

Aus der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck  
Bereich interdisziplinäre Brachytherapie  
Leiter: Prof. Dr. med. (H), Dr. med. univ. (H), C. Sc. György Kovács

---

**„Biologische Bestrahlungsplanung in der HDR-Brachytherapie beim  
Prostatakarzinom, Fiktion oder Realität.“**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
Aus der Sektion Medizin

vorgelegt von  
Kludia Müller  
geboren in Bad Honnef  
Lübeck 2016

1. Berichterstatter / Berichterstatterin: Prof. Dr. med., Dr. med. univ (H), C. sc. (H)  
György Kovács

2. Berichterstatter / Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Hanker

Tag der mündlichen Prüfung: 31.05.2017

Zum Druck genehmigt: Lübeck, 31.05.2017

Promotionskommission der Sektion Medizin

## **Gewidmet meinen Eltern**

## Inhalt

1.	Einleitung und Fragestellung.....	6
1.1	Anatomie.....	7
1.2	Benigne Prostatahyperplasie (BPH).....	8
1.3	Das Prostatakarzinom.....	9
1.3.1	Anatomie und Histologie.....	9
1.3.2	Ätiopathogenese.....	9
1.3.3	Inzidenz und Prävalenz.....	9
1.3.4	Untersuchungsmethoden.....	10
1.3.4.1	Digital rektale Untersuchung (DRU).....	10
1.3.4.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA).....	10
1.3.4.3	Stanzbiopsie.....	11
1.3.4.4	Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	11
1.3.4.5	Transurethraler Ultraschall (TUUS).....	12
1.3.4.6	Enhanced Ultrasound Modalities (EUM).....	12
1.3.4.7	Mikrogefäßdichte.....	13
1.3.4.8	Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT).....	13
1.3.4.9	Positronen Emissions Tomographie (PET).....	14
1.3.4.10	Weitere diagnostische Maßnahmen.....	14
1.3.5	Staging.....	14
1.3.5.1	Metastasierung.....	15
1.3.6	Therapie.....	15
1.3.6.1	Active surveillance.....	15
1.3.6.2	Watchful waiting.....	15
1.3.6.3	Fokale Therapie.....	16
1.3.6.4	Prostatektomie.....	16
1.3.6.5	Strahlentherapie.....	17
1.3.6.5.1	Perkutane Bestrahlung (EBRT).....	17
1.3.6.5.2	Brachytherapie.....	18
1.3.6.5.3	EBRT + HDR-Brachytherapie.....	19
1.3.6.6	Hormondeprivation.....	20
1.3.6.7	Chemotherapie.....	21
1.3.6.8	Nebenwirkungen.....	21
1.3.6.9	Nachsorge.....	22

2.	Material und Methoden .....	23
2.1	Patientenkollektiv .....	23
2.2	Zielvolumen in der Behandlungsplanung .....	24
2.3	Voraussetzungen einer HDR-Brachytherapie.....	26
2.3.1	Medizinisches Personal .....	27
2.3.2	Nadelpositionierung .....	27
2.3.3	Bestrahlung .....	31
2.4	Studiendesign .....	32
2.5	Auswertung / Statistik .....	36
3.	Ergebnisse .....	37
3.1	Deskriptive Statistik.....	37
3.2	Analytische Statistik .....	42
3.2.1	Chi-Quadrat-Test .....	42
3.2.2	Einfaktorielle Varianzanalyse .....	43
3.2.3	Multiple Lineare Regression.....	48
4.	Diskussion.....	53
5.	Zusammenfassung.....	67
6.	Literaturverzeichnis.....	69
7.	Tabellenverzeichnis .....	76
8.	Abbildungsverzeichnis.....	78
9.	Abkürzungen .....	79
10.	Danksagung .....	81
11.	Lebenslauf .....	82

## 1. Einleitung und Fragestellung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes und die dritthäufigste karzinombedingte Todesursache nach dem Bronchial- / Darmkrebs. (Becker und Holzmeier, 2014) Pro Jahr werden in Deutschland ca. 65.000 neue Fälle entdeckt. (Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V, 2013) Männer mit einem Prostatakarzinom werden derzeit häufig mit Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung (EBRT= external beam radiation treatment), einer Brachytherapie (HDR= high-dose-rate-, oder LDR= low-dose-rate Brachytherapie) der gesamten Prostata oder mit einer Kombination von EBRT+ Brachytherapie behandelt. An der Universität zu Lübeck wird seit 2006 die perkutane Bestrahlung mit einer fokalen HDR-Brachytherapie für Prostatakarzinompatienten mit einem auf die Prostata begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Tumor angeboten. (Kovacs et al., 2007)

Die lokale Dosisaufsättigung (Boost) mittels HDR-Brachytherapie basiert auf der biologischen Bestrahlungsplanung, im Gegensatz zu der sonst üblichen homogenen Prostatabestrahlung. Die Konzentration besonders auf die tumorbefallenen Regionen der Prostata erlaubt in diesen Bereichen eine höhere Strahlendosis, ohne dass das Rektum und die Urethra einer gesteigerten Dosis ausgesetzt wären.

Da in Lübeck bereits vor zehn Jahren mit dieser Therapie begonnen wurde, kann ich in der Literatur nun erstmalig Langzeitergebnisse der biologischen Bestrahlungsplanung vorstellen und darlegen, ob eine gesteigerte fokale Strahlendosis an tumorbefallenen Regionen der Prostata mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, bzw. schwerwiegenderen Nebenwirkungen einhergeht, oder ob die Patienten von der fokalen Dosisescalation und der Schonung der umliegenden Strukturen profitieren. In diesem Falle würde das Behandlungskonzept aus Lübeck bestätigt und sollte eine allgemeine Umstellung der Bestrahlung des Prostatakarzinoms nach sich ziehen.

## 1.1 Anatomie

Die Prostata ist ein fibromuskuläres und drüsiges Organ, welches beim gesunden Erwachsenen ca. 20 g wiegt und der Größe einer Esskastanie entspricht. Sie liegt kaudal der Harnblase und dorsal der Symphyse. Vom Rektum wird sie durch die Denovillsche-Faszie getrennt. Weiterhin umschließt die Prostata die Pars prostatica der männlichen Harnröhre.

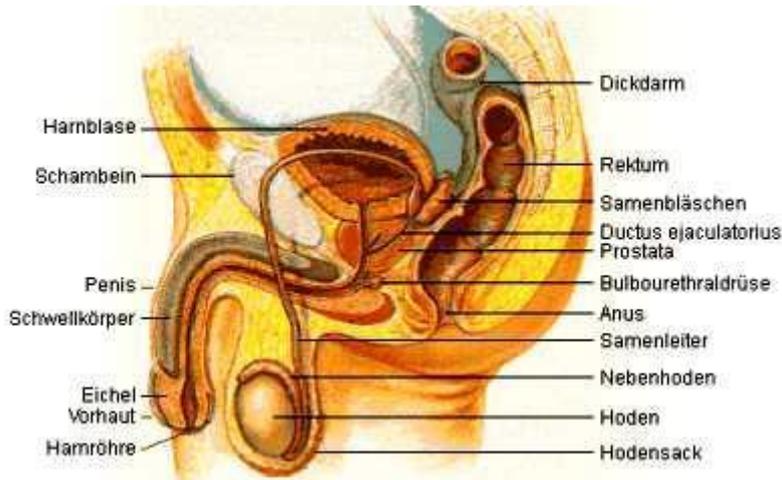


Abbildung 1: Anatomie des männlichen Beckens (Lennert, 1961; Knese, 2009)

Die 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen aus denen die Prostata besteht, werden von einer festen bindegewebigen Kapsel umgeben. Dabei dient das von der Vorsteherdrüse gebildete Sekret dem Transport und der Ernährung der Spermien. (Sökeland et al., 2008; Hautmann und Huland, 2010)

Nach McNeal kann man die Prostata in 4 Zonen unterteilen: periphere, zentrale, anteriore und transitionale Zone. (McNeal, 1981)

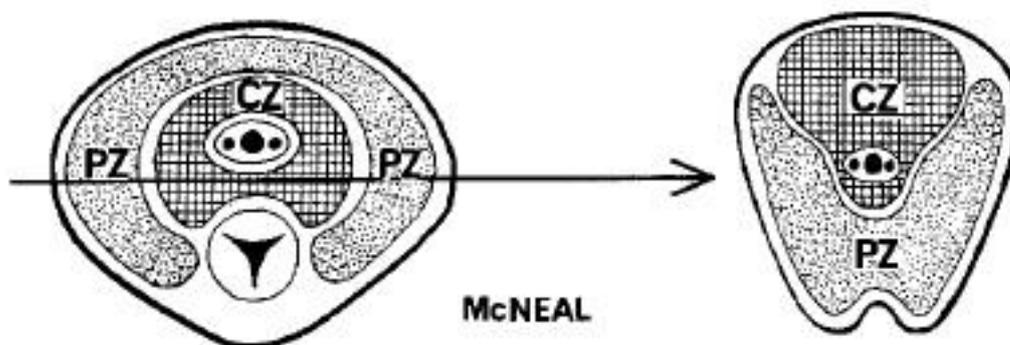


Abbildung 2: Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal (Blacklock, 1977)

Äste der Arteriae vesicalis inferiores, pudendae internae sowie rectales mediae versorgen die Prostata. Venös wird die Prostata durch den Plexus prostaticus, den Plexus venosi vesicalis sowie die Vena dorsalis penis in die Venae iliacae internae drainiert.

Nervös innerviert wird die Vorsteherdrüse vor allem aus dem Plexus hypogastricus inferior. Die Eintrittsorte der vegetativen Nerven bilden einen Schwachpunkt in der Kapsel und sind häufig der erste Durchbruch eines Tumors außerhalb der Prostata.

Die Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen. Erste betroffene Lymphknoten sind vor allem die Nodi lymphatici iliaci interni und die sakralen Lymphknoten. (Sökeland et al., 2008; Schünke et al., 2009; Aumüller et al., 2010; Hautmann und Huland, 2010)

## **1.2 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)**

Bei der wichtigsten benignen Prostataerkrankung handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der epithelialen und stromalen Anteile der Transitionalzone („Innendrüse“) der Prostata.

Die BPH führt bei 40% der männlichen Bevölkerung über 60 Jahren zu einer obstruktiven Blasenentleerungsstörung. Die Entstehung der Prostatahyperplasie ist weiterhin unklar. Man geht jedoch davon aus, dass sowohl hormonelle als auch genetische Faktoren auf die Wachstumsregulation Einfluss haben.

Da die Diagnose BPH nur histologisch, also postoperativ gestellt werden kann, wird mittlerweile für die klinischen Beschwerden der Begriff benignes Prostatasyndrom (BPS) oder im englischen LUTS (lower urinary tract symptoms) verwendet. Das Syndrom äußert sich vor allem durch Reizerscheinungen und eine Blasenentleerungsstörung. Dabei korreliert die Ausprägung der Hyperplasie nicht unbedingt mit der Symptomausprägung. Im weiteren Krankheitsverlauf treten Harnwegsinfekte und eine Makrohämaturie auf. Im Endstadium kommt es durch einen Harnverhalt zu Nierenversagen und Tod. Diesen Verlauf beobachtet man in der westlichen Welt jedoch nur noch äußerst selten. (Sökeland et al., 2008; Hautmann und Huland, 2010)

### **1.3 Das Prostatakarzinom**

#### **1.3.1 Anatomie und Histologie**

98% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Die restlichen zwei Prozent setzen sich aus Plattenepithelkarzinomen, Übergangsepithelkarzinomen und Sarkomen zusammen. Diese Formen haben eine schlechtere Prognose und sind schwer zu behandeln. Die periphere Zone ist zu 90% der Ursprung aller Prostatakarzinome. (Hautmann und Huland, 2010)

Das Adenokarzinom tritt meist multifokal und mit unterschiedlichen Differenzierungsanteilen auf, worauf in der Stadieneinteilung eingegangen wird.

#### **1.3.2 Ätiopathogenese**

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht endgültig geklärt. Unterschiedliche ethnische Gruppen zeigen eine unterschiedliche Inzidenz des Prostatakarzinoms, was darauf hinweist, dass genetische Faktoren Einfluss nehmen. Jedoch scheint auch die Ernährung in der Pathologie des Prostatakarzinoms eine Rolle zu spielen. Weiterhin ist bedeutend, dass Eunuchen kein Prostatakarzinom entwickeln. Ob Androgene jedoch ein Karzinom induzieren oder dessen Entwicklung fördern ist nicht bekannt. (Hautmann und Huland, 2010) Der größte Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das Alter. Prostatatumoren bei unter 40-jährigen Männern sind eine Seltenheit, rund 90% aller Prostatakarzinome treten nach dem 60 Lebensjahr auf.

#### **1.3.3 Inzidenz und Prävalenz**

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms variiert weltweit um den Faktor 25. Einen Anteil an der großen Varianz haben Vorsorgeprogramme, z.B. in Neuseeland, Australien, Nordamerika und Europa. (GLOBOCAN (IARC), section of cancer surveillance, 2012)

Dort wird sehr viel häufiger der PSA-Wert bestimmt oder eine Biopsie durchgeführt. Das Screening führt dazu, dass mehr und früher Prostatakarzinome detektiert werden.

Bei Obduktionen kann man bei fast 30% der Männer im Alter von 70 Jahren ein Prostatakarzinom finden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Prostatakarzinom in der Frühphase ein langsam wachsender Tumor ist und über 90% der bei der Autopsie entdeckten Tumoren kleiner als  $0,5\text{cm}^3$  sind. Diese bieten häufig keine Symptomatik. „Wie bei keinem anderen soliden Tumor korreliert das Tumolvolumen mit der

Aggressivität des Tumors.“ (Hautmann und Huland, 2010) Erst bei einer Größe von über  $4\text{cm}^3$  erwartet man eine Infiltration des umliegenden Gewebes, Tumoren kleiner  $0,5\text{cm}^3$  bedürfen keiner Behandlung.

#### **1.3.4 Untersuchungsmethoden**

Erkrankungen der Prostata nehmen mit höherem Lebensalter des Mannes zu, wobei benigne von malignen Erkrankungen unterschieden werden müssen. Für das Grading und Staging des Tumors sind sensitive und spezifische Detektierungs- und Darstellungsmethoden wichtig. Das Volumen muss gemessen, der Tumor klassifiziert und die Therapie individuell angepasst, sowie im Verlauf überprüft werden. (Feleppa et al., 2002)

Zurzeit kommen viele neue oder weiterentwickelte Untersuchungsmethoden in Gebrauch, deren Nützlichkeit jedoch erst noch in randomisierten Studien nachgewiesen werden muss.

##### **1.3.4.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)**

Vom Rektum aus kann man die Rückseite der Prostata befunden. Als karzinomverdächtig sind Verhärtungen, Knotenbildungen sowie eine unebene, harte Oberfläche einzustufen. Die DRU wird im Rahmen der Gesundheitsvorsorge ab dem Alter von 45 Jahren alljährlich angeboten. Zu beachten ist allerdings, dass sie ein subjektives Untersuchungsverfahren ist und durch sie jährlich nur ca. 2-5% der Prostatakarzinome erkannt werden. Davon befinden sich 50% bereits im Endstadium. (Ito et al., 2001) Allerdings ist die Untersuchung schnell, kostengünstig und nicht-invasiv.

##### **1.3.4.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)**

Das prostataspezifische Antigen ist ein wichtiger Screening- und Verlaufsparemeter bei Prostatakarzinomen. Er ist allerdings auch bei anderen Erkrankungen der Prostata oder bei häufigem Radfahren oder Reiten erhöht. Die Serinprotease ist ein bedeutender Parameter für Prostataerkrankungen, da sie ausschließlich in den Epithelzellen der Vorsteherdrüse gebildet wird. In ihrer physiologischen Funktion dient sie zur Verflüssigung des Samens, welcher ansonsten koagulieren würde.

Laut Leitlinien der Deutschen Urologen gilt ein Wert ab  $4\text{ng} / \text{ml}$  als verdächtig und sollte weiter kontrolliert werden, da dort zu 20% ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden

kann. (Wirth et al., 2009) Allerdings liegt bei 15% aller Männer der physiologische Wert zwischen 4 und 10ng / ml. (Yeniyol et al., 2001)

Beweisend ist beim Prostatakarzinom allerdings nur die Histologie, die man durch eine Stanzbiopsie erhält.

