risikogruppe spielen ebenfalls eine große Rolle im Vergleich verschiedener Studien. Weiterhin sind nicht nur die Bestrahlungstechniken und Zielvolumenkonzepte sehr unterschiedlich,

sondern auch die Einteilung in unterschiedliche Risikogruppensysteme, die Gabe einer hormonablativen Therapie und die verschiedene Erfassung von Nebenwirkungen führen zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit.

Sowohl die Dosisescalation bis über 80 Gy als auch die simultane integrierte Dosisescalation im CTV und die Unterschiede in der Zielvolumendefinition sind umstrittene Konzepte, auf die deshalb in den folgenden Abschnitten einzeln genauer eingegangen wird.

IV.1 Dosisescalation

Verschiedene randomisierte Studien konnten die Überlegenheit der dosisescalierten 3D-konformalen gegenüber der konventionell dosierten Bestrahlung bezüglich des PSA-rezidivfreien Überlebens belegen [37]. Der in der Metaanalyse von Viani mit 2812 Patienten ermittelte Vorteil liegt zwischen 15 % und 20 % und konnte für alle Risikogruppen nachgewiesen werden. Weiterhin konnte in dieser Publikation eine lineare Korrelation zwischen der Gesamtdosis und dem biochemisch-progressionsfreien Überleben gezeigt werden. Es ist jedoch nicht hinreichend geklärt, bei welcher Dosis die Dosis-Wirkungsbeziehungskurve ihr Plateau erreicht. Die deutsche Prostatakarzinom-Leitlinie empfiehlt eine Dosis von 74 Gy bis unter 80 Gy in 1,8 Gy bis 2 Gy Einzeldosen [49].

Im Memorial Sloan Kettering Cancer Center wurde eine Serie von Patienten mit einer Gesamtdosis von 86,4 Gy in intensitätsmodulierter Technik bestrahlt. In dieser Serie sind die Nebenwirkungsraten gering bei ausgezeichneten Überlebensdaten [69]. Ob eine Dosisescalation jenseits von 80 Gy zu einer weiteren Steigerung des biochemisch-progressionsfreien Überlebens führt, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

In mehreren nicht randomisierten Kollektiven konnte die Überlegenheit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie bezüglich der Nebenwirkungen und die Vergleichbarkeit bezüglich der lokalen Kontrolle zu dosisescalierten Serien in 3D-Technik nachgewiesen werden. Im Folgenden werden einzelne Publikationen genauer beschrieben.

IV.2 Zielvolumen und Konturierung

Mit der Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie erlangte die Definition des Zielvolumens neue Bedeutung. In der 3D-Technik war es nicht möglich ein Zielvolumen geometrisch genau nachzubilden, so dass das Strahlenfeld gezwungenermaßen größer war als notwendig. Durch die technischen Möglichkeiten der genaueren Zielvolumennachbildung des Feldes entstand die Notwendigkeit eine stadienadaptierte Zielvolumendefinition einzuführen. Hierzu haben sich in den verschiedenen Kliniken unterschiedliche Konzepte etabliert, in denen sich nicht nur das Zielgebiet, sondern auch der PTV Saum für die Lagerungsunsicherheit erheblich unterscheiden. Einen Überblick gibt die Tabelle IV.1.

Tabelle IV.1: Übersicht verschiedener Zielvolumendefinitionen

Publikation	Technik	CTV Definition	PTV Definition
Cahlon 2008 [69]	IMRT	Prostata und Samenblasen	1 cm in alle Richtungen, 6mm nach dorsal
Kupelian 2007[76]	IMRT	Bei T1-2: Prostata (38 Patienten) Prostata und Samenblasen (502 Patienten) mit T3 oder initialem PSA >10 ng/mL oder Gleason score ≥ 7 .	4 mm nach dorsal, 8 mm seitlich, 5 mm in alle anderen Richtungen
Fonteyne 2012 [77]	IMRT	Prostata und Samenblasen. Ab 50 Gy wurden bei einem geringen Risiko für Samenblaseninfiltration die Samenblasen exkludiert.	Vor 2003: 10 mm craniocaudal, 7mm in alle anderen Richtungen Seit 2003: 4 mm in alle Richtungen, ultraschallgestützt
Eigene Daten	IMRT-	4 Konturierungsgruppen stratifiziert nach Risiko für extrakapsuläres Wachstum und Samenblaseninfiltration	10mm zu allen Richtungen, 6 mm nach dorsal
Al-Mamgani 2009 [78]	IMRT Subgroup 41 pts.	Stratifizierung in 4 Behandlungsgruppen nach geschätztem Risiko für Samenblaseninfiltration nach Partin et al.	10mm bis 68 Gy dann 5mm bis 78 Gy

Nicht nur die einzelnen Zielvolumendefinitionen, sondern auch die Sicherheitssäume für das PTV nach allen Richtungen unterscheiden sich elementar. Auch die technische Ausstattung der jeweiligen Klinik und die Verfügbarkeit von Bildgebungssystemen am Beschleuniger spielen eine Rolle für die zu verwendenden Sicherheitssäume. Praktisch alle Kliniken verwenden nach dorsal zum Rektum hin geringere Sicherheitssäume, die Säume variieren zwischen 4 mm und 10 mm und sind der obigen Tabelle IV.1 zu entnehmen.

IV.3 Simultane integrierte Dosisescalation

Die simultane integrierte Dosisescalation soll die Vorteile einer höheren Dosis (höhere Kontrollraten) mit den niedrigeren Nebenwirkungsraten einer nicht eskalierten Strahlentherapie verbinden. Eine Dosisescalation von CTV auf PTV ist nicht ICRU-konform, da das PTV nur die Lageunsicherheit abdeckt und eine Dosisuniformität zwischen CTV und PTV vorsieht [79].

Mittels der hier dargestellten Methode ist es einerseits nicht gesichert, dass die auf das CTV verschriebene Dosis umschließend verabreicht wird, andererseits ist es möglich, dass durch Lageverschiebung in einem Bereich des PTV-Saums mehr als die verschriebene Dosis ankommt. Die errechnete Dosisabdeckung ohne Lageverschiebung in CTV und PTV sind in den Dosis-Volumen-Histogrammen auf den nächsten Seiten dargestellt.

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientenserie zeigt sich eine mit einer dosis-escalierten Serie vergleichbare Rezidivrate mit dem Nebenwirkungsprofil einer nicht dosis-escalierten Strahlentherapie.

Aufgrund der guten Verträglichkeit und der Hinweise für eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch eine Dosisescalation wurde an der Charité im Laufe der Zeit eine Dosissteigerung vorgenommen. Die Gesamtdosis von Patienten mit niedrigem und niedrig intermediärem Risikoprofil wurde von 76 auf 80 Gy im CTV erhöht, bei Patienten mit hohem Risikoprofil von 80 auf 84 Gy im CTV. Allerdings wurde das am Anfang entwickelte Konzept der Radiotherapie nach unterschiedlichen Konturierungsgruppen je nach Risiko für Kapselüberschreitung und Samenblasenbefall beibehalten, die Gesamtdosis im Planning Target Volume war ebenfalls über die gesamte Zeit gleich, für die Niedrigrisikogruppe 72 Gy, für die Gruppen mit höherem Risiko 75,6 Gy.

