

**Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie  
mit Poliklinik  
Tübingen**

**Untersuchung einer dosiseskalierten Hochpräzisions-  
Strahlentherapie mit einem individualisierten,  
probabilistischen Planungskonzept**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Outaggarts, Zoulikha**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A.-C. Müller  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bedke  
  
Tag der Disputation: 20.09.2018

In tiefster Dankbarkeit  
Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungen .....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Das Prostatakarzinom .....	8
1.2 Diagnostik.....	9
1.3 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	10
1.4 Radioonkologische Therapieplanung .....	11
1.5 Studie zur individualisierten, probabilistischen Radiotherapie .....	12
1.6 Zielstellung .....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Prospektive Beobachtungsstudie .....	14
2.2 Studientherapie .....	14
2.3 Prognostische Parameter, TNM und Risikogruppen.....	16
2.4 Datenerhebung.....	17
2.5 Nebenwirkungen.....	18
2.6 Vereinheitlichung der Toxizitätseinteilung .....	20
2.7 Beurteilung des Therapieerfolges.....	20
2.8 Allgemeinzustand .....	21
2.9 Auswertung der Radiotherapiepläne .....	21
2.9.1 Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs).....	21
2.9.2 Korrelation der DVH-Daten mit der Toxizität.....	22
2.9.3 Vergleich mit dem Standardvorgehen .....	22
2.9.4 Statistische Auswertung .....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.2 Tumorspezifische Nachsorge .....	25
3.3 Klinische Endpunkte .....	26
3.3.1 Gesamtüberleben .....	26
3.3.2 Prostatakarzinomspezifisches Überleben.....	27
3.3.3 Prostatakrebspezifisches metastasenfreies Überleben .....	28
3.3.4 Biochemisch rezidivfreies Überleben.....	29
3.4 Akuttoxizität .....	30
3.5 Urogenitale Akuttoxizität.....	30
3.5.1 RTOG Blasen-Akuttoxizität.....	31
3.5.2 CTC Blaseninkontinenz .....	32
3.6 Gastrointestinale Akuttoxizität .....	33
3.6.1 RTOG Rektum-Akuttoxizität .....	33
3.7 Andere Akuttoxizitäten und Beurteilungen.....	34
3.7.1 RTOG Erythem-Akuttoxizität .....	34
3.7.2 ECOG-Status.....	35
3.8 Auswertung der Spättoxizität .....	35
3.9 Urogenitale Spättoxizitäten.....	36
3.9.1 RTOG Blasen-Spättoxizität.....	36
3.9.2 CTC Blaseninkontinenz .....	36
3.9.3 CTC Miktionsfrequenz .....	37
3.9.4 CTC Harndrang .....	38
3.9.5 CTC Harnverhalt.....	38
3.9.6 CTC Hämaturie.....	39

3.10	Gastrointestinale Spättoxizitäten .....	39
3.10.1	CTC Diarrhoe .....	39
3.10.2	CTC Proktitis .....	40
3.10.3	CTC Rektale Blutung .....	40
3.10.4	CTC Stuhlinkontinenz .....	41
3.10.5	CTC Rektale Schmerzen .....	42
3.10.6	RTOG Darm-Spättoxizität .....	42
3.11	Andere Spättoxizitäten und Beurteilungen .....	43
3.11.1	RTOG Erythem-Spättoxizität .....	43
3.11.2	CTC Potenz .....	43
3.11.3	ECOG-Status .....	44
3.12	Vergleich der CovP-Pläne mit Standardbestrahlungsplänen .....	44
3.12.1	DVH-Vergleich von cpCTV des CovP-Plans vs. study PTV .....	46
3.12.2	Blasen-DVH-Vergleich .....	47
3.12.3	Rektum-DVH-Vergleich der Mittelwerte .....	49
3.12.4	Statistische Auswertung der Bestrahlungs-Pläne .....	50
3.13	DVH-Daten in Korrelation mit der Toxizität .....	50
3.13.1	RTOG-Akuttoxizität und DVHs .....	51
3.13.2	Blasen-Spättoxizität und DVH-Daten .....	53
3.13.3	Rektum-Spättoxizität und DVH-Daten .....	54
4	Diskussion .....	57
4.1	Patientenkollektiv und Behandlungsergebnisse der Studie .....	57
4.2	Therapeutische Effektivität des CovP-Konzepts .....	58
4.3	Akuttoxizität .....	62
4.3.1	Vergleich der urogenitalen Akuttoxizitäten .....	62
4.3.2	Vergleich der gastrointestinalen Akuttoxizitäten .....	63
4.3.3	RTOG Erythem bis zum ersten Jahr nach Radiotherapie .....	64
4.3.4	ECOG-Status im Akuttoxizitätszeitraum .....	64
4.4	Spättoxizität .....	65
4.4.1	Urogenitale Spättoxizitäten .....	65
4.4.2	Gastrointestinale Spättoxizitäten .....	68
4.4.3	ECOG-Status .....	71
4.5	Bestrahlungsplanung .....	72
4.6	Vergleich der Planung mit 1 CT(Standard) oder 3 CTs (CovP) .....	73
4.6.1	DVH-Vergleich des funktionellen oder statischen Zielvolumen .....	73
4.6.2	Probabilistische Risikoorganschonung und DVH-Grenzwerte .....	74
4.6.3	DVH-Vergleich der Blasen .....	76
4.6.4	DVH-Vergleich Rektum .....	76
4.6.5	Zusammenfassende DVH-Wertung .....	77
4.7	Dosisabhängige Toxizität .....	77
4.8	Ist das CovP-Konzept in der Zeit von IGRT noch sinnvoll? .....	78
4.9	Schlussfolgerungen aus der Arbeit .....	80
4.10	Limitationen .....	81
5	Zusammenfassung .....	83
6	Erklärungen zum Eigenanteil .....	85
7	Veröffentlichungen .....	86
8	Anhang .....	87
8.1	Vereinheitlichungsverfahren bei Blaseninkontinenz und Potenz .....	87

8.2	Toxizitäten .....	87
8.3	Definition urogenitaler Toxizitäten .....	87
8.4	Definition gastrointestinaler Toxizitäten .....	89
8.5	Andere Toxizitätsparameter.....	90
8.6	Tabellen zu den Ergebnissen der Akuttoxizitäten.....	91
8.6.1	RTOG Blase akut .....	91
8.6.2	CTC Blaseninkontinenz.....	91
8.6.3	RTOG Rektum akut.....	92
8.6.4	RTOG Erythem.....	92
8.6.5	ECOG-Status.....	92
8.7	Tabellen zu Ergebnissen der Spättoxizitäten.....	92
8.8	Urogenitale Spättoxizitäten.....	92
8.8.1	RTOG Blase spät .....	92
8.8.2	CTC Blaseninkontinenz .....	93
8.8.3	CTC Miktionsfrequenz .....	93
8.8.4	CTC Harndrang .....	93
8.8.5	CTC Harnverhalt.....	93
8.8.6	CTC Hämaturie.....	94
8.9	Gastrointestinale Spättoxizitäten .....	94
8.9.1	CTC Diarrhoe .....	94
8.9.2	CTC Proktitis .....	94
8.9.3	CTC Rektale Blutung .....	94
8.9.4	CTC Stuhlinkontinenz.....	95
8.9.5	CTC Rektale Schmerzen.....	95
8.9.6	RTOG Darm spät.....	95
8.10	Andere Spättoxizitäten .....	95
8.10.1	RTOG Erythem.....	95
8.10.2	CTC Potenz.....	96
8.10.3	ECOG-Status.....	96
8.11	Tabellen zu den Bestrahlungsplänen .....	97
8.11.1	Statistische Auswertung .....	97
8.11.2	DVH-Vergleich von Blase 1-3.....	98
8.11.3	DVH-Vergleich von Rektum 1-3.....	99
8.12	Übersichtstabellen zu den DVH-Plänen .....	100
8.12.1	Real cpCTV vs. studyPTV .....	100
8.12.2	Real Blase vs. study Blase .....	101
8.12.3	Real Rektum vs. study Rektum .....	102
8.13	Tabellen: DVHs in Korrelation mit der Toxizität .....	103
8.14	Exemplarische DVH und CovP-Plan-Dosisverteilungen.....	105
8.14.1	CTV .....	105
8.14.2	Blase .....	106
8.14.3	Rektum .....	107
8.15	Fragebogen .....	113
9	Abbildungsverzeichnis .....	122
10	Tabellenverzeichnis.....	123
11	Literaturverzeichnis .....	124
12	Danksagung .....	132

## Abkürzungen

bNED	biochemical no evidence of disease
CovP	Coverage Probability
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria Adverse Events
CTV	clinical target volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORT	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUD	equivalent uniform dose
G	Grad
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinary, engl. für urogenital
Gy	Gray
HAT	hormonablative Therapie
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IGRT	Image guided radiotherapy
IIEF	International Index of Erectile Function
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiothherapie
IR	Intermediate Risk
k.A.	keine Angaben
L.NS	Letzte Nachsorge
LENT	Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues
Max.	Maximal
Min.	Minimal
n	Absolute Patientenzahlen
NS	Nachsorge
OAR	Organs at risk
Pat.	Patient/ Patienten
PCSS	Prostate cancer specific survival
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
PSMA-	Prostata-spezifisches Membranantigen -
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	planning target volume
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tox.	Toxizität/Nebenwirkungen
TRUS	Transrektale Ultraschographie
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
vs.	versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist mit 23,0 % der *häufigste Tumor* des Mannes (1). In der Todesursachenstatistik steht das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom an zweiter Position. Mehr als 57.000 Männer in Deutschland erkrankten im Jahre 2014 am Prostatakarzinom, 13.704 verstarben daran. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (1).

Während eine genaue *Ursache* der Prostatakarzinom-Entstehung noch unbekannt ist, konnten durch Studien einige Risikofaktoren definiert werden, wie Alter, ethnische Herkunft, familiäre Häufung (2-5), genetische Prädisposition (BRCA1/2), Androgenwirkung, Lebensstil (wenig Bewegung und fettreiche, faserarme Ernährung) (6). Androgene wirken stimulierend auf das Tumorwachstum. Eine spezifische Prävention ist nicht bekannt.

Die *Prostata* wird mit ihrer Größe (Sagittaldurchmesser ca. 2-3 cm, Breite ca. 4 cm, Dicke ca. 1-2 cm) und einem Gewicht von ca. 20 g als kastanienförmig beschrieben (7). Am Blasenausgang liegend, umfasst sie die Urethra. Durch eine bindegewebige Faszie ist sie von der Rektumvorderseite getrennt, die dorsal von ihr liegt. Der Schwellkörper (Bulbus) liegt unterhalb der Prostata.

Da sich das Prostatakarzinom zu 90 % in der peripheren Zone des Organs entwickelt (8), haben die Patienten im Frühstadium nur selten *Beschwerden*. Eine obstruktive Symptomatik (abgeschwächter Harnstrahl, Nykturie, Pollakisurie) ist nicht spezifisch, da sie auch bei einer benignen Prostatahyperplasie auftreten kann. Bei subkapsulärem Tumorwachstum kann bei der digital-rektalen Untersuchung über die Rektumvorderwand ggf. eine Verhärtung ertastet werden. Während es bei lokal begrenzten Tumoren (T1-2) keine spezifischen Früh- oder Spätsymptome gibt, können bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3-4) z.B. Hämaturie, Harnleiterkompression mit konsekutivem Harnstau, Defäkationsbeschwerden durch Infiltration in Rektum- und Levatormuskulatur Symptome auftreten (exemplarische MRT-Bilder der Prostata und benachbarter Strukturen in Abb. 72-77, im Anhang). Eine tumortypische B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder weitere Tumorzeichen wie Anämie bestehen selten. Im Stadium IV (cN1 oder cM1) können sich Symptome

der nodalen (Lymphödeme durch Lymphknotenmetastasen) oder distanten Metastasierung (v.a. ossäre Metastasen durch Knochenschmerzen) bemerkbar machen (9).

## **1.2 Diagnostik**

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollte bei einem auffälligen Anstieg des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) über 4 ng/ml oder einer auffälligen digital-rektalen Untersuchung eine Diagnosesicherung durch eine Biopsieentnahme erfolgen. Üblicherweise wird die Stanzbiopsie mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) gesteuert. Es werden in der Regel 10-12 Gewebiszylinder entnommen. Aus der Anzahl und Lokalisation der befallenen Stanzen können zusätzliche Informationen zur Tumorausbreitung gewonnen werden (10).

Circa 95 % der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Die restlichen 5 % stellen Plattenepithelkarzinome, Urothelkarzinome und seltene papillärduktale, muzinöse, karzinoide, kleinzellige, adenoidzystische Karzinomformen dar (11). Um das histologische Wachstumsmuster und die Architektur des Prostatakarzinoms bewerten zu können, wird der Gleason-Score genutzt, welcher eine starke prognostische Aussagekraft hat (12). Der Gleason-Score errechnet sich aus dem häufigsten und zweithäufigsten Differenzierungsmuster. Sein Mindestwert liegt bei 2 (1+1) und sein Höchstwert für sehr aggressive Tumoren bei 10 (5+5). Die aktuelle Einteilung geht von 6-10 aus. Das Gradierungssystem wurde im Jahr 2004 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum internationalen Standard erklärt (13, 14). Der wichtigste Verlaufsmarker für das histologisch gesicherte Prostatakarzinom ist der PSA-Wert. Das PSA ist eine Glykoprotein-Serinprotease, dessen Expression durch Testosteron stimuliert wird. Seine Hauptfunktion wird in der Spermienmobilitätserhöhung nach der Ejakulation gesehen. Die Menge dieses Proteins im Serum hängt von der Prostatagröße ab (Organmarker) und steigt in der Regel jedoch deutlich bei Vorliegen eines PSA-positiven Prostatakarzinoms (Tumormarker). Zum Tumormarker wird der PSA-Wert, wenn histologisch ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde.

Es gibt für lokal begrenzte Tumoren (T1-2), welche in dieser Arbeit betrachtet werden, außer dem Ganzkörperszintigramm (ab PSA 10 ng/ml) keine obligate Diagnostik. Bei fortgeschrittenen Tumoren (Gleason Score $\geq$ 8 oder T3-4 oder PSA $>$ 20) wird eine Schnittbildgebung des Beckens (CT/MRT) empfohlen.

### **1.3 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Die Behandlung der Prostatakarzinome erfolgt je nach Risikogruppe nach D'Amico et al. (15) und wahrscheinlicher Lebenserwartung. Zu den kurativen evidenzbasierten Therapieoptionen zählen die Active Surveillance (kontrollierendes Beobachten) im Niedrigrisikobereich. In allen Risikosituationen stehen die Operation (radikale Prostatovesikulektomie mit Lymphadenektomie) und die Strahlentherapie +/- begleitende antihormonelle Therapie zur Verfügung (10). Eine Sonderform der Strahlentherapie ist die Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen aus „kurzer Entfernung“ die Strahlendosis abgeben (z.B. Seedimplantation).

Die einzige Studie, die kurative Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1c-2, PSA bis 20 ng/ml) randomisiert untersuchte, ist die  **ProtecT-Studie**. Bei 82.429 Männern wurde der PSA-Wert untersucht. Bei 2664 Männern wurde ein Prostatakarzinom nachgewiesen, von denen sich 1643 Männer auf drei Therapiearme randomisieren ließen (Aktive Überwachung, Operation, Strahlentherapie). Nach 10 Jahren war das prostatakrebspezifische 10-J.-ÜL 99 % in allen Armen. Die Metastasierungsrate war bei der Active Surveillance etwas erhöht (6,1 % bei Aktiver Überwachung vs. 2,4 % bei Operation vs. 2,9 % bei Strahlentherapie). Es wurden insgesamt weniger Nebenwirkungen (Inkontinenz, Impotenz) bei der Radiotherapie nach 6 Jahren im Vergleich zu Operation und Active Surveillance beobachtet. Insgesamt beurteilten die Patienten ihre Lebensqualität als gut, unabhängig von der Therapieform (16, 17).

Eine Übersicht über die D'Amico-Klassifikation und die risikoadaptierte perkutane Radiotherapie sind in Tab. 1 dargestellt.

Risiko für Rezidiv	Low	Intermediate	High
Gleason-Score	bis 6 <b>und</b>	7 <b>oder</b>	8 bis 10 <b>oder</b>
PSA-Wert	bis 10 <b>und</b>	>10 bis 20 <b>oder</b>	>20 <b>oder</b>
T-Stadium	cT1-2a	cT2b	ab cT2c
Radiotherapieoptionen	Perkutane Radiotherapie der Prostata*	Perkutane Radiotherapie der Prostata* mit Samenblasenbasis (1cm)	Perkutane Radiotherapie der Prostata* mit Samenblasenbasis (2cm ggf. ganze Samenblasen bei Befall) Ggf. Einschluss des pelvinen Lymphabflusses
Begleitende Hormontherapie	Keine	+/- neoadjuvante/ adjuvante Kurzzeit-hormonablation für 3-6 Monate	+/- neoadjuvante/ adjuvante Langzeithormonablation für 2-3 Jahre

\* (kann auch mit einem Brachytherapieboost durchgeführt werden)

**Tab. 1: D'Amico-Klassifikation mit radioonkologischen Therapiealgorithmen**, nach Müller (18)

#### 1.4 Radioonkologische Therapieplanung

Zunächst erfolgt die Indikationsstellung zu einer Therapieoption und optimalerweise die interdisziplinäre Beratung beziehungsweise die prätherapeutische Besprechung in der Tumorkonferenz. Nach der Festlegung des Behandlungskonzeptes wird der Patient über Therapieform, Nutzen, Alternativen und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Bei Planung einer Radiotherapie erfolgt dies in mehreren Teilschritten. Nach der Durchführung des/der Planungs-CTs erfolgt die Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane ärztlicherseits. In der Radiotherapie wird mit „Zielvolumen“ (clinical target volume, CTV) im Allgemeinen das strahlentherapeutisch zu behandelnde anatomische Gebiet bezeichnet (19, 20). Bei intermediate risk entspricht dies der Prostata (mit 1cm Samenblasenbasis bei intermediate risk) (21). Umgebende Organe wie Blase und Rektum stellen strahlenempfindliche, dosislimitierende Risikoorgane (organs at risk, OAR) dar. Die Behandlung des Zielvolumens erfolgt möglichst unter Schonung der OARs. Radiobiologisches Ziel ist es, durch die Photonentherapie nicht-reparierbare Doppelstrangbrüche (sog. „lethal damage“)

in der Tumor-DNA zu induzieren und damit den Zelltod, d.h. die Krebsheilung herbeizuführen.

Für die physikalisch-technische Erstellung eines Bestrahlungsplans werden die Volumendaten von Zielvolumen und OARs vom Bestrahlungsplanungsprogramm nach festgelegten Organgrenzwerten verwendet. Der Bestrahlungsplan entspricht der Festlegung, mit welcher Dosis und wie (Feldform, Segmente, Winkel) ionisierende Strahlung mit einem Linearbeschleuniger appliziert wird. Der Bestrahlungsplan wird dann vom Radioonkologen hinsichtlich der erwarteten Wirkung an Tumor und umgebendem Gewebe beurteilt. Dies wird in sogenannten Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) veranschaulicht, in denen graphisch die Strahlendosis in Gray (Gy) für das jeweilige Organvolumen dargestellt wird. Gegebenenfalls erfolgen danach weitere Planoptimierungen, bevor der Plan am Patienten eingestellt und der Patient bestrahlt wird. Während der Radiotherapieserie erfolgen regelmäßige Lagerungskontrollaufnahmen, um die Übereinstimmung von Bestrahlungsplan und tatsächlicher Bestrahlung zu gewährleisten. Hierbei erfolgt die Korrektur der Lagerung entsprechend der Verschiebung vom Ist- auf den Soll-Zustand (Bestrahlungsplan) anhand von orthogonalen Röntgenbildern (Portal Imaging) oder einem CT (Conebeam-CT) am Beschleuniger.

### **1.5 Studie zur individualisierten, probabilistischen Radiotherapie**

In dieser Arbeit wird ein Patientenkollektiv untersucht, welches im Rahmen einer prospektiven Studie mit einer individualisierten, probabilistischen IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) behandelt wurde.

Die IMRT dient der präziseren Erfassung des Tumorbereichs bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes (22). Dabei werden moderne Linearbeschleuniger verwendet, die mit integrierten Lamellenblenden (Multi Leaf Collimator, MLC) ausgestattet sind. Das Prinzip beruht auf der Zerlegung des Einzelfeldes in mehrere Segmente. Diese sind mit den Lamellenkollimatoren einzeln ansteuerbar. Obwohl so komplizierte anatomische Strukturen mit individuellen Geometrien bestrahlbar sind (23, 24), bestehen beim Prostatakarzinom patientenindividuelle Herausforderungen. Blase und Rektum

sind mobil und können füllungsabhängig verschoben und deformiert werden. Davon abhängig kann die Prostata innerhalb des Knochenskeletts ebenso anatomisch verlagert und in der Form verändert werden. Dies führt zu anderen und möglicherweise ungünstigeren Dosisverteilungen. Üblicherweise wird auf Grundlage eines CTs eine Bestrahlungsplanberechnung durchgeführt und dieser Bestrahlungsplan für die ganze Therapiedauer hinweg appliziert.

In dem „coverage probability“ CovP-Bestrahlungskonzept, welches an der Universität Tübingen entwickelt wurde, erfolgt die Bestrahlungsplanung auf der Basis von mehreren CTs (25, 26). Der angenommene Vorteil des CovP-Konzepts ist, dass individuelle Lageverschieblichkeiten/ Deformitäten der Prostata, unterschiedliche Füllungszustände von Blase und Darm gleich im Bestrahlungsplan probabilistisch mitberücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird diese prospektive Beobachtungsstudie hinsichtlich klinischer Parameter ausgewertet. Darüber hinausgehend wird die Planqualität im Vergleich zum sonst üblichen Standard (Plan mit einem CT) anhand von neu berechneten Bestrahlungsplänen auf der Basis des 1. CTs evaluiert.

## **1.6 Zielstellung**

Diese Arbeit untersucht folgende Fragestellungen:

1. Wie sind Effektivität und Nebenwirkungen des CovP-Konzeptes im Vergleich zu einer konventionell geplanten dosiseskalierten Bestrahlung einzuschätzen?
2. Wie unterscheiden sich Bestrahlungspläne, die auf Basis eines (Standard) oder mehrerer CTs (CovP-Konzept) berechnet werden?
3. Gibt es Korrelationen zwischen Nebenwirkungen/ Wirkung und Dosis-Volumen-Histogrammen von Zielvolumen und Risikoorganen?

Aus den Antworten auf die Fragen 1-3 leitet sich die abschließende Frage nach dem Stellenwert des CovP-Konzeptes in der heutigen Zeit ab.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Prospektive Beobachtungsstudie

In der prospektiven Beobachtungsstudie zur probabilistischen Dosisescalation sind 28 Patienten im Zeitraum von 2008-2010 eingeschlossen worden (Ethikvotum vom 26.06.2007; Projekt-Nummer: 257/2007B01). Dabei handelt es sich um Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils nach D'Amico et al. (15), Tab. 1. Es bestanden folgende Ein- und Ausschlusskriterien, Tab 2.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Histologisch gesichertes Prostatakarzinom Männer unter 85 Jahren Karnofsky-Performance-Status über 70 % Metastasenausschluss	Z.n. Prostatektomie oder TURP Z.n. Vorbestrahlung im Beckenbereich Vorliegen eines Zweitmalignoms (nicht-melanomatöse Hauttumore ausgenommen)
Nachweis einer lokalisierten Erkrankung: Tumore der Stadien CT1c-cT2c ohne Nachweis einer Organüberschreitung oder Fremdgewebsinfiltration	
Histopathologisch intermediäres Risikoprofil: Gleason-Score 3+4 oder 4+3 oder PSA 10-20 ng/ml. In einem Lymphknotenbefallsrisiko von über 15 % (errechnet nach Partin (Partin et al., 2001)) erfolgt vor Therapiebeginn ein Sentinel-node-basierte laparoskopisches Lymphknotensampling. Nur bei nachgewiesener Negativität wird der Patient in die Studie eingeschleust.	Präsenz klinisch führender Nebendiagnosen (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Störungen der Blutgerinnung, schwere rheumatische Erkrankungen, kognitive Defizite)
Einverständnis des Patienten	Fehlende Einsichtsfähigkeit

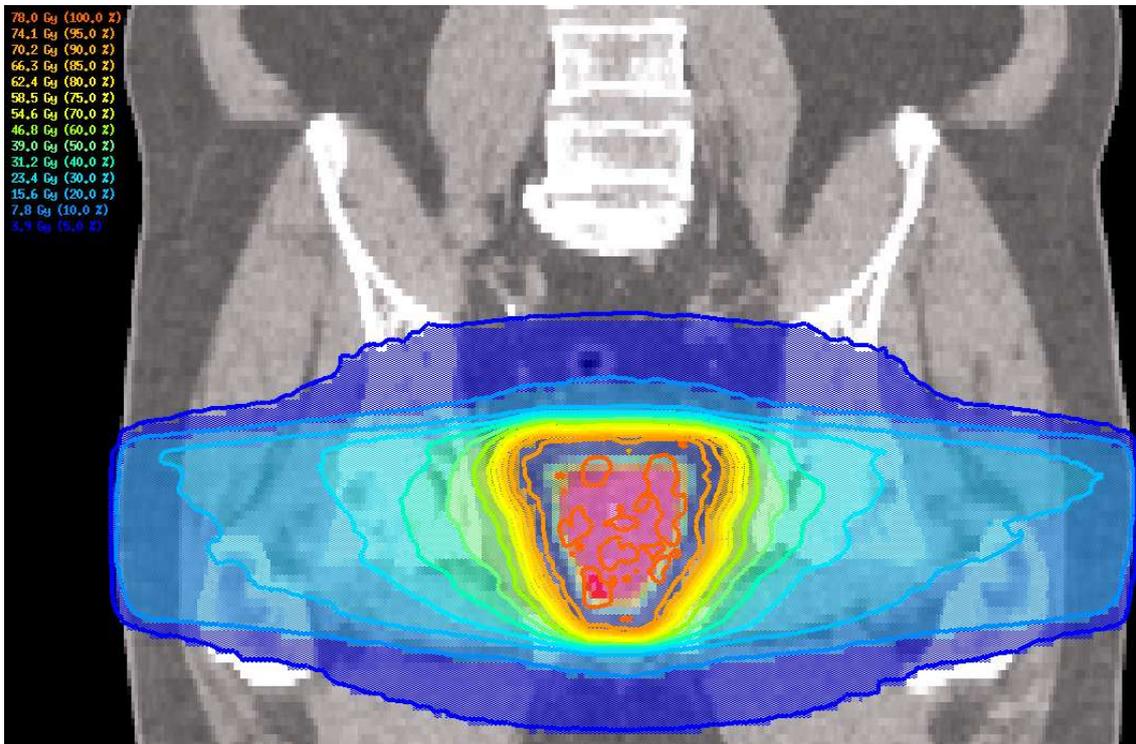
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der CovP-Studie

### 2.2 Studientherapie

Die Prostatakrebspatienten mit intermediärem Risikoprofil wurden in dieser prospektiven Studie mit dem Coverage Probability-Konzept behandelt. Dabei erhielten sie als primäre Behandlung des Prostatakarzinoms eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit homogener Dosisescalation bis 78 Gy in 39 Fraktionen als step and shoot IMRT. IMRT Behandlungspläne wurden mit der Software Hyperion® Version 2.2.5, 2.2.6 und 2.3 (Universität Tübingen, Tübingen, Germany), welches eine Monte Carlo Dosisberechnung

benutzt, generiert. Die IMRT wurde mit einer Energie von 15 MV-Photonen am Linearbeschleuniger (Elekta Synergy S, Elekta Oncology Systems®, Crawley, UK) verabreicht, welcher mit einem 4mm Multileaf-Kollimator ausgestattet ist, (im Anhang Abb. 76). Zur Erfassung von Lageänderungen und Bewegungen der Prostata und der Risikoorgane wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen CT-Bilder des Beckens mit einem Blasen-Darmprotokoll erzeugt. Der Patient sollte erst miktionieren und dann 250-500 ml trinken (ca. 30-60 Minuten vor dem CT). Der Darm sollte vorab geleert sein. Die CTs erfolgten mit dem SOMATOM Sensation 64, Siemens Healthcare, Erlangen). Die 3 CTs wurden mit der Software Treatment Planning Software (TPS) Oncentra Masterplan® (Theranostic GmbH, Solingen, Germany) registriert.

Das klinische Zielvolumen (clinical target volume=CTV, Prostata plus 1cm Samenblasenbasis) und die Risikoorgane (Rektum, Blase, Hüftköpfe) wurden in jedem der 3 CTs konturiert. Das fusionierte CTV 1-3 (CTV\_hull) wurde von einem isotropen 3D-Sicherheitssaum von 7mm umgeben zur Definition des Planungszielvolumens (planning target volume=PTV), Abb. 1 (und im Anhang Abb. 77). Dieser Sicherheitssaum dient der Kompensation von Lagerungsunsicherheiten; im CovP-Konzept wird jedoch ein funktionelles Zielvolumen eingesetzt: Es verwendet räumlich variable Gewichtungsfaktoren für Zielvolumen- und Risikoorgankostenfunktionen („cost functions“), die es ermöglichen, bei der Optimierung die Wahrscheinlichkeit für den Aufenthalt von Zielvolumen und OAR an einem gegebenen Punkt zu berücksichtigen (25-27). Die variablen Gewichtungsfaktoren basieren auf den Wahrscheinlichkeiten systematischer Organverschiebungen, die anhand der wiederholten CTs/systematischen 3D-Setupfehler abgeschätzt werden (25-27). Für die Bestrahlungsplanung wurden sog. „class solutions“ verwendet, in denen bereits Vorgaben für Toleranzdosen von Risikoorganen (z.B.  $EUD_{\text{Rektum}} > \text{Gy}$ ; EUD=equivalent uniforme dose) und angestrebte Zielvolumendosen festgelegt waren. Exemplarisch ist im Anhang Abb.60-71 ein Bestrahlungsplan (DVH, Dosisverteilung) dargestellt. Leitliniengerecht wurde den Patienten eine antihormonelle Kurzzeittherapie empfohlen.



**Abb. 1: Bestrahlungsplan mit Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit (zentral: rot, gelb, grün) der Zielvolumina (und des „cpCTV“=CTV 1-3 plus blauem 7 mm Sicherheitssaum) und Dosisverteilung coronar**

### **2.3 Prognostische Parameter, TNM und Risikogruppen**

Bei allen Patienten wurde der histologische Subtyp der Stanzbiopsie, der PSA-Wert und der Gleason-Score als prognostische Parameter ausgewertet. Die TNM-Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ UICC (2002) wurde zur Klassifikation des Tumors verwendet (28). T steht für Tumorgroße und -ausdehnung, N für Nodus/Lymphknotenbefall, M für (Fern-) Metastasen, Tab. 3.

---

**TNM- Klassifikation**

---

**T: Primärtumor-Ausdehnung**

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren sichtbar, Biopsie erfolgte nur aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes
T1a	Tumoranteile in weniger als 5 % des resezierten Gewebes
T1b	Tumoranteile in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor in ≤ 50 % eines Lappens
T2b	Tumor in > 50 % eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumorerinfiltration der Samenblasen
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen (nicht Samenblasen) Blasenhalshals, Rektum, Levatormuskulatur, Beckenwand

---

**N: Regionäre Lymphknoten**

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

---

**M: Fernmetastasen**

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

---

**Tab. 3: TNM-Klassifikation der Adenokarzinome der Prostata (ICD-O C6), UICC 2002 (28, 29)**

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (T1-2, N0, M0) wird hinsichtlich einer Rezidiv-Entwicklung in Risikogruppen eingeteilt (15), siehe Tab.1. Alternativ kann auch die NCCN-Klassifikation verwendet werden (30).

## 2.4 Datenerhebung

Es wurden mehrere Datenquellen für die Datenerhebung genutzt: Die Patientenakte, Arztbriefe, Fragebögen des Prostatakrebszentrums (s. Anhang 8.15),

Studiendokumentationen, Daten aus den Bestrahlungsplanungsprogrammen (Oncentra Masterplan, Hyperion) und Krebsregistereinträge. Zusätzlich wurden fehlende Daten teilweise telefonisch erhoben (Fragebogen des Prostatakrebszentrums) beziehungsweise die behandelnden Ärzte kontaktiert. Die Datendokumentation erfolgte tabellarisch mit Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7145.5000). Pro Patient wurden Daten zur Person, Tumorstaging und –grading, erfolgte Diagnostik und Therapie, der PSA-Verlauf, Folgetherapien sowie die Nebenwirkungen während und nach der Behandlung erfasst.

## **2.5 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen werden als *akut* bezeichnet, wenn sie von Strahlentherapiebeginn bis 90 Tage nach Therapieende auftreten. Bei einer Manifestation ab dem 91.Tag nach Therapieende werden sie als Spättoxizitäten definiert (29). Die Akuttoxizität wurde in der vorliegenden Studie bis auf 3,9 Monate erweitert, da 3-4 Monate nach Therapie die erste Nachsorge stattfand. Entsprechend wurde Spättoxizität als Nebenwirkung ab dem 4. Monat nach Beendigung der Radiotherapie definiert.

Vorbestehende Ausprägungen der Funktionseinschränkungen wurden in den Initialstatus aufgenommen und als „Baseline“ jeweils von den Toxizitäten abgezogen. Falls bei Nachsorgen uneindeutige Gradeinteilungen z.B. G1-2 eingetragen waren, wurde der höhere Wert für die Studiauswertung dokumentiert. Die Patientenbewertung (der Fragebögen) wurde dabei priorisiert. Die CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 (31) und die RTOG-Klassifikation (Radiation Therapy Oncology Group) (32) wurden zur Einteilung von akuter und später Toxizität verwendet.

In Zusammenschau aller Blasen- bzw. Rektum-Befunde wurde ein Nebenwirkungsgrad für die multifaktoriellen Grade „RTOG Blase spät“ bzw. „RTOG Rektum spät“ definiert. Ab 2012 wurden den Patienten zusätzlich Fragebögen des Prostatazentrums zugeschickt, die RTOG Blase/ Rektum und CTC-Items erfragten, um die ärztlichen Nachsorgen zu ergänzen. Dies galt auch für den Abschlussfragebogen.

Die **CTC-Klassifikation** unterteilt meistens in 5 Grade. Grad 1-4 unterteilen die Toxizität in milde (ohne Intervention), moderate (Medikamente indiziert), schwerwiegende und lebensbedrohende (Notfalleingriff indiziert) Ausprägung (31). Zusätzlich werden sogenannte ADLs = Activities of Daily Living (dt. Aktivitäten des täglichen Lebens) definiert. Sie trennen Grad 2 von Grad 3. Einschränkungen des „**iADL**“ = instrumental Activities of Daily Living (Essen kochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc.) entspricht Grad 2. Einschränkungen des "**sADL**" = Self care Activities of Daily Living (sich Baden, An-/Ausziehen, Essen, zum WC gehen, Medikamente einnehmen) entspricht Grad 3. Als Grad 5 wird ein Todesfall definiert.

Die **RTOG-Klassifikation** verwendet pro Grad mehrere Einzelparameter, die sich in Akut- und Spättoxizität unterscheiden. Neben Toxizitätsparametern nach CTC und RTOG wurden noch weitere Parameter zu Erythembildung, Potenz und Allgemeinzustand erhoben. Sämtliche Scores und Parameter sind in Tab. 4 mit den Möglichkeiten der Gradeinteilung bzw. Punktwertung benannt und werden im Anhang definiert, Tab 4.

<b>Parameter</b>	<b>Gradeinteilung G</b>
CTC Blaseninkontinenz	0-3
ICIQ-Inkontinenz-Score (Patientenbewertung)	0-21 Punkte
CTC Miktionsfrequenz	0-2
CTC Harndrang	0-2
CTC Obstruktive Beschwerden/ Harnverhalt	0-5
CTC Hämaturie	0-5
CTC Diarrhoe	0-5
CTC Stuhlinkontinenz	0-3
CTC Proktitis	0-5
CTC Rektale Blutung	0-5
CTC Rektale Schmerzen	0-3
CTC Erektile Dysfunktion	0-3
IIEF-5-Potenz-Score (Patientenbewertung)	1-25 Punkte
RTOG Erythem	0-4
ECOG-Score	0-4
Karnofsky- Index	0-100 %

**Tab. 4: Nebenwirkungsparameter mit Graduierung**

## 2.6 Vereinheitlichung der Toxizitätseinteilung

Aufgrund der Klassifikationsänderungen während des Studienzeitraums und damit einhergehender Dokumentation in unterschiedlichen CTC-Nomenklaturen (Studienbogen CTC Version 2.0, Prostatazentrum Version 4.0) wurden die Rohdaten in die aktuelle CTC-Klassifikation Version 4 und die RTOG-Klassifikation überführt. Die RTOG-klassifizierten Nebenwirkungen wurden von Studien- und Prostatazentrumsbogen abgedeckt. Im Rahmen der Prostatazertifizierung wird jährlich ein erweiterter Prostatazentrumsfragebogen an alle Patienten verschickt, der die genannten RTOG/CTC-Parameter umfasst. Zur Vereinheitlichung von Blaseninkontinenz und Potenz wurden Patientenfragebögen (ICIQ Score (33, 34) bzw. IIEF-5 Score (35)), sofern nicht als CTC erfasst, in CTC konvertiert. Bei der Inkontinenz war dies leicht möglich. Bei der Potenz war die Diskriminierung von G1/2 nach CTC aus dem IIEF-5-Score wortgetreu möglich, da der Score milde und moderate erektile Dysfunktion zusammenfasst. Entsprechend wurden 15-21 Punkte als G1 und 8-14 Punkte als G2 definiert.

## 2.7 Beurteilung des Therapieerfolges

**Primärer Endpunkt** der Therapie war das rezidivfreie Überleben. Das biochemische Rezidiv wurde nach der Phoenix-Definition (Nadir (niedrigster PSA-Wert) + 2 ng/ml (36)) erfasst.

**Sekundäre Endpunkte** der Therapie waren das Gesamtüberleben (= Zeit von Bestrahlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache), prostatakarzinom-spezifisches Überleben (= Zeit von Bestrahlungsbeginn bis zum prostatakarzinombedingten Tod), metastasenfreies Überleben (= Zeit von Bestrahlungsbeginn bis zum Eintritt der Metastasierung durch das Prostatakarzinom).

Alle Endpunkte wurden als Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Unter der Abszisse wurden die number of patients at risk („Patienten unter Risiko“ angegeben. Diese sinkt im Zeitverlauf durch ein Ereignis oder dadurch, dass Patienten ohne Ereignis bei der letzten Nachbeobachtung zensiert werden.

Dazu wurden der PSA-Verlauf, Einleitung einer Folgetherapie, Auftreten von Zweitumoren oder Metastasen sowie der Überlebensstatus erhoben. Sämtliche Endpunkte sind ab Bestrahlungsbeginn gerechnet (erster Bestrahlungstag).

## 2.8 Allgemeinzustand

Für den Allgemeinzustand wurden Karnofsky-Index (KI) (37) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (38) abwechselnd in der Dokumentation verwendet. Daher wurden die Daten auf den einfacheren ECOG-Score umgewandelt, da beide Scores weitgehend kompatibel sind, jedoch die feinere Unterteilung des Karnofsky-Index nicht für alle Patienten vorlag.

In der folgenden Tab. 5 sind die beiden Indizes vergleichbar aufgelistet.

KI (%)	ECOG	Beschreibung
100	0	Beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen.
90	0	normale Aktivität ohne Anstrengung möglich, geringe oder kaum Symptome.
80	1	normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutlich vorliegende Symptome.
70	1	normale Arbeit und Aktivität nicht möglich. Selbstversorgung möglich.
60	2	Selbstständigkeit meistens möglich. Hilfestellungen manchmal nötig.
50	2	Medizinische Versorgung und Hilfe wird oft in Anspruch genommen.
40	3	Notwendigkeit einer qualifizierten Hilfe. Behindert.
30	3	Erforderliche Hospitalisation. Schwerbehindert.
20	4	Intensiv medizinische Interventionen erforderlich. Schwerkrank.
10	4	Präfinal/sterbend. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0	5	Tod.

Tab. 5: Umrechnung des Karnofsky-Index auf einen ECOG-Status.

## 2.9 Auswertung der Radiotherapiepläne

### 2.9.1 Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs)

Ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) stellt die Dosisverteilung der konturierten Zielvolumina/OARs graphisch in einem Diagramm dar. Im DVH wird die prozentual in einem Volumen (CTV/OAR; Ordinate) absorbierte Strahlendosis in Gray (Gy, Abszisse) aufgetragen. Zur Auswertung der DVHs wurden bestimmte Dosiswerte V0-V80 (Volumen welches 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 74, 75, 78, 80 Gy erhält) aus den Bestrahlungsplänen extrahiert.

### 2.9.2 Korrelation der DVH-Daten mit der Toxizität

Die Rektum/Blasen-Toxizitätsgrade der jeweiligen Patienten wurden in Abhängigkeit der Dosis ausgewertet. Zur Testung auf Signifikanz, d.h. ab welcher Dosis höhere bzw. niedrigere Toxizitäten eintreten, wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt.

### 2.9.3 Vergleich mit dem Standardvorgehen

Für jeden Patienten wurden basierend auf dem ersten der drei Planungs-CTs neue IMRT-Bestrahlungspläne berechnet. Um vergleichbar optimierte Bestrahlungspläne zu generieren, galten folgende Vorgaben für die 1-CT-Studienpläne: PTV = CTV + 7 mm Sicherheitssaum. Die applizierten IMRT-Pläne wurden mit dem Hyperion-Programm (Version 2.2.5 und 2.3) erstellt. Für die Studienpläne wurde Version 2.4.5 verwendet. Alle Pläne wurden in Step and Shoot-Technik berechnet, bei der aus 8 definierten Winkelpositionen (meistens 20°; 60°; 100°; 140°; 220°; 260°; 300; 340°) jeweils mehrere Segmente eingestrahlt wurden. Segmente sind die Teilfelder, die mittels der Multileaf-Kollimatoren erzeugt werden. Die vom Gerät abgestrahlte Dosis wird in Monitoreinheiten (MU) pro Fraktion angegeben. Die vom Gewebe absorbierte Dosis wird in Gray (Gy) angegeben (pro Masse absorbierte Energie).

