Vergleich der Akut- und Spättoxizität zwischen interstitieller HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und alleiniger perkutaner Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

---

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Annette Schütze
geboren am 29.07.1968 in Mühlhausen/Thür.

Gutachter**:**

- PD Dr. Jürgen Füller, Gera
- Prof. Dr. Thomas G. Wendt, Jena
- Prof. Dr. Heiko Wunderlich, Eisenach

Tag der öffentlichen Verteidigung: 11. November 2013

Abkürzungen

AG	Arbeitsgemeinschaft
CT	Computertomografie/Computertomogramm
CTC	Common Toxicity Criteria
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ED	Einzeldosis
EBRT	External Beam Radiotherapy
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LDR	Low Dose Rate
LENT-SOMA	Late effects on normal tissues-Subjective objective management analysis
n.s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkung/Nebenwirkungen
Pat.	Patient/Patienten
PET	Positronen Emissions Tomografie
p.rad.	post radiationem
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PTV	Planning target volume (Planungszielvolumen)
RT	Radiotherapie
RTOG/EORTC	Radiation Therapy and Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer
SB	Samenblasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TUR (P)	Transurethrale Resektion (der Prostata)
UICC	Union International Contre Le Cancer
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis 2
2. Zusammenfassung 4
3. Einleitung 6
3.1 Epidemiologie 6
3.2 Ätiologie 6
3.3 Diagnose 7
3.4 Histopathologie 7
3.5 Grading 7
3.6 Lymphabfluss 8
3.7 TNM-Klassifikation 8
3.8 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms 8
3.8.1 Active Surveillance und Watchful Waiting 8
3.8.2 Radikale Prostatektomie 9
3.8.3 Strahlentherapie 9
3.8.4 Hormontherapie 11
3.8.5 Weitere Therapieverfahren 11
3.9 Nebenwirkungen 12
3.9.1 Frühe Strahlenreaktionen 12
3.9.2 Chronische Strahlenreaktionen 13
3.9.3 Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Geweben 14
3.9.4 Organspezifische Reaktionen 14
3.9.5 Klassifikation von Nebenwirkungen 15
4. Ziel der Arbeit 16
5. Material und Methode 17
5.1 Methoden der Strahlentherapie und Patientenauswahl 17
5.2 Follow up 20
5.3 Datenanalyse 21
5.4 Klassifikation der Nebenwirkungen 22
5.5 Charakteristik der Patienten 23
6. Ergebnisse 26
6.1 Intestinale Nebenwirkungen 26
6.1.1 Akuttoxizität 26
6.1.2 Spättoxizität 29
6.1.3 Zusammenfassung intestinale Toxizität 32

6.1.4 Patientenbezogener Verlauf der Spätfolgen am Intestinaltrakt 33
6.1.5 Einfluss der Schallkopfabsenkung auf die Proktitisrate in der HDR-Gruppe 35
6.2 Urogenitale Toxizität 36
6.2.1 Akuttoxizität 36
6.2.2 Spättoxizität 39
6.2.3 Zusammenfassung urogenitale Toxizität 44
6.2.4 Patientenbezogener Verlauf der Spätfolgen am Urogenitaltrakt 45
6.3 Einfluss von Vorbeschwerden auf die Nebenwirkungsrate 47
6.4 Zusammenhang zwischen akuten und späten Toxizitäten 50
6.5 Altersabhängigkeit 51
6.6 Zusammenfassung der Daten 54
6.7 Zweittumoren 55
6.8 PSA-Follow up und Überleben 56
7. Diskussion 58
7.1 Methode und Patientenauswahl 58
7.1.1 Perkutane Bestrahlung 58
7.1.2 HDR-Brachytherapie 60
7.2 Klassifikation von Nebenwirkungen 61
7.3 Auswertung der Nebenwirkungen 63
7.4 Intestinale Toxizität 66
7.4.1 Einfluss der Schallkopfabsenkung auf die Proktitisrate in der HDR-Gruppe 72
7.5 Urogenitale Toxizität 73
7.5.1 Einfluss urogenitaler Vorbeschwerden 79
7.6 Zusammenhang zwischen akuten und späten Toxizitäten 79
7.7 Altersabhängigkeit von Toxizitäten 80
7.8 Hormontherapie 81
7.9 Zweitkarzinom 81
7.10 Ausblick 82
8. Schlussfolgerung 84
9. Literaturverzeichnis 86
10. Anhang 99
10.1 Danksagung 102
10.2 Ehrenwörtliche Erklärung 103

2. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom gilt mit 25,7% der geschätzten Krebsneuerkrankungen als die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern in Deutschland. Mit zunehmendem Einsatz der PSA-Bestimmung steigt durch die frühere Erkennung der Anteil der lokal begrenzten Prostatakarzinome. Für die Behandlung dieser Tumorstadien stehen mehrere Therapieverfahren zur Verfügung, die bezüglich der Tumorkontrolle ähnliche Ergebnisse erbracht haben. Allerdings unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil dieser Verfahren.

Ziel dieser Arbeit ist, zwei strahlentherapeutische Verfahren hinsichtlich ihrer akuten und chronischen Nebenwirkungen retrospektiv zu vergleichen, zum einen die alleinige perkutane Bestrahlung (EBRT), zum anderen die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit der High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR).

In der Zeit von 1998 bis 2006 wurden insgesamt 299 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am SRH-Wald-Klinikum Gera gGmbH (früher Wald-Klinikum-Gera gGmbH) behandelt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 70 Jahren (Spannweite 49 bis 85 Jahre).

179 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus 3D-konformaler perkutaner pelviner Bestrahlung bis zu einer Dosis von 50,4 Gy sowie eine interstitielle HDR-Brachytherapie von zweimal 10 Gy (HDR-Gruppe). 120 Patienten wurden mit einer 3D-konformalen Bestrahlung, die bis zu einer Dosis von 50,4 Gy einschließlich regionaler Lymphknotenregionen erfolgte, behandelt. Im Anschluss daran wurde die Prostataregion bis zu einer Dosis von 72 Gy aufgesättigt (EBRT-Gruppe). Während der Therapie, am Therapieabschluss und an insgesamt sechs Nachuntersuchungsterminen wurden die urogenitalen und intestinalen Beschwerden der Patienten erfasst und ausgewertet (mittleres Follow up vier Jahre [Spannweite vier Wochen bis 4,5 Jahre], 80,3% aller Patienten 4,5 Jahre). Die Klassifikation der Nebenwirkungen erfolgte nach einem eigenen Schema, das in Anlehnung an die LENT/SOMA- und CTC-Klassifikation entwickelt wurde.

Die intestinale Akuttoxizität und die Rate an Spätnebenwirkungen waren in der EBRT-Gruppe durchgehend höher als in der HDR-Gruppe. Signifikante Unterschiede gab es während der Therapie (88,3% vs. 73,7%, p=0,039) und 1,5 Jahre p. rad. (42% vs. 23,9%, p=0.009). Die Erhöhung der Stuhlfrequenz war in beiden Gruppen die häufigste intestinale Nebenwirkung, gefolgt von der verringerten Stuhlkonsistenz. Proktitische Beschwerden waren in der HDR-Gruppe während der Akutphase stärker ausgeprägt als in der EBRT-Gruppe (signifikant zum Therapieabschluss 32,8% vs. 17,5%, p=0,040). In der Spätphase wandelte sich das Verhältnis, und zwischen sechs Monaten und 2,5 Jahren p. rad. war der Anteil von radiogenen Proktitiden in der

EBRT-Gruppe signifikant höher. In einer Subgruppenanalyse der HDR-Gruppe konnte gezeigt werden, dass die Distanzerhöhung zwischen Prostata und Rektumvorderwand durch die Absenkung des Rektalschallkopfes vor der HDR-Bestrahlung die Rate an Proktitiden zweiten Grades verminderte.
Der überwiegende Anteil der intestinalen Nebenwirkungen waren erst- und zweitgradig (akut: HDR 50,7%, EBRT 61,9%, spät: HDR 24%, EBRT 35,2%). ≥Grad 3-Toxizitäten waren in der Akutphase mit 2,4% (HDR) und 0,3% (EBRT) und mit in der Spätphase 0,8% (HDR) und 0,7% (EBRT) selten.

Urogenitale Akutnebenwirkungen waren insgesamt in beiden Gruppen nahezu gleich ausgeprägt. Auch hier überwogen Toxizitäten 1. und 2. Grades (HDR: 78,4%, EBRT 71,4%). Die Patienten der HDR-Gruppe hatten an allen Nachuntersuchungsterminen signifikant mehr urogenitale Spättoxizitäten. Die erhöhte Miktionsfrequenz war in beiden Gruppen die häufigste urogenitale Nebenwirkung, gefolgt von dysurischen Beschwerden. Die Harninkontinenz nahm in der HDR-Gruppe im Follow up stetig zu, signifikante Unterschiede zur EBRT-Gruppe waren 3,5 und 4,5 Jahre p. rad. nachweisbar. Die Harnverhaltung war die Spättoxizität mit dem höchsten Anteil an Grad-3-Toxizitäten (HDR 4,6%, EBRT 1,8%), signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen traten 2,5 Jahre p. rad. (p=0,0043) auf. Urogenitale Spättoxizitäten Grad 1und 2 lagen in der HDR-Gruppe bei 45% und in der EBRT-Gruppe bei 28,1%, Grad-3-Toxizitäten in der HDR-Gruppe bei 5,4% und in der EBRT-Gruppe 2%. Patienten mit urogenitalen Vorbeschwerden hatten in beiden Gruppen mehr urogenitale Nebenwirkungen, wobei der Unterschied nur in der EBRT-Gruppe signifikant war. Altersbedingt vermehrte Nebenwirkungen (<70 vs. ≥70 Jahre) waren - mit Ausnahme signifikant häufigerer urogenitaler Toxizitäten bei ≥70jährigen 3,5 und 4,5 Jahre p. rad. - nicht nachweisbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Rate an intestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen moderat ist und schwere interventionspflichtige Toxizitäten selten sind. Patienten nach einer HDR-Therapie hatten signifikant mehr urogenitale Nebenwirkungen, Patienten nach einer EBRT (wenn auch nicht signifikant) mehr intestinale Nebenwirkungen. Die gewonnenen Ergebnisse stimmen mit der Einschränkung, dass es in vergleichbaren Publikationen eine hohe Variabilität seitens der Therapiekonzepte, des Follow up und der Klassifikation der Nebenwirkungen gibt, weitgehend mit diesen überein. Während die 3D-konformale Strahlentherapie durch neue Verfahren (IMRT und IGRT) zunehmend abgelöst wird, hat die Kombinationstherapie mit der HDR-Brachytherapie vor allem bei Patienten mit hohem Risikoprofil nach wie vor Bedeutung.

3. Einleitung

3.1 Epidemiologie

Nach Veröffentlichungen des Robert-Koch-Institutes ist das Prostatakarzinom mit 25,7% der geschätzten Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland und verursacht 10,5% der Krebssterbefälle, was nach Lungen- und Darmkrebs dem dritten Platz der Krebstodesfälle bei Männern entspricht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr treten kaum Erkrankungen auf.

Mit dem zunehmenden Einsatz der PSA-Bestimmung bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms steigt die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei einer rückläufigen Sterberate.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Prostatakrebs liegt bei 92%. Im Jahr 2008 lebten in Deutschland etwa 251.700 Männer mit einer Prostatakrebsdiagnose, die höchstens fünf Jahre zuvor gestellt wurde (5-Jahres-Prävalenz) (RKI 2012).

Durch demografische Veränderungen, einen Anstieg der Neuerkrankungsraten in allen Altersgruppen und verbesserte Überlebensaussichten kommt es beim Prostatakrebs zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz. Im Vergleich zu 1990 lebten im Jahr 2004 mehr als doppelt so viele Männer mit dieser Diagnose (RKI 2010).

3.2 Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind noch nicht gefunden. Das Alter gilt als größter Risikofaktor. Nach Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten liegt mit 771,4 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner in der Altersgruppe 75-79 Jahre der Höhepunkt der Neuerkrankungen in Deutschland (RKI 2012). Als weiterer Risikofaktor gilt die genetische Disposition. Das relative Risiko für einen Mann, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt mit der genetischen Übereinstimmung zum betroffenen Familienmitglied, einem jüngeren Erkrankungsalter des Verwandten und mit der steigenden Anzahl von betroffenen Familienmitgliedern. Weitere mögliche Risiken sind ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren sowie lokale entzündliche Prozesse (S3-Leitlinie 2011, Hsing und Chokkalingam 2006).

Die Pathogenese des Prostatakarzinoms wird derzeit in die nichtandrogensensitive und die androgensensitive Phase unterschieden. In der ersten Phase werden Mutationen, Sauerstoffradikale und Karzinogene für die Entstehung einer proliferativen inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Ein wesentlicher Faktor hierbei sind chronische Entzündungsreaktionen (S3-Leitlinie 2011). Eine Metaanalyse von Dennis et al. (2002) zeigte, dass Männer mit einem Zustand nach Prostatitis ein höheres Prostatakarzinomrisiko haben als gesunde Männer.

3.3 Diagnose

Prostatakarzinome sind meist langsam wachsende Tumore und verursachen oft erst im fortgeschrittenen Stadium klinische Symptome wie Miktionsbeschwerden oder Hämaturie. Schmerzen, die als Ursache eine ossäre Metastasierung haben, können auch Erstsymptom eines fortgeschrittenen Tumorleidens sein und zur Diagnose führen.

Zu den vorrangigen Untersuchungsmethoden gehören die digital-rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und die transrektale Ultraschalldiagnostik sowie letztendlich die Biopsie zur histologischen Sicherung.

Um ein Prostatakarzinom kurativ zu behandeln, ist es erforderlich, die Diagnose zu stellen, wenn der Tumor noch lokal begrenzt ist. Bei der eher langsamen Wachstumstendenz des Prostatakarzinoms ist es entscheidend im Rahmen der Früherkennung, organbegrenzte aggressive Tumore bei Männern mit einer Überlebenserwartung von mindestens 10 Jahren zu erkennen. Der Nutzen eines populationsbezogenen Screenings ist jedoch noch nicht geklärt. In einer randomisierten europäischen Studie wurde zwar gezeigt, dass durch ein PSA-basiertes Screening die Sterberate an einem Prostatakarzinom gesenkt wurde, was aber mit einem hohen Risiko für Überbehandlung vieler Patienten und damit verbundenen therapiebedingten Folgen wie z.B. Inkontinenz oder Impotenz einherging (Schröder et al. 2009). Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind, über Maßnahmen zur Früherkennung, einschließlich deren Vor-und Nachteile, aufzuklären (S3-Leitlinie 2011).

3.4 Histopathologie

Mit über 90% stellt das Adenokarzinom die häufigste histopathologische Form des Prostatakarzinoms dar. Subtypen des Adenokarzinoms wie das duktale Adenokarzinom (0,5%), das muzinöse Adenokarzinom (<0,5%) und das kleinzellige Karzinom (<0,5%) zeigen eine meist aggressivere Wachstumstendenz und haben somit eine schlechtere Prognose. Außerdem können Plattenepithelkarzinome (0,5%), Transitionalzellkarzinome (ca. 2%) und mesenchymale Tumore wie z.B. Sarkome (0,2%) vorkommen (Bamberg et al. 2003, 2).

3.5 Grading

Die international angewandte Einteilung nach Gleason basiert allein auf der Bewertung des strukturellen Wachstumsmusters des Tumors. Dabei wird die steigende Abweichung vom normalen Gewebe bewertet. Es gibt fünf verschiedene Differenzierungsmuster (1 = sehr gut differenziert bis 5 = sehr niedrig differenziert). Die Punktzahl wird getrennt für das vorherrschende Muster und für den zweitgrößten Anteil vergeben. Dann werden die beiden Einzelwertungen miteinander addiert und zum Glaesonscore zusammengefasst (Bamberg et al. 2003, 2).

Die Einteilung nach WHO in Grad 1 (hoch differenziert), Grad 2 (mäßig differenziert) und Grad 3 (gering differenziert) berücksichtigt auch zytologische Malignitätskriterien. Eine weitere Einteilung des Gradings hat der Pathologisch-urologische Arbeitskreis Prostatakarzinom vorgenommen. Dabei werden sowohl zytologische als auch strukturelle Kriterien berücksichtigt. Es werden hier drei Malignitätsgrade (Grad I bis III) unterschieden, die jeweils in a bzw. b untergliedert werden (Helpap et al. 1985).

3.6 Lymphabfluss

Zum regionären Lymphabfluss der Prostata gehören die Regionen Fossa obturatoria, Arteria iliaca interna, externa und communis sowie die präsakrale Region (Mersdorf et al. 2010).

3.7 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt durch die TNM-Klassifikation der UICC (Union International Contre Le Cancer). In dieser Arbeit fand die modifizierte Version aus dem Jahr 1997 Anwendung, nach der die Einteilung der Tumore vor Therapiebeginn vorgenommen wurde (Übersicht siehe Tabelle 30 im Anhang). Die aktualisierte Version (7. Auflage 2010 von Wittekind) findet aus diesem Grund hier keine Berücksichtigung.

3.8 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

3.8.1 Active Surveillance und Watchful Waiting

Als „Active Surveillance“ bezeichnet man eine Strategie, bei der nach Sicherung der Diagnose und Abgrenzung des Tumors die Entscheidung getroffen wird, den Patienten nicht sofort zu behandeln, sondern unter genauer Beobachtung bis zu einem definierten Progress zu warten, um dann eine kurativ intendierte Therapie einzuleiten (Heidenreich et al. 2012). Die Entscheidung, eine kurative Therapie aufzuschieben, um eine mögliche Übertherapie mit damit verbundenen Folgen zu vermeiden, muss gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Nach den S3-Leitlinien sind folgende Parameter Voraussetzungen für die Active-Surveillance-Strategie: PSA-Wert ≤10 ng/ml, Gleason-Score ≤6, cT1c und cT2a, Tumornachweis in ≤2 Stanzen, ≤50% Tumorzellen pro Stanze.

Im Gegensatz dazu ist die „Watchful waiting“-Strategie eine aufgeschobene oder symptomorientierte Therapieführung. Dabei wartet man bis zum lokalen oder systemischen Tumorprogress, um dann unter palliativer Zielsetzung zu behandeln (Heidenreich et al. 2012). Diese Methode kann bei Patienten mit einer mutmaßlichen Überlebenserwartung von unter zehn Jahren mit einem T1-T4-Tumor, einem Gleason-Score ≤ 7 und beliebigen PSA-Werten empfohlen werden (S3-Leitlinie 2011).

3.8.2 Radikale Prostatektomie

Für die operative Therapie des Prostatakarzinoms gibt es folgende Verfahren: das retropubische, perineale, laparoskopische (intra- oder extraperitoneal) und roboter-assistiert laparoskopische (intra- oder extraperitoneal). Vor der Operation muss erwogen werden, ob ein ein- oder beidseitig nerverhaltendes und damit potenzerhaltendes Vorgehen möglich ist. Ist das Risiko für eine mögliche R1-Resektion dadurch hoch, sollte man dem Patienten von einer nerverhaltenden Operation abraten (S3-Leitlinie 2011).

3.8.3 Strahlentherapie

3.8.3.1 3D-konformale perkutane Strahlentherapie

Bei dieser Therapiemethode wird auf der Basis eines Planungs-CT mit einem Bestrahlungsplanungssystem am Computer ein für den Patienten individueller Plan erstellt. Dabei werden die Feldkonturen an die geometrische Form des Planungszielvolumens angepasst. Die Dosis für eine kurative Therapie sollte ≥72 Gy, bei einer konventionellen Fraktionierung von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag, betragen. Nach Kupelian et al. (2004) sind die Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie mit denen der radikalen Prostatektomie nur dann ebenbürtig, wenn Dosen ≥72 Gy eingesetzt werden. Für die elektive Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten werden in der Literatur Dosen zwischen 45 Gy und 50,4 Gy angegeben (Mendenhall et al. 2012)

3.8.3.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und Image Guided Radiotherapie (IGRT)

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie. Es wird während der Bestrahlung sowohl die Feldbegrenzung als auch die Strahlendosis innerhalb des Feldes durch zeitgesteuerte Bewegung von Schwermetalllamellen des Multileafkollimators (MLC) moduliert. Mit dieser Technik kann das bestrahlte Volumen noch enger an das Zielvolumen angepasst werden. Damit ist die IMRT besonders für Regionen geeignet, in denen Tumorvolumen nahe von Risikoorganen behandelt werden. Außerdem sind im Vergleich zur 3D-konformalen Strahlentherapie weitere Dosissteigerungen ohne eine sofortige Zunahme von Nebenwirkungen möglich, wovon Patienten mit einem hohen Risikoprofil profitieren können (Stuschke et al. 2004). Die IGRT-Technik ermöglicht eine Lagekontrolle durch Bildgebung mittels CT, 2D-Röntgenaufnahemn bzw. Ultraschall direkt am Linearbeschleuniger und damit eine exaktere Lagerung des Patienten zu jeder Bestrahlung, was vor allem bei Techniken mit steilem Dosisgradienten zum Nachbarorgan und bei hochkonformalen Dosisverteilungen zur Detektion und Korrektur von füllungsbedingten Organverschiebungen wichtig ist (Sterzing et al. 2011).

3.8.3.3 HDR-Brachytherapie (High-Dose-Rate)

Beim HDR-Verfahren werden Strahler mit einer hohen Dosisleistung (high-dose-rate) und einem steilen Dosisabfall mittels Afterloadingtechnik in die Prostata implantiert. Iridium-192 mit einer Halbwertzeit von 73,8 Tagen ist das gebräuchlichste radioaktive Nuklid. Die HDR-Brachytherapie wird zur Dosiseskalation in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung eingesetzt. Eine Monotherapie wird in den aktuellen S3-Leitlinien nur innerhalb von Studien empfohlen. Besonders Patienten mit hohem Risikoprofil profitieren von der Dosiseskalation durch den Boost mit der HDR-Technik (Galalae et al. 2004, 2006),

Die Implantation der Nadeln erfolgt perineal mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls. Als Risikoorgane gelten die transprostatische Urethra und die Rektumvorderwand. Als Vorteile der HDR-Brachytherapie gelten die sichere Fixierung durch die Nadeln und die konstante Größe des Organs während der Bestrahlung (Kovacs et al. 2005). Die sogenannte Afterloadingtechnik (Nachladeverfahren) ermöglicht einen hohen Strahlenschutz für das Personal und den Patienten, indem die Applikatoren im zu bestrahlenden Organ positioniert werden und erst dann die radioaktiven Präparate aus dem Strahlenschutztresor in die Applikatoren fern- und computergesteuert einfahren, wenn das Personal den Kontrollbereich verlassen hat.

3.8.3.4 LDR-Brachytherapie (Low-Dose-Rate)

Die LDR-Therapie des Prostatakarzinoms wird auch als permanente interstitielle Brachytherapie oder Seedimplantation bezeichnet. Verwendet werden Iod-125 oder Palladium-103. Indikation für die alleinige LDR-Brachytherapie sind lokalisierte Tumore mit einem niedrigen Risikoprofil als Alternative für eine Operation bzw. perkutane Strahlentherapie. Das Zielvolumen umfasst unter Aussparung des Urethralbereiches die Prostata mit einem periprostatischen Saum von 2-3 mm. Die prostataumschließende Dosis beträgt bei der Verwendung von Iod-125 145 Gy und bei Palladium-103 125 Gy. Die Implantation der Seeds erfolgt ebenfalls ultraschallgestützt perineal (Strnad et al. 2010).

3.8.3.5 Protonentherapie

Wegen der physikalischen Eigenschaften von Protonenstrahlung ist es möglich, im Vergleich zur herkömmlichen Photonentherapie einen steileren Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und Risikoorganen zu erzeugen, was möglicherweise die Nebenwirkungen der Strahlentherapie verringern kann. Allerdings ist bisher kein Vorteil gegenüber der konventionellen Strahlentherapie nachgewiesen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2008).

3.8.4 Hormontherapie

Prostatakarzinomzellen sind meist hormonsensitiv. Durch den Entzug männlicher Geschlechtshormone kann es zum Zelltod kommen. Die Blockade der Testosteronproduktion oder dessen Wirkung ist somit eine weitere Therapieoption. Zum Einsatz kommen Antiandrogene, Gonadotropinreleasing-Hormon-Analoga, Gonadotropinreleasing-Hormon-Antagonisten, Östrogene und Progestagene. Eine operative Option ist die Orchiektomie.

Eine alleinige Hormontherapie kann bei Patienten Anwendung finden, die eine kurative Therapie ablehnen, oder wenn diese wegen Begleiterkrankungen nicht möglich ist. Durch die hormonablative Therapie kann das progresssionfreie Überleben verlängert werden, der Einfluss auf das Gesamtüberleben ist noch nicht sicher geklärt. Letztendlich ist die alleineige Hormontherapie eine palliative Behandlung. Patienten mit hohem Risikoprofil sollen, Patienten mit intermediärem Risiko können eine neoadjuvante bzw. adjuvante Hormontherapie im Zusammenhang mit der Strahlentherapie erhalten (S3-Leitlinie 2011).

Eine neoadjuvante Hormontherapie führt zu einer Volumenreduktion der Prostata bis zu 33% (Kucway et al. 2002) bzw. bis zu 41,2% bei einer kompletten Androgenblockade (Ebara et al. 2007), was eine bessere Dosisverteilung bei der Brachytherapie ermöglicht.

3.8.5 Weitere Therapieverfahren

Methoden wie die lokale Hyperthermie, Kryotherapie und HIFU (hochfokussierter Ultraschall) sind Behandlungen, die in den Leitlinien als Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht empfohlen werden bzw. noch experimentellen Status haben.

3.9 Nebenwirkungen

Bei der Strahlentherapie werden zwangsläufig neben dem tumortragenden Organ immer auch Normalgewebe mit signifikanten Strahlendosen belastet, was zu Reaktionen führt, die letztendlich auch limitierend für die Höhe der Strahlendosis sind. Im Jahre 1936 wurden durch Holthusen die Wirkung der Bestrahlung auf Tumore und die Nebenwirkungen am gesunden Gewebe gegenübergestellt. Dabei wurde gezeigt, dass die Tumorkontrolle mit steigender Dosis sigmoid zunimmt, was aber mit verstärkten Reaktionen am Normalgewebe verbunden ist. Die Wahrscheinlichkeit einer komplikationsfreien Tumorvernichtung sinkt nach einem Optimum wieder ab (Holthusen 1936, siehe Abbildung 1).

Man unterscheidet Reaktionen des Normalgewebes in frühe und chronische Reaktionen (Spätfolgen).

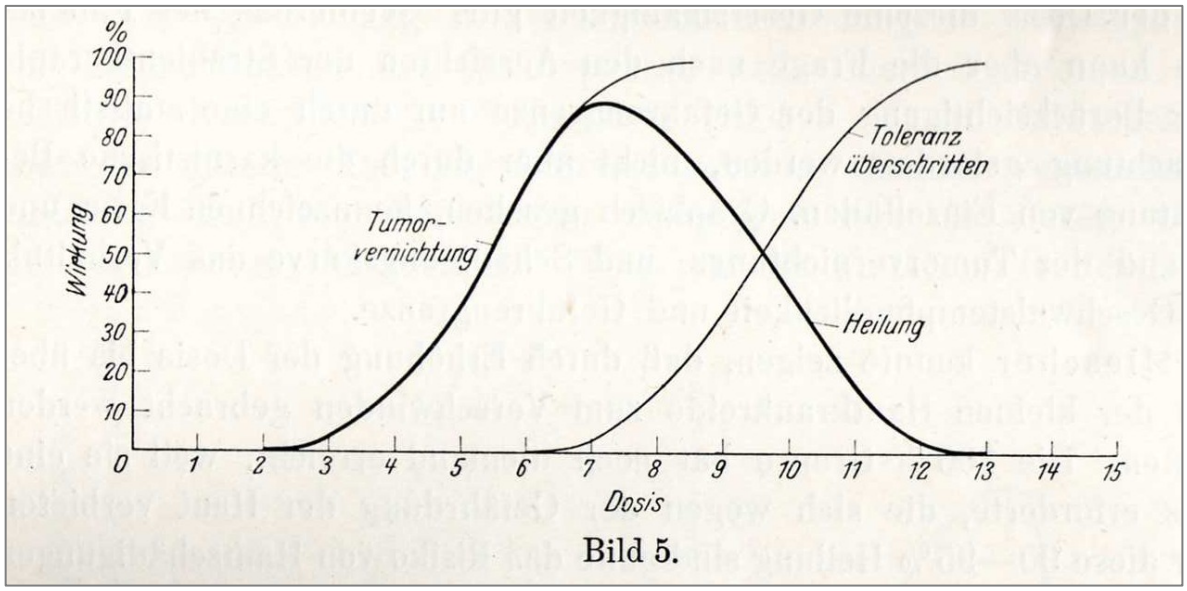


Abbildung 1: Tumorheilung in Abhängigkeit von der Strahlendosis (Holthusen 1936)

3.9.1 Frühe Strahlenreaktionen

Frühe Strahleneffekte treten während und kurz nach der Strahlentherapie auf (definitionsgemäß bis 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn). Sie heilen in der Regel innerhalb einer kurzen Zeit wieder ab. Nach Hermann et al. (2006) betreffen diese Reaktionen vor allem die Umsatzgewebe, bei denen ein ständiger Zellverlust mit einer permanenten Zellneubildung ausgeglichen werden muss. Dazu gehören die Epithelien von Haut und Schleimhäuten und das Knochenmark. Durch eine Bestrahlung werden die Stammzellproliferation und damit der Zellnachschub vermindert. Da die Rate an Differenzierung und Zellverlust unverändert bleibt, kommt es nach einer gewissen gewebespezifischen Latenzzeit zur Störung der Funktion des Gewebes.

Durch Repopulierungsmechanismen, wie eine beschleunigte und vermehrte Stammzellteilung, kann das Gewebe den entstehenden Mangel an funktionsfähigen Zellen teilweise ausgleichen. Die Höhe der Strahlendosis bestimmt die Zahl der überlebenden Stammzellen und damit das Ausmaß der Störung des Zellnachschubs. Wird eine bestimmte Schwelle überschritten, macht sich die Störung klinisch bemerkbar. Nach Abschluss der Strahlentherapie können überlebende Stammzellen die ursprüngliche Zellzahl wieder herstellen. Die Zeit bis zur klinischen Heilung und bis zur vollständigen Regeneration der Zellzahlen ist abhängig von der Zahl der überlebenden Stammzellen und damit von der Dosis (Hermann et al. 2006).

3.9.2 Chronische Strahlenreaktionen

Die Pathogenese der chronischen Strahlenreaktionen ist komplexer als die der frühen Strahleneffekte. Hier ist im Wesentlichen die Reaktion von drei Kompartimenten zu berücksichtigen: dem eigentlichen Organparenchym, dem Bindegewebe und dem Kapillarsystem. Im Parenchym kommt es zu einer dosisabhängigen Abtötung von Stammzellen. Durch die Schädigung der Endothelzellen vermindert sich im Gefäßsystem die Kapillardichte und Parenchymbereiche werden unterversorgt. Eine weitere chronische Folge am Gefäßsystem ist die Ausbildung von Teleangiektasien im Bestrahlungsgebiet. Diese treten vor allem bei der Applikation von hohen Dosen auf und sind über Jahre progredient. Die Pathogenese der Teleangiektasien ist bisher nicht geklärt. Es wird angenommen, dass eine Schädigung der Endothelzellen und der Verlust von glatten Muskelzellen, die die größeren Kapillaren umgeben, ursächlich sein könnten (Dörr 2009). Im Bindegewebe kommt es unter Strahleneinwirkung zur vermehrten Differenzierung von Fibroblasten in Fibrozyten, was mit einer vermehrten Kollagenbildung verbunden ist und zur Fibrose von Geweben führt (Dörr 2006). Ein weiterer Faktor soll die Bildung und Freisetzung von TGF-β (transforming growth factor β) sein, der die Differenzierung von Fibroblasten zu Fibrozyten fördert (Hakenjos et al. 2000).

Durch konsekutive Späteffekte (consequential late effects) werden chronische Veränderungen durch das Ausmaß (Dauer und Schweregrad) einer Frühreaktion im gleichen Organ beeinflusst. Vor allem in Geweben, bei denen die Barrierefunktion gegenüber mechanischen und chemischen Noxen durch die Strahlentherapie in der akuten Phase zerstört wird, können diese Schäden nicht ausheilen und damit direkt in eine chronische Schädigung übergehen. Darm, Harnblase und Lunge, aber auch Haut und Schleimhäute sind typische Gewebe für das Auftreten dieser konsekutiven Wirkungen (Dörr und Hendry 2001).

3.9.3 Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Geweben

Die Häufigkeit von klinischen Nebenwirkungen wird vermindert, indem man die Gesamtdosis auf Fraktionen aufteilt. Als Ursache für diesen Effekt wird die Möglichkeit angenommen, dass sich Zellen von subletalen Strahlenschäden erholen können. Ein Zeitintervall von sechs bis acht Stunden, das zwischen den Fraktionen eingehalten werden soll, gilt als Richtwert.

Ein weiterer Faktor, der auf die Manifestationen von klinischen Nebenwirkungen Einfluss hat, ist die Größe des bestrahlten Volumens eines Organs. Zu beachten ist dabei, dass bei einem seriell strukturierten Organ (z.B. Rückenmark) die Schädigung eines Segments die gesamte Funktion des Organs stören kann, während bei parallel strukturierten Organen (z.B. Lunge, Leber) nicht bestrahlte strukturelle Einheiten die Funktion von vernichteten Einheiten bis zu einem gewissen Grad kompensieren können (Herrmann et al. 2006).

3.9.4 Organspezifische Reaktionen

Durch eine Strahlentherapie beim Prostatakarzinom werden klinisch relevante Auswirkungen vor allem am Urogenitalsystem (Harnblase, Urethra, erektile Funktion) und am Darmtrakt beobachtet. Nebenwirkungen an der Haut, am Bindegewebe und am Knochen sind möglich, spielen aber eine untergeordnete Rolle.

3.9.4.1 Harnblase und Urethra

In der akuten Phase während der Strahlentherapie kommt es zu einer Störung der Barrierefunktion der Urothels und des Prostaglandinsystems. Im Vordergrund stehen funktionelle Störungen, vor allem eine Erhöhung der Miktionsfrequenz durch eine verminderte Speicherkapazität. Das führt zu einem vermehrten Harndrang mit dysurischen Beschwerden. Durch die gestörte Barrierefunktion steigt das Risiko für Harnwegsinfektionen. In der chronischen Phase treten Schädigungen im Urothel auf. Im späteren Verlauf kommt es zum fibrotischen Umbau der Blasenwand. Durch eine Schädigung des Gefäßendothels entstehen die typischen Teleangiektasien. Eine erhöhte Miktionsfrequenz mit Dysurie und vermehrtem Harndrang, eine gestörte Sphinkterfunktion mit daraus resultierender Inkontinenz und eine erhöhte Blutungsneigung sind Symptome einer chronischen Schädigung der Harnblase. An der Urethra kann ein fibrotischer Umbau der Schleimhaut zu Strikturen führen (Dörr et al. 2000).

3.9.4.2 Darm

Nach Hermann et al. (2006) kommt es während der Bestrahlung anfangs zu einer Tonuserhöhung im Darm, die dann in ein atonisches Stadium übergeht. In der akuten Phase wird die Zellteilung im Grunde der Darmkrypten behindert, was zu einer Nachschubinsuffizienz und zum Verlust des Zottenepithels führt. Diese Veränderungen bewirken Resorptionsstörungen mit Diarrhoe, Wasser- und Elektrolytverlusten und eine Schädigung der Epithelschranke, wodurch das Risiko von Infektionen und Toxinüberschwemmung steigt. Durch eine übermäßige Entleerung von Becherzellen wird vermehrt Schleim abgegeben. In der chronischen Phase treten zusätzlich Schäden an Gefäßen und dem Bindegewebe auf. Chronische Ulzerationen heilen narbig ab und können zu Stenosen und Perforationen führen (Hermann et al. 2006).