Abbildung IV.1: Dosis-Volumen-Histogramm für die Gesamtdosis 84 Gy

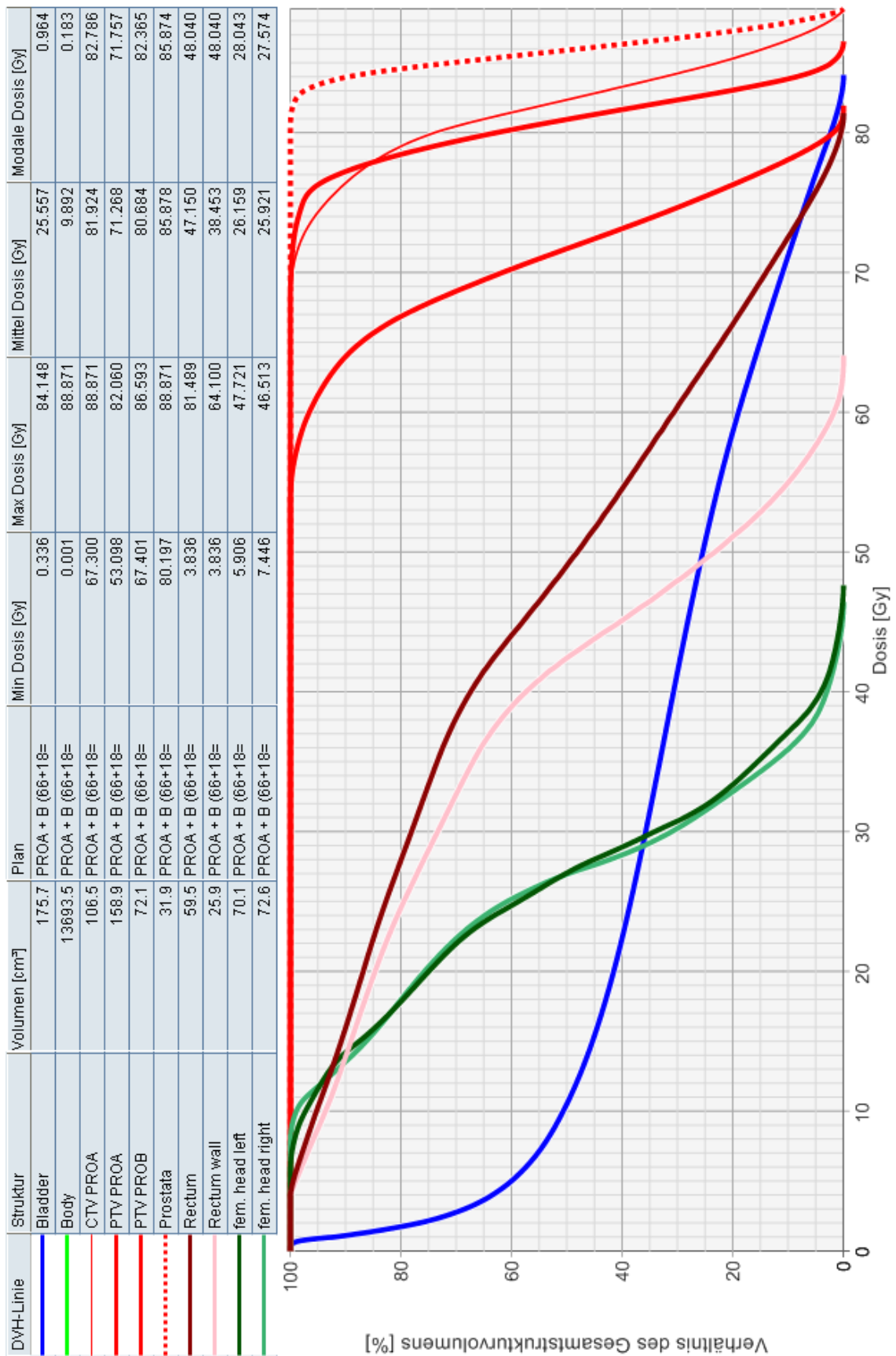
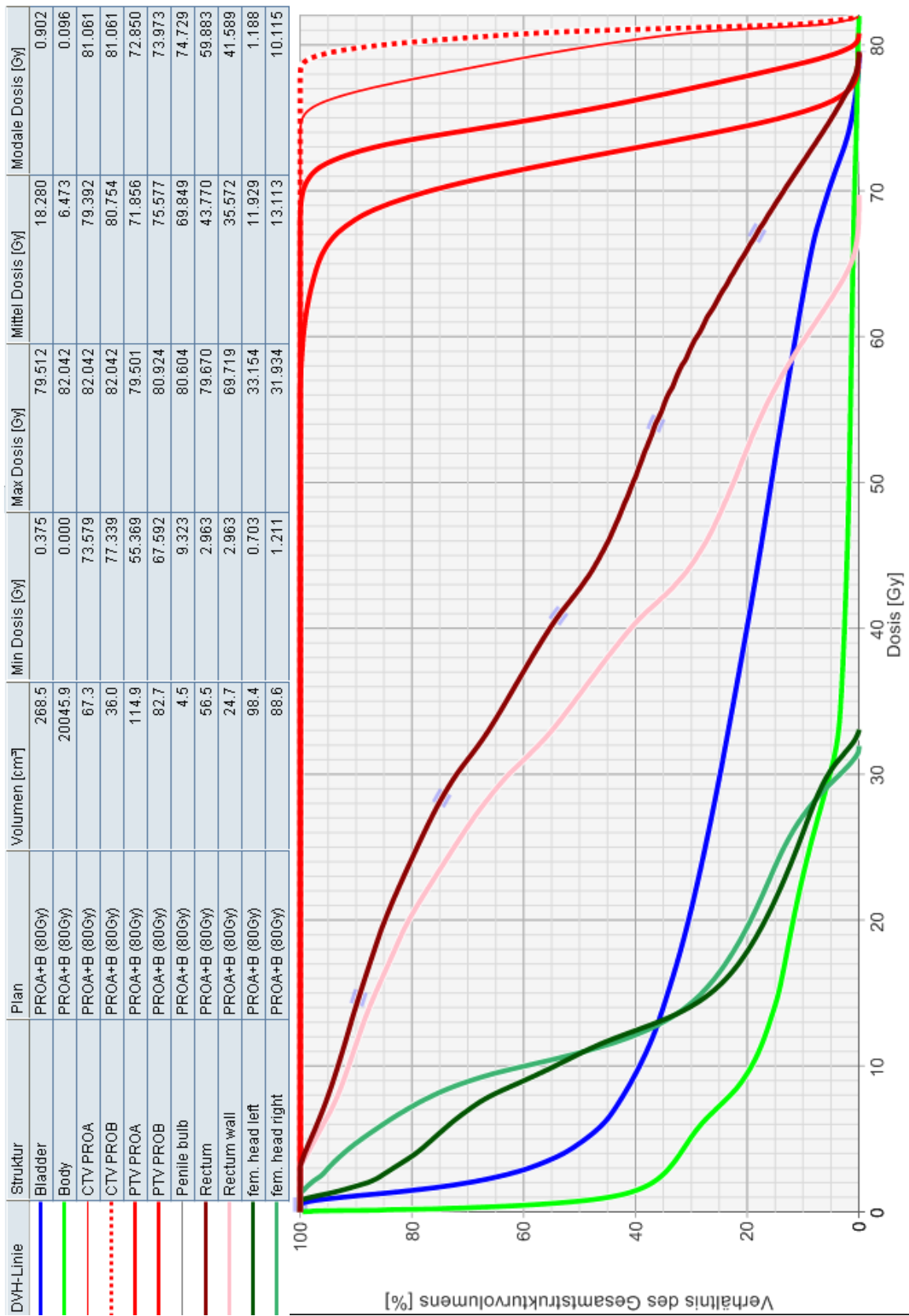


Abbildung IV.2: Dosis-Volumen-Histogramm für die Gesamtdosis 80 Gy



Da die Rezidivfreiheit der Bestrahlung des Prostatakarzinoms abhängig von der Risikogruppe bereits bei 70 % bis zu 98 % liegt, bedarf es großer Patientenserien und einer langen Nachbeobachtungszeit, um weitere Verbesserungen nachzuweisen.