#### **1.3.4.3 Stanzbiopsie**

Indiziert ist eine Stanzbiopsie nach einem auffälligen PSA-Wert oder einem positiven Tastbefund bei der DRU. Dabei werden unter Ultraschallkontrolle 10-18 transrektale Stanzbiopsien genommen, wobei der prozentuelle Anteil von positiven Biopsien ein wichtiger prognostischer Faktor ist. (Kovacs et al., 2005) Es ist allerdings zu beachten, dass bis zu 30% falsch negative Ergebnisse zu erwarten sind. (Hodge et al., 1989) Die Sensitivität von Ultraschall geführten Biopsien wird auf 40-60% geschätzt, wobei mehr Stenzen zu einer höheren Sensitivität führen. (Feleppa et al., 2002; Trabulsi et al., 2010)

#### **1.3.4.4 Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Der Graustufen-Ultraschall ist der Goldstandard in der Darstellung der Prostata. Während der Untersuchung wird ein Schallkopf in das Rektum eingeführt, um die davorliegende Prostata beurteilen zu können. Dieses Verfahren hat Vor- und Nachteile. Es ist recht einfach, minimalinvasiv, führt zu keiner Strahlenbelastung und ist beliebig oft in Echtzeit zu wiederholen. Außerdem liegt die periphere Zone, welche zu 90% der Ursprung des Prostatatumors ist, nur durch eine Faszie getrennt dem Rektum an. Jedoch wird die Prostata während der Untersuchung verformt und der TRUS gibt keine Auskunft über die Kapsel oder die Gefäße der Vorsteherdrüse. (Richard, 2002) Hinzukommt, dass sich hinter den meisten hypodensen Läsionen zwar Malignome verbergen, diese können jedoch auch hyper- oder isodens sein. (Trabulsi et al., 2010) Außerdem können hypodense Läsionen z.B. auch durch eine Prostatahyperplasie oder Entzündungsprozesse verursacht werden. Deswegen sollten malignomverdächtige Areale zusätzlich biopsiert werden. (Hautmann und Hulan, 2010)

Der positive prädiktive Wert von TRUS alleine liegt bei 41%, kombiniert man ihn mit einer DRU und dem PSA-Wert so steigt er auf 50-60%. (Cho et al., 2003)

#### **1.3.4.5 Transurethraler Ultraschall (TUUS)**

Beim TUUS wird ein transurethraler Katheter mit einem Schallkopf in die Harnröhre eingeführt. Der Katheter wird vom Patienten gut toleriert und zeigt die Prostata in ihrer Gesamtheit, da die Harnröhre annähernd mittig durch die Drüse verläuft. Beim TUUS kann man eine höhere Frequenz als beim TRUS benutzen. Richard stellte fest, dass sich dies in einer besseren Auflösung und Differenzierung der Gewebstrukturen, sowie einer genaueren Bestimmung des Volumens und der Nadelpositionierung im Vergleich zum CT und TRUS widerspiegelt. (Richard, 2002)

#### **1.3.4.6 Enhanced Ultrasound Modalities (EUM)**

Um die Sensitivität des Ultraschalls zu verbessern und gleichzeitig die benötigte Anzahl an Prostatabiopsien zu verringern wird aktuell an der Verbesserung und Erweiterung der Möglichkeiten des transrektalen Ultraschalls geforscht. Dabei macht man sich zu Nutze, dass das kanzeröse Gewebe sich vom physiologischen Gewebe unterscheidet. So kann man mit Hilfe der Elastographie z.B. eine erhöhte Gewebedichte durch den Verlust der Drüsenstruktur feststellen. Ebenfalls führt das kompaktere Gewebe des Karzinoms zu hypoechoreichen Regionen in der Prostata. Außerdem beeinflusst das Prostatakarzinom die Gefäßstruktur. Die entstehende Hypervaskularität kann z.B. durch den Color-Doppler- oder Power-Doppler detektiert werden. (Trabulsi et al., 2010) Bezüglich der Sensitivität und Spezifität des Color- und Power-Dopplers gibt es unterschiedliche Angaben. Aktuelle Studien gehen von einer Sensitivität zwischen 13-49% aus. (Trabulsi et al., 2010) Den Doppler-Ultraschall kann man aber nicht nur zur Detektierung von Prostatakarzinomen einsetzen, sondern er kann auch Auskunft über die Aggressivität des Tumors geben. (Aarnink et al., 1993; Trabulsi et al., 2010)

Die Sensitivität des Dopplers kann weiterhin durch die Gabe von Kontrastmittel zur besseren Darstellung der Gefäße gesteigert werden. „Die Gabe eines Kontrastmittels zur Verbesserung der Farb-Doppler-Auswertung der Durchblutung der Prostata führte zur klaren Verbesserung der Doppler-Signalintensitäten ohne unerwünschte Nebenwirkungen.“ (Aarnink et al., 1993) Trotz aller Verbesserungen kann auf die schematische Prostatabiopsie nicht verzichtet werden. Ca. 20% der Patienten, welche in der zielorientierten Biopsie einen negativen Befund erhielten, mussten nach der schematischen Biopsie revidiert werden. (Trabulsi et al., 2010)

#### **1.3.4.7 Mikrogefäßdichte**

1993 konnten Weidner et al. zeigen, dass man durch die Messung der Dichte von Gefäßen in Gebieten mit konzentriertem Gefäßvorkommen zusätzliche Informationen zur Bestimmung des Tumorstadiums erhält. Darüber hinaus ist man in der Lage Vorhersagen bezüglich Metastasen, Rezidiven und Überleben zu machen. (Weidner et al., 1993) Allerdings kann man anhand der Gefäßdichtemessung nicht vorhersagen, wie ein Patient auf eine antiangiogenetische Therapie anspricht. Außerdem muss ein Tumor nicht unbedingt eine höhere Gefäßdichte haben als normales Gewebe. (Hlatky et al. 2002; Nico et al., 2008)

#### **1.3.4.8 Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT)**

Obwohl das MRT schon seit den 80er Jahren in Gebrauch ist, ist die Studienlage sehr divers. In „Cancer Control“ erschien ein Artikel, der die Sensitivität mit 62% und die Spezifität mit 80% beschrieb. (Hersh et al., 2004) Diese Werte sind jedoch mit der Einführung von Weiterentwicklungen des MRT, wie z.B. dynamisch kontrastverstärktes MRT (Bomers und Barentsz, 2014), Magnet-Resonanz-spektroskopische Bildgebung (MRSI) (Barentsz et al., 2012) oder Diffusions-MRT, verbessert worden.

Laut Barentsz et al. sollten eine T2-gewichtete Aufnahme und mindestens zwei funktionelle Techniken wie z.B. MRSI oder das Diffusions-MRT kombiniert werden. (Barentsz et al., 2012) Kombinierte MRT-Techniken nennt man multiparametrisches MRT. Die bisherige Datenlage zu dem multiparametrischen MRT ist vielversprechend, jedoch gibt es noch kein einheitliches Schema zur Auswertung und Darstellung der großen Datenmengen. (Kurhanewicz et al., 2008)

Das CT zeigt die Position der implantierten Seeds, sowie die knöcherne Anatomie sehr gut, die Grenzen von weichem Gewebe jedoch eher schlecht. (Hersh et al., 2004)

TRUS und CT zeigten in der Planung und Durchführung der Brachytherapie ähnliche Werte bezüglich der Nadelposition. Batchelar et al. führten eine Studie durch, in der sie Positionen von 574 Nadeln in vivo durch den TRUS und das CT bestimmt haben. Die Bestimmung der Nadelposition stimmte in 59% der Fälle auf 1mm genau, in 27% bis auf 2mm und in 11% bis auf 3mm. Nur 3% der Nadeln wurden im TRUS im Vergleich zum CT mit einem Abstand von 3mm gesehen. Die Autoren schlussfolgerten, dass der transrektale Ultraschall dem CT mindestens gleichwertig ist. (Batchelar et al., 2014)

#### **1.3.4.9 Positronen Emissions Tomografie (PET)**

Beim PET wird die Akkumulation von Fluor-2-desoxy-D-Glukose (FDG) im Gewebe gemessen. In der Entwicklung ist weiterhin ein anderer Marker: 11-C-Choline, welcher vielversprechende Ergebnisse zeigt.

Im PET kann man die Position des Tumors sehen, es wird jedoch vor allem für die Suche nach Metastasen eingesetzt. (Hersh et al., 2004)

#### **1.3.4.10 Weitere diagnostische Maßnahmen**

Zu den Basisuntersuchungen zählt ebenfalls eine Sonographie der Nieren, sowie ein intravenöses Urogramm um ein eventuell schon fortgeschrittenes Prostatakarzinom ausschließen zu können. Bei Verdacht auf Metastasen besteht weiterhin die Möglichkeit eine Knochenszintigraphie durchzuführen. (Kovacs et al., 2005)

#### **1.3.5 Staging**

Es gibt mehrere Möglichkeiten das Prostatakarzinom einzustufen. Eine international gebräuchliche Einteilung ist die histologische Einteilung nach Gleason. Dabei werden die zwei vorherrschenden Typen von maligner Zellentartung bezüglich ihrer Differenzierung beurteilt und ein Wert zwischen 1 (differenziert) und 5 (entdifferenziert) vergeben. Diese zwei Werte werden sodann addiert. Daraus ergibt sich 2 als niedrigster Wert und 10 als höchster. (Gleason und Mellinger, 1974) Die gebildete Summe kann orientierend Auskunft über die Prognose und somit auch eine mögliche Therapie geben.

Weiterhin kann man das Prostatakarzinom auch nach dem TNM-System der UICC einteilen. (Wittekind et al., 2002)

Nach D'Amico ist es üblich die Patienten in drei Risikogruppen einzuteilen. Dabei berücksichtigt der Arzt den initialen PSA Wert (vor Therapiebeginn), den Gleason Score und die TNM-Einteilung (prognostisch schlecht:  $PSA \geq 10\text{ng / ml}$ , Gleason score  $\geq 7$ , TNM  $\geq T2b$ ). (D'Amico et al., 1998)

Low risk: 1 Faktor höher als der Grenzwert

Intermediate risk: 2 Faktoren höher als der Grenzwert

High risk: 3 Faktoren höher als der Grenzwert

### **1.3.5.1 Metastasierung**

Hat der Tumor eine Größe von 12cm<sup>3</sup> erreicht, ist er auch fast immer metastasiert. (Hautmann und Huland, 2010) Im Allgemeinen gilt, dass das Prostatakarzinom zunächst lymphogen und dann hämatogen metastasiert. Streut das Karzinom hämatogen, so ist fast immer das Skelettsystem betroffen. Organe sind nur sehr selten befallen.

### **1.3.6 Therapie**

„Es ist äußerst bedauerlich, dass wir Männer mit Prostatakarzinom diagnostizieren können, aber nicht mit großer Genauigkeit diejenigen, welche eine Behandlung benötigen von denen, die keine Behandlung brauchen unterscheiden können.“ (Brawly et al., 1997)

#### **1.3.6.1 Active surveillance**

Dieses Konzept kann bei einem ansonsten gesunden Patienten in einer niedrigen Risikogruppe angewandt werden. In den ersten beiden Jahren nach Diagnose wird alle drei Monate eine DRU durchgeführt und der PSA-Wert bestimmt. Bei einem nicht fortschreitenden Befund wird dieser Zeitraum auf 6 Monate ausgedehnt. Zusätzlich wird alle 12 bis 18 Monate eine Stanzbiopsie genommen. Eine Studie von Klotz et al. hat ergeben, dass das Überleben der aktiv überwachten Patienten dem der therapierten Patienten gleich ist. (Klotz et al., 2010)

Die bisher einzige prospektiv randomisierte Studie von Bill-Axelsson et al. zu diesem Thema kam jedoch zu dem Ergebnis, dass das aktive Überwachen im Vergleich zu einer Standardtherapie des Prostatakarzinoms schlechter abschneidet. (Bill-Axelsson et al., 2011) Zusätzlich zu beachten ist, dass viele, vor allem junge Patienten, Probleme haben, den Tumor zunächst nur zu beobachten. (Bozzini et al., 2013)

#### **1.3.6.2 Watchful waiting**

Bei Männern über 70 mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren kann man den Tumor auch beobachten, sofern sie nicht als high risk Patienten eingestuft werden. Dies wird als watchful waiting bezeichnet. Hierbei spielt das Tumorstaging eine geringe Rolle, sobald Symptome auftreten werden die Patienten palliativ behandelt. (Parker, 2004)

### **1.3.6.3 Fokale Therapie**

Die fokale Therapie wird von ihrer Durchschlagskraft und Nebenwirkungsrate zwischen radikalen Behandlungen wie z.B. der Prostatektomie, Strahlentherapie und watchful waiting oder active surveillance angesiedelt. Sie wird angewendet bei frühen Stadien des Prostatakarzinoms. Allerdings steht das Prinzip der fokalen Therapie zur Diskussion, da der Tumor in 50-87% multifokal auftritt und die fokale Therapie sich auf eine Läsion konzentriert. (Bozzini et al., 2013)

Für diese Therapieform sprechen verschiedene Studien, welche den Tumorprogress mit einer Indexläsion in Zusammenhang brachten, sodass die Behandlung mindestens einer Läsion mit einem minimalen Volumen von 0,5ml valide wäre. (Bozzini et al., 2013; Valerio et al., 2014)

Die Tumorablektion kann durch verschiedene Methoden erreicht werden, z.B. mit der Cryotherapie, dem fokalen Ultraschall (HIFU) oder durch Laserablation, Radio und Mikrowellen oder die Elektrovaporation.

Für alle Therapieformen, welche unter der fokalen Therapie zusammengefasst sind, gilt, dass weitere Daten zur Validierung benötigt werden. Sie sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewandt werden. (Bozzini et al., 2013)

### **1.3.6.4 Prostatektomie**

Bei der radikalen Prostatektomie wird die Prostata plus der Samenblase, den regionalen Lymphknoten und der Denonvillierschen Faszie entfernt.

Die radikale Prostatektomie ist eine anspruchsvolle Prozedur aufgrund der anatomischen Variabilität und der Anwesenheit von benachbarten lebenswichtigen Strukturen, vom äußeren Harnröhrenschließmuskel und von Gefäßnervenbündeln. Es besteht ein erhebliches Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form von Harninkontinenz, Urethrastrikturen und Erektionsstörungen. (Richard, 2002)

Zeilefsky et al. konnte zeigen, dass 16% bis 46% aller Biopsien von T1-2 / N0 Tumoren keinen freien Resektionsrand hatten. Er legt weiterhin dar, dass ein Lokalrezidiv bei einem T2-Tumor zwischen 4% und 45% nach Prostatektomie liegt. (Zeilefsky et al., 1998) Das Ergebnis der Therapie ist also sehr stark vom Können des Operateurs abhängig.

Juanita Crook veröffentlichte 2014 eine Durchsicht von 80 Veröffentlichungen bezüglich des Abschneidens der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur brachytherapeutischen

Behandlung bei Patienten mit einer mittleren Prognose, definiert nach PSA, GS und TNM. Mit Ausnahme einer Studie mit nur 37 Patienten lagen das PRFS (PSA-relapse free survival) fünf Jahre nach Brachytherapie bei 87-98%, nach 10-12 Jahren bei 82-96% und nach 15 Jahren bei 89%. Im gleichen Zeitraum lag die PRFS nach Prostatektomie bei nur 60%, 62% und 68%. Bezüglich der Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom waren die Werte nach der Brachytherapie folgendermaßen: 5 Jahre – 71-85% PRFS, 10-12 Jahre – 64-92%, 15 Jahre – 74%. Die PRFS-Werte nach radikaler Prostatektomie schnitten erneut schlechter ab im Vergleich zur Brachytherapie, 5 Jahre – 40%, 10 Jahre 27-54%, 15 Jahre – 60%. Anzumerken ist, dass es weniger Veröffentlichungen bezüglich der Ergebnisse der radikalen Prostatektomie gibt, sodass diese Werte breiter streuen könnten. (Crook, 2015)

### **1.3.6.5 Strahlentherapie**

Eine wirkungsvolle Alternative zur Operation ist also z.B. die Brachytherapie welche eine Untergruppe der Strahlentherapie ist. Ganz allgemein hat die Strahlentherapie den Vorteil, dass sie ambulant durchgeführt werden kann. Es gibt verschiedene Formen der Strahlentherapie.

#### **1.3.6.5.1 Perkutane Bestrahlung (EBRT)**

Bei der perkutanen Bestrahlung wird üblicherweise mit Tagesdosen zwischen 1,8 und 2 Gy pro Tag, insgesamt 62-74Gy bestrahlt. Jedoch haben Zagars et al. 1999 festgestellt, dass diese Strahlendosis, besonders eine Strahlendosis unter 89Gy, zu gering ist, um fortgeschrittene Tumoren zu kurieren. 260 Männer wurden mit konventioneller perkutaner Bestrahlung behandelt, mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 68 Monaten. Dabei stieg bei 76% der PSA-Wert nach Behandlung erneut an. Der PSA-Wert vor Behandlung und die Strahlendosis waren die einzigen unabhängigen Risikofaktoren. Zagars schlug weiterhin vor, dass Patienten mit einem PSA größer 10ng / ml mit einer kombinierten Therapie von perkutaner Bestrahlung und Androgenen oder HDR-Brachytherapie behandelt werden. (Zagars et al., 1999) Da die höheren Dosen, die benötigt würden um das Prostatakarzinom zu heilen, zu hohen Nebenwirkungen bezüglich Proktitiden, Erektionsstörungen und Inkontinenz führen würden.

### 1.3.6.5.2 Brachytherapie

Der Vorteil der Brachytherapie liegt in den zu erreichenden hohen Dosen, ohne dass das umliegende Gewebe übermäßig geschädigt wird. Dies ist im Abstand-Quadrat Gesetz begründet:  $1 / r^2$ .

Die hohen Bestrahlungsdosen, die durch die Brachytherapie zu erreichen sind, sind für die Therapie des Prostatakarzinoms besonders wichtig, da das Prostatakarzinom ein geringes  $\alpha / \beta$  Verhältnis von 1,5 hat, was bedeutet, dass diese Tumorzellen sensitiver gegenüber wenigen hohen Strahlendosen sind, als gegen viele schwächere Dosen. (Fowler et al., 2001) Das Verhältnis von  $\alpha$  zu  $\beta$  beschreibt den Effekt, den verschiedene Strahlendosen auf verschiedene Gewebe haben. Dabei symbolisiert  $\alpha$  den frühen Anstieg der Dosis-Wirkungskurve. Besonders schnell proliferierende Zellen, wie z.B. die Mukosa werden eher durch geringe Strahlendosen in mehreren Fraktionen zerstört.  $\beta$  steht für den hinteren Teil der Dosis-Wirkungskurve. Dort findet sich auch das Prostatakarzinom. Diese Zellen können sich regenerieren und sind eher sensitiv gegenüber wenigen hohen Strahlendosen.