3.9.4.3 Erektile Dysfunktion

Nach Strahlentherapie im Becken kann es durch chronische Schädigung der Gefäße, die den Penis versorgen, zu Erektionsstörungen kommen. Gleichzeitig werden Nerven, die die Prostata umgeben, geschädigt, was eine neurogene erektile Dysfunktion bewirkt (Herrmann et al. 2006).

3.9.5 Klassifikation von Nebenwirkungen

Die Normalgewebsreaktionen können nach international vereinbarten Kriterien dokumentiert werden. Es existieren mehrere Klassifikationssysteme. In der Radioonkologie ist die RTOG/EORTC-Systematik (Radiation Therapy and Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) am geläufigsten. Die CTC-Klassifikation (Common Toxicity Criteria) wird für alle onkologischen Therapieformen angewandt. Für die Klassifikation von Spätfolgen wurde die LENT-SOMA-Klassifikation eingeführt (Late Effects on Normal Tissues/Subjective Objective Management Analysis).

4. Ziel der Arbeit

Mit dieser Arbeit werden zwei Methoden der Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bezüglich ihrer Toxizitäten verglichen. Dabei kam zum einen die alleinige 3D-konformale perkutane Strahlentherapie, zum anderen die 3D-konformale perkutane Strahlentherapie in Kombination mit der High-Dose-Rate-Brachytherapie zum Einsatz. Es sollen die Nebenwirkungen während der Therapie und die Spättoxizitäten untersucht werden. Außerdem soll der Einfluss von Vorbeschwerden und des Alters auf die Ausprägung von Toxizitäten Gegenstand der Untersuchung sein.

Diese Auswertung soll zum einem eine Bestandsaufnahme im Rahmen der Qualitätssicherung in unserer Klinik sein. Zum anderen können die Daten für die Entscheidung, welche Therapieform bei der Behandlung des Prostatakarzinoms zum Einsatz kommt, auch beim Beratungsgespräch mit dem Patienten von Nutzen sein.

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit 92% relativ hoch. Damit steigt das Risiko, unter eventuell auftretenden Spätnebenwirkungen einer Strahlentherapie zu leiden. Zum individuellen Krankheitsmanagement und gegebenenfalls zur gezielten Prävention ist die Auswertung, wann und in welcher Ausprägung Nebenwirkungen auftreten können, von besonderem Interesse. Auch bei späteren Evaluationen von Ergebnissen von IMRT-Techniken und der LDR-Brachytherapie können die Ergebnisse dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen werden.

5. Material und Methode

5.1 Methoden der Strahlentherapie und Patientenauswahl

In die retrospektive Auswertung wurden insgesamt 299 Patienten mit einem Prostatakarzinom einbezogen, die sich im Zeitraum von 1998 bis 2006 einer primären Strahlentherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Wald-Klinikum Gera gGmbH (jetzt SRH-Wald-Klinikum Gera gGmbH) unterzogen haben (siehe Diagramm 1). Alle Patienten wurden perkutan im Becken bis zu einer Dosis von 50,4 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy (fünf Fraktionen pro Woche) bestrahlt. 179 Patienten bekamen zusätzlich einen Boost in Form einer interstitiellen HDR-Brachytherapie der Prostata mit einer Dosis von zweimal 10 Gy im Abstand von 14 Tagen innerhalb der zweiten Hälfte der perkutanen Bestrahlung (HDR-Gruppe). Die anderen 120 Patienten erhielten eine perkutane Aufsättigung der Prostata bis zu einer Dosis von 72 Gy (EBRT-Gruppe).

Im Folgenden wird die Patientengruppe, die eine kombinierte Therapie aus perkutaner und HDR-Brachytherapie erhielt, als HDR-Gruppe und die andere Patientengruppe, die nur perkutan bestrahlt wurde, als EBRT-Gruppe bezeichnet.

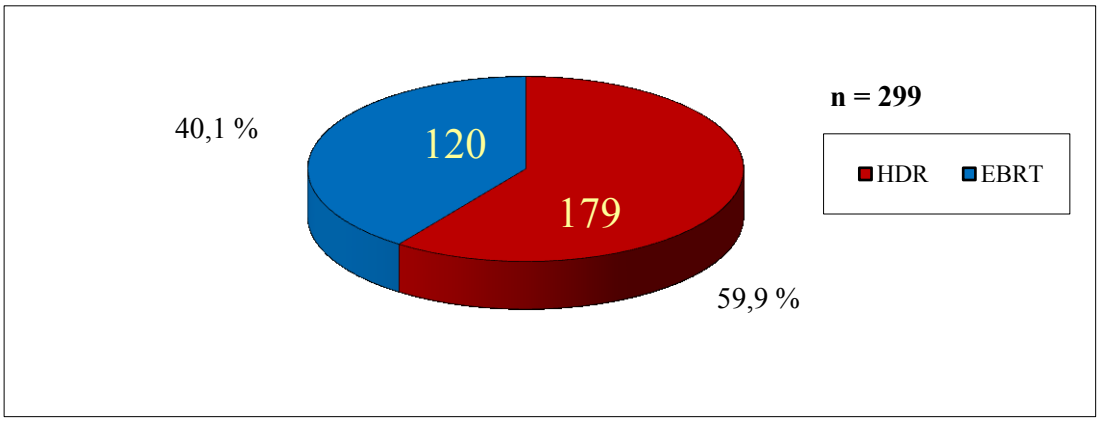


Abbildung 2: Patientenverteilung

Die Entscheidung, welches dieser beiden Verfahren angewandt wurde, wurde nach Sichtung der Stagingbefunde und der Anamnese des Patienten getroffen. Angestrebt wurde die Durchführung der kombinierten Therapieform als damals neuem Verfahren der definitiven kurativen Therapie an unserer Klinik. Die Voraussetzungen für eine HDR-Therapie sind in Tabelle 1 dargestellt. Von den 120 Patienten der EBRT-Gruppe wurden 35 Patienten aus lokal-urologischen Kontraindikationen nicht mit der HDR-Therapie behandelt. 20 von diesen Patienten hatten vor Therapie eine TURP erhalten, bei neun Patienten wurde ein Prostatavolumen von über 70 ml nachgewiesen. Andere lokale Kontraindikationen waren ein zu geringer Abstand der Vorste-

herdrüse zur Rektumvorderwand (ein Patient) und Restharnmengen von über 50 ml (fünf Patienten). Bei zwölf Patienten lag ein Tumorstadium von >T3a beziehungsweise eine N1-Situation vor, weswegen keine HDR-Therapie erfolgte.

35 Patienten hatten wegen Begleiterkrankungen ein zu hohes Narkoserisiko, 38 Patienten haben sich trotz fehlender Kontraindikationen gegen die Brachytherapie entschieden und wurden somit nur perkutan bestrahlt.

Tabelle 1: Voraussetzungen für eine HDR-Brachytherapie

- Restharn <50 ml (gegebenenfalls vor Strahlentherapie Einleitung einer medikamentösen Therapie mit Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten)
- Prostatavolumen <70 ml
- Tumorstadium <T3b, keine pN1 bzw. cN1-Situation
- keine TURP in der Anamnese

Zu den Staginguntersuchungen gehörten neben der digitalen rektalen Untersuchung, der PSA-Bestimmung, der histologischen Sicherung mittels Biopsie und der transrektalen Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko zusätzlich bildgebende Verfahren wie Computertomografie des Beckens und Skelettszintigrafie. Das T-Stadium wurde nach dem Befund der transrektalen Ultraschalluntersuchung bzw. histopathologisch nach Prostatabiopsie bestimmt.

Nach Indikationsstellung und Aufklärung zur Strahlentherapie wurde bei allen Patienten zur Planung ein CT im Bereich des Beckens durchgeführt. Die individuelle dreidimensionale konformale Bestrahlungsplanung erfolgte mit dem Planungssystem Helax TMS®, später mit dem Nachfolgeprogramm OTP Masterplan®. In den einzelnen CT-Schnittebenen wurde das PTV (Planungszielvolumen) konturiert. Es umfasste bei beiden Therapiegruppen bis zu einer Dosis von 50,4 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy, fünfmal pro Woche) die Prostata und Samenblasen sowie die regionalen Lymphknoten der Prostata (obturatorische und iliakal interne Lymphknotenregionen). Bei neun Patienten der EBRT-Gruppe mit hohem Risikoprofil oder gesicherter N1-Situation wurden die iliakal communen Lymphknoten bis zur Aortenbifurkation mit einbezogen.

Für die EBRT-Gruppe wurde zusätzlich das PTV für die Aufsättigung der Prostata bis zu einer Dosis von 72 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy, fünfmal pro Woche) definiert. Dieses Zielvolumen umfasste die Prostata mit einem Sicherheitssaum von etwa 10 bis 15 mm, der Organbeweglichkeit und Lagerungsunsicherheiten mit berücksichtigte.

Am Simulator wurden das Isozentrum und die Feldbegrenzungen vor Bestrahlungsbeginn auf dem Patienten markiert. Die Patienten der Brachytherapiegruppe wurden mit einer 3-Felder-Technik (ein ventrales, zwei laterale Felder) perkutan bestrahlt. Bei den Patienten der EBRT-Gruppe wurde bis zu einer Dosis von 50,4 Gy eine 4-Felder-Technik angewandt. Die Aufsättigung bis 72 Gy erfolgte über drei koplanare Felder. Alle Patienten wurden mit Linearbeschleunigern der Firma Siemens (KD2) behandelt.

Die interstitielle HDR-Brachytherapie fand während der zweiten Hälfte der perkutanen Bestrahlung mit zwei Fraktionen von je 10 Gy (prostataumschließend) im Abstand von 14 Tagen statt. Nach Narkoseeinleitung wurde ein Harndauerkatheter in die Blase eingelegt, der bis zum ersten postoperativen Tag belassen wurde. Je nach Größe wurden 6 bis 18 Hohlnadeln ultraschallgestützt perineal über ein Template in die Prostata appliziert und die Lage auf einem Koordinatensystem erfasst. Dann erfolgte mit mehreren transversalen Ultraschallschnitten (Schnittabstand 5 mm) die individuelle dreidimensionale Bestrahlungsplanung im Planungssystem PLATO®, Firma Nucletron. Die Urethra und die Rektumvorderwand wurden als Risikoorgane berücksichtigt. Ab 2001 wurde unmittelbar vor Beginn der HDR-Bestrahlung der Rektalschallkopf nach dorsal abgesenkt. Damit erhöhte sich die Distanz zwischen Prostatahinterwand und Rektumvorderwand um etwa 5 mm mit dem Ziel, die Dosis an der Rektumvorderwand um ca. 2 Gy zu reduzieren.

Während der gesamten Therapie hat ein Arzt die Patienten in definierten Abständen (nach 16,2 Gy, nach 30,6 Gy, nach 45 Gy, nach 54 Gy, nach 63 Gy und zum Abschluss) untersucht und das Stuhl- und Miktionsverhalten erfragt. Zum Abschluss bzw. wenn der Patient über verstärkte Miktionsbeschwerden klagte, wurde sonografisch der Harnabfluss einschließlich Restharnmengen überprüft. Außerdem erfolgten regelmäßig Blutbild- und Urinkontrollen. Alle Befunde und Patientenangaben wurden in der Krankenakte dokumentiert.

5.2 Follow up

Im Rahmen unserer Tumornachsorge stellten sich die Patienten erstmalig vier Wochen und sechs Monate nach Therapieende vor. Danach wurden die Patienten in unserer Einrichtung einmal im Jahr zu ihren Beschwerden befragt und untersucht (einschließlich Blutbild-, Urin-, PSA-Untersuchung sowie Abdomensonografie), sodass innerhalb von 4,5 Jahren maximal sechs posttherapeutische Untersuchungen stattfanden. Nur die Ergebnisse aus diesen Tumornachsorgeterminen wurden für die Auswertung der Nebenwirkungen verwendet.

Ein Teil der Patienten hat die Nachsorgeuntersuchungen in unserer Klinik nicht mehr wahrgenommen. Für diese Fälle liegen keine Ergebnisse zu therapiebedingten Beschwerden vor. Mit Hilfe unseres Tumorzentrums bzw. durch Telefonate mit den betreuenden Urologen konnte jedoch festgestellt werden, ob Patienten, die nicht zum Untersuchungstermin erschienen sind, verstorben sind, ein Tumorprogress im Untersuchungsintervall vorlag oder sich die Patienten in Vollremission befanden.

Voraussetzungen für die Aufnahme der Daten der Patienten in diese Arbeit waren ein primärer, kurativer Therapieansatz, die vollständige und korrekte Durchführung der Therapie und ausreichende Follow-up-Daten. Für die Datenerfassung wurden die Krankenakten unserer Klinik genutzt. Aus diesen Unterlagen konnten Angaben zur Anamnese, zu prätherapeutischen Beschwerden, zum Tumorstadium, zu PSA-Werten, zu Untersuchungsbefunden während und nach der Therapie sowie zum posttherapeutischen Verlauf entnommen werden. Berücksichtigt wurden urogenitale und intestinale Toxizitäten. Angaben zur erektilen Dysfunktion wurden zwar erhoben, waren aber wegen teilweise fehlender Ausgangsbefunde und unvollständiger Angaben für eine zuverlässige Auswertung nicht zu verwerten.

Höhergradige Toxizitäten an der Haut, Osteoradionekrosen und Lymphabflussbehinderungen wurden nicht beobachtet und deshalb nicht mit ausgewertet.

Die maximale Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren wurde bei 240 Patienten (80,3% aller Patienten) erreicht. Das minimale Nachbeobachtungsintervall betrug vier Wochen (vier Patienten). Die Follow-up-Rate der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Zur Beurteilung der akuten Nebenwirkungen (Verlauf, Therapieende, erste Nachuntersuchung vier Wochen nach Therapie) wurden die Befunde von insgesamt 897 Einzeluntersuchungen (HDR 537 Untersuchungen und EBRT 360 Untersuchungen) erfasst. Zur Analyse der Spätnebenwirkungen ab sechs Monate nach Therapie standen insgesamt Daten von 1360 Untersuchungen (HDR 802 Untersuchungen und EBRT 558 Untersuchungen) zur Verfügung.

Tabelle 2: Follow up der gesamten Patienten, der HDR- und EBRT-Gruppe

Nachunter-suchung	4 Wochen		6 Monate		1,5 Jahre		2,5 Jahre		3,5 Jahre		4,5 Jahre	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HDR	179	100	175	97,8	172	96,1	163	91,1	152	84,9	140	78,2
EBRT	120	100	120	100	119	99,2	111	92,5	108	90	100	83,3
Gesamt	299	100	295	98,7	291	97	274	92	260	87	240	80,3

5.3 Datenanalyse

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte tabellarisch in anonymisierter Form, wobei anstelle der analogen Identitätsdaten der Patienten laufende Nummern verwendet wurden. Die Liste mit den verwendeten Codierungen wurde für Dritte unzugänglich hinterlegt. Die anschließenden Auswertungen der Daten bezogen sich auf diesen anonymisierten Datenbestand, der in einem zweiten Arbeitsgang auf die Software EXCEL 2007 (Microsoft) übertragen wurde. Hier konnten die ersten Übersichtsauswertungen vorgenommen und die Datenstrukturen der für die Analyse verwendeten Merkmale betrachtet werden. Dabei handelte es sich im Wesentlichen um Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerts- und Streuungsbetrachtungen je Merkmal der beiden zu vergleichenden Therapiegruppen.

Nachdem die EXCEL-Daten auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft worden waren, erfolgte die Übernahme der Tabelle auf die Software SPSS (Version 11.5 für Windows). Nach der Prüfung des Verteilungstyps der Merkmalsdaten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test je Vergleichsgruppe kamen die zulässigen Auswertungsformen zur Anwendung. Die Vergleiche der Toxizitätsmittelwerte je Therapiegruppe (Summe der Toxizitätswerte [0-4] dividiert durch die Anzahl der entsprechenden Probanden je Gruppe) wurden sowohl mittels t-Statistik bei unabhängigen Stichproben als auch mittels univariater Statistik (Mittelwert mit Konfidenzintervall im zeitlichen Verlauf) vorgenommen. Als Wert zur Trennung des Zufallsniveaus vom Signifikanzniveau wird der für biologische Untersuchungen übliche Wert von p=0,05 verwendet. Analog gilt ein Konfidenzintervall von 95% für den Streuungsbereich des Mittelwertes. Mittelwerte werden demzufolge erst dann als signifikant unterschiedlich betrachtet, wenn sich die Konfidenzbereiche (von CI 95 unten bis CI 95 oben) der beiden Vergleichsgruppen nicht überlappen. Fügt man die Ergebnisse der Konfidenzberechnungen mehrerer Beobachtungszeitpunkte graphisch aneinander, sind Aussagen über die Gruppenunterschiede zu jedem Beobachtungszeitpunkt, aber auch Aussagen über die zeitliche Entwicklung der Toxizität der Gruppen je Merkmal möglich.

5.4 Klassifikation der Nebenwirkungen

Die erfassten Nebenwirkungen wurden nach LENT/SOMA-Kriterien eingruppiert. Inkontinenz und Miktionsfrequenz wurden parallel bzw. Harnverhalt ausschließlich nach Kriterien der CTC eingestuft, um das Nebenwirkungsprofil der Patienten besser abzubilden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation von Nebenwirkungen (in Anlehnung an LENT-SOMA und CTC)

Nebenwirkungen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Quelle
Stuhlfrequenz	bis 4 x/d	4-8 x/d	>8x/d	unkontrollierte Diarrhoe	LENT-SOMA
Stuhlkonsistenz	fest (geformt)	weich (ungeformt)	schleimig, dunkel, wässrig		LENT-SOMA
Obstipation	3-4 x/Woche Stuhl	nur 2 x/Woche Stuhl	nur 1 x/Woche Stuhl	kein Stuhlgang in 10 Tagen	LENT-SOMA
Proktitis	gelegentlich, geringe Schmerzen oberflächliche Ulzerationen ≤1cm^2 keine bzw. gelegentlich Analgetika	zeitweilig, erträgliche Schmerzen oberflächliche Ulzerationen >1cm^2 gelegentlich Blutung regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika oder gelegentlich Steroide	dauerhaft starke Schmerzen tiefes Ulcus, dauerhafte Blutung regelmäßig zentral wirksame Analgetika, Einläufe mit Steroiden, Laserkoagulation häufige Transfusionen	unbeeinflussbare Schmerzen Perforation, Fistel chirurgische Therapie / Anus praeter	LENT-SOMA
Dysurie	geringe Schmerzen, kein Brennen gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	zeitweilig und erträglich regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	dauerhaft und stark zentral wirksame Analgetika	unbeeinflussbar und sehr quälend chirurgische Therapie	LENT-SOMA
Hämaturie	gelegentlich , Eisentherapie	zeitweilig, gelegentliche Transfusionen	dauerhaft, mit Koageln häufige Transfusionen, Koagulationen	unbeeinflussbar chirurgische Therapie	LENT-SOMA
Harnverhalt	Restharn >100 ml oder gelegentlich Katheter nötig	Katheter immer zur Entleerung nötig	operativer Eingriff, TUR, Dilatation nötig	-	CTC
Inkontinenz	gelegentlich Einlagen, Stressinkontnenz	zeitweilig Einlagen, spontan, Kontrolle möglich	regelmäßig Einlagen, gelegentlich. Katheter , unkontrolliert	Dauerkatheter	LENT-SOMA CTC
Miktionsfrequenz	Intervall von 3-4 Stunden <2 x mehr als normal Alkalisierung	Intervalle von 2-3 Stunden >2 x mehr als normal gelegentlich Spasmolytika	Intervalle von 1-2 Stunden zentral wirksame Analgetika	stündlich, Zystektomie	LENT-SOMA CTC

5.5 Charakteristik der Patienten

Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Therapiebeginn betrug 69,4 Jahre (Spannweite 36 Jahre, Alter 49 bis 85 Jahre, median 70,0 Jahre). In der HDR-Gruppe war das durchschnittliche Alter 69,1 Jahre (Spannweite 29 Jahre, Alter 51 bis 80 Jahre, median 70,0 Jahre). In der EBRT-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 69,8 Jahren (Spannweite 26 Jahre, Alter 49 bis 85 Jahre, median 70,0 Jahre).

Die TNM-Stadieneinteilung erfolgte anhand der UICC-Klassifikation (Wittekind 1997, siehe Tabelle 30 im Anhang). Bei einem Patienten konnte aus den vorliegenden Unterlagen das T-Stadium nicht eruiert werden (Tx). Bei insgesamt 43 Patienten (HDR: 31 Patienten, EBRT: 12 Patienten) wurden T1-Stadien diagnostiziert. 221 Patienten hatten ein T2-Stadium (HDR: 134 Patienten, EBRT: 87 Patienten). Ein organüberschreitendes Tumorwachstum (T3) wurde bei 31 Patienten festgestellt (HDR: 13 Patienten, ausschließlich T3a; EBRT: 18 Patienten). Bei drei Patienten wurden durch eine prätherapeutische laparoskopische pelvine Lymphonodektomie iliakale Lymphknotenmetastasen gesichert (pN1). Die übrigen Patienten wurden als pN0, cN0 bzw. Nx eingestuft. Eine Fernmetastasierung (M1) konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Der Differenzierungsgrad der Tumore wurde bei 287 Patienten (96%) erfasst. Bei 181 Patienten war der Gleason-Score angegeben, bei 106 Patienten erfolgte die Einteilung des Differenzierungsgrades nach WHO (Vergleich WHO-Grading/Gleason-Score siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich WHO-Grading und Gleason-Score (Helpap und Rübben 1998)

WHO-Grading		Gleason-Score
1	=	2-4
2	=	5-6
3	=	7-10

Die prätherapeutischen PSA-Werte, auch gegebenenfalls vor Beginn einer antihormonellen Therapie, wurden vom Urologen übermittelt. Unmittelbar vor Beginn der Strahlentherapie erfolgte eine nochmalige PSA-Bestimmung. Dabei wurden Werte von 0,01 bis 41,73 ng/ml (Mittelwert 4,08 ng/ml, median 2,64 ng/ml) gemessen.

Die Patienten wurden nach den obengenannten Tumorstadien, dem Glaeson-Score bzw. dem Differenzierungsgrad und dem ersten PSA-Wert (ggf. vor Beginn einer neoadjuvanten Hormontherapie) in die Risikogruppen bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs eingruppiert. Dazu wurden die Kriterien herangezogen, die in der S3-Leitlinie von 2011 nach D´Amico aufgeführt sind (siehe Tabelle 5).

Bei insgesamt 107 Patienten war aus den Akten nur das WHO-Grading aus den histopathologischen Befunden zu entnehmen. Für die Auswertung wurden diese Daten unter Berücksichtigung von Tabelle 4 an die Gleason-Einteilung adaptiert. Bei insgesamt sieben Patienten war die Datenlage zur Eingruppierung nicht eindeutig. Bei diesen war bei einem PSA-Wert unter 10 ng/ml ein T-Stadium 2 ohne Untergruppierung angegeben, und es lag eine G2-Differenzierung vor.

Das Risikoprofil der beiden Gruppen bezüglich des Outcomes nach D´Amico war ohne signifikante Unterschiede.

Tabelle 5: Einteilung der Risikogruppen (Quelle S3-Leitlinien 2011 nach D´Amico 1998)

Niedriges Risiko	PSA ≤10 ng/ml und Gleason-Score ≤6 und cT-Kategorie 1c oder 2a
Intermediäres (mittleres) Risiko	PSA >10ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
Hohes Risiko	PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥8 oder cT-Kategorie 2c

Bei 234 Patienten (74,3%) wurde vor Beginn der Strahlentherapie eine hormonablative Therapie eingeleitet, wobei der überwiegende Anteil (157 Patienten, 52,5%) diese Therapie als neoadjuvante Therapie im Zeitraum bis zu drei Monaten vor Strahlentherapiebeginn erhielten. 51 Patienten (17,1%) wurden zwischen vier und sechs Monaten vorher antihormonell behandelt. 25 (8,36%) Patienten erhielten im Vorfeld eine Hormontherapie als alleinige primäre Therapie des Prostatakarzinoms, die länger als sechs Monate dauerte (Maximum neun Jahre). Bei einem Patienten wurde vor Strahlentherapie eine Ablatio testis durchgeführt. Von den 233 Patienten, die vor der Strahlentherapie eine medikamentöse antihormonelle Therapie erhielten, wurde diese bei 63 Patienten (HDR 29 Patienten, EBRT 35 Patienten) nach Abschluss der Radiatio fortgesetzt. Die minimale adjuvante Therapiedauer betrug einen Monat, die maximale 24 Monate. Bei zehn Patienten der EBRT-Gruppe wurde die Hormontherapie über das gesamte Follow up beibehalten.

Die ermittelten Patientencharakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientencharakteristik

		HDR	EBRT	gesamt
n		179	120	299
Alter in Jahren		median 69,1 (51 – 80)	median 69,8 (49 – 85)	median 70,0 (49 – 85)
TNM	T1a – T1c	31 (17,3%)	12 (10,0%)	43 (14,4%)
	T2a – T2c	134 (74,9%)	89 (74,7%)	221 (73,9%)
	T3a – T3b	13 (7,3%)	19 (15,8%)	31 (10,4%)
	pN1	0	3	3
PSA-Ausgangswerte (ng/ml)		Mittelwert: 12,81 (0,92 - 71,00)	Mittelwert: 27,15 (0,35 - 600,00)	Mittelwert: 18,54 (0,35 – 600,00)
PSA zum Strahlentherapiebeginn (ng/ml)		Mittelwert: 4,31 (0,02 – 21,10)	Mittelwert: 3,73 (0.01 – 41,73)	Mittelwert: 4.08 (0,01 – 41,43)
Hormontherapie		133 (74,3%)	101 (84,2%) Ablatio testis n=1	234 (74,3%) Ablatio testis n=1
Gleason-Score	2-6	69	65	134
	7	16	20	36
	8-10	1	10	11
Grading nach WHO	G1	17	5	22
	G2	55	13	68
	G3	10	2	12
	Gx	3	1	4
	keine Angaben	8	4	12
Risikogruppe	niedrig	47 (26,3%)	38 (31,7%)	85 (28,4%)
	intermediär	74 (41,3%)	34 (28,3%)	108 (36,1%)
	hoch	52 (29,1%)	44 (36,7%)	96 (32,1%)
nicht eindeutig gruppierbar		6 (3,4%)	1 (0,8%)	7 (2,3%)
Prostatavolumen in ml		Mittelwert: 27 (7-65)	Mittelwert: 31 (4-170)	Mittelwert: 29 (4-170)

6. Ergebnisse

6.1 Intestinale Nebenwirkungen

Ausgewertet wurde das Auftreten von Veränderungen der Stuhlkonsistenz und Stuhlfrequenz, das Auftreten von Obstipation sowie von proktitischen Beschwerden während der Therapie zum Abschluss und während sechs Untersuchungsintervallen bis 4,5 Jahre nach Strahlentherapie.

6.1.1 Akuttoxizität

Bei der Akuttoxizität, die den Therapieverlauf (der schwerste Toxizitätsgrad wurde erfasst), den Abschluss und die erste Nachuntersuchung vier Wochen nach Therapieende einschließt, gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen: Erhöhung der Stuhlfrequenz, Verminderung der Stuhlkonsistenz und Proktitis.

6.1.1.1 Stuhlfrequenz

In der HDR-Gruppe klagten 57 % der Patienten während der Therapie über vermehrte Stuhlgänge vs. 79,2 % in der EBRT-Gruppe (p=0,001). Insgesamt hatten vier Patienten Grad-3-Toxizitäten (HDR-Gruppe n=1, EBRT-Gruppe n=3). Auch zum Ende der Therapie war ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar (35,8% HDR-Gruppe, 61,7% EBRT-Gruppe, $p<0,001$). Vier Wochen nach Therapieende hatten sich die Beschwerden bezüglich der Stuhlfrequenz in beiden Gruppen angeglichen (24,0% HDR-Gruppe vs. 25,8% EBRT-Gruppe). Eine Toxizität Grad 3 trat zum Therapieende nicht auf, allerdings vier Wochen nach Therapie bei zwei Patienten der HDR-Gruppe. (siehe Abbildung 3)

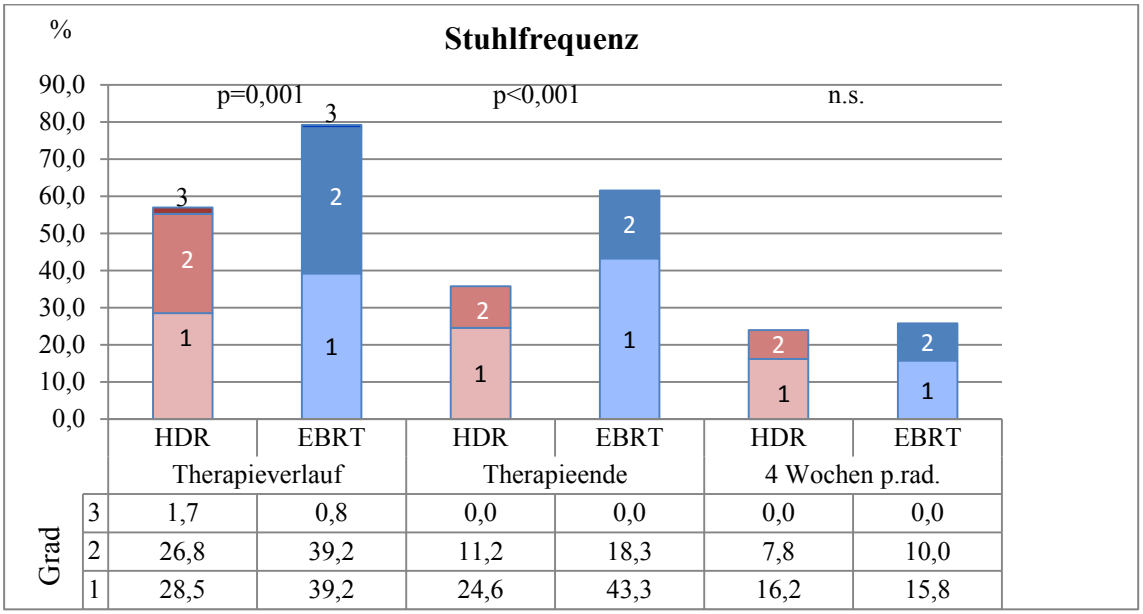


Abbildung 3: Akuttoxizität Stuhlfrequenz

6.1.1.2 Stuhlkonsistenz

Während der Therapie trat bei 35,8% der HDR-Gruppe und bei 30% der EBRT-Gruppe eine verminderte Stuhlkonsistenz auf (p=0,045), wobei acht Patienten (4,5%), die kombiniert behandelt wurden, eine Grad-3-Toxizität entwickelten. Zum Therapieende (17,9% HDR-Gruppe vs. 12,5% EBRT-Gruppe) und nach 4 Wochen (7,3% HDR-Gruppe und 4,2% EBRT-Gruppe) gab es keine signifikanten Unterschiede. Aus der HDR-Gruppe hatten je zwei Patienten an zwei Untersuchungsterminen eine Toxizität Grad 3, wobei es sich einschließlich Therapieverlauf um unterschiedliche Patienten handelte. In der EBRT-Gruppe gab es akut keine Grad-3-Toxizität. (siehe Abbildung 4)

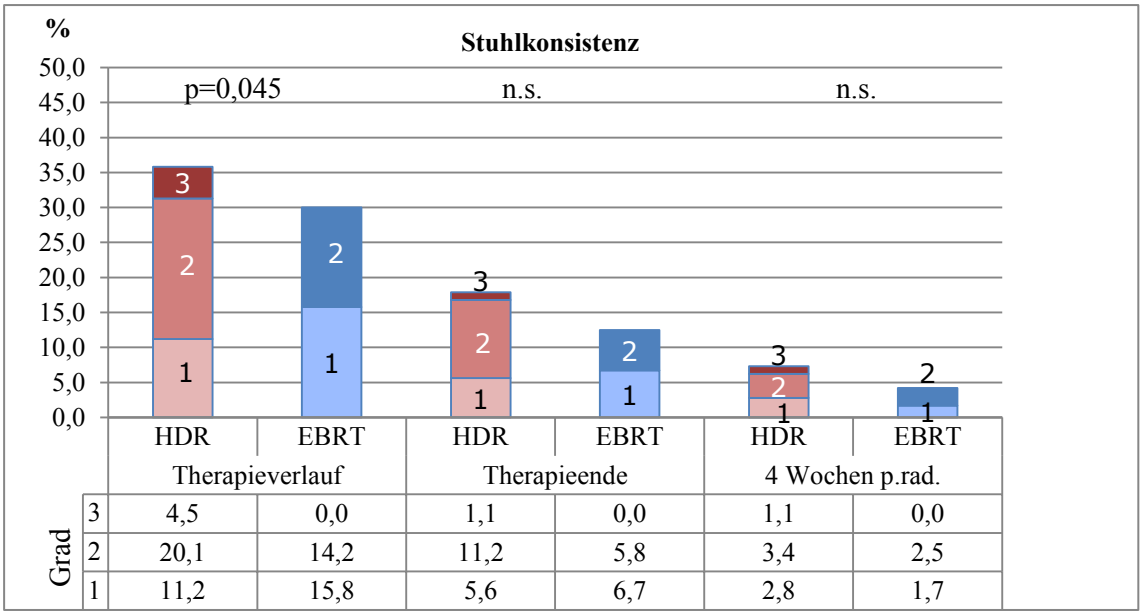


Abbildung 4: Akuttoxizität Stuhlkonsistenz

6.1.1.3 Proktitis

Proktitische Beschwerden während der Therapie hatten 37,4% in der HDR-Gruppe und 28,3% in der EBRT-Gruppe (n.s.). Zum Therapieende berichteten in der HDR-Gruppe 31,8% und in der EBRT-Gruppe 17,5% der Patienten über Beschwerden im Sinne einer radiogenen Proktitis, was einen signifikanten Unterschied darstellt (p=0,040). Innerhalb von vier Wochen nach Therapieende war der Anteil von Patienten, die an einer Proktitis litten, auf 8,9% in der HDR-Gruppe und auf 6,7% in der EBRT-Gruppe gesunken (n.s.). Proktitiden Grad 3 traten nicht auf. (siehe Abbildung 5)

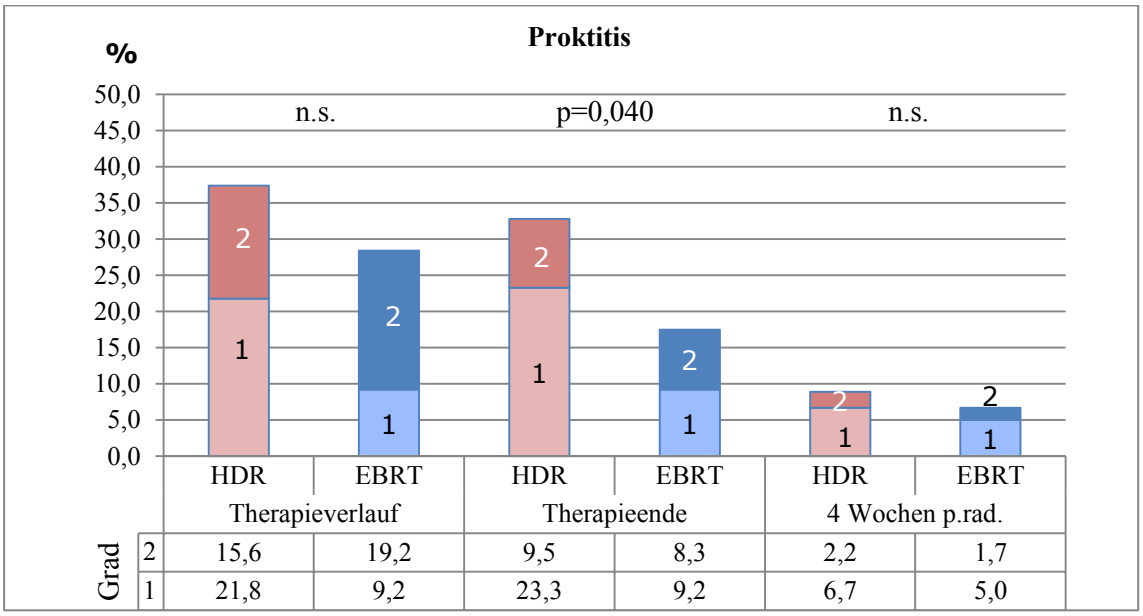


Abbildung 5: Akuttoxizität Proktitis

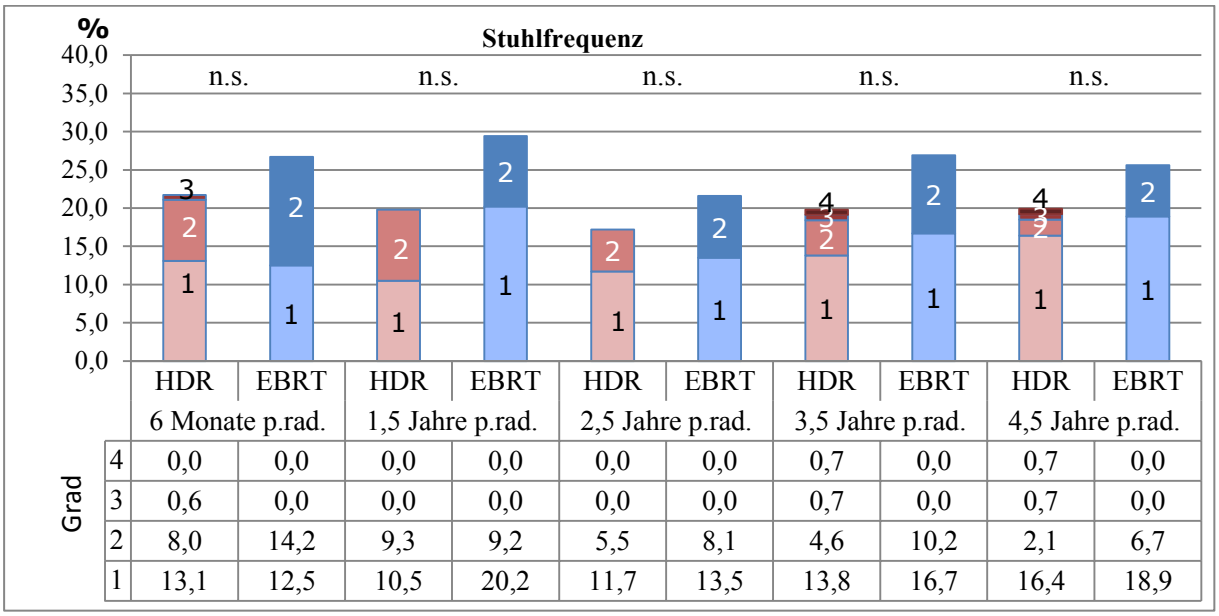
6.1.1.4 Obstipation

Der Anteil der Patienten mit obstipativen Beschwerden während der Akutphase der Strahlentherapie lag in der EBRT-Gruppe bei maximal fünf Patienten (4,2%) während des Behandlungsverlaufes. Zum Therapieende hatten zwei Patienten (1,2%) der HDR-Gruppe Beschwerden angegeben. Signifikant waren die Unterschiede im Therapieverlauf und vier Wochen nach Strahlentherapie, hier hatten nur Patienten der EBRT-Gruppe eine Obstipation.