Analog zur CovP-Gruppe wurden 15 MV Photonen gewählt und eine EUD für das Rektum von <65 Gy vorgegeben. Die DVHs wurden analog zu den CovP-Plänen ausgewertet.

Es erfolgte eine graphische und tabellarische Gegenüberstellung der DVHs der applizierten CovP-Pläne mit den 1-CT-Studienplänen (studyPlan). Bei den CovP-Plänen lag basierend auf 3 CTs das funktionelle PTV  $\cong$  cpCTV vor. Für die Risikoorgane wurde ein sogenanntes Hybrid-DVH generiert, d.h. für das Rektum wurde der Mittelwert der Volumina aus allen 3 Rekta (CT von Tag 1-3) pro Dosispunkt ermittelt. Analog wurde für die Blase im CovP-Plan vorgegangen.

Um den CovP-Plan (basierend auf 3 CTs) mit einem 1-CT-Studienplan zu vergleichen, wurde ebenso ein Hybrid-DVH für die Volumina (Blase 1-3, Rektum 1-3, PTV1-3) aus dem studyPlan erstellt. Diese Mittelwert/Hybrid DVHs wurden mit den 1-CT-Studienplänen jeweils mit dem gepaarten T-Test verglichen.

#### 2.9.4 **Statistische Auswertung**

Die deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes, Range (Minimum, Maximum), Median) wurde in Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7145.5000) durchgeführt.

Für die statistische Auswertung (ANOVA, Hauptkomponentenanalyse, T-Test) wurde SPSS (Statistical Package for Social Sciences 'IBM SPSS Statistics für Windows, Version 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA)) verwendet. Das Konfidenzintervall wurde mit 95 % und das Signifikanzniveau mit  $p < 0,05$  festgelegt. Für die klinischen Endpunkte (Gesamtüberleben, prostatakarzinom-spezifisches Überleben, metastasenfrees Überleben, biochemisch rezidivfreies Überleben) wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Achtundzwanzig Prostatakrebspatienten wurden in der prospektiven Coverage Probability Studie (Zeitraum: 2008-2010) behandelt. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren. Es lag ein lokalisiertes Erkrankungsstadium (T1c-2c, N0, M0) des intermediären Risikoprofils (Gleason Score  $\leq 7b$ ; PSA 10-20 ng/ml) bei allen Patienten vor. Die dosiseskalierte Radiotherapie bis 78 Gy wurde bei allen Patienten appliziert, bei 27/28 Patienten wurde das CovP-Konzept zur Bestrahlungsplanung verwendet.

Parameter	Mittelwert (min.-max.)	Median
Alter zu Behandlungsbeginn (Jahre)	70 (56-83)	70
Dauer der Bestrahlungsserie (Wochen)	7,9 (7,4-8,7)	7,9
Gleason-Score*		
6	4 (14,3 %)	
7a (3+4)	15 (53,6 %)	
7b (4+3)	9 (32,1 %)	
cTNM*		
cT1c	8 (28,6 %)	
cT2a	8 (28,6 %)	
cT2b	3 (10,7 %)	
cT2c	9 (32,1 %)	
Neoadjuvante begonnene HAT (n, %)	22 (78,6 %)	
Dauer der HAT (Monate)	8,9 (3,0-27,0)	6,0
Initialer PSA Peak in ng/ml	9,1 (1,9-19,8)	8,3
PSA-Peak gruppiert		
$0 < x \leq 5$	3 (10,7 %)	
$5 < x \leq 10$	15 (53,6 %)	
$10 < x \leq 15$	8 (28,6 %)	
$15 < x \leq 20$	2 (7,1 %)	

\* Angaben in n (%)

**Tab. 6: Charakteristika des Patientenkollektivs**

### **3.2 Tumorspezifische Nachsorge**

Die mittlere Nachsorgedauer für das Überleben lag bei 7,1 Jahren (Range: 0,7 – 9,3; Median 7,4 Jahre). Die mittlere Nachsorgedauer für die PSA-Kontrolle lag bei 6,8 Jahren (Range: 3,3 – 9,1; Median 7,0 Jahre). Ein Abschlussfragebogen (Zeitraum von 12/2016-3/2017) liegt bei 26/28 Patienten vor. Die Endpunkte wurden daher nach 5 und zur mittleren Nachsorgezeit nach 7 Jahren berechnet. Um einen Überblick über die gesamte Nachsorgezeit zu ermöglichen, wurden in den Diagrammen die Daten bis nach 96 Monaten aufgetragen.

Ein Patient verstarb 2014 (Nachsorgedauer: 4,5 Jahre) an einem neu diagnostizierten GIST (Gastrointestinaler Stromatumor) aufgrund hepatischer Metastasierung. Ein anderer Patient war zuletzt 2010 (ein halbes Jahr nach Radiotherapie) in der Klinik und konnte nicht weiter erreicht werden (‘lost to follow-up’).

### 3.3 Klinische Endpunkte

#### 3.3.1 Gesamtüberleben

Innerhalb des Nachsorgezeitraums verstarb ein Patient. Das geschätzte 5- und 7-Jahres-Gesamtüberleben betrug nach Kaplan-Meier jeweils 96,4 %, Abb. 2.

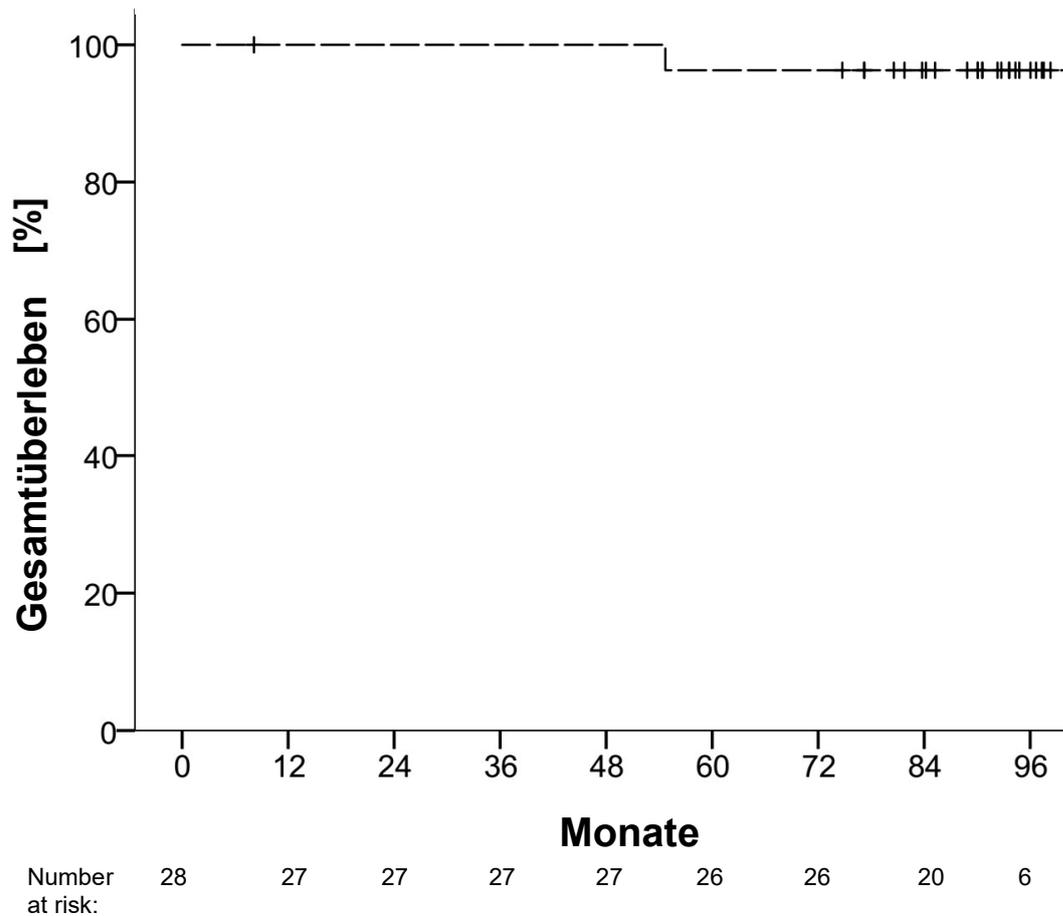


Abb. 2: Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Schätzung

### 3.3.2 Prostatakarzinomspezifisches Überleben

Innerhalb des Nachsorgezeitraums verstarb kein Patient am Prostatakarzinom. Das geschätzte 5- und 7-Jahres prostatakarzinomspezifische Gesamtüberleben (engl. Prostate Cancer Specific Survival (PCSS) betrug nach Kaplan-Meier jeweils 100 %. Abb. 3.

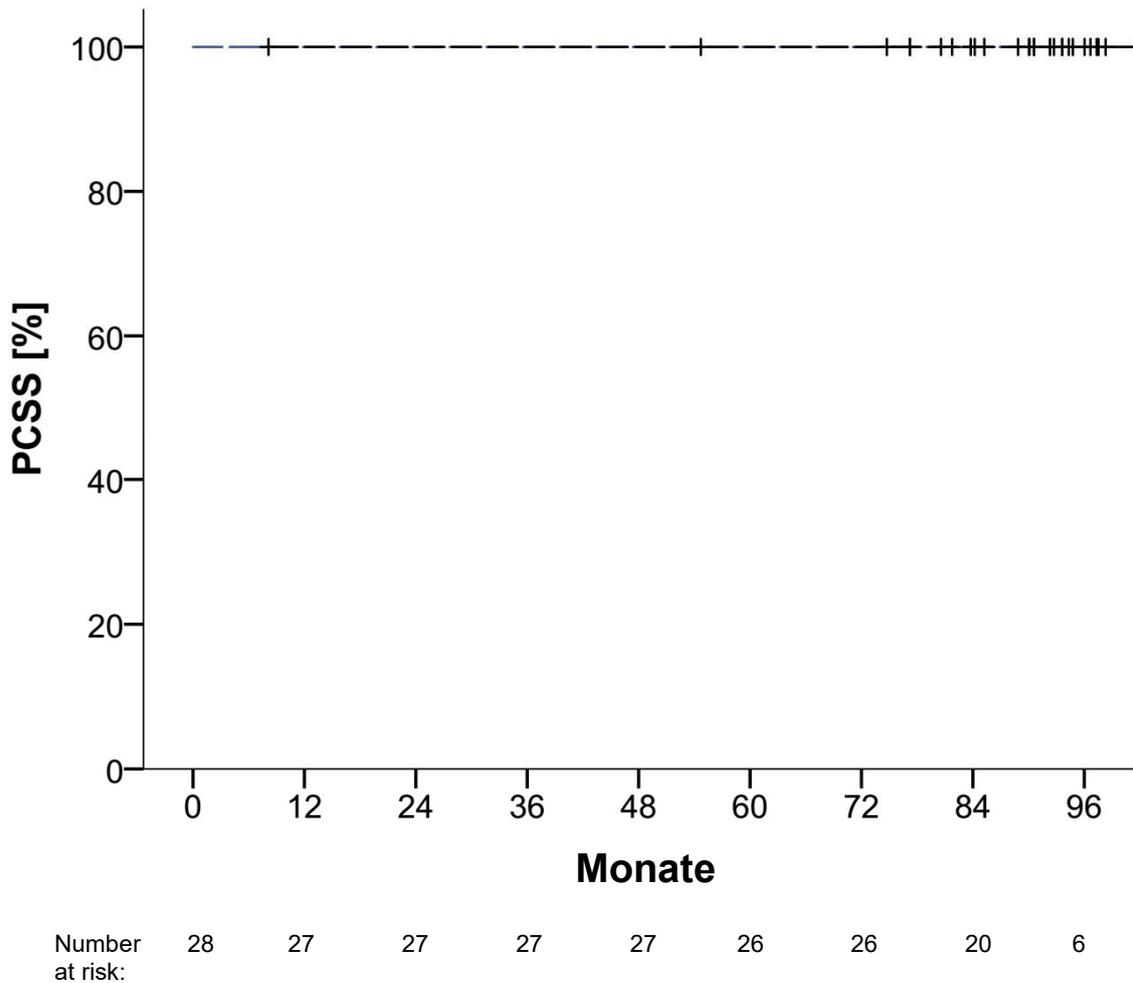


Abb. 3: Prostatakarzinomspezifisches Überleben nach der Kaplan-Meier-Schätzung

### 3.3.3 Prostatakrebspezifisches metastasenfreies Überleben

Innerhalb des Nachsorgezeitraums verstarb kein Patient an Metastasen des Prostatakarzinoms. Das geschätzte 5- und 7-Jahres prostata-spezifische metastasenfreie Überleben betrug nach Kaplan-Meier jeweils 100 %. Abb. 4.

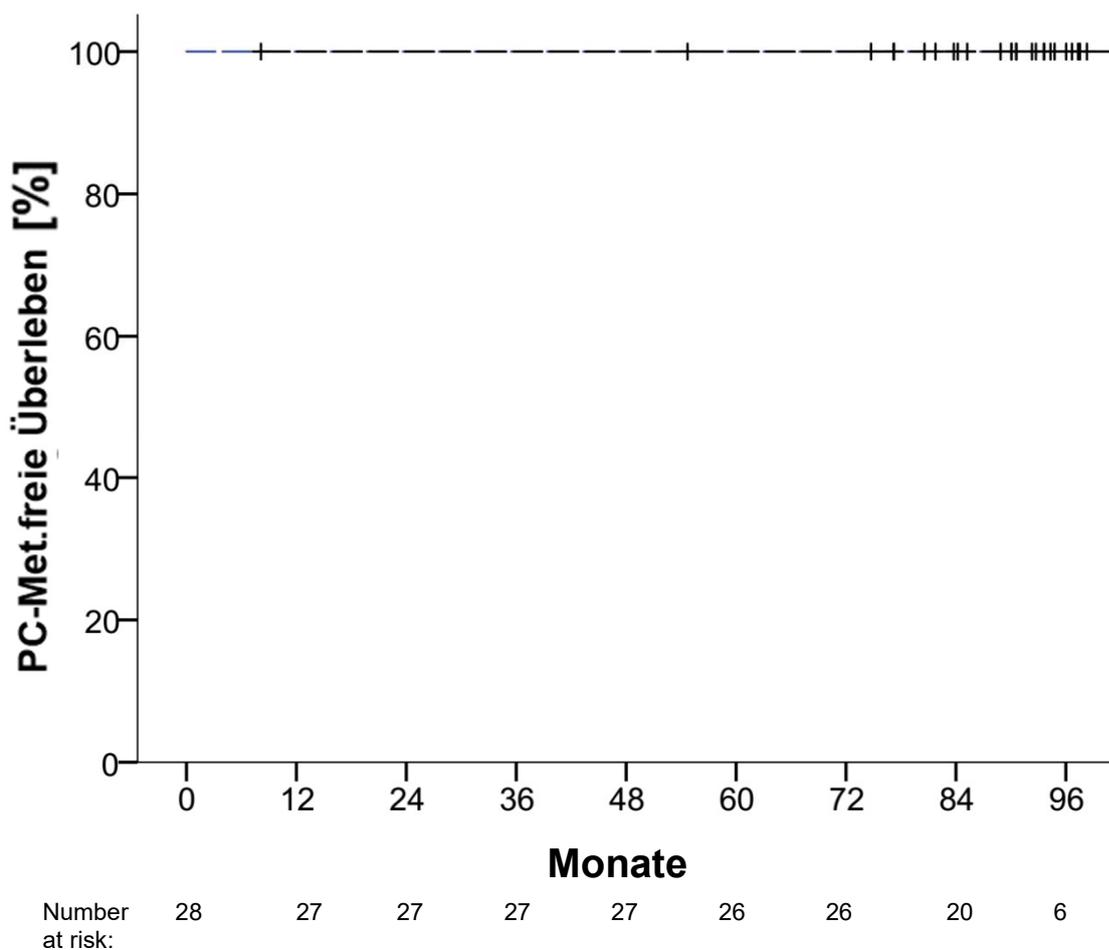


Abb. 4: Prostatakrebspezifisches metastasenfreie Überleben (PC-Met.freie Überleben) nach der Kaplan-Meier-Schätzung

### 3.3.4 Biochemisch rezidivfreies Überleben

Innerhalb des Nachsorgezeitraums entwickelten zwei Patienten ein biochemisches Rezidiv. Bei einem Patienten wurde im PSMA-PET der Verdacht auf ein isoliertes Lokalrezidiv links apikal geäußert. Dieser Patient hatte aufgrund einer kardialen Erkrankung keine HAT erhalten. Der andere Patient (mit neoadjuvanter-ADT) entwickelte das Rezidiv zum letzten Nachsorgezeitpunkt. Hier liegen noch keine Daten für die Lokalisation des Rezidivs vor. Nach dem mittleren Nachsorgezeitraum von 7 Jahren lag die biochemische Rezidivfreiheit (engl. biochemical no-evidence of disease (bNED)) bei 95,5 %. Ein weiteres Rezidiv entwickelte sich nach der medianen Nachsorgedauer. Es trat nach 94 Monaten bzw. 7,8 Jahre nach Therapie auf, wodurch die biochemische Rezidivfreiheit danach bei 84,4 % lag, Abb. 5. Der PSA Nadir (tiefster PSA-Wert) wurde im Mittel nach 2,7 Jahren (Min.: 0,2 Jahre; Max.: 8,3 Jahre; Median: 1,3 Jahre) erreicht.

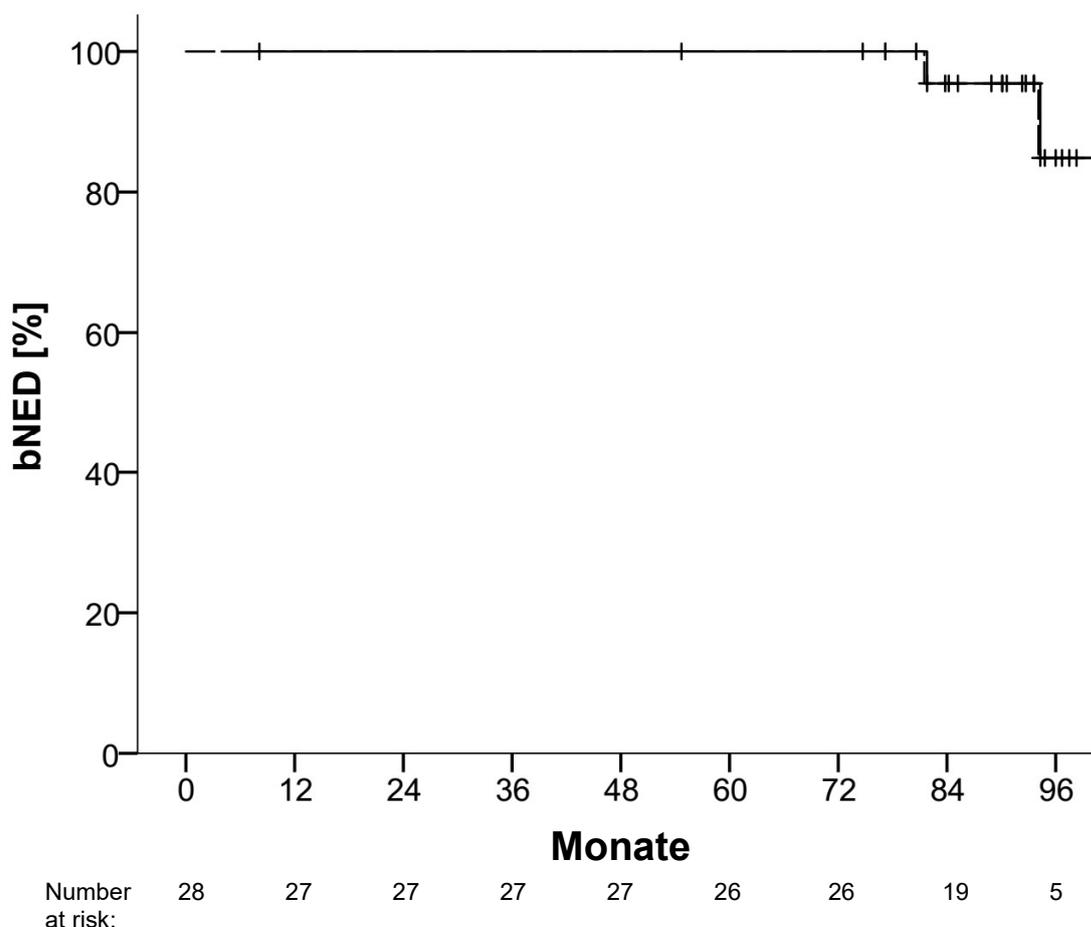


Abb. 5: Biochemische Kontrolle nach der Kaplan-Meier-Schätzung

### **3.4 Akuttoxizität**

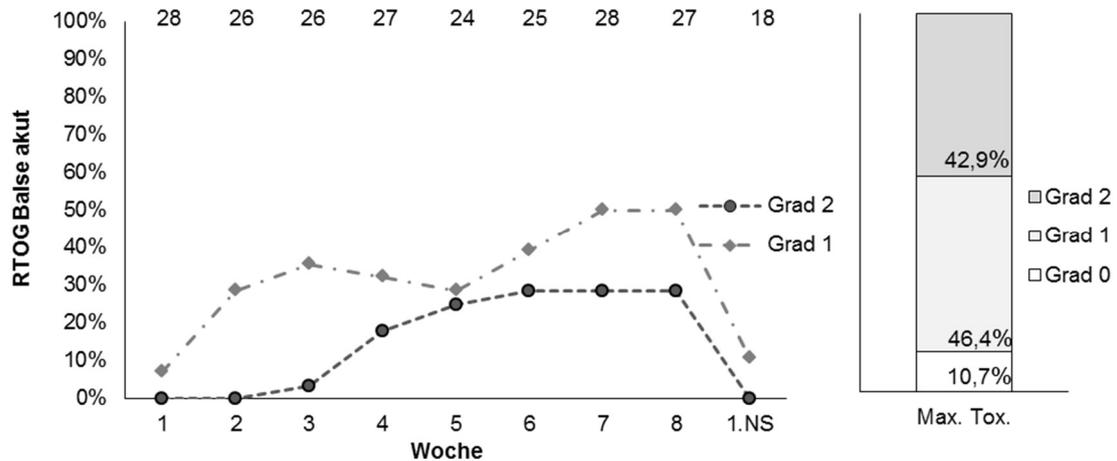
#### **3.5 Urogenitale Akuttoxizität**

Der Verlauf der Akuttoxizität wurde wie folgt dargestellt: Ausprägungen vorbestehender Nebenwirkungen wurden als Baseline jeweils von der Toxizität abgezogen. Bei der Auswertung der Daten stellte sich das Problem, dass nicht zu allen Messzeitpunkten Nebenwirkungsgrade vorlagen. Um den Toxizitätsverlauf so realitätsgetreu wie möglich darzustellen, wurden mehrere Visualisierungsoptionen geprüft. Eine kumulative Darstellung schied aus, da auch während der Therapie z.B. durch Medikamente eine Nebenwirkung abklingen konnte. Eine reine Darstellung der vorhandenen und fehlenden Einträge hätte die Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen verzerrt im Sinne einer Unter- oder Überschätzung. Zum Beispiel wäre bei einem Patienten mit einer Angabe zur Toxizität in Woche 5 und 7 diese in Woche 6 entfallen. Daher wurde entsprechend des klinischen Verlaufs von Akuttoxizitäten die Gradeinteilung (hier z.B. in Woche 6) fortgeschrieben solange der gleiche Grad in der Folgeweche noch bestand. Falls die Gradeinteilung zwischen zwei Graden (G) z.B. G1-2 eingetragen wurde und nicht eindeutig war, wurde der höhere Wert dokumentiert.

Die grafische Darstellung erfolgte für die Akuttoxizität nach diesem Schema:

Links wurde im Liniendiagramm auf der Ordinate der prozentuale Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Toxizitätsparameter aufgetragen. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf alle 28 Patienten. Auf der Abszisse wurde der Zeitverlauf der Akuttoxizität von Radiotherapiewoche 1-8 bis zur ersten Nachsorge (1. NS) bis <4 Monate nach Therapieende dargestellt. Im Diagramm wurden die Toxizitätsgrade G1 und höher aufgetragen. Die absolute Patientenzahl wurde oberhalb des Diagramms angegeben. Im Säulendiagramm daneben wird die kumulative Toxizität visualisiert. Die zu den Diagrammen gehörenden Datentabellen sind jeweils im Anhang hinterlegt, Tab. 14-18.

### 3.5.1 RTOG Blasen-Akuttoxizität

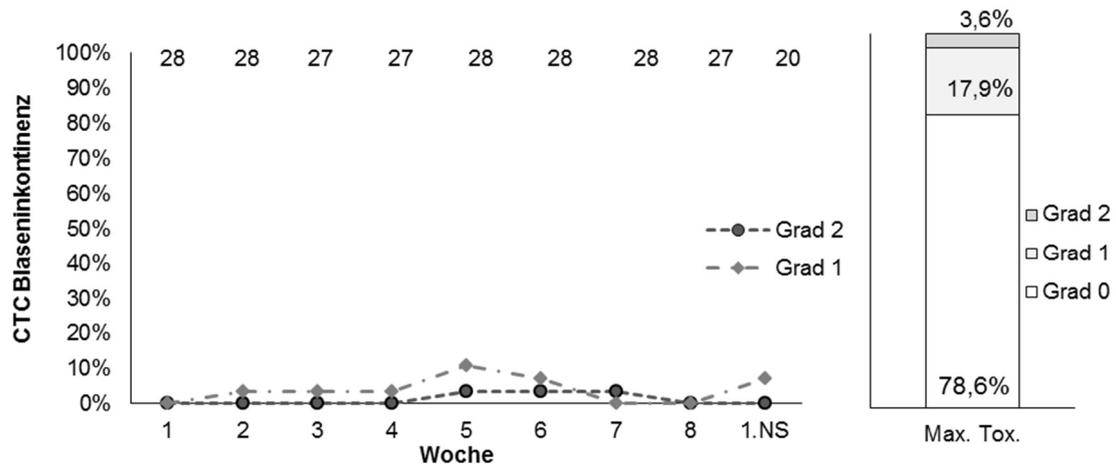


**Abb. 6: RTOG Blasen-Akuttoxizität während der Strahlentherapie bis zur 1. Nachsorge (links) sowie Darstellung der maximalen RTOG Blasenakuttoxizität (rechts)**

Die akute Blasenentoxizität nach RTOG beginnt bereits in der ersten Woche (n=2). Ab der dritten Woche waren bereits G2-Akuttoxizitäten bei einem Patienten detektierbar. Die meisten G1-Nebenwirkungen traten mit einem ersten Gipfel in Woche 3 mit 35,7 % (n=10) und einem zweiten Gipfel in Woche 7-8 mit 50 % (n=14) auf. G2-Akutnebenwirkungen waren mit 28,6 % (n=8) am häufigsten in der Woche 6-8 zu messen. Das Maximum war in den letzten beiden Bestrahlungswochen feststellbar (G1:50 %; G2:28,6 %). Bei 10,7 % (n=3) der Patienten entwickelten sich keine akuten Nebenwirkungen. Zur 1. Nachsorge (<4 Monate nach Therapieende) waren die meisten Nebenwirkungen abgeklungen. Es bestand bei 10,7% (n=3) noch eine G1-Toxizität. Eine höhergradige Akutnebenwirkung (G3+) der Blase trat nicht auf.

Kumulativ trat eine akute RTOG-Blasentoxizität (Abb. 6 rechts) von G1 bei 46,4 % (n=13), von G2 bei 42,9 % (n=12) auf.

### 3.5.2 CTC Blaseninkontinenz



**Abb. 7: CTC Blaseninkontinenz-Akuttoxizität während der Strahlentherapie bis zur 1. Nachsorge (links) sowie Darstellung der maximalen CTC Blaseninkontinenz-Akuttoxizität (rechts)**

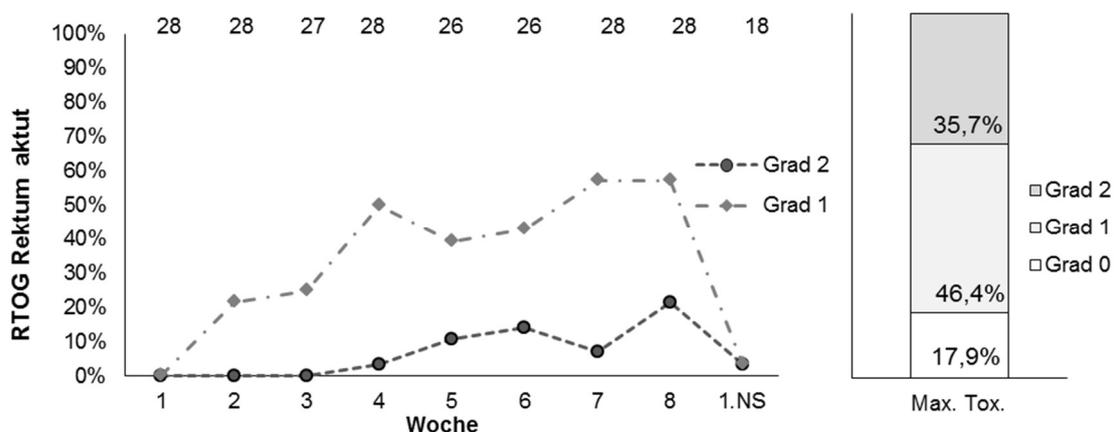
Die akute Blaseninkontinenz nach CTC beginnt ab der zweiten Woche (n=1). Ab der fünften Woche ist ein leichter Anstieg der Häufigkeiten der Toxizitäten von G1 auf 10,7 % (n=3) und G2 auf 3,6 % (n=1) feststellbar.

Die meisten Patienten (n=22; 78,6 %) entwickelten keine akuten Nebenwirkungen. Zur 1. Nachsorge (<4 Monate nach Therapieende) waren die meisten Nebenwirkungen abgeklungen. Bei 7,1 % (n=2) der Patienten bestand noch eine G1-Toxizität. Zur ersten Nachsorge gab es keine G2-Toxizitäten. Höhergradige Akutnebenwirkungen (G3+) wurden nicht beobachtet.

Kumulativ (Abb. 7 rechts) trat eine akute Inkontinenz von G1 bei 17,9 % (n=5) und von G2 bei 3,6 % (n=1) der Patienten auf.

### 3.6 Gastrointestinale Akuttoxizität

#### 3.6.1 RTOG Rektum-Akuttoxizität



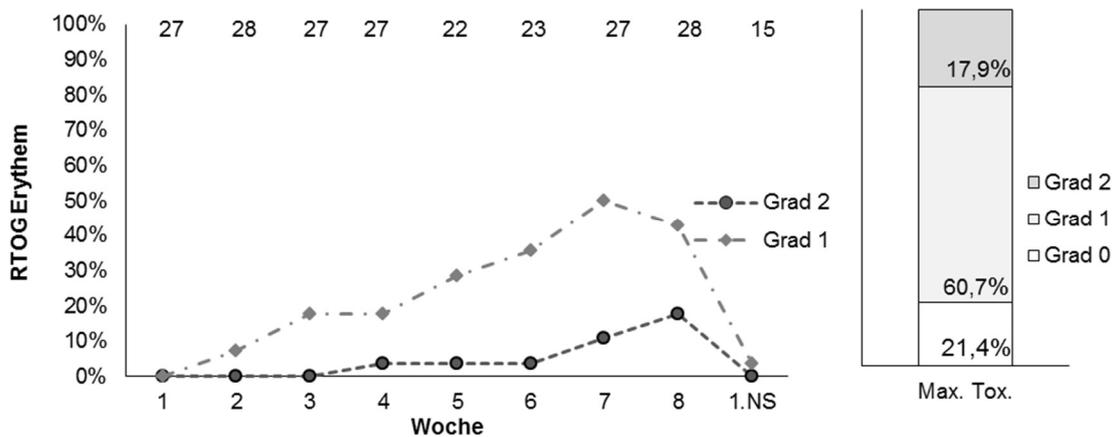
**Abb. 8: RTOG Rektum-Akuttoxizität während der Strahlentherapie bis zur 1. Nachsorge (links) sowie Darstellung der maximalen RTOG Rektumakuttoxizität (rechts)**

Die akute Rektumtoxizität nach RTOG beginnt ab der zweiten Woche mit 21,4 % der Patienten. Ab der vierten Woche waren G2-Toxizitäten bei einem Patienten detektierbar. Die meisten G1-Nebenwirkungen traten mit einem ersten Gipfel in Woche 4 bei 50,0 % (n=14) und einem zweiten Gipfel in Woche 7-8 bei 57,1 % (n=16) der Patienten auf. G2-Akutnebenwirkungen waren mit 21,4 % (n=6) am häufigsten in Woche 8 zu messen. Das Maximum war in der letzten Bestrahlungswoche feststellbar (G1:57, 1%; G2:21,4 %). Fünf Patienten (17,9 %) entwickelten keine akuten Nebenwirkungen. Zur 1. Nachsorge (<4 Monate nach Therapieende) waren die meisten Nebenwirkungen abgeklungen. Es bestand bei jeweils einem Patienten (3,6 %) noch eine G1- und G2-Toxizität. Höhergradige Akutnebenwirkungen (G3+) des Rektums traten nicht auf.

Kumulativ trat eine akute RTOG-Rektumtoxizität (Abb. 8 rechts) von G1 bei 46,4 % (n=13) und von G2 bei 35,7 % (n=10) der Patienten auf.

### 3.7 Andere Akuttoxizitäten und Beurteilungen

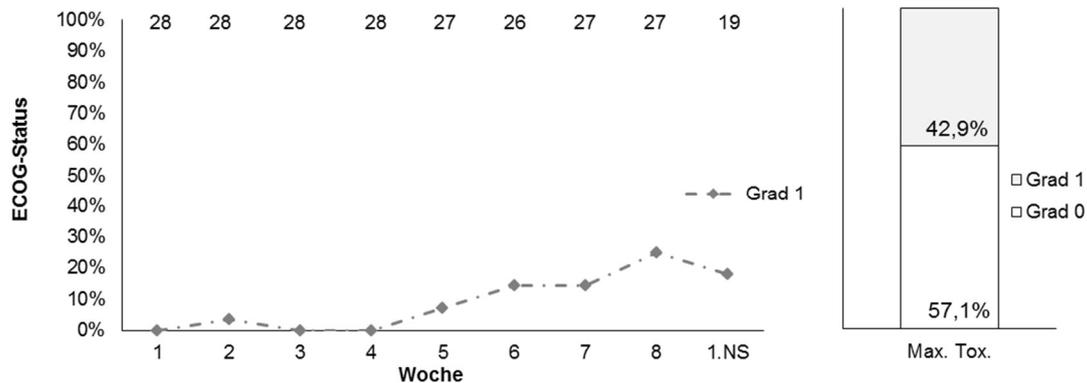
#### 3.7.1 RTOG Erythem-Akuttoxizität



**Abb. 9: RTOG Erythem-Akuttoxizität während der Strahlentherapie bis zur 1. Nachsorge (links) sowie Darstellung der maximalen RTOG Erythem-Akuttoxizität (rechts)**

Ein Erythem entwickelte sich bereits in der zweiten Woche bei 7,1 % (n=2) der Patienten. Ab der vierten Woche waren G2-Toxizitäten bei einem Patienten detektierbar. Höhergradige Akutnebenwirkungen (G3+) der Haut traten nicht auf. Bis zum Abschluss der Radiotherapie hatten mehr als die Hälfte (n=22; 78,6 %) der Patienten Toxizitäten 1. oder 2. Grades. Das Maximum der G1/2-Nebenwirkungen trat in den letzten beiden Bestrahlungswochen auf. Die Nebenwirkungen klangen bis zur 1.Nachsorge deutlich ab. Zu diesem Zeitpunkt hatte noch ein Patient (3,6 %) eine G1-Toxizität, es wurden keine G2-Toxizitäten mehr beobachtet.

### 3.7.2 ECOG-Status



**Abb. 10: ECOG-Status während der Strahlentherapie bis zur 1. Nachsorge (links) sowie Darstellung des maximalen ECOG Status im Akuttoxizitätszeitraum (rechts)**

Alle Patienten in der Studie wurden mit ECOG0 eingeschlossen. Die ärztliche Einschätzung des Allgemeinzustands nach ECOG ergab eine leichte Verschlechterung ab der 5. Woche mit einem Maximum in der letzten Bestrahlungswoche. Zur ersten Nachsorge hatten 17,9 % (n=5) der Patienten mit ECOG1 leichte Einschränkungen. Verschlechterungen auf ECOG2 oder höher traten nicht auf.

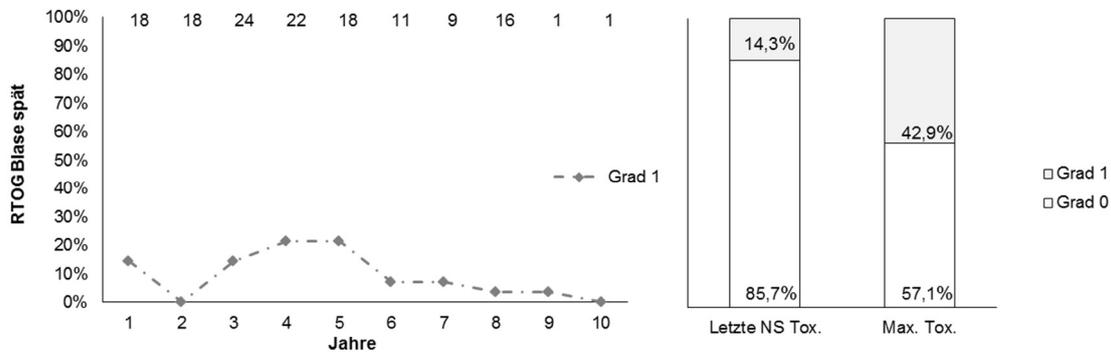
### 3.8 Auswertung der Spättoxizität

Die grafische Darstellung erfolgte für die Spättoxizität nach folgendem Schema: Links wurde im Liniendiagramm auf der Ordinate der prozentuale Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Toxizitätsparameter aufgetragen. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf alle 28 Patienten. Die absolute Patientenzahl, für die Daten vorlagen, wurde oberhalb des Diagramms angegeben. Auf der Abszisse wurde der Zeitverlauf der Nachsorge kategorial in Jahren dargestellt. In Abgrenzung zur Akuttoxizität wurde als Jahr 1 nur der Zeitraum von 4 Monaten bis 12 Monate definiert. Ansonsten wurden die kompletten Jahreszeiträume verwendet, z.B. Jahr 2 (ab 12 bis 24 Monate).

Im Diagramm (links) wurden die Toxizitätsgrade G1 und höher aufgetragen. Im Säulendiagramm (rechts) wird die kumulative Toxizität visualisiert. Die zu den Diagrammen gehörenden Datentabellen sind jeweils im Anhang hinterlegt, Tab. 19-34.

### 3.9 Urogenitale Spättoxizitäten

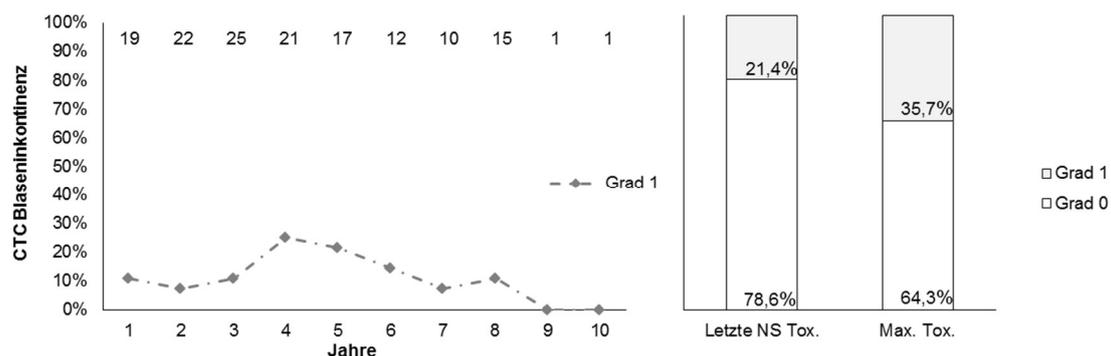
#### 3.9.1 RTOG Blasen-Spättoxizität



**Abb. 11: RTOG Blasen-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die späte Blasentoxizität (nur G1) nach RTOG verlief zweigipflig. Sie klang nach 2 Jahren ab. Der zweite Gipfel mit 21,4 % war nach 4-5 Jahren zu verzeichnen. Zur letzten Nachsorge (median nach 7,4 Jahren) reduzierten sich die G1-Beschwerden auf 14,1 %. Insgesamt trat bei 42,9 % eine G1 Spättoxizität auf. G2+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine späte Blasentoxizität nach RTOG auf (57,1 %).

#### 3.9.2 CTC Blaseninkontinenz

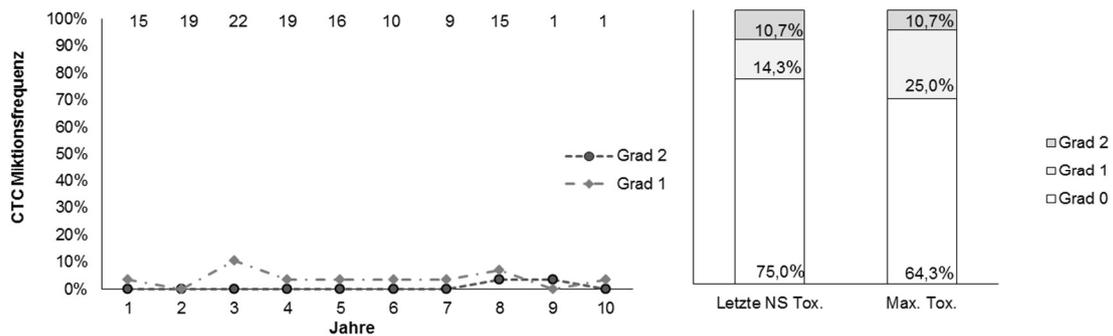


**Abb. 12: CTC Blaseninkontinenz-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die CTC Blaseninkontinenz G1 trat mit 25 % im 4.Jahr nach Radiotherapie vermehrt auf. G2+-Spätnebenwirkungen (Gebrauch von Vorlagen) traten nicht auf. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen G1-

Beschwerden bei 21,4 % der Patienten vor. Insgesamt trat bei 35,7 % eine G1-Spättoxizität auf (max. Toxizität). Die Mehrzahl (57,1 %) der Patienten wies keine späte Blaseninkontinenz nach CTC auf.