In unserer Serie wird die Dosis im CTV von 1,8 auf 2 Gy Einzeldosis pro Fraktion erhöht ohne von der Normofraktionierung abzuweichen. Ähnliches findet auch Dolezel, der eine 3D-konformale Bestrahlungstechnik mit 74 Gy mit einer IMRT bis 78 Gy und einer IMRT mit simultan integriertem Boost bis 82 Gy vergleicht. Bei gleichzeitiger Dosisescalation um 4 Gy wird durch die Anwendung des simultan integrierten Boost eine signifikante Reduktion der gastrointestinalen Grad III Toxizität festgestellt [44]. In einer Serie von Intermediate-Risk-Patienten mit simultan integriertem Boost in Tomotherapie-Technik wird zusätzlich zur Dosisescalation eine Hypofraktionierung durchgeführt und durch niedrige Akutnebenwirkungsraten als durchführbar eingeschätzt [45].

Eine niederländische Dosisescalationsstudie evaluierte 68 Gy versus 78 Gy, hauptsächlich wurden die Patienten in 3D-konformaler Technik behandelt. 78 Patienten dieser Studie wurden separat ausgewertet. Hier wurde ein 3D-konformaler sequentieller Boost mit einem simultan integrierten Boost in intensitätsmodulierter Technik verglichen. Alle Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 78 Gy. Die primären Endpunkte dieser Subgruppenanalyse waren Akut- und Spätnebenwirkungen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 76 Monate für den sequentiellen Boost und 56 Monate für den simultan integrierten Boost. Die Nebenwirkungen wurden mittels einer klinikintern leicht modifizierten RTOG-Skala erhoben. Durch die intensitätsmodulierte Technik mit simultan integrierten Boost konnte eine signifikante Reduktion der Akutnebenwirkungen Grad II und größer erreicht werden. Die Spätnebenwirkungen und die akuten urogenitalen Nebenwirkungen waren bei den Patienten mit simultan integriertem Boost zwar niedriger, es wurde aber kein Signifikanzniveau erreicht. Die kumulative Inzidenz von gastrointestinalen Spätnebenwirkungen Grad II oder größer nach 5 Jahren war 21 % für die SIB-IMRT-Gruppe, 37 % für die Gruppe in 3D-Technik. Der simultan integrierte Boost führte zu keiner erhöhten Rezidivrate gegenüber dem sequentiellen Boost [78].

IV.4 Patientencharakteristika und Therapiecharakteristika

Innerhalb der Risikogruppen unterscheidet sich das Alter bei Therapiebeginn nicht signifikant. Allerdings unterscheidet sich die mediane Nachbeobachtungszeit der höchsten Risikogruppe von der mittleren und niedrigen signifikant, mit 49 vs. 54 und 57 Monaten.

Im Beobachtungszeitraum war die hormonablative Therapie (begleitend oder adjuvant) noch kein Standard, so dass keine systematische risikogruppenadaptierte Gabe einer antihormonellen Therapie erfolgte. 19 Patienten erhielten in der Hochrisikogruppe überhaupt keine antihormonelle Therapie, 16 Patienten derselben Gruppe erhielten eine Kurzzeit-Therapie. Dies könnte ebenfalls zu einem unterschiedlichen Ergebnis bei der Gegenüberstellung mit neueren Studien führen, bei denen eine stadiengerechte hormonablative Therapie appliziert worden ist. Weiterhin verzögert die hormonablative Therapie das Auftreten eines Rezidivs, was die Länge der Nachbeobachtungszeit besonders wichtig macht.

IV.5 Überleben

Die vorliegende Arbeit weist im Gesamtkollektiv ein progressionsfreies Überleben von 84,9 % nach 5 Jahren auf. Patienten der Hochrisikogruppe haben ein von den anderen beiden Risikogruppen signifikant geringes Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und metastasenfreies Überleben. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten ist allerdings zur Ermittlung eines Überlebensvorteils im Gesamtüberleben durch die simultane integrierte Dosiserhöhung im CTV zum Vergleich mit anderen Kollektiven sehr kurz, hier ist eine längere Nachbeobachtung des Kollektivs notwendig. Jedoch wirkt sich die biochemische Rezidivfreiheit auf das Gesamtüberleben aus und kann im Kollektiv einen Hinweis auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens nach einer längeren Beobachtungszeit geben.

Das metastasenfreie Überleben ist erwartungsgemäß in der Hochrisikogruppe signifikant unterschiedlich zu den beiden anderen Risikogruppen, in denen nur in Einzelfällen eine Metastasierung des Prostatakarzinoms auftrat.

IV.5.1 Vergleich mit Prostatektomie- Serien

Im Ergebnisvergleich der hier vorliegenden Studie mit operativen Therapien gibt es verschiedene Herausforderungen. Die Prognose des einzelnen Patienten hängt wesentlich mit seiner Risikokonstellation zusammen. Diese kann nach der Operation deutlich genauer bewertet werden, da die gesamte Prostata entfernt und pathologisch aufgearbeitet wurde. So kann postoperativ sowohl der Gleason-Score mit größerer Sicherheit bestimmt werden, als auch andere Risikofaktoren wie ein extrakapsuläres Wachstum ausgeschlossen werden. Das klinische Staging mittels Ultraschall und die Stanzbiopsie geben hierüber nur unzureichende Informationen (siehe Kap. I.2 und I.4). Daher liegt bei dem einer Strahlentherapie zugrunde liegenden klinischen Staging eine Unterschätzung des Tumorstadiums in bis zu 40 % aller Fälle vor, was die Resultate der Strahlentherapie nach erfolgtem Upstaging im direkten Vergleich zur radikalen Prostatektomie erheblich verbessern könnte [80]. Weiterhin stellt die Operation selbst einen Selektionsbias für das Gesamtüberleben dar, da nur Patienten in einem sehr guten Allgemeinzustand ohne relevante Nebenerkrankungen für eine Operation in Frage kommen.

In einer Studie von Boorjian et al. mit 7.591 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,7 Jahren hatten 1.886 Patienten ein biochemisches Rezidiv, das entspricht einem biochemisch progressionsfreien Überleben von 75,2 %, über die Risikogruppen verteilt 98 %, 78 % und 68 % nach fünf Jahren und 82, 65 und 55 % nach zehn Jahren (low, intermediate und high risk) und ist damit durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen der hier vorliegenden strahlentherapeutischen Arbeit [80].

Menon et al. werteten die Daten von 1384 Patienten aus, die zwischen 2001 und 2005 eine radikale roboterassistierte Prostatektomie erhalten hatten und für die eine mediane Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten vorlag. Das aktuarische biochemisch-progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren betrug 86,6 % [81] für das Gesamtkollektiv und erzielt damit ähnliche Therapieergebnisse wie die hier vorgelegte Arbeit.

Eine englische monozentrische Serie untersucht das biochemisch progressionsfreie 5-Jahresüberleben von 575 Patienten nach endoskopischer radikaler Prostatektomie. Alle Patienten sind von demselben Chirurgen behandelt worden. Das biochemisch-rezidivfreie Überleben betrug im Gesamtkollektiv 81,5 %, nach präoperativen Risikogruppen nach D´Amico stratifiziert 92 %, 79 % und 56 % für die low, intermediate und high Risk Gruppe [82]. Diese Ergebnisse sind im Bereich der Niedrigrisikogruppe gleichwertig zu den in dieser Arbeit präsentierten, jedoch für die intermediäre und die

Hochrisikogruppe ist eine deutlich höhere Rate an Rezidiven für die Serie von prostatektomierten Patienten festzustellen.