6.1.2 Spättoxizität

6.1.2.1 Stuhlfrequenz

Bezüglich dieser Nebenwirkung gab es über den Zeitraum von sechs Monaten p. rad. bis einschließlich 4,5 Jahre nach Strahlentherapie keine signifikanten Unterschiede. Im Verlauf traten keine größeren Schwankungen auf. Der Anteil der Patienten mit Beschwerden lag in der HDR-Gruppe zwischen 17,2% (2,5 Jahre p. rad.) und 21,7% (6 Monate p. rad.) und in der EBRT-Gruppe zwischen 21,6% (2,5 Jahre p. rad.) und 29,4% (1,5 Jahre p. rad.). Ein Patient der HDR-Gruppe hatte sechs Monate nach Strahlentherapie eine Grad-3-Toxizität. Bei einem anderen Patienten der HDR-Gruppe war eine Grad-3-Toxizität nach 3,5 und 4,5 Jahren beschrieben worden. Ein Patient aus dieser Gruppe gab 3,5 und 4,5 Jahre p. rad. Beschwerden an, die als Grad-4-Toxizität eingestuft wurden. In der EBRT-Gruppe gab es keine Grad-3- bzw. Grad-4-Toxizitäten. (siehe Abbildung 6)

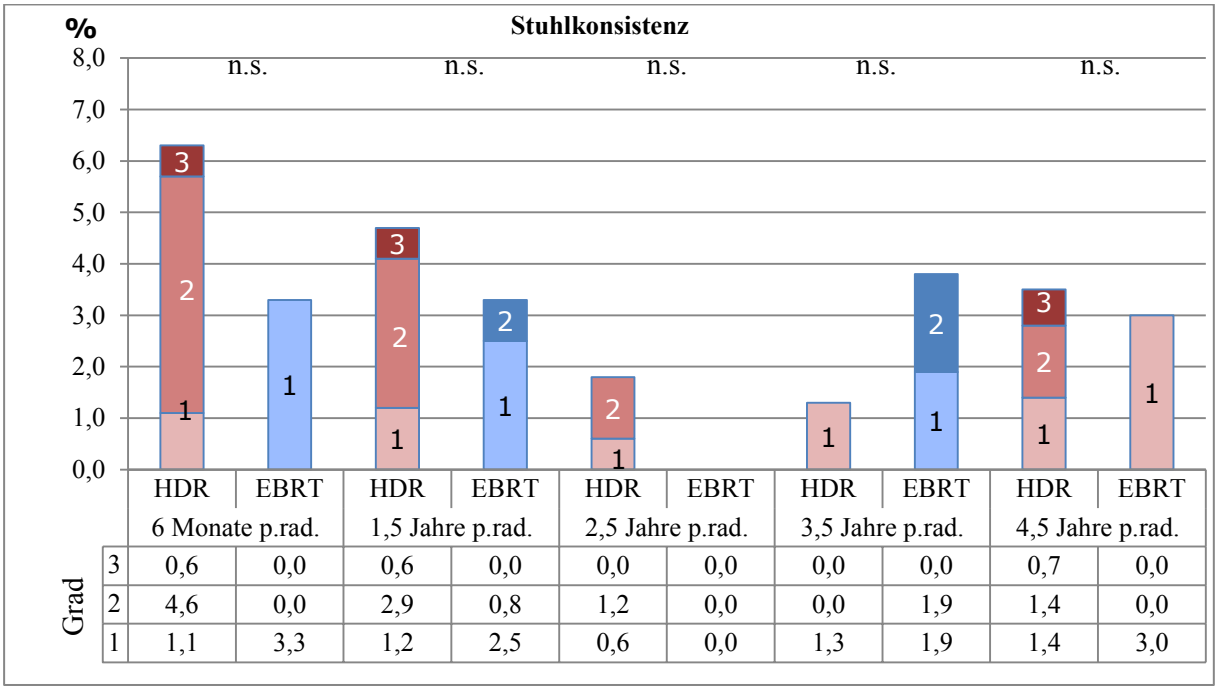


Grad	HDR 6 Monate p.rad.	EBRT 6 Monate p.rad.	HDR 1,5 Jahre p.rad.	EBRT 1,5 Jahre p.rad.	HDR 2,5 Jahre p.rad.	EBRT 2,5 Jahre p.rad.	HDR 3,5 Jahre p.rad.	EBRT 3,5 Jahre p.rad.	HDR 4,5 Jahre p.rad.	EBRT 4,5 Jahre p.rad.
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,7	0,0
3	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,7	0,0
2	8,0	14,2	9,3	9,2	5,5	8,1	4,6	10,2	2,1	6,7
1	13,1	12,5	10,5	20,2	11,7	13,5	13,8	16,7	16,4	18,9

Abbildung 6: Spättoxizität Stuhlfrequenz

6.1.2.2 Stuhlkonsistenz

Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in der verminderten Stuhlkonsistenz gab es nicht. Die Rate des Auftretens dieser Nebenwirkung reichte in der HDR-Gruppe von 1,3% (3,5 Jahre p. rad.) bis 6,3% (6 Monate p. rad.), in der EBRT-Gruppe von 0,0% (2,5 Jahre p. rad.) bis max. 3,8% (3,5 Jahre p. rad.). Bei drei Patienten der HDR-Gruppe trat jeweils als einmaliger Befund eine Toxizität Grad 3 im Nachbeobachtungsverlauf auf. (siehe Abbildung 7)



Grad	HDR 6 Monate p.rad.	EBRT 6 Monate p.rad.	HDR 1,5 Jahre p.rad.	EBRT 1,5 Jahre p.rad.	HDR 2,5 Jahre p.rad.	EBRT 2,5 Jahre p.rad.	HDR 3,5 Jahre p.rad.	EBRT 3,5 Jahre p.rad.	HDR 4,5 Jahre p.rad.	EBRT 4,5 Jahre p.rad.
3	0,6	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
2	4,6	0,0	2,9	0,8	1,2	0,0	0,0	1,9	1,4	0,0
1	1,1	3,3	1,2	2,5	0,6	0,0	1,3	1,9	1,4	3,0

Abbildung 7: Spättoxizität Stuhlkonsistenz

6.1.2.3 Proktitis

Im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten bis 4,5 Jahre war der Prozentsatz der Patienten mit proktitischen Beschwerden in der EBRT-Gruppe durchgängig höher als in der HDR-Gruppe. Signifikante Unterschiede waren sechs Monate (5,7% in der HDR-Gruppe vs. 12,5% in der EBRT-Gruppe, p=0,047), 1,5 Jahre (8,2% in der HDR-Gruppe vs. 20,1% in der EBRT-Gruppe, p=0,002) und 2,5 Jahre (6,2% in der HDR-Gruppe vs. 18,0% in der EBRT-Gruppe, p=0,006) nach Therapieende nachweisbar. Bei zwei Patienten der EBRT-Gruppe traten Grad-3-Toxizitäten auf, wobei einer davon im Nachuntersuchungsintervall von 1,5 bis 3,5 Jahre zweimal wegen rektaler Blutungen mit einer Argonlaserkoagulation behandelt wurde. Der andere Patient hatte 3,5 Jahre nach Therapie rezidivierende Darmblutungen wegen einer auch histologisch gesicherten Proktitis. Zusätzlich trat bei diesem Patienten eine massive Makrohämaturie auf, sodass Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten erforderlich waren und der Patient letztendlich mit einer Embolisation der Iliakalgefäße behandelt werden musste. (siehe Abbildung 8)

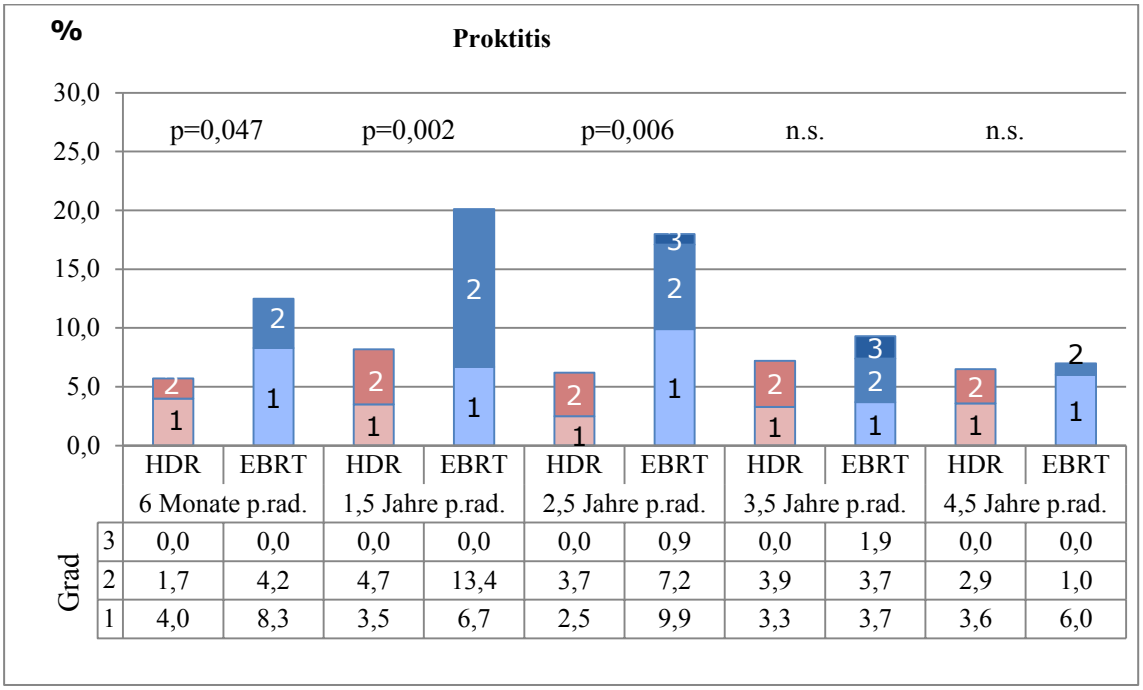


Abbildung 8: Spättoxizität Proktitis

6.1.2.4 Intestinale Fistel/Perforation

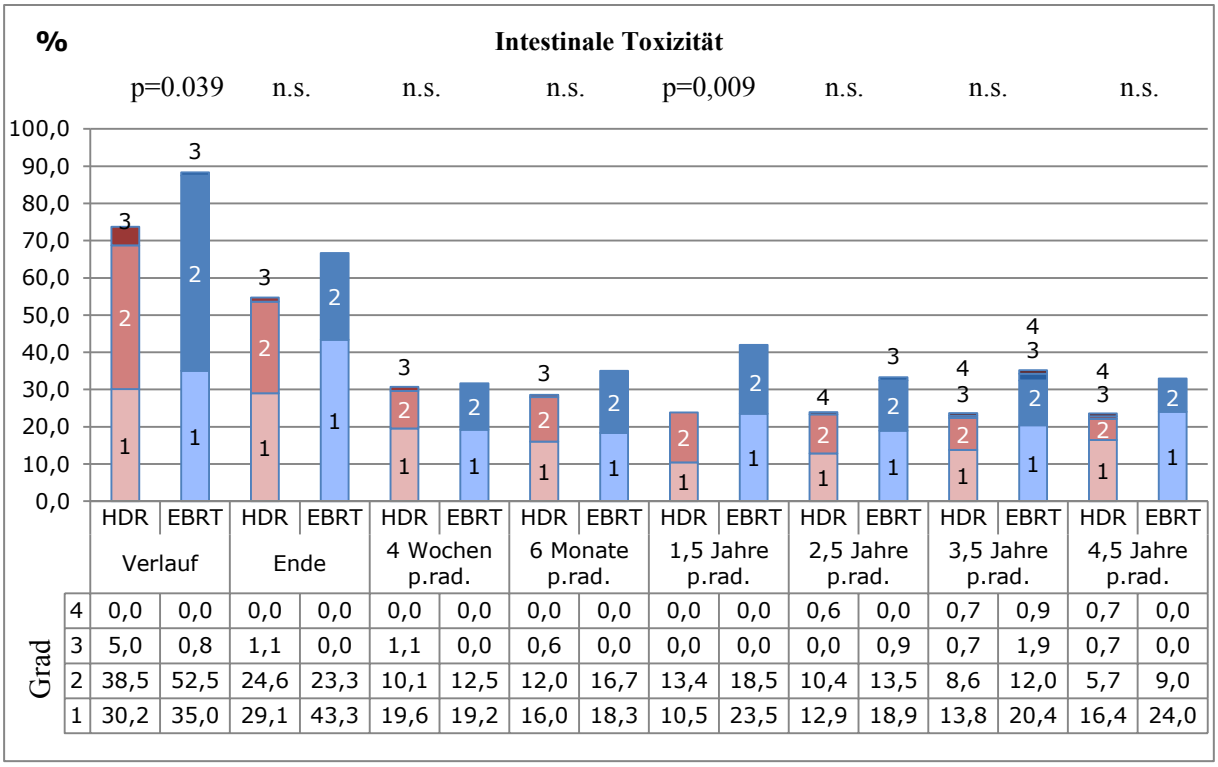
Im Beobachtungszeitraum kam es bei zwei Patienten zu dieser schwerwiegenden (Grad-4) Komplikation. Bei einem Patienten aus der HDR-Gruppe erfolgte neun Monate nach Strahlentherapie wegen einer penoskrotalen Striktur eine Urethrotomia interna gleichzeitig mit einer Prostatabiopsie ohne Sicherung von Tumorzellen. Drei Monate nach diesem Eingriff entwickelte der Patient eine Urethrarektumfistel, die die Anlage eines doppelläufigen Anus praeter und eine Zystostomie erforderlich machte. Der zweite Patient erhielt eine alleinige perkutane Radiatio. Er musste vier Jahre nach Therapie wegen einer Sigmaperforation hemikolektomiert werden und erhielt einen endständigen Anus praeter. Während der Operation wurde eine ausgeprägte Sigmadivertikulose gesichert.

6.1.2.5 Obstipation

Obstipative Beschwerden traten nur bei wenigen Patienten auf. In der HDR-Gruppe lag der Anteil immer unter 2%, mit maximal 1,4 % (zwei Patienten) 4,5 Jahre nach Therapie. In der EBRT-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit einer Obstipation bis 2,5 Jahre nach Radiatio ebenfalls unter 2%. Zu den letzten beiden Untersuchungsterminen klagten 3,7% (vier Patienten) bzw. 7% der Patienten (sieben Patienten) über eine Obstipation. Signifikant war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nur nach 4,5 Jahren (p=0,019). Grad-3-Toxizitäten waren nicht nachweisbar.

6.1.3 Zusammenfassung intestinale Toxizität

Bei der Zusammenfassung intestinaler Nebenwirkungen wurde für jeden Patienten die Nebenwirkung mit der jeweils stärksten Ausprägung berücksichtigt. Hier zeigt sich während des Verlaufes (p=0,039) und nach 1,5 Jahren (p=0,009) eine signifikant höhere Toxizität bei den Patienten der EBRT-Gruppe. Zu den anderen Kontrollzeitpunkten hatten die Patienten der EBRT-Gruppe zwar mehr Toxizitäten, aber der Unterschied war nicht signifikant.
(siehe Abbildung 9 und 10)



Grad	HDR Verlauf	EBRT Verlauf	HDR Ende	EBRT Ende	HDR 4 Wochen p.rad.	EBRT 4 Wochen p.rad.	HDR 6 Monate p.rad.	EBRT 6 Monate p.rad.	HDR 1,5 Jahre p.rad.	EBRT 1,5 Jahre p.rad.	HDR 2,5 Jahre p.rad.	EBRT 2,5 Jahre p.rad.	HDR 3,5 Jahre p.rad.	EBRT 3,5 Jahre p.rad.	HDR 4,5 Jahre p.rad.	EBRT 4,5 Jahre p.rad.
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,7	0,9	0,7	0,0
3	5,0	0,8	1,1	0,0	1,1	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,7	1,9	0,7	0,0
2	38,5	52,5	24,6	23,3	10,1	12,5	12,0	16,7	13,4	18,5	10,4	13,5	8,6	12,0	5,7	9,0
1	30,2	35,0	29,1	43,3	19,6	19,2	16,0	18,3	10,5	23,5	12,9	18,9	13,8	20,4	16,4	24,0

Abbildung 9: Zusammenfassung intestinale Toxizität

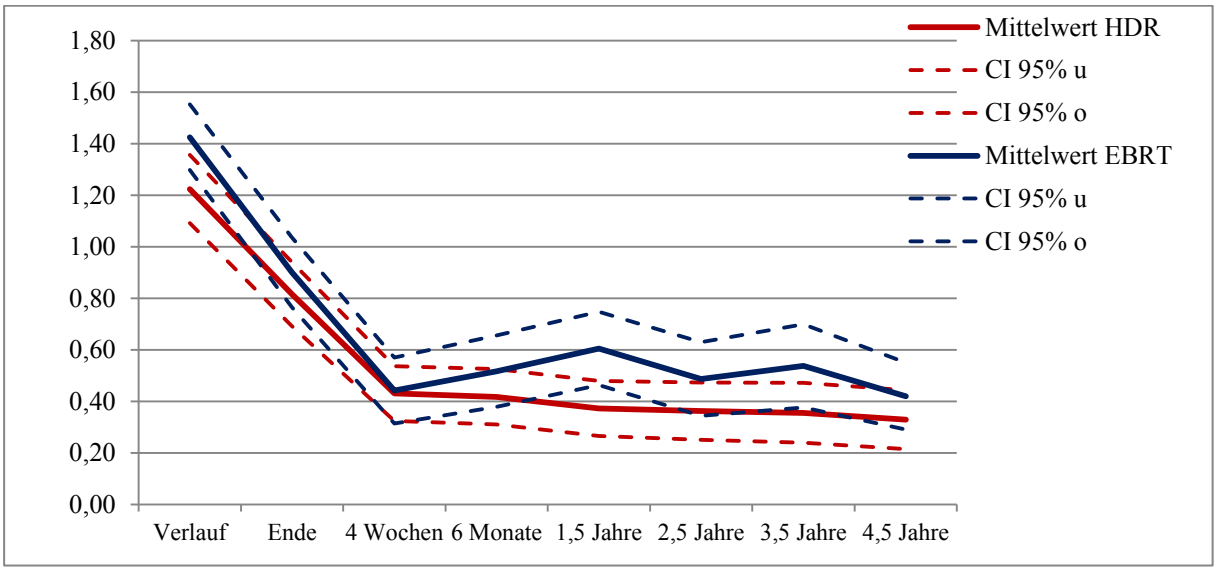


Abbildung 10: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen der intestinalen Nebenwirkungen

6.1.4 Patientenbezogener Verlauf der Spätfolgen am Intestinaltrakt

40,4% aller Patienten hatten keine intestinalen Spätnebenwirkungen angegeben. Bei 18.8% der Patienten war eine Linderung der Beschwerden im Verlauf nachweisbar, bei 9,6% eine Zunahme. Insgesamt 174 Patienten (72,5%,) - 107 Pat. der HDR-Gruppe (76,4%) und 67 Pat. der EBRT-Gruppe (67%) - waren zum Ende des Follow up frei von intestinalen Beschwerden. Die weiteren gruppenspezifischen Angaben sind aus Tabelle 7 zu entnehmen. Es wurden nur Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren (vollständiges Follow up) berücksichtigt.

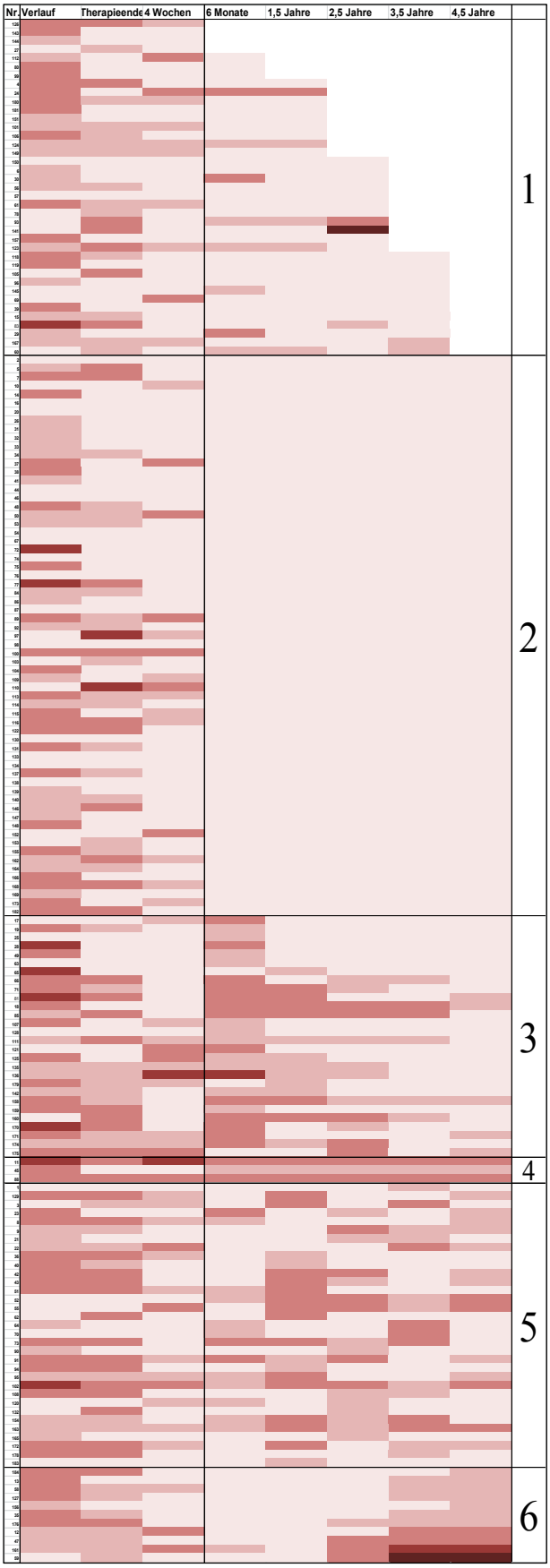
Tabelle 7: patientenbezogener Verlauf der intestinalen Nebenwirkungen

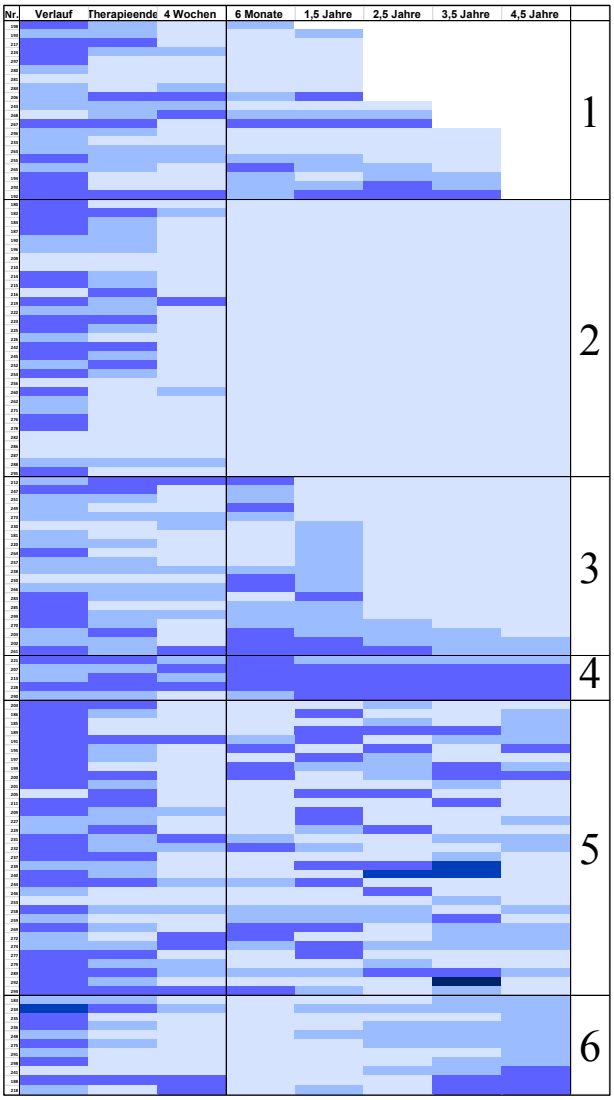
Intestinale Nebenwirkungen (NW)	HDR (n=140)		EBRT (n=100)		gesamt (n=240)	
	n	%	n	%	n	%
keine NW	65	46,4	32	32,0	97	40,4
abnehmende NW	28	20,0	17	17,0	45	18,8
zunehmende NW	11	7,9	11	11,0	22	9,2
gleichbleibende NW	3	2,1	4	4,0	7	2,9
wechselnde Verläufe	33	23,6	36	36,0	69	28,8

Die Dauer und die Entwicklung der Beschwerden für jeden einzelnen Patienten zu jedem Untersuchungszeitraum sind in der Abbildung 11 dargestellt. Eine Spättoxizität ≥Grad 2 wurde in der HDR-Gruppe bei 36 Patienten (25,7%) und in der EBRT-Gruppe bei 40 Patienten (40%) im Verlauf beobachtet. In beiden Gruppen dauerten diese Beschwerden bei den meisten Patienten ein bis 1,5 Jahre (siehe Tabelle 8). Die mittlere Dauer lag bei 1,9 Jahren in der HDR-Gruppe und bei 1,6 Jahren in der EBRT-Gruppe. Zusammenfassend hatten 92,2% der Patienten der HDR-Gruppe und 94% der Patienten der EBRT-Gruppe eine Beschwerdedauer (≥Grad-2-Toxizität) von unter 3 Jahren.

Tabelle 8: Dauer der intestinalen Grad ≥Grad-2-Toxizität

Dauer der ≥Grad-2-Toxizität	HDR (n=36)		EBRT (n =40)	
	n	%	n	%
0,5 Jahre	5	13,9	9	22,5
1 - 1,5 Jahre	14	38,9	17	42,5
2 - 2,5 Jahre	6	16,7	8	20,0
3 - 3,5 Jahre	9	25,0	2	5,0
4 - 4,5 Jahre	2	5,6	4	10,0





1 – unvollständiges Follow up
2 – keine Spättoxizität
3 – abnehmende Beschwerden
4 – gleichbleibende Beschwerden
5 – wechselnde Verläufe
6 – zunehmende Beschwerden

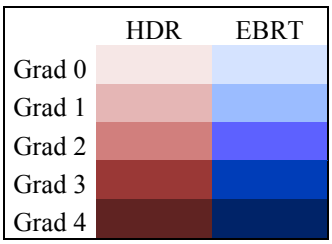


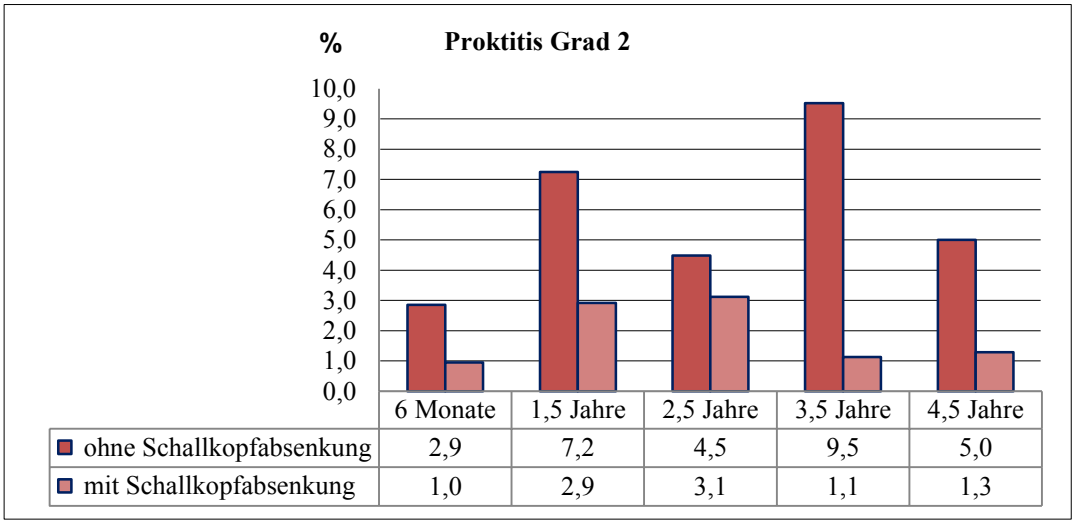
Abbildung 11: Patientenbezogene Verläufe der intestinalen Toxizität

6.1.5 Einfluss der Schallkopfabsenkung auf die Proktitisrate in der HDR-Gruppe

In einer Subgruppenanalyse der HDR-Gruppe wurde untersucht, ob durch Absenken des Rektalschallkopfes nach dorsal das Auftreten einer radiogenen Proktitis vermindert werden kann. Bei 71 Patienten (behandelt von 1999 bis 2001) wurde keine Schallkopfabsenkung durchgeführt, bei den restlichen 108 Patienten erfolgte die Absenkung der Ultraschallsonde. In der Gruppe ohne Schallkopfabsenkung trat im Follow up bei acht Patienten (11,3 %) eine Proktitis Grad 1 auf (fünf einmalige, drei mehrmalige Ereignisse), bei zehn Patienten (14,1%) eine Proktitis Grad 2 (zwei einmalige, acht mehrmalige Ereignisse). In der Gruppe der Patienten mit Schallkopfabsenkung klagten elf Patienten (10,2%) über Beschwerden im Sinne einer Proktitis Grad 1 (acht einmalig, drei mehrmalig) und neun Patienten (8,3%) im Sinne einer Proktitis Grad 2 (fünf einmalig, vier mehrmalig). Es traten in beiden Gruppen keine Toxizitäten Grad 3 auf. Der Patient mit der Urethra-Rektumfistel war in der Gruppe ohne Schallkopfabsenkung. Vergleicht man das Auftreten einer Proktitis in beiden Gruppen ohne und mit Schallkopfabsenkung (Proktitis Grad 1 11,3% vs. 10,2% und Proktitis Grad 2 14,1% vs. 8,3%), fällt auf, dass die Häufigkeit der Grad-2-Nebenwirkung nach Einführung der Schallkopfabsenkung abgenommen hat, allerdings nicht signifikant (Grad 2: p=0,247), (siehe Tabelle 9). Die prozentualen Ergebnisse zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen sind in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 9: Proktitis Grad 1 und 2 mit und ohne Schallkopfabsenkung

Proktitis	ohne Schallkopfabsenkung	mit Schallkopfabsenkung	p
Grad 1	n = 8 (11,3%)	n = 11 (10,2%)	0,819
Grad 2	n = 10 (14,1%)	n = 9 (8,3%)	0,247



	6 Monate	1,5 Jahre	2,5 Jahre	3,5 Jahre	4,5 Jahre
ohne Schallkopfabsenkung	2,9	7,2	4,5	9,5	5,0
mit Schallkopfabsenkung	1,0	2,9	3,1	1,1	1,3

Abbildung 12: Vergleich Proktitis Grad 2 mit und ohne Schallkopfabsenkung (HDR)

6.2 Urogenitale Toxizität

In dieser Auswertung wurden die Nebenwirkungen Hämaturie, Dysurie, Harninkontinenz, Harnverhaltung und die Erhöhung der Miktionsfrequenz berücksichtigt.

6.2.1 Akuttoxizität

Signifikante Unterschiede während und bis vier Wochen nach Therapie waren hinsichtlich der Nebenwirkungen Hämaturie, Erhöhung der Miktionsfrequenz und Dysurie nachweisbar.