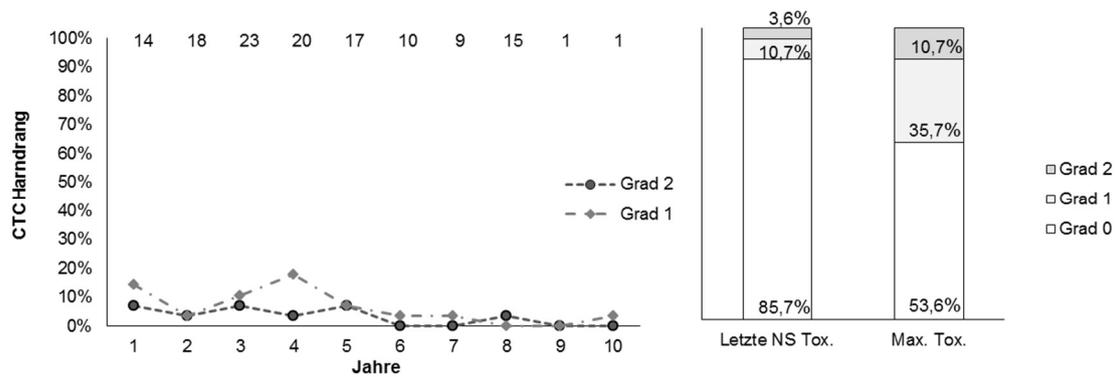
### 3.9.3 CTC Miktionsfrequenz



**Abb. 13: CTC Miktionsfrequenz-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die Miktionsfrequenz nach CTC (G1) war zweigipflig nach 3 (10,7 %) und 8 (7,1 %) Jahren erhöht. Die Miktionsfrequenz nach CTC (G2) war erstmalig nach 7 Jahren erhöht (7,1 %). Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 14,3 % und G2-Beschwerden bei 10,7 %. Insgesamt trat bei 25,0 % eine G1- und bei 10,7 % eine G2-Spättoxizität auf. Höhergradige Spätnebenwirkungen der Miktionsfrequenz sind in CTC 4.0 nicht definiert. Die Mehrzahl der Patienten wies keine Miktionsfrequenzerhöhung auf (64,3 %).

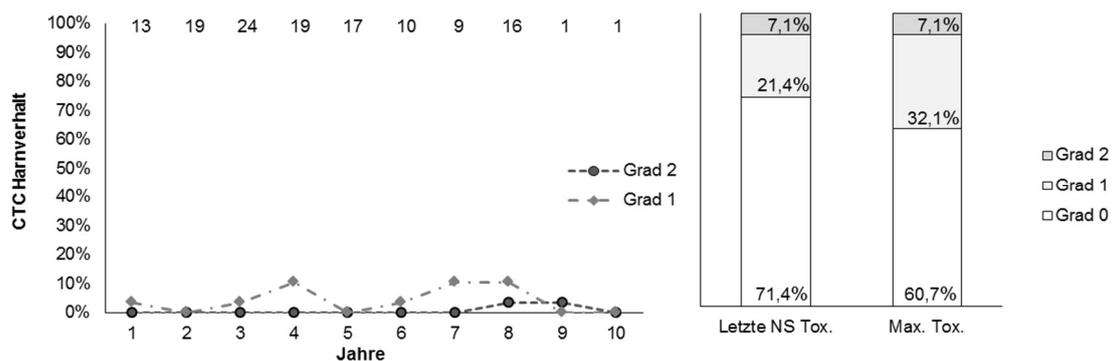
### 3.9.4 CTC Harndrang



**Abb. 14 CTC Harndrang-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Der G1-Harndrang nach CTC nahm im ersten Jahr ab und stieg nach 4 Jahren mit 17,9 % auf sein Maximum. G2-Beschwerden waren im 3. und 5. Jahr mit je 7,1% zu beobachten. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) waren bei 7,1 % (n=2) / 3,6 % (n=1) Patienten G1/G2-Nebenwirkungen vorhanden. Insgesamt trat bei 28,6 % eine G1- und bei 10,7 % eine G2-Spättoxizität auf. Eine höhergradige Spätnebenwirkung (G3; in CTC 4.0 nur bis G3 definiert) trat nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine späte Harndrang-Toxizität nach CTC auf (60,7 %).

### 3.9.5 CTC Harnverhalt



**Abb. 15: CTC Harnverhalt-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Eine obstruktive Symptomatik nach CTC G1 verlief zweigipflig mit je 10,7 % nach 4 Jahren und 7-8 Jahren. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 21,4 % und G2-Beschwerden bei

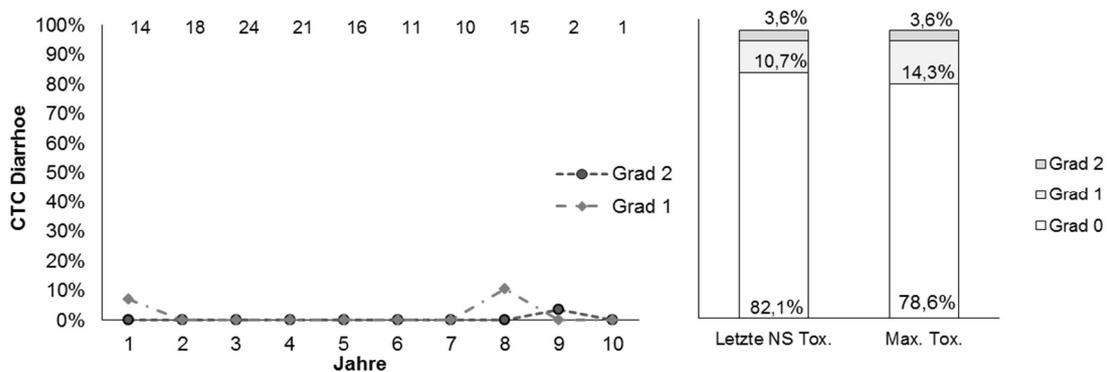
7,1 %. Insgesamt trat bei 32,1 % eine G1 und bei 7,1 % eine G2-Spättoxizität auf. Höhergradige G3+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine obstruktive Symptomatik auf (60,7 %).

### 3.9.6 CTC Hämaturie

Eine Hämaturie wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Bei diesem eindeutigen Ergebnis wurde von einer grafischen Darstellung abgesehen.

## 3.10 Gastrointestinale Spättoxizitäten

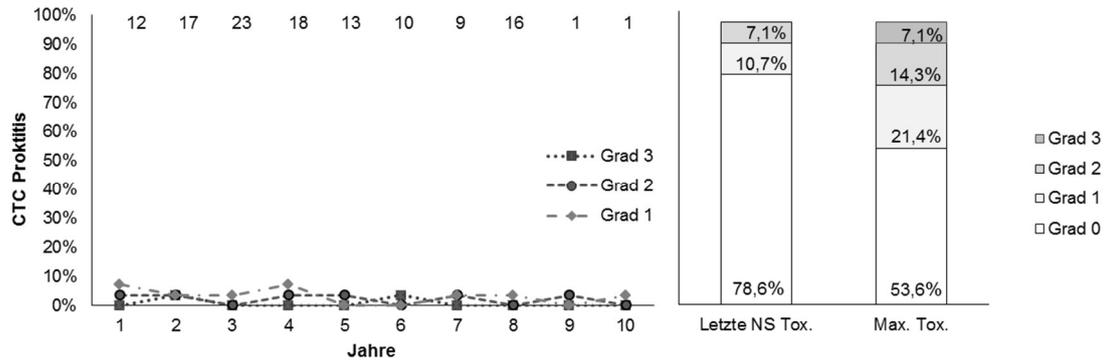
### 3.10.1 CTC Diarrhoe



**Abb. 16: CTC Diarrhoe-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Durchfälle nach CTC ereigneten sich in der Nachsorge nur vereinzelt. Nach dem ersten Jahr klangen die Häufigkeiten der G1-Nebenwirkungen von 7,1% zunächst komplett ab. Erneut waren G1-Beschwerden mit 10,7% nach 8 Jahren zu verzeichnen. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum trat nur eine G2-Toxizität (3,6%) nach 9 Jahren auf. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 10,7% und G2-Beschwerden bei 3,6%. Kumulativ trat bei 14,3% eine G1- und bei 3,6% eine G2-Spättoxizität auf. Höhergradige G3+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine Diarrhoe in der Nachsorge auf (78,6%).

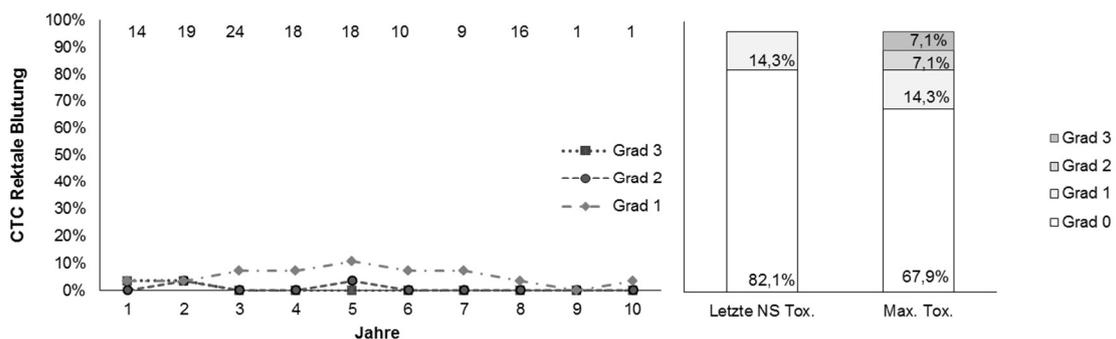
### 3.10.2 CTC Proktitis



**Abb. 17: CTC Proktitis-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die Proktitis G1-2 nach CTC ereignete sich gradübergreifend sporadisch mit 1-2 Ereignissen pro Nachsorgezeitpunkt. Im 2. und 6. Jahr traten bei 3,6 % (n=1) G3-Beschwerden auf. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 10,7 % und G2-Beschwerden bei 7,1 %. Insgesamt trat kumulativ bei 21,4 % eine G1-, bei 14,3 % eine G2- und bei 7,1 % eine G3-Spättoxizität auf. G4+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine späte Proktitis-Toxizität nach CTC auf (53,6 %).

### 3.10.3 CTC Rektale Blutung



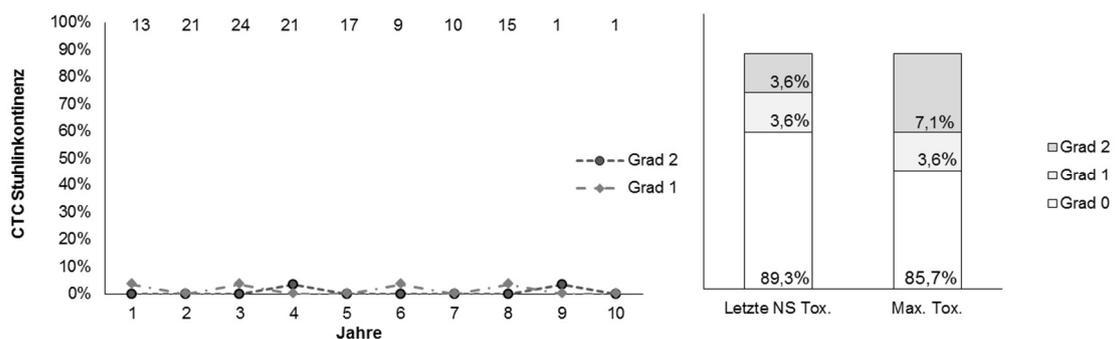
**Abb. 18: CTC Rektale Blutung-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Rektale Blutungen nach CTC G1 traten pro Nachsorgezeitpunkt bei 1-3 Patienten (3,6-10,7 %) in den ersten 8 Jahren auf. Eine G2-Toxizität trat mit 3,6 % im 2. und 5. Jahr auf. Bei zwei Patienten wurde eine G3-Toxizität detektiert (überlappende Toxizitätserfassung mit RTOG Darm spät unter 3.7.6). Diese wurde im 1. und 2.

Jahr beobachtet. Bei beiden Patienten wurde eine APC- bzw. Laserkoagulation nach 9 bzw. 19 Monaten durchgeführt. Bei beiden Patienten bestand eine Anamnese von Hämorrhoidal-Operationen mehrere Jahre vor Bestrahlung. Bei radiogener Proktitis (ein Patient mit begleitenden Hämorrhoiden) wurden diese Ereignisse als G3-Toxizität gewertet. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) bestanden nur noch G1-Beschwerden bei 14,3 %.

Kumulativ trat bei 14,3 % der Patienten eine G1-, bei 7,1% eine G2- und bei 7,1 % eine G3-Spättoxizität intermittierend auf. G4+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine rektale Blutung auf (67,9 %).

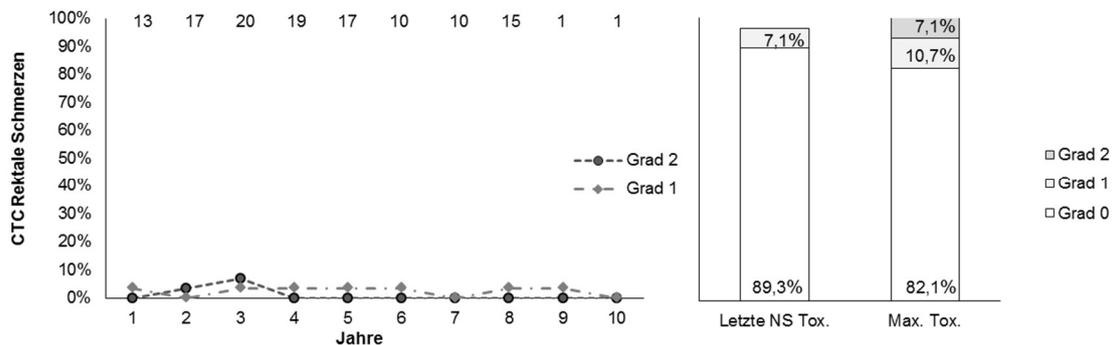
### 3.10.4 CTC Stuhlinkontinenz



**Abb. 19: CTC Stuhlinkontinenz-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Stuhlinkontinenz nach CTC G1-2 zeigte sich in den Nachsorgen vereinzelt. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1- und G2-Beschwerden bei jeweils 3,6 % (n=1). Kumulativ traten G1- und zwei G2-Toxizitäten bei 3,6 % bzw. 7,1 % auf. Eine höhergradige G3-Spätnebenwirkung trat nicht auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine Stuhlinkontinenz nach CTC auf (85,7 %). Von einem Patienten gab es keine Angaben zur Stuhlinkontinenz, weswegen im linken Diagramm der Höchstwert jeweils bei 96,4 % liegt.

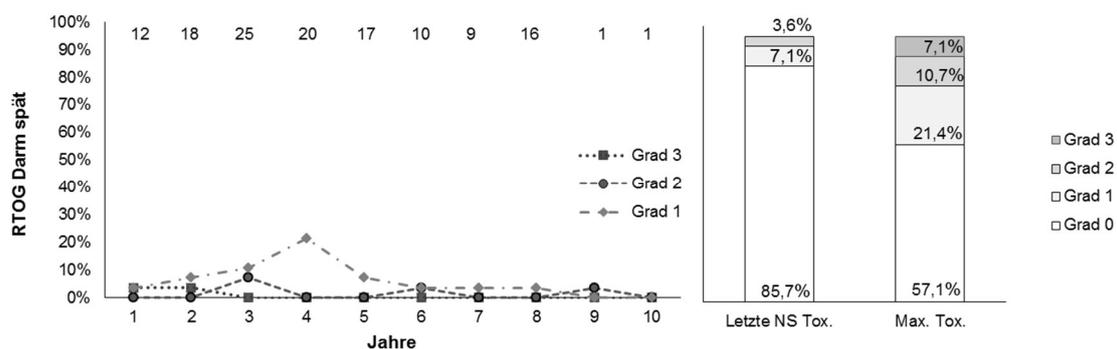
### 3.10.5 CTC Rektale Schmerzen



**Abb. 20: CTC Rektale Schmerzen-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Rektale Schmerzen nach CTC zeigten sich in den Nachsorgen vereinzelt. Während die G1-Toxizitäten maximal bei 3,6 % der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten beobachtet wurden, war das Auftreten der G2-Toxizität auf das 2. bzw. 3. Jahr beschränkt (3,6 bzw. 7,1 %). Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 7,1 % (n=2). Eine höhergradige G3-Spätnebenwirkung trat nicht auf. Kumulativ traten bei 10,7 % G1- und bei 7,1 % G2-Nebenwirkungen auf. Die Mehrzahl der Patienten wies keine späte Stuhlinkontinenz-Toxizität nach CTC auf (82,1 %).

### 3.10.6 RTOG Darm-Spättoxizität



**Abb. 21: RTOG Darm-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die späte Darmtoxizität nach RTOG verlief eingipflig mit einem Maximum der G1-Beschwerden im vierten Jahr mit 21,4 %. G2-Beschwerden stiegen im dritten Jahr auf 7,1 % und klangen dann auf 3,6 % ab.

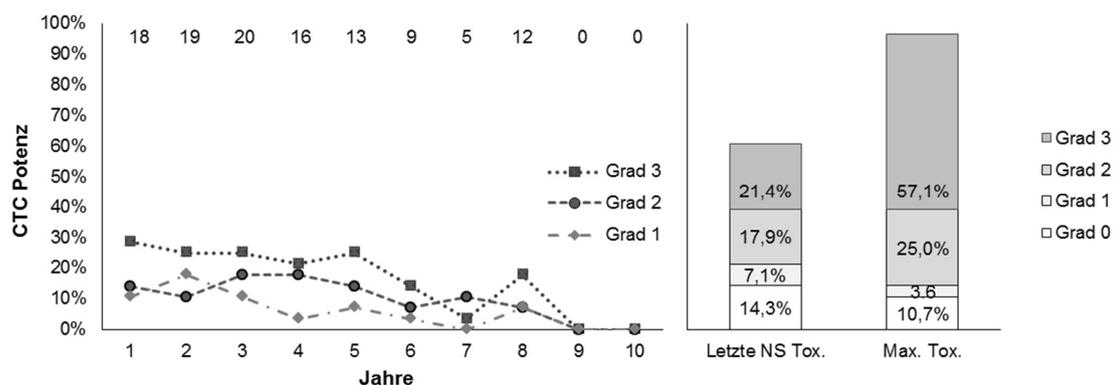
Es kam bei zwei Patienten mit vorbestehenden Hämorrhoiden zu einer G3-Toxizität (überlappende Toxizitätserfassung mit CTC rektale Blutung, siehe unter 3.7.3). Diese wurde im 1. und 2. Jahr beobachtet. G4+-Spätnebenwirkungen traten nicht auf. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) lagen die G1-Beschwerden bei 7,1 % (n=2) und die G2-Beschwerden bei 3,6 % (n=1). Die Mehrzahl der Patienten wies keine späte Darmtoxizität nach RTOG in der Nachsorge auf (57,1 %).

### 3.11 Andere Spättoxizitäten und Beurteilungen

#### 3.11.1 RTOG Erythem-Spättoxizität

Bei der späten Hauttoxizität nach RTOG zeigten sich nur im ersten Jahr Beschwerden (G1:17,9 %; G2: 3,6 %). Die G2-Toxizität lag bei einem Patienten 6 Monate nach Radiotherapie vor. Beim selben Patienten und bei den anderen Patienten gab es bei allen weiteren Nachsorgen keine Hauttoxizitäten. Auf eine grafische Darstellung wurde daher verzichtet.

#### 3.11.2 CTC Potenz

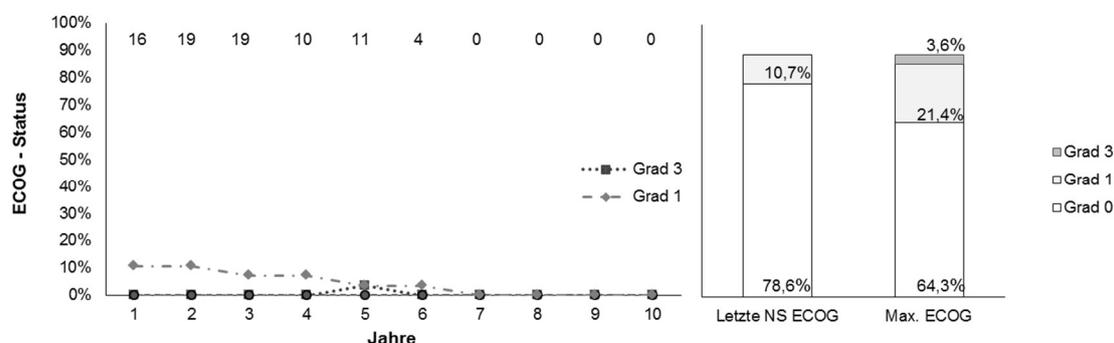


**Abb. 22: CTC Potenz-Spättoxizität im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Zur Potenz liegen nur Daten von einem Teil der Patienten vor. Der Ausgangsstatus war von 13 Patienten angegeben worden (2xG3; 3xG1; 8xG0).

Etwas mehr als ein Viertel der Patienten berichtete höhergradige Potenzeinschränkungen (G3 bei 28,6 %) bereits im ersten Jahr. Zur letzten Nachsorge (median 7,4 Jahre nach Bestrahlung) antworteten nur 60,7 % der Patienten zu diesem Punkt. Die meisten wiesen eine G3- (21,4 %) oder G2- (17,9 %) Toxizität auf. Bei 21,4 % der Patienten lagen keine oder leichtere Einschränkungen vor. Kumulativ (ein Patient ohne Angabe) war die Potenz im Verlauf bei 85,7 % zu mindestens einem Zeitpunkt eingeschränkt.

### 3.11.3 ECOG-Status



**Abb. 23: ECOG-Status im Zeitverlauf (links) sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Letzte NS Tox.) und als maximale/kumulative Toxizität (rechts)**

Die ärztliche Einschätzung des Allgemeinzustands nach ECOG ist für etwa die Hälfte der Patienten (n=19) verfügbar. Mit den Jahren nahm die Einschränkung nach ECOG ab. Im fünften Jahr wurde einmalig ein Patient (bei Komorbidität: Herzerkrankung und jahrelang anhaltenden Rückenschmerzen schon vor der Bestrahlung) als ECOG3 eingeschätzt. Ein leicht reduziertes Befinden zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zeigten noch 10,7 % der Patienten (ECOG1 bei n=3). Kumulativ betrachtet, änderte sich der ECOG-Status von G0 ausgehend bei 25 % der Patienten.

### 3.12 Vergleich der CovP-Pläne mit Standardbestrahlungsplänen

Im Folgenden werden die Dosisverteilungen in DVHs dargestellt und ausgewertet. In DVHs wird die absorbierte Strahlendosis in Gy (Abszisse) dargestellt, die ein Volumen (Ordinate) eines Zielvolumens/Risikoorgans prozentual erhalten hat. Verglichen werden zwei Plankonzepte (realPlan vs.

studyPlan). Der realPlan entspricht dem CovP-Plan. Der studyPlan entspricht einem Bestrahlungsplan der mit gleichen Optimierungsvorgaben (s. Methodik) auf nur einem (statt drei) CTs berechnet wurde.

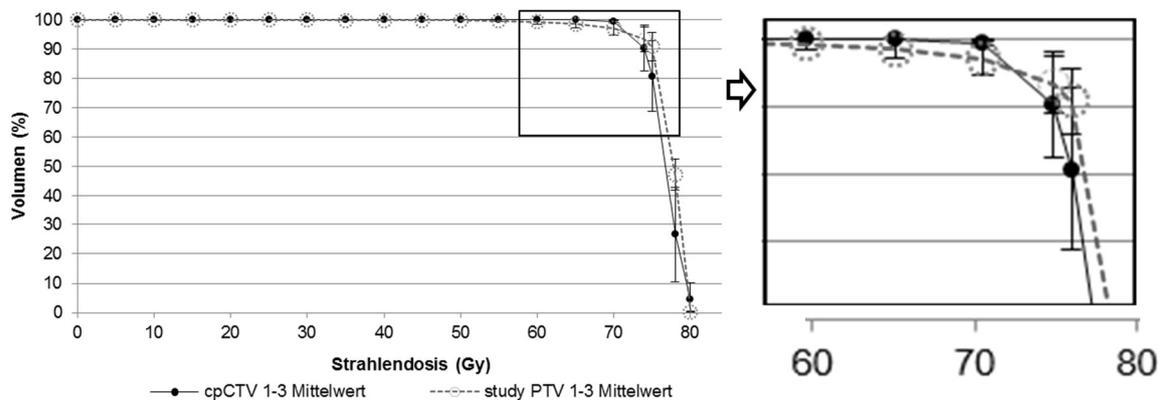
Bei den CovP-Plänen wurde basierend auf 3 CTs ein funktionelles Zielvolumen cpCTV mit einem Sicherheitssaum von 7 mm berechnet. Für die Risikoorgane wurde ein sogenanntes Hybrid-DVH generiert, d.h. für das Rektum wurde der Mittelwert aus allen 3 Rekta pro Dosispunkt (V0-V80) ermittelt. Analog wurde für die Blase im CovP-Plan vorgegangen. Der DVH-Vergleich erfolgte deskriptiv und grafisch sowie mittels ANOVA –Varianzanalyse (engl.: analysis of variance) und mittels gepaartem T-Test. Die einzelnen Volumina sind entsprechend mit dem Präfix „real“ oder „study“ bezeichnet.

Die IMRT-Pläne (real und study) wurden mit dem Hyperion-Programm in „Step and Shoot“-Technik berechnet, bei der aus acht definierten Winkelpositionen jeweils mehrere Segmente eingestrahlt wurden. Des Weiteren wurden die Monitorunits pro Fraktion (MU/fx) ausgewertet. Der Gesamtmittelwert der abgestrahlten Pläne lag für die Segmente bei 42 (Min: 10 – Max: 103) und die MU/fx bei 285,0 (Min: 196,0 – Max: 429,8). Bei den studyPlänen lag die mittlere Segmentanzahl bei 35 (Min: 13 – Max: 67) und die MU/fx bei 282,3 (Min: 211,2 – Max: 407,7). Das mittlere cpCTV-Volumen lag bei 257,0 ml (Min: 164,6 – Max: 445,9), das mittlere study PTV1-Volumen bei 204,2 ml (Min: 124,5 – Max: 319,9). Ein Patient wurde nicht mit dem CovP Konzept bestrahlt. Daher bezieht sich der Planvergleich auf 27 Patienten.

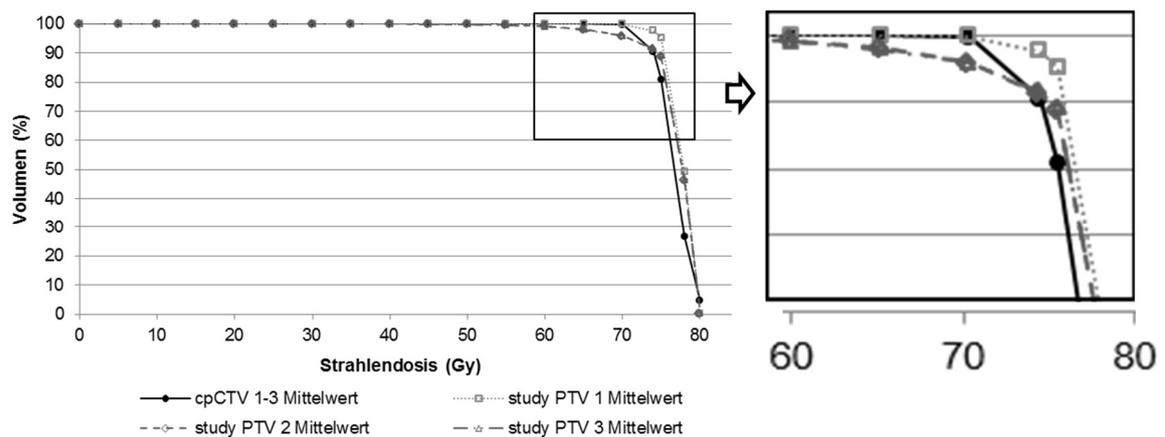
**Für die folgenden Abbildungen gilt:**

Abb. 24-29: Die DVH-Parameter (Dosis in Gy auf der Ordinate; bestrahltes Volumen auf der Abszisse) von Zielvolumen/Blase/Rektum wurden jeweils für den CovP-Plan realPlan und den studyPlan dargestellt. Des Weiteren sind die Standardabweichungen abgebildet.

### 3.12.1 DVH-Vergleich von cpCTV des CovP-Plans vs. study PTV



**Abb. 24: DVH-Vergleich des Zielvolumenmittelwertes (n=27) beim CovP-Plan („cpCTV“) und Hybrid-DVH des Studienplans („study PTV 1-3“).** Rechts vergrößerte Darstellung des Bereichs von 60-78Gy (target miss). Die Standardabweichung wurde als Fehlerbalken aufgetragen.



**Abb. 25: DVH-Vergleich des Zielvolumenmittelwertes (n=27) des CovP-Plans („cpCTV“) und der einzelnen PTV-DVHs des jeweiligen Studienplans (Tag 1=„study PTV1“, Tag 2=„study PTV2“, Tag 3=„study PTV 3“).** Rechts vergrößerte Darstellung des Bereichs von 60-78Gy (target miss).

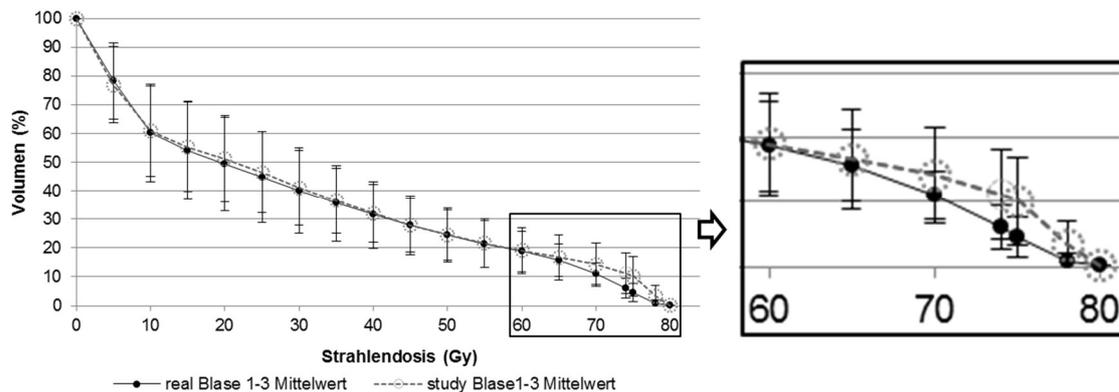
In der Gegenüberstellung der DVH-Parameter des cpCTV und der 3 studyPläne PTV1-3 zeigt sich, dass der reale (CovP) Plan das Zielvolumen (cpCTV=CTV\_hull+7 mm) bis V70 besser abdeckt, Abb. 24. Zwischen V60 und V70 gibt es durch den Verlauf des study PTV1-3 einen „Target-Miss“ bzw. eine Lücke, die relevant ist. Circa 1-3 % des Prostata-PTVs werden nicht abgedeckt (V65: 98,7 %; V70: 97,2 %) im Gegensatz zum CovP-Plan (V65: 100 %; V70:

99,7 %). Beim studyPlan war das Gesamt-PTV1-3 nur bis V15 zu 100 % abgedeckt.

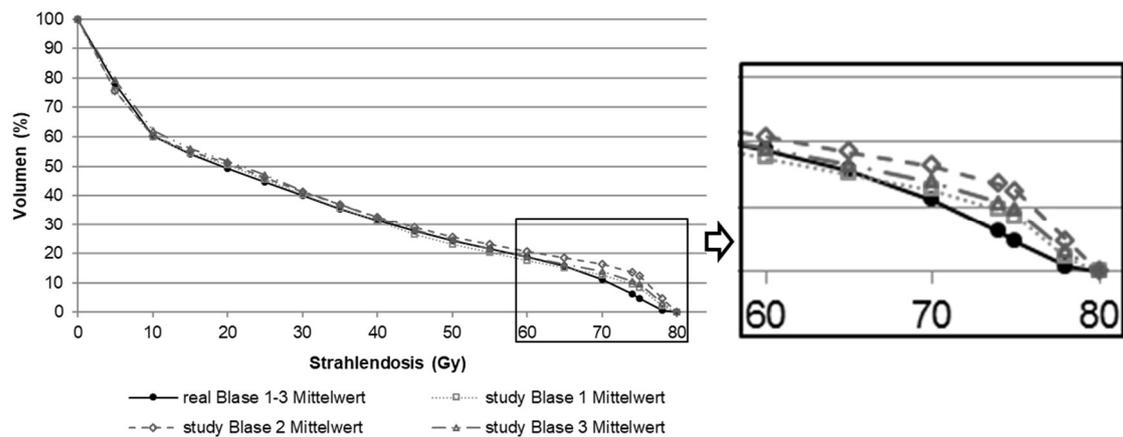
Bei Gegenüberstellung von cpCTVs und study PTV1-3 zeigte sich, dass zwar das study PTV1 eine bessere Abdeckung erreicht hätte, jedoch study PTV2-3 deutlich schlechter als cpCTV erfasst wurden, Abb. 25.

Ab V74 erreicht das „study PTV1-3 wieder eine bessere Abdeckung als das cpCTV (cpCTV: V74=90,4 %, V75=80,9 %, V78=26,8 % vs. study PTV1-3 V74=93,5 %, V75=91,0 %, V78=47,4 %). Für die Verordnung von 78 Gy bedeutet dies, dass im CovP-Plan zu 26,8 % und im Studienplan zu 47,4 % diese Dosis erreicht wurde.

### 3.12.2 Blasen-DVH-Vergleich



**Abb. 26: Hybrid-DVH-Vergleich der Blasenmittelwerte (n=27) beim CovP-Plan („real“) und Studienplan („study“).** Der Ausschnitt 60-80 Gy wurde rechts vergrößert dargestellt. Die Standardabweichung wurde als Fehlerbalken aufgetragen.



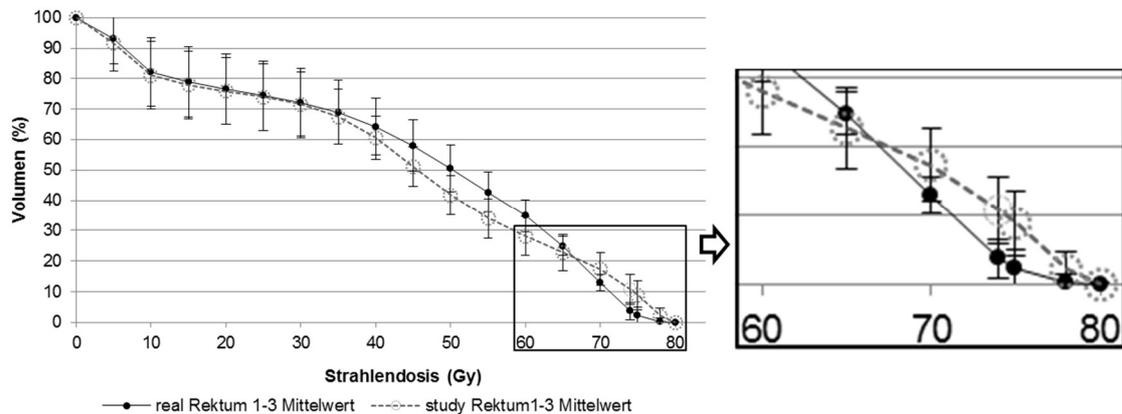
**Abb. 27: DVH-Vergleich der Blasenmittelwerte (n=27) des CovP-Plans („real“) und der einzelnen Blasen-DVHs des jeweiligen Studienplans (Tag 1=„study Blase 1“, Tag 2=„study Blase 2“, Tag 3= study Blase 3“). Der Ausschnitt 60-80 Gy wurde rechts vergrößert dargestellt.**

Bei Vergleich der Mittelwerte der DVH-Parameter der Blase im realen Plan und im studyPlan (Plan auf CT1, Darstellung der Dosisverteilung an Tag 1-3) zeigt sich, dass der reale (CovP)-Plan nahezu durchgehend günstigere Werte aufweist. Dies ist im Hochdosisbereich am deutlichsten (Visualisierung im Rechteck rechts neben der Abbildung), Abb. 26, 27.

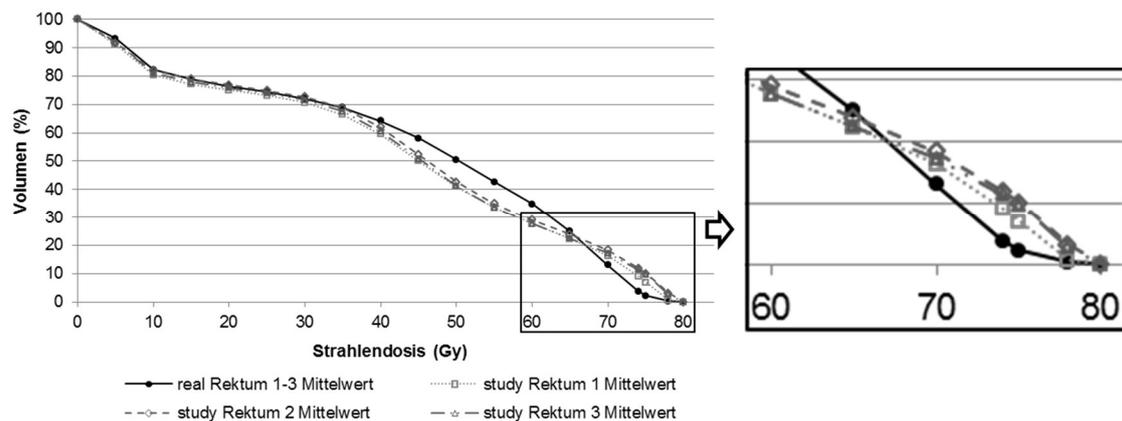
Der Vergleich mit dem Studienplan zeigte ebenfalls, dass an allen 3 Tagen der reale Plan die Blase im Hochdosisbereich weniger belastete. Im mittleren Dosisbereich (V30-V65) scheint der studyPlan 1 und 3 die Blase geringfügig weniger zu belasten als der real-Plan Blase 1 und 3, Abb. 54-56 (s. Anhang). Im Gegensatz dazu verhält sich Blase 2 mit höheren Belastungen im Studienplan ab V10 Gy.

Beim CovP-Konzept haben 6,15 % des Blasenvolumens 74 Gy erhalten. Beim herkömmlichen Verfahren, welches durch study Blase dargestellt wird, hätten 11,2 % des Blasenvolumens 74 Gy erhalten. Noch etwas deutlicher war der Unterschied bei 75 Gy (4,6 % vs. 10,2 %) zugunsten des CovP-Plans. Im Anhang sind für eine bessere Übersicht die DVH-Werte tabellarisch dargestellt. Auch der grafische Vergleich der Einzelvolumina (Blase1-3 beider Pläne) ist dort abgelegt, Tab. 35.

### 3.12.3 Rektum-DVH-Vergleich



**Abb. 28: Hybrid-DVH-Vergleich der Rektummittelwerte (n=27) beim CovP-Plan („real“) und Studienplan („study“).** Der Ausschnitt 60-80 Gy wurde rechts vergrößert dargestellt. Die Standardabweichung wurde als Fehlerbalken aufgetragen.



**Abb. 29: DVH-Vergleich der Rektummittelwerte (n=27) des CovP-Plans („real“) und der einzelnen Rektum-DVHs des jeweiligen Studienplans** (Tag 1=„study Rektum 1“, Tag 2=„study Rektum 2“, Tag 3= „study Rektum 3“). Der Ausschnitt 60-80 Gy wurde rechts vergrößert dargestellt.

Bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Parameter des Rektums im realen Plan und im Studienplan zeigt sich, dass der reale (CovP) Plan im Hochdosisbereich günstigere Werte zeigt (V74 (3,7 % vs. 10,8 %) und V75 (2,2 % vs. 8,9 %), Abb. 28. Am günstigsten war noch Rektum1 im Studienplan, mit dem der Plan erstellt wurde, Abb. 29. Umgekehrt zeigte sich im mittleren Dosisbereich (V40-V65) ein fast 10 % günstigerer Verlauf bei dem Studienplan (z.B. real V50: 50,5 % vs. study V50: 41,7 %).

Im Anhang sind für eine bessere Übersicht die DVH-Werte tabellarisch dargestellt. Auch der grafische Vergleich der Einzelvolumina (Rektum1-3 beider Pläne) ist dort abgelegt, Abb. 57-59.

#### **3.12.4 Statistische Auswertung der Bestrahlungs-Pläne**

Bei den zwei Bestrahlungsplankonzepten (CovP vs. Standard) zeigten sich unterschiedliche Dosisverteilungen.