IV.5.2 Progressionsfreies Überleben

In der Zeit vor der PSA-Ära wurde der Therapieerfolg anhand der klinischen lokalen Kontrolle und anhand der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen verifiziert. Aus historischen Kollektiven sind lokale klinische Kontrollraten nach 10 Jahren von 69 % (Hochrisikogruppe) bis 97 % (Niedrigrisikogruppe) bekannt [83]. Seit der Einführung des PSA-Tests wird zur Kontrolle des Therapieerfolges vor allem das biochemisch progressionsfreie Überleben verglichen. In dieser Arbeit wird Phönix-Konsensus-Definition von 2005 [84] angewandt (siehe Kapitel I.3). Das biochemisch-progressionsfreie Überleben kann nur mit Studien verglichen werden, die die Phönix-Definition des Rezidivs verwenden oder einen Vergleich Phönixdefinition und ASTRO- Definition angeben.

Es wurde untersucht, ob es Einflussfaktoren gibt, die innerhalb des Gesamtkollektivs das progressionsfreie Überleben beeinflussen können.

In den Abbildungen III.5 und III.6 zeigt sich, dass sowohl der Gleason-Score als auch das Alter einen Einfluss auf das biochemisch-progressionsfreie Überleben haben. Hierbei sind ein Alter von unter 60 Jahren und ein Gleason-Score über 7 mit signifikant niedrigerem biochemisch progressionsfreiem Überleben assoziiert. Von manchen Kliniken wird der Gleason-Score als alleiniges Prognosetool angewandt. Eine aktuelle Publikation aus dem Johns Hopkins Hospital untersuchte 7.869 Prostatektomiepräparate und eruierte den Gleason-Score als stärksten prognostischen Faktor für das biochemisch-progressionsfreie Überleben [85]. Allerdings bringt einem die Prostatektomie zusätzliche prognostisch wichtige Informationen wie Kapselüberschreitung und Samenblasen-Infiltration, so dass eine Übertragbarkeit auf die primäre Strahlentherapie nur bedingt gegeben ist. In der vorliegenden Arbeit wird die Klassifikation nach D'Amico verwendet, die neben dem Gleason-Score auch den PSA-Wert und das Tumorstadium nach UICC in die Prognoseeinschätzung einbezieht.

In Abbildung III.1 ist das biochemisch-progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Risikogruppe dargestellt. Ein tabellarischer Vergleich mit anderen IMRT-Serien findet sich in der Tabelle IV.2. In unserem Kollektiv ist das rezidivfreie Überleben der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko nicht signifikant unterschiedlich zum Überleben der intermediären Rezidivrisikogruppe. Eine Ursache für den fehlenden Unterschied

könnte die Unterschätzung des Tumorstadiums durch das klinische Staging sein. Gemäß TNM-Klassifikation wird ein nicht tastbarer und nicht im MRT sichtbarer Tumor auch bei beidseitig positiven Biopsie-Befunden als T1c-klassifiziert, was zur Unterschätzung des klinischen Tumorstadiums beiträgt.

In einer Untersuchung von 599 Männern konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil des Volumens positiver Stanzbiopsien prognostisch für das Gesamtüberleben von Patienten nach dosisesskalierten Strahlentherapie ist [86].

Das klinische Stadium hat gegenüber dem pathologischen Stadium den Nachteil einer gewissen Ungenauigkeit, was die Prognoseeinschätzung nach Strahlentherapie erschwert. Das Tumorstadium wird in einer Untersuchung nach radikaler Prostatektomie in 38 % der Fälle nach oben hin korrigiert, nur in 9 % der Fälle wird das Tumorstadium durch die pathologische Untersuchung nach unten korrigiert [12]. Der Haupteinflussfaktor für eine zu niedrige Einstufung ist der Pathologe. Nach der gültigen Einteilung (ISUP 2005) gibt es in der Biopsie keinen Gleason 1 und 2. Auch wurden die bis 2005 als Gleason 3+3 klassifizierten Patienten, danach als Gleason 3+4 definiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Höhergraduierung durch einen Referenzpathologen liegt bei 50 % [87]. Ein kürzlich erschienener Review empfiehlt sogar zur Verbesserung der Prognoseeinschätzung die verpflichtende zentrale Sichtung der Präparate durch einen Referenzpathologen [88]. Dem Pathologen kommt also die Hauptverantwortung zu. Würden die falsch zu niedrigen Patienten aus der Niedrigrisikogruppe herausfallen, wären die Resultate unseres Kollektivs möglicherweise mit denen vom MSKCC vergleichbar. In der heterogenen Beurteilung durch verschiedene Pathologen liegt ein Schwachpunkt des hier untersuchten Kollektivs.

Tabelle IV.2: Therapieergebnisse publizierter dosisesskalierter Studien in IMRT

Publikation	N	Med. FU (mo)	Dosis (Gy) Technik	Prognostic grouping system	PFS D'Amico Phönix-Definition (Nadir + 2ng/ml)			
					Risikogruppe			
						1	2	3
MSKCC Cahlon 2008 [69] Spratt 2012[89]	1022	66	86,4 IMRT	NCCN	7-Jahres bPFS	98,8%	85,6%	67,9%
MD Anderson Kupelian 2007 [76]	770	45	2,5 bis 70 IMRT	D'Amico	5-Jahres bPFS	94%	83%	72%
Ghent Fonteyne 2012 [77]	126	48	78 IMRT	D'Amico	5-Jahres bPFS	-	-	73%
Mayo Clinic Vora et al. 2013[90]	302	91	75,6 IMRT	NCCN	9-Jahres-bPFS	77,4 %	69,6%	53,3%
Charité Eigene Daten	307	53	PTV: 72-75,6 Gy CTV: 76-84 Gy IMRT-	D'Amico	5-Jahres-bPFS	87%	90%	70%

In einer retrospektiven Untersuchung von 2.551 Patienten aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center war eine Gesamtdosis von über 75,6 Gy für Niedrigrisiko-Patienten assoziiert mit besserem PSA- rezidivfreien Überleben [91].

In einer Serie der gleichen Klinik wurden 1.002 Patienten mit 86,4 Gy in 5-7 Felder IMRT behandelt [89]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 66 Monate. Das biochemisch-progressionsfreie 5-Jahres-Überleben betrug 98 %, 85 % und 68 % für die prognostischen Gruppen nach NCCN, die sich von der an der Charité verwendeten Risikogruppeneinteilung bezüglich der Einordnung des UICC-Stadiums T2c unterscheidet [92], was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert.

Das biochemisch-progressionsfreie Überleben der Hochrisikogruppe ist mit 70 % nach fünf Jahren in unserem und dem Kollektiv des MSKCC gleich. In der intermediären Risikogruppe ist das biochemisch-progressionsfreie Überleben mit 90 % vs. 85 % in unserem Kollektiv besser, für die Niedrigrisikogruppe zeigt sich allerdings ein deutlicher Vorteil für das Kollektiv des MSKCC mit 98 % vs. 87 % Die höhergradigen gast-

rointestinalen Spätnebenwirkungen sind mit unter 4 % vs. 4,3 % vergleichbar. Die urogenitalen Spätnebenwirkungen im Kollektiv des MSKCC liegen mit 16 % leicht unter denen des hier beschriebenen Kollektivs mit 21,5 % \geq Grad II.