6.2.1.1 Miktionsfrequenz

Über eine Erhöhung der Miktionsfrequenz klagten während der Therapie in der HDR-Gruppe 70,9% der Patienten, in der EBRT-Gruppe 86,7% ($p<0,001$), zum Therapieende noch 60,3% in der HDR-Gruppe und 80,8% in der EBRT-Gruppe ($p<0,001$). Vier Wochen nach Abschluss der Therapie war bei 43,0% der Patienten in der HDR-Gruppe und bei 39,2% der Patienten der EBRT-Gruppe die Miktionsfrequenz erhöht (n.s.). Eine Toxizität 3. Grades trat im Therapieverlauf in der EBRT-Gruppe bei zwei Patienten und zum Ende bei einem Patienten auf. In der anderen Gruppe hatten fünf Patienten (4,2%) Beschwerden im Sinne einer Grad-3-Toxizität. Einer davon hatte bis zum Therapieende noch diese Symptomatik, bei einem zweiten kam es nach einer zwischenzeitlichen Linderung zum Abschluss (Grad 2) wieder zu einer Toxizität Grad 3 nach vier Wochen. (siehe Abbildung 13)

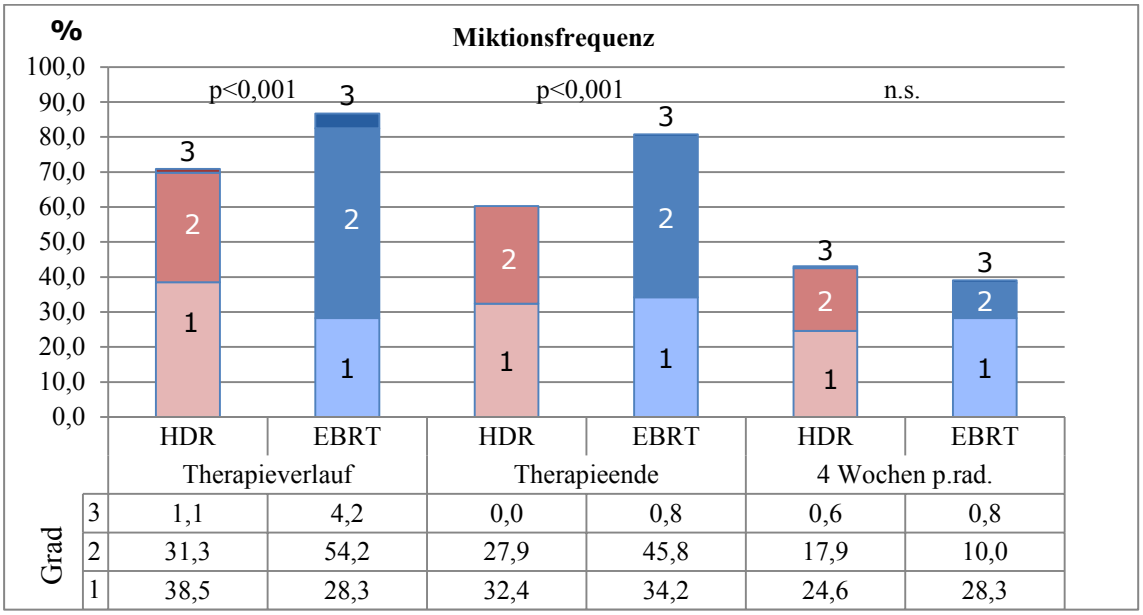


Abbildung 13: Akuttoxizität Miktionsfrequenz

6.2.1.2 Harninkontinenz

Bezüglich der Harninkontinenz waren in der Akutphase keine signifikanten Unterschiede aufgetreten. In der HDR-Gruppe klagten während der Therapie 8,4% der Patienten und in der EBRT-Gruppe 4,9% über eine Harninkontinenz, zum Abschluss 1,7% (HDR-Gruppe) und 4,2% (EBRT-Gruppe) und vier Wochen nach der Bestrahlung 8,9% (HDR-Gruppe) und 10,8% (EBRT-Gruppe). In beiden Gruppen war während der Therapie bei je einem Patienten eine Grad-3-Toxizität aufgetreten. Ein Patient der EBRT-Gruppe hatte eine Inkontinenz Grad 2 bereits vor der Therapie, diese war während der Therapie und über das gesamte Follow up unverändert. (siehe Abbildung 14)

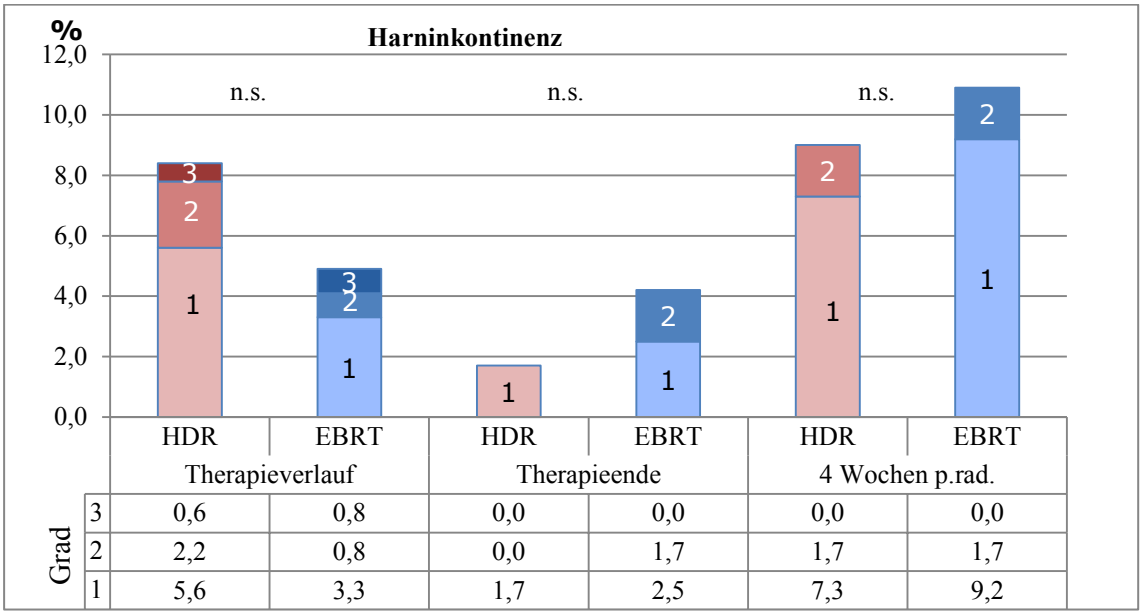


Abbildung 14: Akuttoxizität Harninkontinenz

6.2.1.3 Dysurie

Dysurische Beschwerden hatten während der Therapie 64,2% der Patienten aus der HDR-Gruppe und 34,2% der Patienten aus der EBRT-Gruppe ($p<0,001$), zum Abschluss 62,0% bzw. 32,5% ($p<0,001$). Vier Wochen nach Therapie lag der Anteil der Patienten mit einer Dysurie in der HDR-Gruppe noch bei 40,2% und in der EBRT-Gruppe bei 11,7% ($p<0,001$). Während der Therapie trat bei einem Patienten in der HDR-Gruppe eine Grad-3-Toxizität auf.
(siehe Abbildung 15)

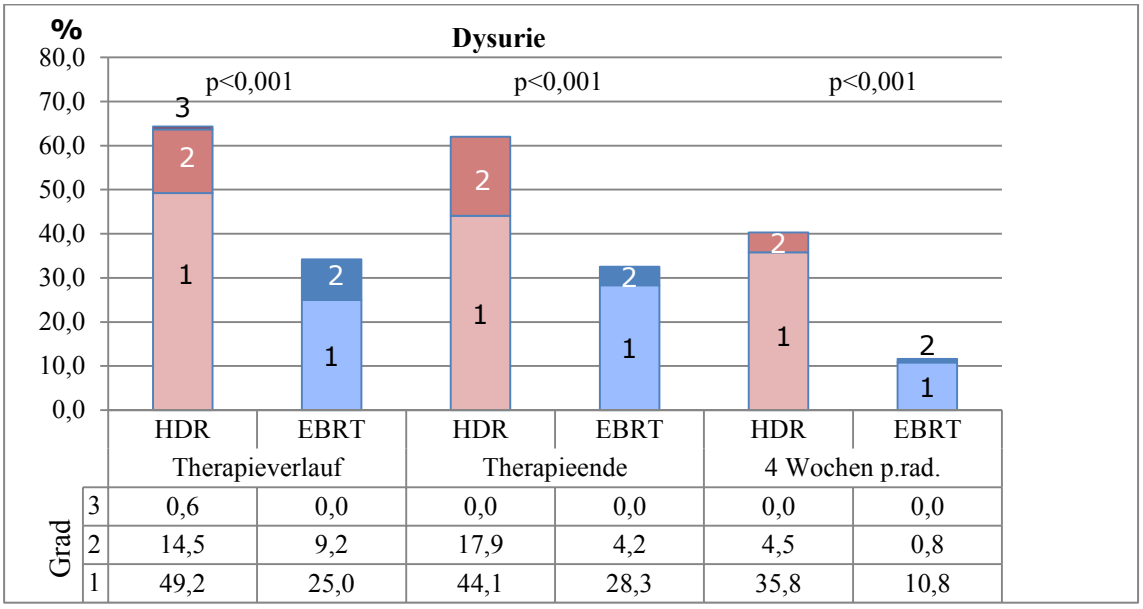


Abbildung 15: Akuttoxizität Dysurie

6.2.1.4 Harnverhaltung

Blasenentleerungsstörungen waren in der HDR-Gruppe im Verlauf bei 6,2% und in der EBRT-Gruppe bei 4,1% der Patienten auffällig (n.s.), zum Abschluss in der HDR-Gruppe 5,6% und in der EBRT-Gruppe 1,6% (n.s.). Auch vier Wochen nach Therapie war der Unterschied zwischen beiden Gruppen mit 5,0% (HDR-Gruppe) bzw. 3,3% (EBRT-Gruppe) nicht signifikant. In der HDR-Gruppe waren bei vier Patienten innerhalb vier Wochen nach Therapieabschluss operative Maßnahmen (TUTUR, Dilatationen, Zystostomieanlagen), was einer Grad-3-Toxizität entspricht, erforderlich. Bei einem Patienten in der EBRT-Gruppe trat im Verlauf und am Ende eine Grad-3-Toxizität auf. (siehe Abbildung 16)

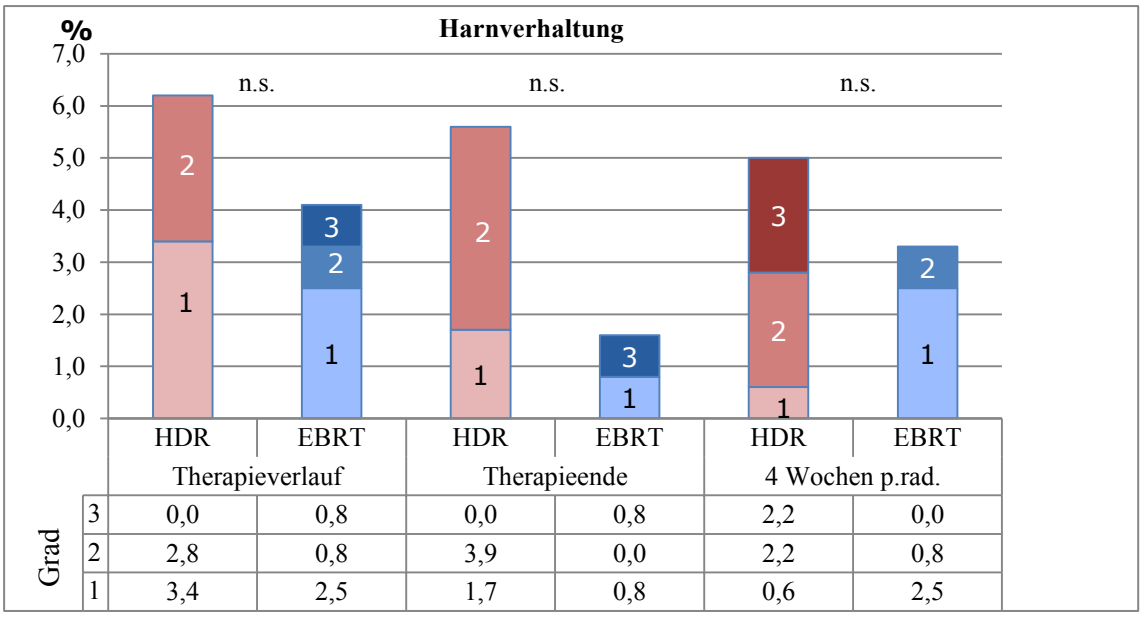


Abbildung 16: Akuttoxizität Harnverhalt

6.2.1.5 Hämaturie

Während der Therapie trat bei 11,7% der Patienten in der HDR-Gruppe und bei 1,7% der Patienten der EBRT-Gruppe eine Hämaturie auf (p=0,003). Zum Therapieende wurde in der Brachytherapiegruppe noch bei 4,5% der Patienten eine Hämaturie nachgewiesen, davon bei 4 Patienten (2,2%) drittgradig - transfusionspflichtig - (p=0,028). In der EBRT-Gruppe wurde zum Abschluss keine Hämaturie dokumentiert. Die passagere Hämaturie unmittelbar am Tag der interstitiellen Brachytherapie wurde nicht als Nebenwirkung berücksichtigt. Vier Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie hatten noch 1,1% der Patienten der HDR-Gruppe und 0,8% der Patienten in der EBRT-Gruppe eine Hämaturie (n.s.). (siehe Abbildung 17)

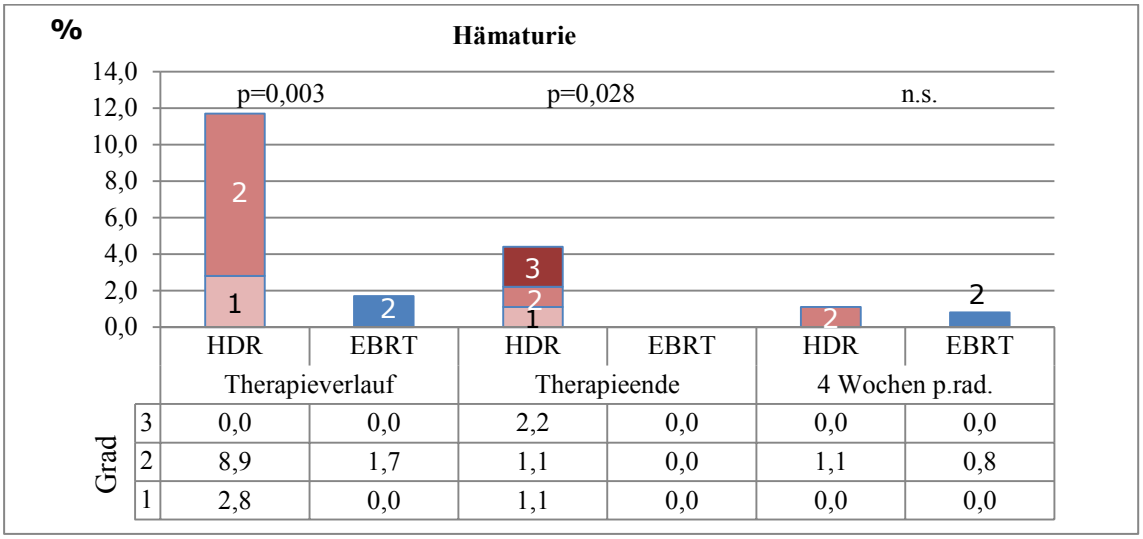


Abbildung 17: Akuttoxizität Hämaturie

6.2.2 Spättoxizität

6.2.2.1 Miktionsfrequenz

Sechs Monate und 1,5 Jahre nach Therapie gab es hier signifikante Unterschiede (HDR-Gruppe jeweils 33,7% und EBRT-Gruppe 19,9% bzw. 21 %), p=0,006 und p=0,011. Danach waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar. In der HDR-Gruppe kam es bei drei Patienten zu einer Toxizität Grad 3. Bei zwei Patienten wurden im weiteren Verlauf wegen Blasenentleerungsstörungen operative Maßnahmen erforderlich. Ein Patient hatte in der Folge gleichfalls eine Harninkontinenz Grad 3. In der EBRT-Gruppe war sechs Monate p. rad. ein Patient mit einer Grad-3-Toxizität vorstellig. Bei ihm wurde zwei Jahre später wegen einer Harnröhrenstriktur ein Zystostoma angelegt. (siehe Abbildung 18)

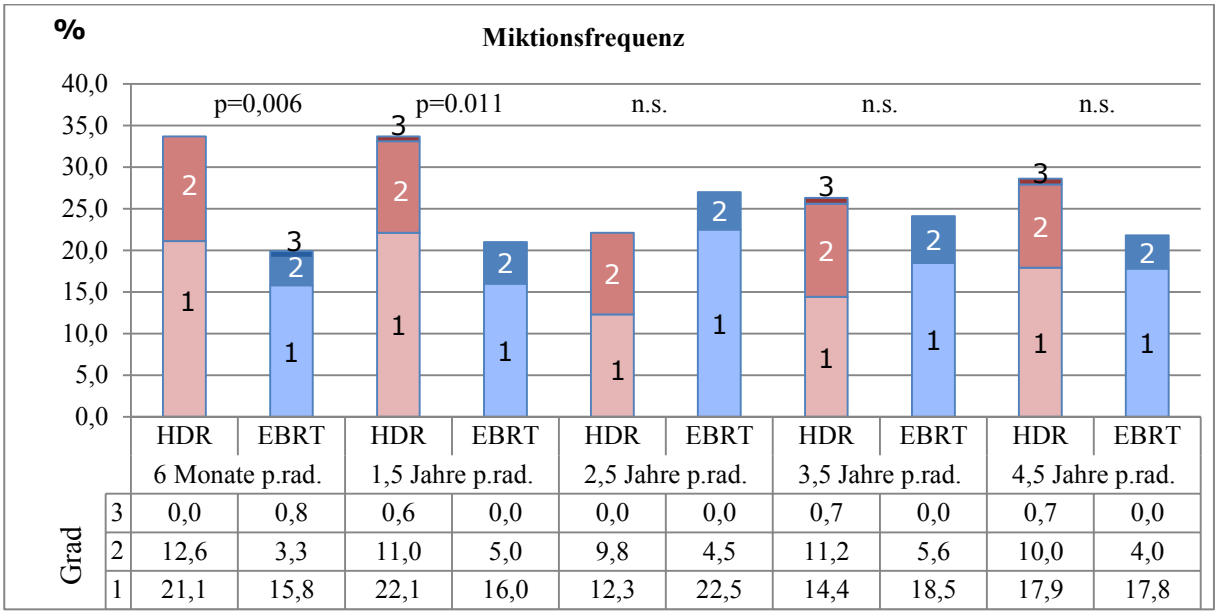
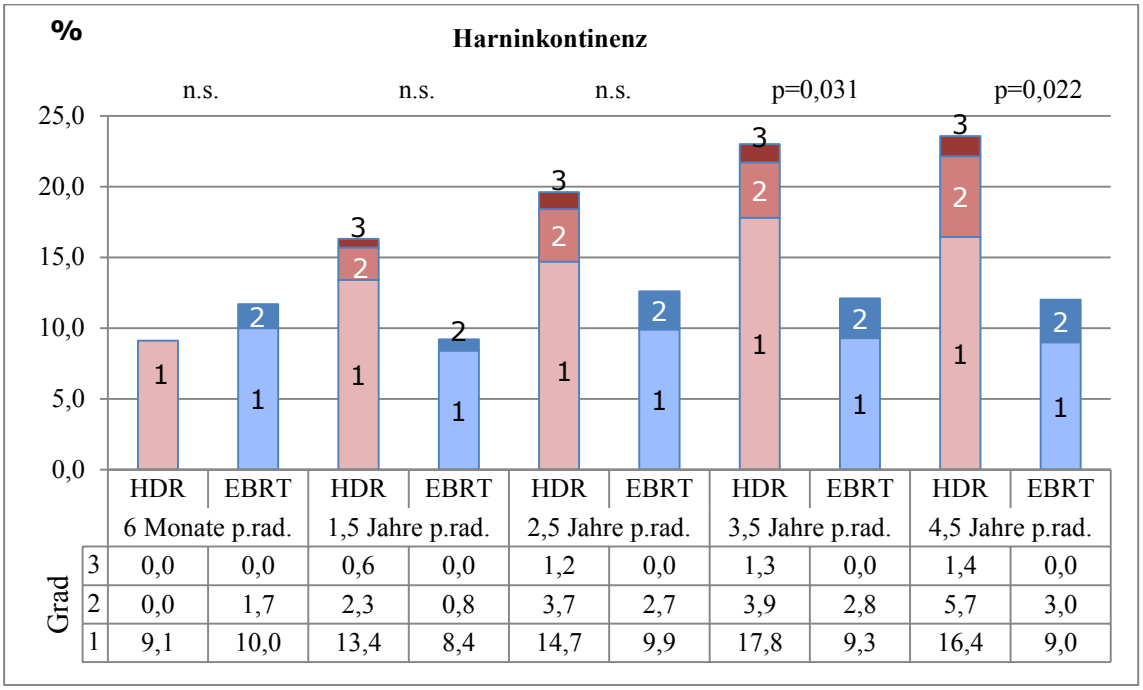


Abbildung 18: Spättoxizität Miktionsfrequenz

6.2.2.2 Harninkontinenz

Signifikante Unterschiede waren hier 3,5 Jahre p. rad. (HDR-Gruppe 23,0% vs. EBRT-Gruppe 12,1%, p=0,031) und 4,5 Jahre p. rad. (HDR-Gruppe 23,0% vs. EBRT-Gruppe 11,0%, p=0,022) nachweisbar. In der HDR-Gruppe klagten im Verlauf insgesamt vier Patienten über Beschwerden einer Grad-3-Toxizität, wobei bei einem Patienten diese über drei Untersuchungstermine unverändert waren (2,5; 3,5 und 4,5 Jahre p. rad.) und dieser gleichzeitig wegen einer Harnröhrenstriktur operativ behandelt worden ist. Ein zweiter Patient hatte eine Inkontinenz 3. Grades 1,5 und 2,5 Jahre p. rad. angegeben. Bei ihm bestand ein prätherapeutischer Zustand nach Harnblasenhinterwandresektion. In der EBRT-Gruppe gab es keine Grad-3-Toxizität. (siehe Abbildung 19)

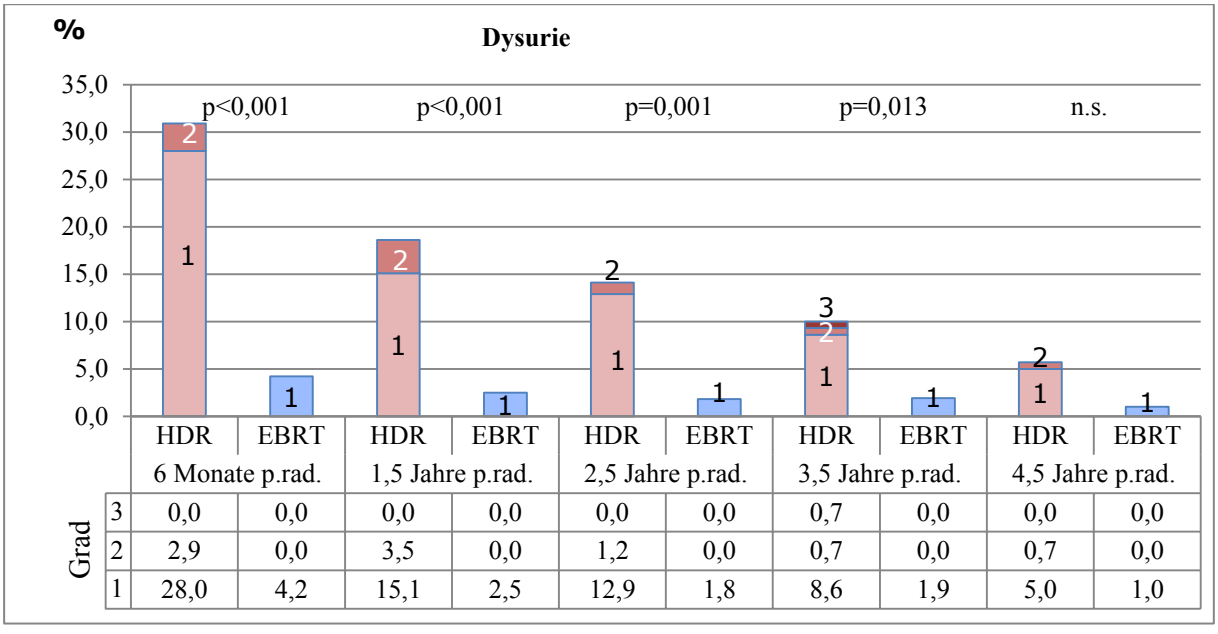


Grad	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT
	6 Monate p.rad.		1,5 Jahre p.rad.		2,5 Jahre p.rad.		3,5 Jahre p.rad.		4,5 Jahre p.rad.	
3	0,0	0,0	0,6	0,0	1,2	0,0	1,3	0,0	1,4	0,0
2	0,0	1,7	2,3	0,8	3,7	2,7	3,9	2,8	5,7	3,0
1	9,1	10,0	13,4	8,4	14,7	9,9	17,8	9,3	16,4	9,0

Abbildung 19: Spättoxizität Harninkontinenz

6.2.2.3 Dysurie

Sechs Monate nach Therapieende war der Anteil der Patienten mit dysurischen Beschwerden in beiden Gruppen bezüglich der Spättoxizität am höchsten (30,9% in der HDR-Gruppe und 4,2% in der EBRT-Gruppe, p<0,001). Im Verlauf nahm die Häufigkeit der Dysurie in beiden Gruppen ab, wobei es bis 3,5 Jahre nach Therapie noch signifikante Unterschiede gab. Nach 4,5 Jahren war mit 5,7% in der HDR-Gruppe und 1,0% in der EBRT-Gruppe der Unterschied nicht mehr signifikant. In der HDR-Gruppe war ein Patient auffällig, der Grad-3-Beschwerden hatte, in der EBRT-Gruppe keiner. (siehe Abbildung 20)

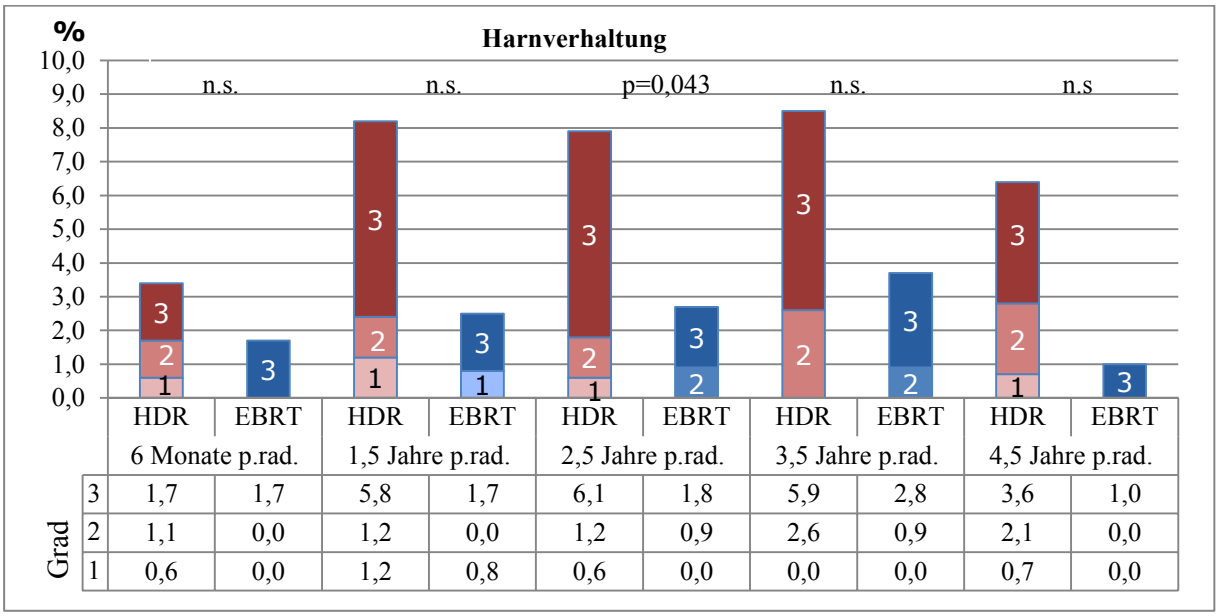


Grad	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT	HDR	EBRT
	6 Monate p.rad.		1,5 Jahre p.rad.		2,5 Jahre p.rad.		3,5 Jahre p.rad.		4,5 Jahre p.rad.	
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0
2	2,9	0,0	3,5	0,0	1,2	0,0	0,7	0,0	0,7	0,0
1	28,0	4,2	15,1	2,5	12,9	1,8	8,6	1,9	5,0	1,0

Abbildung 20: Spättoxizität Dysurie

6.2.2.4 Harnverhaltung

Im Untersuchungsintervall 1,5 Jahre nach Therapieende kamen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor (8,2% in der HDR-Gruppe vs. 2,5% in der EBRT-Gruppe, p=0,043). Nach 2,5 und 4,5 Jahren waren mit p=0,073 und p=0,061 zumindest statistisch auffällige Ergebnisse nachweisbar. Bezüglich dieser urogenitalen Nebenwirkung wurden die meisten Grad-3-Toxizitäten erfasst. In der HDR-Gruppe waren insgesamt 28 Patienten betroffen, davon ein Patient mit vier Ereignissen, ein Patient mit drei Ereignissen und vier Patienten mit je zwei Ereignissen im Nachbeobachtungszeitraum. In der EBRT-Gruppe hatten insgesamt sieben Patienten eine Toxizität 3. Grades, davon ein Patienten mit zwei Ereignissen. Ein Patient wurde nach 2,5 Jahren mit einem Zystostoma versorgt, was über den weiteren Beobachtungszeitraum belassen werden musste. (siehe Abbildung 21)



Grad	HDR 6 Monate p.rad.	EBRT 6 Monate p.rad.	HDR 1,5 Jahre p.rad.	EBRT 1,5 Jahre p.rad.	HDR 2,5 Jahre p.rad.	EBRT 2,5 Jahre p.rad.	HDR 3,5 Jahre p.rad.	EBRT 3,5 Jahre p.rad.	HDR 4,5 Jahre p.rad.	EBRT 4,5 Jahre p.rad.
3	1,7	1,7	5,8	1,7	6,1	1,8	5,9	2,8	3,6	1,0
2	1,1	0,0	1,2	0,0	1,2	0,9	2,6	0,9	2,1	0,0
1	0,6	0,0	1,2	0,8	0,6	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0

Abbildung 21: Spättoxizität Harnverhaltung

6.2.2.5 Hämaturie

Bei dieser Nebenwirkung kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen 1,5 Jahre nach Therapie (HDR-Gruppe 4,1% vs. EBRT-Gruppe 0%, (p=0,032). Der Prozentsatz der Patienten mit einer Hämaturie war in der HDR-Gruppe durchgehend höher (max. 5,9%, 3,5 Jahre p. rad.) im Vergleich zur EBRT-Gruppe (max. 1,8%, 2,5 Jahre p. rad.). Eine Hämaturie Grad 3 trat 1,5 Jahre p. rad. nur bei einem Patienten der HDR-Gruppe auf, der jedoch wegen einer Herzrhythmusstörung mit Phenprocoumon behandelt wurde. (siehe Abbildung 22)

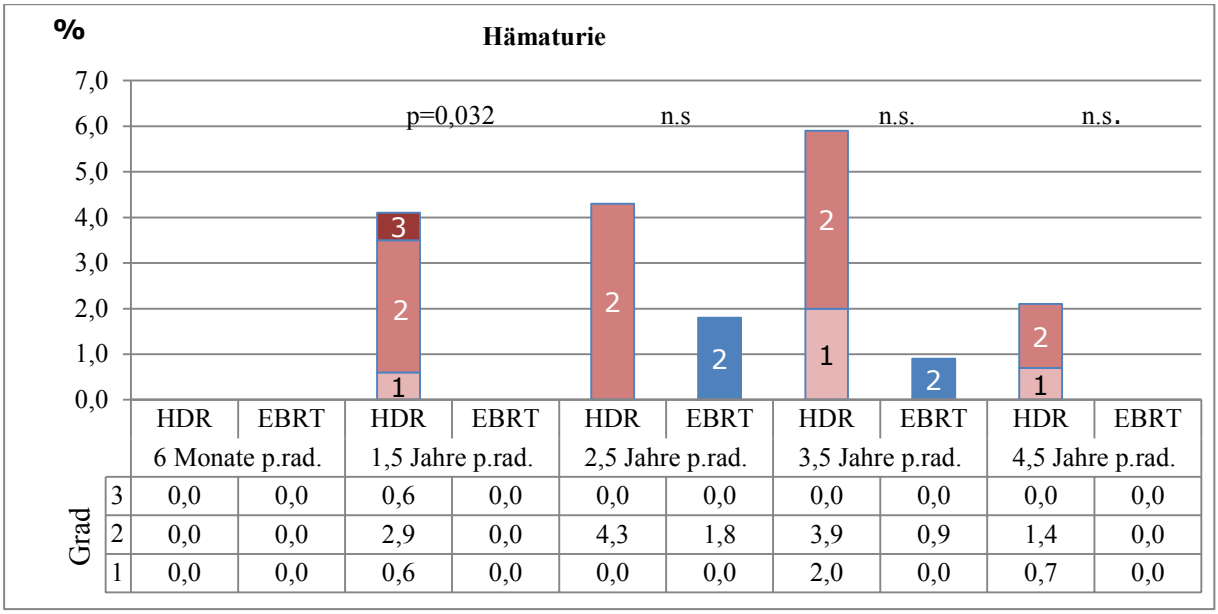
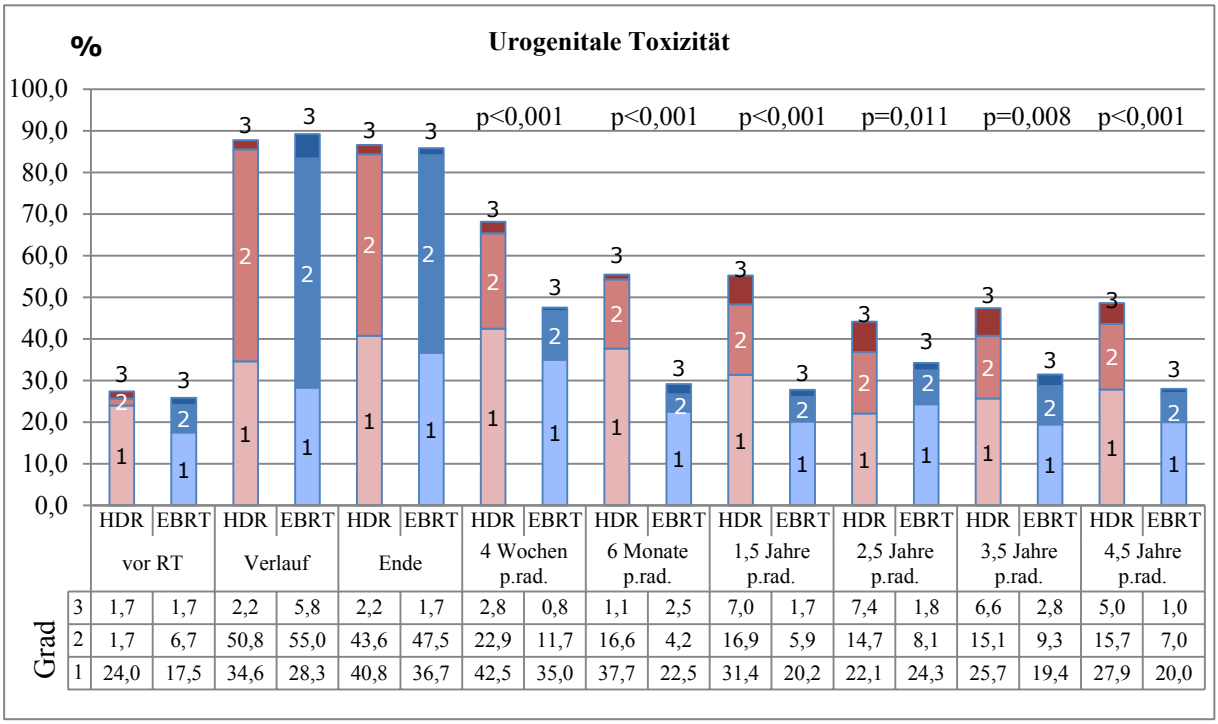


Abbildung 22: Spättoxizität Hämaturie

6.2.3 Zusammenfassung urogenitale Toxizität

Wenn man die urogenitalen Nebenwirkungen zusammenfasst, indem für jeden Patienten das jeweils stärkste Merkmal der ausgewerteten urologischen Symptome berücksichtigt wird, dann zeigt sich, dass vor, während und am Ende der Strahlentherapie keine signifikanten Unterschiede bei Miktionsbeschwerden bestehen. Danach haben Patienten der HDR-Gruppe signifikant mehr Nebenwirkungen im Vergleich zur EBRT-Gruppe. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 23 und 24 veranschaulicht.