Eine höhere Dosis ist aber nicht nur vorteilhaft um die Tumorzellen zu zerstören. Da der Prostata tumor ein geringeres  $\alpha / \beta$  Verhältnis als die umliegenden Zellen mit einem  $\alpha / \beta$  Verhältnis von 3-10 hat, kann man die malignen Prostatazellen mit hohen Dosen bestrahlen, ohne die physiologischen Prostatazellen zu zerstören. Dies führt zu weniger Nebenwirkungen und einem therapeutischem Zugewinn. (Zaorsky et al., 2014)

Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR) wird seit über zwei Jahrzehnten in der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt. Bei der LDR-Brachytherapie werden meist ultraschallkontrolliert radioaktive Iod-Nadeln in die Prostata eingebracht. Ihre Reichweite ist sehr gering und sie verbleiben in der Prostata. Generell werden eher niedrige Risikogruppen mit der LDR-Monotherapie behandelt. (Hoskin et al., 2013) Es ist ein Vorteil der LDR-Therapie, dass der Patient nur einmal zur Implantation und einmal zur Explantation in das Krankenhaus muss. Der Aufwand für den Patienten, die Hospitalisierungszeit und die Kosten durch Personal usw. sind also im Vergleich zu anderen Therapieformen gering. Außerdem hat die Strahlenquelle einen sehr kurzen Wirkungsbereich, sodass anliegende Gewebe eher geschont werden. Nachteile sind unter anderem, dass die Nadeln sich nach der Implantation bewegen können, die Prostata bzw. andere Organe selber z.B. durch die Füllung des Rektums oder der Blase ihre Position verändern und das Unvermögen hohe

Dosen in kurzer Zeit zu liefern, was auf Grund des niedrigen  $\alpha / \beta$  Verhältnisses vorteilhaft wäre. Hinzukommt, dass einige Patienten von der Vorstellung beunruhigt sind radioaktive Materialien implantiert zu bekommen. (Zaorsky et al., 2014)

Bei der High-Dose-Rate-Brachytherapie wird im Afterloading-Verfahren radioaktives Iridium-192 (370 GBq) durch perineale Nadeln in die Prostata eingebracht. Dort verbleiben sie in mehreren Positionen eine gewisse Zeit (Quellenaufenthaltszeit) und werden dann automatisch wieder zurückgezogen. Durch die Quellenaufenthaltszeit wird eine optimale Distribution der Dosis erreicht. Außerdem spielt auf Grund der kurzen Bestrahlungszeit die Organ- oder Nadelbewegung keine Rolle.

Allerdings bindet diese Therapieform viele Ressourcen, da mehrere Sitzungen stattfinden und für jede einzelne Sitzung individuelle Bestrahlungspläne erstellt werden müssen. (Zaorsky et al., 2014)

Weiterhin kann man die Brachytherapie zur lokalen Aufsättigung mit der perkutanen Bestrahlung kombinieren. Für sich alleine genommen zeigt die HDR-Brachytherapie in der Nachbeobachtung über 5 Jahren eine bessere biochemische Rezidivfreiheit, als die perkutane Bestrahlung. (Galalae et al., 2006) Die HDR-Radiotherapie in Kombination mit EBRT wird eher für mittlere und schwere Risikogruppen eingesetzt. Dabei ist noch nicht klar, ob eine bestimmte Risikogruppe von der HDR-Therapie profitiert. Generell kann man alle Patienten mit HDR-Bestrahlung behandeln. (Hoskin et al., 2013)

#### **1.3.6.5.3 EBRT + HDR-Brachytherapie**

Hoskin et al. veröffentlichten die bisher einzige randomisierte Studie zum Vergleich EBRT / EBRT + HDR mit einem Nachbeobachtungszeitraum von ca. sieben Jahren. Sie rekrutieren zwischen Dezember 1997 und August 2005 218 Patienten, welche nach PSA, Gleason, TNM und Androgendeprivation verglichen und dann zufällig auf die Studienarme aufgeteilt wurden. Die Patienten, welche zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung einen HDR-Boost erhielten, zeigten ein PSA relapse free survival von 5,1 Jahren. Im Vergleich zu 4,3 Jahren in dem Studienarm mit der singulären Therapie, ist das eine Steigerung der rückfallfreien Zeit um 31 %. Kofaktoren, welche den PSA Anstieg beeinflussten, waren dabei die Risikogruppe des Patienten und eine zusätzliche Hormontherapie. Die Häufigkeit und die Schwere der Nebenwirkungen der Patienten zeigten in den zwei Kohorten keine signifikanten Unterschiede. (Hoskin et al., 2012)

Allgemein ist man sich einig, dass höhere Dosen zu einem schnelleren Ansprechen und besserem Überleben führen. (Zelefsky et al., 1998; Zelefsky et al., 2001; Pollack et al., 2002; Akimoto et al., 2005; Kupelian et al., 2005; Kim et al., 2008) Perkutane Bestrahlung plus Brachytherapie ist dabei eine gute Möglichkeit die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. (Akimoto et al., 2005; Kim et al., 2008)

Obwohl man sich bezüglich der höheren Dosen einig ist, wird die Bedeutung für die verschiedenen prognostischen Gruppen noch kontrovers diskutiert. Verschiedene Autoren veröffentlichten, dass hauptsächlich die schlechteren prognostischen Gruppen von der erhöhten Strahlendosis profitieren. (Pollack et al., 2002; Galalae et al., 2006; Pieters et al., 2008; Suchowerska et al., 2011) Währenddessen sind Zelefsky et al. der Meinung, dass alle Risikogruppen von der intensivierten Therapie profitieren. (Zelefsky et al., 2001) Das bessere Überleben von HDR-Therapie zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung wurde auch von Kovacs et al. bestätigt. (Kovács et al., 1996; Kovács et al., 1999)

Ob man den HDR-Boost vor, während oder nach der perkutanen Strahlentherapie einsetzt, ist nicht einheitlich geregelt. (Hoskin et al., 2013; Zaorsky et al., 2014)

#### **1.3.6.6 Hormondeprivation**

Eine Hormondeprivation wird durch unterschiedliche Methoden erreicht und wird häufig zusätzlich zu, oder vor anderen Interventionen angewandt. Juanita Crook empfahl in ihrem Review nach Durchsicht mehrerer Phase 3 randomisierten Studien den Einsatz einer dreifach Therapie von EBRT+ HDR-Boost + Androgendeprivation besonders für Patienten in mittleren und hohen Risikogruppen. (Crook, 2015)

Zur Deprivation kann eine Orchiectomie durchgeführt werden oder es werden LH-RH-Agonisten / Antagonisten, bzw. steroidale und nichtsteroidale verschrieben. Die Östrogentherapie wird wegen vermehrten Nebenwirkungen nicht mehr angewandt.

Bei 10-20% wirkt die antiandrogene Therapie so gut wie nicht, bei den restlichen 80-90% tritt über mehrere Jahre eine Remission ein, welche jedoch unabdinglich gefolgt wird von einem Fortschreiten des Tumorleidens. Die Orchiectomie ist der medikamentösen Androgendeprivation überlegen, da sie weniger unerwünschte Wirkungen aufweist. Allerdings sind die Patienten hier oft psychisch beeinträchtigt. (Knese, 2009)

Zelefsky et al. schrieb bezüglich der Ergebnisse der Hormondeprivation, dass neoadjuvanter Hormonentzug auf lange Sicht nicht den PSA-Wert beeinflusst. Trotzdem

konnte in den Biopsien auch nachgewiesen werden, dass die lokale Tumorkontrolle verbessert ist. Allerdings traten unter der Therapie auch höhere Raten von Erektionsstörungen auf. (Zelevsky et al., 1998)

#### **1.3.6.7 Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist eine problembehaftete Therapie des Prostatakarzinoms. Zunächst ist das Karzinom ein langsam wachsender Tumor, außerdem zeigen die Patienten aufgrund ihres häufig fortgeschrittenen Alters Komorbiditäten und eine eingeschränkte Nierenfunktion. Heilungen oder eine Remission sind durch Chemotherapie bisher nicht erreicht worden. (Hautmann und Huland, 2010)

#### **1.3.6.8 Nebenwirkungen**

Definitionsgemäß wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Bis 90 Tage nach der Bestrahlung kann es zu akuten Nebenwirkungen wie einer Zystitis, mit vermehrtem Harndrang oder Brennen beim Wasserlassen, kommen. Außerdem sind eine Dysfunktion des Magen-Darmtraktes mit Diarrhoe und abdominalen Krämpfen typisch.

Als chronische Nebenwirkungen gelten Reaktionen auf die Intervention welche 90 Tage bis mehrere Jahre nach Therapie auftreten. Die häufigste Nebenwirkung ist die Harnröhrenstriktur. Auch Zystitiden und Proktitiden sind häufig. Außerdem kann es zu Erektionsstörungen, Harninkontinenz, Rektumstenosen oder zu einer Fistelbildung kommen. (Zaorsky et al., 2014)

Die späten Nebenwirkungen werden nach CTC (Common Toxicity Criteria) in vier Schweregrade einteilen.

Grad 1: Leichte Symptome, die von alleine verschwinden.

Grad 2: Mäßige Symptome, die man ambulant behandeln kann.

Grad 3: Ausgeprägte Symptome, die eine stationäre Aufnahme nötig machen.

Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome, die eine sofortige und längere stationäre Einweisung mit intensiver Therapie oder großer Operation nach sich ziehen. (Seegenschmiedt et al., 1999)

Ferrer et al. hat in einer Studie die unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlungsstrategien des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms untersucht, mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren und insgesamt 614 Patienten.

Die 275 Patienten, die einer Low-Dose-Rate-Brachytherapie zugeführt wurden zeigten signifikant mehr Irritationen des Urogenitaltrakts. Die 134 Patienten die prostatektomiert wurden fielen durch eine geminderte sexuelle Funktion und Inkontinenz auf. Dahingegen zeigten die 205 perkutan bestrahlten Patienten häufiger eine Blasenschwäche und schlechtere Werte bei der sexuellen und hormonellen Funktion. (Ferrer et al., 2008)

#### **1.3.6.9 Nachsorge**

Nach einer Prostatektomie sollte sich der PSA-Wert unter der Nachweisgrenze befinden, (Sökeland et al., 2008; Hautmann und Huland, 2010) wohingegen er nach einer Strahlentherapie erst innerhalb von Monaten oder Jahren auf den Nadir (Tiefpunkt) absinkt und nicht unbedingt null erreichen muss. Nach einer Strahlentherapie kommt es häufig auch zu einem PSA-Bounce, einem erneuten Anstieg des PSA-Wertes über den Nadir, was die Feststellung eines biochemischen Rezidivs erschwert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2011 wurden am UKSH Lübeck 139 Patienten mit einer primären prostataerhaltenden Therapie bestehend aus perkutaner Bestrahlung plus HDR-Brachytherapie-Boost behandelt. Bei neun Patienten lagen nur unvollständige Behandlungspläne vor, sodass diese ausgeschlossen wurden und die folgenden Ergebnisse auf den Daten von 130 Patienten basieren.

Elf Patienten wurden in Lübeck mit einem Rezidiv ihres Prostatakarzinoms ebenfalls mit perkutaner Bestrahlung plus HDR-Brachytherapie-Boost behandelt.

Die Primärtherapiepatienten wurden nach den Leitlinien der Groupe European de Curietherapie- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and European Association of Urology (GEC / ESTRO-EAU) ausgewählt. (Kovacs et al., 2005)

Patient selection criteria for a curative combined HDRBT and external beam treatment.

<b>Inclusion criteria</b>
Stages T1b–T3b
Any Gleason score
Any PSA level
<b>Exclusion criteria</b>
TURP within 3–6 months
Maximum urinary flow rate (Q <sub>max</sub> ) <10 ml/s
IPSS > 20
Pubic arch interference
Lithotomy position or anaesthesia not possible
Rectal fistula

Abbildung 6: Einschlusskriterien nach GEC / ESTRO (Hoskin et al., 2013)

2005 gingen Kovacs et al. noch davon aus, dass die Prostata nicht größer als 60cm<sup>3</sup> sein sollte. (Kovacs et al., 2005) Hoskin et al. veröffentlichten 2013 in ihren GEC / ESTRO Empfehlungen jedoch, dass diese Grenze heutzutage nicht mehr unbedingt eingehalten werden muss und auch größere Prostatavolumen für die HDR-Brachytherapie in Frage kommen, eventuell auch mit Hilfe einer neoadjuvanten begrenzten Prostataresektion oder Antiandrogenetherapie. (Hoskin et al., 2013) Entscheidend ist die transperineale Erreichbarkeit der Prostata in der Steinschnittlage (Eventuell Kollision mit dem Os pubis bei großen Drüsen).

Weiterhin muss auch der Minimalabstand von 5mm zur Rektumwand nicht mehr eingehalten werden, jedoch sollte weiterhin auf die Einhaltung der Toleranzdosen in Bezug auf das Rektum geachtet werden. (Hoskin et al., 2013)

Die Patienten wurden nach ihren spezifischen Charakteristika in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst.

## **2.2 Zielvolumen in der Behandlungsplanung**

Die International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) hat zwei wichtige Berichte für die Zielvolumenplanung veröffentlicht: ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993) und Report 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999). Darin geht es unter anderem um die Aufstellung von Richtlinien für die Bestrahlungsplanung und die Definition einiger nun international gebräuchlicher Begriffe.

GTV: Gross Tumor Volume: palpable oder sichtbare Tumormasse (z.B. auch durch Röntgen oder CT...), kann den Tumor, Lymphknoten und Metastasen enthalten

CTV: Clinical Target Volume: GTV plus mikroskopische Tumoranteile

PTV: Planning Target Volume: CTV plus intra- und interfraktionelle Veränderungen (z.B. Organbewegung, Bewegung des Patienten, Lagerungsabweichungen bei verschiedenen Fraktionen usw.), kein anatomisches Korrelat, Festlegung während der Planung. Der Patient bezahlt eine höhere Sicherheit bei einem großen PTV mit möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen.

SM: Setup Margin: weiterer Sicherheitsabstand, nötig durch technische Ungenauigkeiten, Verbesserung durch gute Geräte, Positionierung des Patienten usw.; Qualitätskriterium

IM: Internal Margin: anatomische Unterschiede und Veränderungen (z.B. Blasenfüllung, Atmung...)

TV: Treated Volume: Gewebe, das mit der therapeutischen Dosis bestrahlt wird. (Dieser Begriff wurde von der ICRU nicht definiert, ist aber allgemein gebräuchlich.) Idealerweise ist PTV gleich TV.

IV: Irradiated Volume: Kein Zielgewebe, erhält trotzdem eine signifikante Dosis im Vergleich zu der Toleranzdosis. (Dieser Begriff wurde von der ICRU nicht definiert, ist aber allgemein gebräuchlich.); Qualitätskriterium

OR: Organs at risk: Organe im oder nahe dem Strahlungsfeld, dessen Strahlensensibilität die Planung / Dosis beeinflusst.

Zur Festlegung des CTV wurde in Lübeck mit einem 3D-Ultraschall in Echtzeit, einer Analyse der aktuellen sonographischen (Gray-scale + Doppler) Befunde der Prostata und deren Vergleich mit den Biopsiebefunden gearbeitet. (Kovacs et al., 2007)

Nach eingeleiteter Anästhesie des Patienten wird ein Foleykatheter als Markierung der Urethra bis in die Blase vorgeschoben. Dieser wird zur besseren Darstellbarkeit mit einem Gel gefüllt, welches kleine Luftblasen enthält.

Die Position der Prostata wird überprüft (Schambeinastinterferenz). Als nächster Schritt, beginnt der Operateur mit der 3D TRUS Aufnahme des Organs. Dabei werden üblicherweise etwa 100 Bilder mit dem Gray-Scale und die gleiche Anzahl mit dem Doppler Ultraschall aufgenommen, aus welchen eine 3D Rekonstruktion erstellt wird und die Zielgebiete durch Fusion der Gray-scale + Doppler Informationen festgelegt werden können.

Nun folgt die Implantation der Nadeln mit Hilfe einer Schablone in einer festgelegten Reihenfolge. Nachdem alle nötigen Nadeln bis etwa zur Hälfte der Prostata vorgeschoben wurden, wird jede Nadeln einzeln unter Sichtkontrolle in sagittaler Darstellung bis zur Prostatakapsel vorgeschoben. Bei basalem Tumorwachstum werden die Nadeln auch über die Kapsel hinaus in die Blase vorgeschoben.

Nach der Implantation wird ein neues 3D Bild per TRUS erstellt und die korrekte Lage der Nadeln kontrolliert. Dabei kann man direkt an dem Sonographiegerät die 3D Bilder vor und nach Implantation vergleichen.

Der transrektale Ultraschall wurde mit dem 3D ProFocus 2202 von BK Medical mit der biplanaren Sonde 8848 durchgeführt. Dieses Gerät kann auch den color flow in der Prostata anzeigen, also die Durchblutung. Für die 3D Rekonstruktion der Prostata zu Planungszwecken wurde der elektronische Stepper CIVCO EXII von Medical solutions, die Software VITESSE-2<sup>®</sup> von Varian Medical Systems sowie das BrachyVision (Varian, USA) und später das OncentraBrachy Planungssystem vom ELEKTA verwendet.

Die Datei beinhaltet normalerweise 45-55 Schnitte durch die Prostata, beginnend 5 mm vor der Spitze der obersten Nadel und endend 5-10 mm unter dem Apex.

Danach werden die Nadeln an den Afterloader angeschlossen und die rektale Messsonde eingeführt.