Der Vergleich der realPläne (3 CTs) mit den Studienplänen (berechnet jeweils auf dem ersten CT) erfolgte mit dem gepaarten t-Test. Hierbei zeigten sich signifikante ( $p < 0,05$ ) Unterschiede:

- Beim Vergleich der DVH-Punkte des gewichteten cpCTV und study PTV 1-3 zeigten sich bis auf V74 signifikante Unterschiede zwischen V50 bis V80. Zwischen V50 bis V70 war der CovP-Plan besser in der Abdeckung des Zielvolumens, bei V78-80 war der studyPlan vorteilhafter.
- Beim Vergleich der DVH-Punkte von real Blase 1-3 und study Blase 1-3 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen V70 bis V78. Geringere Dosen wurden ebenfalls mit dem CovP-Plan appliziert.
- Beim Vergleich der DVH-Punkte von real Rektum 1-3 und study Rektum 1-3 zeigten sich bis auf V65 signifikante Unterschiede zwischen V40 bis V78. Die geringeren Dosen wurden mit dem CovP-Plan appliziert.

#### **3.13 DVH-Daten in Korrelation mit der Toxizität**

In den folgenden Diagrammen werden die verwirklichten „real-DVHs“ von Blase und Rektum nach Toxizitätsgraden für akute und späte Nebenwirkungen dargestellt.

Eine statistische Analyse der Spättoxizität war aufgrund der geringen Anzahl an Toxizitäten weder für Blase noch für Rektum möglich. Deshalb wurden aufgrund der höheren numerischen Ereignisanzahl nur die Akuttoxizitäten verwendet. Mittels einer Hauptkomponentenanalyse (Daten nicht gezeigt) und ANOVA (Ergebnisse im Anhang, Tab. 33, Abb. 53) erfolgte die explorative Auswertung. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die applizierte Dosis und die

jeweilige Toxizität (Blase, Darm) nachweisen. Die Ähnlichkeiten der DVH-Verläufe bei den unterschiedlichen Toxizitätsgraden sind in Abb. 30-52 dargestellt. Ebenso zeigte die Untersuchung der Zielvolumendosen in Relation zu den Akuttoxizitäten kein Muster.

### 3.13.1 RTOG-Akuttoxizität und DVHs

In den Abb. 30-35 sind die DVHs von Blase und Rektum je RTOG-Akuttoxizitätsgrad dargestellt. Bei allen Toxizitätsgraden gab es günstige und ungünstige Blasen- und Rektum-DVHs. Patienten mit RTOG G0 und G2 Nebenwirkungen hatten bei Blase und Rektum vergleichbare DVHs (Grad-Vergleiche beziehen sich auf das jeweilige Organ).

Auch wenn beim Vergleich der Mittelwerte der Akuttoxizitäten mit zunehmender Dosis der Schweregrad im Mittel zunahm (Abb.36, 37) Blase V5-V80, Rektum V10-V70, zeigen die Diagramme der Einzelwerte in Abbildung 30-35 eine relativ große Streuung. Die Untersuchung der statistischen Signifikanz mittels der Hauptkomponentenanalyse und ANOVA zeigte keine Unterschiede ( $p=0,084-1,0$ ; siehe Anhang Tab. 33, Abb. 53).

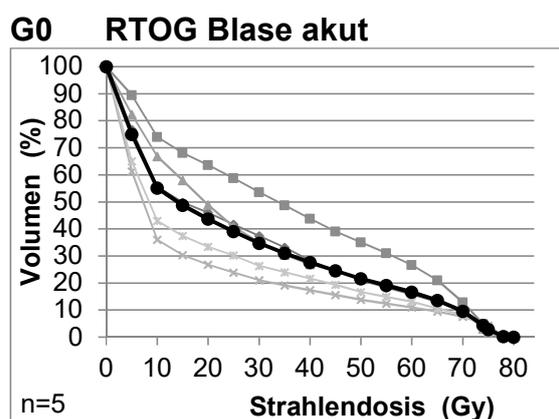


Abb. 30

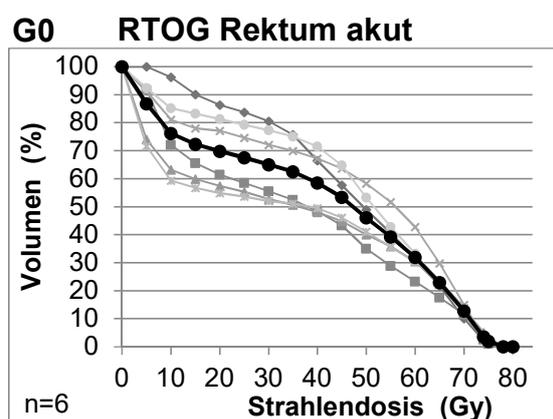


Abb. 31

**G1 RTOG Blase akut**

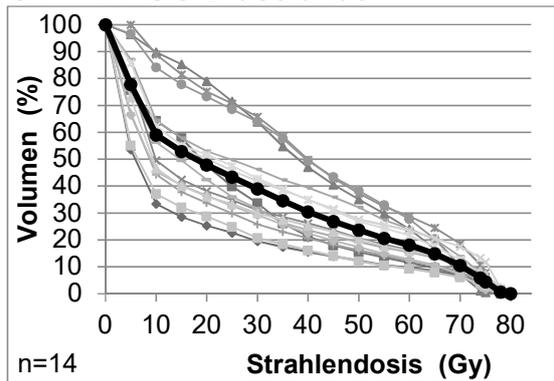


Abb. 32

**G1 RTOG Rektum akut**

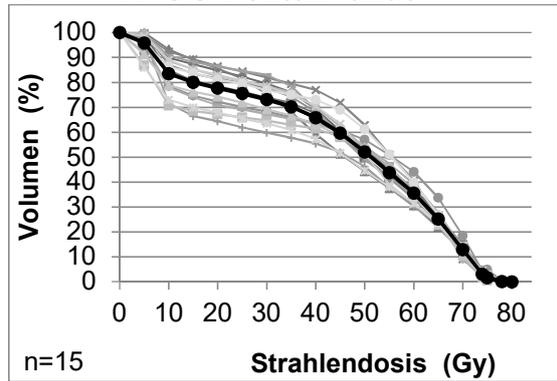


Abb. 33

**G2 RTOG Blase akut**

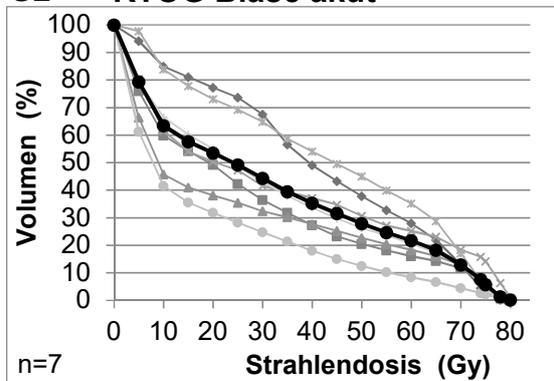


Abb. 34

**G2 RTOG Rektum akut**

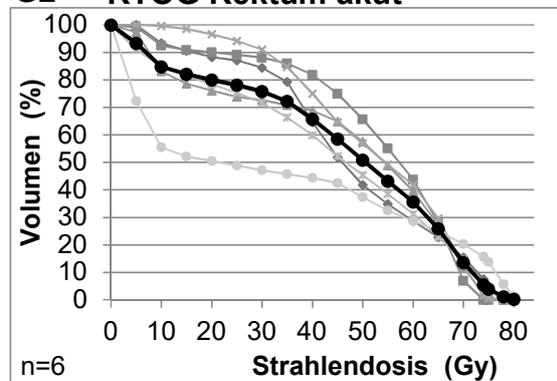


Abb. 35

**MW RTOG Blase akut**

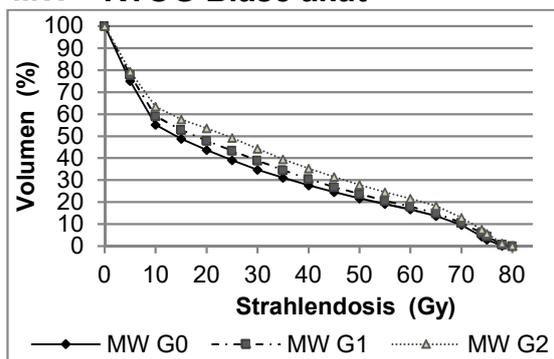


Abb. 36

**MW RTOG Rektum akut**

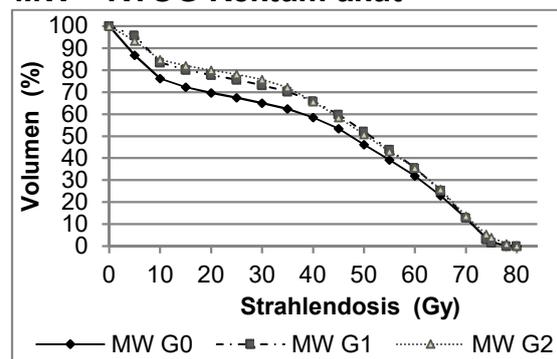


Abb. 37

Abb. 30-37: RTOG Blase akut und RTOG Rektum akut mit Mittelwertlinien schwarz und der Fallzahl (n) pro Toxizitätsgrad sind dargestellt. Unten sind alle Mittelwertlinien (MW) aufgetragen.

### 3.13.2 Blasen-Spättoxizität und DVH-Daten

Es wurden die DVHs je Spättoxizitätsgrad für RTOG Blase und CTC Miktionsfrequenz zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge aufgetragen. Die Abb. 38-42 und Tab. 39, 40 zeigen eine große Streuung der Werte. Lediglich bei der CTC-Miktionsfrequenz G1 zeigen sich homogenere Verläufe mit geringerer Streuung, Abb. 41 und Tab. 40 im Anhang.

Bei der RTOG Blasen-Spättoxizität (Mittelwertslinien aller Fälle pro Toxizitätsgrad) verlief die G0-Kurve oberhalb der G1-Kurve. Bei der CTC Miktionsfrequenz verlief zwar die G1-Kurve oberhalb der G0-Kurve aber G0- und G2-DVHs waren nahezu gleich. Folglich lässt sich bei der Spättoxizität der Blase keine dosisabhängige Zunahme des Toxizitätsgrades feststellen, Abb. 38-40, 42.

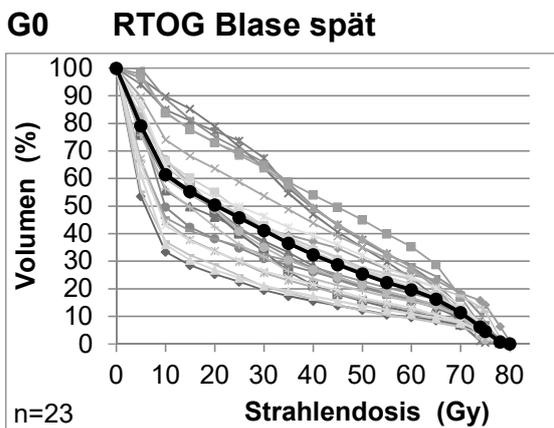


Abb. 38

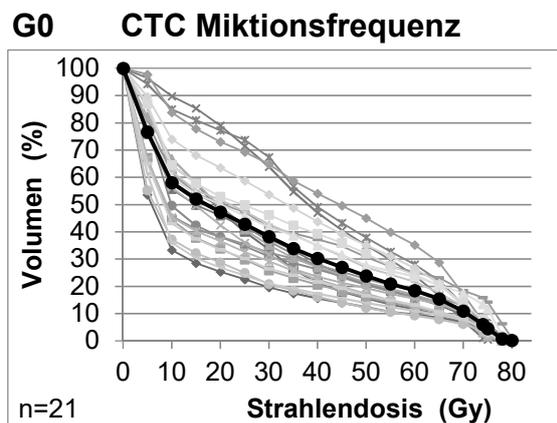


Abb. 39

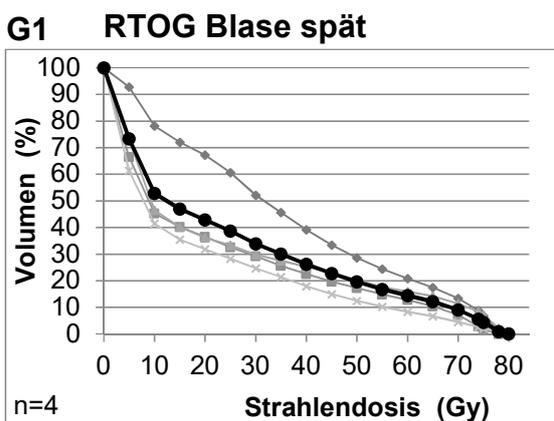


Abb. 40

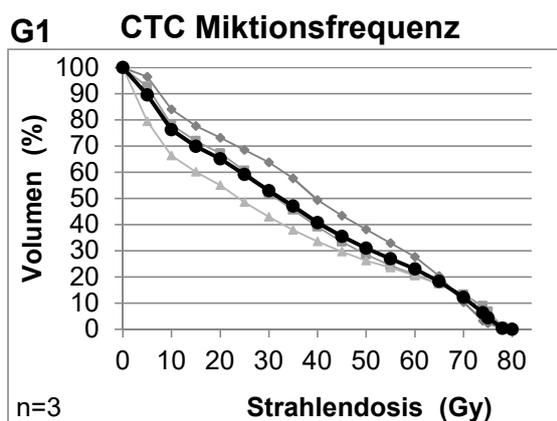


Abb. 41

**Keine G2-Toxizität  
bei RTOG Blase spät**

**G2 CTC Miktionsfrequenz**

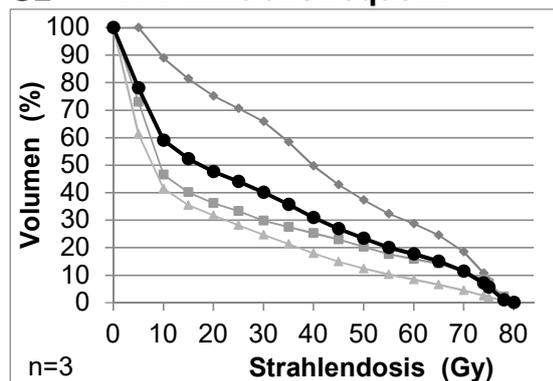


Abb. 42

**MW RTOG Blase spät**

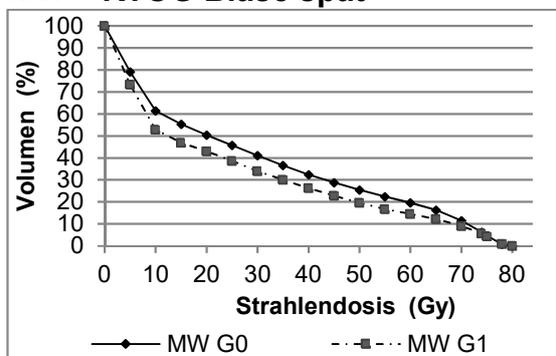


Abb. 43

**MW CTC Miktionsfrequenz**

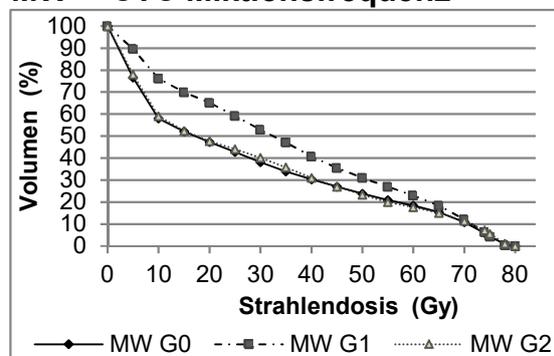


Abb. 44

**Abb. 38-44: RTOG Blase spät und CTC Miktionsfrequenz mit Mittelwertslinien schwarz und der Fallzahl (n) pro Toxizitätsgrad sind dargestellt. Unten sind alle Mittelwertslinien (MW) aufgetragen.**

### 3.13.3 Rektum-Spättoxizität und DVH-Daten

Es wurden die DVHs je Spättoxizitätsgrad für RTOG Rektum spät und CTC Proktitis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge aufgetragen, Abb. 45-52, Tab. 41, 42. Insgesamt ist die Streuung der Werte geringer als bei der Blase. Es traten wenige Toxizitäten auf. Bei RTOG Darm G2 war die integrale Dosis von V35-V65 am höchsten, Abb. 49 (und Tab. 41 im Anhang). Bei der Proktitis G2 waren höhere Integraldosen bei V5-V30 detektierbar, Abb. 50 (und Tab. 42 im Anhang). Für eine statistische Auswertung war die Ereignisanzahl zu gering.

**G0 RTOG Rektum spät**

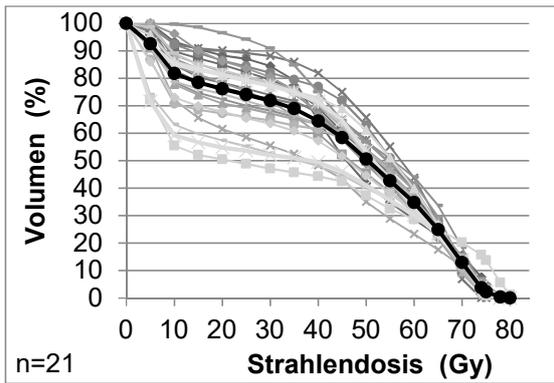


Abb. 45

**G0 CTC Proktitis**

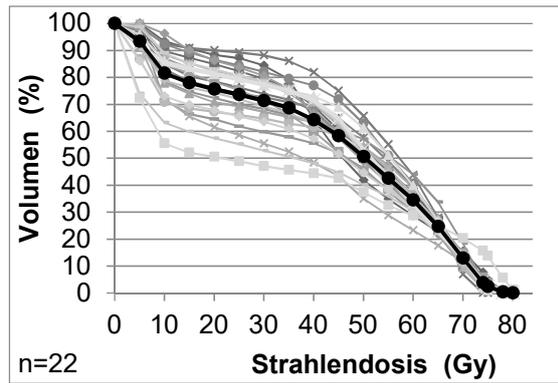


Abb. 46

**G1 RTOG Rektum spät**

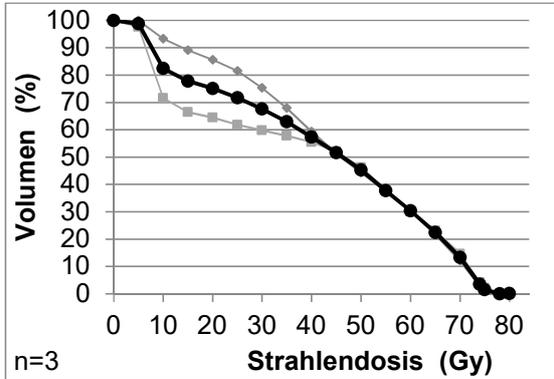


Abb. 47

**G1 CTC Proktitis**

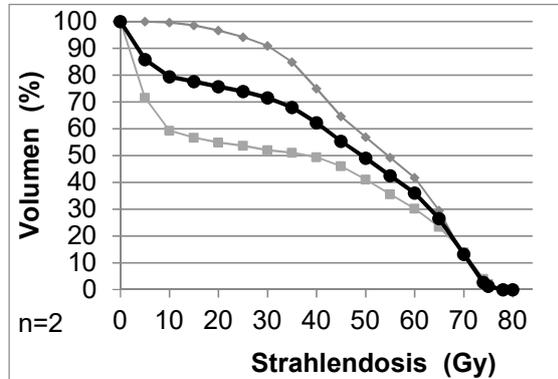


Abb. 48

**G2 RTOG Rektum spät**

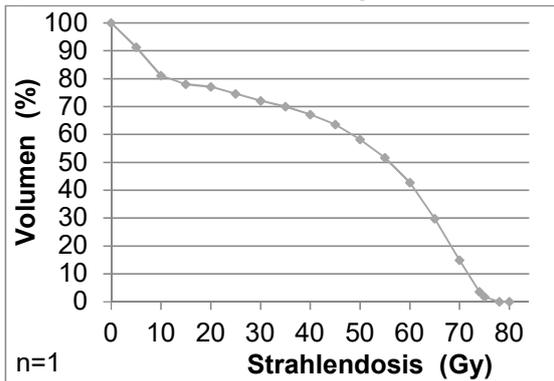


Abb. 49

**G2 CTC Proktitis**

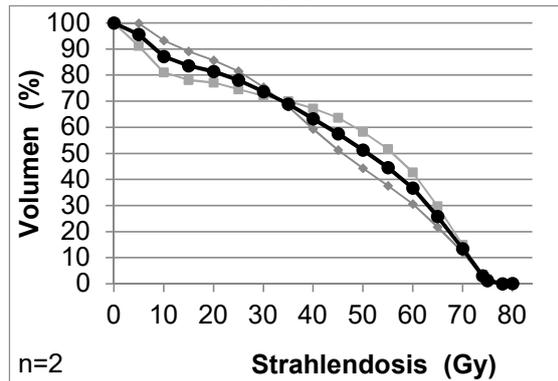


Abb. 50

**MW RTOG Rektum spät**

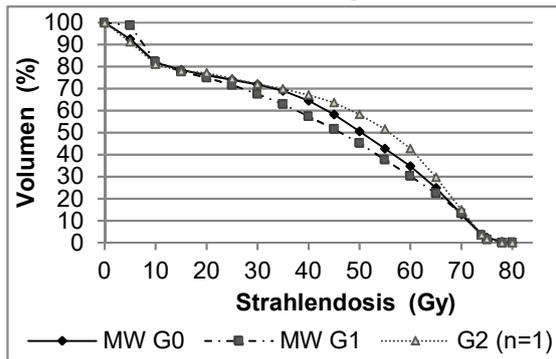


Abb. 51

**MW CTC Proktitis**

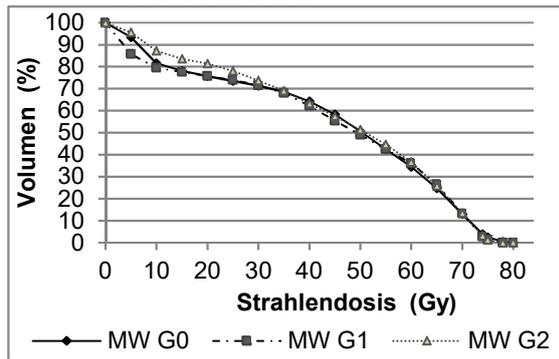


Abb. 52

Abb. 45-52: RTOG Rektum spät und CTC Proktitis mit Mittelwertslinien schwarz und der Fallzahl (n) pro Toxizitätsgrad sind dargestellt. Unten sind alle Mittelwertslinien (MW) aufgetragen.

## **4 Diskussion**

Als häufigstes Karzinom beim Mann hat das Prostatakarzinom einen besonderen Stellenwert. Bestrahlung mit 78 Gy gilt als Dosisescalation und wird in den aktuellen Leitlinien inzwischen standardmäßig empfohlen (10). Trotzdem ist die optimale Dosierung (Escalation oder Deescalation) weiterhin Gegenstand der Forschung, da mit einer homogenen Dosiserhöhung auch die G2+-Toxizitäten steigen (39-42).

In der vorliegenden Arbeit konnte prospektiv gezeigt werden, dass mit dem CovP-Konzept eine Dosisescalation mit IMRT möglich ist bei gleichzeitig niedrigen Toxizitäten und hoher Rate an Rezidivfreiheit. Im Vergleich zum 1-CT-Plan ist das funktionelle Zielvolumen robuster bei Organbeweglichkeiten und reduziert die Dosen im kritischen Hochdosisbereich (V70+) besser. Die einzelnen Aspekte der Arbeit werden im Folgenden in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur herausgearbeitet. Besonderer Fokus wird auf das Potential der Schonung von Risikoorganen durch das CovP-Dosisverschreibungs-Konzept im Hinblick auf Effektivität und Toxizität gelegt.

### **4.1 Patientenkollektiv und Behandlungsergebnisse der Studie**

In die Intention-to-treat-Analyse wurden 28 Patienten aufgenommen, bei einem Patienten wurde das CovP-Konzept aus unklaren, nicht mehr zu evaluierenden Gründen nicht angewandt. Für alle anderen 27 Patienten („per protocol“-Gruppe) konnte die Radiotherapie nach Studienprotokoll komplikationslos (kein G4+) durchgeführt werden. Damit konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, dass eine probabilistisch geplante IMRT der Prostata bis 78 Gy Zielvolumendosis sicher und zuverlässig unter prospektiven Bedingungen durchgeführt werden könnte.

Die 28 Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt (27). Dies entspricht dem mittleren Erkrankungsalter von Patienten in Deutschland (1). In Vergleichsstudien (ohne CovP-Konzept, teilweise mit IMRT oder 3D-RT) waren jeweils zwischen 301 – 2551 Patienten eingeschlossen worden (40, 43-51). Die Studienpopulation der vorliegenden CovP Studie ist mit 28 Patienten im Vergleich zu den genannten

Studien relativ klein, entspricht aber größenordnungsmäßig einer Phase II-Studie.

In der vorliegenden Studie betrug der mittlere Nachsorgezeitraum 7,1 Jahre. Im Vergleich zu den genannten Studien, bei denen die Beobachtungszeiträume meist bei 5 bzw. 6 Jahren lagen, erlaubt dieser etwas längere Zeitraum ggf. robustere Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie und Spättoxizität (Progredienz oder Abheilung von Nebenwirkungen) (40, 43, 47-51).

#### **4.2 Therapeutische Effektivität des CovP-Konzepts**

Es liegen mittlerweile mehrere Studien zu Effektivität und Toxizität einer 78 Gy Radiotherapie der Prostata vor (43, 49, 52-58). Über die Jahre kam es zu einem stufenweisen Anstieg der applizierten Gesamtdosis von 64 Gy bis zu über 80 Gy (44, 45, 59).

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Dosisescalation mit besserer biochemischer Kontrolle verbunden ist (40, 43-51). Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem Patienten mit einem Prostatakarzinom mittleren Risikos von einer Dosisescalation profitieren (43, 47-50). Auch in der 2009 veröffentlichten Metaanalyse von Viani et al. profitierten besonders intermediate risk Patienten von einer Dosisescalation von 70 auf 80 Gy mit circa 1,78 % verbesserter biochemischer Kontrolle pro Gy (39). In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv nach den Phoenix-Kriterien definiert (Nadir + 2 ng/ml). Die Heilungsraten der vorliegenden Studienkohorte (nach 7 Jahren: bNED: 95,5 %; metastasenfrees Überleben: 100 %; Gesamtüberleben: 96,4 %) sind mindestens ebenbürtig im Vergleich zu normfraktioniert (Einzeldosis < 2,2 Gy) dosiseskaliert-behandelten Patienten (43-50). Bei den Vergleichsstudien wurden biochemische und klinische Rezidivfreiheiten von 55-90 % und eine distante Kontrollen von 88–100 % im dosiseskalierten Arm (74-86,4 Gy) nach 5-8 Jahren beobachtet. Allerdings gibt es Einschränkungen bei der Vergleichbarkeit hinsichtlich erlaubter Hormontherapie, Nachbeobachtungszeitraum, Einschlusskriterien und Rezidivdefinition (ASTRO-kriterien) (43, 50, 51), Tab. 7, 8.

Eine Studie, die einen besonderen Vorteil für Patienten mit mittlerem Risiko beobachtet hat, ist die von Goldner et. al., in welcher das bNED auf mehr als das

Doppelte (85 % bei 74 Gy im Vergleich zu 41 % bei 66 Gy) für die Patientengruppe mit Dosisescalation erhöht war (47). Kuban et al., Pollack et al. und Peeters et al. beobachteten, dass Prostatakrebspatienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert >10ng/ml am meisten von einer Dosisescalation profitierten (bei Al-Mamgani et al. sogar schon ab einem PSA-Wert von 8 ng/ml). Eine neoadjuvant begonnene hormonablativ Therapie (HAT) verbessert die biochemische Kontrolle bei nicht-dosiseskalierter Radiotherapie (10, 45, 60-64). Im mittleren Risiko führte die Hinzunahme einer 4-monatigen kompletten HAT nach 10 Jahren zu einem besseren Überleben (62 % vs. 57 %) und besserer PSA-Kontrolle (74 % vs. 59 %) bei 66 Gy Gesamtdosis (65). Bei der vorliegenden Studie hatten 78,6 % der Patienten eine HAT (27), so auch einer der beiden Patienten, bei welchem ein biochemisches Rezidiv diagnostiziert wurde. Bei dem anderen Patienten mit biochemischen Rezidiv wurde ein isoliertes, links apikal liegendes Lokalrezidiv diagnostiziert. Dieser erhielt aufgrund einer kardialen Erkrankung keine HAT, wodurch möglicherweise die Rezidiventstehung begünstigt wurde. Ob das erstgenannte biochemische Rezidiv sich außerhalb des Strahlenfeldes entwickelt hat oder trotz kombinierter Therapie „in field“ liegt, kann mangels Abklärungswunsch des Patienten nicht beantwortet werden. Eine weitere Ursache für Rezidive könnte in der Verifikationsstrategie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung 2008-2010 liegen. Stand der Technik waren damals orthogonale Röntgenaufnahmen (Portal Imaging). Es könnte sein, dass die Lagerungskorrektur auf Basis von Knochenstrukturen nicht ausreichend genau für die Prostatapositionierung war. Andererseits wurde das CovP-Konzept genau für diese Situation konzipiert. Heute verwendet man typischerweise Conebeam-CTs (CBCTs, ggf. mit Markern), bei denen auf die Prostata beispielsweise auch mit täglichem CBCT (sog. Image-guidance) dreidimensional eingestellt wird.

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 96,4 %, da ein Patient an einem anderen Tumor (hepatisch metastasierter gastrointestinaler Stromatumor) verstarb. Hierbei handelte es sich wahrscheinlich nicht um ein radiogen bedingtes Zweitkarzinom, da sich die Lokalisation weit außerhalb des Bestrahlungsgebiets befand (Magen-Neoplasie). Zwei weitere Patienten

entwickelten ein Kolon-Karzinom, jedoch befanden sich diese mit der Lokalisation im Colon ascendens ebenfalls außerhalb des Niedrigdosisbereichs der Strahlentherapie. Bei allen Patienten wird ein sehr geringer Anteil an Streustrahlung innerhalb des Körpers das Zweitkarzinomrisiko zwar erhöhen (66). Aber viel wahrscheinlicher ist der altersbedingte Anstieg von Karzinomhäufigkeiten ursächlich (66), zumal Darmtumore die zweithäufigste Tumorentität sind (1).

Die Gesamtüberlebensraten dieser Studie sind sehr gut im Vergleich zu anderen dosisesskalierten Studien (5-Jahres-Überleben: 71 % - 96 %) (40, 44-46, 51, 67). Ursächlich für Gesamtüberlebensraten <100 % nach 5 Jahren ist das höhere Patientenalter mit begleitenden bzw. konkurrierenden Komorbiditäten. Das prostatakarzinomspezifische Überleben von 100 % (27) belegt die günstige Prognose bei intermediate risk (10-Jahres krebsspezifische Mortalität 4-8 % bei 66 Gy+/-HAT) und die niedrige Rezidivrate mit guten Therapiemöglichkeiten (65). Das 10-Jahres Gesamtüberleben lag bei den Patienten, die neben der Radiotherapie eine Kurzzeit-HAT erhielten bei 62 % im Vergleich zu 57 % bei den Patienten, die nur eine Radiotherapie erhielten.

Insgesamt liegen die Behandlungsergebnisse der CovP-Studie bei allen Endpunkten im Vergleich zu den deutlich größeren Studien im oberen Bereich, Tab. 7 und 8. Hinsichtlich der langfristigen Sicherheit muss die weitere Nachsorge abgewartet werden (geschätzte 8-Jahres-PSA-Kontrolle 84 %).

<b>Autor</b>	<b>Risiko- gruppe</b>	<b>HAT</b>	<b>Strahlendosis</b>	<b>Biochemische Rezidivfreiheit</b>	<b>NS- Zeit- raum</b>
<b>Catton et al., 2017</b>	Mittlere	HAT war Ausschlusskriterium	78 Gy (39 à 2 Gy)	85 % (Phoenix)	5 Jahre
<b>HYPRO - Studie, Incrocci et al., 2016</b>	Lokal, T1b-T4, N0, M0.	HAT für 2,6 Jahre	78 Gy (39 à 2 Gy)	77 % (Phoenix)	5 Jahre
<b>Dearnaley et al., 2007</b>	Lokal, T1b-3a, N0, M0.	Alle Pat., 3-6 Monate neoadj. bis RT-Ende	64 Gy (32 à 2 Gy) 74 Gy (37 à 2 Gy)	60 % (Phoenix) 71 %	5 Jahre
<b>Zietman et al., 2005</b>	mittlere	Kein Patient erhielt HAT	70,2 Gy (Boost, 1,8 Gy/d) 79,2 Gy (Boost, 1,8 Gy/d)	61 % (ASTRO) 80 %	5 Jahre
<b>Goldner et al., 2009</b>	mittlere	k.A., Allg. HAT empfohlen	66 Gy 70 Gy 74 Gy	63% (Phoenix) 60% 81%	5 Jahre
<b>Autor</b>	<b>Risiko- gruppe</b>	<b>Hormon- ablative Therapie</b>	<b>Strahlendosis</b>	<b>Klinische und biochemische Rezidivfreiheit (Freedom from failure (FFF))</b>	<b>NS- Zeit- raum</b>
<b>Al-Mamgani et al., 2010</b>	mittlere	Von IR-Pat.: 10% neoadj.	68 Gy 78 Gy (2 Gy/ d)	54 % (Phoenix) 78 %	6 Jahre
<b>Kuban et al., 2008</b>	mittlere	k.A.	70 Gy (Boost, 2 Gy/ d) 78 Gy (Boost, 2 Gy/ d)	76 % (Phoenix) 86 %	8 Jahre
<b>Peeters et al., 2006</b>	Mittlere	Von IR-Pat.: 7,1 % neoadj.	68 Gy (2 Gy/d) 78 Gy (2 Gy/d)	64 % (ASTRO) 79 %	5 Jahre
<b>Pollack et al., 2000</b>	mittlere	HAT war Ausschlusskriterium	70 Gy (Boost, 2 Gy/d) 78 Gy (Boost, 2 Gy/d)	60 % (ASTRO) 90 %	5 Jahre
<b>CovP-Studie</b>	mittlere	78,6 %; mittlere Dauer: 8,9 Monate.	78 Gy (39 à 2 Gy/d)	95,5 % (Phoenix)	7,1 Jahre

**Tab. 7: Übersicht der eigenen Daten und ausgewählter Vergleichspublikationen zur Rezidivfreiheit nach Dosisescalationen einer perkutanen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittleren Risikos. Neoadjuvante hormonablative Therapie (neoadj. HAT).**

Autor	Strahlendosis	Metastatenfreies Überleben	Nachsorgezeitraum
<b>Catton et al., 2017</b>	78 Gy	IR: 88 %	5 Jahre
<b>Kuban et al., 2008</b>	70 Gy 78 Gy	95 % 99 %	IR:100 % IR:100 %
<b>Peeters et al., 2006</b>	68 Gy 78 Gy	70 % 60 %	IR: k.A.
<b>Pollack et al., 2000</b>	70 Gy 78 Gy	95 % 98 %	IR: 87 % IR: 98 %
<b>CovP-Studie</b>	78 Gy	100 %	7,1 Jahre

Tab. 8: Übersicht der eigenen Daten und ausgewählter Vergleichspublikationen zum metastatenfreien Überleben nach Dosisescalationen einer perkutanen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittleren Risikos

### 4.3 Akuttoxizität

Allgemein wird der Beginn der Spättoxizität auf 90 Tage nach Abschluss der Radiotherapie definiert (68). Da die erste Nachsorge bei einigen Patienten erst einige Tage später stattfand, wurde für die vorliegende Auswertung die Definition für Akuttoxizität bis auf 3,9 Monate erweitert.

#### 4.3.1 Vergleich der urogenitalen Akuttoxizitäten

Urogenitale Akutnebenwirkungen traten teilweise mehrgipflig auf und klangen in den meisten Fällen wieder ab. Im Gegensatz zu bisher angenommener kontinuierlicher Zunahme urogenitaler Nebenwirkungen (69) konnte gezeigt werden, dass nach einem Plateau (nach 3 Wochen bei RTOG Blase akut; nach 5 Wochen bei CTC Blaseninkontinenz) die Blasentoxizitäten abklingen. Da sich in der ersten Nachsorge die Beschwerden auf G1 (10,7 %) beschränkten, ist das Toxizitätsprofil im Vergleich zu anderen Studien (52, 53, 56, 58) etwas günstiger, Tab. 9. Alle vier Vergleichsstudien beobachteten G3-Toxizitäten. Dass es bei der vorliegenden Studie keine G3+ Toxizitäten gab, könnte für die Qualität der CovP-Methode sprechen. Es könnte aber auch durch die deutlich kleinere Patientenzahl bedingt sein.

Autor	Strahlen - dosis	Toxizität (Klassifikationssystem)	G0	G1	G2	G3	G4
CovP-Studie	78 Gy	RTOG Blase akut:					
		8.RT-Woche:	17,9 % (n=5)	50 % (n=14)	28,6% (n=8)	0 %	0 %
		1.Nachsorge:	53,6 % (n=15)	10,7 % (n=3)	0 %	0 %	0 %
Catton et al., 2017	78 Gy	Urogenital (RTOG)	24 %	46 %	27 %	4 %	0 %
Hypro-Studie. Aluwini et al., 2016	78 Gy	Urogenital (RTOG-EORTC)	60 %	17 %	14 %	8 %	<1 %
Dolezel et al., 2015	78 Gy	Urogenital: (mod. RTOG, LENT)	k.A.	35 %	>=G2: 33,1%	>=G2: 33,1%	3,7%
Storey et al., 2000	78 Gy	Urogenital: (mod. RTOG)	11,6 %	22,2 %	11,6%	2,2 %	0,5%

Tab. 9: Vergleich der Ergebnisse zur Blasen-Akuttoxizität dieser Studie bei mit 78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten. L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten.

Das Maximum der Blaseninkontinenz nach CTC trat in der 5. Bestrahlungswoche auf (G1: 10,7 %; G2: 3,6 %). Erwartet hätte man es aufgrund der Strahlenbiologie erst in der 7./8. Woche. Diese Verschiebung des Maximums in eine vorherige Woche könnte eine zufällige Häufung bei niedriger Fallzahl sein.

#### 4.3.2 Vergleich der gastrointestinalen Akuttoxizitäten

Auch gastrointestinale Akutnebenwirkungen traten teilweise mehrgipflig auf und klangen in den meisten Fällen zur ersten Nachsorge wieder ab. Im Vergleich zu den anderen Studien wurde bei der CovP-Studie etwas mehr G1/2-Toxizitäten beobachtet aber keine G3-Toxizitäten (52, 53, 56, 58), Tab. 10.

Autor	Strahlen - dosis	Toxizität (Klassifikationssystem)	G0	G1	G2	G3	G4
<b>CovP-Studie</b>	78 Gy	RTOG Rektum akut:					
		8. RT-Woche:	21,4 % (n=6)	57,1 % (n=16)	21,4 % (n=6)	0 %	0 %
		1. Nachsorge:	57,1 % (n=16)	3,6 % (n=1)	3,6 % (n=1)	0 %	0 %
<b>Catton et al., 2017</b>	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG)	48 %	42 %	10 %	0,5 %	0 %
<b>HYPRO-Studie. Aluwini et al., 2016</b>	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG-EORTC)	60 %	14 %	13 %	12 %	1 %
<b>Dolezel et al., 2015</b>	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG, LENT)	k.A.	38,1 %	14,3 %	0 %	0 %
<b>Storey et al., 2000</b>	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG)	6,9 %	20,6 %	20,6 %	0 %	0 %

**Tab. 10: Vergleich der Ergebnisse zur Rektum-Akuttoxizität dieser Studie bei mit 78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten.** L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten.

#### 4.3.3 RTOG Erythem bis zum ersten Jahr nach Radiotherapie

Das Auftreten des akuten Erythems nach RTOG nahm kontinuierlich bis zu den Maxima in den letzten beiden Bestrahlungswochen zu und klang danach ab. Eine G2-Toxizität trat bei einem Patienten sechs Monate nach Radiotherapie auf, die letztlich nicht erklärbar ist. Gegebenenfalls lag eine Superinfektion vor. Bei der IMRT der Prostata wird üblicherweise die Haut im Becken gut geschont, da aus mehreren Winkeln eingestrahlt wird (s. Methodik).

#### 4.3.4 ECOG-Status im Akuttoxizitätszeitraum

Die ärztliche Einschätzung des Allgemeinzustands nach ECOG ergab eine leichte Verschlechterung während der Radiotherapie mit einem Maximum in der letzten Bestrahlungswoche, die sich aber auf ECOG 1 beschränkten. Dies weist darauf hin, dass eine tägliche (Mo-Fr) Radiotherapie von 8 Wochen für viele Patienten eine milde Belastung (Anfahrt, Einplanung, Blasenfüllung, zusätzliche Nebenwirkungen, wie Dysurie oder Stuhlgangbeschwerden) ist, die das gesundheitliche Wohlbefinden des Patienten beeinflussen kann. Es liegt keine Literatur zum wöchentlichen ECOG-Status und Prostatabestrahlung vor.

#### **4.4 Spättoxizität**

Für die Vergleiche der Spättoxizität wurden normfraktionierte Studien oder die Kontrollarme hypofraktionierter Studien herangezogen. Bei manchen Studien, aber nicht allen, zeigte sich eine signifikant höhere Toxizitätsrate bei der Dosisescalation (50, 70). Vor allem am Rektum gab es doppelt so häufig Spätnebenwirkungen bei der dosisescalierten Gruppe als bei der Kontrollgruppe (26 % vs. 13 %) (49). Dabei scheint die IMRT ein günstigeres Risikoprofil als eine 3D-geplante Radiotherapie zu haben (71-75), da auch komplizierte Zielvolumina besser erfasst und gleichzeitig umliegende OARs selektiver geschont werden (72). Bezüglich höhergradiger persistierender Spättoxizitäten war die CovP-Studie mit ziemlich günstigen Ergebnissen verbunden (zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge: max. G2 bei 7,1 % GI und 10,7 % GU). In einer anderen Studie konnte bereits bei einer äquivalenten Herangehensweise eine Dosisescalation bis 79,2 Gy durchgeführt werden. Dabei ergab sich keine Erhöhung der Spättoxizitäten (76). Im Folgenden werden die einzelnen Toxizitätsparameter mit aktuellen Publikationen verglichen.