Grad	HDR vor RT	EBRT vor RT	HDR Verlauf	EBRT Verlauf	HDR Ende	EBRT Ende	HDR 4 Wochen p.rad.	EBRT 4 Wochen p.rad.	HDR 6 Monate p.rad.	EBRT 6 Monate p.rad.	HDR 1,5 Jahre p.rad.	EBRT 1,5 Jahre p.rad.	HDR 2,5 Jahre p.rad.	EBRT 2,5 Jahre p.rad.	HDR 3,5 Jahre p.rad.	EBRT 3,5 Jahre p.rad.	HDR 4,5 Jahre p.rad.	EBRT 4,5 Jahre p.rad.
3	1,7	1,7	2,2	5,8	2,2	1,7	2,8	0,8	1,1	2,5	7,0	1,7	7,4	1,8	6,6	2,8	5,0	1,0
2	1,7	6,7	50,8	55,0	43,6	47,5	22,9	11,7	16,6	4,2	16,9	5,9	14,7	8,1	15,1	9,3	15,7	7,0
1	24,0	17,5	34,6	28,3	40,8	36,7	42,5	35,0	37,7	22,5	31,4	20,2	22,1	24,3	25,7	19,4	27,9	20,0

Abbildung 23: Zusammenfassung urogenitale Toxizität

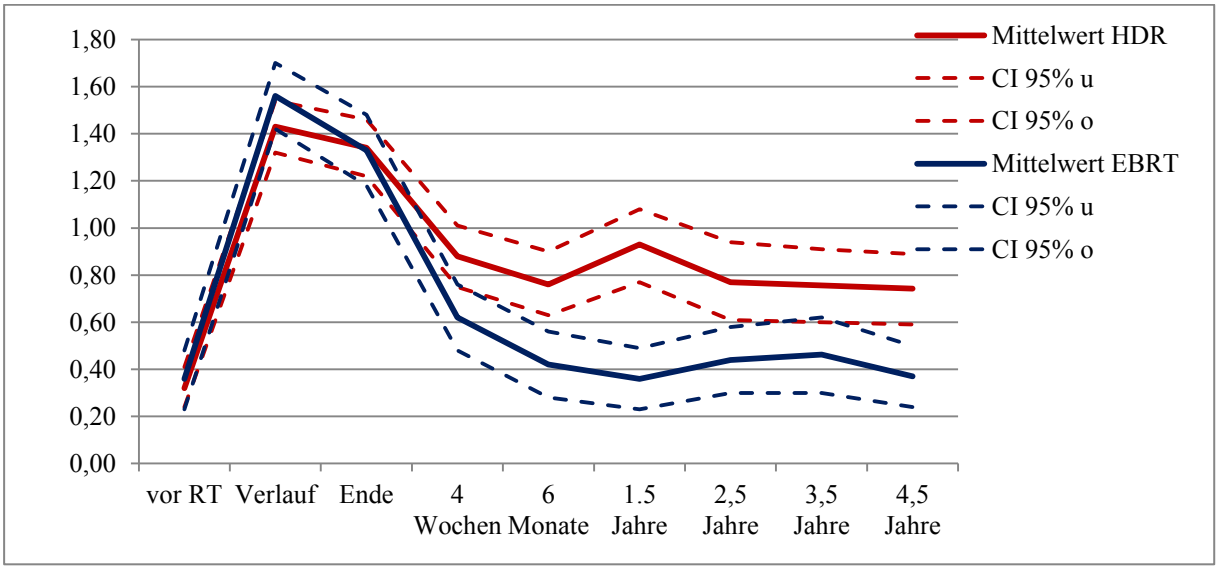


Abbildung 24: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen urogenitale Toxizität

6.2.4 Patientenbezogener Verlauf der Spätfolgen am Urogenitaltrakt

Betrachtet man, wie sich der Verlauf der Nebenwirkungen bezogen auf jeden einzelnen Patienten entwickelt, ist erkennbar, dass insgesamt 25 % aller Patienten sechs Monate nach Therapieende bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit keine urogenitalen Nebenwirkungen angegeben haben. Bei 19,2 % waren die Nebenwirkungen rückläufig. Zehn Prozent der Patienten hatten zunehmende Beschwerden. Die genauen gruppenspezifischen Verläufe sind in Tabelle 10 zusammengefasst. In dieser Auswertung wurden die 240 Patienten berücksichtigt, die ein vollständiges Follow up hatten.

Tabelle 10: Patientenspezifischer Verlauf urogenitale Toxizität

Urogenitale Nebenwirkungen (NW)	HDR (n=140)		EBRT (n=100)		gesamt (n=240)	
	n	%	n	%	n	%
keine NW	21	15,0	39	39,0	60	25,0
abnehmende NW	31	22,1	15	15,0	46	19,2
zunehmende NW	14	10,0	10	10,0	24	10,0
gleichbleibende NW	8	5,7	6	6,0	14	5,8
wechselnde Verläufe	66	47,1	30	30,0	96	40,0

Urogenitale Spättoxizitäten ≥Grad 2 traten im Follow up bei 69 Patienten der HDR-Gruppe (49,3%) und 25 Patienten der EBRT-Gruppe (25%) auf. Wobei der überwiegende Anteil dieser Patienten eine Beschwerdedauer von ein bis 1,5 Jahren hatte (siehe Tabelle 11). Insgesamt betrug bei 86,4% der Patienten der HDR-Gruppe und bei 90,4% der Patienten der EBRT-Gruppe die Dauer von Spättoxizitäten ≥ Grad 2 unter drei Jahre.

Tabelle 11: Dauer der urogenitalen Toxizität Grad 2 und 3

Dauer der ≥Grad-2-Toxizität	HDR (n=69)		EBRT (n=25)	
	n	%	n	%
0,5 Jahre	6	8,7	3	12,0
1 - 1,5 Jahre	27	39,1	14	56,0
2 - 2,5 Jahre	17	24,6	4	16,0
3 - 3,5 Jahre	11	15,9	2	8,0
4 - 4,5 Jahre	8	11,6	2	8,0

In der folgenden Abbildung (25) sind die urogenitalen Nebenwirkungen im Verlauf für jeden einzelnen Patienten dargestellt.

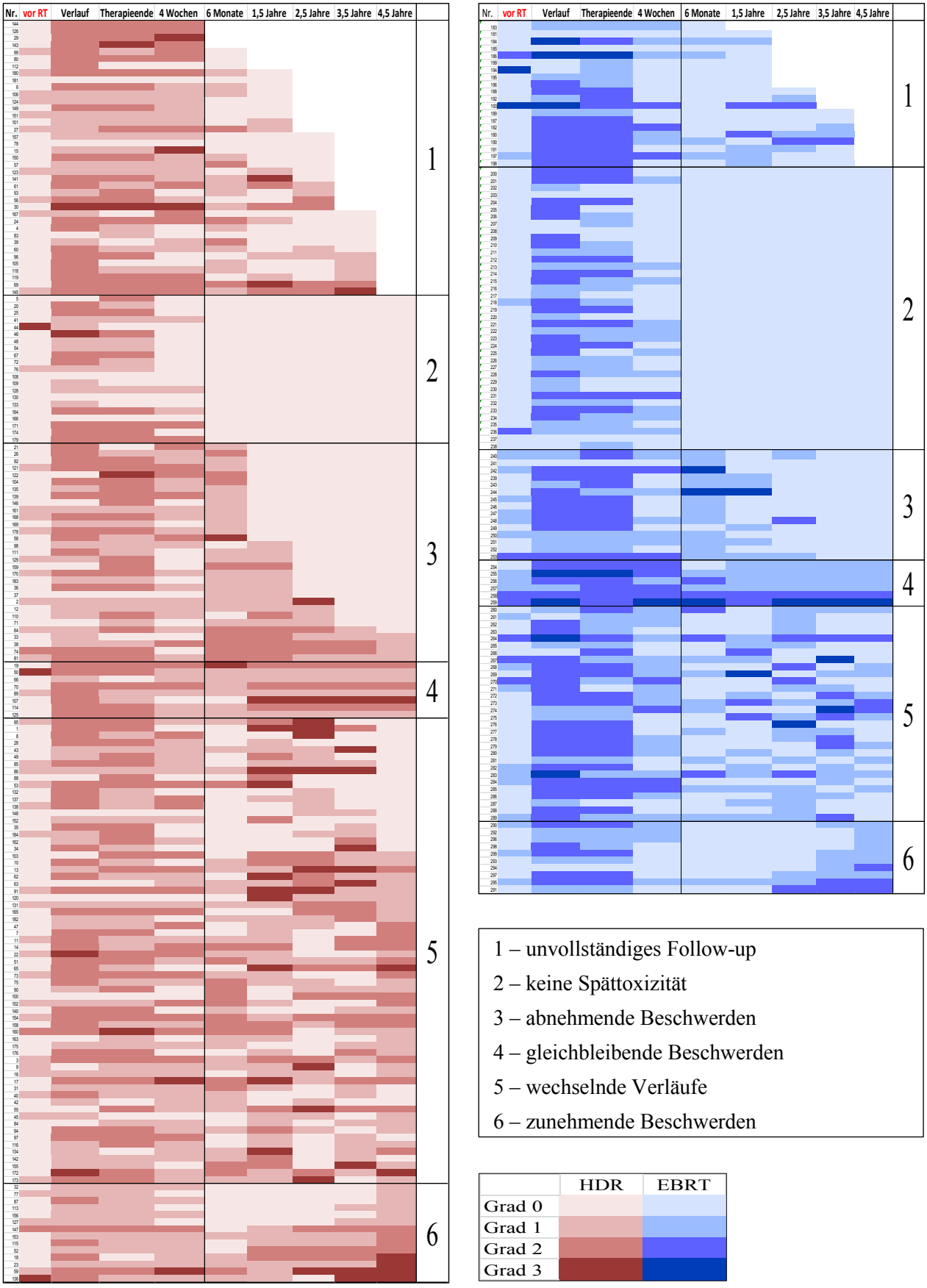


Abbildung 25: Patientenbezogener Verlauf urogenitaler Toxizität

6.3 Einfluss von Vorbeschwerden auf die Nebenwirkungsrate

Zur Anamnese wurden alle Patienten über vorbestehende Miktionsbeschwerden und zum Stuhlverhalten befragt. Hinsichtlich des Stuhlverhaltens gab es keine nennenswerten Vorbeschwerden. Die Probleme beim Wasserlassen vor Beginn der Strahlentherapie wurden erfasst und in der Auswertung wie die Nebenwirkungen (nach CTC bzw. LENT-SOMA) eingeordnet. Insgesamt hatten 80 Patienten (26,8%) bereits vor Beginn der Therapie Miktionsbeschwerden, fünf Patienten im Sinne von Grad-3-Beschwerden. Ein Patient davon wurde prätherapeutisch mit mehreren Bougierungen (plus Wall-Stent) behandelt, die anderen vier Patienten mit einer TUIP.

Bei der Zusammenfassung der urogenitalen Vorbeschwerden fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Betrachtet man die einzelnen Symptome, gab es nur bei der Dysurie signifikant mehr Beschwerden in der HDR-Gruppe (p=0,048). Die Erhöhung der Miktionsfrequenz war in beiden Gruppen mit 21,8% (HDR) und 20% (EBRT) das häufigste vorbestehende Symptom (siehe Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Urogenitale Beschwerden vor Strahlentherapie

Grad		Urogenitale Vorbeschwerden gesamt		
		HDR	EBRT	gesamt
0	n	130	89	219
	%	72,6	74,2	73,2
1	n	43	21	64
	%	24,0	17,5	21,4
2	n	3	8	11
	%	1,7	6,7	3,7
3	n	3	2	5
	%	1,7	1,7	1,7

Tabelle 13: Urogenitale Vorbeschwerden (Miktionsfrequenz, Inkontinenz, Dysurie, Harnverhalt)

Grad		Miktionsfrequenz			Inkontinenz			Dysurie			Harnverhalt		
		HDR	EBRT	gesamt	HDR	EBRT	gesamt	HDR	EBRT	gesamt	HDR	EBRT	gesamt
0	n	140	96	236	174	113	287	170	119	289	176	113	289
	%	78,2	80,0	78,9	97,2	94,2	96,0	95,0	99,2	96,7	98,3	94,2	96,7
1	n	35	17	52	5	6	11	9	1	10	1	4	5
	%	19,6	14,2	17,4	2,8	5,0	3,7	5,0	0,8	3,3	0,6	3,3	1,7
2	n	3	7	10	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	%	1,7	5,8	3,3	0,0	0,8	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,3
3	n	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	4
	%	0,6	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	1,7	1,3

Im Folgenden wurde untersucht, welchen Einfluss die vor Therapie bestehenden Beschwerden auf die Ausprägung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie haben. Dabei wurden die Patienten berücksichtigt, die ein vollständiges Follow up von 4,5 Jahren hatten.

Stellt man den Vergleich für die Patienten ohne urogenitale Vorbeschwerden zwischen beiden Gruppen an, findet sich ein fast analoges Bild zum Gesamtdiagramm (Abbildung 24) Auch hier trennen sich die beiden Verläufe beim Vier-Wochen-Nachuntersuchungstermin und bleiben signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 26).

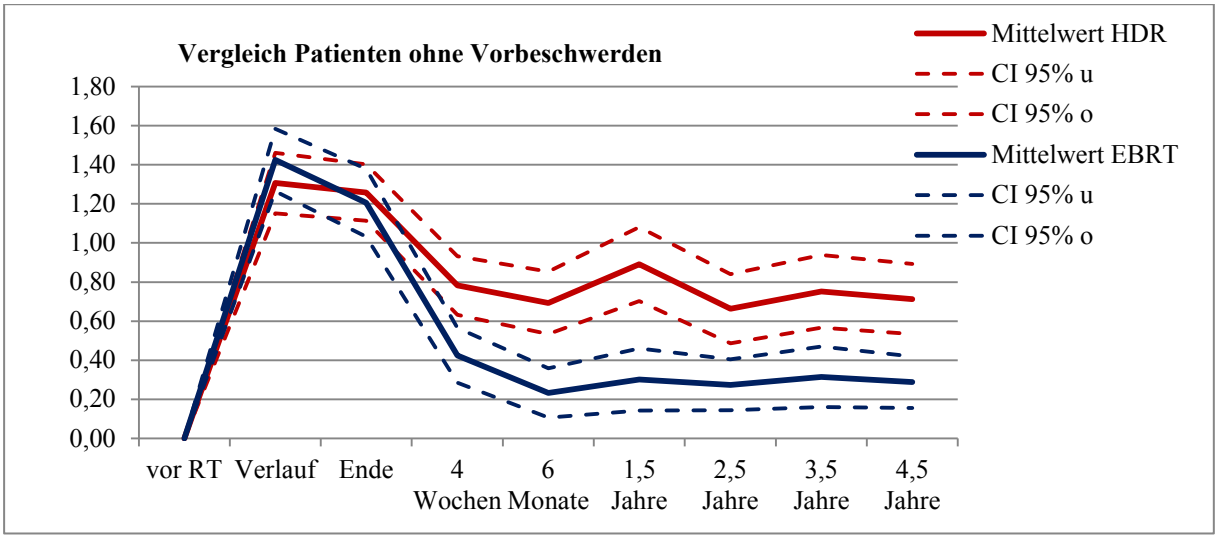


Abbildung 26: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten ohne urogenitale Vorbeschwerden

Ein anderer Verlauf ist für den Vergleich der Patienten mit Vorbeschwerden im Sinne von Grad-1 bis -3 Nebenwirkungen beider Gruppen erkennbar. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppenverläufen sind nicht vorhanden (siehe Abbildung 27). Der Verlauf der Gesamtwerte wird also maßgeblich vom Verlauf der Patienten ohne Beschwerden bestimmt, nicht von denen mit Grad -1 bis -3 Vorbeschwerden.

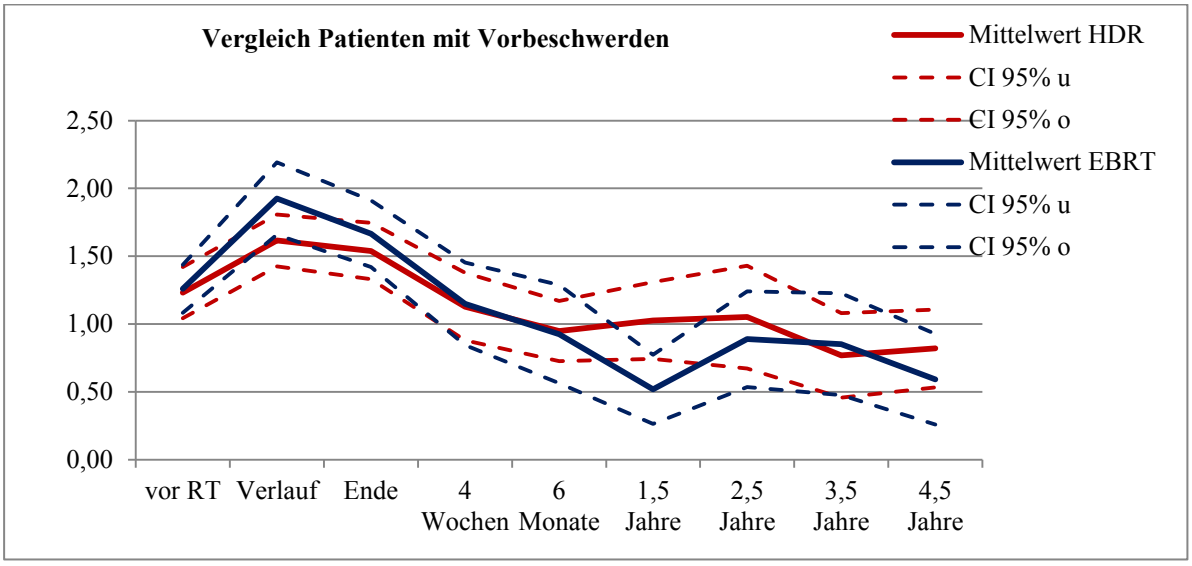


Abbildung 27: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten mit urogenitalen Vorbeschwerden

Vergleicht man nun innerhalb der HDR-Gruppe die Verläufe der Patientengruppe ohne Vorbeschwerden mit den Verläufen der Patienten mit Vorbeschwerden ist folgendes zu erkennen: Die Mittelwerte der Grad-1 bis -3 Vorbeschwerden weisen im Verlauf generell höhere Werte auf (zu allen Messzeitpunkten). Die Konfidenzintervalle sind jedoch so groß, dass sie sich überlappen. Es ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Somit kann man nur von statistischer Auffälligkeit sprechen (siehe Abbildung 28).

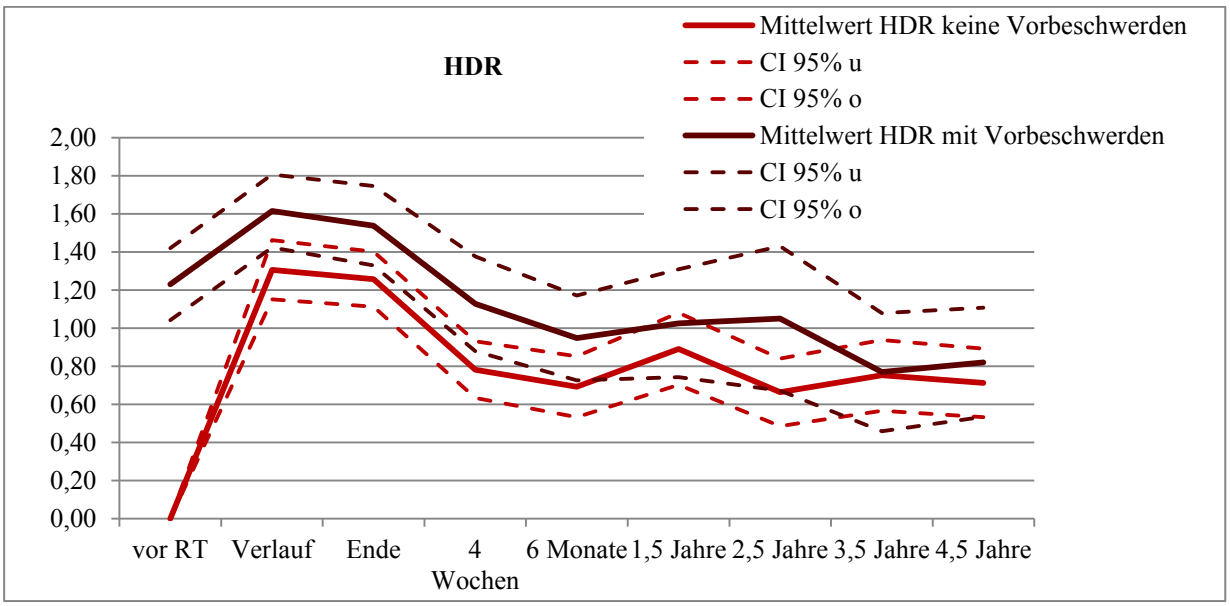


Abbildung 28: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der HDR-Gruppe mit und ohne urogenitale Vorbeschwerden

Vergleicht man für die EBRT-Gruppe die Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf, stellt sich ein durchgängig signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Vorbeschwerden dar. Die geringfügigen Überlappungen bei 1,5 und 4,5 Jahren kann man vernachlässigen (siehe Abbildung 29)

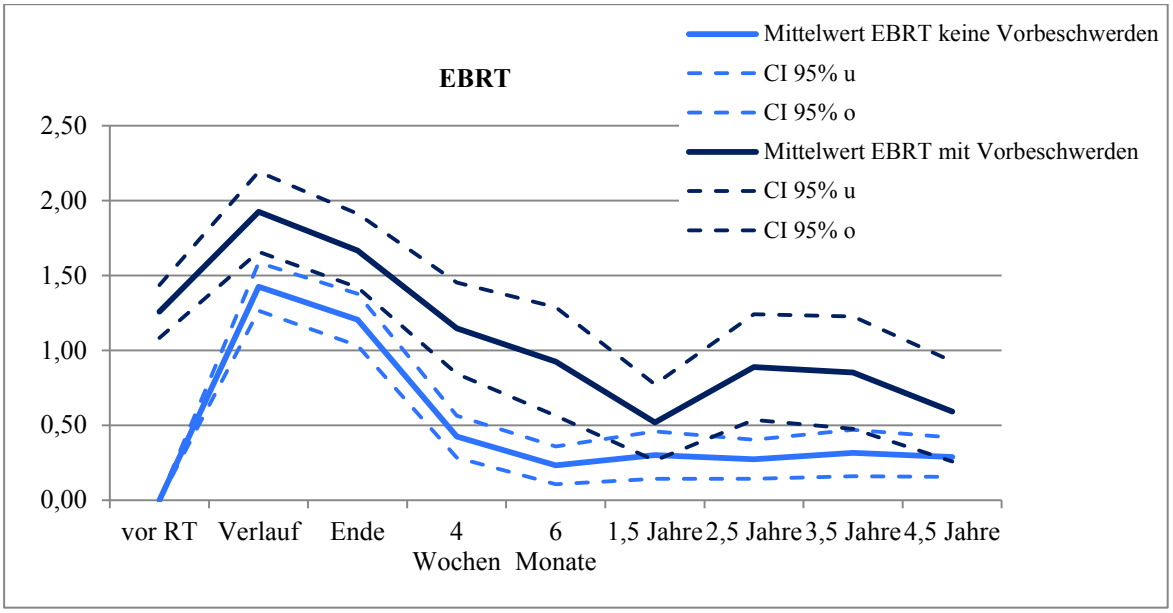
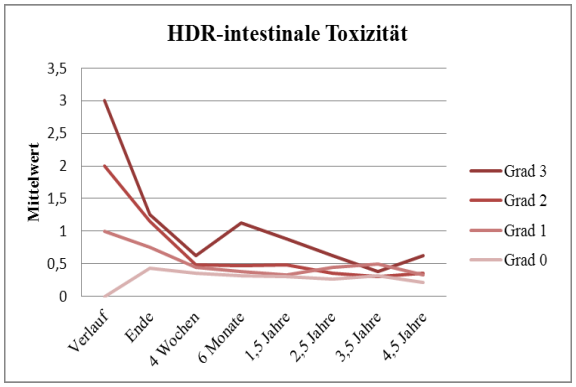


Abbildung 29: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der EBRT-Gruppe mit und ohne urogenitale Vorbeschwerden

6.4 Zusammenhang zwischen akuten und späten Toxizitäten

Um zu untersuchen, ob Patienten mit vermehrten akuten Toxizitäten im weiteren Verlauf mehr späte Nebenwirkungen im Sinne von consequential late effects erleiden, wurde verglichen, ob es zwischen den Patienten mit akuten Grad-0-, Grad-1-, Grad-2- bzw. Grad-3-Toxizitäten im Follow up unterschiedliche Ausprägungen von Spätnebenwirkungen gab. Als Ausgangswert wurde der Untersuchungszeitpunkt „Verlauf“ gewählt. Zu diesem Zeitpunkt waren die meisten akuten Nebenwirkungen zu verzeichnen. Wie in den Abbildungen 30 und 31 ersichtlich, glichen sich die Kurvenverläufe im Bereich der urogenitalen und intestinalen Spättoxizität weitgehend an, sodass es hier keine signifikanten Unterschiede gab. Die Grad-3-Toxizität ist mit dargestellt, jedoch auf Grund der geringen Zahlen statistisch nicht zu bewerten.



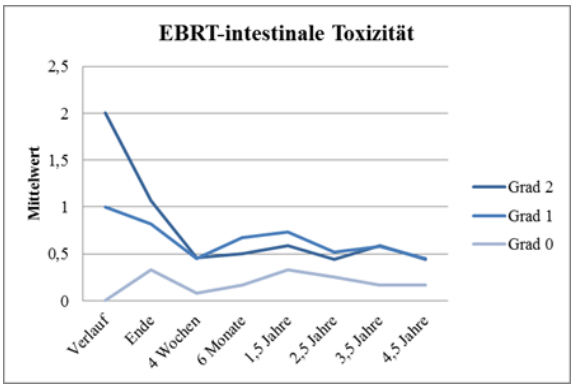
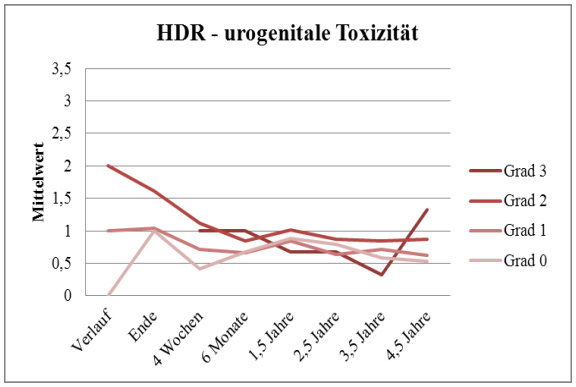


Abbildung 30 a und b: Zusammenhang intestinaler Akut-und Spättoxizität (a: HDR, b: EBRT)



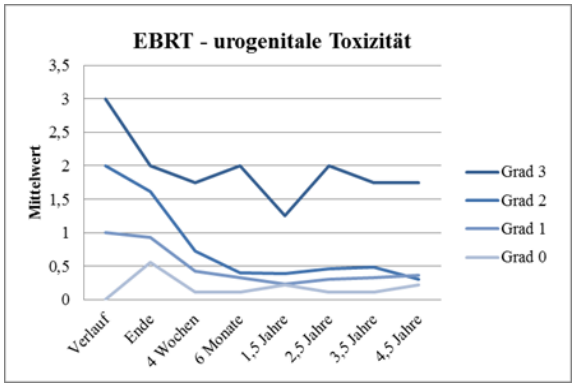


Abbildung 31 a und b: Zusammenhang urogenitaler Akut-und Spättoxizität (a: HDR, b: EBRT)

6.5 Altersabhängigkeit

Um zu untersuchen, ob es altersabhängige Unterschiede bei der Ausprägung der Nebenwirkungen gibt, wurden die beiden Gruppen im Median geteilt, der bei je 70 Jahren liegt. Die Gruppen der jüngeren Patienten erfassen das Alter unter 70 Jahren, die der älteren Patienten reicht von einschließlich 70 Jahre bis 80 bzw. 85 Jahre. (Tabelle 14)

Tabelle 14: Altersgruppen

Alter	< 70 Jahre	≥ 70 Jahre
HDR	n=79	n=100
EBRT	n=52	n= 68

In der HDR-Gruppe gab es zwischen den zwei Altersgruppen bezüglich der urogenitalen Nebenwirkungen zu keinem Kontrollzeitpunkt signifikante Unterschiede. In der EBRT-Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede bei den beiden letzten Kontrollzeitpunkten 3,5 bzw. 4,5 Jahre nach Strahlentherapie, wobei die älteren Patienten mehr Nebenwirkungen hatten (Abbildung 32 und 33).

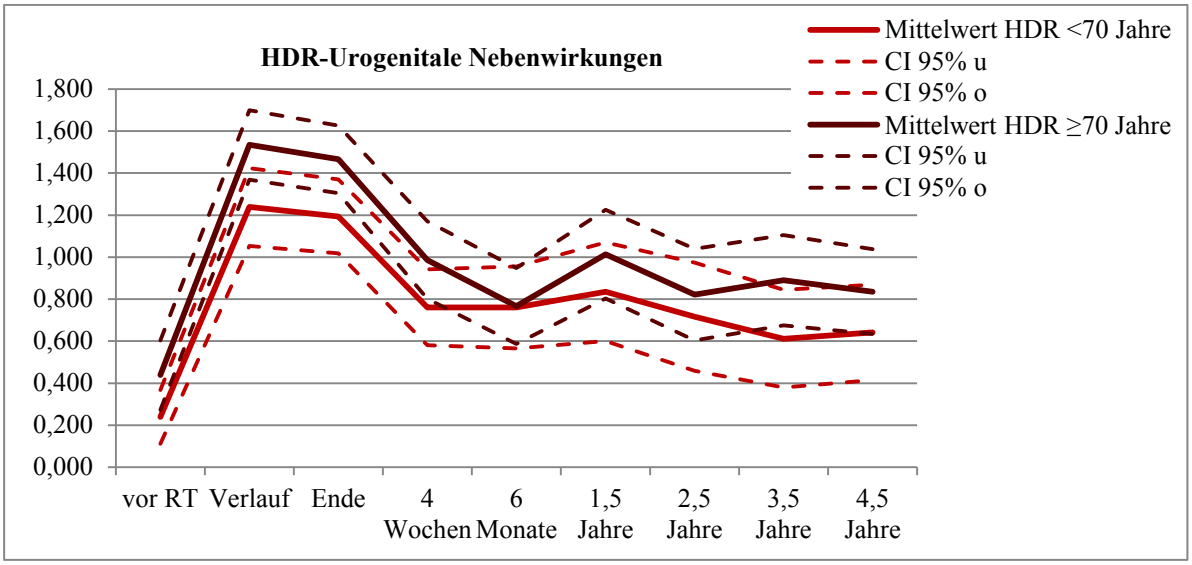


Abbildung 32: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der HDR-Gruppe <70 und ≥70 Jahre, urogenitale Toxizität

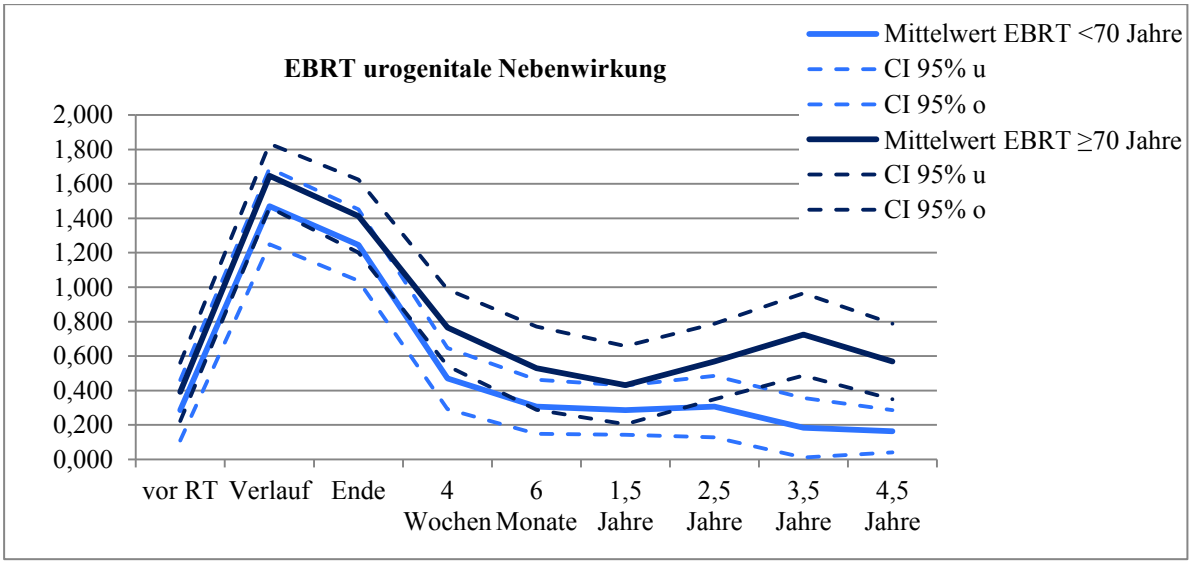


Abbildung 33: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der EBRT-Gruppe < 70 und ≥70 Jahre, urogenitale Toxizität

Sowohl in der HDR-Gruppe als auch in der EBRT-Gruppe waren zwischen intestinalen Nebenwirkungen nach Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (siehe Abbildung 34 und 35).