In Lübeck wird zwischen CTV1 und CTV2 unterschieden. CTV1 beinhaltet die periphere Zone der Prostata sowie Bereiche der Prostata / periprostatitisches Gewebe, welche vom Tumor befallen sind. Für CTV1 ist eine Isodose von 15 Gy bis 30 (fokal) Gy vorgesehen.

CTV2 schließt die gesamte Prostata ein. Durch die hufeisenförmige Verteilung der Nadeln wird die Prostataoberfläche generell mit 6-8Gy bestrahlt, während das Gewebe um die Urethra mit maximal 10 Gy / Fraktion geschont wird.

OR, wie das Rektum oder die Urethra, die besonders gefährdet sind eine hohe Strahlendosis auf Grund ihrer Nähe zur Prostata zu erhalten, werden durch den TRUS dargestellt. Beim Rektum werden in den TRUS Bildern dessen äußere Wand und die ventrale Mukosa markiert. Bei der Urethra dient der Foleykatheter als Markierung, welche von der Blasenbasis bis 5-10mm unterhalb des Apex der Prostata reichen sollte. (Hoskin et al., 2013)

Während der EBRT wird das kleine Becken bestrahlt. Sind auch Lymphknoten befallen werden diese mit in das Zielvolumen eingeschlossen. (Kovacs et al., 2007)

Zur Behandlung von an Prostatakarzinom erkrankten Patienten mit HDR-Brachytherapie sollten laut GEC / ESTRO folgende Voraussetzungen bezüglich Geräten und medizinischem Personal erfüllt sein:

### **2.3 Voraussetzungen einer HDR-Brachytherapie**

- Operations- / Brachytherapieraum geeignet für sterile Prozeduren und Zugang zu anästhetischer Unterstützung
- HDR-Afterloader
- Transrektaler Ultraschall mit Implantationsschablone; das Ultraschallgerät sollte sowohl axiale als auch sagittale Bilder aufnehmen können. Eine 3D-Darstellung ist von Vorteil.
- TRUS Fixations- und Stepper-Gerät
- Interstitielle implantierbare Katheter mit einem angemessenen Design, welches kompatibel mit der Schablone des TRUS ist; die Schablone sollten auch mit einem CT oder MRT kompatibel sein, falls diese Darstellungsmethode gebraucht wird.
- Geeignete Software, die den Import von Bildern vom TRUS, CT oder MRT nach Implantation mit einer Fusion der Bilder ermöglicht.
- Planungssystem, welches eine akkurate TRUS basierte virtuelle Rekonstruktion der Implantate und eine dreidimensionale Dosimetrie berechnen kann.

- Brachytherapieraum mit angemessenerer Abschirmung um eine HDR-Therapie durchzuführen, entsprechend den nationalen Regeln des Strahlenschutzes.
- Zugang zu geeigneten Darstellungsmethoden nach der Implantation entweder mit TRUS, CT oder MRT.

### **2.3.1 Medizinisches Personal**

Für die HDR-Brachytherapie benötigt man ein erfahrenes Team. Die Entscheidung zu dieser Therapie sollte von einem multidisziplinären Team getroffen werden, welches Zugang zu den oben genannten Arbeitsgeräten haben sollte. Das Team sollte erfahren sein in interventionellen Behandlungsmethoden der Prostata, in der Handhabung von TRUS und sollte Spezialisten einschließen, die ausgebildet sind in:

- Transrektalem Ultraschall
- Durch TRUS geführte transperineale Brachytherapie-Verfahren
- CT und MRT Interpretation (falls diese benutzt werden)
- Gebrauch von Brachytherapie-Planungssoftware und dosimetrischen Berechnungen
- Gebrauch eines Afterloaders und die Durchführung der Behandlung
- Pflege und Ermutigung von Patienten während der Behandlung

Daher beinhaltet das Team in der Regel einen TRUS- sowie Brachytherapie-Experten, einen Physiker, einen medizinisch-technischen Radiologieassistenten, einen Anästhesisten und einen Urologen. (Hoskin et al., 2013)

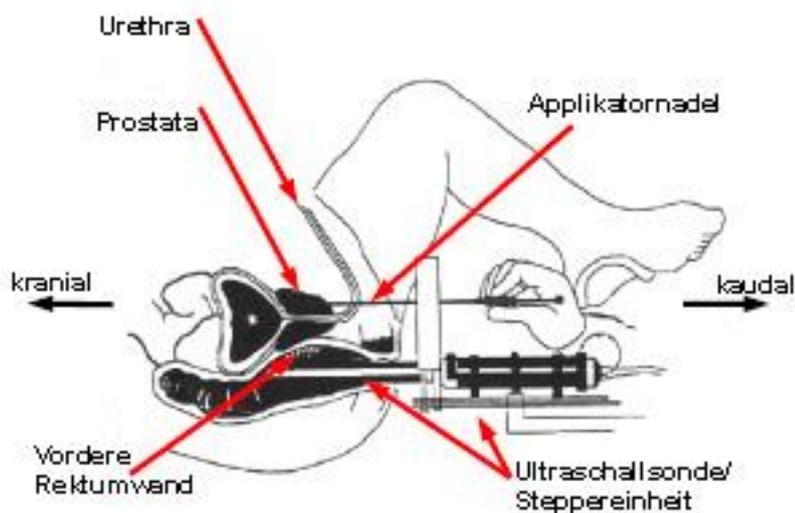
### **2.3.2 Nadelpositionierung**

Nach einer Spinal- oder Vollnarkose wurde der Patient in Steinschnittlage gelagert. Daraufhin wurde der Verlauf der Urethra durch einen Foleykatheter sichtbar gemacht, der zur besseren Kontrastierung mit Ultraschallgel gefüllt wurde. Es wurde eine biplanare transrektale Ultraschallsonde eingeführt, geleitet durch eine Steppereinheit. Diese lieferte im Folgenden sowohl horizontale als auch longitudinale Bilder. Zur besseren Visualisierung wurde eine 3D Rekonstruktion des Organs angefertigt, sowohl im Graustufen-, als auch im Doppler Modus.

In diesem Modell wurden die Zielgebiete der höheren Bestrahlungsdosen festgelegt. Oberhalb der Steppereinheit war eine Schablone befestigt, deren Koordinaten zur Orientierung mit dem TRUS kombiniert wurden.

Nun wurden durch Schablone ultraschallkontrolliert Applikatornadeln transperineal bis zur Mitte der Prostata eingeführt. In Lübeck wird eine eigens angefertigte Schablone verwendet, welche anstelle des üblichen 5mm Abstands zwischen den Nadeln 3,3mm bietet. Dadurch wird eine höhere Genauigkeit bei der Platzierung der Nadeln gewährleistet. In einem weiteren Schritt wurde auf die sagittale Bildgebung gewechselt und unter Sichtkontrolle die Nadeln in die endgültige Position geschoben.

Nach Kontrolle der Lage der Nadeln im 3D Modus und Planung der jeweiligen Dosen, werden die Nadeln an den Afterloader angeschlossen und das medizinische Personal verlässt den Raum für die Dauer der Bestrahlung.



**Abbildung 7: Nadelpositionierung (Alterovitz, 2006)**

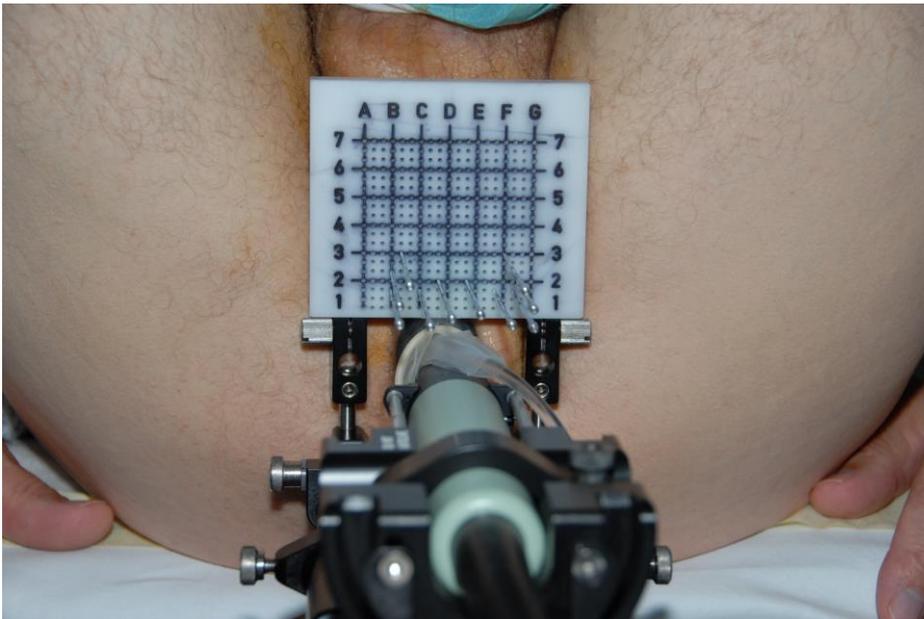
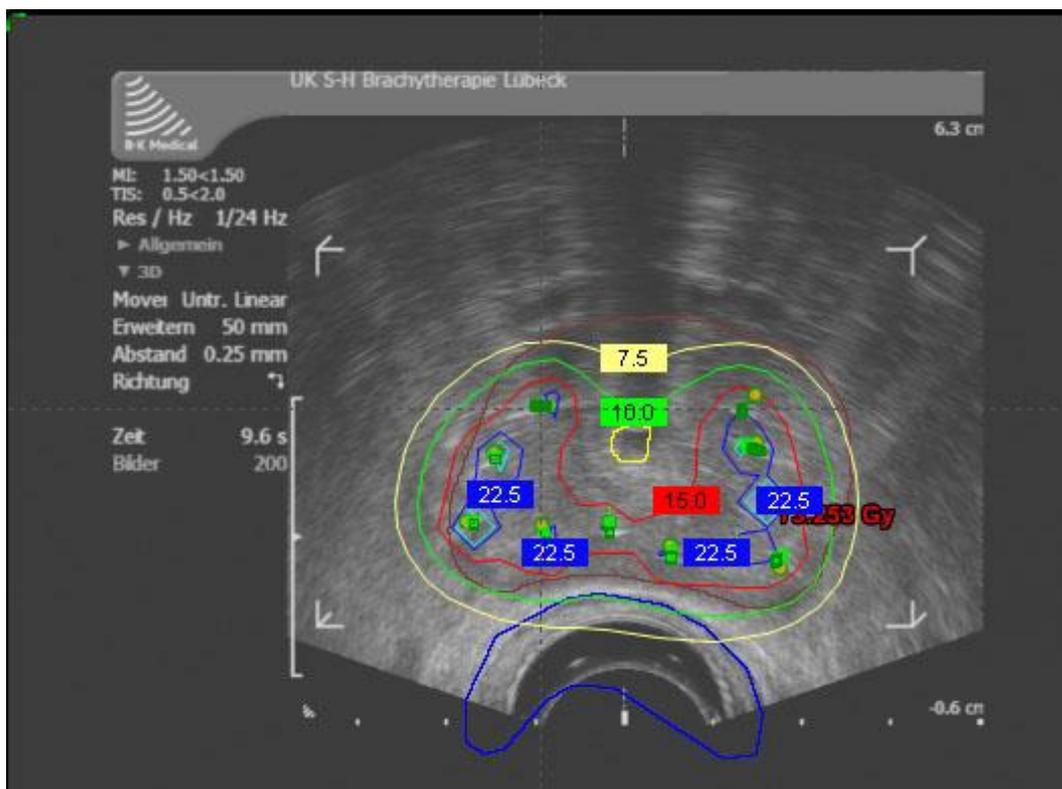


Abbildung 8: Schablone mit 3,3mm Abstand zwischen den Nadeln



Abbildung 9: Anschluss des Afterloaders

Das besondere an der Bestrahlung nach der Lübecker Schule ist die hufeisenförmige Verteilung der Applikatornadeln und Strahlenquellen. Diese konzentrieren sich auf das Tumorbett, welches sich besonders häufig in der peripheren Zone befindet, sodass das typische in Abbildung 10 zu sehende Bild entsteht. Durch die asymmetrische Verteilung der Nadeln wird ein Boost-in-Boost Effekt erzeugt, der dazu führt, dass 20-40% des Zielvolumens mindestens mit 30Gy bei der HDR-Therapie bestrahlt werden. (Kovacs et al., 2007)



**Abbildung 10: Bestrahlungsplan Prostata UKSH Lübeck**

Die Anzahl der Nadeln richtete sich nach der Größe der Prostata und des definierten Zielvolumens. Bei der individuellen Bestrahlungsplanung werden die hypoechoreichen Gebiete, die in Deckung mit Doppler positiven Arealen sind, mit besonders hohen Dosen bestrahlt (150-200% Isodosen).

In den aufgenommenen Bildern wurden manuell relevante anatomische Strukturen gekennzeichnet.

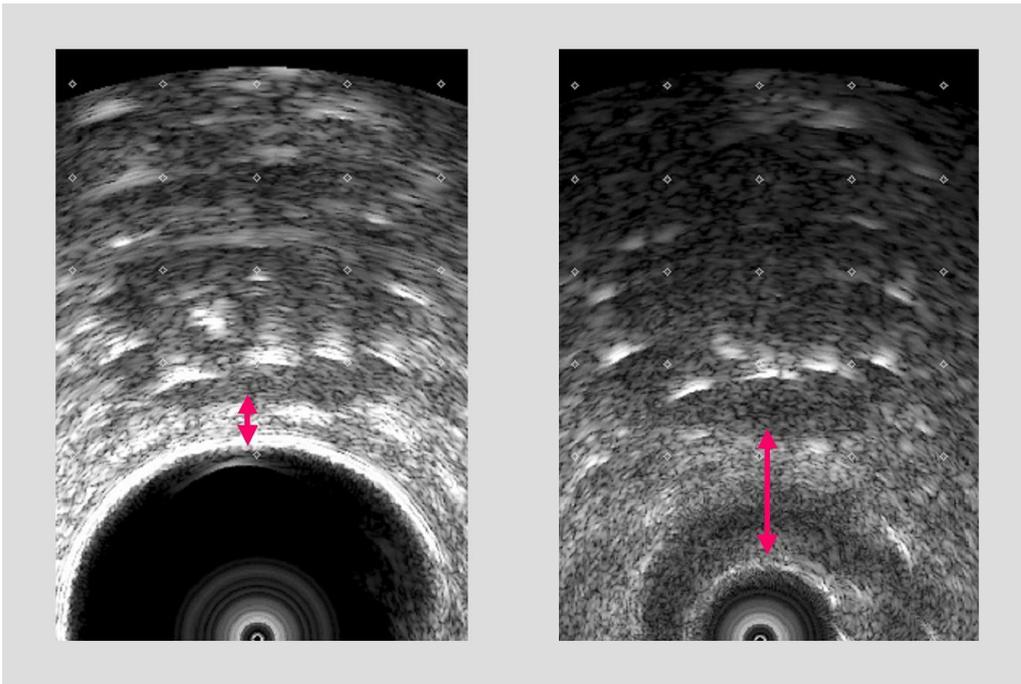
### 2.3.3 Bestrahlung

Alle Patienten wurden perkutan mit 5x2Gy für sechs Wochen mit einer totalen Strahlendosis von 50Gy bestrahlt. Hinzu kam in der ersten und letzten Woche der HDR-Boost. Es wurde nicht am gleichen Tag mit Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung behandelt. Bei der perkutanen Bestrahlung wurden 18MV auf vier Felder verteilt, dabei wurde nicht nur die Prostata sondern auch das kleine Becken bestrahlt.

Pro HDR-Sitzung wurde mit 15Gy Referenzisodose bestrahlt. Ir-192 mit einer nominellen Aktivität von 370 GBq wurde als Strahlenquelle eingesetzt. Das Iridium wurde mittels eines Afterloaders in die Applikatorenadeln eingebracht, die Verweildauer (dwell time) sowie die Verweilpositionen entsprachen dem personalisierten Behandlungsplan.

Eine Sitzung dauert üblicherweise zwischen 60 und 90 Minuten mit Anästhesie, Lagerung und Bestrahlung. Für die Behandlung stand ein eigener strahlensicherer Raum zur Verfügung. Während der Bestrahlung selbst wurde der Patient von außen überwacht, sowie eine in-vivo Dosimetrie im Rektum durchgeführt.

Es wurden Obergrenzen der zulässigen Strahlendosis von 10Gy für die Urethra, sowie 8Gy für das Rektum pro Fraktion bei in vivo Messung festgelegt. Die Strahlendosis, dem das Rektum ausgesetzt war, wurde während der Bestrahlung durch eine in-vivo Dosimetriesystem (AM-6) gemessen. Allerdings ist davon auszugehen, dass diese Werte niedriger waren als im Planungssystem angezeigt, da während der Bestrahlung die TRUS-Sonde zurückgezogen wurde, sodass weitere 8-10mm zwischen Prostata und Rektum lagen (Kovacs et al., 2007)



**Abbildung 11: Abstand zwischen Rektum und Prostata vor und nach Zurückziehen der Sonde (Kovacs et al., 2007)**

Die Kieler Technik wurde bereits 1999 von Kovács et al. (Kovacs et al., 1999) und 2002 von Galalae et al. (Galalae et al., 2002) veröffentlicht.