Eine Serie von 770 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten und biochemisch-progressionsfreiem 5-Jahres-Überleben von 83 % stellt Kupelian vor. Das Überleben, aufgeteilt nach den Risikogruppen, ist der Tabelle IV.2 zu entnehmen. In dieser Studie wurde eine Einzeldosis 2,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy bei täglicher Bildführung appliziert. Die Raten an gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen Grad II und höher sind mit 4,5 % und 5,2 % sehr niedrig [76].

In der monoinstitutionellen Serie der Universität Gent von Fonteyne 2012 wurden 126 Patienten mit Hochrisikocharakteristika (T3-4 oder PSA >20 ng/mL oder Gleason 8–10) in intensitätsmodulierter Technik mit 74-78 Gy und hormonablativer Therapie über 2-3 Jahre behandelt. Das biochemisch-progressionsfreie 5-Jahres-Überleben betrug 73 %, das klinisch-progressionsfreie 5-Jahres-Überleben betrug 86 % bei niedrigen Nebenwirkungsraten größer Grad 2 von 2 % gastrointestinal bzw. 6 % urogenital [77]

In der Studie der Mayo-Clinic von Vora et al. wurden 302 Patienten in intensitätsmodulierter Technik behandelt. Die Gesamtdosis betrug 75,6 Gy, war also exakt gleich der Gesamtdosis im PTV der Serie von an der Charité behandelten Patienten. Die Nachbeobachtungszeit von neun Jahren ist sehr hoch verglichen mit der Studie der Charité. Bemerkenswert ist, dass die biochemische Rezidivfreiheit auch nach fünf bis zehn Jahren noch kein Plateau erreicht hat, sondern weiter sinkt [90].

IV.6 Spätnebenwirkungen

Zur Einordnung der IMRT im Nebenwirkungsprofil zur 3D-konformalen Bestrahlung und gegenüber neueren Techniken, beispielsweise bildgeführter Strahlentherapie mit reduzierten Sicherheitssäumen, kann nur selten auf randomisierte Kollektive zurückgegriffen werden.

Die Dosisescalation zur Verbesserung der lokalen Kontrolle beinhaltet in 3D-konformaler Technik eine gleichzeitige Eskalation der Nebenwirkungen [37]. Durch den Einsatz der IMRT, die nach in einer Analyse der SEER- Datenbank 2008 in über 90 % der an einem Prostatakrebs bestrahlten Patienten in den USA angewandt wird, kann eine verbesserte Schonung insbesondere der gastrointestinalen Risikostrukturen erreicht werden [93].

Verschiedene Publikationen beschäftigen sich mit der Schonung von Blase und Darm durch Veränderung der Toleranzgrenzen oder neue Organdefinitionen [68, 94, 95]. Die Dosisbegrenzungen für die Risikoorgane wurden von Anfang an festgelegt und waren für alle Patienten der hier beschriebenen Serie gleich. Das zeigt sich auch in der in dieser Arbeit beschriebenen Patientenserie. Es traten keine Nebenwirkungen Grad IV auf, also lebensbedrohliche Ereignisse oder Komplikationen, die einen dringenden oder notfallmäßigen Eingriff nach sich zogen. Besonderes Augenmerk liegt auf den höhergradigen Nebenwirkungen, da diese nicht nur zu einer Einschränkung im täglichen Leben führen, sondern auch ernste, dauerhafte Konsequenzen für den Gesundheitszustand des Patienten haben können.

Eine Übersichtsarbeit hat die funktionellen Ergebnisse und strahlentherapiebedingte Komplikationen verschiedener Studien ausgewertet. Rektale Blutungen stellen in dieser Analyse den Hauptteil der gastrointestinalen Spätfolgen dar [96]. Im Gegensatz dazu ist die Anzahl an gastrointestinale Blutungen in unserer Patientenserie sehr gering, schwere Blutungen waren nicht vorhanden. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Zielvolumen umschließende Dosis 1,8 Gy pro Fraktion und insgesamt 72-75,6 Gy betrug und damit Rektumvolumina mit Dosierungen über 76 Gy minimiert werden konnten.

Die CTC-Klassifikation wurde zur Dokumentation von Nebenwirkungen bei pharmakologischen Studien entwickelt. Sie schreibt die Dokumentation und Klassifikation aller Nebenwirkungen vor, unabhängig davon ob ein Zusammenhang zur Therapie besteht oder nicht. In unserer Klinik wird die CTC modifiziert angewendet, so dass nur Nebenwirkungen erfasst werden, bei denen der Zusammenhang mit der Strahlentherapie gesichert oder wahrscheinlich ist, Ereignisse die jedoch gesichert nicht der Strahlentherapie zuzuordnen sind, werden nicht erfasst. So gab es im Verlauf nach der Therapie zwar einige wenige höhergradige Ereignisse, diese konnten jedoch nach eingehender Prüfung gesichert oder mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der Strahlentherapie zugeordnet werden.

In der Literatur wurden verschiedene Studien zu Spätnebenwirkungen der dosiseskalierten Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik veröffentlicht, mit denen die Ergebnisse dieser Analyse verglichen werden.

Tabelle IV.3: Vergleich der Spätnebenwirkungen mit Studien in IMRT-Technik

Publikation	N	FU (Monate)	Technik	Graduierungssystem Nebenwirkungen	Urogenitale Spättoxizität in %			Gastrointestinale Spättoxizität in %		
					Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Kupelian 2007[76]	770	45	IMRT	RTOG	4,3	5,1	0,1	5,9	3,1	1,3
Fonteyne 2012[77]	126	36	IMRT	RTOG, SOMALENT and CTC mod.	44	21	6	41	16	2
Ghadjar 2008[97]	39	29	IGRT	CTC v3.0	41	28	3	15	8	0
Zelevsky 2006 [98]	561	84	IMRT	RTOG	9	1,5	<1	16	9	3
Vora 2013 [90]	302	91	IMRT	CTCAE v4.0	27,8	21,8	2,3	29,5	9,9	2
Cahlon 2008 [69]	478	53	IMRT	CTCAE v3.0	16	13	<3	13	3	<1
Eigene Daten	307	54	IMRT-SIB	CTCAE v3.0/CTC 2.0	42,2	16,2	5,3	27,4	4,3	0

Der Anteil an urogenitalen Nebenwirkungen dritten Grades ist mit 5,3 % gering, jedoch ist beispielsweise bei Kupelian die urogenitale Nebenwirkungsrate Grad III mit 0,1 % noch einmal deutlich geringer. Hierbei muss man die unterschiedlichen Nebenwirkungsskalen betrachten. In unserem Kollektiv hatten neun Patienten eine drittgradige Pollakisurie im Sinne einer Dranginkontinenz. Kupelian graduert nach RTOG, hier ist eine Dranginkontinenz als zweitgradige Harninkontinenz definiert. In der CTCAE v3.0 wird die Dranginkontinenz jedoch als drittgradige Pollakisurie eingeordnet. Nach RTOG graduert wären die Nebenwirkungsraten im hier beschriebenen Kollektiv nochmals geringer.

Insgesamt waren bei 21,5 % der Patienten urogenitale Spätnebenwirkungen größer als Grad I zu verzeichnen. Hierbei spielen Hämaturie und Harninkontinenz mit 0,3 % bzw. 2 % kaum eine Rolle, Hauptfaktoren sind Pollakisurie und Dysurie mit 13,1 % bzw. 8,9 %.