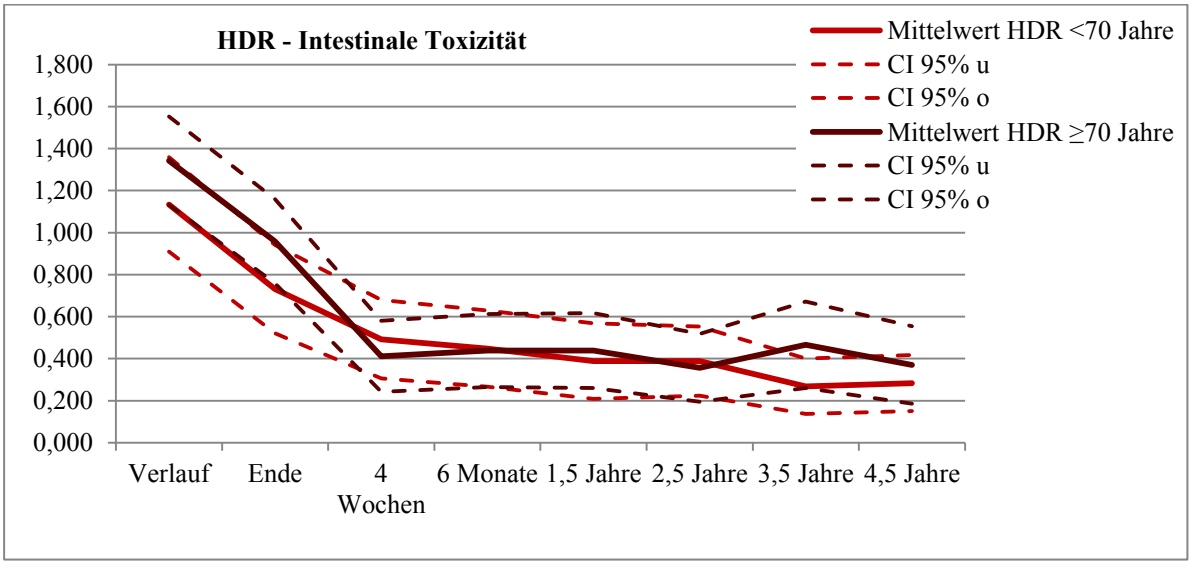


Abbildung 34: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der HDR-Gruppe <70 und ≥70 Jahre, intestinale Toxizität

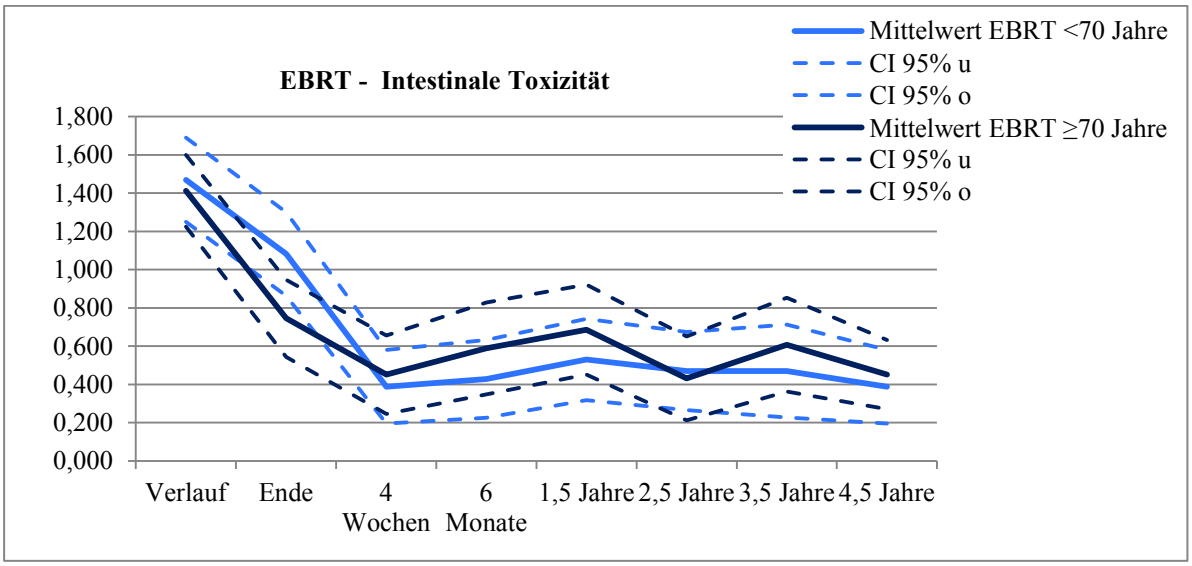


Abbildung 35: Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen, Vergleich Patienten der EBRT-Gruppe <70 und ≥70 Jahre, intestinale Toxizität

6.6 Zusammenfassung der Daten

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, bei denen die Akut- und die Spättoxizität mit jeweils nur einem Parameter angegeben wurde, wurden im Folgenden die erhobenen Ergebnisse zusammengefasst und als Prozentwert dargestellt. Als Grundlage dienten die Ergebnisse der 897 Untersuchungen während der Akutphase bis vier Wochen nach Strahlentherapie (HDR-Gruppe 537 Untersuchungen, EBRT-Gruppe 360 Untersuchungen) und die Ergebnisse der 1360 Untersuchungen während sechs Monate bis 4,5 Jahre nach Therapieende zur Beurteilung der Spätfolgen (HDR-Gruppe 802 Untersuchungen, EBRT 558 Untersuchungen). Zum Beispiel wurde in der HDR-Gruppe im Zeitraum der Spätwirkung 37mal eine Grad-3-Toxizität beim Harnverhalt dokumentiert, dass entspricht bei 802 Untersuchungen einem Prozentsatz von 4,6%. Die zusammengefassten Ergebnisse sind in Tabellen 15 und 16 dargestellt.

Tabelle 15: Zusammenfassung Akut- und Spättoxizitäten des Intestinaltraktes

		Akuttoxizität in Prozent			**Spättoxizität in Prozent**			
	Grad	1	2	3	1	2	3	4
Stuhl-frequenz	HDR	23,1	15,3	0,6	13,0	6,1	0,4	0,2
	EBRT	32,8	22,5	0,3	16,3	9,9	0,0	0,0
Stuhlkonsis-tenz	HDR	6,5	11,5	2,2	1,1	2,1	0,4	0,0
	EBRT	8,1	7,5	0,0	2,2	0,5	0,0	0,0
Obstipation	HDR	0,4	0,2	0,0	0,9	0,1	0,0	0,0
	EBRT	2,5	0,8	0,0	2,2	0,5	0,0	0,0
Proktitis	HDR	16,9	9,1	0,0	3,4	3,4	0,0	0,0
	EBRT	7,8	9,7	0,0	7,0	6,1	0,5	0,0
intestinale Nebenwir-kungen	HDR	26,3	24,4	2,4	13,8	10,2	0,4	0,4
	EBRT	32,5	29,4	0,3	21,0	14,2	0,5	0,2

Tabelle 16: Zusammenfassung Akut- und Spättoxizitäten des Urogenitaltraktes

		Akuttoxizität in Prozent			**Spättoxizität in Prozent**			
	Grad	1	2	3	1	2	3	4
Hämaturie	HDR	1,3	3,7	0,7	0,6	2,5	0,1	0,0
	EBRT	0,0	0,8	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0
Miktions-frequenz	HDR	31,8	25,7	0,6	17,7	11,0	0,4	0,0
	EBRT	30,3	36,7	1,9	18,1	4,5	0,2	0,0
Harn-inkontinenz	HDR	4,8	1,3	0,2	14,1	3,0	0,9	0,0
	EBRT	5,0	1,4	0,3	9,3	2,2	0,0	0,0
Dysurie	HDR	43,0	12,3	0,2	14,5	1,9	0,1	0,0
	EBRT	21,4	4,7	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0
Harnverhalt	HDR	1,9	3,0	0,7	0,6	1,6	4,6	0,0
	EBRT	1,9	0,6	0,6	0,2	0,4	1,8	0,0
urogenitale Neben-wirkungen	HDR	39,3	39,1	2,4	29,2	15,8	5,4	0,0
	EBRT	33,3	38,1	2,8	21,3	6,8	2,0	0,0

6.7 Zweittumoren

Im Beobachtungszeitraum entwickelten 17 Patienten einen Zweittumor, davon drei Patienten (1% aller Patienten) im Bereich des Beckens (je ein Rektum-, ein Kolon- bzw. ein Harnblasenkarzinom, Latenzzeit zwei bis 3,5 Jahre p. rad.). Der Patient mit dem Rektumkarzinom stammte aus der HDR-Gruppe, die beiden anderen wurden allein perkutan bestrahlt. Weitere solide Zweitkarzinome traten mit einer Latenzzeit von 0,5 bis fünf Jahre p. rad. als Bronchialkarzinome (n=3), Magenkarzinom (n=1), Pankreaskarzinom (n=1), Klatskintumor (n=1), hepatozelluläres Karzinom (n=1), Nierenzellkarzinom (n=1), Plattenepithelkarzinom der Haut (n=1) und Tumor am Auge (n=1) auf. Drei weitere Patienten erkrankten an Hämoblastosen (Haarzellleukämie, Mantelzelllymphom, myelodysplastisches Syndrom, Latenzzeit drei bis vier Jahre p. rad.). Bei einem Patienten wurden zwei Jahre p. rad. Lebermetastasen bei unbekanntem Primum nachgewiesen. Ein PSA-Progress war hier nicht gesichert worden.

6.8 PSA-Follow up und Überleben

Der Vollständigkeit halber werden die erhobenen Daten zum Überleben und zum PSA-Follow up hier aufgeführt. Die genaue statistische Aufarbeitung dieser Angaben soll nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

Berücksichtigt wurden PSA-Anstiege nach der Phönix-Definition (Nadir plus 2 ng/ml, Roach et al. 2006, 1) bei den Ergebnissen, die durch Blutabnahmen im Rahmen unserer Nachsorge erfasst wurden. Außerdem wurde von einem PSA-Anstieg ausgegangen, wenn der behandelnde Urologe im Intervall zwischen zwei Untersuchungsterminen eine Hormontherapie eingeleitet hatte. Damit erlitten 34 Patienten (HDR-Gruppe 12 Patienten, EBRT-Gruppe 22 Patienten) im Beobachtungsverlauf ein PSA-Rezidiv. In der HDR-Gruppe wurde bei einem Patienten mit niedrigem Risiko, bei vier Patienten mit intermediärem Risiko und bei sieben Hochrisikopatienten ein PSA-Rezidiv festgestellt. In der EBRT-Gruppe gab es folgende Verteilung bezüglich der Risikogruppen: fünf Patienten mit niedrigem Risiko, vier mit intermediärem, elf Patienten mit hohem Risiko, ein Patient mit einer primären pelvinen Lymphknotenmetastasierung und ein Patient, der nicht eindeutig in eine Risikogruppe eingruppiert werden konnte. Bei einem der Patienten aus der EBRT-Gruppe mit intermediärem Risiko wurden pulmonale Metastasen festgestellt, bei acht Patienten ossäre Metastasen (HDR-Gruppe drei Patienten, EBRT-Gruppe fünf Patienten), davon sieben mit Hochrisikoprofil, ein Patient aus der EBRT-Gruppe mit intermediärem Risiko. Bei zehn Patienten aus der EBRT-Gruppe war die Datenlage bezüglich des PSA-Verlaufes nicht eindeutig.

272 Patienten haben den gesamten Beobachtungszeitraum überlebt, davon 235 ohne PSA-Anstieg bzw. klinischem Tumorprogress (HDR-Gruppe 152, EBRT-Gruppe 83). Von zwei Patienten aus der HDR-Gruppe, die zum letzten Untersuchungstermin 4,5 Jahre nach Therapie nicht erschienen sind, konnten auch nach telefonischer Rücksprache mit den behandelnden Urologen bzw. dem Hausarzt keine Informationen zum Verbleib eingeholt werden. 25 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben, davon fünf Patienten am Prostatakarzinom (HDR-Gruppe zwei Patienten, EBRT-Gruppe drei Patienten). 14 Patienten sind nicht am Prostatakarzinom verstorben, davon ein Patient möglicherweise an den Folgen einer Urethrarektumfistel nach Strahlentherapie und TURP drei Jahre nach kombinierter Strahlentherapie. Bei sechs Patienten konnte die Todesursache in der Auswertung nicht eindeutig ermittelt werden. Obduktionsergebnisse lagen nicht vor. (siehe Tabelle 17)

Tabelle 17: Follow up und Überleben

Follow up 4,5 Jahre	HDR (n =179)		EBRT (n=120)		gesamt (n=299	
	n	%	n	%	n	%
Gesamtüberleben	161	89,9	111	92,5	272	91,0
progressionsfreies Überleben	152	84,9	83	69,2	235	78,6
PSA-Rezidiv	12	6,7	22	18,3	34	11,4
uneindeutige Daten	0	0,0	10	8,3	10	3,3
verstorben	16	8,9	9	7,5	25	8,4
am Prostata-Ca verstorben	2	1,1	3	2,5	5	1,7
andere Todesursache	10	5,6	4	3,3	14	4,7
unbekannte Todesursache	4	2,2	2	1,7	6	2,0
ossäre Metastasierung	3	1,7	5	4,2	8	2,7
viszerale Metastasen	0	0,0	1	0,8	1	0,3
unklarer Verbleib	2	1,1	0	0,0	2	0,7

7. Diskussion

7.1 Methode und Patientenauswahl

Diese retrospektive Auswertung bezieht sich auf die Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Gera in der Zeit von 1999 bis 2006 wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms behandelt wurden. 179 Patienten wurden dabei mit einer Kombination aus perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie behandelt (HDR-Gruppe). 120 Patienten erhielten eine alleinige perkutane Bestrahlung (EBRT-Gruppe).

Das mediane Alter sowohl aller untersuchten Patienten und auch innerhalb der beiden Gruppen lag bei 70 Jahren. In den gemeinsamen Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2010 und 2012 wurde das mittlere Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom mit 69 bzw. 70 Jahren angegeben. In den, in dieser Arbeit zitierten, internationalen Studien lag das mediane Alter zwischen 63 und 72 Jahren. Damit entspricht das untersuchte Patientengut hinsichtlich des Alters der klinischen Realität.

Bei der Auswahl des Therapieverfahrens wurden die Erfahrungen und Empfehlungen internationaler Studien und der Wunsch des Patienten berücksichtigt.

D´Amico und Coleman haben in einer Arbeit von 1996 empfohlen, Patienten mit einer vorherigen TURP und einem Prostatavolumen von über 60 cm^3 nicht mit einer HDR-Brachytherapie zu behandeln, weil damit das Risiko für urethrale Nebenwirkungen steigt. Auch Galalae et al. haben 2002 beschrieben, dass Patienten mit einer TURP innerhalb von sechs Monaten vor einer HDR-Therapie ein deutlich erhöhtes Risiko für Urethrastrikturen, Inkontinenz und Blasensphinktersklerosen haben. In den GEC/ESTRO-EAU-Empfehlungen von 2005 wird neben der TURP innerhalb von sechs Monaten vor Radiatio auch ein großer Volumendefekt nach TURP, ein Abstand zwischen Tumor und Rektummukosa von unter 5 mm und ein Prostatavolumen von über 60 ml als Kontraindikation für eine HDR-Therapie genannt (Kovacs et al. 2005).

7.1.1 Perkutane Bestrahlung

Beide Gruppen wurden perkutan mit 3D-konformaler Technik bestrahlt. Das PTV bis zu einer Dosis von 50,4 Gy umfasste die Prostata, die Samenblasen und die lokoregionären Lymphknoten. Über den Nutzen einer elektiven Mitbestrahlung der pelvinen Lymphknoten wird seit jeher kontrovers berichtet. Galalae et al. haben 2002 die elektive Mitbestrahlung der pelvinen

Lymphknoten mit 50 Gy in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie vor allem bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen empfohlen. Roach et al. beschrieben die Beckenbestrahlung bei einem Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung von über 15% nach der Roachformel (2/3 PSA+[Gleason-6] x 10) als sinnvolle Therapie mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil wie die alleinige Bestrahlung der Prostata mit oder ohne Samenblasen. Lediglich die Grad-3-Toxizität am Darm trat bei kleinerem Bestrahlungsvolumen seltener auf. (Roach et al. 2006,2). In einer Auswertung von Pan et al. (2002) profitierten alle Risikogruppen von einer Beckenbestrahlung, besonders jedoch die Patienten mit einem intermediären Risiko. Im Gegensatz dazu wurde in der randomisierten GETUG-01-Studie kein Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei einer zusätzlichen Bestrahlung des Beckens gefunden (Pommier et al. 2007). In der aktuellen S3-Leitlinie wird keine Empfehlung zur Mitbestrahlung der pelvinen Lymphknoten bzw. der alleinigen Bestrahlung der Prostata bei hohem Risiko gegeben. Bei niedrigem Risiko soll keine pelvine Bestrahlung erfolgen (S3-Leitlinie 2011).

7.1.1.1 Dosiseskalation bei perkutaner Strahlentherapie

Mit Einführung der konformalen perkutanen Strahlentherapie haben mehrere randomisierte Studien gezeigt, dass die dreidimensionale konformale Bestrahlung im Bereich der Prostata die Rate an intestinalen Nebenwirkungen bei gleicher Dosierung senkt (Koper et al. 1999, Dearnaley et al. 1999) bzw. eine Dosiseskalation keine Unterschiede in der urogenitalen und rektalen Nebenwirkungsrate zeigt, sofern die Rektumbelastung von mehr als 25% des Organes nicht mehr als 70 Gy beträgt (Storey et al. 2000).

In einer Arbeit aus dem Jahr 1998 zeigen Zelefsky et al., dass eine Dosiseskalation von 64,8 Gy bis zu 81 Gy im Bereich der Prostata eine Senkung der biochemischen und biopsiegesicherten Rezidive zur Folge hat, wovon vor allem Patienten mit höherem Risiko profitieren. Allerdings war das Auftreten von intestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen bei den Behandlungen mit einer Dosis von ≥75,6 Gy signifikant höher als bei einer Dosis von ≤70,2 Gy. Lyons et al. und Kupelian et al. bestätigten 2000, dass Patienten aller Risikogruppen von einer Dosiseskalation von ≥72 Gy bezüglich des biochemischen rezidivfreien Überlebens profitieren.

In der S3-Leitlinie von 2009 wird auf eine neuere Veröffentlichung von Kuban et al. aus dem Jahre 2008 Bezug genommen, in der gezeigt wurde, dass auch nach einem längeren Follow up (median 8,7 Jahre) alle Patienten, aber besonders die Patienten mit hohem Risiko, von einer Dosiseskalation bis 78 Gy profitieren, jedoch verbunden mit einer signifikant höheren gastrointestinalen Toxizität.

Nach dem damals aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand erfolgte am Waldklinikum Gera bei der alleinigen 3D-konformalen perkutanen Bestrahlung die Dosisaufsättigung der Prostata bis zu einer Dosis von 72 Gy, was der minimalen Vorgabe der S3-Leitlinie von 2009 entspricht.

7.1.2 HDR-Brachytherapie

Die 179 Patienten, die mit einer kombinierten Therapie behandelt wurden, erhielten in der zweiten Hälfte der perkutanen Bestrahlung im Abstand von 14 Tagen zwei Fraktionen mit je 10 Gy (prostataumschließend) als interstitielle HDR-Brachytherapie. Die nach den Angaben in der Literatur gängigste Fraktionierung beträgt 4-10 Gy im Bereich der Prostatakapsel bis zu einer Gesamtdosis von 12 bis 20 Gy, aufgeteilt in zwei bis vier Fraktionen. Die HDR-Applikationen werden sowohl vor als auch während der perkutanen Bestrahlung durchgeführt. Je nach Technik können zwischen den HDR-Fraktionen sechs Stunden (bei einer Implantation zwei Fraktionen) bis zu 21 Tagen liegen. Der klinische Einfluss dieser unterschiedlichen Fraktionierungen ist wegen fehlender prospektiver Studien noch nicht geklärt. In retrospektiven Auswertungen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden (Strnad et al. 2010 und Kovács et al. 2005). Mit der Fraktionierung von zweimal 10 Gy im Abstand von 14 Tagen entspricht das Therapieprotokoll dieser Auswertung auch den Vorgaben der GEC/ESTRO-EAU (Kovács et al. 2005).

Unter strahlenbiologischen Gesichtspunkten hat die HDR-Therapie den interessanten Aspekt, dass Prostatakarzinome mit ihrer langsamen Wachstumstendenz einen niedrigen α/β-Wert haben (1,5 Gy) und damit eine hohe Empfindlichkeit auf eine Erhöhung der Einzeldosis (Hypofraktionierung) aufweisen (Duchesne und Peters 1999, Brenner et al. 2002, Arcangeli et al. 2010).

Der α/β-Wert ist ein gewebespezifischer Wert, um die Empfindlichkeit von einzelnen Geweben auf geänderte Fraktionierungen darzustellen. Er ermöglicht, die Wirkung von verschiedenen Therapieschemata bezüglich der Tumorkontrolle und Toxizität einzuschätzen. Gewebe und Tumore mit einem niedrigen α/β-Wert zeigen einen relativ hohen Fraktionierungseffekt im Vergleich zu denen mit einem hohen α/β-Wert (Masson et al. 2012).

Um den biologischen Effekt zwischen Strahlentherapien mit unterschiedlichen Fraktionierungen vergleichen zu können, wurde u.a. die EQD2-Formel entwickelt, die einen Vergleich auf der Basis der Standardfraktionierung mit einer Einzeldosis von 2 Gy ermöglicht. Die EQD2

entspricht der Dosis bei einer 2-Gy-Fraktionierung, die biologisch äquivalent der Gesamtdosis mit einer höheren oder niedrigeren Einzeldosis ist (Joiner und Bentzen 2009, siehe Formel 1). In Tabelle 18 sind EQD2-Berechnungen für mehrere veröffentlichte Studien und der eigenen Auswertung dargestellt.

$$EQD2 = D \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Formel 1: EQD2= Äquivalenzdosis bei einer Standardfraktionierung von 2 Gy, D= Gesamtdosis, d= Dosis pro Fraktion, α/β-Wert für jeweiliges Gewebe

Tabelle 18: Mit der EQD2-Formel berechnete Äquivalalenzdosen (2 Gy pro Fraktion) für Prostatakarzinome mit einem angenommenen α/β-Wert 1,5 Gy (Literaturangaben entnommen bei Masson 2012)

Autor	Therapieschema	EQD2 (α/β=1,5 Gy)
Galalae et al. 2002	EBRT: 50 Gy Becken, 40 Gy Prostata, ED 2Gy, HDR: 2 x 9 Gy	94 Gy
Åström et al. 2005	EBRT:50 Gy, ED 2 Gy, Prostata+SB, HDR: 2 x 10 Gy	115,7 Gy
Martinez et al. 2002	EBRT 46 Gy ED 2 Gy, Becken, HDR 2 x 11.5 Gy	131,4 Gy
eigene Daten	EBRT 50,4 Gy, ED 1,8 Gy Becken, HDR: 2 x 10 Gy	113,2 Gy

7.2 Klassifikation von Nebenwirkungen

Die genaue Erfassung und Dokumentation von akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen der Strahlentherapie sind wichtig zur Optimierung der Therapieindikation, zur individuellen Qualitätssicherung und zur klinischen Qualitätskontrolle. Besonders bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die Kenntnis von Vor-und Nachteilen einer Behandlungsart von großer Bedeutung, da es mehrere nahezu gleichwertige Therapiemöglichkeiten mit individuell unterschiedlichem Nebenwirkungspotential gibt. Um Vergleiche zu ermöglichen, müssen Nebenwirkungen systematisch erfasst werden. Zur Anwendung kommen zum einen die RTOG/EORTC-Systematik, zum anderen die CTC-Systematik. Grundgerüst dieser Einteilungen sind vier Schweregrade: Grad 1 umfasst geringe/leichte Nebenwirkungen, die spontan und ohne Behandlung abklingen, Grad 2 erfasst mäßige/deutliche Nebenwirkungen, die ambulant mit einfachen Medikamenten zu behandeln sind und keine Therapieverzögerung bzw.-änderung

verursachen. Grad-3-Nebenwirkungen sind starke/ausgeprägte Nebenwirkungen, die eine stationäre Aufnahme und intensive Behandlung mit Unterbrechung bzw. Verzögerung der Therapie erfordern. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen, die ohne sofortige Notfallbehandlung zum Tode führen können, werden als Grad-4-Nebenwirkungen eingestuft (Bamberg et al. 2003, 1). In der RTOG/EORTC-Klassifikation werden akute und späte Nebenwirkungen getrennt eingeteilt. Sie wurde speziell für die Dokumentation im Bereich Strahlentherapie entwickelt. Die CTC-Klassifikation ist primär für die Chemotherapie entstanden. Für die Strahlentherapie existiert inzwischen eine aktualisierte Version. (AG Nebenwirkungen & Supportivtherapie 2003). Das National Cancer Institut (NCI) führte 1992 eine Konsensus-Konferenz zur systematischen Klassifikation von Späteffekten an Normalgeweben durch. Dabei wurde die einheitliche LENT-SOMA-Klassifikation geschaffen, die zur Dokumentation von Späteffekten sowohl durch alleinige Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie als auch durch kombinierte Therapien verwendet werden kann. Die LENT-SOMA-Klassifikation erfasst für 38 Organsysteme je fünf Schweregrade. Zusätzlich zu den Graden 1 bis 4 werden Grad 0 (keine Nebenwirkung) und Grad 5 (letale organspezifische Folgen) unterschieden (Seegenschmiedt et al. 2000). Mit SOMA (Subjective Objective Management Analysis) werden vier Kategorien erfasst, die für jedes Organsystem subjektive Patientenangaben, objektive Befunde, das Therapiemanagement von Nebenwirkungen und Analyseverfahren zur Spezifizierung und Quantifizierung von Nebenwirkungen berücksichtigen.

Die RTOG/EORTC-Systematik ist zur Beurteilung der Strahlentherapienebenwirkungen die geläufigste Klassifikation. Allerdings werden komplexere Nebenwirkungen beziehungsweise das Auftreten mehrerer Toxizitäten innerhalb eines Organsystems nicht eindeutig abgebildet. Mit CTC- und LENT-SOMA-Klassifikation können Nebenwirkungen detaillierter dokumentiert werden. Im Wesentlichen sind die Klassifikationen aber auch untereinander vergleichbar. Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2008 zeigt eine sehr gute Korrelation bei der Klassifikation von Nebenwirkungen am Rektum und am Knochen sowie eine gute Korrelation für Nebenwirkungen an der Harnblase (Kucucuk et al. 2008). In Tabelle 31 im Anhang ist ein Auszug aus den Klassifikationen bezüglich der Toxizität an der Harnblase aufgeführt.

Für die vorliegende Auswertung wurden Kriterien überwiegend aus der LENT-SOMA-Klassifikation verwendet. Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes wurden zusätzlich nach CTC-Klassifikation beurteilt. Um eine Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen im gesamten Auswertungszeitraum zu gewährleisten, wurden sowohl die akuten Reaktionen als auch die Spätnebenwirkungen nach den gleichen Kriterien klassifiziert. Auch die Beschwerden vor Therapiebeginn wurden nach diesem Schema beschrieben. Auch wenn dieses eigene Klassifikationssystem nicht hundertprozentig mit denen der meisten Veröffentlichungen

vergleichbar ist, erschien es als anwendbar, weil die Schweregradeinteilung gleich ist und weil, wie oben beschrieben, im Wesentlichen eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen RTOG/EORTC- und LENT/SOMA-Klassifikation besteht. Anhand der vorliegenden Krankenakten war es gut möglich, verschiedene Symptome eines Organsystems getrennt auszuwerten, was nach einer Einteilung nach RTOG/EORTG-Kriterien nicht eindeutig möglich gewesen wäre. Bei der Literaturrecherche zu Nebenwirkungen der Therapie des Prostatakarzinoms findet man eine Vielzahl von unterschiedlichen Klassifikationen. Wilt et. al. haben in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 bei der Sichtung von 491 Veröffentlichungen zur Therapie des Prostatakarzinoms beispielsweise 203 unterschiedliche Definitionen für die Harnblasentoxizität und 87 verschiedene Definitionen für die Darmnebenwirkungen gefunden.

Eine weitere Unsicherheit bei der genauen und vergleichbaren Auswertung von Therapienebenwirkungen ist die Tatsache, dass Angaben sowohl seitens des Patienten als auch des dokumentierenden Arztes durch subjektive Faktoren beeinflusst werden. Besonders bei der Einschätzung von Grad-0- bis Grad-2-Nebenwirkungen spielt das eine Rolle. Goldner et al. haben 2003 in einer prospektiven Auswertung die Angaben aus Patientenfragebögen mit denen der untersuchenden Ärzte (nach RTOG/EORTC-Kriterien) mit dem Ergebnis verglichen, dass es sowohl eine Unterschätzung als auch eine Überschätzung von Nebenwirkungsausprägungen seitens der Ärzte gegeben hat. Auch Watkins-Bruner et al. und Youngblood et al. fanden unterschiedliche Ergebnisse bei der Beurteilung von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientenfragebögen und der ärztlichen Einschätzung nach RTOG/EORTC-Kriterien (Watkins-Bruner et al. 1995, Youngblood et al. 1994).

7.3 Auswertung der Nebenwirkungen

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, bei denen die Spät- und die Akuttoxizität mit jeweils nur einem Parameter angegeben wurde, wurden die erhobenen Ergebnisse zusammengefasst und als Prozentwert dargestellt (Siehe: Kapitel 7.6 - Ergebnisse-Zusammenfassung der Daten). Wie die Erfassung von Toxizitäten in anderen Studien erfolgte, ist unterschiedlich. In einigen Arbeiten wurde die maximale Ausprägung der Nebenwirkung über den Nachbeobachtungszeitraum bei jedem Patienten angegeben (Peeters et al. 2005, Vargas et al. 2006, Mohammed et al. 2012). Andere Autoren haben die Nebenwirkungen als kumulierte Häufigkeiten angegeben (Michalski et al. 2005, Lin et al. 2007, Al-Mamgani et al. 2009).

In den Tabellen 19 und 20 sind die klinischen Studien mit ihren Therapieschemata aufgeführt, die zum Vergleich mit den eigenen Daten herangezogen wurden. Daraus geht hervor, dass viele verschiedene Therapiekonzepte Anwendung fanden, die eine hundertprozentige Vergleichbarkeit nicht ermöglichen. Bei der HDR-Therapie kommt das Verfahren von Borghede et al. von 1997 dem Therapiekonzept unserer Klinik am nächsten, bei der EBRT-Therapie das von Kuban et al. aus dem Jahr 2008.

Tabelle 19: Klinische Studien mit kombinierter Strahlentherapie, sortiert nach Erscheinungsjahr

Autor und Jahr	Medianes Follow up (Range)	n	Perkutane Radiatio	HDR-Therapie
Borghede 1997	45 Monate (18-92)	50	50 Gy, 2 Gy Prostata (Borghede 1997, 2)	2 x 10 Gy
Dinges 1998	24 Monate	82	40 Gy, ED 2 Gy	2 x 10 Gy
			45Gy, ED 1,8 Gy Prostata+SB	2 x 9 Gy
Galalae 2002	8 Jahre (60-171 Monate)	144	Becken 50 Gy Prostata 40 Gy	2 x 15 Gy
Martinez 2002	69 Monate (48-85)	207	46 Gy (Becken)	3 x 5,5 -6 Gy, bzw. 2 x 8,5 – 11,5 Gy
Hiratsuka 2004	44 Monate (24- 65)	71	41,8 – 45 Gy (Becken bzw. Prostata)	16,5 Gy (3 Fraktionen) bzw. 22 Gy (4 Fraktionen)
Akimoto2005(1) und 2006	27 Monate (13-59)	100	51 Gy, (3 x 3 Gy/Woche), Prostata	5 x 5 Gy, 3 x 7 Gy, 2 x 9 Gy
Akimoto 2005 (1)	14 Monate (3-42)	70	51 Gy, (3 x 3 Gy/Woche), Prostata	5 x 5 Gy, 3 x 7 Gy, 2 x 9 Gy
Yamada 2006	65 Monate (42-78)	105	50,4 Gy (Prostata + SB)	3 x 5,5-7,0 Gy
Vargas 2006	4,9 Jahre (1-11,9)	197	46 Gy (Becken)	2 x 8,25-11,5 Gy
Mohammed 2012	5,2 Jahre	447	Prostata +/- SB (risikoadaptiert) 46 Gy	2 x 9,5 Gy
Prada 2012	(5-11 Jahre)	252	Becken (46 Gy)	2 x 11,5 Gy

Tabelle 20: Klinische Studien mit perkutaner Strahlentherapie, sortiert nach Erscheinungsjahr

Autor und Jahr	medianes Follow up (Range)	n	Perkutane Radiatio	Zielvolumen
Zelefski 1998	36 Monate (12-92)	273	64,8, 70,2, 81 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
McCloskey 2004	47 Monate	70	72 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
Peeters 2005	31 Monate	664	68 Gy bzw.78 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
Akimoto 2006	39 Monate (17-54 Monate)	55	69 Gy, (3 x 3 Gy/Woche	Prostata
Lin 2007	46 Monate (7-148)	414	70 Gy bzw.74 Gy,	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
Kuban 2008	8,7 Jahre	150	46 Gy/70 Gy	Becken/Prostata+SB
		151	46 Gy/78 Gy	
Al-Mamgani 2009	56 Monate (12-110)	78	78 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
			78 Gy (IMRT)	
Goldner 2009	71 Monate (42-84)	398	66-74 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
Dolezel 2010	68,4 Monate (12-124)	94	74 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
	37,2 Monate (52-84)	138	78 Gy (IMRT)	
Syndikus 2010 Barnett 2011	min. 2 bis max. 5 Jahre	421	64 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
		422	74 Gy	
Gill 2011	53 Tage	26	74 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)
	53 Tage	265	78 Gy (IGRT)	
Mohammed 2012	3,2 Jahre	1039	75,6 Gy	Prostata +/- SB (risikoadaptiert)

7.4 Intestinale Toxizität

Im gesamten Untersuchungszeitraum wiesen die Patienten der EBRT-Gruppe eine höhere Rate an intestinalen Nebenwirkungen auf. Signifikant sind diese Unterschiede jedoch nur im Therapieverlauf und 1,5 Jahre nach Therapieabschluss. Im Behandlungsverlauf hatten 88,3 % Patienten der EBRT-Gruppe und 73,7 % der HDR-Gruppe intestinale Nebenwirkungen, wobei der Anteil der Grad-3-Toxizitäten mit 0,8% bzw. 5% gering ist. Zum Therapieende sank der Anteil der Patienten beider Gruppen, die intestinale Beschwerden hatten, was mit der Wirkung der medikamentösen Therapie der Nebenwirkungen erklärbar ist. In der EBRT-Gruppe führte die Verkleinerung des PTV während der letzten zwölf Bestrahlungsfraktionen außerdem zu einer geringeren Belastung des Darmes. Innerhalb von vier Wochen nach Therapieabschluss kam es zu einem weiteren Rückgang der Beschwerden, die dann über den gesamten Untersuchungszeitraum auf relativ stabilem Niveau blieben (etwa 40% in der EBRT-Gruppe und zwischen 20% und 30% in der HDR-Gruppe). Der Anteil an späten Grad-3-Toxizitäten (HDR 0,4%, EBRT 0%) und Grad-4-Toxizitäten (HDR 0,2%, EBRT 0%) war sehr gering.

Die akuten und chronischen Nebenwirkungsraten der oben aufgeführten Publikationen sind mit denen dieser Auswertung vergleichbar. Größere Unterschiede gibt es lediglich bei Grad-1- und Grad-2-Toxizitäten, was den oben erwähnten Kritikpunkten geschuldet ist. Bei Grad-3- und-4-Toxizitäten sind die Ergebnisse ähnlich (siehe Tabelle 21). In einer prospektiven Studie aus dem M. D. Anderson Cancer Center, Huston wurden die späten Toxizitäten verglichen, die nach einer perkutanen Bestrahlung des Beckens bis zu einer Dosis von 46 Gy mit nachfolgender Aufsättigung der Prostata bis zu einer Dosis von 70 bzw. 78 Gy auftraten. Bei einem langen Follow up (median 8,7 Jahre) waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der urogenitalen Toxizität, wohl aber der intestinalen Toxizität nachweisbar. Nach etwa fünf Jahren gab es keine wesentliche Zunahme der Spätfolgen. Das Ausmaß der intestinalen Nebenwirkungen war abhängig vom bestrahlten Rektumvolumen (Kuban et al. 2008).
Bekannt ist, dass intestinale Nebenwirkungen zum einen von der applizierten Gesamtdosis und zum anderen maßgeblich von der Größe des bestrahlten Rektumvolumens, vor allem des Volumens mit hoher und mittlerer Strahlenbelastung, abhängen (Koper et al. 2004, Vargas et al. 2005, Goldner et al. 2006, Dörr et al. 2007). Die Größe des Rektumvolumens, das 70% (V70) der verschriebenen Gesamtdosis erhält, galt beispielsweise in zwei Studien als prädiktiver Faktor für die rektale Spättoxizität (Vargas et al. 2005, Ballare et al. 2009). Die HDR-Brachytherapie stellt eine Möglichkeit dar, die Volumenbelastung des Rektums im Vergleich zur EBRT zu vermindern (Dörr et al. 2007).