##### **4.4.1 Urogenitale Spättoxizitäten**

Auch urogenitale Spätnebenwirkungen traten mehrgipflig und nur temporär auf. Im Gegensatz zu bisher angenommener kontinuierlicher Zunahme im Sinne eines „consequential late effects“ (69) konnte gezeigt werden, dass nach einem Plateau nach 4-5 Jahren Blasentoxizitäten (RTOG Blase 4./5. Jahr; Blaseninkontinenz 4./5. Jahr; Harndrang 4. Jahr) abklagen. Insgesamt waren bei 7,1-10,7 % der Patienten kumulativ urogenitale G2-Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die letzte Nachsorge nach median 7 Jahren belegt, dass bei 3,6-10,7 % (unterschiedliche urogenitale Toxizitätsparameter) der Patienten von persistenten Nebenwirkungen auszugehen ist.

Für den Literaturvergleich der Spättoxizitäten wurden die Werte der letzten Nachsorge herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt die vollständigste Patientenrückmeldung erreicht wurde. Da die meisten Studien CTC Miktionsfrequenz und RTOG Blase spät verwendeten, konzentriert sich die Analyse auf diese beiden Parameter, Tab 11.

Die höchsten G2/3 Toxizitäten wurden im konventionell fraktionierten Arm der HYPRO-Studie beobachtet ( $\geq$ G2: 39 %,  $\geq$ G3: 12,9 %). Diese Studie schloss jedoch auch high risk Gruppen ein, deren Zielvolumen größer ist (2cm Samenblasenbasis). Des Weiteren waren Patienten im Alter bis 85 Jahre eingeschlossen worden, die ggf. altersbedingt erhöhte Komorbiditäten aufwiesen. Außerdem wurden die Spättoxizitätsergebnisse der HYPRO-Studie drei Jahre nach Radiotherapie erhoben, d.h. also vor dem Plateau (4-5.Jahr, s.o.) der vorliegenden Studie, so dass ggf. auch nur temporär auftretende Toxizitäten die HYPRO-Studie in einem ungünstigen Licht erscheinen lassen.

Bei kritischer Sicht auf die eigenen Daten wurde entsprechend der Abteilungsstrategie der Radioonkologie des UKT den Patienten bei kleinen Beschwerden bereits eine Hilfsmedikation wie Tamsulosin zur Entlastung einer Obstruktion gegeben. In solchen Fällen wurde die Situation dennoch als G2-Nebenwirkungsbeschwerden eingestuft. Die Vorgehensweise hat aber möglicherweise höhergradige Nebenwirkungen verhindert.

In der vorliegenden Studie ist bei der Spättoxizität z.B. bei dem Item **Harnverhalt** nach CTC aufgefallen, dass vermehrt Toxizitäten zwischen dem 3.-5. und zwischen dem 6.-8. Jahr beobachtet wurden. Dies kann eventuell eine Messverzerrung sein, da die Zahl der Patientenrückmeldungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten variierten. Nicht zu jedem Jahr haben dieselben Patienten geantwortet. Es ist eher unwahrscheinlich, dass solch ein zweigipfliger Toxizitätsverlauf einen strahlentherapeutischen Hintergrund hat. Spättoxizitäten, die beispielsweise nach 5 Jahren vorliegen, basieren auf pathophysiologischen Veränderungen durch chronische Entzündungen, z.B. auf Vernarbungen, Schrumpfung und Teleangiektasien, die typischerweise persistieren (77).

Urogenitale G3-Toxizitäten und **Blutungen (Hämaturie)** traten zu keinem Zeitpunkt auf. Blutungen sind selten zu erwarten gewesen, da diese kaum vorkommen, bzw. vorrangig bei Patienten welche Blutverdünner einnehmen (58). Die Häufigkeit der CTC-**Blaseninkontinenz** zeigt zwar keine kontinuierliche Verschlechterung (letzte Nachsorge nur G1 bei 21,4 %), dennoch ist die kumulative G1-Toxizität mit 35,7 % unerwartet hoch. Auch in der niederländischen HYPRO-Studie wurde 3 Jahre nach Radiotherapie bei 14 % der

Patienten eine Blaseninkontinenz beobachtet. Das scheint weniger zu sein als in der CovP-Studie, wobei unklar ist, ob in der HYPRO-Studie eventuell nur G $\geq$ 2 erwähnt werden (55). Bei Vergleich mit den PROTECT-Daten wäre die Inkontinenz nach EPIC erst ab Verbrauch von mehr als einer Vorlage pro Tag erfasst worden (16, 17). Bei Anwendung dieses Kriteriums, gäbe es in der vorliegenden Studie keine Blaseninkontinenz. Ein Vergleich mit dem ICIQ-Score der PROTECT-Studie ist mangels ICIQ-Ausgangswert nicht möglich. Der ICIQ-Score wurde erst ab 2012 im Prostatazentrum per Fragebogen erhoben und gehörte nicht zu den CovP-Studien-Messparametern. Gegebenenfalls hat die Konvertierung des ICIQ-Scores in die CTC-Inkontinenz die Häufigkeit artifiziell erfüllt. Die anderen Studien haben CTC-Blaseninkontinenz nicht berichtet, Tab. 11. Damit bleibt unklar, wie hoch die CTC-Blaseninkontinenz G1 bei dosiseskalierter Bestrahlung gewöhnlich ist. Bei Vergleich der RTOG-Scores verschwindet diese mutmaßlich verstärkte Toxizität der vorliegenden Studie.

Autor	Strahlendosis	Toxizität (Klassifikationssystem)	G0	G1	G2	G3	G4
CovP-Studie	78 Gy	CTC Miktionsfrequenz L.NS:	75,0 % (n=21)	14,3 % (n=4)	10,7% (n=3)	0 %	0 %
		RTOG Blase spät L.NS:	85,7 % (n=24)	14,3 % (n=4)	0 %	0 %	0 %
Catton et al., 2017	78 Gy	Urogenital (RTOG)	50 %	28 %	19 %	2,8 %	0,2 %
HYPRO-Studie. Aluwini et al., 2016	78 Gy	Urogenital (RTOG, EORTC)	k.A.	k.A.	>=G2: 39 %	>=G3: 12,9%	>=G3: 12,9%
Dolezel et al., 2015	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG, LENT)	k.A.	k.A.	6,2 %	8,7 %	0 %
Kuban et al., 2008	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG-LENT)	k.A.	k.A.	13 %	4 %	0 %
Peeters et al., 2006	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG, EORT)	k.A.	k.A.	>=G2: 39 %	>=G3: 13 %	>=G3: 13 %
Pollack et al., 2002	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG)	66 %	22 %	10 %	3 %	0 %
Storey et al., 2000	78 Gy	Urogenital: (mod. RTOG)	32,8 %	11,1 %	3,7 %	0,5 %	0 %

Tab. 11: Vergleich der Ergebnisse zur Blasen-Spättoxizität dieser Studie bei mit 78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten. L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten.

#### 4.4.2 Gastrointestinale Spättoxizitäten

Auch gastrointestinale (GI) Spätnebenwirkungen traten gradübergreifend vereinzelt auf, klangen in den meisten Fällen ab und die befürchtete kontinuierliche Zunahme rektaler Nebenwirkungen (69) konnte nicht bestätigt werden. Insgesamt waren bei 3,6 % - 14,3 % Patienten kumulativ rektale G2-Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die letzte Nachsorge nach median 7,4 Jahren belegt, dass lediglich bei 3,6 % - 7,1 % Patienten von persistenten Nebenwirkungen auszugehen ist, also eine Abheilung erfolgt. Zwischen 78,6 % - 89,3 % der Patienten hatten in der letzten Nachsorge keine rektalen Beschwerden (G0, alle rektalen Toxizitätsparameter).

Für die Rektum-Spättoxizität wurden die von der Literatur angegebenen GI-Toxizitäten mit den ausgewerteten Ergebnissen der „CTC Proktitis“ und „RTOG Darm spät“ der letzten Nachsorge der vorliegenden Studie verglichen. Im Vergleich zu anderen Studien wurden bei der CovP-Studie niedrigere Toxizitätsprofile beobachtet, Tab. 12.

Bei beiden Patienten mit G3-Toxizität, die im 1. und 2. Jahr eine intermittierende **rektale Blutung** entwickelten, wurde jeweils eine Intervention durchgeführt, wodurch die Beschwerden bei ihnen dauerhaft gelindert werden konnten. Beide Patienten hatten mehrere Jahre vor der Radiotherapie Hämorrhoidal-Operationen durchführen lassen müssen. Hämorrhoidal-Beschwerden können ein Risikofaktor für rektale Blutungen darstellen (78). Einer der Patienten wurde mit rektaler Blutung (G3) nicht nach dem CovP-Konzept bestrahlt. Dies bedeutet, dass nach der probabilistischen CovP-Bestrahlungsmethode nur ein Patient eine rektale Blutung entwickelte, die auf das erste Nachsorgejahr beschränkt war. Zur letzten Nachsorge der rektalen Blutungen nach CTC wurden nur milde (G1) Toxizitäten bei 14,3 % der Patienten beobachtet. Höhergradige Toxizitäten (G2+) lagen nicht vor.

Autor	Strahlendosis	Toxizität (Klassifikationssystem)	G0	G1	G2	G3	G4
Covp-Studie	78 Gy	CTC Proktitis L.NS:	78,6 % (n=22)	10,7 % (n=3)	7,1 % (n=2)	0 %	0 %
		RTOG Darm spät L.NS:	85,7 % (n=24)	7,1 % (n=2)	3,6 % (n=1)	0 %	0 %
Catton et al., 2017	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG)	52 %	34 %	11 %	2,7 %	0,2 %
HYPPO-Studie. Aluwini et al., 2016	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG, EORTC)	k.A.	k.A.	>=G2 : 17,7 %	>=G3: 2,6 %	>=G3: 2,6 %
Dolezel et al., 2015	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG, LENT)	k.A.	k.A.	13,6 %	5,9 %	0 %
Kuban et al., 2008	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG-LENT)	k.A.	k.A.	26 %	7 %	0 %
Peeters et al., 2006	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG, EORT)	k.A.	k.A.	>=G2: 32 %	>=G3: 5 %	>=G3: 5 %
Pollack et al., 2002	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG)	46 %	28 %	19 %	7 %	0 %
Storey et al., 2000	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG)	25,9 %	13,8 %	6,9 %	1,6 %	0 %

Tab. 12: Vergleich der Ergebnisse zur Rektum-Spättoxizität dieser Studie bei mit 78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten. L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten.

In der aktuelleren HYPPO-Studie wurde beobachtet, dass auch 3 Jahre nach Radiotherapie 8 % der Patienten im Zusammenhang mit der gastrointestinalen Spättoxizität regelmäßig Schmerzmittel (G2) nehmen müssen. Auch in der vorliegenden Studie gaben zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge 7,1 % der Patienten an, dass sie **rektale Schmerzen** haben. Allerdings beschränken sich diese Symptome auf ein niedriges Niveau (G1). Rektale Beschwerden >=G2 wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge nicht beobachtet. In der HYPPO-Studie gaben 2 % der Patienten an, dass sie wegen **Diarrhoen** Medikamente einnehmen müssen (55). Eine Notwendigkeit einer supportiven Medikation wurde in der CovP-Studie wegen Diarrhoe nicht beobachtet. Allerdings nahmen die Stuhlfrequenzen bei drei Patienten zu: Zur letzten Nachsorge lagen G1-Beschwerden bei 10,7 % und G2-Beschwerden bei 3,6 %. Auch die

**Stuhlinkontinenz** lag mit 12 % bei der HYPRO-Studie höher als bei der CovP-Studie mit G1- und G2-Beschwerden bei jeweils 3,6 % (n=1).

#### 4.4.3 **ECOG-Status**

Mit den Jahren nahm die Einschränkung nach den ECOG-Kriterien ab, dies könnte aber auch eine Verzerrung sein, da die Patientendaten für diesen Parameter kontinuierlich abnahmen. Der ECOG-Status kann im Gegensatz zu den anderen Parametern nur durch die persönliche Vorstellung beim Arzt erhoben werden und nicht durch Zusendung eines Patientenfragebogens. Daher sank die Datenbasis zum ECOG-Status bis zum 6. Jahr, in dem die letzten Daten diesbezüglich erhoben wurden. Der ECOG-Status ist nicht therapiebezogen, sondern steht für das gesundheitliche Gesamtbefinden. So wurde einmalig ein Patient als ECOG3 eingeschätzt, da seine Beschwerden der Komorbiditäten (Herzerkrankung, Rückenschmerzen), die er schon vor der Radiotherapie hatte, zunahmen. Ein leicht reduziertes Befinden zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zeigten noch 10,7 % der Patienten (ECOG1 bei n=3). Insgesamt scheint damit die CovP-Therapie gut verträglich zu sein und keine Beschwerden auszulösen, die den Allgemeinzustand ändern. Dies entspricht auch den Selbsteinschätzungen der Patienten, die ihren Gesundheitszustand oder ihre Lebensqualität meist im positiveren Bereich (ca. 5 von maximal 7 Punkten) bewerteten (nicht gezeigte Daten des Prostatazentrumsfragebogens). Allerdings liegt für diese Daten kein Ausgangsstatus vor, so dass eine Wertung schwierig ist. Zu beachten ist, dass diese Angaben außerdem intersubjektiv sehr variabel interpretiert werden und von unterschiedlichen Lebensfaktoren abhängen können.

#### 4.5 Bestrahlungsplanung

Bei der Bestrahlungsplanung wird der Plan so optimiert, dass nach Möglichkeit das Zielvolumen bei verträglichen Belastungen der Risikoorgane gut erfasst ist. So konnte von Storey et al. als wesentlicher Indikator für Spättoxizitäten G2/3 (nach RTOG-Klassifikation) der prozentuale Volumenanteil des Rektums identifiziert werden, der Dosen über 70 Gy erhält:  $V_{70} > 25\%$  (58). Die erhöhte rektale Toxizität bei Dosisescalation war eine Rationale für die Entwicklung der probabilistisch geplanten CovP-Bestrahlung der Prostata. Von dieser Methode können vor allem Patienten mit einer höheren Mobilität der Beckenorgane und formvariabler Prostata profitieren (25, 26). Andererseits könnte eine Dosisescalation auf 78 Gy in einem größeren Volumen bei Verwendung der Zielvolumina aus 3 CTs potentiell auch zu mehr Nebenwirkungen führen.

Es gibt internationale Empfehlungen für Risikoorgandosen (79, 80). In Tübingen werden beispielsweise folgende Grenzwerte verwendet:  $V_{70} < 15\%$  für den Enddarm,  $V_{75} < 25\%$  für die Blase. Beim CovP Konzept werden diese Werte auf der Basis von 3 CTs optimiert für Zielvolumen, Blase und Darm. Damit hängt das DVH ( $V_0$ - $V_{80}$ ) von der Optimierung und der Geometrie des Patienten sowie der Variabilität der Organe ab. Bei sehr großer Variabilität wird auch das CovP-Konzept ungünstig und ein „plan of the day“ mit täglichem CBCT kann hier bessere Planqualitäten ermöglichen (81, 82). Letztlich ist das CovP-Konzept eine Art vorausschauende Adaptation. Bekannte Variabilitäten der OARs und Zielvolumina werden von vornherein im Plan berücksichtigt. Zukünftig wird mit neuen Bestrahlungsgeräten (MR-LINAC) eine „online“-Adaptation des Bestrahlungsplans möglich sein und das Therapiespektrum in der Radioonkologie erweitern (83).

Akute und chronische Toxizitäten wurden mit den Dosisbelastungen korreliert. Die Dosis im Zielvolumen hängt mit beiden Toxizitäten zusammen. Eine hohe Dosis im Zielvolumen bedeutet z.B. eine günstige Anatomie (kein Grenzwert für Darm oder Blase überschritten). Eine niedrigere Dosis im Zielvolumen kann

bedeuten, dass aufgrund der hohen Blasen/Darm-Belastung eine niedrigere Gesamtdosis akzeptiert wurde, damit keine höhergradigen Toxizitäten auftreten. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie erhielt im Mittel bei V78 Gy eine 26,7-%ige Abdeckung des Zielvolumens. Die Streuung war mit 69,1 % (höchste erreichte Abdeckung) und 2,5 % (niedrigste erreichte Abdeckung) sehr groß und reflektiert die Variabilitäten der Organlage und individuellen Geometrie.

#### **4.6 Vergleich der Planung mit 1 CT(Standard) oder 3 CTs (CovP)**

Bei den studyPläne wurden gleiche Zielvolumendosen (78 Gy) mit den gleichen Plankriterien (s. Methodik) verwendet und auch die Optimierung (Rektum EUD<65 Gy) vergleichbar zu den CovP-Plänen gewählt. Das Konzept der Equivalent Uniform Dose sagt aus, dass inhomogene Dosisverteilungen als äquivalent anerkannt werden können, solange sie den gleichen biologischen Effekt verursachen (84). Während ein Dosis-Volumen-Histogramm die inhomogene Dosisverteilung in einem Organ ausdrückt, ist die Equivalent Uniform Dose die Reduktion dieses Histogramms auf eine einzige Dosis.

##### **4.6.1 DVH-Vergleich des funktionellen oder statischen Zielvolumen**

In der Gegenüberstellung der DVH-Parameter des cpCTV und der 3 studyPläne PTV1-3 zeigt sich, dass der reale (CovP) Plan das Zielvolumen bis V70 besser abdeckt. Ab V74 (95 % Isodose) erreicht das study PTV1-3 eine bessere Abdeckung als das cpCTV. Dies bedeutet, dass im CovP-Plan 26,7 % des Volumens und im Studienplan 47,4 % des Volumens tatsächlich die verordnete Dosis von 78 Gy erhielten.

Beim Vergleichen mit den Werten der 3 Einzel-CTs lässt sich erkennen, dass das PTV1 besser das Zielvolumen (von Tag1) als das cpCTV erfasst. Da im study PTV1 nur die Anatomie von Tag1 berücksichtigt wurde, gab es kein Überlappen der Risikoorgane/Rektum mit den Zielvolumen und damit auch deutlich geringere Dosiskompromisse als beim CovP-Plan.

Es stellt sich jetzt die Frage, ob der Preis einer geringeren Zielvolumenauslastung im Hochdosisbereich (V74 bis V78) durch das CovP-Konzept gerechtfertigt ist. Hinsichtlich der Zielvolumenerfassung ist das CovP-Konzept beim Vergleich aller

drei CTs bis V70 besser als das Standardzielvolumen. Der Abfall der study PTV1-3-Mittelwertslinie beginnt bereits ab V20, während bei dem CovP-Konzept der Abfall von 100 % erst ab 70 Gy startet. Nur das CovP-Modell ermöglicht eine 100%-ige Abdeckung bis zur V65. Bei Lagevariabilitäten kommt es zu einem sogenannten "target miss" (Verfehlen des Zielvolumens). Das CovP-Zielvolumen deckt bei 70 Gy noch 99,7 % ab, das Standardzielvolumen jedoch nur 97,2 %. Wenn in diesem nicht abgedeckten Teilbereich nur 60 oder 70 Gy (im schlechtesten Fall nur 15 Gy) appliziert werden, kann das Rezidivrisiko steigen. Pro zusätzlichem Gray wird eine Tumovernichtung von 1,78 % erreicht (39). Eine umgekehrte Extrapolation bedeutet (sofern diese statthaft ist, da es nur ein sehr kleines Volumen betrifft), wenn nur 60 Gray statt 70 Gray gegeben werden, erhöht sich das Rezidivrisiko um 17,8 %. Wenn man von der 95 %-Isodose (Isodose: Linie/Fläche gleicher Energiedosis), d.h. von ~74 Gy) ausgeht, käme es sogar zu 24,9 % mehr biochemischen Rezidiven bezogen auf ein kleines target-miss-Volumen. Die höhere Auslastung im Hochdosisbereich beim Standardzielvolumen wird dies ggf. nicht kompensieren können (teilweise Dosisescalation in 20 % des Volumens (47,4 % vs. 26,7 %) von 74 auf 78 Gy: 7,12 % (= 4 x 1,78) weniger Rezidive).

#### 4.6.2 Probabilistische Risikoorganschonung und DVH-Grenzwerte

Die zweite entscheidende Frage ist, ob die Risikoorgane im CovP-Konzept substantiell besser geschont werden als beim Standardzielvolumen. Alternativ wäre auch denkbar, dass das größere CovP-Volumen (Hülle um 3 Prostata-CTVs) diesen theoretischen Nutzen durch die Volumenzunahme wieder aufbraucht.

In der Radioonkologie wurden über die letzten Jahrzehnte verschiedene DVH-Grenzwerte vor allem für das Rektum definiert. Einen exponentiellen Anstieg an rektaler Spättoxizität  $\geq 2$ . Grades je mitbestrahltem Rektumvolumen zeigte Huang et al. (85). Kuban et al. beobachteten, dass sich die rektalen Toxizitäten auf 13 % senken ließen, wenn maximal  $\leq 26$  % der Rektumwand mit 70 Gy (V70 < 26 %) bestrahlt wurden. Oberhalb dieser Dosis traten bei bis zu 51 % rektale Nebenwirkungen auf (70). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Storey et al.. Sie

beobachteten, dass in einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren das Risiko an G2 und 3 Toxizitäten zu leiden bei 37 % lag, wenn mehr als 25 % des Rektums 70 Gy oder höher erhielten. Patienten bei denen weniger als 25 % des Rektums  $\geq 70$  Gy erhielten, hatten Grad 2-3-Nebenwirkungsraten von nur 13 %. Zudem kamen sie zum Ergebnis, dass alle rektalen G3 Spätkomplikationen bei einer  $V70 > 30$  % auftraten (58). Verschiedene andere Studien beobachteten vor allem ab Dosen von  $\geq 35$  Gy auf das Rektum akute rektale Toxizitäten (58, 86, 87).

Fiorino et al. berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen den DVH-Werten von  $V50$ - $V65$  und rektaler Blutung zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 30 Monaten. Um die Rate des rektalen Blutens auf unter 5-10 % einzuschränken, empfahlen sie eine  $V50 < 65$  %,  $V60 < 50$  % und  $V70 < 30$  % (88) nach 3D-konformaler Radiotherapie. Ebenso kann eine Abnahme der Harnblasenfüllung im Therapieverlauf zu erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen führen, wenn Darmanteile dann in den Hochdosisbereich vorrücken (89, 90).

Daher wurde in dieser Studie ein Trinkprotokoll verwendet, um eine optimale Blasenfüllung zu gewährleisten. Die zum Zeitpunkt der Studie vorhandene Verifikationstechnik konnte die Blasen-Darmfüllung nicht erfassen (Portal Imaging). Allerdings beziehen sich die meisten Grenzwerte auf Studien mit 3D-konformaler Bestrahlung und Portal Imaging und nicht auf die heute übliche Technik mit CBCT und IMRT (79, 80, 91, 92).

Zusammengeführt wurden die Grenzwerte in mehreren Publikationen von der QUANTEC, (engl. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (79, 80). Für das Rektum hat QUANTEC 2010 folgende Grenzwerte festgelegt:  $V75 < 15$  %,  $V70 < 20$  %,  $V65 < 25$  %,  $V60 < 35$  %,  $V50 < 50$  %. Am Uniklinikum Tübingen gelten strengere Vorgaben für  $V70$  mit  $< 15$  %. Um einer Stuhlinkontinenz vorzubeugen gilt  $V40 < 80$  %. Die Blasengrenzwerte sind höher angesetzt als beim Rektum:  $V80 < 15$  %;  $V75 < 25$  %;  $V70 < 35$  %;  $V65 < 50$  % (80). Die QUANTEC-Empfehlungen beruhen auf verschiedenen Studienergebnissen im Gegensatz zu der ersten Grenzwertempfehlungen aus den 90er Jahren von Emami et al. (93).

#### 4.6.3 DVH-Vergleich der Blasen

Bei Vergleich der Mittelwerte der DVH-Parameter der Blase im CovP-Plan und im Studienplan (Plan auf CT1, Darstellung der Dosisverteilung an Tag 1-3) zeigte sich, dass der reale (CovP)-Plan nahezu durchgehend die Blase besser schont. Dies ist im Hochdosisbereich am deutlichsten. Im Vergleich der Blasen an Tag 2 wird dies deutlich: V75: 12,4 % vs. 4,6 % und V70: 16,3 % vs. 10,7 %. Die Dosisgrenzwerte wären zwar mit beiden Konzepten nach Quantec eingehalten worden. Dennoch liegt das herkömmliche Standardverfahren im Hochdosisbereich deutlich höher als das CovP-Modell. Bei den aktuellen Tübinger Grenzwerten wäre eine V75 von >5 % nicht akzeptiert worden.

#### 4.6.4 DVH-Vergleich Rektum

Bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Parameter des Rektums im realen Plan und im Studienplan zeigt sich, dass der reale (CovP) Plan im Hochdosisbereich das Rektum besser schont (V74 (3,7 % vs. 10,8 %) und V75 (2,2 % vs. 8,9 %). Ebenso zeigt sich bei den Rekta an Tag 2 ein deutlicher Unterschied (V75: 2,4 % vs. 10,1 % und V70: 13,6 % vs. 18,3 %) zugunsten des CovP-Plans. Diese Unterschiede zwischen den CovP- und den studyPlänen sind kritisch. Auch wenn sie für Quantec noch akzeptabel sind, wären sie entsprechend der in Tübingen genutzten Grenzwerte (V75<5 %, V70<15 %) nicht akzeptiert worden.

Umgekehrt zeigt sich im mittleren Dosisbereich (V40-V65) ein fast 10% günstigerer Verlauf beim Standardvolumen (z.B. CovP-V50: 50,5 vs. study V50: 41,7 %). Bis auf V50 (0,5 % oberhalb Grenzwert) wurden alle QUANTEC-Vorgaben vom CovP-Konzept eingehalten. Die Grenzwerte wurden jedoch erst 2010 publiziert und konnten daher nicht als Plankriterien in die damaligen Planoptimierungen einbezogen werden (79, 80).

Zusammengefasst war der CovP-Plan zwar schlechter zwischen V40 und V65, hielt jedoch die QUANTEC Constraints nahezu ein. Im kritischen Hochdosisbereich schonte er alle 3 Rekta deutlich besser.

#### 4.6.5 Zusammenfassende DVH-Wertung

Beim Betrachten der DVH Verläufe von Rektum und Blase entsteht der Eindruck, dass der gut abgedeckte Hochdosisbereich des study PTVs zulasten beider Risikoorgane im Hochdosisbereich (V70-V78) vor allem an Tag 2 und 3 geht. Jedoch sind die Dosen an den Risikoorganen, die im mittleren Dosisbereich am Rektum (nicht an der Blase) im CovP-Konzept ankommen höher. Allerdings werden in diesem Bereich nahezu sämtliche Grenzwerte der Quantec von beiden Plänen eingehalten (80). Damit ist eine negative Auswirkung dieses Dosisunterschiedes im Sinne von erhöhten Nebenwirkungen kaum zu erwarten. Es ist auch möglich, dass hier eine weitere Planoptimierung im CovP-Konzept möglich gewesen wäre, die aber wegen des Erreichens der damaligen Zielparame-ter nicht weiter verfolgt wurde (akzeptabler Plan). Im Gegensatz dazu ist die Dosiserhöhung im Hochdosisbereich von Blase und Rektum an Tag 2 und 3 weniger akzeptabel, da hier aktuell noch vorsichtiger gewählte Grenzwerte überschritten werden (Blase/Rektum-V75 < 5 %, Rektum-V70 < 15 %). Diese Dosis- eskalation beim Standardzielvolumen wird aufgrund der teils exponentiell ansteigenden Nebenwirkungen im Hochdosisbereich (85) mit einem potentiell höheren Risiko an Nebenwirkungen an Blase und Darm erkauf- t. Somit ist das Coverage Probability Konzept aus dieser Sicht von der therapeutischen Ratio (der Balance zwischen Therapieeffekt und Nebenwirkungen) besser als das bisherige Standardvorgehen.

Aus Kosten-Nutzen-Sicht ist das CovP-Konzept deutlich aufwändiger, da statt eines CTs drei CTs konturiert werden. Eine weitere Schlussfolgerung als mögliche Konsequenz könnte sein, dass 3 CTs durchgeführt werden. Sollte die Lokalisationen des Zielvolumens und der Risikoorgane bei allen 3 Tagen sehr ähnlich sein, so kann man nach dem 1-PTV-Konzept verfahren, da dieses eine bessere Dosisverteilung im PTV zeigt.

#### 4.7 Dosisabhängige Toxizität

Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Spättoxizität beobachtet werden. Bei der Akuttoxizität nahmen die Nebenwirkungen im Mittel zwar mit der Dosis zu, statistisch waren sie jedoch

nicht signifikant. Patienten, die in der letzten Bestrahlungswoche (Akuttoxizität) eine Blasen- oder Rektumtoxizität (G1/2) entwickelten, hatten teilweise dieselbe integrale Dosis wie Patienten, die keine Toxizität entwickelten. Mögliche Erklärungen beinhalten unterschiedliche individuelle Radiosensitivität, Änderungen der Anatomie während der Bestrahlung mit ungünstigerer Dosisverteilung als vom Plan erfasst, unterschiedliche Komorbiditäten und weitere. Letztlich ist die Fallzahl für die geringe Nebenwirkungsrate zu gering. Bei den Spättoxizitäten traten Nebenwirkungen in noch geringerem Maße (G2 jeweils n=3) auf, so dass die DVH-Verläufe keine Korrelationen zuließen.

Jedes Rektum, jede Blase hat individuell eine andere Empfindlichkeit auf Bestrahlung. Es könnte von einer genetischen Disposition (intrinsische Radiosensitivität) (94, 95) abhängen, aber auch von einer Art bakteriellen Disposition abhängen, wie zum Beispiel der Intaktheit/Zusammensetzung der bakteriellen Darmflora (Mikrobiom) (96). Das intestinale Mikrobiom gilt als potenter Modulator systemischer und lokaler Immunreaktionen. Es wird angenommen, dass es multiple Auswirkungen auf Tumorwachstum und Autoimmunität hat. Gegebenenfalls hängt die Nebenwirkungsrate von der Mikrobiomzusammensetzung ab. Dies wird gerade in Tübingen in einer prospektiven Studie zum Prostatakarzinom untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02724670).

#### **4.8 Ist das CovP-Konzept in der Zeit von IGRT noch sinnvoll?**

Image guided radiation therapy (IGRT/ dt. bildgeführte Radiotherapie) bedeutet, dass täglich vor der Bestrahlung ein CT zur Lageverifikation durchgeführt wird. Die Konsultationsfassung der aktuellen Leitlinie empfiehlt inzwischen die IGRT (97). Der Vorteil vom CovP-Konzept ist, dass IGRT mit täglichem CT nicht notwendig wäre, um Lagerungsfehler zu kompensieren. Die zusätzliche Strahlenbelastung durch das CT könnte so eingespart werden (98). Aktuell nutzen immer mehr Institutionen die zeitlich aufwändigere IGRT und verlassen den bisherigen Standard von schwellenwertsbasierten Verifikationsprotokollen (99).

Unabhängig von einer korrekten Einstellung des Patienten kann während einer Fraktion von 2-3 Minuten Liegedauer sich die Prostata in seltenen Fällen teilweise um bis zu 1 cm verschieben (Tübinger Daten). Meistens liegen die Abweichungen in den ersten 5 Minuten im Bereich von 5 mm - 10 mm (100). Wenn durch mehrere CTs bekannt ist, wohin sich das Zielvolumen und die OARs bewegen, können so auch intrafraktionelle (während der Strahlung) Verschiebungen in Grenzen des Sicherheitssaums kompensiert werden.

Selbst wenn IGRT eingeführt wird und jeden Tag vor der Bestrahlung ein CT gemacht wird, ist CovP immer noch sinnvoll. Zum einen werden Deformitäten von CTV/OARs verschiedener Tage in den Plan integriert. Das bedeutet auch, dass unterschiedliche Risikoorganfüllungen und damit unterschiedliche Dosisbelastungen der OARs im Plan berücksichtigt werden. Dies kann eine IGRT nicht. Bei einer IGRT wird ein statischer Plan auf die Prostata positioniert. Die OAR-Variabilitäten werden davon nicht erfasst. Ein Beleg für diese Argumentationsweise ist die aktuelle Implementierung dieses Konzepts in eine Zervixkarzinomstudie (101).

Eine andere Frage ist: Kann man diesen Sicherheitssaum beim CovP-Konzept bei täglicher Image-guidance verkleinern? Diese Fragestellung kann diese Arbeit aufwerfen, aber nicht beantworten, da für die Patienten keine CBCTs vorliegen. Einen indirekten Hinweis gibt eine Planungs- und Therapiesimulationsstudie vor, bei der ein solcher probabilistischer Ansatz mit dem IGRT-Ansatz verglichen wurde. Es wurde nachgewiesen, dass der probabilistische Ansatz bei geringer Beweglichkeit dem adaptiven mit statischen Volumina ebenbürtig ist, doch bei großer Beweglichkeit ist der probabilistische Ansatz der überlegenere (25). Hinsichtlich der interfraktionellen Beweglichkeit können moderne adaptive Verfahren mit online-Plan-Erstellung und Adaptation die Therapie weiter optimieren (MR-LINAC). Die intrafraktionelle Variabilität ist damit aber noch nicht gelöst. Hier könnte ein modifiziertes CovP einen Stellenwert erhalten.

#### **4.9 Schlussfolgerungen aus der Arbeit**

Die probabilistisch geplante IMRT mit Dosiserhöhung im Rahmen des Coverage Probability Konzepts berücksichtigt individuelle Aufenthaltswahrscheinlichkeiten des CTVs und der OARs. Die Tumorkontrolle (7-Jahres PSA-Kontrolle von 95,5%) war anderen Dosisescalationsstudien mindestens ebenbürtig. Die Nebenwirkungsrate lag in einem günstigen Bereich mit >70% beschwerdefreien Patienten zum letzten Zeitpunkt der Nachsorge. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass radiogene Nebenwirkungen nicht nur chronisch zunehmen (consequential late effect) sondern auch abheilen können. Somit erscheint das Coverage Probability Konzept hinsichtlich der therapeutischen Ratio (der Balance zwischen Therapieeffekt und Nebenwirkungen) günstiger als das 1-CT-Standardvorgehen entsprechend der bisherigen Literatur. Dies wird auch durch den dosimetrischen Vergleich des CovP-Konzepts mit dem Standardverfahren belegt, bei dem eine bessere Risikoorganschonung im Hochdosisbereich bei gleichzeitig besserer Zielvolumenerfassung bis V65/70 jedoch nicht im Hochdosisbereich ermöglicht wurde.

Aus Kosten-Nutzen-Sicht ist das CovP-Konzept deutlich aufwändiger, da statt eines CTs drei CTs konturiert werden. Eine mögliche Konsequenz könnte sein, dass 3 CTs durchgeführt werden. Sollten die Lokalisationen des Zielvolumens und der Risikoorgane bei allen 3 Tagen an der nahezu gleichen Stellen mit ähnlicher Organfüllung liegen, so könnte nach dem 1-PTV-Konzept mit Image-Guidance (tägliche Lagerungskontrolle mit CT) verfahren werden, da im PTV im Hochdosisbereich ab V74 eine bessere Dosisverteilung erzielt wurde. Der Vorteil vom Coverage Konzept ist, dass nicht täglich Lagerungskontrollen durchgeführt werden müssen, da die Mobilität von Beckenstrukturen bereits berücksichtigt wird. Die zusätzliche Strahlenbelastung durch das CT könnte so im Vergleich zum IGRT eingespart werden.

#### 4.10 Limitationen

Beim Interpretieren von und Vergleichen mit anderen Studien sind Limitationen der vorliegenden Studie zu berücksichtigen:

a) Nicht zu jedem Zeitpunkt lagen Daten von allen Patienten vor. Zur Verminderung einer Verzerrung wurden Zeitpunkte mit hoher Datenqualität verwendet (letzte Bestrahlungswoche 100 %, letzte Nachsorge nach median 7 Jahren 93 %).

b) Bei der Gradeinteilung zwischen zwei Graden wurde im Zweifelsfall immer der höhere Wert herangezogen. Dies könnte die Toxizitätsgrade höher erscheinen lassen, als sie tatsächlich waren.

c) Bei Diskrepanz zwischen ärztlicher Dokumentation und Patientenfragebogen wurde letzterem Vorrang eingeräumt und in der Auswertung dokumentiert. Bei Vorliegen von objektivierbaren Befunden z.B. einer Rektoskopie/Tastbefund, wurden diese Behandlungsergebnisse verwendet.

d) Die Studienpopulationen der Vergleichsstudien stimmen teilweise nicht mit der intermediate-risk-Gruppe nach der D'Amico Klassifikation überein (43, 49, 56-58). Bei einer höheren Risikogruppe ist das Zielvolumen (high risk: 2cm Samenblasenbasis) üblicherweise größer und damit auch das Risiko von Nebenwirkungen.

e) Literaturvergleiche sind zusätzlich erschwert durch unterschiedliche Klassifikationen der Toxizität (58, 102-104). Des Weiteren wurde die Radiotherapie in verschiedenen Punkten unterschiedlich durchgeführt (Einzeldosis/Gesamtdosis, Technik (3D-konformal oder IMRT), Dosisberechnungsalgorithmus, die Verwendung eines Boosts (Dosisaufsättigung eines kleineren Zielvolumens), die gewählte Sicherheitssaumgröße, das Zielvolumenkonzept, Einstrahlrichtungen).

f) „Recall bias“: Da die Patienten in den Fragebögen teilweise über zeitlich länger zurückliegende Ereignisse befragt wurden (z.B. Vergleich aktueller Zustand mit Status vor Radiotherapie), ist von Ungenauigkeiten der Patientenangaben auszugehen. Dieser sogenannte „Recall bias“ ist ein typischer Nachteil von Fragebögen, die Inhalte zu Zeiträumen abfragen.

- g) Die niedrige Fallzahl schränkt sowohl die Auswertung dosislimitierender Toxizitäten ein als auch die Aussagekraft der Arbeit im Vergleich zu größeren prospektiven oder randomisierten Studien.
- h) Für die tatsächlich bestrahlten CovP-Pläne gibt keine Dokumentation mit fixen Werten pro V-Volumen in Tabellenform, da technisch bedingt bei den früheren Versionen von Hyperion (2.2.5, 2.2.6) die Dokumentation grafisch im Dosisvolumen-Histogramm erfolgte. Deswegen wurden die Werte aus einem vergrößerten DVH am Monitor unter Zuhilfenahme eines Rasters abgelesen. Dadurch können Ungenauigkeiten entstanden sein.
- i) Aufgrund von Klassifikationsänderungen während des ganzen Studienzeitraums (CTC-Version 2.0-4.0) und Umstellung des Prostatazentrumsfragebogens wurden die Rohdaten in die jeweils aktuelle Version konvertiert (s. Methodik). Dabei könnten Ungenauigkeiten aufgetreten sein.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde prospektiv eine dosisesskalierte Radiotherapie der Prostata mit dem Coverage Probability Konzept (CovP) evaluiert. Beim CovP-Konzept erfolgt die Dosisverschreibung unter Berücksichtigung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten von Tumor und umgebenden Organen (Rektum, Blase). Es wurden neben klinischen Parametern auch dosimetrische Vergleiche durchgeführt:

1. Es erfolgte eine Auswertung des therapeutischen Nutzens (Tumorkontrolle sowie akute und späte Nebenwirkungen) bei 28 Patienten.
2. Für die dosimetrische Analyse der bestrahlten CovP-Pläne (basierend auf 3 CT-Aufnahmen) wurden zusätzlich Studienpläne (basierend auf 1 CT) generiert, um das bisherige Standardverfahren (1 CT) mit dem CovP-Konzept zu vergleichen. Es wurde die Korrelation zwischen Strahlendosis im DVH und Toxizität untersucht.

Ad 1) Es wurden 28 Prostatakrebspatienten (mittleres Alter 70 Jahre) im lokalisierten Erkrankungsstadium (T 1c-2c, N0, M0) und intermediärem Risikoprofils (Gleason Score <7b; PSA 10-20 ng/ml) in einer prospektiven Studie (Radiotherapie-Beginn zwischen 2008-2010) mit dem Coverage Probability-Konzept behandelt. Dabei wurden zur Erfassung von Lokalisationsänderungen der Prostata und der Risikoorgane an drei aufeinanderfolgenden Tagen (1-3) CT-Bilder erzeugt. Die Konturen des klinischen Zielvolumens und der Risikoorgane wurden in jedem CT-Bild eingezeichnet und ein „Step and Shoot“-IMRT-Plan generiert. Bei intermediate-risk-Situation wurde eine kurzzeitige anti-hormonelle Therapie empfohlen und bei 78,6 % der Patienten verabreicht.

Der mittlere Nachsorgezeitraum der Studie betrug 7,1 Jahre. Das CovP-Konzept ging mit einer niedrigen Toxizitätsrate und hohen Effektivität einher. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge bestanden nach RTOG keine höhergradigen urogenitalen (G1: 14,3%) oder gastrointestinalen Nebenwirkungen (G1: 7,1 %; G2: 3,6 %). Die sehr niedrige Rezidivrate (95,5 % biochemische Kontrolle nach 7 Jahren) und das hohe Gesamtüberleben (96,4 %) sowie 100% metastasenfreies und tumorspezifisches Überleben belegen eine hohe Wirksamkeit.

Ad 2.) Beim Vergleich des CovP-Konzepts mit einer hypothetischen Bestrahlung auf Basis des 1.CTs zeigte das CovP-Konzept eine höhere Robustheit hinsichtlich der Zielvolumenerfassung. Ab 74 Gy schien das 1-CT-Konzept das Zielvolumen besser zu erfassen, was jedoch mit einer höheren Strahlenbelastung der Risikoorgane im kritischen Hochdosisbereich assoziiert war. Die Risikoorgane wurden mit dem CovP-Konzept in diesem kritischen Bereich besser geschont.