26 Patienten unserer Serie hatten ausschließlich Pollakisurie als Ursache für Grad II Nebenwirkung, also eine Verdopplung der initialen Miktionsfrequenz. Drittgradige gastrointestinale Ereignisse traten nicht auf. Der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Spätnebenwirkungen Grad II ist mit 4,3 % insgesamt sehr gering. Den größten Anteil an Grad II Nebenwirkungen machen mit 3,6 % Patienten mit Proktitis aus, rektale Blutungen und Inkontinenz sind mit 0,3 % bzw. 1,3 % relativ selten.

Bei 15,5 % aller Patienten trat nach der Therapie eine erstgradige Stuhlinkontinenz im Sinne eines Stuhlschmierens auf, eine Verlaufsauswertung wurde nicht durchgeführt. 3,6 % der Patienten hatten Symptome einer Proktitis größer als Grad I. Vermutlich reicht die Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten nicht aus, um aus der Proktitis resultierende langfristige Nebenwirkungen wie Stenosen und Fisteln zu erfassen. Hier ist eine weitere Beobachtung des Kollektivs notwendig. Weiterhin wurde in dieser Arbeit keine Dynamik ausgewertet, so dass keine Informationen darüber bestehen wie lange die jeweilige Symptomatik anhielt und ob es Patienten mit dauerhaften bestehenden höhergradigen Nebenwirkungen gegeben hat.

Ghadjar et al. untersuchten in einer Studie mit 39 Patienten die markergestützte bildgeführte intensitätsmodulierte Strahlentherapie in 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 80 Gy. 74 % der Patienten erhielten eine hormonablativ Therapie. Die gastrointestinalen Nebenwirkungsraten sind mit 15 % Grad I und 8 % Grad II gering, es traten keine gastrointestinalen Nebenwirkungen größer als Grad II auf. Trotz täglicher Bildführung nach Goldmarkereinlage unterscheiden sich die urogenitalen Nebenwirkungen nicht wesentlich von denen in unserem nicht bildgeführten Kollektiv. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit in dieser Studie mit 29 Monaten noch zu gering, um eine volle Ausprägung der Nebenwirkungsraten zu erwarten [97].

In einer 2012 publizierten nicht randomisierten Serie von Zelefsky wird die intensitätsmodulierte Strahlentherapie der bildgeführten intensitätsmodulierten Strahlentherapie gegenüber gestellt. In beiden Gruppen erhielten die Patienten 86,4 Gy Gesamtdosis. Die bildgeführte Strahlentherapie mit reduzierten Sicherheitssäumen führt im Vergleich zu einer konventionellen intensitätsmodulierten Strahlentherapie zu einer weiteren Reduktion der urogenitalen Nebenwirkungsraten [99]. Die rektalen Spätnebenwirkungen waren in beiden Therapiegruppen gering. Die Bildführung führte zu einem signifikant besseren biochemisch-progressionsfreien Überleben der High-Risk-Gruppe, wohingegen kein Unterschied in den Low- und Intermediate-Risk-Gruppen bestand. Allerdings ist die mediane Nachbeobachtungszeit mit 34 Monaten zur Auswertung der Spätnebenwirkungen und des rezidivfreien Überlebens noch zu kurz.

Ein häufig verwendetes Argument gegen die intensitätsmodulierte Strahlentherapie und zugunsten der radikalen Prostatektomie ist die Gefahr von höheren Raten an Sekundärmalignomen durch die größeren Bereiche mit einer niedrigen Dosisbelastung.

Zelevsky kann in einer aktuellen Untersuchung zeigen, dass die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit, nach intensitätsmodulierter Strahlentherapie oder bildgeführter Brachytherapie an einem Sekundärmalignom zu erkranken, **nicht** höher ist als die Inzidenz von Krebserkrankungen in der Gesamtbevölkerung [100]. Jedoch ist eine längere Nachbeobachtungszeit notwendig, um die Gefahr einer Sekundärmalignomentstehung durch intensitätsmodulierte Strahlentherapie endgültig zu klären. Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters. Sekundärmalignome entstehen gehäuft Jahrzehnte nach der Behandlung und spielen für den typischen Prostata-Patienten in hohem Lebensalter nur eine untergeordnete Rolle.

Zusammenfassend sind bei der vorliegenden Arbeit weitere folgende Kritikpunkte zu berücksichtigen, welche die Aussagekraft der präsentierten Daten relativieren:

- Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie mit definierten Zielkriterien sondern um die Auswertung einer prospektiv evaluierten Kohorte.
- Die Nachbeobachtungszeit ist mit 54 Monaten zu kurz, um einen direkten Vergleich mit alten Serien der radikalen Operation zu ermöglichen.
- Alle Patienten wurden anhand einer Risikostratifizierung in 4 Gruppen eingeteilt und behandelt, die weder evaluiert noch validiert ist.
- Alle Patienten wurden hinsichtlich ihrer Akut- und Spättoxizitäten von verschiedenen Untersuchern beurteilt, so dass interindividuelle Schwankungen im Scoring der Nebenwirkungen nicht auszuschließen sind.
- Aufgrund der moderaten Dosissteigerung im CTV von 76 auf 80 bzw. von 80 auf 84 Gy über mehrere Jahre ist keine vollständige Homogenität des Kollektivs gegeben.
- Die Dosiserhöhung im CTV ist nicht ICRU-konform. Durch Lagerungsunsicherheiten ist die vollständige Abdeckung des Zielgebietes mit der eskalierten Dosis nicht gesichert.
- Die Primärhistologien der Stanzbiopsien aller Patienten wurden von verschiedenen Pathologen beurteilt, so dass bezüglich des Gleason Scorings Verschiebungen in höhere Graduierungen möglich sind.
- Die Bestimmung der PSA-Wert in der Nachbeobachtungszeit der Patienten wurde vom jeweils behandelnden Urologen vorgenommen. Es ist daher wahrscheinlich, dass unterschiedliche PSA-Testverfahren zum Einsatz kamen, so dass die Verläufe und nicht die Absolutwerte relevant sind.

V Zusammenfassung

Die perkutane Strahlentherapie ist neben der radikalen Prostatektomie die Therapiealternative zur Behandlung des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Die vorliegende Arbeit untersucht die onkologischen Ergebnisse und Nebenwirkungen von 307 Patienten mit Prostatakarzinom, die in den Jahren 2000 bis 2007 an der Charité in intensitätsmodulierter Technik mit simultaner integrierter Dosiserhöhung im CTV bestrahlt wurden. Bei allen Patienten war die Bestrahlung die Primärbehandlung der Erkrankung, bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine neoadjuvante, begleitende und/oder eine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt. Die Nebenwirkungen wurden anhand der internationalen Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE in der Version 3.0 ausgewertet. Die Rate des biochemisch-rezidivfreien Überlebens beträgt 84,5 % für alle Patienten und 70 %, 90 % und 87 % für Patienten der hohen, intermediären und niedrigen Risikogruppe. Urogenitale sowie gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 oder höher traten bei 21,5 % und 4,3 % der Patienten auf, Nebenwirkungen vierten und fünften Grades traten nicht auf. Urogenitale Grad 3 Spätnebenwirkungen (besonders häufig Pollakisurie) traten lediglich bei 5,2 % der Patienten auf. Gastrointestinale Grad 3 Spätnebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Es existieren keine randomisierten Studien, die den Stellenwert der intensitätsmodulierten Strahlentherapie gegenüber der 3D-konformalen Therapie darlegen. In dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit simultaner integrierter Dosiserhöhung im CTV eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapieoption des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms darstellt und mit anderen dosiseskalierten Serien vergleichbare Ergebnisse liefert. Insbesondere im Vergleich zur radikalen Prostatektomie ist die IMRT eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie. Allerdings ist das Kollektiv in der vorliegenden Arbeit nicht randomisiert, so dass ein Vorteil dieser Methode nicht direkt mit einer Standardmethode unter gleichen Voraussetzungen verglichen werden kann. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob durch die neuen bildgeführten und rotationsmodulierten Strahlentherapietechniken die Rate an urogenitalen Nebenwirkungen weiter gesenkt werden kann.