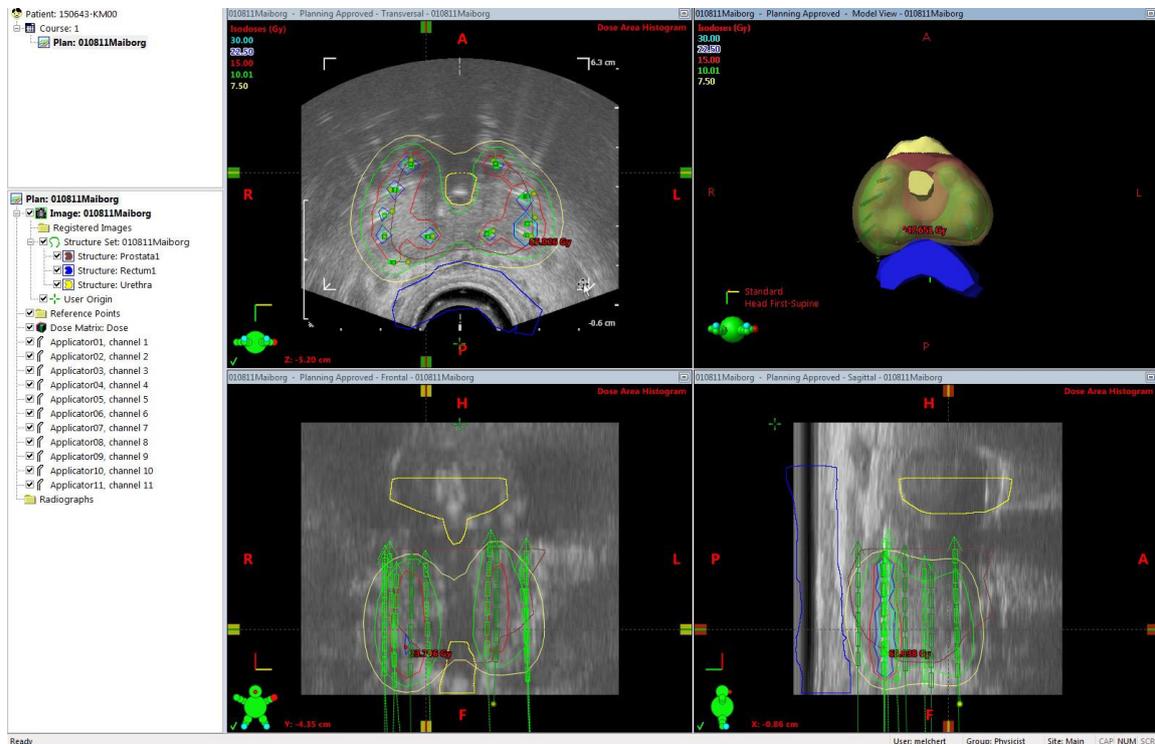
Bei der in Lübeck angewandten Technik handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Kieler Schule, die genaue Durchführung wurde von Kovács et al. 2007 veröffentlicht. (Kovacs et al., 2007)

## **2.4 Studiendesign**

Vor der eigentlichen Datenerhebung wurden die Fragen aufgestellt, mit der sich diese Doktorarbeit beschäftigt. Anhand dieser Punkte wurde sodann bestimmt, welche Parameter zur Beantwortung dieser Fragen nötig sind. Dazu zählen das Alter des Patienten und die Anzahl der applizierten Fraktionen. Weiterhin die individuelle Nadelanzahl und deren Position, das Volumen der Prostata, die Dosis, mit der die gesamte Prostata bestrahlt wird, V100 / 200 / 300 und D90 der Prostata, D 0,1; 2; 10; 30 der Urethra und D 0,1; 2 des Rektums.

Diese Daten wurden anhand der individuellen Behandlungspläne der Patienten, welche in den Planungsrechnern des UKSH Lübeck gespeichert wurden, prospektiv erzeugt und aufgearbeitet. Das Geburtsdatum und die Anzahl der Sitzungen findet man in der Über-

sicht zu jedem Patienten. Die Nadelanzahl und ihre Position kann man anhand der gespeicherten Ultraschallbilder und Bestrahlungsplanung prospektiv erfassen.



**Abbildung 12: Nadelanzahl und Position**

Für das Volumen der Prostata, die Bestrahlungsdosis, V100 / 200 / 300 und D90 der Prostata, D 0,1; 2; 10; 30 der Urethra und D 0,1; 2 des Rektums musste für jeden Patienten ein Dosis-Volumen-Histogramm erstellt werden. Dort kann man eine quantitative Analyse des Zusammenhangs zwischen bestrahltem Volumen und Dosis durchführen und so die von der ICRU geforderten Berechnungen erheben. Allerdings muss bei Dosis-Volumen-Histogrammen beachtet werden, dass sie keine Aussage darüber geben können, wo genau z.B. eine Unterdosierung auftritt, oder wo die Hotspots (Dosisbereiche mit sehr hohen Dosiswerten) einer Bestrahlung sind. Um zu sehen, ob eine Überdosis in der Nähe eines OAR ist, muss man sich zusätzlich die 3D-Planungsbilder erzeugen und bewerten.

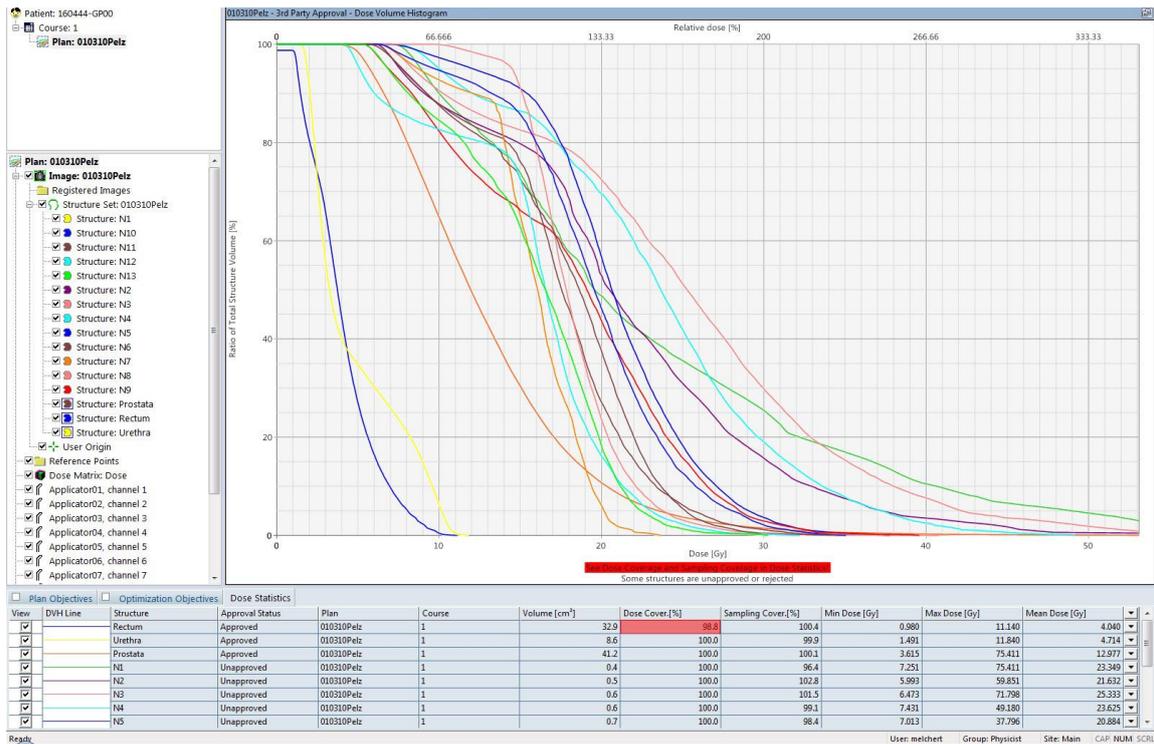


Abbildung 13: Dosis-Volumen-Histogramm

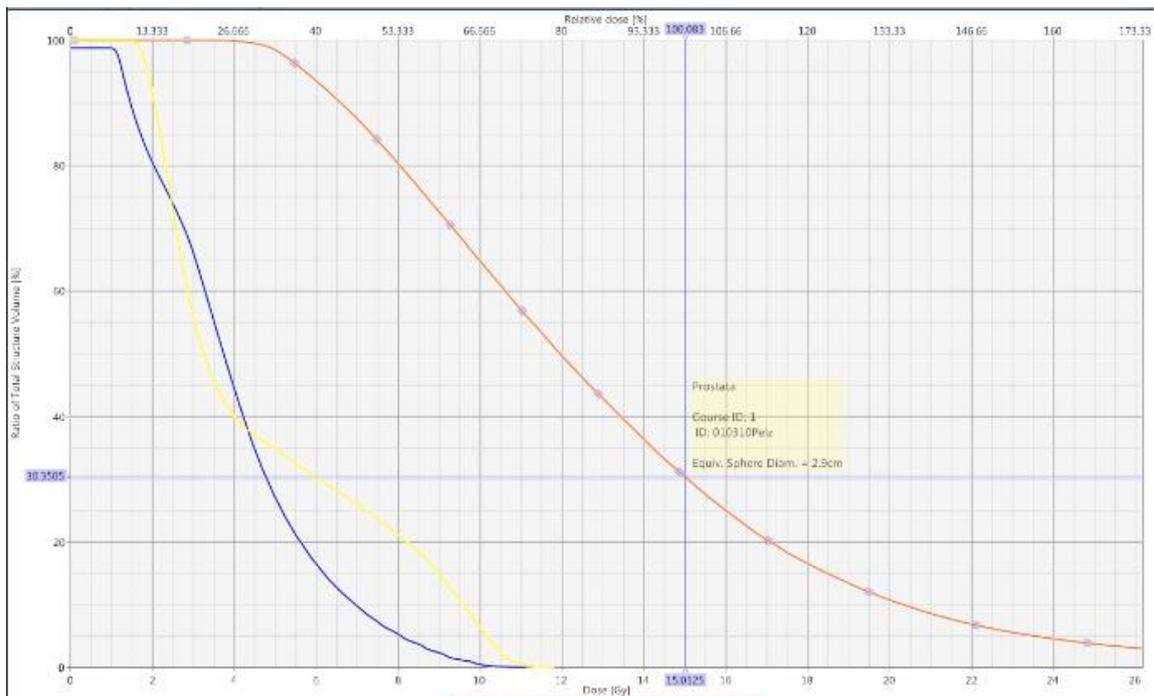


Abbildung 14: Dosis-Volumen-Histogramm, Markierung 15Gy

Die erhobenen Daten wurden sowohl einzeln ausgewertet, als auch in Bezug gesetzt zu TNM, PSA und Gleason score, welche aus den Akten der Patienten im Archiv des UKSH Lübeck entnommen wurden.



**Abbildung 15: Archiv des UKSH Lübeck**

Anhand des TNM, PSA und Gleason score wurden die Patienten in drei Risikogruppen nach D'Amico eingeteilt. Es wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Risikogruppe, Strahlendosis und Nebenwirkungen besteht.

Janina Broschk, eine Doktorandin der Klinik für Urologie, erstellte in ihrer Doktorarbeit „Effektivität und Sicherheit der HDR-Brachytherapie in der Therapie des Prostatakarzinoms“ parallel zu der vorliegenden Arbeit einen Patientenfragebogen bezüglich der Nebenwirkungen der Behandlung bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 51,18 Monaten. Diese Daten wurden für die vorliegende Doktorarbeit erneut ausgewertet und für jeden Patient ein Nebenwirkungsprofil erstellt. Es wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen und relevanten Hochdosis- / Niedrigdosis-bereichen festzustellen ist.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (14-101A, 05. Mai 2014) genehmigt.

## 2.5 Auswertung / Statistik

Die Behandlungsdaten wurden zunächst mit Microsoft Excel 2010 von Microsoft©, Maryland, USA archiviert. Für die Auswertung wurden sie in SPSS, Version 12.0 (SPSS IC, Chicago, IL, USA) überführt. Die Statistik besteht aus einem deskriptiven und analytischen Teil und befindet sich im Ergebnisteil.

In der deskriptiven Statistik wird der kleinste, größte und Mittelwert, sowie die Standardabweichung aufgelistet.

In der analytischen Statistik wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test ist ein Log-Rank-Test in dem die Werte zweier Kategorien miteinander verglichen und auf ihre Signifikanz überprüft werden.

In der analytischen Statistik wurden auch mehrere einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Dieser errechnet die Varianz einer Zielvariablen bezogen auf den Einfluss eines Faktors bzw. einer Variable.

An die einfaktorielle Varianzanalyse schließt sich eine Regressionsanalyse an. Die Regressionsanalyse hat gegenüber der einfaktoriellen Varianzanalyse den Vorteil, dass man mit ihr die Wirkung mehrerer Variablen auf die abhängige Variable messen kann.

Bei allen Berechnungen kann bei einem p-Wert kleiner 0,05 von einem signifikanten Ergebnis gesprochen werden. Werte über 0,1 lassen statistisch keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen erkennen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Deskriptive Statistik**

Zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2011 wurden 139 Patienten behandelt. 130 Patienten wurde in diese Studie aufgenommen, inklusive sechszwanzig Patienten, welche neben ihrer strahlentherapeutischen Behandlung auch mit Hormontherapie / Chemotherapie / Homöopathie und / oder TURP behandelt wurden. Zusätzlich wurde bei 11 Patienten ein Rezidiv bestrahlt, sie werden gesondert aufgeführt. Die folgenden Daten beziehen sich auf 130 Primärtherapiepatienten.

Die Patienten waren zwischen 48 und 81 Jahre alt (Mittelwert = 68,62 Jahre, Standardabweichung 6,22 Jahre).

Im Mittel hatten die Patienten einen Gleason score von 6,78, der niedrigste erhobene Wert lag bei 3, der höchste bei 9 (Standardabweichung 1,08). Der gemessene PSA Wert variierte von 0,75 bis 140ng / ml, gemittelt lag er bei 18,69ng / ml (Standardabweichung 23,29ng / ml).

Anhand ihres T-Stadiums, Gleason-Werts und PSA wurden die Patienten nach D'Amico in drei Risikogruppen eingeteilt,

- 90 (69,23%) wurden einem niedrigen Risikoprofil
- 27 (20,77%) einem mittleren- Risikoprofil und
- 13 (10%) einem hohem Risikoprofil zugeordnet.

Die Patienten wurden mindestens einmal höchstens dreimal mit dem HDR-Brachytherapie-Boost behandelt. Der Mittelwert lag bei 1,93 Behandlungen und einer Standardabweichung von 0,31.

Das mittlere Volumen der Prostata lag bei 28,11 cm<sup>3</sup> und reichte von 9,6cm<sup>3</sup> bis 58,7cm<sup>3</sup> (Standardabweichung 9,87cm<sup>3</sup>).

Im Durchschnitt wurde die gesamte Prostata pro HDR-Sitzung mit 3,91Gy bestrahlt. Die Mindestdosis lag bei 2,07Gy, die Maximaldosis bei 5,83Gy (Standardabweichung 0,79Gy). Pro 2,56 cm<sup>3</sup> der Prostata wurde durchschnittlich 1 Nadel implantiert. Maximal 1 Nadel kam auf 6,27cm<sup>3</sup>, minimal 1 Nadel auf 0,73cm<sup>3</sup> (Standardabweichung 0,91cm<sup>3</sup>).

	Alter (Jahre)	PSA (ng / ml)	Gleason
Mittelwert	68,65	18,69	6,78
Min.	48	0,75	3
Max.	81	140	9
Standardabweichung	6,24	23,38	1,08

**Tabelle 2: Mittelwerte, Minimum, Maximum, Standardabweichung von Alter, PSA, Gleason der Primärpatienten**

	Behandlungen	Volumen Prostata (cm <sup>3</sup> )	Nadelanzahl	Dosis (Gy)	Nadeln pro cm <sup>3</sup>
Mittelwert	1,93	28,11	10,83	3,91	2,56
Min.	1	9,6	6	2,07	0,73
Max.	3	58,7	17	5,83	6,27
Standardabweichung	0,31	9,87	2,17	0,79	0,91

**Tabelle 3: Behandlungen, Volumen der Prostata, Nadelanzahl, Dosis, Nadeln pro cm<sup>3</sup> der Primärpatienten**

Der Mittelwert für D90 der Prostata war 6,58Gy. D90 gibt die Minimaldosis an mit der 90% der Prostata bestrahlt werden (Standardabweichung 1,3Gy). V100 ist der Anteil der Prostata, der 100% der verschriebenen Dosis erhält. Er lag während dieser Studie durchschnittlich bei 30,31% (Min. 2,03%, Max. 62,69%, Standardabweichung 9,81%). V150 und V200 sind dementsprechend der Anteil der Prostata, der mit 150% und 200% der verschriebenen Dosis bestrahlt wird. Die beiden Werte lagen bei 10,03% und 3,1% (Min. 1,11%, 0,13%, Max. 25,88%, 12,38%, Standardabweichung 4,72%; 2,08%).

	D90 Prostata (Gy)	V100 Prostata (%)	V150 Prostata (%)	V200 Prostata (%)
Mittelwert	6,58	30,31	10,03	3,2
Min.	2,8	2,03	1,11	0,13
Max.	9,49	62,69	25,88	12,38
Standardabweichung	1,31	9,81	4,78	2,1

**Tabelle 4: D90, V100, V150, V200 der Prostata der Primärpatienten**

Da die Patienten in mehreren Fraktionen bestrahlt wurden, ich im Folgenden jedoch einen Wert pro Patient benötige, wurde für jeden Patient der Mittelwert der applizierten Fraktionen für D0,1 und D2 berechnet. D0,1 und 2 geben die Minimaldosis an mit der 0,1% bzw. 2% der Prostata bestrahlt werden.