Tabelle 21: Intestinale Toxizität – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

intestinale Toxizität										
Studie		**Akuttoxizität in Prozent**				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
	Grad	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
Eigene Daten	**HDR**	**26,3**	**24,4**	**2,4**	**0**	**13,8**	**10,2**	**0,4**	**0,4**	**LENT/SOMA**
Borghede 1997	HDR	10	70	0	0	28	8	0	0	RTOG/EORTC
Galalae 2002	HDR					9,72	6,94	4,1	0	RTOG/EORTC
Martinez 2002	HDR							0,5	0,5	RTOG
Hiratsuka 2004	HDR	59	5	0	0	5	3	0	0	RTOG/EORTC
Akimoto 2006	HDR					5	9	1	0	RTOG/EORTC (rektale Blutung)
Yamada 2006	HDR					6		1	0	CTC
Vargas 2006	HDR					23,1	11,5	1,5	1,5	CTC
Mohammed 2012	HDR		25	1			8	1		CTC
Prada 2012	HDR		3	0	0		1,6			CTC
Eigene Daten	**EBRT**	**32,5**	**29,4**	**0,3**	**0**	**21**	**14,2**	**0,5**	**0,2**	**LENT/SOMA**
Zelefski 1998	EBRT					14	8	0,8	0,7	RTOG/EORTC
McCloskey 2004	EBRT	43	10	1	0	36	10	3	0	RTOG
Peeters 2005	EBRT 68 Gy		41	6	0		23,2	2,3	0,3	RTOG/EORTC
	EBRT 78 Gy		47	4	0		29,7	4,7	0,3	
Akimoto 2006	EBRT					5	24	2	0	RTOG/EORTC (rektale Blutung)
Kuban 2008	EBRT 70 Gy					36,6	10	1,3	0	RTOG/LENT eigenes Schema
	EBRT 78 Gy					27,8	18,5	6,6	0	
Goldner 2009	EBRT					18	16	1,5	0	RTOG/EORTC
Al-Mamgani 2009	EBRT		61	13	0		37	7	0	RTOG eigenes Schema
	EBRT(IMRT)		20	0	0		21	0	0	
Dolezel 2010	EBRT	38,2	35,1	0	0		14	9	0	RTOG/FC-LENT
	EBRT(IMRT)	39,1	16	0	0		13	7	0	
Gill 2011	EBRT	35	19	0	0					keine Angabe
Mohammed 2012	EBRT		15,5	0,5			18	2		CTC

Geht man bei der Auswertung der intestinalen Nebenwirkungen ins Detail, kann man feststellen, dass mit 79,2 % der Patienten der EBRT-Gruppe und 57 % der Patienten der HDR-Gruppe eine erhöhte Stuhlfrequenz während der Therapie die häufigste akute Nebenwirkung darstellt. Hier lag die Toxizität bei der EBRT signifikant höher im Verlauf und am Ende. Nach vier Wochen glichen sich die Ergebnisse beider Therapiemodalitäten an. Im Therapieverlauf war bei insgesamt vier Patienten (ein Patient der HDR-Gruppe und drei Patienten der EBRT-Gruppe) eine Erhöhung der Stuhlfrequenz von mehr als acht Mal pro Tag aufgetreten, was einer Toxizität dritten Grades entspricht.
Die erhöhte Stuhlfrequenz ist auch bei der Spättoxizitäten die häufigste Nebenwirkung, wobei Ausprägungen ersten Grades überwiegen.
Bezüglich der Stuhlkonsistenz hatten die Patienten der HDR-Gruppe im Therapieverlauf signifikant mehr Nebenwirkungen, was an dem Anteil von acht Patienten mit einer Grad-3-Toxizität liegt. Zum Therapieende und nach vier Wochen waren die Unterschiede nicht mehr signifikant.

Sowohl in Untersuchungen von kombinierten Strahlentherapieverfahren als auch der alleinigen perkutanen Bestrahlung waren die erhöhte Stuhlfrequenz und die Diarrhoe die häufigsten Nebenwirkungen (HDR: Borghede et al. 1997, Hiratsuka et al. 2004, Vargas et al. 2006 Akimoto et al. 2006; EBRT: McCloskey 2004 et al.). In Tabelle 22 sind die Ergebnisse bezüglich Stuhlfrequenzerhöhung bzw. Diarrhoe von publizierten Studien im Vergleich zu den eigenen Daten aufgeführt.

Tabelle 22: Stuhlfrequenz/Diarrhoe – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Stuhlfrequenz/Diarrhoe										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
Eigene Daten	**HDR**	**23,1**	**15,3**	**0,6**	**0**	**13,0**	**6,1**	**0,4**	**0,2**	**LENT/SOMA**
Borghede 1997	HDR	10	70	0	0	0	0	0	0	RTOG/EORTC
Dinges 1998	HDR		7,3	1,2	0					RTOG/EORTC
Hiratsuka 2004	HDR	49	3	0	0					RTOG/EORTC
Vargas 2006	HDR					16,7		0	0	CTC
Mohammed 2012	HDR		20	1			1,8	0,2		CTC
Eigene Daten	**EBRT**	**32,8**	**22,5**	**0,3**	**0**	**16,3**	**9,9**	**0,0**	**0,0**	**LENT/SOMA**
Sindykus 2010	EBRT					34	10	2		LENT/SOMA
Gill 2011	EBRT		15							keine Angabe
Mohammed 2012	EBRT		8,7	0,3			2	0		CTC

In der akuten Phase bis vier Wochen nach Radiatio hatten die Patienten, die einen interstitiellen HDR-Boost erhalten hatten, mehr proktitische Beschwerden als die allein perkutan bestrahlten Patienten. Signifikant stellte sich dieser Unterschied nur zum Therapieabschluss dar. Im weiteren Verlauf kehrte sich dieses Verhältnis um. In der EBRT-Gruppe traten als Spätfolge sechs Monate, 1,5 Jahre und 2,5 Jahre nach Therapie signifikant mehr proktitische Beschwerden als in der HDR-Gruppe auf. Zu den letzten zwei Kontrollterminen war der Unterschied nicht mehr signifikant. Grad-3-Toxizitäten gab es nur bei zwei Patienten der EBRT-Gruppe. Der höhere Anteil an Proktitiden in der Akutphase bei den Patienten der HDR-Gruppe ist einerseits durch die zusätzliche mechanische Reizung des Enddarmes durch das Einlegen des Rektalschallkopfes erklärbar. Andererseits wird die rektale Akuttoxizität signifikant von der Gesamtbehandlungszeit beeinflusst (Dörr et al. 2007). Damit steigt das Risiko für akute intestinale Nebenwirkungen umso mehr, je kürzer die Gesamtbehandlungszeit ist. Die EBRT mit fünf Fraktionen pro Woche (Einzeldosis 1,8 Gy/d) dauerte bis zu einer Dosis von 72 Gy acht Wochen. Die HDR-Therapie war bereits nach sechs Wochen beendet.

Bei der Spättoxizität sind die Patienten der EBRT-Gruppe mehr betroffen, was mit der offensichtlich höheren Volumenbelastung des Darmes erklärbar ist. Insgesamt ist der Anteil der Patienten mit einer radiogenen Proktitis ersten und zweiten Grades mit 37,4% (HDR) und 28,4% (EBRT) im Therapieverlauf am höchsten. Im Follow up sinkt der Anteil in der HDR-Gruppe auf unter 10%. In der EBRT-Gruppe übersteigt er nicht die 20%. Das Maximum der proktitischen Spätfolgen lag bei beiden Gruppen 1,5 Jahre nach Therapieende. Hiratsuka et al. untersuchten 2004 die Ergebnisse nach einer Kombinationstherapie, wobei die mediane Nachbeobachtungszeit bei 44 Monaten lag. Ein Teil der Patienten wurde perkutan im Bereich des gesamten Beckens bestrahlt, beim anderen Teil wurde nur die Prostata mit Sicherheitssaum bestrahlt. Außerdem wurden zwei verschiedene Fraktionierungsschemata der HDR-Therapie angewandt. Alle Patienten wurden bei der Analyse der Nebenwirkungen zusammengefasst. Intestinale Grad-3- bzw.-4-Toxizitäten traten in dieser Studie weder in der akuten noch in der späten Phase auf. Proktitis und Diarrhoe ersten Grades waren mit 47 bzw. 49 % der Fälle die häufigsten akuten intestinalen Nebenwirkungen (Hiratsuka et al. 2004). Innerhalb der prospektiven britischen Studie Medical Research Council RT01 veröffentlichten Syndikus et al. 2010 eine Auswertung zur intestinalen Spättoxizität bei perkutaner Bestrahlung bis 64 bzw.74 Gy, bei der proktitischen Beschwerden einschließlich rektaler Blutungen die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung waren. Akimoto et al. haben 2006 eine Arbeit veröffentlicht, in der das Auftreten einer radiogenen Proktitis, speziell rektale Blutungen, nach hypofraktionierter perkutaner Strahlentherapie allein und in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie untersucht wurde. Dabei wurde bei 10% der mit HDR behandelten Patienten und bei 26% der allein

perkutan bestrahlten Patienten eine Spättoxizität Grad 2 und Grad 3 gesehen, wobei eine signifikante Abhängigkeit von der Größe des mit der verschriebenen HDR-Dosis bestrahlten Rektumvolumens bestand. Der hohe Anteil an Grad-2-Toxizität in der EBRT-Gruppe wurde mit der biologischen Äquivalenzdosis von 138 Gy aufgrund der hypofraktionierten Bestrahlung begründet. Außerdem wurde der überwiegende Anteil mit einer nichtkonformalen Vier-Felder-Technik behandelt. Letztendlich lässt sich auch hier ablesen, dass bei der HDR-Therapie ein geringerer Anteil an intestinaler Toxizität zu verzeichnen war. Dinges et al. haben 1998 berichtet, dass bei drei der Patienten (3,6%), die mit einer kombinierten Strahlentherapie behandelt wurden, innerhalb von zwei Jahren nach Therapieende rektale Fisteln auftraten. Allerdings hatten zwei dieser Patienten Komorbiditäten wie Diabetes und Colitis ulcerosa. Gleichzeitig wurde eine Biopsie an der Rektumvorderwand nach Strahlentherapie durchgeführt. Die Autoren empfehlen, aufgrund der radiogen verminderten Vaskularisation und Atrophie der anterioren Rektumwand nach einer Radiatio hier keine Biopsien durchzuführen.

Wie im Ergebnisteil berichtet, waren auch bei den hier untersuchten Patienten Kofaktoren wie operative Maßnahmen und Komorbiditäten bei der Entstehung von Fisteln bzw. Darmperforation bedeutsam.

Die eigenen Ergebnisse wurden im Vergleich mit denen anderer Studien in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Proktitis/Fistel– Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen (Fistel = Proktitis Grad 4)

Proktitis/Fistel (Fistel = Proktitis Grad 4)										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
Eigene Daten	**HDR**	**16,9**	**9,1**	**0,0**	**0,0**	**3,4**	**3,4**	**0,0**	**0,2**	**LENT/SOMA**
Dinges 1998	HDR		7,3	0	0	0	4,8	0	3,6	RTOG
Hiratsuka 2004	HDR	47	4	0	0	7	4	0	0	RTOG/EORTC
Vargas 2006	HDR					6,2		0	0	CTC
Mohammed 2012	HDR						2,6	0,4		CTC
Eigene Daten	**EBRT**	**7,8**	**9,7**	**0,0**	**0,0**	**7,0**	**6,1**	**0,5**	**0,8**	**LENT/SOMA**
Mohammed 2012	EBRT						4,5	0,5		CTC
Sindykus 2010	EBRT					25	18	7		RTOG
Gill 2011	EBRT		15		0					Keine Angabe

Die Obstipation als Therapienebenwirkung ist in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum selten und geringgradig. Die Patienten der EBRT-Gruppe hatten in der Akutphase signifikant mehr Beschwerden als die der HDR-Gruppe. Nach 4,5 Jahren war der Unterschied dann noch einmal signifikant höher zugunsten der EBRT-Gruppe.

Das Maximum der intestinalen Spättoxizität wurde in der HDR Gruppe sechs Monate und in der EBRT-Gruppe 1,5 Jahre nach Therapie erreicht.

Lin et al. 2007 (EBRT) verzeichneten das Maximum an intestinalen Spätnebenwirkungen mit 2,9% ≥ 2.Grades zwölf Monate nach Therapieende. Dolezel et al. 2010 gaben die mediane Zeit für die Ausbildung einer intestinalen Grad 3 Toxizität mit 20,2 Monaten an. Das Maximum fand sich bei Syndikus et al. 2010 (EBRT), bei der Stuhlfrequenzerhöhung nach einem Jahr, bei der Proktitis nach 1,5 Jahren und bei rektalen Blutungen zwischen zwei und drei Jahren. Auch bei den eigenen Daten war nach 1,5 Jahren das Maximum an proktitischen Beschwerden erreicht (HDR und EBRT), wobei die höhergradigen Toxizitäten erst 2,5 bis 3,5 Jahre nach Therapie beobachtet wurden. Die meisten Fälle erhöhter Stuhlfrequenz traten in der HDR-Gruppe bis sechs Monate nach Therapieende und in der EBRT-Gruppe 1,5 Jahre nach Therapie auf.

Aus strahlenbiologischer Sicht ist das Normalgewebe innerhalb einer bestimmten Latenzzeit in der Lage, die strahlenbedingte Verminderung der Stammzellproliferationen zu kompensieren. Erst danach machen sich Schäden auch klinisch bemerkbar. Diese Latenzzeit ist bei höheren Dosen kürzer als bei niedrigeren (Hermann et al. 2006). Dass die häufigsten intestinalen Spättoxizitäten in der HDR-Gruppe etwas früher auftraten als in der EBRT-Gruppe, ließe sich mit der höheren biologischen Äquivalenzdosis erklären.

Die meisten Studien werten das Auftreten von Nebenwirkungen über die Inzidenzrate mittels Kaplan-Meier-Methode aus. Die Dauer und der Verlauf von Toxizitäten bleiben dabei unberücksichtigt. In einer Subgruppenanalyse der prospektiven Österreichisch-Deutschen-Phase-II-Multicenter-Studie zum lokalisierten Prostatakarzinom (EBRT 70 Gy bis74 Gy) wurden die ≥Grad-2-Toxizitäten analysiert. Es wurde festgestellt, dass intestinale Nebenwirkungen bei 90% der Patienten weniger als drei Jahre dauerten. Obwohl man bei chronischen Strahlenschäden davon ausgeht, dass sie irreversibel sind, zeigt sich, dass der überwiegende Anteil der höhergradigen intestinalen Spättoxizitäten nur passager ist und dass diese im Verlauf abklingen, was sich mit erfolgreichen therapeutischen Maßnahmen erklären lässt (Schmid et al. 2012).

In Anlehnung an die Studie von Schmid wurde für die vorliegende Arbeit die Dauer der ≥Grad-2-Toxizitäten ausgewertet. Dabei hatten 92,2% der Patienten der HDR-Gruppe und 94% der

Patienten der EBRT-Gruppe Beschwerden, die kürzer als drei Jahre waren, wobei es sowohl eine Abnahme als auch eine Zunahme der Beschwerden sowie gleichbleibende und wechselnde Beschwerden gab. Auf Grund der Heterogenität der Daten erschien eine weitere statistische Aufarbeitung dieser Beobachtungen nicht sinnvoll.

7.4.1 Einfluss der Schallkopfabsenkung auf die Proktitisrate in der HDR-Gruppe

In der Subgruppenanalyse wurde innerhalb der HDR-Gruppe herausgefunden, dass das Absenken des rektalen Schallkopfes nach Positionierung der Hohlnadeln in der Prostata vor Bestrahlungsbeginn des interstitiellen HDR-Brachytherapieboostes einen günstigen Einfluss auf die Reduktion einer radiogenen Proktitis (Grad 2) als Spätfolge hat, obwohl das Ergebnis durch die möglicherweise zu geringe Fallzahl nicht signifikant war.
Neben der Methode der Schallkopfabsenkung fanden sich in der Literatur noch andere Möglichkeiten, die Distanz zwischen Prostata und Rektumvorderwand bei der Brachytherapie zu vergrößern. Zu einer Dosisreduktion um 2 Gy an der Rektumvorderwand führte die Entleerung des rektalen Wasserballons am Schallkopf durch Vergrößerung des Rektum-Prostata-Abstandes um ca. 6 mm (Bölling et al. 2007). Eine weitere Methode ist die Injektion von Hyalorongel in das prärektale Fettgewebe. Dadurch haben Wilder et al. (2010) eine Distanzvergrößerung von ca. 10 mm erreicht. Das führte bei den zehn untersuchten Patienten zu einer signifikanten Senkung der Rate an akuten intestinalen Nebenwirkungen im Vergleich zu einem historischen Kollektiv ohne Injektion.

7.5 Urogenitale Toxizität

Während im Verlauf der Strahlentherapie und zum Abschluss die Rate an urogenitalen Nebenwirkungen in beiden Gruppen fast gleich war, traten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum in der HDR-Gruppe signifikant mehr urogenitale Nebenwirkungen auf. Fast alle Patienten (87,6% der HDR-Gruppe und 89,1% der EBRT-Gruppe) gaben während der Therapie Beschwerden an. Der höhere Anteil an urogenitaler Spättoxizität in der HDR-Gruppe kann durch die höhere Urethrabelastung erklärt werden.

Hermesse et al. veröffentlichten 2009 eine Arbeit zum dosimetrischen Vergleich zwischen perkutanen und HDR-Brachytherapieverfahren, in der gezeigt wurde, dass der Anteil an lokalen Überdosierungen (hot spots) sowie die Maximaldosis im Urethrabereich bei der Brachytherapie signifikant höher war als bei perkutaner Bestrahlung. Durch die Brachytherapie war es allerdings möglich, die Harnblase besser zu schonen.

In der Veröffentlichung von Akimoto et al. (2005,2) wurde im Vergleich zwischen HDR-Boost und perkutaner Aufsättigung eine höhere urogenitale Akuttoxizität bei höheren Volumenbelastungen der Urethra durch die HDR nachgewiesen. Nach Empfehlung der GEC/ESTRO-EAU sollte die maximale Urethradosis pro Fraktion bei der HDR-Therapie unter 120% der minimalen Zielvolumendosis sein (Kovács et al. 2005).

Die Auswertung der eigenen Daten ergab als mittlere maximale Urethradosis 12 Gy/Fraktion (120% der Verschreibungsdosis) und als Range 9 Gy bis 15 Gy, wobei 107 Patienten (59,7%) eine maximale Urethradosis von unter 12 Gy/Fraktion hatten. In den ersten Jahren nach Einführung der HDR-Therapie waren die hohen Dosen aufgetreten. Im weiteren Verlauf waren die Urethradosen durch Planoptimierungen im Sinne eines „Lerneffekts“ deutlich rückläufig.

Die vorliegenden Ergebnisse der HDR- und der EBRT-Gruppe zur urogenitalen Toxizität sind mit denen von anderen Studien vergleichbar (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: urogenitale Toxizität – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

urogenitale Toxizität										
		Akuttoxizität in Prozent				Spättoxizität in Prozent				Klassifikation
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**39,3**	**39,1**	**2,4**	**0**	**29,2**	**15,8**	**5,4**	**0**	**LENT/SOMA,CTC**
Galalae 2002	HDR					12,5	4,16	2,08	0	RTOG/EORTC
Martinez 2002	HDR							8	0	RTOG
Hiratsuka 2004	HDR	51	4	0	0	5	0	4	0	RTOG/EORTC
Vargas 2006	HDR					22,3	26,9	2,3	0,7	CTC
Yamada 2006	HDR					22	36	4	0	CTC
Prada 2012	HDR							2,7	0	CTC
Mohammed 2012	HDR		43	7			16	12		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**33,3**	**38,1**	**2,8**	**0**	**21,3**	**6,8**	**2,0**	**0,0**	**LENT/SOMA,CTC**
Zelefski 1998	EBRT					12	6	1	0	RTOG
McCloskey 2004	EBRT	69	27	0	0	33	6	1	0	RTOG
Peeters 2005	EBRT 68Gy		40	13	0		28,5	5,1	0,3	RTOG
	EBRT 78Gy		42	13	0		30,2	6,9	0	
Kuban 2008	EBRT 70Gy					23,3	4,6	4,6	0	RTOG/LENT eigenes Schema
	EBRT 78Gy					13,9	7,3	3,3	0	
AL-Mamgani 2009	EBRT 78Gy		69	20	0		45	22	0	RTOG/ eigenes Schema
	IMRT 78Gy		53	21	0		43	15	0	
Goldner 2009	EBRT					30	16	3	0	RTOG
Dolezel 2010	EBRT	20,2	9,6	17	0		14	9	0	RTOG/FC-LENT
	EBRT (IMRT)	35,5	16	0	0		13	7	0	
Mohammed 2012	EBRT		39	4			17	4		CTC

Die erhöhte Miktionsfrequenz war die häufigste akute und späte Nebenwirkung in beiden Gruppen. Diese Nebenwirkung wurde meist als alleinige Beschwerde und dann vor allem als geringgradige Toxizität beobachtet. Sie kann aber auch häufig mit anderen Nebenwirkungen kombiniert auftreten oder ein Symptom dieser sein. Die Patienten mit drittgradigen Erhöhungen der Miktionsfrequenz in der Zeit von sechs Monaten bis zum Nachbeobachtungsende hatten z.B. als Ursache dafür eine Blasenentleerungsstörung, die einer operativen Therapie bedurfte.

Dysurische Beschwerden waren die zweithäufigsten Symptome in beiden Gruppen. Der Anteil der Patienten in der HDR-Gruppe war außer nach 4,5 Jahren durchgängig signifikant höher als in der EBRT-Gruppe. Die größte Differenz war sechs Monate nach Therapieende mit 30,9% in der HDR-Gruppe und 4,2% in der EBRT-Gruppe nachweisbar. In Tabelle 25 und 26 sind die eigenen Daten im Vergleich mit veröffentlichten Studien dargestellt. Wie in dieser Auswertung war auch in diesen Studien die Miktionsfrequenzerhöhung die häufigste Nebenwirkung, unabhängig, ob es sich um eine Kombinationstherapie oder eine alleinige perkutane Radiatio handelte (HDR: Borghede et al. 1997, Vargas et al. 2006, Yamada et al. 2006, Akimoto et al. 2005(1); EBRT: Gill et al. 2011, McCloskey et al. 2004).

Tabelle 25: Miktionsfrequenzerhöhung – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Miktionsfrequenzerhöhung										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**31,8**	**25,7**	**0,6**		**17,7**	**11,0**	**0,4**	**0,0**	**LENT/SOMA,CTC**
Vargas 2006	HDR					40		0,7	0	CTC
Mohammed 2012	HDR		33	5			16	1		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**30,3**	**36,7**	**1,9**		**18,1**	**4,5**	**0,2**	**0,0**	**LENT/SOMA,CTC**
Gill 2011	EBRT		52		0					keine Angabe
Mohammed 2012	EBRT		36	3			13,5	0,5		CTC

Tabelle 26: Dysurie – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Dysurie										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
	Grad	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**43,0**	**12,3**	**0,2**	**0**	**14,5**	**1,9**	**0,1**	**0**	**LENT/SOMA**
Borghede1997	HDR	8		0	0	4				RTOG/EORTC
Dinges 1998	HDR		8,5	2,4	0					RTOG/EORTC
Mohammed 2012	HDR		23	2			2,5	0,5		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**21,4**	**4,7**	**0,0**	**0**	**2,3**	**0**	**0**		**LENT/SOMA**
Mohammed 2012	EBRT		8	0			0,3	0,5		CTC

Als akute Nebenwirkung war der Harnverhalt ohne signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Obwohl der Anteil der Patienten mit Blasenentleerungsstörungen in beiden Gruppen immer unter 10% lag, ist beim Harnverhalt die Zahl der Grad-3-Spättoxizitäten am häufigsten. Signifikante Unterschiede mit 6,1% in der HDR-Gruppe versus 1,8% in der EBRT-Gruppe traten 2,5 Jahre nach Therapieende auf. Bemerkenswert ist, dass von insgesamt 35 Patienten, die sich einer operativen Therapie der Harnverhaltung unterziehen mussten, sieben Patienten mehrmals in der Nachbeobachtungszeit operiert wurden und ein Patient dauerhaft mit einem Zystostoma versorgt wurde. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit denen veröffentlichter Studien. Auch hier ist vor allem bei HDR-Verfahren die Striktur der Urethra die häufigste urogenitale Grad-3-Toxizität. Außer bei Borghede et al. 1997, die keine Strikturen im Follow up nachgewiesen haben, lag der Anteil der interventionspflichtigen Urethrastrikturen bei HDR-Therapie zwischen 1,5 und 8% (HDR: Martinez et al. 2002, Galalae et al. 2002, Yamada et al. 2006, Vargas et al. 2006). Bei alleiniger perkutaner Bestrahlung war der Anteil an Strikturen geringer. Aber auch hier wurde nachgewiesen, dass eine TURP in der Anamnese das Risiko für Strikturen erhöht (Peeters et al. 2005). In der Tabelle 27 sind die Daten der Studien aufgeführt, die konkrete Angaben zur Striktur/Harnverhalt gemacht haben.

Tabelle 27: Harnverhalt/Striktur – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Harnverhalt /Striktur										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
	Grad	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**1,9**	**3,0**	**0,7**	**0**	**0,6**	**1,6**	**4,6**	**0**	**CTC**
Borghede 1997	HDR	0	0	0	0	0	0	0	0	RTOG/EORTC
Dinges 1998	HDR					0	0	8,5	0	RTOG/EORTC
Martinez 2002	HDR							8	0	RTOG/EORTC
Galalae 2002	HDR							2,7		RTOG/EORTC
Hiratsuka 2004	HDR	0	0	0	0	0	0	4	0	RTOG/EORTC
Vargas 2006	HDR					6,2		1,5	0	CTC
Mohammed 2012	HDR		5	1			7	5		CTC
Prada 2012	HDR							2,7		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**1,9**	**0,6**	**0,6**	**0**	**0,2**	**0,4**	**1,8**	**0**	**CTC**
Gill 2011	EBRT		0							keine Angaben
Mohammed 2012	EBRT		5,4	0,6			2	1		CTC

Die Harninkontinenz steigt in der HDR-Gruppe im Beobachtungszeitraum auf ein Maximum 4,5 Jahre nach Strahlentherapie von 23,5% an, wobei der überwiegende Anteil Grad-1-Nebenwirkungen waren. Grad-3-Toxizitäten waren in dieser Gruppe mit maximal 1,4% gering. In der EBRT-Gruppe war der Anteil der Patienten mit Harninkontinenz immer unter 15%, Grad-3-Toxizitäten traten nur bei einem Patienten im Therapieverlauf auf. Zum Ende des Follow up waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant. In den in Tabelle 28 aufgeführten Studien war der Anteil an drittgradiger Inkontinenz mit Werten von unter einem Prozent ähnlich gering mit Ausnahme der Arbeit von Dinges et al. (1998).

Tabelle 28: Harninkontinenz – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Harninkontinenz										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**4,8**	**1,3**	**0,2**	**0**	**14,1**	**3,0**	**0,9**	**0,0**	**LENT/SOMA, CTC**
Borghede 1997	HDR	0	0	0	0	8				RTOG/EORTC
Dinges 1998	HDR					9,7	2,4	7,3	0	RTOG/EORTC
Martinez 2002	HDR							0,5		RTOG
Galalae 2002	HDR					6,25				RTOG/EORTC
Hiratsuka 2004	HDR	0	0	0	0	0	0	0	0	RTOG/EORTC
Vargas 2006	HDR					10,8		0,8	0,8	CTC
Mohammed 2012	HDR		1	0			4	1		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**5,0**	**1,4**	**0,3**	**0**	**9,3**	**2,2**	**0,0**	**0,0**	**LENT/SOMA, CTC**
Barnett 2011	EBRT					6	1	0	0	LENT/SOMA
Gill 2011	EBRT		0		0					keine Angabe
Mohammed 2012	EBRT		1,8	0.2			2,6	0,4		CTC

Die Hämaturie trat auch mehr in der HDR-Gruppe auf, wobei der Anteil mit 11,7% im Therapieverlauf am höchsten war. Zum Therapieabschluss waren vier Patienten der HDR-Gruppe wegen einer Makrohämaturie transfusionspflichtig. Kritisch zu bemerken ist, dass der Nachweis einer Mikrohämaturie (Grad 1) aufgrund teilweise fehlender Urinbefunde nicht vollständig möglich war. Der Vergleich mit Publikationen (siehe Tabelle 29) ergibt ähnliche Ergebnisse. Der Anteil schwerer urogenitaler Blutungen ist überall gering.

Tabelle 29: Hämaturie – Vergleich der eigenen Daten mit veröffentlichten Studienergebnissen

Hämaturie										
		Akuttoxizität in Prozent				**Spättoxizität in Prozent**				**Klassifikation**
Grad		**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	
eigene Daten	**HDR**	**1,3**	**3,7**	**0,7**	**0**	**0,6**	**2,5**	**0,1**	**0,0**	**LENT/SOMA**
Borghede 1997	HDR							4		RTOG/EORTC
Barnett 2010	HDR					2	0	0	0	LENT/SOMA
Mohammed 2012	HDR		0,6	0				1		CTC
eigene Daten	**EBRT**	**0,0**	**0,8**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0,5**	**0,0**	**0,0**	**LENT/SOMA**
Mohammed 2012	EBRT		2,7	0,3			4	3		CTC

Das Maximum aller urogenitalen Spätnebenwirkungen war in dieser Auswertung in der HDR-Gruppe 1,5 Jahre nach Radiatio zu verzeichnen, wobei der Unterschied zum Ergebnis sechs Monate nach Therapie marginal ist. Das Maximum der urogenitalen Grad-3-Toxizität wurde mit 7,4% 2,5 Jahre nach Therapie erreicht. In der EBRT-Gruppe wurden nach 2,5 Jahren die meisten urogenitalen Beschwerden dokumentiert, das Maximum an drittgradigen Toxizitäten mit 2,8% nach 3,5 Jahren.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2002 hat den Verlauf der Toxizitäten einer EBRT im Follow up (24 Monate) wie die vorliegende Datenauswertung zu jedem einzelnen Untersuchungstermin erfasst. Im Ergebnis wird über einen schnellen Abfall der Nebenwirkungen zwischen akuter und chronischer Phase, gefolgt von einem Anstieg bzw. einer gleichbleibenden Anzahl von Nebenwirkungen, berichtet. Das Maximum aller urogenitalen Nebenwirkungen trat zwei Jahre nach Therapie auf. Die meisten urogenitalen Grad≥2-Nebenwirkungen traten ein Jahr nach Therapieende auf (Abdalla et al. 2002).

Lin et al. (EBRT) verzeichneten das Maximum an urogenitalen Spätnebenwirkungen ≥2. Grades mit 9,5% 36 Monate nach Therapieende (Lin et al. 2007). Bei Dolezel et al. (2010) war die mediane Zeit, eine urogenitale Grad-3-Tox zu entwickeln, bei 2,9 Jahren, wobei die mediane Zeit bis zur Entwicklung einer Striktur 0,9 Jahre und einer höhergradigen Inkontinenz bei 3,1 Jahren lag. 50% der Patienten, die im Follow up eine Grad-3-Toxizität hatten, waren am Ende der Nachuntersuchungszeit beschwerdefrei. Auch hier können strahlenbiologische Gründe als Erklärung dafür dienen, dass das Maximum in der HDR-Gruppe eher auftritt, als in der EBRT-Gruppe. Die Urethradosis ist in der HDR-Gruppe höher als in der EBRT-Gruppe. Zu bemerken wäre auch hier, dass die Latenzzeit zur Ausprägung von Spätnebenwirkungen dosisabhängig ist. Außerdem spielen andere Faktoren, wie z.B. Begleiterkrankungen eine Rolle (Dörr 2009).

In Anlehnung an die Studie von Schmid et al. (2012) erfolgte auch bei den urogenitalen Nebenwirkungen die Auswertung der Dauer der Beschwerden. Es konnte gezeigt werden, dass es einen passageren Verlauf gibt, was vor allem bei den Grad-3-Toxizitäten den erfolgreichen operativen Interventionen zuzuschreiben ist. In der HDR-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit einer ≥Grad-2-Toxizität von unter drei Jahren bei 86,4% und in der EBRT-Gruppe bei 90.4%. Im Vergleich dazu hatten Schmid et al. einen Wert von 98% angegeben.

7.5.1 Einfluss urogenitaler Vorbeschwerden

26,8% aller hier untersuchten Patienten hatten bereits vor Therapiebeginn Miktionsbeschwerden. In beiden Gruppen hatten diese Patienten mehr akute und späte Nebenwirkungen angegeben, wobei in der HDR-Gruppe die Unterschiede nicht signifikant waren.
Hätten mehr Fälle in die Untersuchung einbezogen werden können, wäre das Konfidenzintervall geringer, was zumindest in den Zeitbereichen Therapieverlauf bis sechs Monate nach Therapie signifikante Unterschiede hätte erwarten lassen. In der EBRT-Gruppe waren im gesamten Untersuchungszeitraum die Unterschiede signifikant. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit denen von anderen Publikationen. So haben Budäus et al. 2012 in einem Review von Veröffentlichungen zu verschiedenen Strahlentherapien und deren funktionellem Outcome sowie Komplikationen herausgearbeitet, dass vorbestehende urogenitale Beschwerden zu vermehrten Spättoxizitäten führten. Peeters et al. stellten 2005 fest, dass ein höherer Grad an vorbestehenden urogenitalen Nebenwirkungen mit höherer akuter und chronischer urogenitaler Toxizität (≥Grad 2) einhergingen. In einer Auswertung der Patienten des Medical Research Council RT01 Trial wurde berichtet, dass jegliche urogenitalen Beschwerden vor perkutaner Bestrahlung mit einem höheren Risiko für urogenitale Spättoxizitäten (Miktionsfrequenz, Harninkontinenz) verbunden waren (Barnett et al. 2011). Andere Autoren sahen sowohl bei verschiedenen Strahlentherapieverfahren als auch bei der Operation in vorbestehenden Beschwerden einen prädiktiven Faktor für die Ausprägung von Spätnebenwirkungen (Talcott et al. 2003).

7.6 Zusammenhang zwischen akuten und späten Toxizitäten

Sowohl in der HDR- als auch in der EBRT-Gruppe war in dieser Auswertung keine erhöhte Spättoxizität bei den Patienten zu verzeichnen, die im Therapieverlauf intestinale bzw. urogenitale Nebenwirkungen hatten. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis gibt es mehrere Veröffentlichungen zur EBRT, die einen Zusammenhang zwischen akuter und später Toxizität sahen (Barnett et al. 2011, Zelefsky et al. 2008, Heemsbergen et al. 2006). Bei Zelefsky et al. hatten

Patienten mit akuter Toxizität eine höhere Spättoxizität (intestinal: 42% vs. 9%, urogenital 35% vs. 12%). Im Review von Budäus et al. (2012) zu unterschiedlichen Strahlentherapieverfahren vom Prostatakarzinom wurden akute Beschwerden als prädiktiver Faktor für Spättoxizitäten genannt.

7.7 Altersabhängigkeit von Toxizitäten

Bezogen auf intestinale Nebenwirkungen gab es in dieser Auswertung in beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den unter Siebzigjährigen und den älteren Patienten. In der HDR-Gruppe traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen <70 Jahre und ≥70 Jahre auf. Bei urogenitalen Toxizitäten, in der EBRT-Gruppe waren im Verlauf die altersabhängigen Unterschiede erst nach 3,5 und 4,5 Jahren signifikant. Ältere Männer hatten hier mehr Beschwerden, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Einschränkung der Miktionsfunktion auch altersphysiologischen Veränderungen unterliegt. In einer Arbeit aus dem Jahr 1999 hat Litwin veröffentlicht, dass ein Drittel der befragten Männer ohne Prostatakarzinom (medianes Alter 73 Jahre) Beschwerden im Sinne von Inkontinenz hatte. Ein weiteres Drittel hatte intestinale Dysfunktionen. Hanlon et al. haben zum Vergleich von Blasen-und Darmbeschwerden bei Männern, die wegen eines Prostatakarzinoms perkutan bestrahlt wurden, die von Litwin befragten Patienten als Vergleichsgruppe verwandt. Hinsichtlich der Blasenfunktion gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede. Die perkutan im gesamten Becken bestrahlten Patienten hatten mehr intestinale Beschwerden (Hanlon et al. 2001).