VI Literaturverzeichnis

1. *Todesursachenstatistik*. 2010 [03.07.2012]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleMaennlich.html>
2. *Robert-Koch-Institut, Gemeinsames Krebsregister*. 2012 [Link zuletzt aufgerufen am 10.07.2012]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html.
3. Kicinski, M., J. Vangronsveld, and T.S. Nawrot, *An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e27130.
4. Lee, C.H., O. Akin-Olugbade, and A. Kirschenbaum, *Overview of prostate anatomy, histology, and pathology*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(3): p. 565-75, viii-ix.
5. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate*. Am J Clin Pathol, 1968. **49**(3): p. 347-57.
6. Purvis, K., A. Attramadal, and H. Rui, *Secretory function of the prostate gland*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1988. **107**: p. 46-51.
7. Fritjofsson, A., U. Kvist, and G. Ronquist, *Anatomy of the prostate. Aspects of the secretory function in relation to lobar structure*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1988. **107**: p. 5-13.
8. Che, M. and D. Grignon, *Pathology of prostate cancer*. Cancer Metastasis Rev, 2002. **21**(3-4): p. 381-95.
9. Gleason, D.F., *Histologic grading of prostate cancer: a perspective*. Hum Pathol, 1992. **23**(3): p. 273-9.
10. Srigley, J.R., et al., *Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 8-19.
11. Chan, T.Y., et al., *Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy*. Urology, 2000. **56**(5): p. 823-7.
12. Kvale, R., et al., *Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study*. BJU Int, 2009. **103**(12): p. 1647-54.
13. Bostwick, D.G., *Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer*. Am J Clin Pathol, 1994. **102**(4 Suppl 1): p. S31-7.
14. Harris, R. and K.N. Lohr, *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **137**(11): p. 917-29.
15. Schroder, F.H., C.H. Bangma, and M.J. Roobol, *Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels <3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC*. Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 901-8.
16. Heidenreich, A., et al., *[EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(9): p. 501-14.
17. Schroder, F.H., et al., *Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. Eur Urol, 2012.
18. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.

19. Roach, M., 3rd, et al., *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **28**(1): p. 33-7.
20. Yu, J.B., D.V. Makarov, and C. Gross, *A new formula for prostate cancer lymph node risk*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(1): p. 69-75.
21. Heidenreich, A., *Guidelines and counselling for treatment options in the management of prostate cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 2007. **175**: p. 131-62.
22. Joniau, S., et al., *A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer*. *Eur Urol*, 2007. **51**(2): p. 388-94; discussion 395-6.
23. Greene, F.L. and L.H. Sobin, *The TNM system: our language for cancer care*. *J Surg Oncol*, 2002. **80**(3): p. 119-20.
24. Partin, A.W., et al., *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. *Urology*, 2001. **58**(6): p 843-8.
25. D'Amico, A.V., et al., *Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 168-72.
26. Lange, P.H., *Prostatic specific antigen in diagnosis and management of prostate cancer*. *Urology*, 1990. **36**(5 Suppl): p. 25-9.
27. Partin, A.W., et al., *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer*. *J Urol*, 1993. **150**(1): p. 110-4.
28. *MSKCC Prediction Tools*. 08.02.2013]; Available from: <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>.
29. Kupelian, P.A., et al., *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(1): p. 25-33.
30. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
31. Abdollah, F., et al., *Competing-risks Mortality After Radiotherapy vs. Observation for Localized Prostate Cancer: A Population-based Study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012.
32. Widmark, A., et al., *Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial*. *Lancet*, 2009. **373**(9660): p. 301-8.
33. Peeters, S.T., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(13): p. 1990-6.
34. Kuban, D.A., et al., *Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(1): p. 67-74.
35. Syndikus, I., et al., *Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: results from the UK Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN47772397)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **77**(3): p. 773-83.
36. Zietman, A.L., et al., *Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the*

- prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(7): p. 1106-11.
37. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(5): p. 1405-18.
 38. Viani, G.A., L.G. da Silva, and E.J. Stefano, *High-dose conformal radiotherapy reduces prostate cancer-specific mortality: results of a meta-analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(5): p. e619-25.
 39. Webb, S., *Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy*. *Phys Med Biol*, 1994. **39**(12): p. 2229-46.
 40. Galvin, J.M., *Alternative methods for intensity-modulated radiation therapy inverse planning and dose delivery*. *Semin Radiat Oncol*, 2006. **16**(4): p. 218-23.
 41. Xiao, Y., et al., *An optimized forward-planning technique for intensity modulated radiation therapy*. *Med Phys*, 2000. **27**(9): p. 2093-9.
 42. Elliott, S.P., et al., *Intensity modulated radiation therapy replaces 3-dimensional conformal radiotherapy as prostate cancer treatment*. *J Urol*, 2012. **187**(4): p. 1253-8.
 43. Pinkawa, M., et al., *Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost*. *Radiother Oncol*, 2009. **93**(2): p. 213-9.
 44. Dolezel, M., et al., *Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy*. *Strahlenther Onkol*, 2010. **186**(4): p. 197-202.
 45. Geier, M., et al., *Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy*. *Strahlenther Onkol*, 2012. **188**(5): p. 410-6.
 46. DGU. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2011 [Link zuletzt aufgerufen am 29.07.2012]; Available from: http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCa_-110331_Version1.03.pdf.
 47. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(2): p. 107-18.
 48. Bolla, M., et al., *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1066-73.
 49. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 08.02.2013]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf.
 50. Kuban, D., et al., *Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(2): p. 409-14.
 51. Ray, M.E., et al., *Nadir prostate-specific antigen within 12 months after radiotherapy predicts biochemical and distant failure*. *Urology*, 2006. **68**(6): p. 1257-62.
 52. Ray, M.E., et al., *PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(4): p. 1140-50.

53. Tseng, Y.D., et al., *Posttreatment prostate specific antigen nadir predicts prostate cancer specific and all cause mortality*. J Urol, 2012. **187**(6): p. 2068-73.
54. Ko, E.C., N.N. Stone, and R.G. Stock, *PSA nadir of <0.5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. 600-7.
55. Zelefsky, M.J., et al., *Postradiotherapy 2-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of long-term prostate cancer mortality*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(5): p. 1350-6.
56. Roach, M., 3rd, et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 965-74.
57. D'Amico, A.V., et al., *Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure*. Urology, 1997. **49**(3A Suppl): p. 23-30.
58. Wheeler, T.M., et al., *Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer*. Hum Pathol, 1998. **29**(8): p. 856-62.
59. Kestin, L., et al., *Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(3): p. 686-97.
60. Badiozamani, K.R., et al., *Comparability of CT-based and TRUS-based prostate volumes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(2): p. 375-8.
61. Hoffelt, S.C., et al., *A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(1): p. 29-32.
62. Bayley, A.J., et al., *A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer*. Radiother Oncol, 2004. **70**(1): p. 37-44.
63. Wilder, R.B., et al., *A prospective study of intrafraction prostate motion in the prone vs. supine position*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(1): p. 165-70.
64. Talcott, J.A., et al., *Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3979-86.
65. Boehmer, D., et al., *Clinical and physical quality assurance for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer*. Radiother Oncol, 2004. **71**(3): p. 319-25.
66. Steenbakkers, R.J., et al., *Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1364-72.
67. Chan, L.W., et al., *Proposed rectal dose constraints for patients undergoing definitive whole pelvic radiotherapy for clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(1): p. 69-77.
68. Swanson, G.P. and S. Stathakis, *Rectal dose constraints for intensity modulated radiation therapy of the prostate*. Am J Clin Oncol, 2011. **34**(2): p. 188-95.
69. Cahlon, O., et al., *Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(2): p. 330-7.