Bei den Primärtherapiepatienten wurden 0,1% der Urethra im Mittel mit 10,06Gy bestrahlt. Der niedrigste gemessene Wert für D0,1 lag bei 7,02Gy der höchste bei 15,8Gy (Standardabweichung 1,02Gy). D2 lag für die Urethra im Mittel bei 9,34Gy, mit 6,59Gy als niedrigste und 11,17Gy als höchste gemessene Strahlendosis (Standardabweichung 0,73Gy).

	D0,1 Urethra (Gy)	D2 Urethra (Gy)
Mittelwert	10,06	9,34
Minimum	7,02	6,59
Maximum	15,8	11,17
Standardabweichung	1,02	0,73

**Tabelle 5: D0,1 / 2 für die Urethra der Primärtherapiepatienten**

0,1% des Rektum wurden durchschnittlich mit 10,56Gy bestrahlt. Der Minimalwert für D0,1 lag bei 5,43Gy, der Höchstwert bei 34,34 (Standardabweichung 2,95Gy). D2 des Rektums lautet mit Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung wie folgt: 8,32Gy, 4,68Gy, 16,51Gy und 1,53Gy.

	D0,1 Rektum (Gy)	D2 Rektum (Gy)
Mittelwert	10,56	8,32
Minimum	5,43	4,68
Maximum	34,34	16,51
Standardabweichung	2,95	1,53

**Tabelle 6: D0,1 / 2 für das Rektum der Primärtherapiepatienten**

In Lübeck wurden auch 11 Patienten mit einem Rezidiv des Prostatakarzinoms behandelt. Dabei war die Primärtherapie entweder eine radikale Prostatektomie, Brachytherapie, perkutane Radiotherapie, TUR-P oder Orchiektomie.

Die Rezidivpatienten waren zwischen 60 und 89 Jahren alt, im Mittel 68,27 Jahre (Standardabweichung 7,48 Jahre).

Der PSA-Wert lag zwischen 1,1 und 36ng / ml, im Durchschnitt bei 13,91 (Standardabweichung 11,41ng / ml). Die Einteilung nach Gleason ergab mindestens Grad 6, höchstens Grad 9. Der errechnete Mittelwert für alle Patienten lag bei 7,19 (Standardabweichung 0,83).

Die 11 Patienten mit einem Rezidiv wurden zwischen einmal und dreimal behandelt.

Das Volumen der Prostata reichte von 0,6 bis 51,1cm<sup>3</sup> mit einem Mittelwert von 17,8cm<sup>3</sup> (Standardabweichung 14,23cm<sup>3</sup>).

Es wurden 5 bis 17 Nadeln eingesetzt, durchschnittlich 9,55 (Standardabweichung 3,09).

Das Volumen der Prostata dividiert durch die Nadelanzahl ergibt, dass im Mittel eine Nadel pro 1,66cm<sup>3</sup> appliziert wurde (Standardabweichung 1,07cm<sup>3</sup>). Bei einem Patient kam sogar eine Nadel auf 0,1cm<sup>3</sup>. Maximal wurde 1 Nadeln für 4,14 cm<sup>3</sup> eingesetzt.

Die Dosis mit der das Zielvolumen bestrahlt wurde reichte von 1,72Gy bis 9,5Gy mit einem Durchschnitt von 3,91Gy (Standardabweichung 1,66Gy).

	Alter (Jahre)	PSA(ng / ml)	Gleason
Mittelwert	68,27	15,0	7,3
Min.	60	1,1	6
Max.	89	36	9
Standardabweichung	7,48	12	0,9

**Tabelle 7: Mittelwerte, Minimum und Maximum von Alter, PSA, Gleason der Rezidivpatienten**

	Behandlungen	Volumen Prostata (cm <sup>3</sup> )	Nadelanzahl	Dosis (Gy)	Nadeln pro cm <sup>3</sup>
Mittelwert	4	17,8	9,55	3,91	1,66
Min.	1	0,6	5	1,72	0,1
Max.	2,64	51,1	17	9,5	4,14
Standardabweichung	0,92	14,23	3,09	1,66	1,07

**Tabelle 8: Behandlungen, Volumen der Prostata, Nadelanzahl, Dosis, Nadeln pro cm<sup>3</sup> der Rezidivpatienten**

Der Mittelwert von D90 der Patienten mit einem Rezidiv ihres Prostatakarzinoms liegt bei 6,49Gy (Standardabweichung 1,97Gy). Die Mittelwerte von V100, 150 und 200 lauten wie folgt: 30,94%; 9,16%; 2,79% (Standardabweichung 8,96%; 3,92%; 1,86%). Minimum und Maximum lagen für D90 bei 3,52Gy / 11,54Gy, für V100 bei 11,92Gy / 51,62Gy, für V150 bei 2,09Gy / 17,98Gy und für V200 bei 0,06Gy / 7,74Gy.

	D90 Prostata (Gy)	V100 Prostata (%)	V150 Prostata (%)	V200 Prostata (%)
Mittelwert	6,49	30,94	9,16	2,79
Min.	3,52	11,92	2,09	0,06
Max.	11,54	51,62	17,98	7,74
Standardabweichung	1,97	8,96	3,92	1,86

**Tabelle 9: D90, V100, V150, V200 der Prostata der Rezidivpatienten**

Bei den Patienten mit einem Rezidiv des Prostatakarzinoms wurden 0,1% der Urethra im Mittel mit 8,01Gy bestrahlt. Minimum, Maximum und Standardabweichung lauten wie folgt: 9,93Gy; 12,46Gy; 0,95Gy. Für 2% der Urethra lagen die gemessenen Werte im Mittel bei 7,12Gy. Der niedrigste Wert war 8,9Gy, der höchste 10,82Gy. Aus allen gemessenen Werten ergibt sich eine Standardabweichung von 0,89Gy.

	D0,1 Urethra (Gy)	D2 Urethra (Gy)
Mittelwert	8,01	7,12
Minimum	9,93	8,90
Maximum	12,46	10,82
Standardabweichung	0,95	0,89

**Tabelle 10: D0,1 / 2 für die Urethra der Rezidivpatienten**

Für das Rektum wurden die gleichen Werte gemessen und ausgewertet. Für 0,1% des Rektums wurden diese Werte für Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung aufgenommen und ausgerechnet: 6,51Gy; 10,28Gy; 14,87Gy; 2,38Gy. Der geringste gemessene Wert bezogen auf 2% des Rektums war 4,95Gy, der höchste 9,76Gy. Insgesamt ergab sich ein Mittel von 7,5Gy mit einer Standardabweichung von 1,21Gy.

	D0,1 Rektum (Gy)	D2 Rektum (Gy)
Mittelwert	6,51	7,5
Minimum	10,28	4,95
Maximum	14,87	9,76
Standardabweichung	2,38	1,21

**Tabelle 11: D0,1 / 2 für das Rektum der Rezidivpatienten**

### 3.2 Analytische Statistik

#### 3.2.1 Chi-Quadrat-Test

Es folgt ein Chi-Quadrat-Test um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der prognostischen Gruppe und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht. In dem Test werden die empirischen Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten unter der Annahme der Unabhängigkeit verglichen und festgestellt, ob die zwei Merkmale statistisch abhängig oder unabhängig sind. In diesem Fall ging es darum zu ermitteln, ob bei einer höheren prognostischen Gruppe eher Nebenwirkungen auftraten. In Gruppe 1 traten bei 49 Patienten keine Nebenwirkungen auf, 26 litten an Nebenwirkungen. In Gruppe 2 kam es bei 13 Patienten zu keinen und bei 8 zu Nebenwirkungen. In Gruppe 3 hatten jeweils 4 Patienten Nebenwirkungen und 4 keine. Der p-Wert liegt bei 0,393, sodass davon ausgegangen werden muss, dass höhere prognostische Gruppen nicht vermehrt an Nebenwirkungen litten.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
prognostischeGruppe *						
NWinsgesamt_mean	130	100,0%	0	0,0%	130	100,0%

**Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

		NWinsgesamt_mean			Gesamtsumme
		keine Nebenwirkungen	Nebenwirkungen	keine Angaben	
prognostischeGruppe	1	49	26	15	90
	2	13	8	6	27
	3	4	4	5	13
Gesamtsumme		66	38	26	130

**Tabelle 13: Kreuztabelle prognostische Gruppe NW ja oder nein**

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,098 <sup>a</sup>	4	,393
Likelihood-Quotient	3,814	4	,432
Zusammenhang linear-mit-linear	3,151	1	,076
Anzahl der gültigen Fälle	130		

a. 2 Zellen (22,2%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 2,60.

**Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test prognostische Gruppe NW ja oder nein**

### 3.2.2 Einfaktorielle Varianzanalyse

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA engl. Analysis of Variance) errechnet die Varianz einer Zielvariablen bezogen auf den Einfluss eines Faktors bzw. Variable.

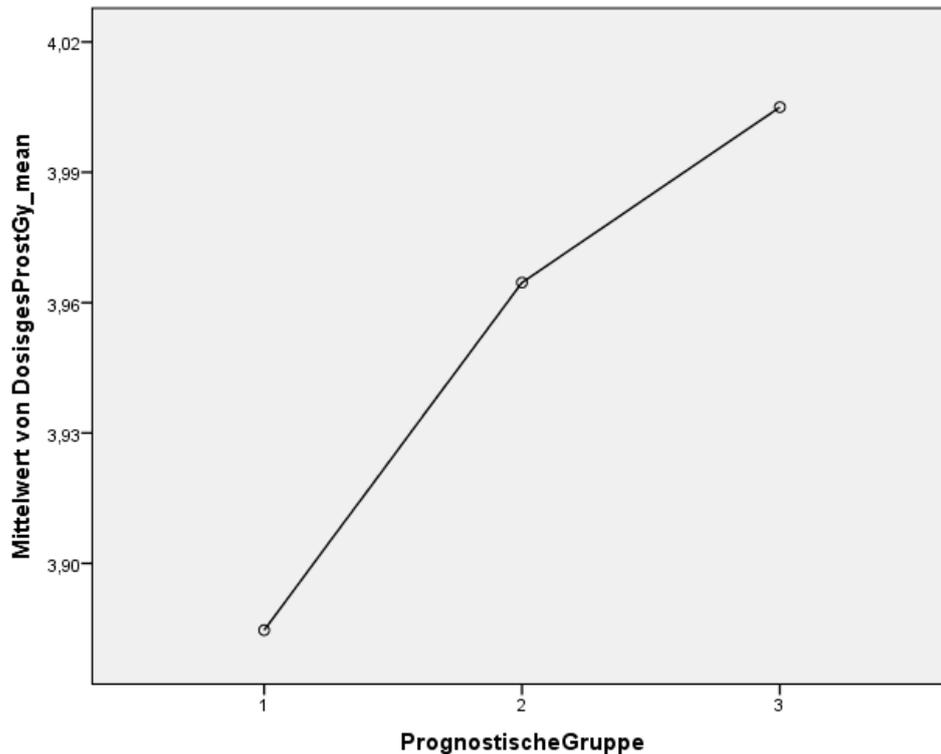
Die untersuchte Hypothese lautete, dass die Dosis mit der die Prostata bestrahlt wurde abhängig von der prognostischen Gruppe war. Die Mittelwerte für die prognostischen Gruppen 1; 2; 3 lagen bei 3,8846Gy; 3,9646Gy und 4,0050Gy. Die Standardabweichung lag bei 0,77454Gy; 0,77668Gy; 0,96184Gy. Da der p-Wert bei 0,818 lag muss die Hypothese abgelehnt werden.

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
1	90	3,8846	,77454	,08164	3,7224	4,0469	2,10	5,83
2	27	3,9646	,77668	,14947	3,6574	4,2719	2,20	5,75
3	13	4,0050	,96184	,26677	3,4238	4,5862	2,07	5,26
Gesamtsumme	130	3,9133	,78963	,06925	3,7763	4,0503	2,07	5,83

**Tabelle 15: Deskriptive Statistik prognostische Gruppe; Dosis gesamte Prostata**

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	,254	2	,127	,202	,818
Innerhalb der Gruppen	80,178	127	,631		
Gesamtsumme	80,433	129			

**Tabelle 16: ANOVA Dosis gesamte Prostata**



**Abbildung 16: Beziehung von prognostischer Gruppe und der Dosis der gesamten Prostata**

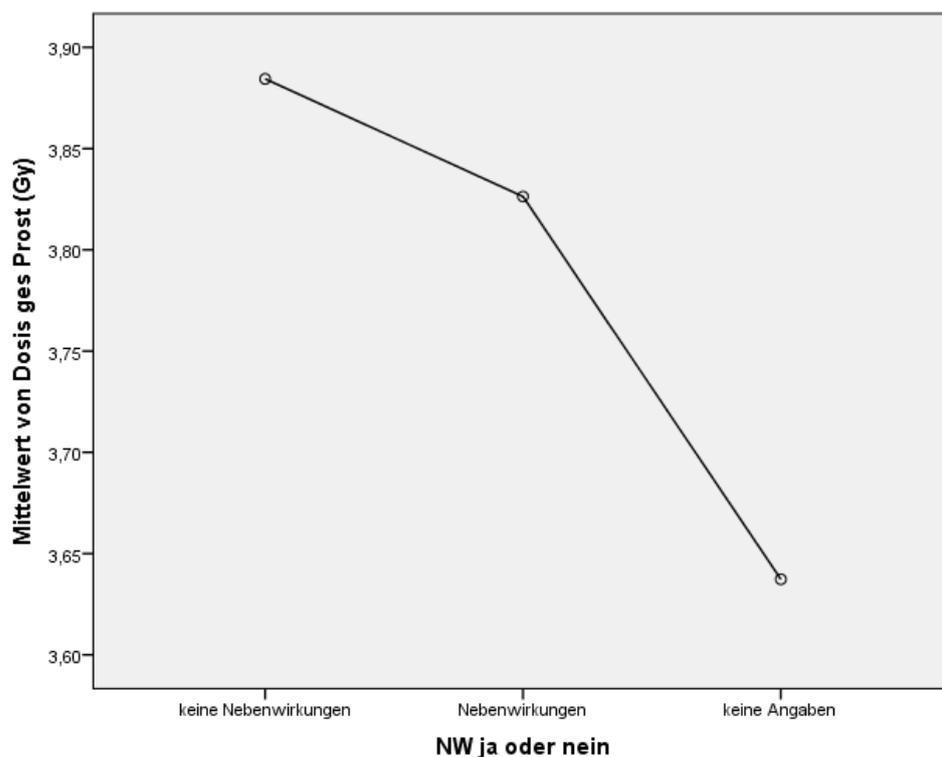
War die mittlere Dosis, mit welcher die Prostata bestrahlt wurde verantwortlich für das Auftreten von Nebenwirkungen? Bei einem p-Wert von 0,548 muss diese Hypothese ebenfalls abgelehnt werden.

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
keine Nebenwirkungen	66	3,8844	1,06462	,13105	3,6227	4,1461	1,61	6,01
Nebenwirkungen	38	3,8263	1,04771	,16996	3,4819	4,1707	2,08	5,75
keine Angaben	26	3,6373	,89106	,17475	3,2774	3,9972	2,09	5,90
Gesamtsumme	130	3,8180	1,02405	,08982	3,6403	3,9957	1,61	6,01

**Tabelle 17: Deskriptive Statistik Dosis ges. Prostata Korrelation Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt**

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	1,142	2	,571	,541	,584
Innerhalb der Gruppen	134,137	127	1,056		
Gesamtsumme	135,280	129			

**Tabelle 18: ANOVA Dosis gesamte Prostata Korrelation Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt**



**Abbildung 17: Beziehung von Dosis ges. Prostata und Nebenwirkungen**

Die nächste untersuchte Hypothese ist die Annahme, dass das Überschreiten von 10Gy bei der Urethra und 8Gy beim Rektum zu vermehrten Nebenwirkungen führte. Da die Patienten öfter bestrahlt wurden, wurden die Werte für 2cm<sup>3</sup> der Urethra und des Rektums für jeden Patienten gemittelt.

Es traten tatsächlich nur Nebenwirkungen bis Grad 3 bei der Blase und bis Grad 2 beim Rektum auf.

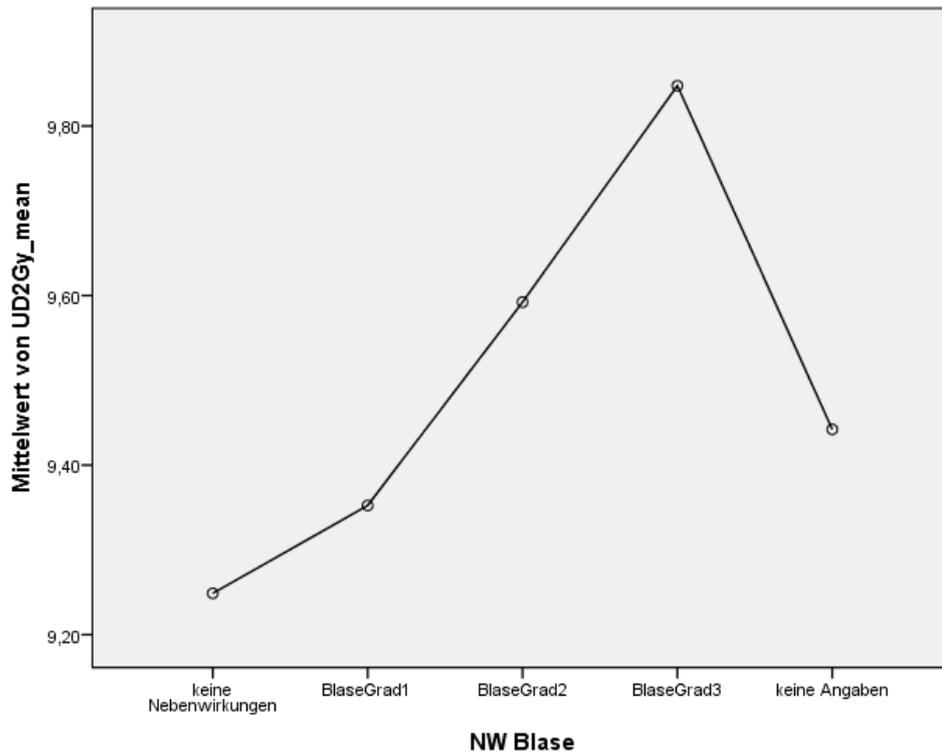
Die Patienten mit Grad 1 Nebenwirkungen der Urethra wurden mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,352Gy (Standardabweichung 1,175Gy), Patienten mit Grad 2 Nebenwirkungen mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,592Gy (Standardabweichung 0,4773Gy) und Patienten mit Grad 3 Nebenwirkungen mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,592Gy (Standardabweichung 0,407Gy) bestrahlt. Der p-Wert betrug 0,414. Daher muss die Hypothese abgelehnt werden, dass höhere Dosen zu mehr und schwereren Nebenwirkungen führen.