Im Gegensatz zur Akuttoxizität konnte bei der Spättoxizität kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Strahlendosis im DVH und Toxizität beobachtet werden. Ursächlich könnten die insgesamt niedrige Spättoxizität, die Patientenindividualität bei relativ kleiner Kohorte oder andere Faktoren sein.

Die probabilistisch geplante IMRT mit der Dosiserhöhung im Rahmen des Coverage Probability Konzepts erwies sich als gut durchführbar. Die Berücksichtigung individueller Aufenthaltswahrscheinlichkeiten des CTV und der OARs war hinsichtlich der therapeutischen Ratio (der Balance zwischen Therapieeffekt und Nebenwirkungen) dosimetrisch (kein target miss bis V65) robuster als das bisherige Standardvorgehen bei gleicher Verifikationsstrategie. Im Zeitalter der Image-guidance kann das CovP-Konzept (mit entsprechend verkleinertem Sicherheitssaum) ggf. einen Stellenwert bei dem probabilistischen Ausgleich intrafraktioneller Bewegungen erlangen.

## **6 Erklärungen zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Arndt-Christian Müller (Oberarzt Radioonkologie UKT, ärztlicher Leiter MVZ) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte im Jahre 2007 durch PD Dr. med. Weinmann (ehemaliger stellvertretender Direktor der Klinik für Radioonkologie).

Die Konzeption des Vorgehens bei der Datensammlung und -aufbereitung, sowie Datenauswertung wurden von mir durchgeführt. Zur richtigen Beurteilung der Daten wurde ich von PD Dr. med. Müller und Dr. med. Daniel Wegener eingewiesen. Die Akquisition der Patientendaten sowie die Auswertung der real/CovP- und studyPläne erfolgten durch mich unter Mithilfe von Bettina Frey bei der Planberechnung der Studienpläne. Alle Abbildungen und Tabellen wurden eigenhändig von mir hergestellt. Die Daten wurden von PD Dr. med. Müller und Dr. med. Wegener auf Richtigkeit und Vollständigkeit kontrolliert.

Die statistische Auswertung erfolgte teils eigenständig nach Beratung durch Prof. Martus vom Institut für Biometrie und mit Betreuung von PD Dr. med. Müller. Die Literaturrecherche wurde von mir selbstständig durchgeführt. Den Entwurf für das Abstract verfasste ich selbstständig auf Deutsch und auf Englisch.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig, nach Anleitung durch PD Dr. med. Müller und Dr. med. Wegener, verfasst zu haben und keine weiteren als zulässige und die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 7 Veröffentlichungen

Abstract-Veröffentlichung:

Wegener, D., B. Berger, Z. Outaggarts, D. Zips, F. Paulsen, M. Bleif, D. Thorwarth, M. Alber, O. Dohm, A.C. Müller.  
Probabilistic Planning Concept instead of Target Volume Margins – Prospective Evaluation of Dose-Escalated IMRT of Prostate Cancer. *DKK (Deutscher Krebs Kongress) 33 – Abstract Submission.*

## 8 Anhang

### 8.1 Vereinheitlichungsverfahren bei Blaseninkontinenz und Potenz

Zur Vereinheitlichung von Blaseninkontinenz und Potenz wurden Patientenfragebögen (ICIQ Score (33, 34) bzw. IIEF-5 Score (35)) einheitlich, sofern nicht als CTC erfasst, in CTC konvertiert.

Umwandlungstabelle zur erektilen Dysfunktion: IIEF-Score in CTC

<u>IIEF:</u>	<u>CTC:</u>
keine erektile Dysfunktion 22–25 Punkte:	CTC G0
milde erektile Dysfunktion 17–21 Punkte:	CTC G1
milde bis moderate erektile Dysfunktion 12–16 Punkte:	ab 15 IIEF Punkte= CTC G1, bis 14 IIEF Punkte= CTC G2,
moderate erektile Dysfunktion 8–11 Punkte:	CTC G2
schwere erektile Dysfunktion unter 8 Punkte:	CTC G3

**Tab. 13: Konvertierung von IIEF-Punkten in CTC-Grade**

### 8.2 Toxizitäten

Neben den Toxizitäten wurde zusätzlich der Allgemeinzustand (ECOG, Karnofsky-Index) erhoben. Im Folgenden werden die Definitionen der einzelnen untersuchten Parameter aufgeführt.

### 8.3 Definition urogenitaler Toxizitäten

#### **RTOG Blase akut (G0-4)**

G0=normal,

G1=Miktion/Nykturie max. doppelt so häufig, (geringe) Dysurie und Strangurie, keine Medikamente,

G2=Miktion/Nykturie deutlich häufiger als sonst, aber <1x/h; (mäßige) Dysurie, Harndrang und Blasenkrämpfe, periphere/lokale Analgetika nötig,

G3=Miktion/Nykturie sehr häufig, >1x/h; (ausgeprägte) Dysurie, Beckenschmerzen und Blasenkrämpfe, Hämaturie mit oder ohne Blutkoagel, zentral wirksame Analgetika nötig,

G4= Lebensbedrohliche Hämaturie, Bluttransfusion erforderlich, akute Blasenobstruktion, Ulzeration oder Nekrose

### **RTOG Blase spät (G0-5)**

G0=Baseline,

G1=Schleimhautatrophie, Harndrang gering verstärkt,

G2=mäßig verstärkter Harndrang; zeitweilig Makrohämaturie; Polyurie: > 6 Mal/Tag oder < 1 Mal pro Stunde,

G3=massiver Harndrang (> 1Mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 150 - 100 cm<sup>3</sup>,

G4=Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm<sup>3</sup>; schwere hämorrhagische Zystitis; (Zystektomie nötig),

G5=toxizitäts-bezogene Mortalität

### **CTC Urininkontinenz (G0-3)**

G0=keine,

G1=gelegentlich, keine Vorlagen,

G2=regelmäßig, Vorlagen,

G3=Intervention,

G4-5 nicht definiert

### **CTC Miktionsfrequenz (G0-2)**

G0=Baseline,

G1=Miktion in kurzen Intervallen,

G2=Medikation oder eingeschränkte iADL,

G3-5 nicht definiert

### **CTC Harndrang (G0-2)**

G0=Baseline,

G1=plötzlicher Harndrangs,

G2=Medikation oder eingeschränkte iADL,

G3-5 nicht definiert

### **CTC Obstruktive Beschwerden (retention)/ Harnverhalt (G0-5)**

G0=keine,

G1=asymptomatisch,

G2=ohne Komplikationen, Blasenkatheter,

G3=symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention,

G4=Notfalleingriff,

G5=Tod

#### **CTC Blasenblutung/Hämaturie (G0-5)**

G0=keine,

G1=asymptomatisch,

G2=Blasenkatheter, Blasenspülung, iADL eingeschränkt,

G3=Elektive Intervention, Transfusion, sADL eingeschränkt,

G4=Notfalleingriff,

G5=Tod

### **8.4 Definition gastrointestinaler Toxizitäten**

#### **RTOG Rektum akut (G0-4)**

G0=normal,

G1=Häufiger Stuhlgang oder reduzierte Konsistenz, keine Medikamente nötig; (geringe) rektale Beschwerden, keine Analgetika nötig,

G2=(Mäßige) Diarrhoe, Parasympatholytika nötig; (häufig) Schleimabgänge, aber keine Einlagen nötig; rektale oder abdominale Tenesmen, milde Analgetika nötig,

G3=(Ausgeprägte) Diarrhoe, die eine parenterale Ernährung nötig macht, ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, Einlagen nötig; starke Blähungen; zentral wirksame Analgetika,

G4=Akute oder subakute Obstruktion, Darmfisteln oder -perforation; Darmblutung, Transfusion nötig, abdominelle Schmerzen, die eine operative Entlastung oder Umleitung erfordern.

#### **RTOG Darm spät (G0-5)**

G0=Baseline,

G1=leichte Diarrhoe, milde Krämpfe, Stuhlgang bis 5/Tag, wenig Blutabgang,

G2=Moderate Diarrhoe und Koliken, Stuhlgang >5/Tag, starker Schleimabgang und Blutungen,

G3=Obstruktion oder Blutung, Eingriff notwendig,

G4=Nekrose/Perforation/Fistel,

G5=Tod

#### **CTC Diarrhoe (G0-5)**

G0=Baseline,

G1=Baseline+1 bis 3,

G2=Baseline+ 4 bis 6,

G3=Baseline+ >6Stühle, Hospitalisation, eingeschränkte sADL,

G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert,

G5=Tod

### **CTC Stuhlinkontinenz (G0-3)**

G0=Baseline,

G1=Stuhlinkontinenz, gelegentlich Pads benötigt,

G2=täglich Pads benötigt,

G3=ernste Symptome, operative Intervention indiziert,

G4/5 nicht definiert

### **CTC Proktitis (G0-5)**

G0=Keine Beschwerden,

G1=Stuhldrang, keine Intervention,

G2=Stuhldrang (mit Blut-/Schleimabgang), Medikamente indiziert, iADL eingeschränkt,

G3=ernste Symptome, fäkaler Drang mit Inkontinenz, sADL beeinträchtigt,

G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert,

G5=Tod

### **CTC Rektale Blutung (G0-5)**

G0=Keine,

G1=Mild, keine Intervention indiziert,

G2=Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung,

G3=Transfusion, radiologischer/endoskopischer Eingriff oder elektive OP,

G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert,

G5=Tod

### **CTC Rektale Schmerzen (G0-3)**

G0=Keine Beschwerden,

G1=gering, keine Intervention,

G2=mäßig, iADL eingeschränkt,

G3=stark, sADL beeinträchtigt,

G4/5 nicht definiert

## **8.5 Andere Toxizitätsparameter**

### **CTC Erektile Dysfunktion (G0-3)**

G0=keine,

G1=keine Intervention,

G2=Intervention mit Medikamenten etc.,

G3=Erektion auch mit Intervention nicht möglich,

G4-5 nicht definiert

## RTOG Erythem (G0-4)

G0=Baseline

G1=Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquama, reduzierte Schweißsekretion

G2=Mäßiges Erythem, moderate Teleangiktasie, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50 %), mäßiges Ödem, lokale Therapie erforderlich

G3=Ausgeprägtes Erythem, konfluierende und feuchte Epitheliolyse (=50 %), starkes Ödem, intensive Therapie erforderlich

G4=Tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP notwendig

## ECOG-Score (G0-4, Arztbewertung)

G0=normale Aktivität,

G1=Krankheits- oder symptombedingt leichte Einschränkung des täglichen Lebens,

G2=deutliche Einschränkung, aber <50 % des Tages, keine geregelte Arbeitsfähigkeit,

G3=>50 % des Tages eingeschränkt,

G4=vollständig abhängig von fremder Hilfe

## Karnofsky-Index:

0-100 % (Arztbewertung)

## 8.6 Tabellen zu den Ergebnissen der Akuttoxizitäten

### 8.6.1 RTOG Blase akut

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche	6.Woche	7.Woche	8.Woche	1. NS Tox.	Max. Tox.
G0	92.9	64.3	53.6	46.4	32.1	21.4	21.4	17.9	53.6	10.7
G1	7.1	28.6	35.7	32.1	28.6	39.3	50.0	50.0	10.7	46.4
G2	0.0	0.0	3.6	17.9	25.0	28.6	28.6	28.6	0.0	42.9
k.A.	0.0	7.1	7.1	3.6	14.3	10.7	0.0	3.6	35.7	0.0

Tab. 14: Prozentuelles Auftreten der RTOG Blase-Akuttoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.6.2 CTC Blaseninkontinenz

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche	6.Woche	7.Woche	8.Woche	1. NS Tox.	Max. Tox.
G0	100.0	96.4	92.9	92.9	85.7	89.3	96.4	96.4	64.3	78.6
G1	0.0	3.6	3.6	3.6	10.7	7.1	0.0	0.0	7.1	17.9
G2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	3.6	3.6	0.0	0.0	3.6
k.A.	0.0	0.0	3.6	3.6	0.0	0.0	0.0	3.6	28.6	0.0

Tab. 15: Prozentuelles Auftreten der CTC Blaseninkontinenz Akuttoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.6.3 RTOG Rektum akut

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche	6.Woche	7.Woche	8.Woche	1. NS Tox.	Max. Tox.
G0	100.0	78.6	71.4	46.4	42.9	35.7	35.7	21.4	57.1	17.9
G1	0.0	21.4	25.0	50.0	39.3	42.9	57.1	57.1	3.6	46.4
G2	0.0	0.0	0.0	3.6	10.7	14.3	7.1	21.4	3.6	35.7
k.A.	0.0	0.0	3.6	0.0	7.1	7.1	0.0	0.0	35.7	0.0

Tab. 16: Prozentuelles Auftreten der RTOG Rektum-Akuttoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.6.4 RTOG Erythem

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche	6.Woche	7.Woche	8.Woche	1. NS Tox.	Max. Tox.
G0	96.4	92.9	78.6	75.0	46.4	42.9	35.7	39.3	50.0	17.9
G1	0.0	7.1	17.9	17.9	28.6	35.7	50.0	42.9	3.6	60.7
G2	0.0	0.0	0.0	3.6	3.6	3.6	10.7	17.9	0.0	21.4
k.A.	3.6	0.0	3.6	3.6	21.4	17.9	3.6	0.0	46.4	0.0

Tab. 17: Prozentuelles Auftreten der RTOG Erythem Akuttoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.6.5 ECOG-Status

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche	6.Woche	7.Woche	8.Woche	1. NS Tox.	Max. Tox.
G0	100.0	96.4	100.0	100.0	89.3	78.6	82.1	71.4	50.0	57.1
G1	0.0	3.6	0.0	0.0	7.1	14.3	14.3	25.0	17.9	42.9
k.A.	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	7.1	3.6	3.6	32.1	0.0

Tab. 18: Prozentuelles Auftreten des ECOG-Status nach Graden (G) eingeteilt

## 8.7 Tabellen zu Ergebnissen der Spättoxizitäten

### 8.8 Urogenitale Spättoxizitäten

#### 8.8.1 RTOG Blase spät

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
G0	50.0	64.3	71.4	57.1	42.9	32.1	25.0	53.6	0.0	3.6	85.7	57.1
G1	14.3	0.0	14.3	21.4	21.4	7.1	7.1	3.6	3.6	0.0	14.3	42.9
k.A.	35.7	35.7	14.3	21.4	35.7	60.7	67.9	42.9	96.4	96.4	0.0	0.0

Tab. 19: Prozentuelles Auftreten der RTOG Blasen-Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.8.2 CTC Blaseninkontinenz

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	57.1	71.4	78.6	50.0	39.3	28.6	28.6	42.9	3.6	3.6	78.6	64.3
<b>G1</b>	10.7	7.1	10.7	25.0	21.4	14.3	7.1	10.7	0.0	0.0	21.4	35.7
<b>k.A.</b>	32.1	21.4	10.7	25.0	39.3	57.1	64.3	46.4	96.4	96.4	0.0	0.0

Tab. 20: Prozentuelles Auftreten der CTC Blaseninkontinenz Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.8.3 CTC Miktionsfrequenz

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	50.0	67.9	67.9	64.3	53.6	32.1	28.6	39.3	0.0	0.0	75.0	64.3
<b>G1</b>	3.6	0.0	10.7	3.6	3.6	3.6	3.6	7.1	0.0	3.6	14.3	25.0
<b>G2</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1	3.6	0.0	10.7	10.7
<b>k.A.</b>	46.4	32.1	21.4	32.1	42.9	64.3	67.9	46.4	96.4	96.4	0.0	0.0

Tab. 21: Prozentuelles Auftreten der CTC Miktionsfrequenz Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.8.4 CTC Harndrang

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	28.6	57.1	64.3	50.0	46.4	32.1	28.6	50.0	3.6	0.0	89.3	60.7
<b>G1</b>	14.3	3.6	10.7	17.9	7.1	3.6	3.6	0.0	0.0	3.6	7.1	28.6
<b>G2</b>	7.1	3.6	7.1	3.6	7.1	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	10.7
<b>k.A.</b>	50.0	35.7	17.9	28.6	39.3	64.3	67.9	46.4	96.4	96.4	0.0	0.0

Tab. 22: Prozentuelles Auftreten der CTC Harndrang Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.8.5 CTC Harnverhalt

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	42.9	67.9	82.1	57.1	60.7	32.1	21.4	42.9	0.0	3.6	71.4	60.7
<b>G1</b>	3.6	0.0	3.6	10.7	0.0	3.6	10.7	10.7	0.0	0.0	21.4	32.1
<b>G2</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	3.6	0.0	7.1	7.1
<b>k.A.</b>	53.6	32.1	14.3	32.1	39.3	64.3	67.9	42.9	96.4	96.4	0.0	0.0

Tab. 23: Prozentuelles Auftreten der CTC Harnverhalt Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.8.6 CTC Hämaturie

Eine Hämaturie wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

## 8.9 Gastrointestinale Spättoxizitäten

### 8.9.1 CTC Diarrhoe

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	42.9	64.3	85.7	75.0	57.1	39.3	35.7	42.9	3.6	3.6	82.1	78.6
<b>G1</b>	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.7	0.0	0.0	10.7	14.3
<b>G2</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	3.6	3.6
<b>k.A.</b>	50.0	35.7	14.3	25.0	42.9	60.7	64.3	46.4	92.9	96.4	3.6	3.6

Tab. 24: Prozentuelles Auftreten der CTC Diarrhoe Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.9.2 CTC Proktitis

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	32.1	50.0	78.6	53.6	42.9	32.1	25.0	53.6	0.0	0.0	78.6	53.6
<b>G1</b>	7.1	3.6	3.6	7.1	0.0	0.0	3.6	3.6	0.0	3.6	10.7	21.4
<b>G2</b>	3.6	3.6	0.0	3.6	3.6	0.0	3.6	0.0	3.6	0.0	7.1	14.3
<b>G3</b>	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
<b>k.A.</b>	57.1	39.3	17.9	35.7	53.6	64.3	67.9	42.9	96.4	96.4	3.6	3.6

Tab. 25: Prozentuelles Auftreten der CTC Proktitis Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.9.3 CTC Rektale Blutung

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	42.9	57.1	78.6	57.1	50.0	28.6	25.0	53.6	3.6	0.0	82.1	67.9
<b>G1</b>	3.6	3.6	7.1	7.1	10.7	7.1	7.1	3.6	0.0	3.6	14.3	14.3
<b>G2</b>	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
<b>G3</b>	3.6	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
<b>k.A.</b>	50.0	32.1	14.3	35.7	35.7	64.3	67.9	42.9	96.4	96.4	3.6	3.6

Tab. 26: Prozentuelles Auftreten der CTC rektale Blutung Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

#### 8.9.4 CTC Stuhlinkontinenz

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	42.9	75.0	82.1	71.4	60.7	28.6	35.7	42.9	0.0	10.7	89.3	85.7
<b>G1</b>	3.6	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	3.6
<b>G2</b>	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	3.6	7.1
<b>k.A.</b>	53.6	25.0	14.3	25.0	39.3	67.9	64.3	53.6	96.4	89.3	3.6	3.6

Tab. 27: Prozentuelles Auftreten der CTC Stuhlinkontinenz Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

#### 8.9.5 CTC Rektale Schmerzen

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	42.9	57.1	60.7	64.3	57.1	32.1	35.7	50.0	3.6	3.6	89.3	82.1
<b>G1</b>	3.6	0.0	3.6	3.6	3.6	3.6	0.0	3.6	0.0	0.0	7.1	10.7
<b>G2</b>	0.0	3.6	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
<b>k.A.</b>	53.6	39.3	28.6	32.1	39.3	64.3	64.3	46.4	96.4	96.4	3.6	0.0

Tab. 28: Prozentuelles Auftreten der CTC rektale Schmerzen Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

#### 8.9.6 RTOG Darm spät

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	35.7	53.6	71.4	50.0	53.6	28.6	28.6	53.6	0.0	3.6	85.7	57.1
<b>G1</b>	3.6	7.1	10.7	21.4	7.1	3.6	3.6	3.6	0.0	0.0	7.1	21.4
<b>G2</b>	0.0	0.0	7.1	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	0.0	3.6	10.7
<b>G3</b>	3.6	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
<b>k.A.</b>	57.1	35.7	10.7	28.6	39.3	64.3	67.9	42.9	96.4	96.4	3.6	3.6

Tab. 29: Prozentuelles Auftreten der RTOG Darm-Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.10 Andere Spättoxizitäten

#### 8.10.1 RTOG Erythem

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	35.7	60.7	71.4	57.1	46.4	32.1	32.1	57.1	3.6	3.6	96.4	78.6
<b>G1</b>	17.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	17.9
<b>G2</b>	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6
<b>k.A.</b>	42.9	39.3	28.6	42.9	53.6	67.9	67.9	42.9	96.4	96.4	3.6	0.0

Tab. 30: Prozentuelles Auftreten der RTOG Erythem Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.10.2 CTC Potenz

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	10.7	14.3	17.9	14.3	3.6	3.6	3.6	10.7	0.0	0.0	14.3	10.7
<b>G1</b>	10.7	17.9	10.7	3.6	7.1	3.6	0.0	7.1	0.0	0.0	7.1	3.6
<b>G2</b>	14.3	10.7	17.9	17.9	14.3	7.1	10.7	7.1	0.0	0.0	17.9	25.0
<b>G3</b>	28.6	25.0	25.0	21.4	25.0	14.3	3.6	17.9	0.0	0.0	21.4	57.1
<b>k.A.</b>	35.7	32.1	28.6	42.9	50.0	71.4	82.1	57.1	100.0	100.0	39.3	3.6

Tab. 31: Prozentuelles Auftreten der CTC Potenz Spättoxizität nach Toxizitätsgraden (G) eingeteilt

### 8.10.3 ECOG-Status

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr	7.Jahr	8.Jahr	9.Jahr	10.Jahr	L. NS Tox.	Max. Tox.
<b>G0</b>	46.4	57.1	60.7	28.6	32.1	10.7	0.0	0.0	0.0	0.0	78.6	64.3
<b>G1</b>	10.7	10.7	7.1	7.1	3.6	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	10.7	21.4
<b>G2</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>G3</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6
<b>k.A.</b>	42.9	32.1	32.1	64.3	60.7	85.7	100.0	100.0	100.0	100.0	10.7	10.7

Tab. 32: Prozentuelles Auftreten des ECOG-Status (spät) nach Graden (G) eingeteilt

## 8.11 Tabellen zu den Bestrahlungsplänen

### 8.11.1 Statistische Auswertung

p-Werte bei ANOVA	V5, V10, V15	V10, V15, V20	V15, V20, V25	V20, V25, V30	V25, V30, V35	V30, V35, V40	V35, V40, V45	V40, V45, V50	V45, V50, V55	V50, V55, V60	V55, V60, V65	V60, V65, V70	V65, V70, V74	V70, V74, V78	V74, V78, V80	V75, V78, V80
DVH real Rektum - RTOG Rektum akut	0,084	0,119	0,105	0,095	0,089	0,082	0,085	0,097	0,120	0,127	0,117	0,103	0,325	0,832	0,797	0,685
DVH real Blase - RTOG Blase akut	0,546	0,503	0,471	0,445	0,440	0,446	0,458	0,463	0,478	0,482	0,463	0,414	0,300	0,238	0,201	0,200
DVH cpCTV - RTOG Blase akut	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,245	0,950	0,799	0,275	0,131
DVH cpCTV - RTOG Rektum akut	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,340	0,782	0,983	0,856	0,797

Tab. 33: DVH: p-Werte bei ANOVA

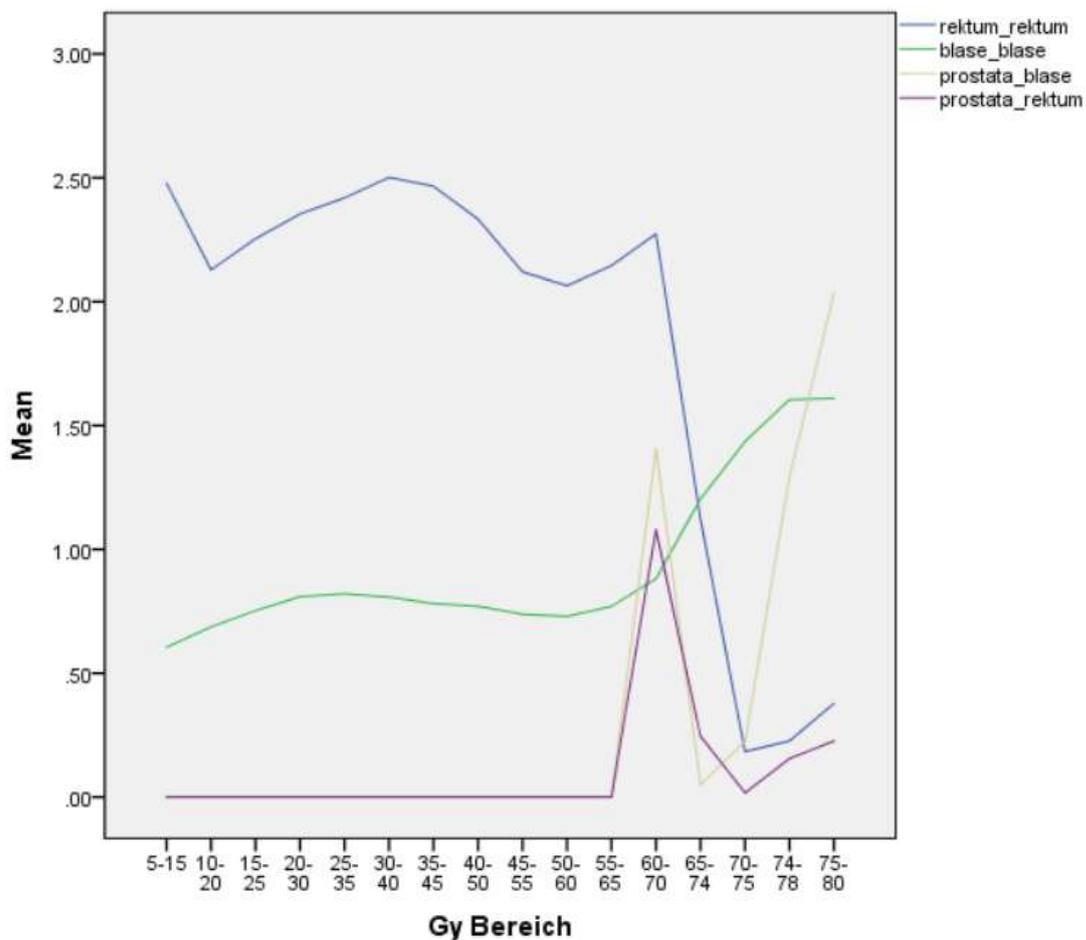


Abb. 53: ANOVA mit den DVH-Daten und der Akuttoxizitäts-Grade (8.Woche) von Rektum und Blase

Für eine bessere Übersicht sind in Tabellen die Werte und in Diagrammen die DVH-Verläufe von real vs. study Blase/ Rektum der einzelnen Tage dargestellt.

### 8.11.2 DVH-Vergleich von Blase 1-3

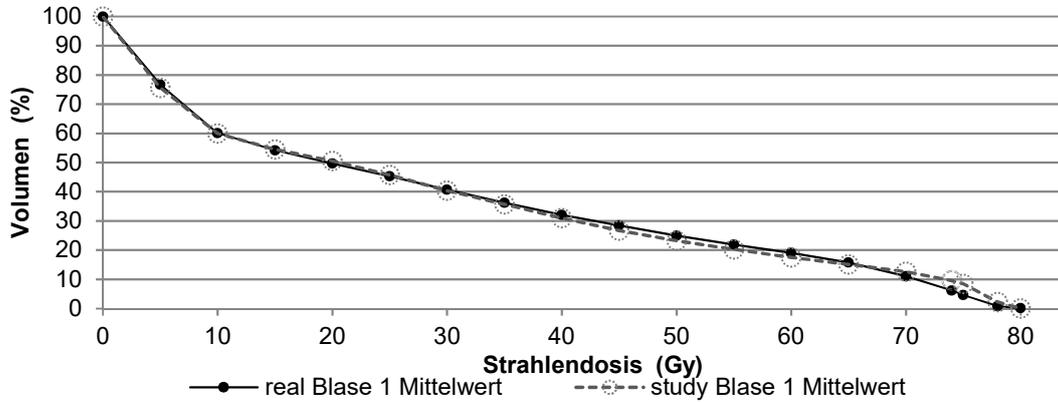


Abb. 54: Blase 1: real vs. study

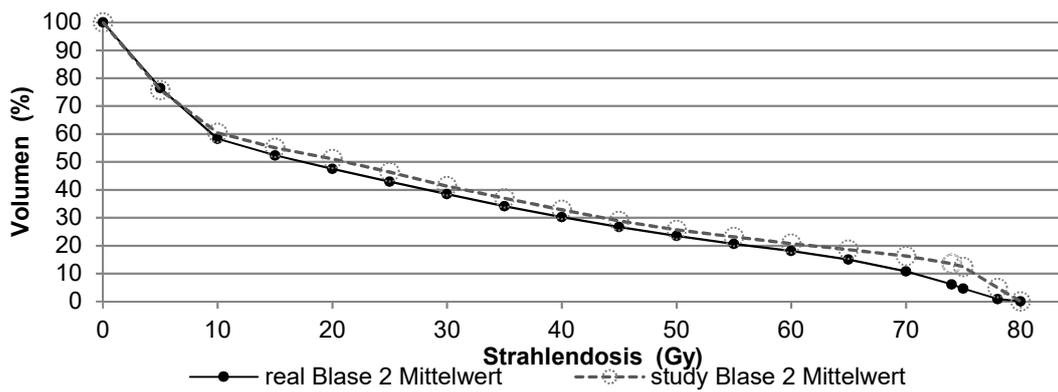


Abb. 55: Blase 2: real vs. study

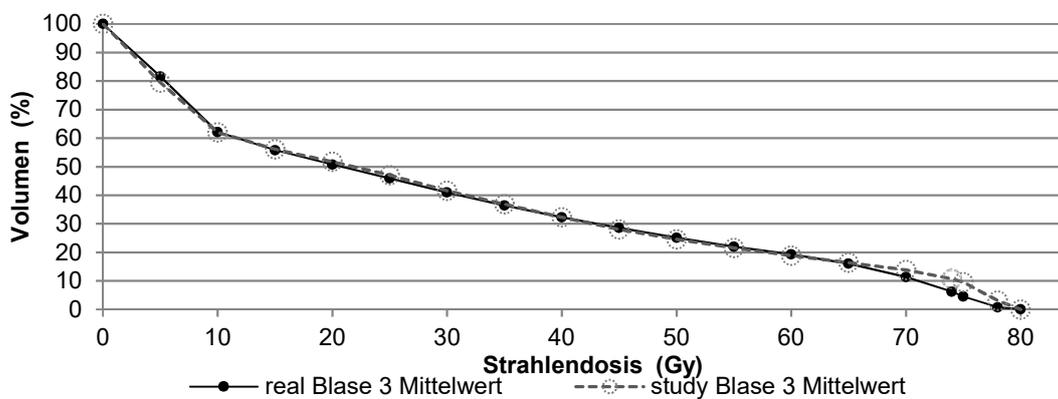


Abb. 56: Blase 3: real vs. study.

Abb. 54-56: Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Punkte im realen Plan (CovP) - und dem study-Plan der jeweiligen 3 Tage.

### 8.11.3 DVH-Vergleich von Rektum 1-3

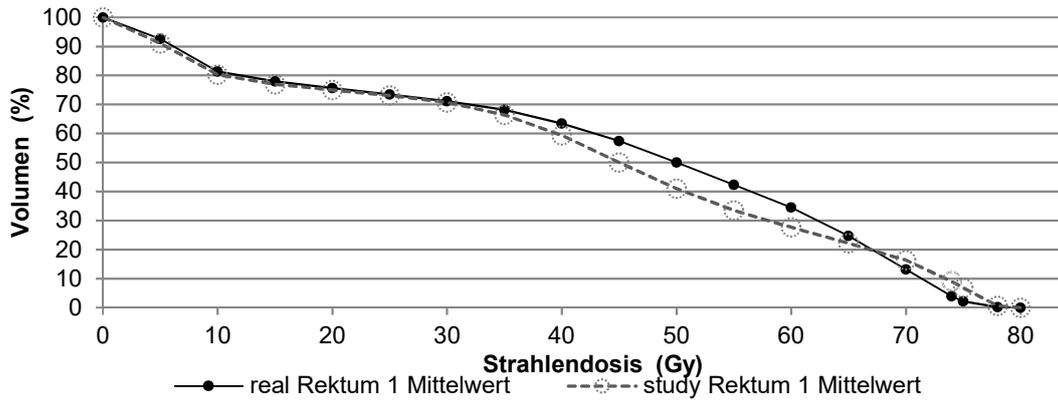


Abb. 57: Rektum 1: real vs. study

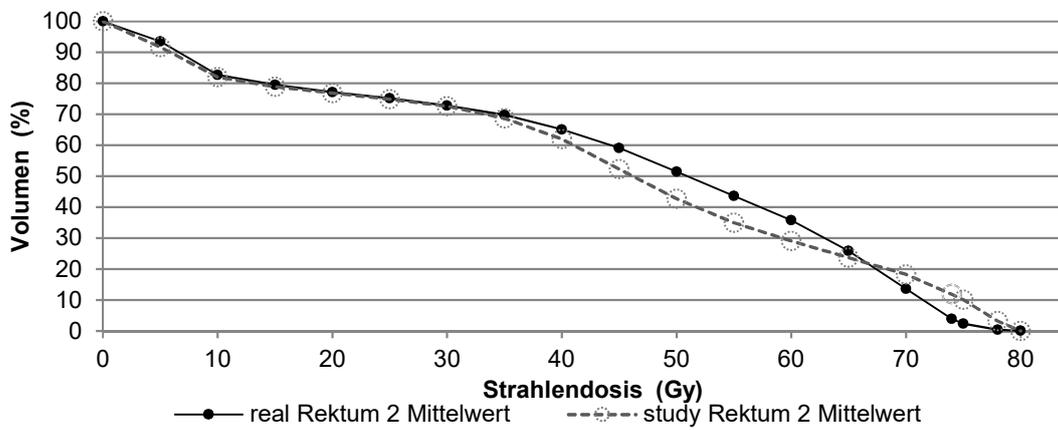


Abb. 58: Rektum 2: real vs. study

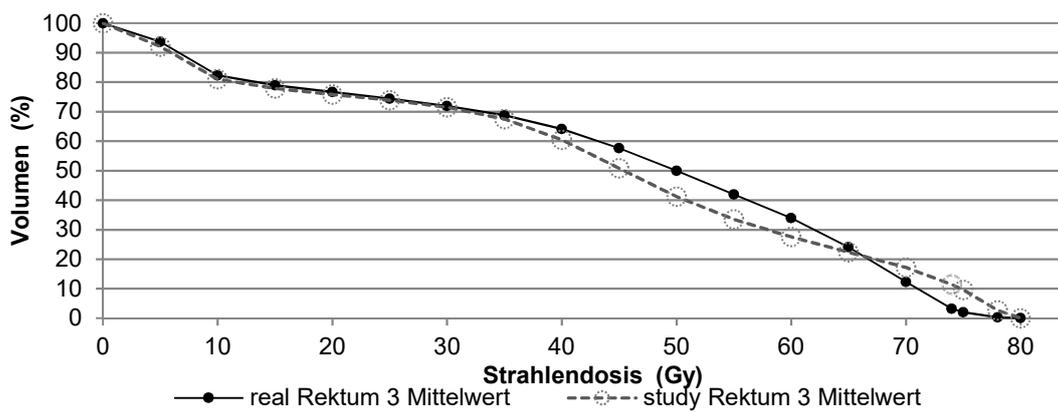


Abb. 59: Rektum 3: real vs. study

Abb. 57-59: Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Punkte im realen Plan (CovP) und dem study Plan der jeweiligen 3 Tage.

## 8.12 Übersichtstabellen zu den DVH-Plänen

### 8.12.1 Real cpCTV vs. studyPTV

gpCTV	V0	V5	V10	V15	V20	V25	V30	V35	V40	V45	V50	V55	V60	V65	V70	V74	V75	V78	V80	
<b>cpCTV (1-3)</b>																				
Mittelwert	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	99.667	90.389	80.900	26.770	4.515
cpCTV Standard-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.439	7.741	12.025	16.271	5.577	
cpCTV Standard-																				
fehler	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.085	1.490	2.314	3.131	1.073	
<b>study PTV:</b>																				
study PTV 1																				
Mittelwert	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	99.900	97.552	95.315	49.297	0.232
study PTV 2																				
Mittelwert	100.000	100.000	100.000	100.000	99.994	99.994	99.992	99.955	99.945	99.902	99.862	99.672	99.190	98.148	95.834	91.215	88.663	46.507	0.198	
study PTV 3																				
Mittelwert	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	99.996	99.968	99.862	99.578	99.038	98.024	95.927	91.594	88.978	46.431	0.203	
<b>study PTV 1-3</b>																				
Mittelwert	100.000	100.000	100.000	100.000	99.998	99.998	99.998	99.985	99.980	99.957	99.908	99.750	99.409	98.724	97.220	93.453	90.985	47.411	0.211	
Standard-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.010	0.010	0.065	0.068	0.115	0.167	0.381	0.772	1.422	2.505	4.124	4.814	5.246	0.148	
Standard-																				
fehler	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.002	0.002	0.012	0.013	0.022	0.032	0.073	0.149	0.274	0.482	0.794	0.926	1.010	0.029	

Tab. 34: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten des CTV/PTV (Zielvolumina). Die Gy-Dosis steht in der ersten Zeile. Rechts die einzelnen Bezüge: obere Daten beziehen sich auf den realPlan, untere Daten auf den studyPlan. Die Organvolumina der Prostata sind in Prozent angegeben und auf drei Nachkommastellen gerundet.

### 8.12.2 Real Blase vs. study Blase

<b>Real Blase</b>	<b>V0</b>	<b>V5</b>	<b>V10</b>	<b>V15</b>	<b>V20</b>	<b>V25</b>	<b>V30</b>	<b>V35</b>	<b>V40</b>	<b>V45</b>	<b>V50</b>	<b>V55</b>	<b>V60</b>	<b>V65</b>	<b>V70</b>	<b>V74</b>	<b>V75</b>	<b>V78</b>	<b>V80</b>
real Blase 1																			
Mittelwert	100.0	76.7	60.0	54.2	49.7	45.3	40.7	36.2	32.1	28.4	25.0	21.9	19.1	15.8	11.1	6.1	4.6	0.8	0.1
real Blase 2																			
Mittelwert	100.0	76.5	58.3	52.3	47.5	43.0	38.4	34.1	30.2	26.7	23.5	20.6	18.1	15.1	10.7	6.1	4.6	0.8	0.1
real Blase 3																			
Mittelwert	100.0	81.6	62.1	55.7	50.8	46.0	41.0	36.4	32.2	28.5	25.1	22.0	19.3	16.0	11.4	6.2	4.5	0.7	0.1
<b>real Blase 1-3</b>																			
<b>Mittelwerte</b>	100.0	78.2	60.2	54.1	49.3	44.7	40.1	35.6	31.5	27.9	24.5	21.5	18.8	15.6	11.1	6.2	4.6	0.8	0.1
Standard-abweichung	0.0	13.3	17.1	17.0	16.4	15.8	15.0	13.3	11.6	10.4	9.3	8.1	7.0	5.6	3.8	3.3	3.1	1.2	0.2
Standard-fehler	0.0	2.6	3.3	3.3	3.2	3.0	2.9	2.6	2.2	2.0	1.8	1.6	1.4	1.1	0.7	0.6	0.6	0.2	0.0
<b>Study Blase</b>																			
study Blase 1																			
Mittelwert	100.0	75.6	59.9	54.5	50.5	45.7	40.3	35.6	31.0	26.7	23.2	20.3	17.6	15.1	12.6	9.6	8.5	2.2	0.0
study Blase 2																			
Mittelwert	100.0	75.8	60.4	55.1	51.1	46.3	41.3	37.0	32.8	28.9	25.7	23.1	20.7	18.5	16.3	13.5	12.4	4.8	0.0
study Blase 3																			
Mittelwert	100.0	79.4	62.1	56.1	51.8	47.0	41.5	36.8	32.3	28.0	24.5	21.6	18.9	16.4	13.8	10.7	9.6	3.1	0.0
<b>study Blase 1-3</b>																			
<b>Mittelwert</b>	100.0	76.9	60.8	55.2	51.1	46.3	41.1	36.5	32.1	27.8	24.5	21.7	19.1	16.7	14.2	11.2	10.2	3.4	0.0
Standard-abweichung	0.0	13.3	15.7	15.5	15.1	14.1	13.1	11.4	10.2	9.4	8.8	8.3	8.0	7.8	7.5	7.1	6.9	3.7	0.0
Standard-fehler	0.0	2.6	3.0	3.0	2.9	2.7	2.5	2.2	2.0	1.8	1.7	1.6	1.5	1.5	1.5	1.4	1.3	0.7	0.0

Tab. 35: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten der Blase. Die Gy-Dosis steht in der ersten Zeile. Rechts die einzelnen Bezüge: obere Daten beziehen sich auf den realPlan, untere Daten auf den studyPlan. Die Organvolumina sind in Prozent angegeben und auf eine Nachkommastelle gerundet.