70. Pavy, J.J., et al., *EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1043-7.
71. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. 2006 [cited 2013 24.08.2013]; Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf.
72. D'Amico, A.V., et al., *Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1422-6.
73. (CTCAE), C.T.C.f.A.E.v., Institute NC, Cancer Therapy Evaluation Program, 2003.
74. Trotti, A., et al., *Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 13-47.
75. *Pubmed*. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
76. Kupelian, P.A., et al., *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(5): p. 1424-30.
77. Fonteyne, V., et al., *Clinical results after high-dose intensity-modulated radiotherapy for high-risk prostate cancer*. Adv Urol, 2012. **2012**: p. 368528.
78. Al-Mamgani, A., et al., *Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(3): p. 685-91.
79. ICRU, *Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. . International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda., 1993.
80. Boorjian, S.A., et al., *Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy*. J Urol, 2008. **179**(4): p. 1354-60; discussion 1360-1.
81. Menon, M., et al., *Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up*. Eur Urol, 2010. **58**(6): p. 838-46.
82. McNeill, S.A., et al., *Five-year oncological outcomes of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) for prostate cancer: results from a medium-volume UK centre*. BJU Int, 2013.
83. Hanks, G.E., et al., *A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(4): p. 499-505.
84. Kestin, L., *Practical application of biochemical failure definitions; what to do and when to do it*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**: p. 304-15.
85. Pierorazio, P.M., et al., *Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system*. BJU Int, 2013. **111**(5): p. 753-60.
86. Vance, S.M., et al., *Percentage of cancer volume in biopsy cores is prognostic for prostate cancer death and overall survival in patients treated with dose-escalated external beam radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(3): p. 940-6.
87. Bottke, D., et al., *Phase 3 Study of Adjuvant Radiotherapy Versus Wait and See in pT3 Prostate Cancer: Impact of Pathology Review on Analysis*. Eur Urol, 2013.
88. Montironi, R., et al., *Central Prostate Pathology Review: Should It Be Mandatory?* Eur Urol, 2013.

89. Spratt, D.E., et al., *Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(3): p. 686-92.
90. Vora, S.A., et al., *9-Year Outcome and Toxicity in Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*. *J Urol*, 2013.
91. Zelefsky, M.J., et al., *Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes*. *Eur Urol*, 2011. **60**(6): p. 1133-9.
92. Mohler, J., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. **8**(2): p. 162-200.
93. 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.
94. Munbodh, R., et al., *Dosimetric and anatomic indicators of late rectal toxicity after high-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer*. *Med Phys*, 2008. **35**(5): p. 2137-50.
95. Kato, T., et al., *A comparison of prone three-dimensional conformal radiotherapy with supine intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: which technique is more effective for rectal sparing?* *Br J Radiol*, 2009. **82**(980): p. 654-61.
96. Budaus, L., et al., *Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature*. *Eur Urol*, 2012. **61**(1): p. 112-27.
97. Ghadjar, P., et al., *Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking*. *Radiat Oncol*, 2008. **3**: p. 35.
98. Zelefsky, M.J., et al., *Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. *J Urol*, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1415-9.
99. Zelefsky, M.J., et al., *Improved Clinical Outcomes with High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared with Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012.
100. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(3): p. 953-9.

VII Tabellenverzeichnis

Tabelle I.1: TNM-Klassifikation	8
Tabelle II.1: Schweregrad der Nebenwirkungen nach CTC.....	27
Tabelle II.2: Urogenitale Spättoxizitäten CTC AE v3.0	27
Tabelle II.3: Gastrointestinale Spättoxizitäten CTC AE v3.0.....	28
Tabelle III.1: Gleason-Score.....	31
Tabelle III.2: Tumorstadium.....	31
Tabelle III.3: Therapiecharakteristika.....	32
Tabelle III.4: Nachbeobachtungszeit in Monaten entsprechend der Risikogruppe nach D'Amico.....	32
Tabelle III.5: Hormonablative Therapie nach Risikogruppen nach D'Amico.....	33
Tabelle III.6: Hormonablative Therapie und Rezidive	37
Tabelle III.7: Urogenitale Spättoxizität nach CTCAE v3.0	39
Tabelle III.8: Pollakisurie	40
Tabelle III.9: Dysurie/Strangurie/Striktur	41
Tabelle III.10: Hämaturie	41
Tabelle III.11 Harninkontinenz	41
Tabelle III.12: Gastrointestinale Spättoxizität nach CTCAE v3.0.....	42
Tabelle III.13: Proktitis	43
Tabelle III.14: Rektale Blutungen	43
Tabelle III.15: Stuhlinkontinenz	44
Tabelle IV.1: Übersicht verschiedener Zielvolumendefinitionen	47
Tabelle IV.2: Therapieergebnisse publizierter dosiseskalierten Studien in IMRT	56
Tabelle IV.3: Vergleich der Spätnebenwirkungen mit Studien in IMRT-Technik	58

VIII Abbildungsverzeichnis

Abbildung II.1: Konturierungsgruppe I	20
Abbildung II.2: Konturierungsgruppe II 1.Serie.....	21
Abbildung II.3: Konturierungsgruppe III 1. Serie	22
Abbildung II.4: Konturierungsgruppe 3, Kontur beider Serien	22
Abbildung II.5: Konturierungsgruppe 4 1. Serie sagittale Ansicht.....	23
Abbildung II.6: Risikoorgane Harnblase, Rektum, Rektum-Hinterwand und Bulbus Penis und ihre Lagebeziehung zum Bestrahlungsvolumen	24
Abbildung II.7: IMRT Planung in 5-Felder-Technik	25
Abbildung II.8: Dosisverteilung.....	26
Abbildung III.1: Biochemisch progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv nach Risikogruppen	34
Abbildung III.3: Krankheitsspezifisches Überleben nach Risikogruppen	35
Abbildung III.4: Metastasenfreies Überleben nach Risikogruppen	36
Abbildung III.5: Biochemisch progressionsfreies Überleben nach Gleason Score	37
Abbildung III.6: Biochemisch progressionsfreies Überleben nach Alter	38
Abbildung IV.1: Dosis-Volumen-Histogramm für die Gesamtdosis 84 Gy	49
Abbildung IV.2: Dosis-Volumen-Histogramm für die Gesamtdosis 80 Gy	50

IX Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3 dimensional Conformal Radiotherapy
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTV	Clinical Target Volume
DRE	digital-rektale Untersuchung
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	Electronic Portal Imaging Device
FU	Follow Up
GD	Gesamtdosis
GI	Gastrointestinal
GU	Urogenital
Gy	Gray
GTV	Gross Tumor Volume
HAT	Hormonablative Therapie
HDR	High Dose Rate Brachytherapie
ICRU	International Commission on Radiation Units
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISUP	International Society of Urologic Pathology
LDR	Low Dose Rate Brachytherapie
LENT	Late Effects of Normal Tissues
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

SB	Samenblasen
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results database
SIB	Simultaner integrierter Boost
SOMA	Subjective, Objective, Management, Analytic
TNM	Tumorstadieneinteilung der UICC
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union for Internationale Cancer Control
USA	United States of America

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friederike Weißer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultaner integrierter Dosisescalation im klinischen Zielvolumen zur Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

17.09.2014

Datum

Unterschrift