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
keine Nebenwirkungen	74	9,2488	,71871	,08355	9,0823	9,4153	6,81	11,17
BlaseGrad1	17	9,3524	1,17474	,28492	8,7484	9,9563	6,59	10,76
BlaseGrad2	11	9,5923	,47733	,14392	9,2716	9,9129	8,86	10,47
BlaseGrad3	2	9,8475	,40659	,28750	6,1945	13,5005	9,56	10,14
keine Angaben	26	9,4422	,39899	,07825	9,2810	9,6033	8,45	10,16
Gesamtsumme	130	9,3393	,72773	,06383	9,2130	9,4656	6,59	11,17

**Tabelle 19: Deskriptive Statistik Nebenwirkungen bezogen auf UD2Gy.**

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	2,105	4	,526	,993	,414
Innerhalb der Gruppen	66,212	125	,530		
Gesamtsumme	68,317	129			

**Tabelle 20: ANOVA UD2Gy**



**Abbildung 18: Beziehung zwischen NW Blase und UD2Gy**

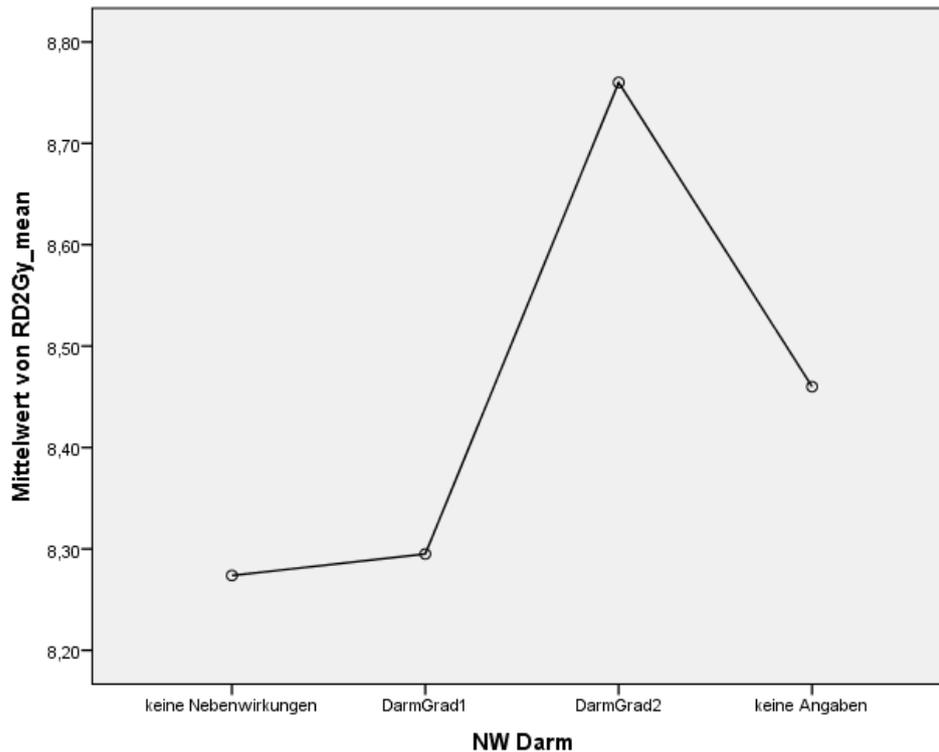
Patienten, die an Nebenwirkungen im Darmbereich litten (Grad 1; 2), wurden mit 8,295Gy (Standardabweichung 1,587Gy) und 8,760Gy (Standardabweichung 0,62Gy) bestrahlt. Der p-Wert betrug 0,929, sodass die Patienten mit Nebenwirkungen erneut nicht mit statistisch signifikant höheren Dosen bestrahlt wurden.

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
keine Nebenwirkungen	83	8,2737	1,61617	,17740	7,9208	8,6266	4,68	16,51
DarmGrad1	19	8,2950	1,58719	,36413	7,5300	9,0600	5,44	12,38
DarmGrad2	2	8,7600	,87681	,62000	,8822	16,6378	8,14	9,38
keine Angaben	26	8,4600	1,27536	,25012	7,9449	8,9751	5,30	11,56
Gesamtsumme	130	8,3216	1,53018	,13421	8,0560	8,5871	4,68	16,51

**Tabelle 21: Deskriptive Statistik Nebenwirkungen bezogen auf RD2Gy**

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	1,086	3	,362	,152	,929
Innerhalb der Gruppen	300,961	126	2,389		
Gesamtsumme	302,047	129			

**Tabelle 22: ANOVA RD2Gy**



**Abbildung 19: Beziehung zwischen NW Darm und RD2Gy**

### 3.2.3 Multiple Lineare Regression

Da die ANOVA keine statistisch signifikanten Werte für die Häufigkeit von Nebenwirkungen, hervorgerufen durch eine einzelne Variable zeigen konnte, folgt eine Regressionsanalyse, in der der Einfluss mehrerer Variablen auf die abhängige Variable (Nebenwirkung der Urethra) gemessen wird.

So wurde der Einfluss des Alters, das Überschreiten der Dosisrestriktion der Urethra und die prognostische Gruppe berücksichtigt.

Es zeigte sich, dass nur 4,7% der Varianz durch das Modell zu erklären ist (R-Quadrat 0,047). Den größten Einfluss auf die Entstehung von Nebenwirkungen bezüglich des Urogenitaltrakts kann dem Überschreiten der Dosisrestriktion zugesprochen werden, da

dessen p-Wert 0,099 beträgt. Es folgen in absteigender Größe des Einflusses Alter (p-Wert 0,371) und die Zugehörigkeit zu einer höheren prognostischen Gruppe (p-Wert 0,375). Alle Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Modell	Eingegebene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	U2über10Gy, Alter, Prognostische Gruppe <sup>b</sup>		Aufnehmen

a. Abhängige Variable: NWBlaseinsgesamt

b. Alle angeforderten Variablen wurden eingegeben.

**Tabelle 23: Eingegebene Variablen Regressionsanalyse 1**

Modell	R	R-Quadrat	Angepasstes R-Quadrat	Standardfehler der Schätzung
1	,216 <sup>a</sup>	,047	,018	,45112

a. Prädiktoren: (Konstante), U2über10Gy, Alter, Prognostische Gruppe

**Tabelle 24: Modellübersicht Regressionsanalyse 1**

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
		B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	,594	,485		1,226	,223
	Alter	-,006	,007	-,088	-,898	,371
	Prognostische Gruppe	,065	,072	,088	,891	,375
	U2über10Gy	,202	,121	,165	1,663	,099

a. Abhängige Variable: NWBlaseinsgesamt

**Tabelle 25: Koeffizienten Regressionsanalyse 1**

Des Weiteren wurde der Einfluss von Alter, prognostischer Gruppe, mittleren maximalen Dosis von 2cm<sup>3</sup> des Rektums auf die Entstehung von Nebenwirkungen im Darm berechnet. R-Quadrat lag bei 0,032, kann also nur einen Bruchteil der Varianz erklären. Alter, prognostische Gruppe und mittlere maximale Dosis waren statistisch nicht signifikant für die Entstehung von Nebenwirkungen. Der p-Wert für das Alter beträgt 0,124, für die prognostische Gruppe 0,351 und für die mittlere Strahlendosis 0,966.

Modell	Eingegebene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	R D2 (Gy), Alter, Prognostische Gruppe <sup>b</sup>		Aufnehmen

a. Abhängige Variable: NWDarminsgesamt

b. Alle angeforderten Variablen wurden eingegeben.

**Tabelle 26: Eingegebene Variablen Regressionsanalyse 2**

Modell	R	R-Quadrat	Angepasstes R-Quadrat	Standardfehler der Schätzung
1	,180 <sup>a</sup>	,032	,003	,40269

a. Prädiktoren: (Konstante), R D2 (Gy), Alter, Prognostische Gruppe

**Tabelle 27: Modellübersicht Regressionsanalyse 2**

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
		B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	,932	,480		1,941	,055
	Alter	-,010	,006	-,153	-1,551	,124
	Prognostische Gruppe	-,060	,064	-,093	-,937	,351
	R D2 (Gy)	,001	,023	,004	,043	,966

a. Abhängige Variable: NWDarminsgesamt

**Tabelle 28: Koeffizienten Regressionsanalyse 2**

Bezüglich der Frage, ob die mittlere Strahlendosis der Prostata oder die Zugehörigkeit zu einer prognostischen Gruppe Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte, wurde ebenfalls eine ANOVA durchgeführt. Beide Faktoren waren jedoch mit einem p-Wert von 0,407 und 0,062 nicht signifikant.

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
am Leben	118	3,8419	1,01669	,09359	3,6565	4,0272	1,61	6,01
gestorben	12	3,5833	1,11249	,32115	2,8765	4,2902	2,09	5,59
Gesamtsumme	130	3,8180	1,02405	,08982	3,6403	3,9957	1,61	6,01

**Tabelle 29: Deskriptive Statistik Überleben bezogen auf Dosis gesamte Prostata**

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	,728	1	,728	,693	,407
Innerhalb der Gruppen	134,552	128	1,051		
Gesamtsumme	135,280	129			

Tabelle 30: ANOVA Dosis gesamte Prostata

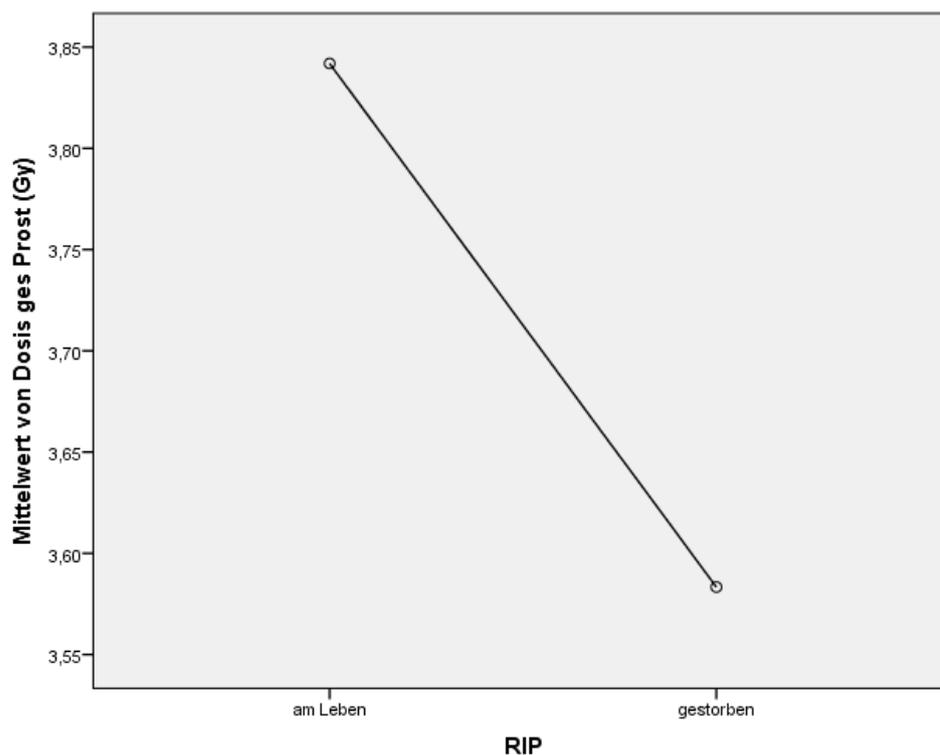


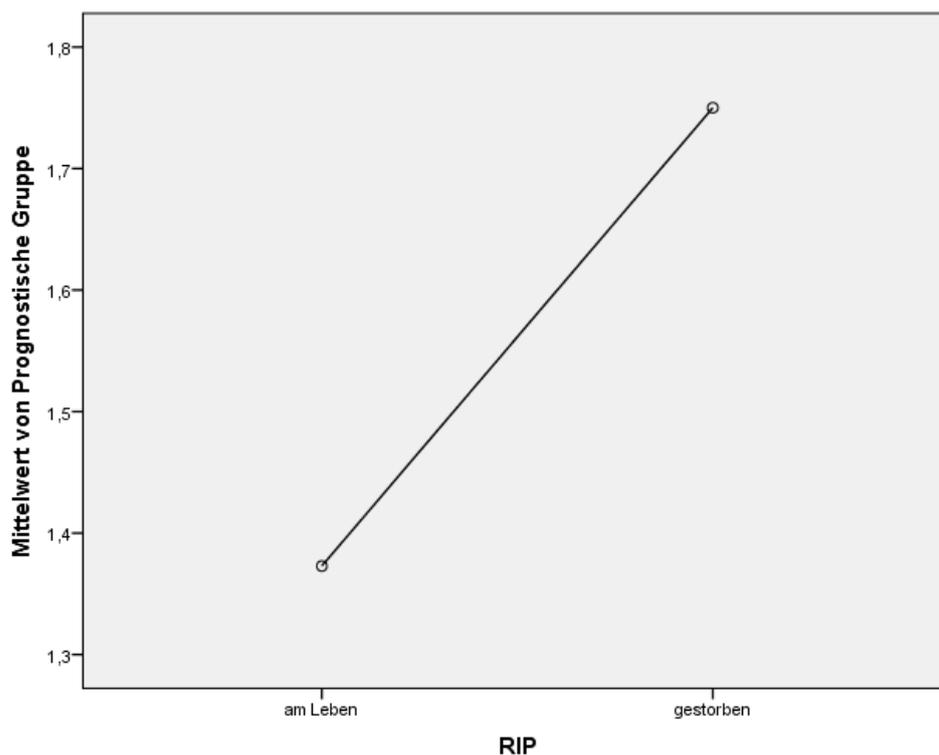
Abbildung 20: Beziehung zwischen Mittelwert von Dosis gesamte Prostata (Gy) und RIP

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Mini-mum	Maxi-mum
					Untergrenze	Obergrenze		
am Leben	118	1,373	,6378	,0587	1,257	1,489	1,0	3,0
gestorben	12	1,750	,8660	,2500	1,200	2,300	1,0	3,0
Gesamtsumme	130	1,408	,6670	,0585	1,292	1,523	1,0	3,0

Tabelle 31: Deskriptive Statistik Überleben bezogen auf die prognostische Gruppe

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen Gruppen	1,549	1	1,549	3,551	,062
Innerhalb der Gruppen	55,843	128	,436		
Gesamtsumme	57,392	129			

**Tabelle 32: ANOVA prognostische Gruppe**



**Abbildung 21: Beziehung zwischen der prognostischen Gruppe und RIP**

Es konnte nicht untersucht werden, ob Patienten, welche zusätzlich eine Hormon- / Chemo- / Homöopathische Therapie oder Operation erhielten, ein anders Outcome oder mehr / weniger Nebenwirkungen hatten, als Primärtherapiepatienten, da die Anzahl an Patienten zu gering war.

Patienten mit einer zusätzlichen Therapieform erhielten im Durchschnitt eine Dosis von 3,94 Gy, verteilt auf die gesamte Prostata (Hormontherapie 3,83Gy; Chemotherapie 3,52Gy; Homöopathie 5,18Gy; Operation 3,22Gy). Im Vergleich dazu, lag die mittlere Bestrahlungsdosis der Prostata bei Patienten ohne zusätzliche Therapie bei 3,97Gy.

Von den Patienten mit einer zusätzlichen Therapie starb niemand bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums. Aus dem Gesamtkollektiv starben 16 Patienten, 130 Personen minus 26 mit zusätzlicher Therapie.

#### 4. Diskussion

In meiner Doktorarbeit präsentiere ich die weltweit ersten klinischen Langzeitdaten der fokalen Dosisescalation in der Brachytherapie basierend auf der biologischen Bestrahlungsplanung. Zu beachten ist, dass dies eine nicht randomisierte, unizentrische Studie ist. Jedoch bleibt die Tatsache bestehen, dass in anderen Publikationen zum gegenwärtigen Zeitpunkt Langzeitdaten zum Beweis der Wirksamkeit dieser Methode gefordert werden und ich diese hier vorstelle.