### 8.12.3 Real Rektum vs. study Rektum

<b>Real Rektum</b>	<b>V0</b>	<b>V5</b>	<b>V10</b>	<b>V15</b>	<b>V20</b>	<b>V25</b>	<b>V30</b>	<b>V35</b>	<b>V40</b>	<b>V45</b>	<b>V50</b>	<b>V55</b>	<b>V60</b>	<b>V65</b>	<b>V70</b>	<b>V74</b>	<b>V75</b>	<b>V78</b>	<b>V80</b>	
real Rektum 1																				
Mittelwert	100.0	92.6	81.4	78.0	75.6	73.5	71.1	68.2	63.5	57.4	50.0	42.4	34.5	24.7	13.2	3.9	2.2	0.2	0.0	
real Rektum 2																				
Mittelwert	100.0	93.5	82.8	79.5	77.2	75.1	72.8	69.8	65.1	59.1	51.5	43.7	35.8	25.9	13.6	3.9	2.4	0.4	0.1	
real Rektum 3																				
Mittelwert	100.0	93.7	82.3	78.9	76.6	74.4	72.0	68.8	64.1	57.7	50.0	41.9	34.0	24.1	12.3	3.2	2.1	0.3	0.1	
<b>real Rektum 1-3 Mittelwert</b>	100.0	93.2	82.2	78.8	76.5	74.3	72.0	68.9	64.2	58.1	50.5	42.7	34.8	24.9	13.0	3.7	2.2	0.3	0.1	
Standard- abweichung	0.0	8.5	11.3	11.5	11.5	11.4	11.3	10.5	9.2	8.3	7.7	6.6	5.3	3.2	2.7	2.9	2.6	1.1	0.2	
Standard- fehler	0.0	1.6	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.0	1.8	1.6	1.5	1.3	1.0	0.6	0.5	0.6	0.5	0.2	0.0	
<b>Study Rektum</b>																				
study Rektum 1																				
Mittelwert	100.0	91.1	80.3	77.0	75.0	73.1	70.7	66.4	59.4	50.0	41.0	33.5	27.7	22.2	16.4	9.0	6.8	0.6	0.0	
study Rektum 2																				
Mittelwert	100.0	91.7	82.0	78.9	76.8	74.9	72.6	68.7	61.9	52.3	42.7	35.0	29.0	23.8	18.3	11.9	10.1	3.2	0.0	
study Rektum 3																				
Mittelwert	100.0	92.0	81.1	77.9	75.8	73.9	71.5	67.4	60.4	50.8	41.2	33.5	27.6	22.4	17.2	11.4	9.7	2.7	0.0	
<b>study Rektum 1-3 Mittelwert</b>	100.0	91.6	81.1	77.9	75.9	74.0	71.6	67.5	60.6	51.0	41.7	34.0	28.1	22.8	17.3	10.8	8.9	2.1	0.0	
Standard- abweichung	0.0	9.1	11.2	11.1	11.0	10.9	10.4	9.1	7.1	6.6	6.6	6.4	6.3	5.9	5.3	4.9	4.7	2.4	0.0	
Standard- fehler	0.0	1.7	2.2	2.1	2.1	2.1	2.0	1.8	1.4	1.3	1.3	1.2	1.2	1.1	1.0	0.9	0.9	0.5	0.0	

Tab. 36: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten des Rektums. Die Gy-Dosis steht in der ersten Zeile. Rechts die einzelnen Bezüge: obere Daten beziehen sich auf den realPlan, untere Daten auf den studyPlan. Die Organvolumina sind in Prozent angegeben und auf eine Nachkommastellen gerundet.

### 8.13 Tabellen: DVHs in Korrelation mit der Toxizität

#### RTOG Akuttoxizitäten für Blase und Darm in Korrelation zu DVH-Dosispunkten im Bereich V0-V80

RTOG Blase akut	V0	V5	V10	V15	V20	V25	V30	V35	V40	V45	V50	V55	V60	V65	V70	V74	V75	V78	V80
MW G0:	100.0	75.0	55.1	48.8	43.7	39.1	34.7	31.1	27.6	24.5	21.6	19.1	16.6	13.6	9.6	4.3	2.9	0.2	0.0
MW G1:	100.0	77.8	59.0	52.9	47.9	43.4	39.0	34.5	30.5	26.9	23.6	20.6	18.1	14.9	10.5	5.9	4.5	0.7	0.1
MW G2:	100.0	79.3	63.4	57.7	53.5	49.2	44.3	39.4	35.3	31.5	27.9	24.6	21.7	18.3	12.9	7.5	5.7	1.3	0.2

Tab. 37: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Blasen-Akuttoxizität

RTOG Rektum akut	V0	V5	V10	V15	V20	V25	V30	V35	V40	V45	V50	V55	V60	V65	V70	V74	V75	V78	V80
MW G0:	100.0	86.8	76.2	72.3	69.7	67.5	65.0	62.5	58.5	53.4	46.1	39.2	31.9	22.9	12.8	3.6	1.9	0.1	0.0
MW G1:	100.0	95.8	83.5	80.1	77.8	75.6	73.2	70.2	65.9	59.8	52.1	43.8	35.5	25.3	12.9	3.0	1.7	0.1	0.0
MW G2:	100.0	93.3	84.8	82.1	80.0	78.1	75.8	72.2	65.8	58.5	50.8	43.2	35.6	25.9	13.6	5.4	3.9	1.1	0.2

Tab. 38: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Rektum-Akuttoxizität

#### RTOG Blase und CTC Miktionsfrequenz Spättoxizitäten in Korrelation zu den mittleren DVH-Dosispunkten im Bereich V0-V80

RTOG Blase spät	V0	V5	V10	V15	V20	V25	V30	V35	V40	V45	V50	V55	V60	V65	V70	V74	V75	V78	V80
MW G0:	100.0	79.1	61.4	55.3	50.4	45.8	41.1	36.5	32.4	28.8	25.4	22.3	19.6	16.2	11.4	6.2	4.6	0.7	0.1
MW G1:	100.0	73.4	52.9	47.0	42.9	38.7	33.9	30.0	26.2	22.8	19.6	16.8	14.5	12.2	9.1	5.6	4.4	0.9	0.1

Tab. 39: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Blasen-Spättoxizität RTOG Blase spät

CTC Miktionsfrequenz	V0	V5	V10	V15	V20	V25	V30	V35	V40	V45	V50	V55	V60	V65	V70	V74	V75	V78	V80
MW G0:	100.0	76.7	58.0	52.0	47.3	42.8	38.2	33.9	30.2	27.0	23.8	20.9	18.4	15.3	10.9	6.0	4.5	0.8	0.1
MW G1:	100.0	89.6	76.2	70.0	65.2	59.2	52.9	47.1	40.8	35.5	31.0	26.9	23.0	18.3	12.2	6.3	4.3	0.4	0.0
MW G2:	100.0	78.1	59.0	52.3	47.7	44.0	40.1	35.8	31.0	27.0	23.4	20.1	17.7	15.1	11.5	7.2	5.7	1.1	0.1

Tab. 40: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Blasen-Spättoxizität CTC Miktionsfrequenz

**RTOG Darm und CTC Proktitis Spättoxizitäten in Korrelation zu den mittleren DVH-Dosispunkten im Bereich V0-V80**

<b>RTOG Rektum spät</b>	<b>V0</b>	<b>V5</b>	<b>V10</b>	<b>V15</b>	<b>V20</b>	<b>V25</b>	<b>V30</b>	<b>V35</b>	<b>V40</b>	<b>V45</b>	<b>V50</b>	<b>V55</b>	<b>V60</b>	<b>V65</b>	<b>V70</b>	<b>V74</b>	<b>V75</b>	<b>V78</b>	<b>V80</b>
MW G0:	100.0	92.6	81.8	78.5	76.1	74.1	71.9	69.0	64.5	58.4	50.7	42.7	34.8	24.9	12.9	3.7	2.3	0.3	0.1
MW G1:	100.0	98.8	82.4	77.8	75.0	71.7	67.6	62.9	57.4	51.6	45.3	37.7	30.3	22.4	13.3	3.5	1.5	0.0	0.1
G2 (n=1)	100.0	91.2	81.1	78.0	77.1	74.6	72.0	70.0	67.2	63.6	58.3	51.7	42.8	29.8	15.0	3.6	1.7	0.0	0.0

**Tab. 41: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Rektum-Spättoxizität RTOG Darm spät**

<b>CTC Proktitis</b>	<b>V0</b>	<b>V5</b>	<b>V10</b>	<b>V15</b>	<b>V20</b>	<b>V25</b>	<b>V30</b>	<b>V35</b>	<b>V40</b>	<b>V45</b>	<b>V50</b>	<b>V55</b>	<b>V60</b>	<b>V65</b>	<b>V70</b>	<b>V74</b>	<b>V75</b>	<b>V78</b>	<b>V80</b>
MW G0:	100.0	93.4	81.6	78.0	75.7	73.6	71.4	68.6	64.3	58.3	50.6	42.5	34.5	24.7	13.0	3.8	2.4	0.4	0.1
MW G1:	100.0	85.8	79.5	77.6	75.7	73.9	71.5	68.0	62.2	55.3	49.0	42.4	36.0	26.5	13.2	2.7	1.3	0.0	0.0
MW G2:	100.0	95.6	87.2	83.6	81.4	78.0	73.7	69.0	63.2	57.5	51.3	44.6	36.7	25.8	13.5	3.1	1.3	0.0	0.1

**Tab. 42: Übersichtstabelle zu den mittleren DVH-Punkten der Rektum-Spättoxizität CTC Proktitis**

## 8.14 Exemplarische DVH und CovP-Plan-Dosisverteilungen

### 8.14.1 CTV

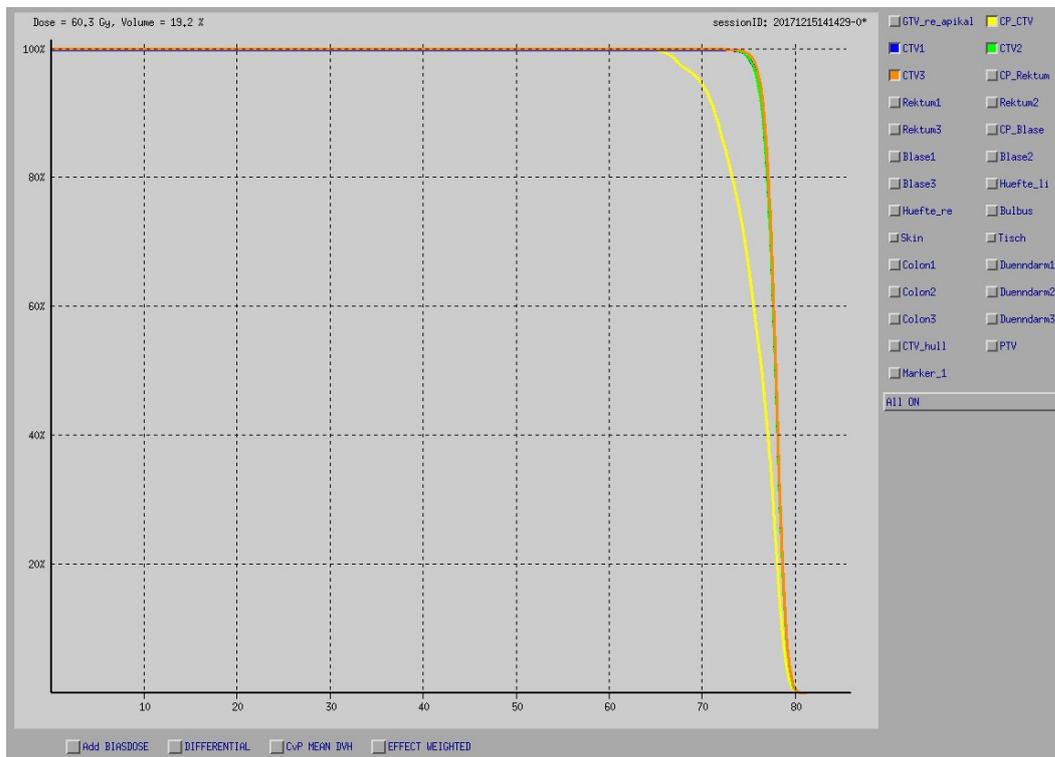


Abb. 60: DVH mit CTV1-3 ohne CovP-Wichtung

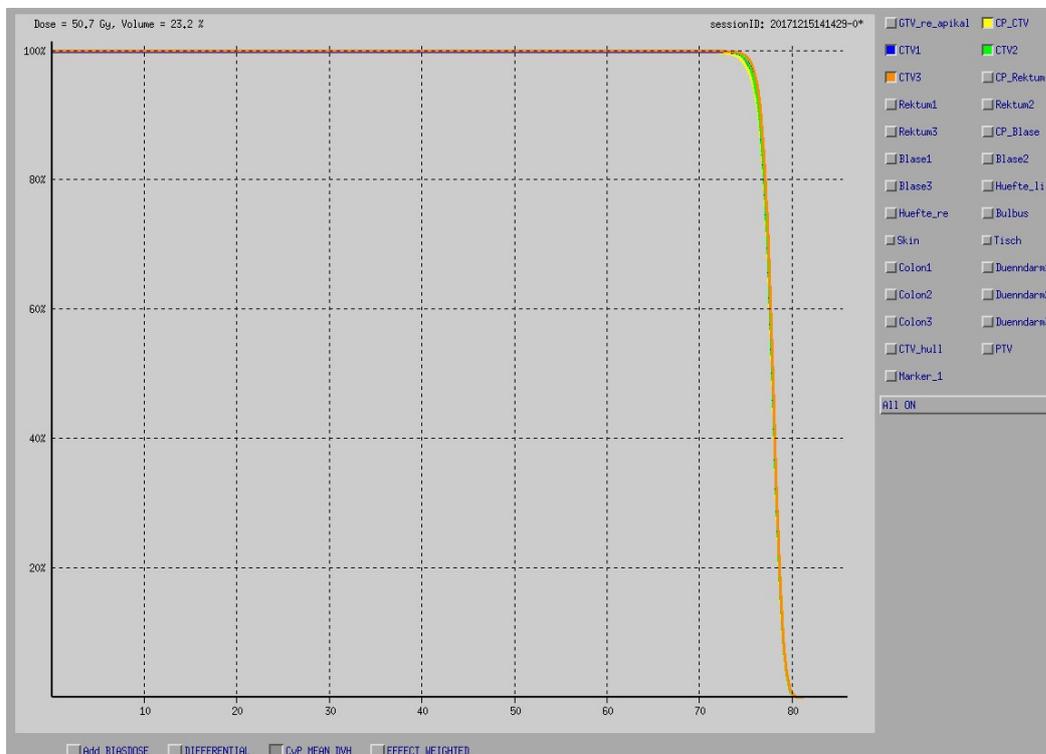


Abb. 61: DVH von CTV1-3 mit gewichteten cpCTV (gelbe Linie)

## 8.14.2 Blase

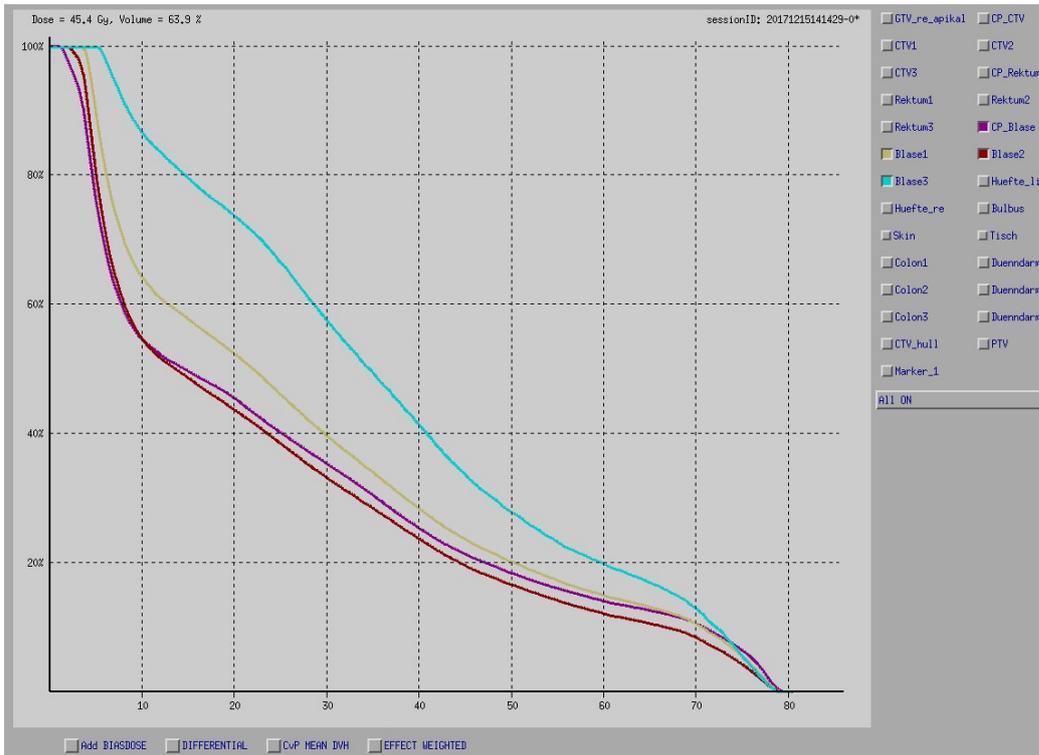


Abb. 62: DVHs von Blase1-3 ohne CovP-Wichtung

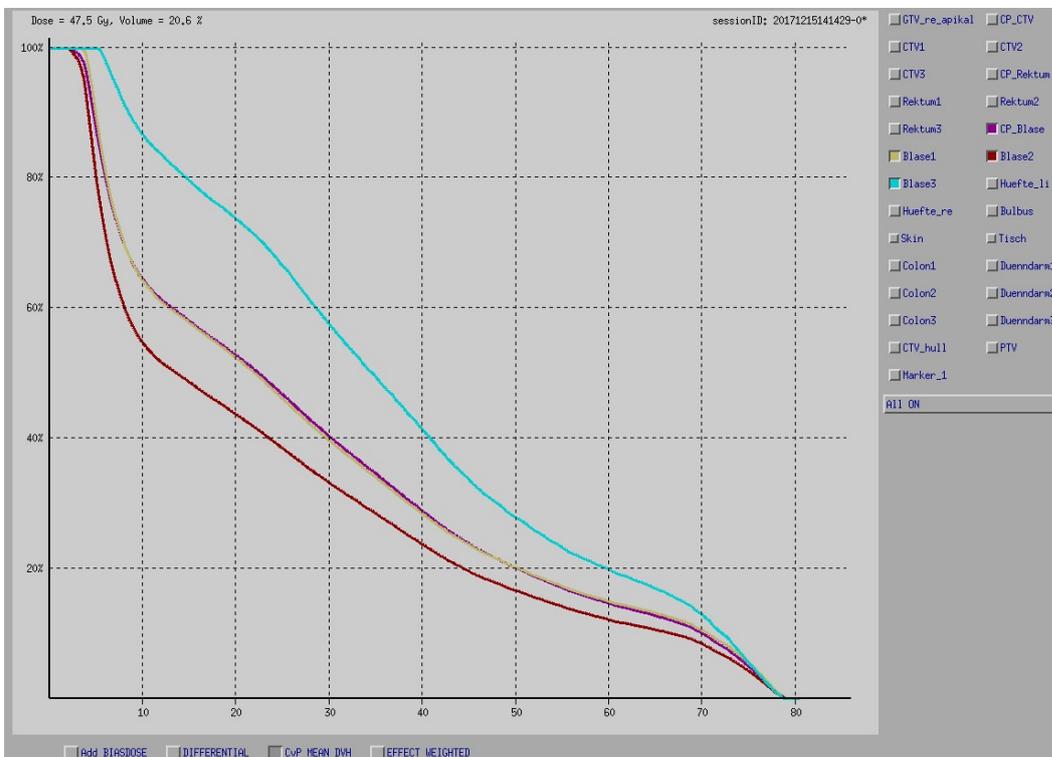


Abb. 63: DVHs von Blase1-3 mit gewichteter cpBlase (lila Linie)

### 8.14.3 Rektum

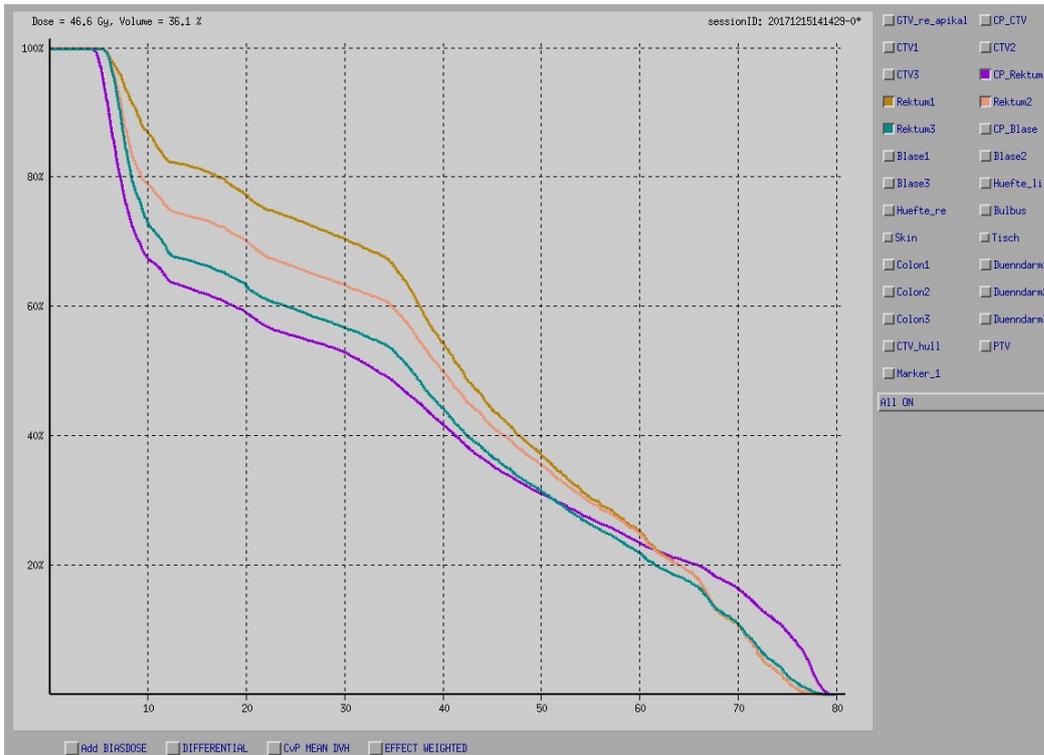


Abb. 64: DVH von Rektum1-3 ohne CovP-Wichtung

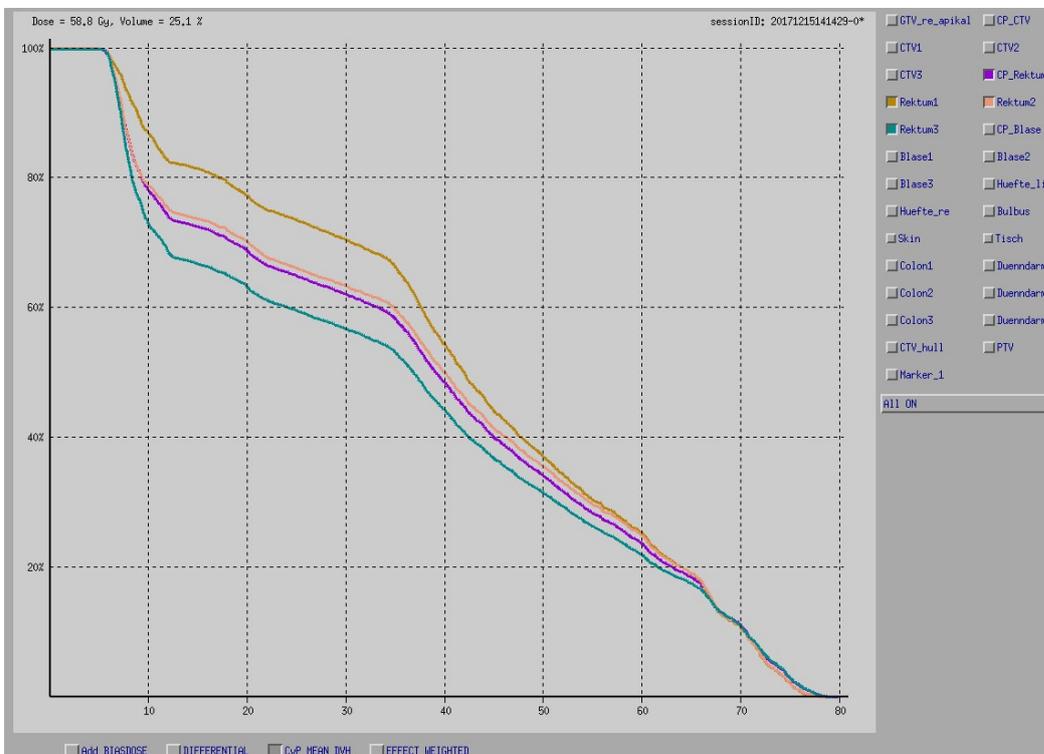


Abb. 65: DVH von Rektum1-3 mit gewichteten cpRektum (lila Linie)

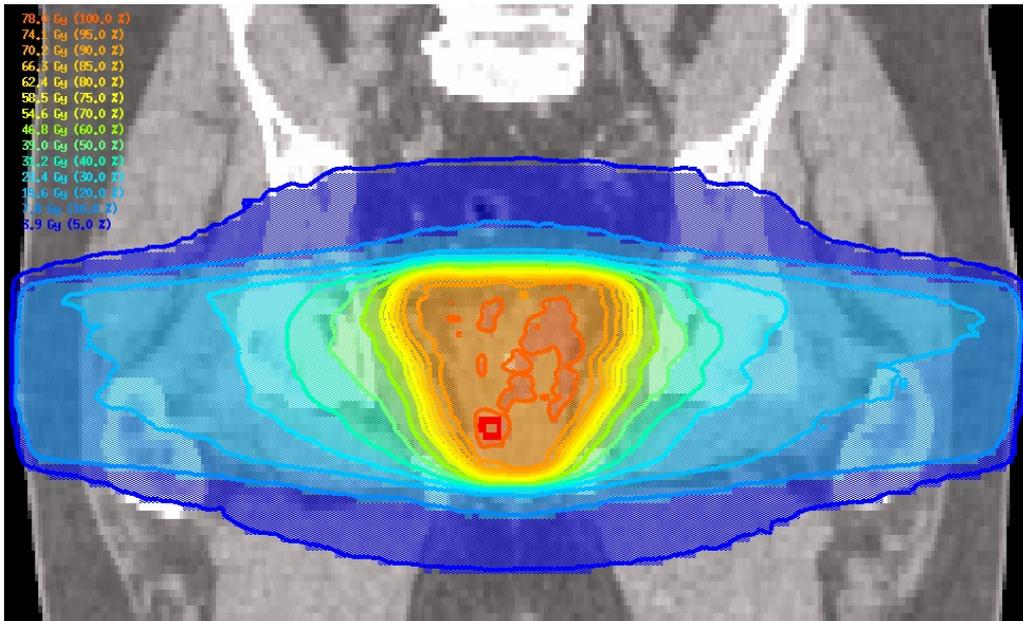


Abb. 66: Bestrahlungsplan mit Dosisverteilung coronar

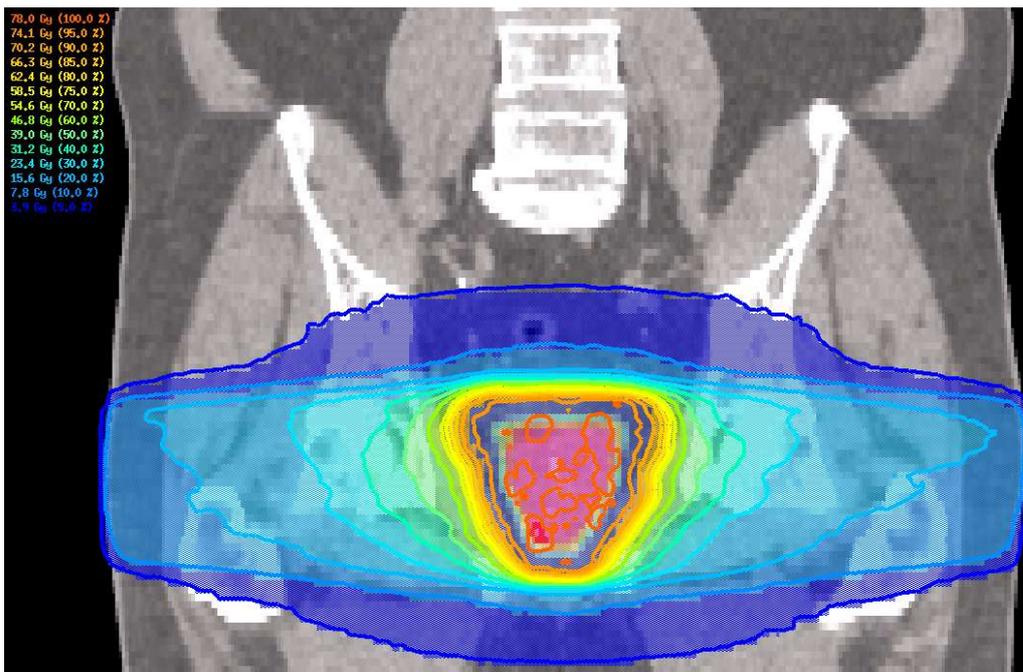


Abb. 67: Bestrahlungsplan mit Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit (zentral: rot, gelb, grün) der 3 CTVs (und des „cpCTV“=CTV 1-3 plus blauem 7 mm Sicherheitsaum) und Dosisverteilung coronar.  
(Abb.67 entspricht Abb.1)

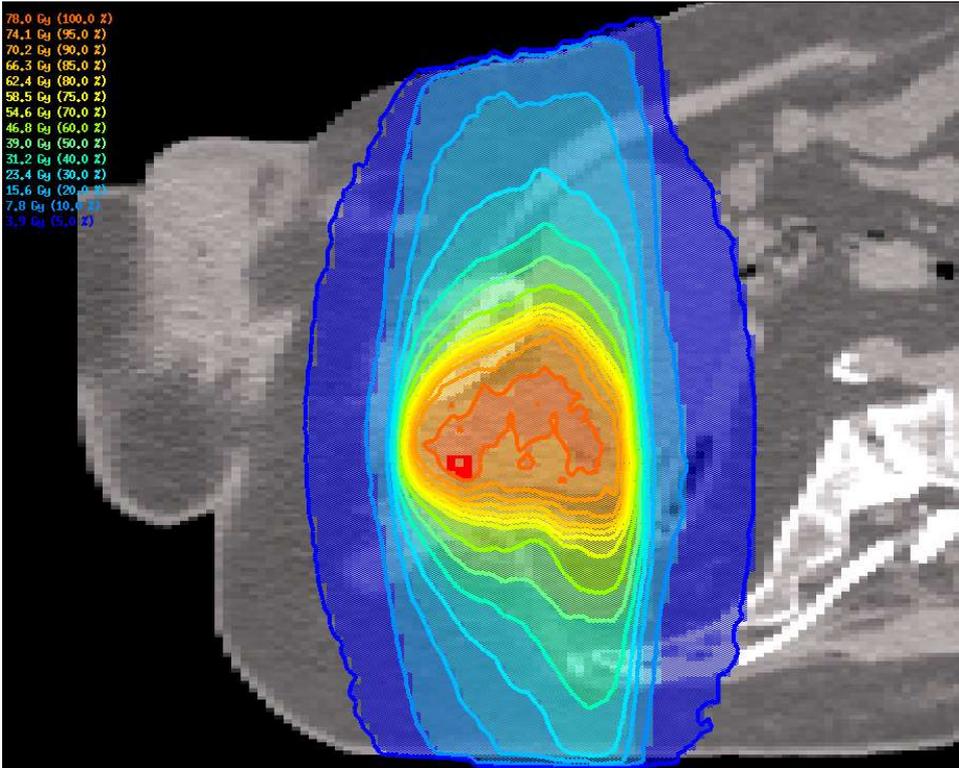


Abb. 68: Bestrahlungsplan mit CTV Isodosen und Dosisverteilung sagittal

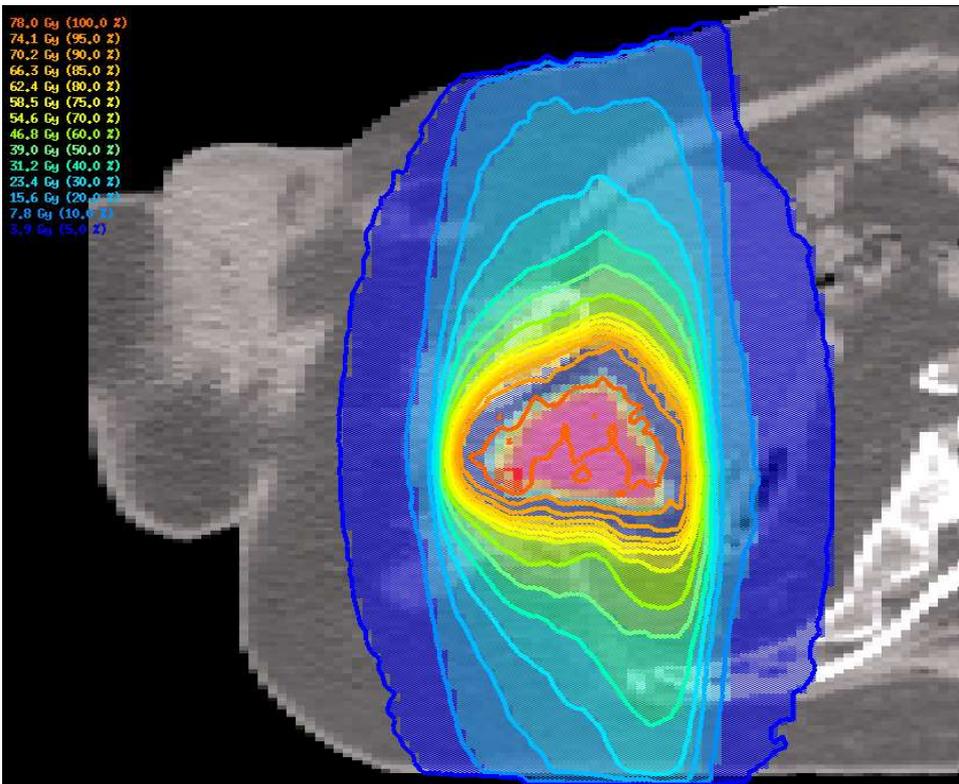


Abb. 69: Bestrahlungsplan mit Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der 3 CTVs und des cpCTVs (=CTV1-3 plus 7mm Saum(blau)) mit Dosisverteilung sagittal

## Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Risikoorgane

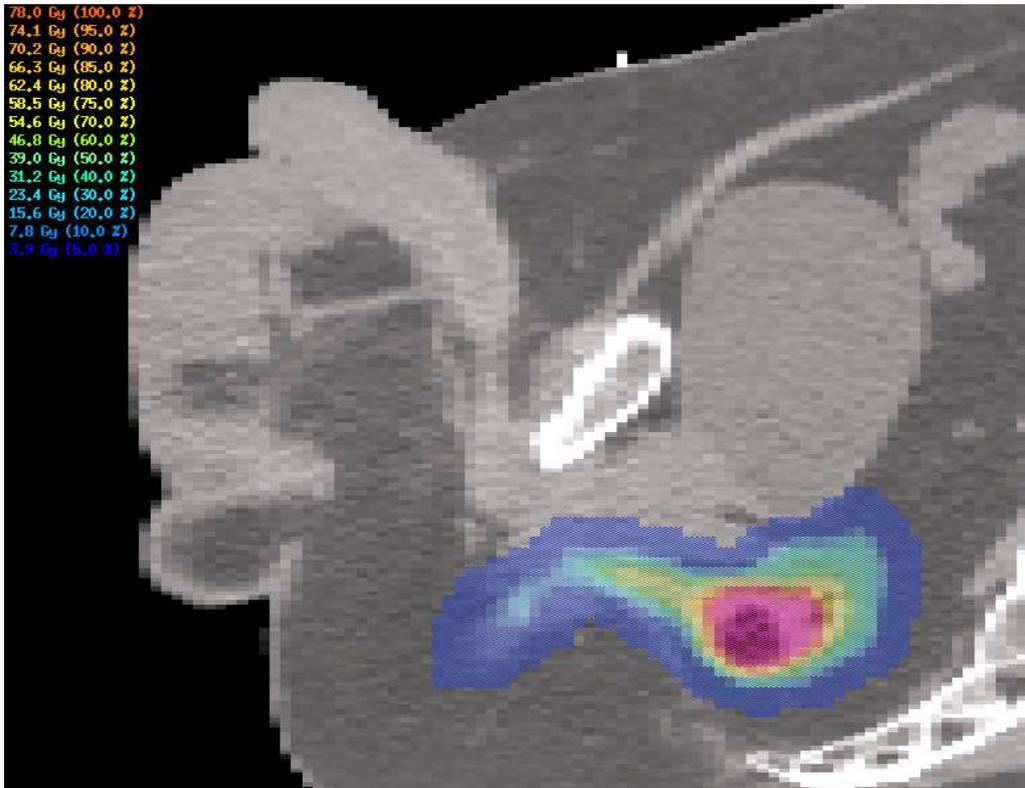


Abb. 70: Aufenthaltswahrscheinlichkeit Rektums

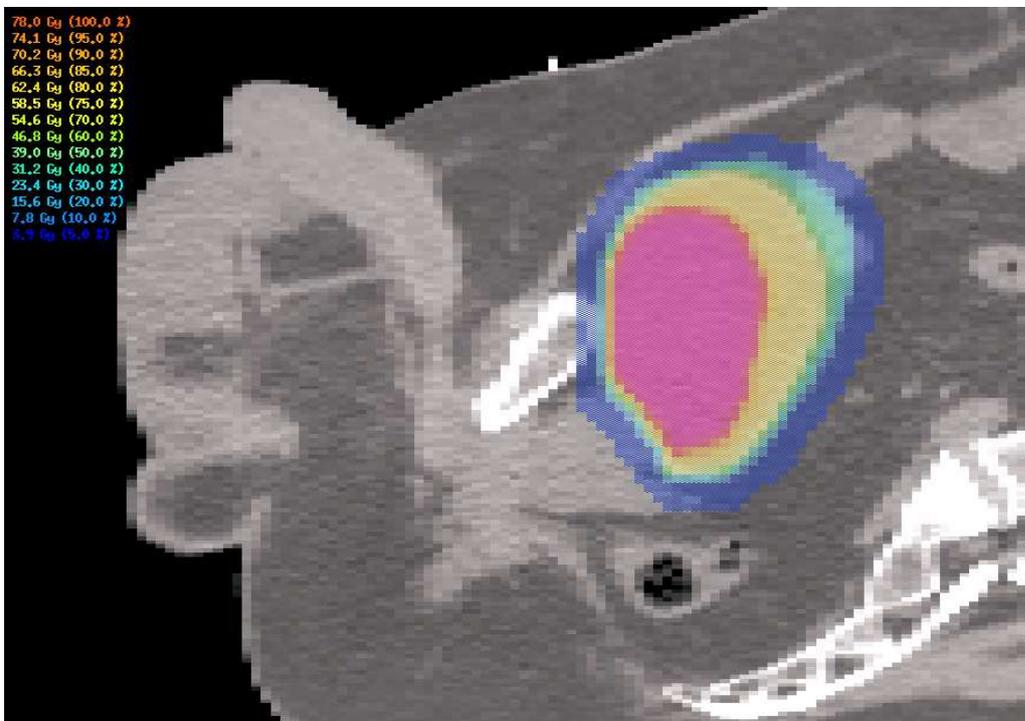


Abb. 71: Aufenthaltswahrscheinlichkeit Blase

**MRT-Bilder von Prostata und benachbarter Strukturen**

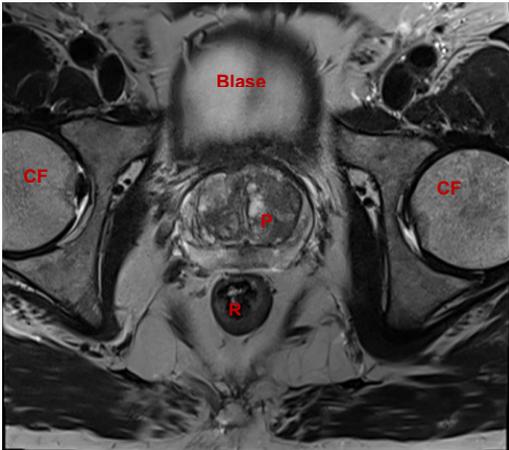


Abb. 72

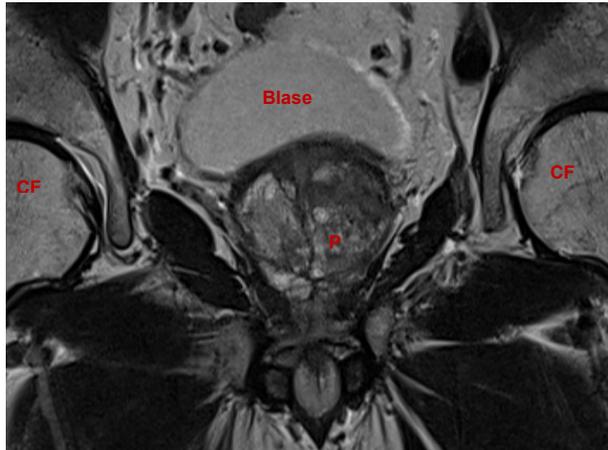


Abb. 73

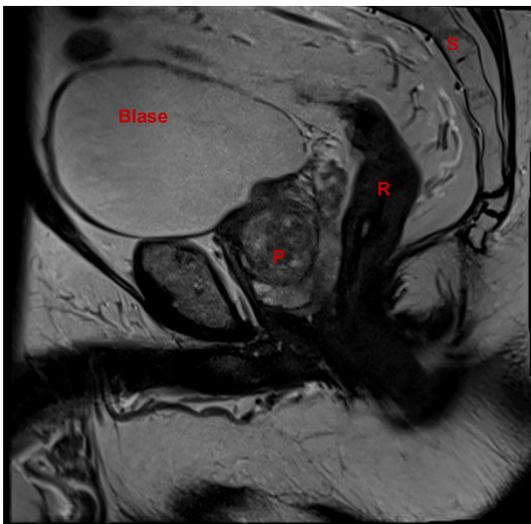


Abb. 74

**Abb. 72- 74: Prostata (P) und benachbarte Strukturen (Blase, R: Rektum, S: Sakrum, CF: Caput femoris)**

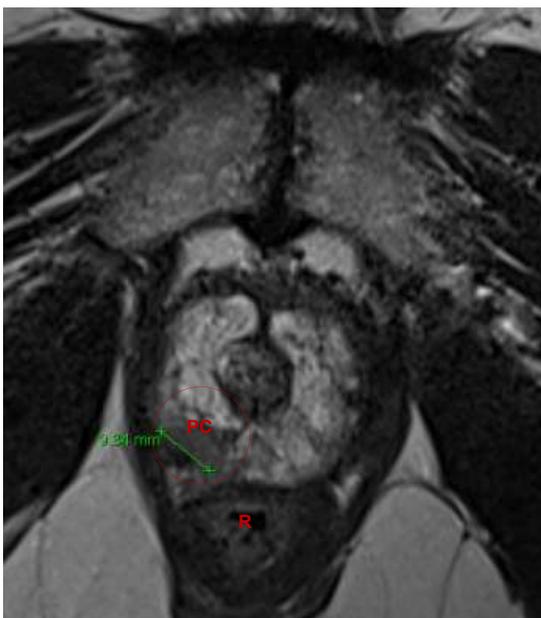


Abb. 75

**Abb. 75: Prostata axial. Apex mit Prostatkarzinom (PC) rechts dorsolateral. Tumor mit Längenangabe (9,34 mm) markiert. (R: Rektum)**