Bei den hier erhobenen Daten waren bezüglich der intestinalen Toxizität zwischen beiden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Die Literaturdaten zum Einfluss des Alters auf die Ausprägung von Toxizitäten sind kontrovers. Bei alleiniger perkutaner Strahlentherapie fanden mehrere Autoren keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede (Jani et al. 2005, Peeters et al. 2005, Ogawa et al. 2006). In anderen Veröffentlichungen gab es bei älteren Patienten sowohl mehr urogenitale als auch intestinale Nebenwirkungen (Barnett et al. 2011, Abdalla et al. 2002). Auch Mohammed et al. 2012 fanden eine Korrelation von steigendem Alter und gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen bei EBRT, HDR+EBRT sowie LDR- Therapie.

7.8 Hormontherapie

Der Einfluss der Hormontherapie auf die Ausprägung der Nebenwirkungen wurde in dieser Auswertung nicht untersucht. Beginn, Dauer und Art der Hormontherapie waren in beiden Therapiegruppen so inhomogen, dass eine detaillierte Untersuchung nicht sinnvoll erschien.
Die Literaturrecherche zu diesem Thema ergab unterschiedliche Ergebnisse. Nach Lin et al. (2007) führte die zusätzliche Hormontherapie nicht zu einem Anstieg der Spättoxizitäten. In einer Literaturübersicht haben Smith et al. (2012) neun randomisierte Studien aufgeführt, in denen kein Unterschied bezüglich der Toxizitäten bei einer EBRT mit bzw. ohne Hormontherapie nachgewiesen wurde. Auch Dolezel et al. (EBRT) und Yamada et al. (HDR) fanden keinen Einfluss der Hormontherapie auf akute oder späte Nebenwirkungen (Dolezel et al. 2010, Yamada et al. 2006).
Bei Peeters et al. hatten Patienten mit einer Hormontherapie weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Der Unterschied wurde mit der Verkleinerung der Drüse erklärt. Gleichzeitig wurden unter Hormontherapie mehr urogenitale akute und chronische Nebenwirkungen festgestellt (Peeters et al. 2005). Liu et al. (2004) fanden eine höhere Inzidenz an späten urogenitalen Nebenwirkungen, wenn die hormonablative Therapie länger als zwei Monate dauerte.

7.9 Zweitkarzinom

Radioaktive Strahlung ist als Karzinogen bekannt. Eine kurative Radiotherapie könnte in Einzelfällen sekundäre Karzinome induzieren. Nach Trott ist es wahrscheinlich, dass diese Zweitkarzinome durch zwei verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. Im Niedrigdosisbereich wirken die gleichen molekularen und zellulären Mechanismen, die für die radiogene Induktion von Tumoren im Allgemeinen bekannt sind. Im Hochdosisbereich führt die Parenchymschädigung zusätzlich zu chronisch-entzündlichen Veränderung und zu Störung der nutritiven Versorgung, sodass die Entstehung von malignen Tumoren begünstigt werden kann (Trott 2009).
In einer großen Kohortenstudie mit über 120.000 Prostatakarzinompatienten wurde ein geringes aber signifikant höheres Risiko für ein Zweitkarzinom bei Patienten nach Radiotherapie im Vergleich zur Operation beschrieben. Am häufigsten waren Blasen-, Rektum- und Lungenkarzinome sowie Sarkome im Bestrahlungsfeld (Brenner et al. 2000). In dieser Studie war ein großer Teil der Patienten mit Kobalt-Geräten behandelt worden, bei denen im Vergleich zu heutigen Linearbeschleunigern eine höhere Streustrahlung auftrat.
Andere Untersuchungsergebnisse sind ähnlich (Rapiti et al. 2008, Nieder et al. 2008, Baxter et al. 2005). Moon et al. haben ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome sowohl innerhalb als auch außerhalb des bestrahlten Volumens nach EBRT beschrieben. Das Risiko für Patienten, die mit einer Brachytherapie in Kombination oder als alleinige Therapie behandelt worden

waren, war im Vergleich zu nicht bestrahlten Männern hingegen nicht erhöht (Moon et al. 2006). In einer Studie von Zelefsky lag das mediane Intervall bis zur Entwicklung eines Zweitkarzinoms zwischen 39,5 und 44 Monaten. EBRT-Patienten hatten mehr Zweitmalignome als Patienten nach LDR-Therapie und die Normalbevölkerung, was aber lediglich am vermehrten Auftreten von Hauttumoren (Nichtmelanome) lag (Zelefsky et al. 2012).

Das von Natur aus höhere Risiko für Prostatakarzinompatienten, unabhängig von der Behandlungsform an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, wurde in mehreren Studien beschrieben (Singh et al. 2008, Bernejo et al. 2009, Boorjian et al. 2007).

In dem hier ausgewerteten Patientenkollektiv gab es im Follow up von 4,5 Jahren bei drei Patienten maligne Zweittumore im Becken (je ein Rektum-, ein Kolon- und ein Harnblasenkarzinom). Das entspricht einem Prozent der Patienten dieser Untersuchung. Bei weiteren elf Patienten (3,7%) traten solide Tumoren außerhalb vom Becken auf, drei Patienten entwickelten Hämoblastosen (1%).

7.10 Ausblick

Im letzten Jahrzehnt wurde die 3D-konformale perkutane Strahlentherapie durch Einführung neuer präziserer Verfahren wie IMRT und IGRT weiterentwickelt. Dadurch wurde eine weitere Dosiseskalation bei besserer Schonung von Risikoorganen ermöglicht. Besonders der Anteil an intestinalen Toxizitäten war trotz höherer therapeutischer Dosen signifikant geringer als bei der konformalen Technik (Zelefsky et al. 2008, Al-Mamgani et al. 2009, Dolezel et al. 2010). Gill et al. veröffentlichten 2011 einen Vergleich zwischen konformaler Bestrahlung (74 Gy) und IGRT (78 Gy) nach Goldmarkerimplantation in die Prostata. Auch hier gab es in der IGRT-Gruppe weniger akute intestinale und drittgradige urogenitale Nebenwirkungen.

In Zukunft wird die 3D-konformale Bestrahlung an Bedeutung verlieren und wie auch in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des SRH-Waldklinikums Gera durch IMRT- und IGRT-Verfahren abgelöst werden. Seit 2010 wird an unserer Klinik die Indikation zur Mitbestrahlung der pelvinen Lymphknoten unter Berücksichtigung der Roachformel (Roach et al. 2006, 2) gestellt.

Die HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT) behält weiterhin vor allem bei der Therapie von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil ihre Bedeutung. In einer Auswertung der Prostate Cancer Results Study Group von 2012 wurden die Ergebnisse von 848 Studien und damit von über 52.000 Patienten analysiert. Bezüglich des PSA-progressionsfreien Überlebens brachte die Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung mit oder ohne Hormontherapie für Hochrisikopatienten im Vergleich zur alleinigen perkutanen Bestrahlung, einer Operation und

alleinigen Seed-Implantation die besten Ergebnisse (Grimm et al. 2012). In einem anderen Review wurden die Ergebnisse von EBRT, perkutaner Strahlentherapie mit HDR bzw. perkutaner Strahlentherapie mit Seedimplantation bezüglich biochemischer Kontrolle und Gesamtüberleben verglichen. Auch hier wurden mit der Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit HDR die besten Ergebnisse erzielt (Pieters et al. 2009).
Nach 2006 wurde in der Klinik für Strahlentherapie in Gera die maximale Urethradosis durch Planoptimierung bei der HDR-Therapie gesenkt, was sich auf die Ausprägung der urogenitalen Nebenwirkungen, insbesondere auf das Auftreten von Urethrastrikturen günstig auswirken kann.

Valdagni et al. (2012) empfehlen die Einführung von Nomogrammen. Dies kann in Zukunft eine Möglichkeit darstellen, um individuelle Risiken für Spättoxizitäten besser einzuschätzen. Der Patienten kann vor Therapiebeginn optimal beraten und eingestuft werden, um unter anderem Nebenwirkungen zu verringern. Die Nomogramme berücksichtigen sowohl klinische Besonderheiten des einzelnen Patienten als auch dosimetrische Parameter.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie stehen für Patienten mit niedrigem Risikoprofil vier verschiedene Therapiestrategien zur Verfügung: Active Surveillance, Operation, perkutane Strahlentherapie und die LDR-Brachytherapie. Deren Therapieergebnisse sind ähnlich, aber noch nicht eindeutig und evidenzbasiert im direkten randomisierten Vergleich untersucht worden. Diese Aufgabe und gleichzeitige Analyse von Nebenwirkungen und Lebensqualität hat sich die 2012 initiierte PREFERE-Langzeit-Studie gestellt, an der auch das Prostatakarzinomzentrum am SRH-Wald-Klinikum Gera teilnehmen wird (DKG 2012).

8. Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Nebenwirkungsprofile zweier unterschiedlicher Strahlentherapieverfahren retrospektiv zu analysieren.

Dabei ergab sich, dass es hinsichtlich urogenitaler Nebenwirkungen in der Akutphase keine Unterschiede gab, wohl aber bezüglich der Spättoxizität. Hier war durchgängig eine signifikant höhere Rate an Toxizitäten bei den Patienten, die mit einer HDR-Therapie behandelt wurden, zu verzeichnen. Auffällig war vor allem der höhere Anteil an dysurischen Beschwerden und von operationspflichtigen Urethrastrikturen, was sich mit der im Vergleich hohen Urethradosis erklären lässt. Durch Optimierung der Planung der Brachytherapiebestrahlung wurde nach 2006 die Urethrabelastung vermindert, um damit eine Verringerung der Toxizität zu erreichen. Beim Vergleich der intestinalen Nebenwirkungen war erkennbar, dass die Unterschiede nicht so ausgeprägt waren. Dennoch hatten Patienten, die nur perkutan bestrahlt wurden, mehr intestinale Spätnebenwirkungen, was sich durch das verfahrensbedingte höhere mitbestrahlte Rektumvolumen erklären lässt. Wie in anderen Publikationen waren bei schwerwiegenden operationspflichtigen intestinalen Nebenwirkungen Komorbiditäten bzw. operative Maßnahmen p. rad. als mögliche Kofaktoren zu verzeichnen. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass unsere Ergebnisse hinsichtlich intestinaler Nebenwirkungen mit denen anderer Publikationen weitgehend übereinstimmen, obwohl in unserer Klinik, im Gegensatz zu den meisten Veröffentlichungen, die pelvinen Lymphknoten mit bestrahlt wurden. Anhand einer Subgruppenanalyse der HDR-Gruppe konnte gezeigt werden, dass eine Distanzerhöhung zwischen Prostata und Rektumvorderwand durch die Absenkung des Rektalschallkopfes vor der HDR-Bestrahlung die Rate an Proktitiden verminderte.

Aus den Ergebnissen der Auswertung von altersgruppenspezifischen Unterschieden kann geschlossen werden, dass das Risiko für intestinale Nebenwirkungen bei älteren Patienten gleich dem Risiko für unter Siebzigjährige ist und ältere Patienten erst im späteren Follow up mehr urogenitale Beschwerden haben. Zu dieser Thematik gibt es in der Literatur allerdings kontroverse Angaben.

Die Nebenwirkungen in beiden Gruppen sind moderat, Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten sind selten. Diese Ergebnisse halten dem Vergleich mit internationalen Studien stand. Kritisch muss jedoch hinzugefügt werden, dass die Vergleichbarkeit mit diesen Studien wegen der Vielzahl von unterschiedlichen Therapieschemata, den unterschiedlichen Klassifizierungen von Nebenwirkungen und unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten nur eingeschränkt möglich ist. Die Indikation für operative Interventionen am Harn- und Darmtrakt sollte nach einer Radiatio beim Prostatakarzinom sehr kritisch gestellt werden. Außerdem sollten prätherapeutische

Beschwerden bei der Auswahl des Therapieverfahrens berücksichtigt und der Patient über mögliche Risiken für Toxizitäten aufgeklärt werden. Während die HDR-Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung (als IMRT) noch bei der Therapie von Patienten mit hohem Risiko Anwendung findet, wurde die alleinige 3D-konformale Strahlentherapie inzwischen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am SRH-Wald-Klinikum Gera von IMRT- und IGRT-Verfahren mit Goldmarkerimplantationen abgelöst, verbunden mit einer Dosiseskalation im Bereich der Prostata auf 77,7 Gy. Die Mitbestrahlung der pelvinen Lymphknoten erfolgt nun risikoadaptiert. Ob trotz der höheren therapeutischen Dosis damit gleich viele oder möglicherweise weniger Nebenwirkungen verbunden sind, wie in vorherigen Publikationen beschrieben, sollte nach entsprechendem Follow up Gegenstand weiterer Auswertungen sein.

9. Literaturverzeichnis

1. Abdalla I, Ignacio L, Vaida F, Mei-Hsu, Awan A, Jani A, Mamo C, Weichselbaum RR, Vijayakumar S. 2002. Evolution of toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis.;5(4):296-303.

2. AG Nebenwirkungen & Supportivtherapie 2003, Klassifikationssysteme-Übersicht [Online im Internet] URL:http://www.nwsuppo.de/index.php?locid=45[Stand: 5.5.2012, 15.06Uhr]

3. Akimoto T, Ito K, Saitoh J, Noda SE, Harashima K, Sakurai H, Nakayama Y, Yamamoto T, Suzuki K, Nakano T, Niibe H. 2005. Acute genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR)brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Oct 1;63(2):463-71. (1)

4. Akimoto T, Katoh H, Noda SE, Ito K, Yamamoto T, Kashiwagi B, Nakano T.2005.Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: Second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Oct 1;63(2):472-8. (2)

5. Akimoto T, Katho H, Kitamoto Y, Tamaki T, Harada K, Shirai K, Nakano T. 2006. Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapie combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: impact of rectal dose in high-dose-rate brachytherapy and occurence of grade 2 worse rectal bleeding. Int J Radiat Oncol Biol Phys ; 65: 364-370.

6. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. 2009. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 1;73(3):685-91.

7. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. 2010. A Prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.;78(1):11–18.

8. Aström L, Pedersen D, Mercke C, Holmäng S, Johansson KA. 2005. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. Radiother Oncol. Feb;74(2):157-61.

9. Ballare A, Di Salvo M, Loi G, Ferrari G, Beldi D, Krengli M.2009. Conformal radiotherapy of clinically localized prostate cancer: analysis of rectal and urinary toxicity and correlation with dose-volume parameters. Tumori. Mar-Apr;95(2):160-8.

10. Bamberg M, Molls M, Sack H. (Hrsg) 2003. Radioonkologie Band 1 Grundlagen. München: W Zuckschwerdt Verlag: 308-10.(1)

11. Bamberg M, Molls M, Sack H. (Hrsg) 2003. Radioonkologie Band 2 Klinik. München: W Zuckschwerdt Verlag: 694-5.(2)

12. Barnett GC, De Meerleer G, Gulliford SL, Sydes MR, Elliott RM, Dearnaley DP. 2011. The impact of clinical factors on the development of late radiation toxicity: results from the Medical Research Council RT01 trial. Clin Oncol (R Coll Radiol). Nov;23(9):613-24.

13. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. 2005. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. Apr;128(4):819-24.

14. Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. 2009. Bladder cancer in cancer patients: population-based estimates from a large Swedish study. Br J Cancer. October 6; 101(7): 1091–1099.

15. Bölling T, Moustakis C, Elsayed H, Müller SB, Weining C, Reinartz G, Ernst I, Willich N, Könemann S. 2007. Rectum dose reduction and individual treatment plan optimization for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. Oct-Dec;6(4):280-5.

16. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, Johansson KA, Sernbo G, Mercke C. 1997. Combined treatment with temporary short-term high dose rate Iridium-192 brachytherapie and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. Radiother Oncol; 44: 237-244. (1)

17. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, Johansson KA, Sernbo G, Mercke C. 1997. Irradiation of localized prostatic carcinoma with a combination of high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy with three target definitions and dose levels inside the prostate gland. Radiother Oncol. Sep;44(3):245-50. (2)

18. Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, Kane CJ; 2007. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. J Urol. 2007 Mar;177(3):883-7.

19. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. 2000. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer. Jan 15;88(2):398-406.

20. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. 2002. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.;52(1):6–13.

21. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. 2012. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. Jan;61(1):112-27.

22. D'Amico AV, Coleman CN. 1996. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. J Clin Oncol. Jan;14(1):304-15.

23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. Sep 16;280(11):969-74.

24. D'Amico AV, Desjardin A, Chung A, Chen MH. 1998. Assessment of outcome prediction models for localized prostate cancer in patients managed with external beam radiation therapy. Semin Urol Oncol;16:153–9.

25. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. 1999. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet. Jan 23;353(9149):267-72.

26. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. 2002. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology;60(1):78-83.

27. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. Hrsg. 2009. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 1.0.

28. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. Hrsg. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des ProstatakarzinomsVersion 2.0 – erste Aktualisierung

29. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). 2012. PREFERE: Nationale Studie beim Prostatakarzinom mit niedrigem bzw. frühem intermediären Risiko. aktualisiert am: 14.11.12 - 15:02, http://www.krebsgesellschaft.de/wub_dkg_prefere_studie,40500.html [Stand 01.01.2013, 14:45Uhr]

30. Dinges S, Deger S, Koswig S, Boehmer D, Schnorr D, Wiegel T, Loening SA, Dietel M, Hinkelbein W, Budach V. 1998. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer-results of a prospective trial. Radiother Oncol. Aug;48(2):197-202.

31. Dörr W, Hendry JH. 2001. Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol. Dez; 61(3):223-31.

32. Dörr W, Zimmermann S, Seegenschmiedt MH. (Hrsg) 2000. Nebenwirkungen in der Radioonkologie: Klinisches Kompendium. München: Urban und Vogel

33. Dörr W. 2006. Strahlenpathologie. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, (Hrsg). Strahlentherapie. München, Springer Verlag, 87

34. Dörr W, Jaal J, Zips D. 2007. Prostate cancer: biological dose considerations and constraints in tele- and brachytherapy. Strahlenther Onkol. Dec;183 Spec No 2:14-5.

35. Dörr W. 2009. Pathogenesis of normal-tissueside-effects. In: Joiner MC, Van der Kogel A, (Hrsg). Basic Clinical Radiobiology. 4th edition. London, UK: Hodder Arnold; 175.

36. Dolezel M, Odrazka K, Vaculikova M, Vanasek J, Sefrova J, Paluska P, Zouhar M, Jansa J, Macingova Z, Jarosova L, Brodak M, Moravek P, Hartmann I. 2010. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy.Strahlenther Onkol. Apr;186(4):197-202.

37. Duchesne GM, Peters LJ. 1999. What is the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.;44(4):747–748.

38. Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y, Tanimoto R, Saika T, Nasu Y, Saito S, Satoh T, Miki K, Hashine K, Kumon H. 2007. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Acta Med Okayama. Dec;61(6):335-40.

39. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. 2002. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol.Phys.1;52(1):81-90.

40. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. 2004. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys;58(4):1048-55.

41. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimming B. 2006. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? Strahlenther Onkol;182(3):135-41.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2008. Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung" des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf [Stand 03.06.2012, 22:56]

43. Gill S, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolfo A, Leahy M, Chander S, Williams S, Tai KH, Duchesne GM, Foroudi F. 2011. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. Radiat Oncol. Oct 28;6:145.

44. Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, Dieckmann K, Janda M, Pötter R. 2003. Acute Side Effects during 3-D-Planned Conformal Radiotherapy of Prostate Cancer. Differences between Patient's Self-Reported Questionnaire and the Corresponding Doctor's Report. Strahlenther Onkol; 179: 320-327.

45. Goldner G, Zimmermann F, Feldmann H, Glocker S, Wachter-Gerstner N, Geinitz H, Becker G, Pötzi R, Wambersie A, Bamberg M, Molls M, Wachter S, Pötter R. 2006. 3-D conformal radiotherapy of localized prostate cancer: a subgroup analysis of rec-

toscopic findings prior to radiotherapy and acute/late rectal side effects. Radiother Oncol. Jan;78(1):36-40.

46. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Pötter R. 2009. 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. Jul;185(7):438-45.

47. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S. 2012. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy.BJU Int. Feb;109 Suppl 1:22-9.

48. Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP. 2000. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype. Int J Radiat Biol. Apr, 76(4):503-9.

49. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. 2001. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jan 1;49(1):51-9.

50. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. 2006. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. Int J Radiat Oncol Biol PhysSep 1;66(1):3-10.

51. Heidenreich A. Bastian PJ. Bellmunt J. Bolla M. Joniau S. Mason MD. Matveev V. Mottet N.van der Kwast TH. Wiegel T. Zattoni F. 2012. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology: 36. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf [Stand 09.05.2012, 22:17]

52. Hermann Th, Baumann M, Dörr W. 2006. Klinische Strahlenbiologie. Vierte Auflage. München: Urban & Fischer Verlag

53. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, De Patoul N, Vynckier S, Coucke P, Scalliet P, Nickers P. 2009. A dosimetric selectivity intercomparison of HDR brachytherapy, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer radiotherapy. Strahlenther Onkol. Nov;185(11):736-42.

54. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA. 1985. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologischurologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Pathologe 6: 3–7.

55. Helpap B. 1998. Prognostic factors of prostatic carcinoma. Pathologe;19:42-52.

56. Helpap B., Rübben H. (Hrsg.) 1998 Prostatakarzinom In: „Pathologie, Praxis und Klinik“, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, Sonderpublikation, 69.

57. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M, Imajo Y. 2004.Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1;59(3):684-90.

58. Holthusen H. 1936. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzanwendung zur Verhütung von Schäden. Strahlentherapie 57:254-269.

59. Hsing AW, Chokkalingam AP. 2006. Prostate Cancer Epidemiology. Front Biosciences 11:1388-413.

60. Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, Gratzle J. 2005. Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer.Urology. Jun;65(6):1157-62.

61. Joiner MC, Bentzen SM. 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner MC, Van der Kogel A, Hrsg. Basic Clinical Radiobiology. 4th edition. London, UK: Hodder Arnold; 109.

62. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, Samson MJ, Levendag PC.1999. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 1;43(4):727-34.

63. Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Jansen PP, Hart GA, Wijnmaalen AJ, van Os M, Boersma LJ, Lebesque JV, Levendag P. 2004. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Mar 15;58(4):1072-82.

64. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H. 2005. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy

using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol. Feb;74(2):137-48.

65. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. 2008. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jan 1;70(1):67-74.

66. Kucucuk S, Almac Z, Dagoglu N.R, Sarper B, Karaman S, Disci R, Aslay I. 2008. The Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, Franco-Italian Glossary (Fr-It) Late Effect Scoring Systems in Patients Irradiated for Gynecologic Malignancies. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Volume 72, Issue 1, 1 September Supplement: 361-362.

67. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A. 2002. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. J Urol Jun;167(6):2443-7.

68. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA.2000. Higher than standard radiation doses (> or =72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Feb 1;46(3):567-74.

69. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. 2004. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys ,58(1):25-33.

70. Lin C, Turner S, Mai T, Kneebone A, Gebski V. 2007. Late rectal and urinary toxicity from conformal, dose-escalated radiation therapy for prostate cancer: a prospective study of 402 patients. Australas Radiol. Dec;51(6):578-83.

71. Litwin MS. 1999. Health related quality of life in older men without prostate cancer. J Urol. 1999 Apr;161(4):1180-4.

72. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. 2004. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jan 1;58(1):59-67.

73. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. 2000. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. Urology. Jan;55(1):85-90.

74. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, Spencer W, Stromberg J, Huang R, Vicini F. 2002 Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jun 1;53(2):316-27.

75. Masson S, Persad R, Bahl A. 2012. HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. Adv Urol. 2012:980841. doi: 10.1155/2012/980841. Epub 2012 Feb 22.

76. McCloskey SA, Ellerbroek NA, McCarthy L, Malcolm AW, Tao ML, Wollman RC, Rose CM.2004.Treatment outcomes of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate carcinoma: a large community-based experience. Cancer Dec 1;101(11):2693-700.

77. Mendenhall WM, Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Mendenhall NP. 2012 When Is Elective Pelvic Lymph Node Irradiation Indicated in Definitive Radiotherapy for Localized Prostate Cancer? Am J Clin Oncol. Jan 10.

78. Mersdorf A, Kramer W, Jonas D. 2010. Anatomie und Physiologie. In: Hautmann R, Hrsg. Urologie. Vierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 18-19

79. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Roach M, Bosch W, Cox JD. 2005. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V.Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1;62(3):706-13.

80. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, Gustafson G, Ye H, Martinez A. 2012. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jan 1;82(1):204-12.

81. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. 2006. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. Cancer. Sep 1;107(5):991-8.

82. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. 2008. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol Nov, 180(5):2005-9.

83. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM. 2002. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Aug 1;53(5):1139-45.

84. Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, Koizumi M, Sasaki T, Araya M, Miyabe Y, Otani Y, Teshima T. 2006. Influence of age on the pattern and outcome of external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Anticancer Res. Mar-Apr;26(2B):1319-25.

85. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. 2005. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. March 15;61(4):1019-34.

86. Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, Zwinderman AH. 2009. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. Radiotherapy and Oncology Volume 93, Issue 2, Nov:168–173.

87. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. 2007. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol. Dec 1;25(34):5366-73.

88. Prada PJ, Mendez L, Fernández J, González H, Jiménez I, Arrojo E. 2012. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. Radiat Oncol. 2012 Mar 7;7:31.

89. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, Merglen A, Miralbell R, Bouchardy C. 2008. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. Int J Cancer Sep 1 123(5):1141-5.

90. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg). 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausgabe, 72.

91. Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010.Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 99.

92. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg). 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. achte Ausgabe. Berlin: 80-83.

93. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 2006. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormone therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:965–74. (1)

94. Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, Thomas CR Jr, Shipley WU. 2006. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nov 1;66(3):647-53 (2)

95. Schmid MP, Pötter R, Bombosch V, Sljivic S, Kirisits C, Dörr W, Goldner G. 2012. Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy--incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian-German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. Radiother Oncol. Jul;104(1):114-8.

96. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der KT, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. 2009. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New Englandjournal of medicine, 360(13):1320-8.

97. Seegenschmiedt M H. 1998. Nebenwirkungen in der Onkologie, Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, 64–67

98. Seegenschmiedt M H, Müller R P, Höffken K, Junginger T, Sauer H. 2000. LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie Dtsch Arztebl; 97(37): A-2395 / B-2045 / C-1918.

99. Singh A, Kinoshita Y, Rovito PM Jr, Landas S, Silberstein J, Nsouli I, Wang CY, Haas GP. 2008. Higher than expected association of clinical prostate and bladder cancers. J Urol. May;179(5 Suppl): 2-5.

100. Smith MJ, Akhtar NH, Tagawa ST. 2012. The current role of androgen deprivation in patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer. 2012;2012:280278. Epub Apr 24.

101. Sterzing F, Engenhart-Cabillic R, Flentje M; Debus J. 2011. Optionen der bildgestützten Bestrahlung: Eine neue Dimension in der Radioonkologie. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(16): 274-80.

102. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. 2000. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial.Int J Radiat Oncol Biol Phys. Oct 1;48(3):635-42.

103. Strnad V, Pötter R, Kovacs G. 2010. Praktisches Handbuch der Brachytherapie. Zweite Auflage Bremen: UNI-MED Verlag, Seite 153-163.

104. Stuschke M, Budach V, Böhmer D. 2004. Serie Prostatakarzinom: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl; 101(40): A-2690 / B-2264 / C-2173.

105. Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, Graham JD, Dearnaley DP; MRC RT01 collaborators. 2010. Late Gastrointestinal Toxicity After Dose-Escalated Conformal Radiotherapy for Early Prostate Cancer: Results From the UK Medical Research Council RT01 Trial (ISRCTN47772397). Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1;77(3):773-83.

106. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. 2003. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. J Clin Oncol.Nov 1;21(21):3979-86.

107. Trott KR. 2009. Second cancers after radiotherapy. In: Joiner MC, Van der Kogel A, Hrsg. Basic Clinical Radiobiology. 4th edition. London, UK: Hodder Arnold; 339-44.

108. Valdagni R, Kattan MW, Rancati T, Yu C, Vavassori V, Fellin G, Cagna E, Gabriele P, Mauro FA, Baccolini M, Bianchi C, Menegotti L, Monti AF, Stasi M, Giganti MO, Fiorino C. 2012. Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Apr 1;82(5):1957-66.

109. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, Lockman DM, Liang J, Gustafson GS, Chen PY, Vicini FA, Wong JW. 2005. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy.Int J Radiat Oncol Biol Phys. Aug 1;62(5):1297-308.

110. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ, Gonzalez J. 2006. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Oct 1;66(2):416-23.

111. Watkins-Bruner D, Scott C, Lawton C, DelRowe J, Rotman M, Buswell L, Beard C, Cella D. 1995. RTOG's first quality of life study--RTOG 90-20: a phase II trial of external beam radiation with etanidazole for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nov 1;33(4):901-6.

112. Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF, Holevas RE, Kobashi LI, Reed RR, Solomon RS, Walter NL, Chittenden L, Mesa AV, Agustin J, Lizarde J, Macedo J, Ravera J, Tokita KM. 2010. Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1;77(3):824-30.

113. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. 2008 Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med. Mar 18;148(6):435-48.

114. Wittekind Ch, Wagner G.Hrsg. 1997. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg [u.a.], Springer Verlag Fünfte Auflage: 162-165.

115. Yamada Y, Bhatia S, Zaider M, Cohen G, Donat M, Eastham J, Rabbani F, Schupak K, Lee J, Mueller B, Zelefsky MJ. 2006. Favorable clinical outcomes of three-dimensional computer-optimized high-dose-rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer.Brachytherapy. Jul-Sep;5(3):157-64.

116. Youngblood M, Williams PD, Eyles H, Waring J, Runyon S. 1994. A comparison of two methods of assessing cancer therapy-related symptoms. Cancer Nurs. Feb;17(1):37-44.

117. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. 1998. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jun 1;41(3):491-500.

118. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. 2008. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 15;70(4):1124-9.

119. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, St Germain J, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, Zhang Z. 2012. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1;83(3):953-9.

10.Anhang

Tabelle 30: TNM-Klassifikation, Wittekind und Wagner 1997

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0	**Kein Anhalt für einen Primärtumor**
T1	**Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar**
T1a	Inzidenteller Tumor: Histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar.
T1b	Inzidenteller Tumor: Histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar.
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA-Werte).
T2	**Tumor begrenzt auf die Prostata.**
T2a	Tumor befällt einen Seitenlappen.
T2b	Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	**Tumor überschreitet die Prostatakapsel.**
T3a	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n).
T4	**Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen (andere als die Samenblasen).**
N – Lymphknotenbeteiligung	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) in nicht-benachbarten Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Metastase(n) in anderen Lokalisationen

Tabelle 31: Vergleich RTOG/EORTC, CTC und LENT/SOMA, entnommen aus LENT/SOMA-Bewertungssystem für späte Strahlenfolgen an der Harnblase (Seegenschmiedt 1998)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
RTOG/ EORTC	geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; (Harndrang gering verstärkt); Mikrohämaturie	mäßig verstärkter Harndrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; (Polyurie: > 6 mal/Tag oder < 1 mal pro Stunde)	massiver Harndrang (> 1 mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 150 - 100 cm^3	Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm^3; schwere hämorrhagische Zystitis; (Zystektomie nötig)
CTC				
Hämaturie und Hämorrhagische Zystitis	Mikrohämaturie	Makrohämaturie, keine Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnseln; Blasenspülung nötig	Transfusionsbedürftige Blutung oder Zystektomie nötig
Inkontinenz	Stressinkontinenz (z.B. Niesen)	spontane Kontrolle möglich	unkontrolliert	-
Dysurie	geringer Schmerz oder Brennen; keine Therapie	mäßige Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente kontrollierbar	starke Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	-
Harnverhalt	Restharn > 100 cm^3; kurzfristig Katheter nötig	Katheter immer zur Entleerung nötig	Operation (TUR, Dilatation) nötig	-
Harndrang/ Miktionsfrequenz	vermehrt: <2 x Ausgangswert; oder nächtlicher Harndrang	mäßig vermehrt: >2 x Ausgangswert; oder auch <1 x/Stunde	stark vermehrt: >1 x/Stunde oder Katheterisierung nötig	-
LENT-SOMA				
Subjektiv Dysurie	gelegentlich	intermittierend	persistierend	therapieresistent
Frequenz	Intervall: 3-4 Stunden	Intervall: 2-3 Stunden	Intervall: 1-2 Stunden	stündlich
Hämaturie	gelegentlich	intermittierend	persistierend	therapieresistent
Inkontinenz	< wöchentlich	< täglich	≤ zweimal/d	therapieresistent
Harnfluss	eventuell schwach	intermittierend	evtl. Obstruktion	Obstruktion
Objektiv Hämaturie	mikroskopisch	intermittierend makroskopisch.	persistierend makroskopisch	hartnäckig
Endoskopie	eventuell Atrophie oder Teleangiektasie ohne Blutung	konfluierende Atrophie oder Teleangiektasie mit Blutung	Ulzerationen in Muskulatur	Perforation Fisteln
Maximales Volumen	> 300-400 cm^3	> 200-300 cm^3	> 100-200 cm^3	< 100 cm^3
Residualvolumen	< 25 cm^3	> 25-100 cm^3	> 100 cm^3	

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Management Dysurie	gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	regelmäßig zentral wirksame Analgetika	chirurgische Intervention
Frequenz	Alkalisierung	gelegentlich Spasmolytika	regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Zystektomie
Hämaturie/ Teleangiektasie	Eisentherapie	eventuell Transfusionen, Kauterisation	Transfusion oder Koagulation	chirurgische Intervention
Inkontinenz	eventuell Schutz	intermittierender Schutz	Schutz oder Katheterisieren	Dauerkatheter
Harnfluss		weniger als einmal am Tag katheterisieren	Dilatation, mehr als einmal am Tag katheterisieren	Dauerkatheter, chirurgische Intervention
Analyse Zystographie	Bewertung der Schleimhautoberfläche			
Volumetrische Analyse	Bewertung der Blasenkapazität in ml			
Kontrastradiographie	Bewertung von Ulzerationen, Kapazität und Kontraktilität			
Ultraschall	Bewertung der Wanddicke, des Hohlraumes und der Fistelbildung			
Elektromyographie	Bewertung der Sphinkteraktivität			

10.1 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Jürgen Füller als Betreuer möchte ich für die wohlwollende Unterstützung danken.
Mein Dank gilt weiterhin meinem ehemaligem Chef Herrn PD Dr. med. Karl-Heinz Kloetzer, der mich bei der Auswahl des Themas unterstützt hat.
Bei Herrn Dr. sc. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Mey möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.
Dank auch an die Mitarbeiterinnen der Bibliothek des SRH Wald-Klinikums Gera Frau Walter und Frau Schildt, die mir bei der Beschaffung der Literatur eine große Hilfe waren.

Besonders danke ich meinem Vater Herrn Dr. med. Joachim Clemens, der mir stets den Rücken gestärkt hat und meinem Mann Andreas Schütze dafür, dass er mir selbigen freigehalten hat.

10.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Jürgen Füller und Herr Dr. sc. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Mey,
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Naumburg, den 22.02.2013 Annette Schütze