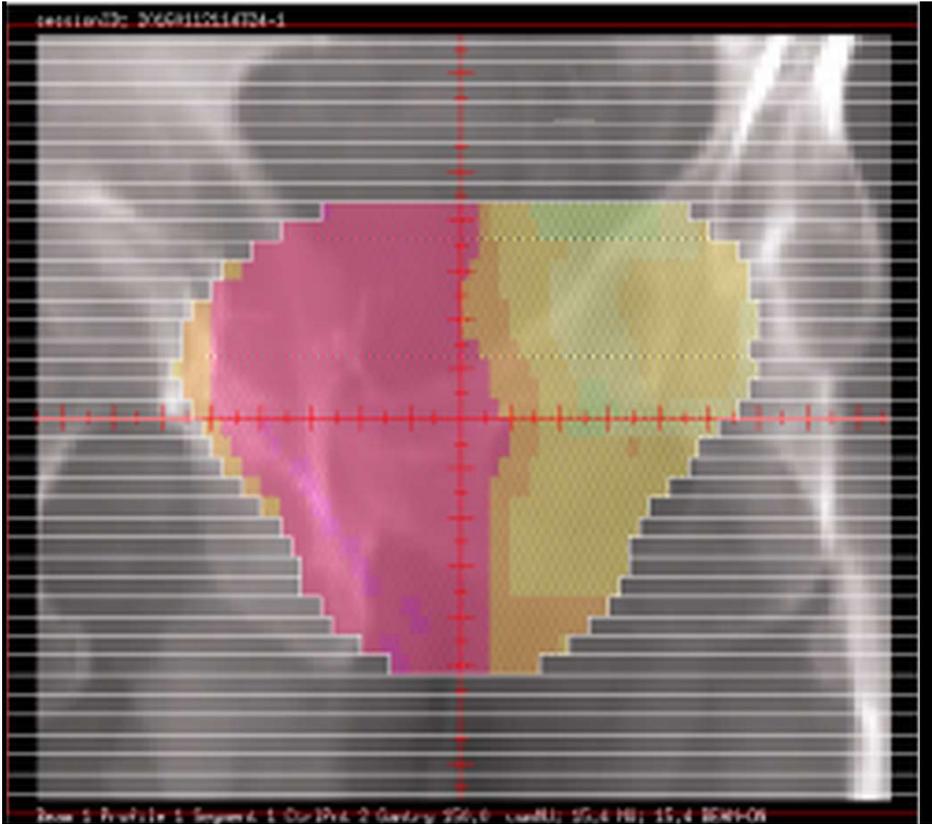


Abb. 76: Kollimatoren-Einstellung bei der Bestrahlung

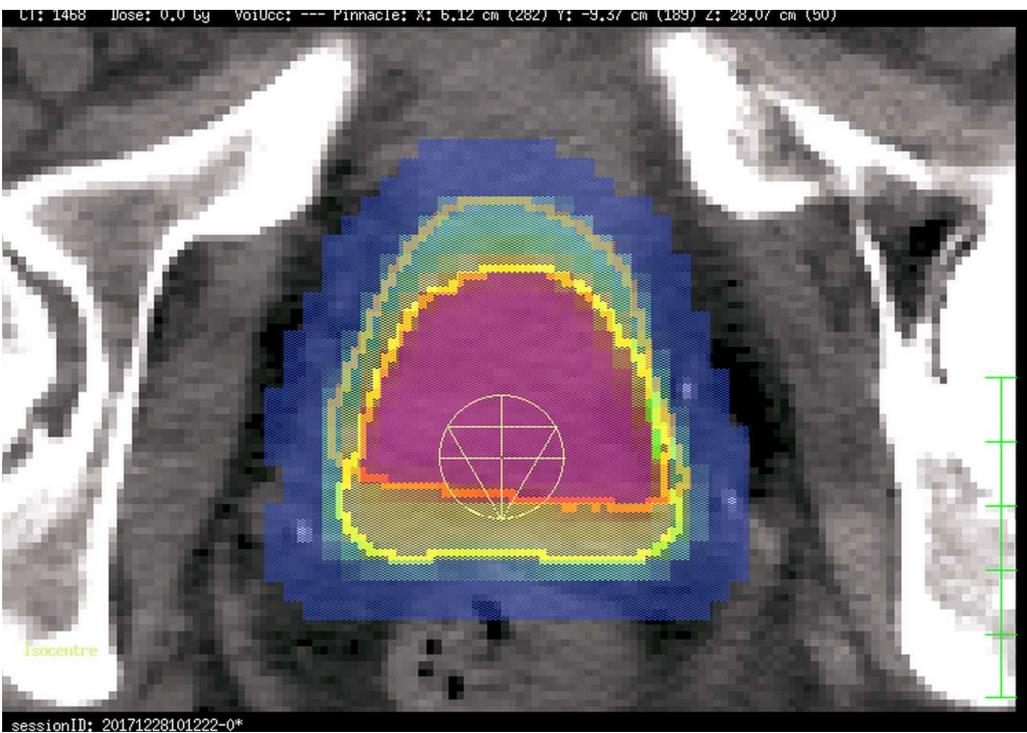


Abb. 77: Aufenthaltswahrscheinlichkeiten des CTV basierend auf 3CTs, mit Saum

## 8.15 Fragebogen



# Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016



Bitte füllen Sie die Kästchen aus bzw. kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an.

### PSA-Werte

Bitte tragen Sie die letzten 4 PSA-Werte ein. Bei PSA > 2 bitte den gesamten PSA-Verlauf mit Datum eintragen.

Datum der Blutabnahme	PSA-Wert	Datum der Blutabnahme	PSA-Wert

### Therapie

Haben Sie eine Hormontherapie bekommen? Ja  Nein

Falls ja, wann wurde sie begonnen (Datum oder Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

Falls ja, bis wann wurde sie gegeben (Datum oder Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

Wird sie weiter fortgesetzt? Ja  Nein

Wurde aufgrund eines PSA-Anstiegs oder wegen eines Erkrankungsrückfalls eine erneute Tumorthherapie nach der Strahlentherapie begonnen?

Ja  Nein

Falls ja, welche Therapie wurde eingeleitet

Operation  Strahlentherapie  Chemotherapie  Hormontherapie

Falls ja, wann wurde sie begonnen (Datum oder Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

Falls ja, bis wann wurde sie gegeben (Datum oder Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

Fanden andere Tumorthapien statt? Falls ja, bitte erläutern:

Wurden bei Ihnen Tumorstreungen (Metastasen) festgestellt?

ja  nein

Festgestellt am

### Patienteneinwilligung:

\_\_\_\_\_  
Datum, Ort

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

### Lebensqualität/Gesundheitszustand

1. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

0  1  2  3  4  5  6  7   
sehr schlecht ausgezeichnet

2. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

0  1  2  3  4  5  6  7   
sehr schlecht ausgezeichnet

### 3. Fragebogen zum Wasserlassen (IPSS = engl.: International Prostate Symptom Score)

Fragebogen zum Wasserlassen	nie	seltener als in 1 von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz geleert war?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen	nie <input type="checkbox"/>	einmal 1 Punkt	zweimal 2 Punkte	dreimal 3 Punkte	viermal 4 Punkte	fünfmal 5 Punkte

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

Bitte füllen Sie die Kästchen aus bzw. kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an.

### Harnkontinenz\*

4. Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- Nie  0
- 1x pro Woche oder seltener  1
- Zwei- bis dreimal pro Woche  2
- Einmal täglich  3
- Mehrmals täglich  4
- Ständig  5

5. Wie hoch ist der Urinverlust?

- Kein Urinverlust  0
- Eine geringe Menge  2
- Eine mittelgroße Menge  4
- Eine große Menge  6

6. Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

- 0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10   
Gar nicht stark

- Keine Inkontinenz 0
- Leichte Inkontinenz bis 1-5
- Mäßige Inkontinenz bis 6-10
- Starke Inkontinenz  $\geq$  11

\* basierend auf Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J; ICIQ Advisory Board. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.icq.net. J Urol 2006.

### Blasenfunktion (RTOG/CTC 4.0)

7. Wie oft müssen Sie Wasserlassen? Bitte Anzahl eintragen:  
RTOG G2: >6/d, RTOG G3 >1x/h

Mal/Tag  
 Mal/Nacht

8. Wie oft mussten Sie vor der Strahlentherapie Wasserlassen? Bitte Anzahl eintragen:  
RTOG0-3/CTC Urinary frequency G0-2

Mal/Tag  
 Mal/Nacht

9. Sind folgende Aktivitäten (Kochen, Hausarbeit, Einkaufen, Telefonieren, Medikamente einnehmen, Geldgeschäfte organisieren) derzeit durch die Häufigkeit des Wasserlassens beeinträchtigt?  
CTC Urinary frequency G2 / Pollakisurie G2

Ja  Nein

10. Besteht bei Ihnen aktuell Harndrang?  
CTC Urgency G1

Ja  Nein

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

11. Sind folgende Aktivitäten (Kochen, Hausarbeit, Einkaufen, Telefonieren, Medikamente einnehmen, Geldgeschäfte organisieren) derzeit durch **Harndrang** beeinträchtigt?  
CTC Urgency G2

Ja  Nein

12. Ist der **Harnstrahl** dünner geworden oder das Wasserlassen derzeit erschwert?  
CTC UObstr. G1

Ja  Nein

Falls ja, haben sie Medikamente erhalten?  
CTC Sub.Obstr. G2

Ja  Nein

13. Wurde wegen schwierigen Wasserlassens (dünner Strahl) oder Verengung / Harnverhalt die Harnröhre aufgedehnt oder ein Blasenkatheter angelegt?  
CTC UObstr. G2

Ja  Nein

14. Sind aufgrund äußerst schwierigen Wasserlassens oder eines Harnverhalts eine Nierenschädigung (Stauungsniere) eingetreten oder eine operative innere Nierenschienung (DJ) oder eine andere Operation erforderlich gewesen?  
CTC UObstr. G3 / CTC Sub.Obstr. G3/G4

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

15. Wurde bei Ihnen oder haben Sie aktuell **Blut im Urin** festgestellt?  
CTC Hematuria/Radiogene Zystitis G1, ggf. RTOG G1-3

Ja  Nein

**Falls Frage 15 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage 20**

16. Musste bei Ihnen aktuell wegen einer Blasenblutung ein Blasenkatheter gelegt oder eine Blasenspülung durchgeführt werden?  
CTC Hematuria/Radiogene Zystitis G2

Ja  Nein

17. Wurden Sie aktuell wegen einer ausgeprägten Blasenblutung in ein Krankenhaus eingewiesen oder wurde mindestens eine der folgenden Maßnahmen (offene Operation, endoskopische Operation, Infusionsbehandlung über die Vene, Blutübertragung wegen Blasenblutung) bei Ihnen durchgeführt?  
CTC Hematuria/Radiogene Zystitis G3

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

18. Welche Beschreibung passt auf Ihre Blasenblutung am besten? Bitte ankreuzen:

RTOG G1	Der Urologe hat Blut im Urin mit einem Test festgestellt.	<input type="checkbox"/>
RTOG G2	Es war sichtbar öfters Blut im Urin.	<input type="checkbox"/>
RTOG G3	Ich habe häufig stark blutigen Urin	<input type="checkbox"/>

19. Sind Ihre **täglichen Basisaktivitäten** (wie sich Waschen, An-/Ausziehen, Essen, Aufstehen, Gehen) durch die **Blasenblutung deutlich** eingeschränkt?

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

CTC Hematuria G3

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

20. Mussten sie aufgrund einer **schwerwiegenden Situation (Fistelbildung)** im Krankenhaus behandelt werden? CTC Entero.Fistel G3, RTOG 4

Ja  Nein

21. Gab es aktuell eine **lebensgefährliche Situation** (Blasendurchbruch, Fistelbildung, schwerste blutige Blasenentzündung), die eine Notfallbehandlung (z.B. Blasenentfernung) erforderlich machte? RTOG G4, CTC Hematuria/Uobstr/Entero.Fistel G4

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

22. Haben Sie Blasenkrämpfe?  
CTC Blasenspasmen G1

Ja  Nein

Falls ja, nehmen Sie Medikamente?  
CTC Blasenspasmen G2

Ja  Nein

Wurden Sie deshalb stationär behandelt?  
CTC Blasenspasmen G3

Ja  Nein

### Darmfunktion (RTOG/CTC 4.0)

23. Wie oft haben Sie aktuell pro Tag Stuhlgang? Bitte Anzahl eintragen:  Mal/Tag

RTOG G1:1-5, G2>5; CTC Diarrhoe (G1: Baseline+3, G2: Baseline+4-6, G3: Baseline+≥7)

24. Wie oft hatten Sie vor der Strahlentherapie Stuhlgang? Bitte Anzahl eintragen:  Mal/Tag  
CTC Diarrhoe (Baseline Festlegung)

25. Hat sich für Sie die Häufigkeit des Stuhlgangs nach der Strahlentherapie verändert? Bitte ankreuzen:  
RTOG/CTC Diarrhoe

seltener Stuhlgang  gleichhäufig Stuhlgang  häufiger Stuhlgang

26. Bemerkten Sie aktuell einen leichten Ausfluss (schleimartig) aus dem Darm und/oder leichte Bauchkrämpfe?  
RTOG 1

Ja  Nein

27. Haben Sie aufgrund von Durchfall aktuell deutliche Schleimabgänge mit dem Stuhlgang bemerkt und/oder deutliche kolikartige (=krampf-/wehenartige) Bauchschmerzen?  
RTOG 2

Ja  Nein

28. Sind Sie aufgrund von Durchfall aktuell im Krankenhaus behandelt worden?  
RTOG 3

Ja  Nein

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

Wurde eine Darminfektion (z.B. Rotaviren...) ausgeschlossen? \_\_\_\_\_

29. Haben Sie aktuell Blut beim Stuhlgang bemerkt?  
RTOG G1, CTC Rectal hemorrhage G1

Ja  Nein

**Falls Frage 29 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage 33**

30. Wie oft tritt Blut im Stuhl auf? Bitte ankreuzen:  
RTOG G1-3

selten  häufig  immer

31. Werden Sie aktuell wegen einer Darmblutung behandelt (Medikamente, Kauterisierung= Verätzen, Veröden durch Elektroschlinge/Medikamente/Ultraschallwellen)?  
CTC Rectal hemorrhage G2

Ja  Nein

32. Sind wegen einer Darmblutung Blutübertragungen (Transfusion) oder operative Eingriffe geplant oder aktuell durchgeführt worden?  
RTOG G3 bei OP, CTC Rectal hemorrhage G3

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

### Proktitis/Obstruktion/ Stuhlkontinenz/ Ulcus

33. Haben Sie aktuell **Stuhldrang oder eine Enddarmreizung**, so dass Sie mehrfach nacheinander auf das WC gehen und nur wenig Stuhl kommt?  
CTC Proctitis G1

Ja  Nein

**Falls Frage 33 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage 38**

34. Falls Sie **Stuhldrang** haben, treten dabei Blut- und/oder Schleimabgänge auf?  
CTC Proctitis G2

Ja  Nein

35. Falls Sie Stuhldrang haben, erhalten Sie derzeit dagegen Medikamente?  
CTC Proctitis G2

Ja  Nein

36. Sind folgende Aktivitäten (Kochen, Hausarbeit, Einkaufen, Telefonieren, Medikamente einnehmen, Geldgeschäfte organisieren) aktuell durch Stuhldrang beeinträchtigt?  
CTC Proctitis G2

Ja  Nein

37. Haben Sie momentan offene Hautstellen im ehemaligen Bestrahlungsfeld?  
CTC Rektales Ulcus G1

Ja  Nein

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

Falls ja, müssen Sie deshalb Medikamente einnehmen?

CTC Rektales Ulcus G2

Ja  Nein

Falls ja, war ein operativer Eingriff erforderlich?

CTC Rektales Ulcus G3

Ja  Nein

38. Haben Sie aktuell spontanen unwillkürlichen **Stuhlabgang (=Inkontinenz)**?

CTC Proctitis G3, CTC FI G0/1-

Ja  Nein

**Falls Frage 38 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage 42**

39. Brauchen Sie **gelegentlich Vorlagen** wegen unwillkürlichem Stuhlverlust?

CTC FI G1

Ja  Nein

40. Brauchen Sie **täglich Vorlagen** wegen unwillkürlichem Stuhlverlust?

CTC FI G2

Ja  Nein

41. Wurde wegen häufigen Stuhlverlusts eine Operation durchgeführt oder erwogen bzw. geplant?

CTC FI G3

Ja  Nein

42. Musste aktuell ein Darmverschluss oder eine Darmblutung bei Ihnen **operiert** werden?

RTOG G3

Ja  Nein

43. Sind Ihre täglichen Basisaktivitäten, das heißt das Waschen, An-/Ausziehen, Essen, Aufstehen, Gehen durch **Veränderungen des Stuhlgangs** deutlich eingeschränkt?

CTC Diarrhea/Proctitis G3

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

44. Gab es aktuell eine **lebensgefährliche Situation** (z.B. Darmdurchbruch, Perforation/Fistel, Ulcus), die eine **Notfallbehandlung/Notoperation** erforderlich machte?

RTOG 4, CTC Diarrhea/Proctitis/Rectal haemorrhage/Ulcus alle G4

Ja  Nein

Falls ja, bitte genau erläutern: \_\_\_\_\_

## Patientenfragebogen Prostatakarzinom

V.2.0 vom 16.11.2016

### Erektion (nach IIEF-5 SCORE)

45) War bei Ihnen **bereits vor der Strahlentherapie die Potenz** z.B. durch Medikamente, Alter oder andere Faktoren **deutlich eingeschränkt oder erloschen**?

Ja  Nein

46) Haben Sie **einen/ eine Sexualpartner/in**?

Ja  Nein

**Falls die Potenz vor der Strahlentherapie deutlich eingeschränkt/erloschen war (Frage 45 Antwort Ja) oder Sie aktuell keinen/ keine Sexualpartner/in haben (Frage 46 Antwort Nein), brauchen Sie die folgenden Fragen zur Erektion nicht beantworten und können den Bogen abgeben.**

Für jede Frage sind mehrere Antworten vorgegeben, aus denen Sie bitte diejenige auswählen, die auf Sie am ehesten zutrifft. Bitte geben Sie bei jeder Frage jeweils nur eine Antwort.

**47. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?**

Sehr gering oder nicht vorhanden	1	Niedrig	2	Mittelmäßig	3	Groß	4	Sehr groß	5
----------------------------------	---	---------	---	-------------	---	------	---	-----------	---

**48. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration?**

Keine sexuelle Stimulation	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5
----------------------------	---	-------------------	---	---	---	-------------------------------------	---	--	---	-----------------------	---

**49. Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?**

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5
------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	-------------------------------------	---	--	---	-----------------------	---

**50. Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?**

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Äußerst schwierig	1	Sehr schwierig	2	Schwierig	3	Ein bisschen schwierig	4	Nicht schwierig	5
------------------------------------	---	-------------------	---	----------------	---	-----------	---	------------------------	---	-----------------	---

**51. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?**

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5
------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	-------------------------------------	---	--	---	-----------------------	---

Fragen	Nebenwirkung	Definitionen (CTC Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010), RTOG (www.nw-suppo.de))					Ergebnis	Nebenwirkung
1	LQ (0-7)							LQ (0-7)
2	Gesundheit (0-7)							Gesundheit (0-7)
<b>Fragen</b>	<b>Blasentoxizität</b>	G0	G1	G2	G3	G4	G5	
3	IPSS	0-7 Punkte = keine bis leichte Symptomatik; 8-19 Punkte mittlere Symptomatik; 20-35 Punkte schwere Symptomatik						
4-6	Inkontinenz ICIQ-Score	0 Punkte	1-5 Punkte	6-10 Punkte	>10 Punkte	-	-	Inkontinenz ICIQ-Score
7-8	CTC (Miktions) frequenz	Baseline	Miktion in kurzen Intervallen	Wie G1 aber zusätzlich Medikation erforderlich oder Activities of Daily Living (ADL) wie Essenkochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc. eingeschränkt				CTC 4.0 Urinary frequency
7,8,15, 18,20,21	RTOG Blase spät	normal (Baseline)	geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; (Hamdrang gering verstärkt); Mikrohamaturie	mäßig verstärkter Hamdrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; (Polyurie: > 6 mal/Tag oder < 1 mal pro Stunde)	massiver Hamdrang (> 1 mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 100 cm <sup>3</sup>	Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur; stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm <sup>3</sup> ; schwere hämorrhagische Zystitis; (Zystektomie nötig)	toxizitäts-bezogene Mortalität	RTOG Blase spät
10,11	CTC Hamdrang	Baseline	plötzlicher Hamdrang	Wie G1 aber zusätzlich Medikation erforderlich oder <b>instrumental Activities of Daily Living (ADL)</b> wie Essenkochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc. eingeschränkt				CTC 4.0 Urinary urgency
12-14, 21	CTC Harnverhalt	Keiner	asymptomatisch, nur Beobachtung	symptomatisch aber ohne Hydronephrose, Sepsos, renale Dysfunktion, Urethrale Dilatation oder Hamableitung (Blasenkatheeter)	symptomatisch und Hydronephrose, Sepsos, renale Dysfunktion, Urethrale Dilatation oder Hamableitung (Blasenkatheeter), elektive radiologische/endoskopische/operative Intervention notwendig	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff (OP/Radiologische Intervention)	toxizitäts-bezogene Mortalität	CTC 4.0 Urinary Obstruction
15-17,19, 21	CTC Blasenblutung	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar, keine Intervention	Symptomatisch, Blasenkatheeter oder Irrigation indiziert, instrumental ADL (s.o.) eingeschränkt	Grosse Makrohämaturie, Transfusion, i.v. Medikation, Hospitalisation, elektiver endoskopischer eingriff, radiologische oder operative Interventionen. <b>Self care ADL (sich Waschen etc.)</b> beeinträchtigt	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff (OP/Radiologische Intervention)	toxizitäts-bezogene Mortalität	CTC 4.0 Hematuria
22	CTC-Blasenspasmen	Keine	Blasenspasmen, keine Intervention	Wie G1 aber zusätzlich Medikation erforderlich oder(ADL) eingeschränkt	stationäre Behandlung			CTC 4.0 bladder spasm
<b>Fragen</b>	<b>Darmtoxizität</b>	G0	G1	G2	G3	G4	G5	
23-25, 43,44	CTC Diarrhoe	Baseline	Stuhlfrequenzerhöhung um bis zu 3 Stühle/d über Baseline	Stuhlfrequenzerhöhung um 4-6 Stühle/d über Baseline	Stühle/d über Baseline, Hospitalisation, eingeschränkte Basisaktivitäten (sich Waschen...)	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff indiziert	toxizitäts-bezogene Mortalität	CTC 4.0 Diarrhea
23-30,32 42,44	RTOG Rektum spät	normal (Baseline)	gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe; Stuhl < 5 mal pro Tag; geringer Schleim- oder Blutabgang	deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe; Stuhl > 5 mal pro Tag; viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang	massiv vermehrte (wässrige) Stühle, operationsbedürftige Darmobstruktion, (Ileus) oder Blutung	Nekrose, Perforation, Fistel; (sonstige lebensbedrohliche Darmkomplikationen)	toxizitäts-bezogene Mortalität	RTOG Rektum
29,31,32, 44	CTC Rektale Blutung	Keine	Mild, keine Intervention indiziert	Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung	Transfusion, radiologischer/endoskopischer Eingriff oder elektive OP	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff indiziert	toxizitäts-bezogene Mortalität	CTC 4.0 Rectal hemorrhage
33-36, 38, 43,44	CTC Proktitis (Achtung Schleim- oder Blutabgang allein ohne Stuhl-drang ist keine Proktitis)	Keine	Stuhl-drang, keine Intervention	Stuhl-drang (mit Blut/Schleimabgang), Medikamente indiziert, instrumental Activities of Daily Living (ADL) wie Essenkochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc. eingeschränkt	ernste Symptome, fäkaler Drang mit Inkontinenz, Self care ADL (sich Waschen etc.) beeinträchtigt	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff indiziert	toxizitäts-bezogene Mortalität	CTC 4.0 Proctitis
37, 44	CTC Rektales Ulkus	Keine	Rektales Ulkus, keine Intervention	Medikamentöse Intervention	Operation	Lebensgefährlich, Notfall-eingriff indiziert		
39-41	CTC Stuhl-inkontinenz	Keine	Stuhlinkontinenz, gelegentlich Pads benötigt	täglich Pads benötigt	Ernste Symptome, operative Intervention indiziert			CTC 4.0 Fecal incontinence
<b>Fragen</b>	<b>Potenz</b>							
45	Vorbestehende Potenz-einschränkung (1=Ja, 0=Nein)							Präther. Impotenz
46	Kein Partner (1=Ja, 0=Nein)							Kein Partner
47-51	IIEF-5-Score (18-25 Punkte, Potenz erhalten)							IIEF-5-Score

Ergebnis der Behandlung:		Ergebnis
Biochemisches Rezidiv (Ja=1, 0=Nein)		
nach ASTRO (3konsekutive Anstiege, Backdating zwischen Nadir und 1. Anstieg)		Falls Ja, Datum:
nach Phönix (Nadir + 2ng/ml)		Falls Ja, Datum:
Lokalrezidiv	T_	Falls Ja, Datum:
Lymphknotenrezidiv pelvN1		Falls Ja, Datum:
Nichtregionale Lymphknotenmetastasen	M1a	Falls Ja, Datum:
Knochenmetastasen	M1b	Falls Ja, Datum:
Andere Metastasen	M1c	Falls Ja, Datum:

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Bestrahlungsplan mit Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Zielvolumina .....	16
Abb. 2: Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Schätzung.....	26
Abb. 3: Prostatakarzinomspezifisches Überleben nach der Kaplan-Meier-Schätzung .....	27
Abb. 4: Prostatakrebspezifisches metastasenfreie Überleben nach der Kaplan-Meier-Schätzung .....	28
Abb. 5: Biochemische Kontrolle nach der Kaplan-Meier-Schätzung.....	29
Abb. 6: RTOG Blasen-Akuttoxizität.....	31
Abb. 7: CTC Blaseninkontinenz-Akuttoxizität.....	32
Abb. 8: RTOG Rektum-Akuttoxizität .....	33
Abb. 9: RTOG Erythem-Akuttoxizität .....	34
Abb. 10: ECOG-Status während der Strahlentherapie .....	35
Abb. 11: RTOG Blasen-Spättoxizität.....	36
Abb. 12: CTC Blaseninkontinenz-Spättoxizität .....	36
Abb. 13: CTC Miktionsfrequenz-Spättoxizität .....	37
Abb. 14: CTC Harndrang-Spättoxizität.....	38
Abb. 15: CTC Harnverhalt-Spättoxizität .....	38
Abb. 16: CTC Diarrhoe-Spättoxizität.....	39
Abb. 17: CTC Proktitis-Spättoxizität.....	40
Abb. 18: CTC Rektale Blutung-Spättoxizität .....	40
Abb. 19: CTC Stuhlinkontinenz-Spättoxizität .....	41
Abb. 20: CTC Rektale Schmerzen-Spättoxizität .....	42
Abb. 21: RTOG Darm-Spättoxizität .....	42
Abb. 22: CTC Potenz-Spättoxizität.....	43
Abb. 23: ECOG-Status im Zeitverlauf .....	44
Abb. 24: DVH-Vergleich des Zielvolumenmittelwertes.....	46
Abb. 25: DVH-Vergleich des Zielvolumenmittelwertes des CovP-Plans und der einzelnen PTV-DVHs des jeweiligen Studienplans .....	46
Abb. 26: Hybrid-DVH-Vergleich der Blasenmittelwerte beim CovP-Plan und Studienplan. ....	47
Abb. 27: DVH-Vergleich der Blasenmittelwerte des CovP-Plans und der einzelnen Blasen-DVHs des jeweiligen Studienplans .....	48
Abb. 28: Hybrid-DVH-Vergleich der Rektummittelwerte beim CovP-Plan und Studienplan. ....	49
Abb. 29: DVH-Vergleich der Rektummittelwerte des CovP-Plans und der einzelnen Rektum-DVHs des jeweiligen Studienplans.....	49
Abb. 30-37: DVHs pro Tox.grad für RTOG Blase und RTOG Rektum akut .....	51
Abb. 38-44: DVHs pro Tox.grad für RTOG Blase spät u. CTC Miktionsfrequenz	53
Abb. 45-52: DVHs pro Tox.grad für RTOG Rektum spät und CTC Proktitis .....	55
Abb. 53: ANOVA mit den DVH-Daten und der Akuttoxizitäts-Grade von Rektum und Blase .....	97

Abb. 54-56: Blase: Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Punkte im realen Plan (CovP) - und dem study-Plan der jeweiligen 3 Tage.....	98
Abb. 57-59: Rektum: Gegenüberstellung der Mittelwerte der DVH-Punkte im realen Plan (CovP) - und dem study-Plan der jeweiligen 3 Tage.....	99
Abb. 60-65: Exemplarische DVH und CovP-Plan-Dosisverteilungen.....	105
Abb. 66-69: Bestrahlungsplan mit Darstellung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der 3 CTVs und des cpCTVs mit Dosisverteilung .....	108
Abb. 70-71: Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Risikoorgane .....	110
Abb. 72-75: MRT-Bilder von Prostata und benachbarter Strukturen.....	111
Abb. 76: Kollimatoren-Einstellung bei der Bestrahlung .....	112
Abb. 77: Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der CTV basierend auf 3CTs, mit Saum.....	112

## 10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: D'Amico-Klassifikation mit radioonkologischen Therapiealgorithmen	11
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der CovP-Studie .....	14
Tab. 3: TNM-Klassifikation der Adenokarzinome der Prostata .....	17
Tab. 4: Nebenwirkungsparameter mit Graduierung .....	19
Tab. 5: Umrechnung des Karnofsky-Index auf einen ECOG-Status.....	21
Tab. 6: Charakteristika des Patientenkollektivs .....	24
Tab. 7: Übersicht der eigenen Daten und ausgewählter Vergleichspublikationen zur Rezidivfreiheit nach Dosisescalationen .....	61
Tab. 8: Übersicht der eigenen Daten und ausgewählter Vergleichspublikationen zum metastasenfrem Überleben nach Dosisescalationen .....	62
Tab. 9: Vergleich der Ergebnisse zur Blasen-Akuttoxizität .....	63
Tab. 10: Vergleich der Ergebnisse zur Rektum-Akuttoxizität.....	64
Tab. 11: Vergleich der Ergebnisse zur Blasen-Spättoxizität.....	68
Tab. 12: Vergleich der Ergebnisse zur Rektum-Spättoxizität .....	70
Tab. 13: Konvertierung von IIEF-Punkten in CTC-Grade .....	87
Tab. 14-18: Prozentuelles Auftreten der Akuttox. nach Tox.graden eingeteilt.	91
Tab. 19-32: Prozentuelles Auftreten der Spättox. nach Tox.graden eingeteilt	92
Tab. 33: DVH: p-Werte bei ANOVA .....	97
Tab. 34: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten des CTV/PTV..	100
Tab. 35: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten der Blase .....	101
Tab. 36: Übersichtstabelle mit den genauen DVH-Punkten des Rektum .....	102
Tab. 37-42: DVHs in Korrelation mit der Toxizität.....	103

## 11 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut HudGdeKiDeVH. Krebs in Deutschland für die Jahre 2013/2014. 2017;11. Ausgabe:92-5.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85.
3. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003;97(8):1894-903.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003;91(9):789-94.
5. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 2):987-92.
6. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and Socioeconomic Factors in Relation to Prostate Cancer Mortality: a Cross-National Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(21):1637-47.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie: Thieme Georg Verlag; 2015.
8. Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK, Dangl S. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie: Elsevier Health Sciences Germany; 2008.
9. Sökeland J, Rübber H, Rübber I, Schenck M, Sperling H. Taschenlehrbuch Urologie: Georg Thieme Verlag; 2007.
10. S3-Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; 2016 [
11. Mostofi FK, Davis CJ, Jr., Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1992;70(1 Suppl):235-53.
12. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.
13. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
14. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS.* 2016;124(6):433-5.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam

radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.

16. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425-37.

17. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.

18. AC Müller TH. Stellenwert der Fraktionierung, Strahlenart und Wahl der Zielvolumenkonzepte bei der perkutanen Radiotherapie. *Der Onkologe*. 2015;21:815–824(Springer-Verlag Berlin Heidelberg).

19. Bamberg M MM, Sack H *Radioonkologie*. W Zuckschwerdt, München. 2003.

20. Sack H TN. *Bestrahlungsplanung*. Thieme, Stuttgart New York. 1993.

21. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006;79(3):259-69.

22. Ten Haken RK, Lawrence TS. The clinical application of intensity-modulated radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(4):224-31.

23. Alber M., D. T, U. G, C. B. Kapitel: "Fluenzmodulierte Strahlentherapie (IMRT)". In: *Radioonkologie: Grundlagen und Klinik*, Band 1. München, Wien, New York: In: Bamberg M., M.Molls, H.Sack (Hrsg.). Verlag: Zuckschwerdt 2009.

24. Buhleier Th., Zierhut D. Prostatakarzinom. In: *Strahlentherapie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg: Wannemacher, M., Wenz, F., Debus, J.; 2013.

25. Baum C, Alber M, Birkner M, Nusslin F. Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities. *Radiother Oncol*. 2006;78(1):27-35.

26. Baum C, Birkner M, Alber M, Paulsen F, Nusslin F. Dosimetric consequences of the application of off-line setup error correction protocols and a hull-volume definition strategy for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005;76(1):35-42.

27. Wegener D, B. Berger , Z. Outaggarts, D. Zips, F. Paulsen, M. Bleif, et al. Probabilistic Planning Concept instead of Target Volume Margins – Prospective Evaluation of Dose-Escalated IMRT of Prostate Cancer. DKK (Deutscher Krebs Kongress) 33 – Abstract Submission. 2018.

28. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: Wiley; 2017.

29. Buhleier T, Zierhut, D. Prostatakarzinom. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 723-44.

30. NCCN guidelines-Prostate cancer version 2.2017 [Internet]. 2017.

31. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [Internet]. National Cancer Institute. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. 2009.

32. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.

33. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: [www.icicq.net](http://www.icicq.net). *The Journal of Urology*. 2006;175(3):1063-6.

34. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):322-30.
35. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11(6):319-26.
36. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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):965-74.
37. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. MacLeod C, editor: Columbia Univ Press; 1949.
38. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-56.
39. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1405-18.
40. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. 2007;8(6):475-87.
41. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(1):3-12.
42. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1056-65.
43. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6.
44. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):464-73.
45. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, 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):1133-9.
46. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.

47. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Potter R. Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy: single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. *Strahlenther Onkol*. 2009;185(7):438-45.

48. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol*. 2010;96(1):13-8.

49. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, 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):67-74.

50. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(23):3904-11.

51. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate - A randomized controlled trial. *Jama-J Am Med Assoc*. 2005;294(10):1233-9.

52. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1884-90.

53. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):274-83.

54. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061-9.

55. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):464-74.

56. Dolezel M, Odrzka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J, et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(4):338-46.

57. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-105.

58. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):635-42.

59. Kalbasi A, Li J, Berman AT, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncology*. 2015;1(7):897-906.
60. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103-6.
61. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5):295-300.
62. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
63. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.
64. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*. 2006;176(2):544-7.
65. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-18.
66. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J, ESTRO PgotG. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(2):213-28.
67. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1028-33.
68. Siegmund-Schultze N. Radiotherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms: Bildgeführte IMRT hilft, Langzeitschäden zu vermeiden. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(13):636-.
69. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):223-31.
70. Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1260-8.
71. Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(1):217-23.
72. Teh BS, Amosson CM, Mai WY, McGary J, Grant WH, 3rd, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) in the management of prostate cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(6):913-24.

73. Shu HK, Lee TT, Vigneau E, Xia P, Pickett B, Phillips TL, et al. Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2001;57(1):102-7.
74. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;55(3):241-9.
75. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1111-6.
76. Brabbins D, Martinez A, Yan D, Lockman D, Wallace M, Gustafson G, et al. A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(2):400-8.
77. Geinitz H, Roach M, van As N. *Radiotherapy in Prostate Cancer: Innovative Techniques and Current Controversies*, p. 78-79: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
78. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs G, Verbaeys A, Oosterlinck W, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):777-87.
79. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues*. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010;76(3, Supplement):S3-S9.
80. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010;76(3, Supplement):S10-S9.
81. Schulze D, Liang J, Yan D, Zhang T. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol*. 2009;90(3):367-76.
82. Gill S, Pham D, Dang K, Bressel M, Kron T, Siva S, et al. Plan of the day selection for online image-guided adaptive post-prostatectomy radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):165-70.
83. McPartlin AJ, Li XA, Kershaw LE, Heide U, Kerkmeijer L, Lawton C, et al. MRI-guided prostate adaptive radiotherapy – A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;119(3):371-80.
84. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*. 1997;24(1):103-10.
85. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(5):1314-21.
86. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2004;71(1):43-53.

87. Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT, 3rd. Dose-volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2002;64(2):209-14.
88. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Menegotti L, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):953-62.
89. De Meerleer GO, Villeirs GM, Vakaet L, Delrue LJ, De Neve WJ. The incidence of inclusion of the sigmoid colon and small bowel in the planning target volume in radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(9):573-81.
90. Nakamura N, Shikama N, Takahashi O, Ito M, Hashimoto M, Uematsu M, et al. Variability in bladder volumes of full bladders in definitive radiotherapy for cases of localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2010;186(11):637-42.
91. Zhu J, Simon A, Haignon P, Lafond C, Acosta O, Shu H, et al. The benefit of using bladder sub-volume equivalent uniform dose constraints in prostate intensity-modulated radiotherapy planning. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7537-44.
92. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects of the Urinary Bladder. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010;76(3, Supplement):S116-S22.
93. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.
94. Burnet NG, Wurm R, Nyman J, Peacock J. Normal tissue radiosensitivity — How important is it? 1996. 25-34 p.
95. Maeda J, Froning CE, Brents CA, Rose BJ, Thamm DH, Kato TA. Intrinsic Radiosensitivity and Cellular Characterization of 27 Canine Cancer Cell Lines. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156689.
96. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*. 2012;70(suppl\_1):S38-S44.
97. S3-Leitlinienprogramm K. Leitlinienprogramm Onkologie Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Konsultationsfassung, 2017, AWMF Registernummer: 043/022OL <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; 2017 [
98. Tøndel H, Lund J-Å, Lydersen S, Wanderås AD, Aksnessæther B, Jensen CA, et al. Radiotherapy for prostate cancer – Does daily image guidance with tighter margins improve patient reported outcomes compared to weekly orthogonal verified irradiation? Results from a randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2018.
99. Böhmer D, Wirth M, Miller K, Budach V, Heidenreich A, Wiegel T. Radiotherapy and Hormone Treatment in Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(14):235-41.
100. Ballhausen H, Li M, Hegemann NS, Ganswindt U, Belka C. Intra-fraction motion of the prostate is a random walk. *Physics in Medicine & Biology*. 2015;60(2):549.

101. Ramlov A, Assenholt MS, Jensen MF, Grønberg C, Nout R, Alber M, et al. Clinical implementation of coverage probability planning for nodal boosting in locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;123(1):158-63.
102. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol*. 1995;35(1):17-60.
103. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):59-67.
104. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):176-81.

## **12 Danksagung**

Gerne möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Arndt-Christian Müller für die Überlassung der klinischen als auch experimentellen Thematik und die sehr gute Betreuung der Forschungsarbeit danken. Für Fragen war er stets erreichbar und konnte mit seinen fundierten fachlichen Kenntnissen viele Denkanstöße anbieten. Obwohl es ein sehr neues Feld für mich war, ist dessen Leidenschaft für dieses Arbeitsfeld immer wieder ein positiver Antrieb.

Ein besonderer Dank gilt Herr Dr. med. Daniel Wegener für die Unterstützung der Durchführung der Promotionsarbeit. Er wusste mit wertvollen Anregungen und konstruktiver Kritik das Vorankommen der Promotion zu unterstützen.

Beiden - PD Dr. med. Arndt-Christian Müller und Dr. med. Daniel Wegener - möchte ich für die sehr gute Betreuung und Zusammenarbeit während der Planung, Datenerhebung und Datenauswertung, sowie für die Korrekturen meines Manuskriptes danken.

Frau Bettina Frey möchte ich für den Einblick in die Strahlen-Planberechnung danken. Dr. med. Paulsen danke ich für die fachlichen Gespräche.

Für die statistische Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen bedanke ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus.

Mein ganz spezieller Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Mein tiefster Dank gilt besonders meinen Eltern, meinen Großmüttern und meinen Geschwistern Susanne und Imane für ihre liebevolle Unterstützung, Geduld und Motivation in guten wie in herausfordernden Zeiten.