Die fokale Dosisescalation ist aktuell das Thema vieler Untersuchungen und Spekulationen. Gegenwärtig werden die Kenntnisse über die Dosis-Wirkungsbeziehung vertieft und man ist bestrebt mit möglichst hohen Dosen das Zielvolumen zu bestrahlen, ohne die benachbarten Strukturen einer toxischen Strahlenbelastung auszusetzen. Demnach sollte das Zielvolumen möglichst klein gehalten werden. Besonders die Kombination von EBRT und HDR-Brachytherapie führte zu guten Ergebnissen. Dies liegt an dem Abstands-Quadrat Gesetz, welches bei der HDR-Therapie zur Geltung kommt. Es ermöglicht mit hohen Dosen bestrahlen zu können, während das umliegende Gewebe geschont wird, während durch die perkutane Bestrahlung die Abdeckung von eventuellem, nicht sichtbarem organüberschreitendem Tumorwachstum gewährleistet. (Kovacs et al., 2007; Pieters et al., 2008)

Zaorsky et al. fassten zusammen, dass weltweit durchschnittlich mit Fraktionen von 1,8-2Gy perkutan bis zu einer finalen Dosis von 36-54Gy bestrahlt wird. Bei der HDR-Brachytherapie wird im Durchschnitt mit 12-30Gy in 1-4 Sitzungen behandelt. Beide Bestrahlungsformen richten sich typischerweise auf die gesamte Prostata. (Zaorsky et al., 2014)

In Lübeck werden die Patienten sechs Wochen lang jeden Wochentag mit 2Gy bestrahlt, plus zwei HDR-Sitzungen mit jeweils einer weiteren Strahlendosis von 15Gy. Diese 15Gy werden jedoch fokussiert, sodass die gesamte Prostata mit 6-8Gy und der Tumorfokus mit 15-30Gy pro Fraktion bestrahlt werden. EBRT + HDR-Boost ergeben so eine fokale nominelle Strahlendosis von >110 Gy.

Man konnte nicht nachweisen, dass die Bestrahlungsschemata selber Einfluss auf die Therapieergebnisse haben. Jedoch sehr wohl, dass höhere Bestrahlungsdosen bessere Ergebnisse liefern. (Zaorsky et al., 2014)

2,5 Jahre nach 3D perkutaner Bestrahlung mit 81Gy wurde bei nur 7% (1 / 15) der Patienten ein Tumorrezidiv in der Biopsie gefunden, im Gegensatz zu 48% (12 / 25) nach einer Bestrahlung mit 75,6Gy, 45% (19 / 42) nach 70,2Gy und 57% (13 / 23) nach 64,8Gy. (Zelefsky et al., 1998)

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass besonders Patienten in einer höheren Risikogruppe von der Bestrahlung mit Dosen von über 70Gy profitieren. (Galalae et al., 2006) So veröffentlichten Kupelian et al., dass das PSA relapse free survival (PRFS) in allen Risikogruppen länger war, wenn mit höheren als üblichen Dosen bestrahlt wurde. (Kupelian et al., 2005)

Ein Jahr später veröffentlichten Kupelian et al., dass eine höhere Bestrahlungsdosis, unabhängig von dem PSA Level vor Therapie, dem Gleason score und dem T-Stadium, eindeutig mit einer verlängerten PRFS assoziiert war und empfahl eine höhere Strahlendosis für jede prognostische Gruppe. (Kupelian et al., 2005)

Auch Zelefsky et al. beschrieben, dass Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko bei 3D konformer perkutaner Bestrahlung von höheren Bestrahlungsdosen profitierten. Sie stellten fest, dass die Bestrahlungsdosis die einflussreichste Variable bezüglich des PRFS in jeder prognostischen Gruppe sei. Eine Dosisescalation von 64,9-70,2Gy auf 75,6-86,4Gy führte zu einem relativen Anstieg des PRFS von 77% auf 90%. Bei der mittleren Risikogruppe betrug die Steigerung 20% - von 50% auf 70% und die Patienten mit einem hohen Risikoprofil konnten ihre PRFS von 21% auf 47% steigern. (Zelefsky et al., 2001)

Die Mittelwerte der Strahlendosen einer HDR-Sitzung für die prognostischen Gruppen 1; 2; 3 lagen in Lübeck bei 3,88Gy; 3,96Gy und 4,01Gy. Höhere prognostische Gruppen wurden also nicht mit höheren Dosen bestrahlt als andere Gruppen, da davon ausgegangen wurde, dass alle Patienten von einer erhöhten Dosis profitieren.

Zelefsky et al. zeigten, dass nur 7% der Patienten, welche mit 81Gy bestrahlt wurden nach 2,5 Jahren ein Tumorrezidiv in der Biopsie aufwiesen, im Gegensatz zu 48% mit 75,6Gy, 45% mit 70,2Gy und 57% mit 64,8Gy. (Zelefsky et al., 1998)

Eine Eskalation der Therapie alleine durch die EBRT ist allerdings, auf Grund der gehäuft auftretenden Nebenwirkungen nicht zu empfehlen. (Zagars et al., 1999; Pollack et al., 2002; Galalae et al., 2006)

Smit et al. z.B. hatten ein Patientenkollektiv von 154 Patienten, welches sie in zwei Gruppen aufteilten. Die erste Gruppe wurde perkutan mit <70Gy bestrahlt und die zweite mit >70Gy. Nach zwei Jahren hatten in der ersten Gruppe 22% unter einer Prok-titis zu leiden gehabt, während es in der zweiten Gruppe 60% waren. (Smit et al., 1992)

Im Gegensatz dazu haben Peeters et al. in ihrer randomisierten Phase III Studie keinen Zusammenhang zwischen gesteigerter Dosis und vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen feststellen können. Eine Gruppe wurde mit 68Gy und die andere Gruppe mit 78Gy bestrahlt. In der ersten Gruppe traten bei 20% der Patienten Grad 2 Nebenwirkungen auf, in der zweiten Gruppe bei 26% der Patienten. Grad 3 Nebenwirkungen traten bei 3 bzw. 4% der Patienten auf. (Peeters et al., 2006)

Die Mehrheit der Autoren ist sich allerdings einig, dass höhere Dosen zu mehr Nebenwirkungen führen. Dies haben auch Kuban et al. bestätigt. Erneut wurden zwei Gruppen gebildet, die eine Gruppe wurde mit 70Gy und die andere mit 78Gy behandelt. Bei der Gruppe mit der höheren Dosis zeigte sich eine um zweimal höhere Rate an rektalen Nebenwirkungen Grad 2 und 3 nach fünf Jahren, 26% anstelle von 12% bei einer Bestrahlung mit 70Gy. Die Nebenwirkungen waren allerdings nicht nur abhängig von der Bestrahlungsdosis, sondern zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Strahlung, welche die Rektumwand erhielt. Wurden bei 70Gy mehr als 26% der Rektumwand bestrahlt, traten bis zu 51% an rektalen Nebenwirkungen auf. Wurden bei 70Gy nur 13% der Rektumwand bestrahlt traten nur 13% an rektalen Nebenwirkungen auf. (Kuban et al., 2003)

Dies legt nahe, dass jedes Gewebe eine gewisse Strahlendosis toleriert, es bei Überschreiten dieser Grenze jedoch zu Gewebeschäden kommt.

Die HDR-Therapie an sich ist ein adäquates Mittel, um den Tumor zu bekämpfen, mit hohen Dosen zu bestrahlen und dabei ein akzeptables Maß an Nebenwirkungen zu produzieren, da sie angrenzende Gewebe schont. Der Bestrahlungsplan in Lübeck wird diesen Anforderungen im besonderen Maße gerecht. Durch die biologische Verteilung der Nadeln ist es möglich die umliegenden Gewebe, wie die Urethra und das Rektum, zu schonen und den Tumorfokus mit sogar höher als üblichen Dosen zu bestrahlen. Der Mittelwert für D90 betrug pro HDR-Sitzung so nur 6,58Gy. Dies resultiert daraus, dass die Prostata in Zonen unterteilt wurde, und die Zonen, in welchen kein Tumor detektiert werden konnte, nur mit geringen Dosen bestrahlt wurde. Der Tumor selber wurde jedoch

mit einem Boost von bis zu 30Gy pro Fraktion bestrahlt. So lag auch der Anteil der Prostata, der 100% der verschriebenen Dosis erhält (V100), bei lediglich 30,36%, da die Strahlung fokussiert wurde. Dies spiegelt sich in V150 und V200 wieder. Der Anteil der Prostata, der mit 150% und 200% der verschriebenen Dosis bestrahlt wurde, lag bei 9,96% und 3,16%. Hier wurden die kritischen Gebiete mit sehr hohen Dosen bestrahlt.

Allgemein empfohlene Toleranzdosen für Risikoorgane existieren nicht. Auch die Messung verläuft an verschiedenen Instituten unterschiedlich, teilweise über Referenzpunkte, teilweise über den höchsten gemessenen Wert im Organ und teilweise über ein Dosis-Volumen-Histogramm. In dieser Arbeit werden D2 und D0,1 verwendet, welche 2004 von der GEC-ESTRO empfohlen wurden. (Kovacs et al., 2005)

D0,1 der Urethra betrug in Lübeck im Durchschnitt 10,06Gy, D2 9,34Gy pro HDR-Sitzung, D0,1 des Rektums 10,56Gy und D2 8,32Gy. Dies lag zwar leicht über den gewünschten Grenzwerten der Strahlendosis von 10Gy für die Urethra und 8Gy für das Rektum, allerdings kann man davon ausgehen, dass die Dosen mit denen das Rektum bestrahlt wurde, niedriger sind als in den Dosis Volumen Histogrammen angegeben, da die TRUS-Sonde während der Bestrahlung zurückgezogen wird, um durch den größeren Nadel-Rektum Abstand das Rektum zusätzlich zu schonen. (Kovacs et al., 2007)

Es sollte erwogen werden die Bestrahlungskontrolle zukünftig mit den Werten der in vivo Messung durchzuführen. Dies würde auch eventuelle Fehler durch Patientenbewegung nach der Implantation aufdecken und könnte zusätzlich Warnung geben, falls es zu extrem hohen Bestrahlungsdosen durch z.B. einen technischen Fehler käme und würde so die Qualitätssicherung in der Strahlentherapie vorantreiben. (Suchowerska et al., 2011) Für die weitere Diskussion bleiben wir jedoch bei den im Dosis-Volumen-Histogramm gemessenen Dosen.

Trotz der Dosisescalation war es möglich eine Akzeleration der Nebenwirkungen zu verhindern. So traten bei 74 von 130 Patienten (56,9%) überhaupt keine Nebenwirkungen der Urethra oder Harnblase auf. Zu 20% der Patienten liegen keine Angaben vor, bei 13% kam es zu urogenitalen Nebenwirkungen Grad 1 und bei 8% zu Nebenwirkungen Grad 2. Lediglich 1,5% der Patienten hatten unter Nebenwirkungen des dritten Grades zu leiden. Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen wurden jedoch nicht mit signifikant höheren mittleren Strahlendosen D2 der Urethra bestrahlt. Die Patienten mit Grad 1 Nebenwirkungen wurden mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,352Gy in jeder

HDR-Sitzung, Patienten mit Grad 2 Nebenwirkungen mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,592Gy und Patienten mit Grad 3 Nebenwirkungen mit einer mittleren maximalen Strahlendosis von 9,848Gy bestrahlt. Der p-Wert betrug 0,414. In dieser Arbeit waren die Nebenwirkungen also nicht mit der Strahlendosis assoziiert.

Bezüglich des Darmtraktes kam es überhaupt nur zu Nebenwirkungen des ersten und zweiten Grades und 63,8% der Patienten hatten keine rektalen Nebenwirkungen. Zu 20% der Patienten liegen erneut keine Angaben vor. 14,6% der Patienten hatten rektale Nebenwirkungen Grad 1 und 1,5% hatten Nebenwirkungen Grad 2. Patienten die Nebenwirkungen ersten Grades hatten, wurden mit 8,295 Gy bestrahlt, Patienten mit Nebenwirkungen zweiten Grades mit 8,76Gy. Sodass kein Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt werden kann.

Studie	n	Totale BT-Dosis (Gy)	Dosis / Fraktion (Gy)	Totale EBRT Dosis (Gy)	Mediane Nachbeobachtungszeit (Jahre)	Späte NW nach RTOG Grad 3-4 GU	Späte NW nach RTOG Grad 3-4 GI
Demanes et al. 2005	209	23	6	36	7,3	77	0
Duchesne et al. 2007	108	16-20	4-5	46	6,5	4,5	22,8
Kälkner et al. 2007	154	20	10	50	6,1	5	1
Martinez et al. 2003	58	18	6	46	4,8	12	1
Martinez et al. 2010	149	19	8-12	46	4,8	2	1

**Tabelle 33: Grad 3-4 späte NW nach EBRT + HDR-Boost (Zaorsky et al., 2014)**

Zu vergleichen sind diese Nebenwirkungsraten mit den Daten aus dem Review von Zarosky et al., die ebenfalls die perkutane Bestrahlung plus HDR-Boost untersuchten. Allgemein fassten Zaorsky et al. zusammen, dass bei 56% (38-73%) der Patienten keine spä-

ten intestinalen Nebenwirkungen laut RTOG auftraten, 73% (55-89%) der Patienten hatten keine urethralen Nebenwirkungen. Grad 2 Nebenwirkungen betreffend den Gastrointestinaltrakt hatten 7% (2-12%) der Patienten. Den Urogenitaltrakt betreffend litten 11% (5-17%) unter späten Grad 2 Nebenwirkungen. Sie fanden außerdem bei unter 6% Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen. (Zaorsky et al., 2014)

Im Gegensatz zu EBRT + HDR-Boost berichten Zaorsky et al. von Nebenwirkungen Grad 3-4 bei EBRT + LDR von 13 und 3% im Bereich des Gastrointestinaltraktes und 3 und 0% im Bereich des Urogenitaltraktes. (Zaorsky et al., 2014)

Im Vergleich zu den anderen Studien kam es trotz einer höheren Strahlendosis und einer fokalen nominellen Dosisescalation bis 30Gy per Fraktion also nicht zu vermehrten oder schwereren Nebenwirkungen in Lübeck. Dies ist sehr wahrscheinlich zurückzuführen auf die biologische Verteilung der Nadeln, welche es ermöglichte den Tumor fokussiert mit sehr hohen Dosen zu bestrahlen, die restliche Prostata und die OR jedoch schonend zu behandeln.

Dass die lokale Dosisescalation nicht unbedingt zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen muss, veröffentlichten auch Hoskin et al. 2012. Sie stellten die bisher einzige randomisierte Phase III Studie mit dem Vergleich EBRT / EBRT + HDR-Boost mit einem Nachbeobachtungszeitraum von ca. sieben Jahren vor. Die nur perkutan bestrahlte Gruppe erhielt eine hypofraktionierte Strahlendosis von insgesamt 55Gy. Der Bestrahlungsplan für die zweite Gruppe lautete wie folgt: 13 Fraktionen a 2,75Gy EBRT plus 2 x 8,5Gy HDR-Boost.

Zunächst einmal zeigte sich ein um 31% verringertes Risiko eines Rezidivs für Patienten im EBRT + HDR-Boost Arm, das Überleben und das Auftreten von Nebenwirkungen waren ähnlich.

Das Gesamtüberleben der Patienten war in den zwei Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Es wurden Überlebensraten von 88% und 81% nach fünf und sieben Jahren im EBRT HDR-Boost Arm und 9% und 88% im EBRT Arm erreicht. Von den 45 verstorbenen Patienten, starben 26 in der EBRT + HDR-Boost Gruppe und 19 in der perkutan bestrahlten Gruppe. Nur 14 Patienten starben an den Prostatametastasen und neun an einem zweiten Primarius. (Hoskin et al., 2012)

Leider waren die mir vorliegenden Daten bezüglich des Versterbens der Patienten nicht aufgeschlüsselt nach der Todesursache. So konnte ich keine wirkliche Evaluation, bezogen auf den Einfluss der Therapie auf das Überleben vornehmen.

Während des Nachbeobachtungszeitraums von 51,8 Monaten starben 9,23% der Patienten. Es wurden also ähnliche Überlebensraten wie in der randomisierten Studie von Hoskin et al. erzielt. Die mittlere Strahlendosis der Prostata oder die Zugehörigkeit zu einer prognostischen Gruppe haben keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Bezüglich der chronischen Nebenwirkungen stellte sich heraus, dass die zwei Studiengruppen bei Hoskin et al. vergleichbare Ergebnisse lieferten. Die Gruppe, welche alleine mit perkutaner Bestrahlung behandelt wurde, hatte nach fünf und nach sieben Jahren in 26% und 30% der Fälle schwere urogenitale Symptome. Die Gruppe, welche mit perkutaner Bestrahlung plus HDR-Boost behandelt wurde hatte nach demselben Zeitraum in 26% und 31% schwere urogenitale Nebenwirkungen. Die Inzidenz von schweren rektalen Nebenwirkungen war nach 5 und 7 Jahren gleich mit 7% und 6%.

Hoskin et al. erfassten ebenfalls vorübergehende schwere Nebenwirkungen. Während der Nachbeobachtungszeit lag die höchste Prävalenz an schweren urogenitalen Nebenwirkungen bei 14% bei Patienten mit EBRT + HDR-Boost und bei 10% bei Patienten mit EBRT alleine. Die niedrigste gemessene Prävalenz war entsprechend 4% und 0%.

Rechnet man Nebenwirkungen ab Grad 3 und 4 zu den schweren Nebenwirkungen, dann traten in Lübeck überhaupt nur am Urogenitaltrakt schwere Nebenwirkungen auf, und zwar bei 1,54% der Patienten (2 / 130). Am Rektum traten nur Nebenwirkungen bis Grad 2 auf. Diese sehr gute Nebenwirkungsrate wurde trotz einer höheren Strahlendosis von 5x2Gy bis zu einer perkutanen Strahlendosis von 50Gy plus 2x15Gy HDR-Boost erreicht. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt dies an der biologischen Bestrahlungsplanung.

In dieser Arbeit zeigte sich, dass die Strahlendosis nicht signifikant mit dem Auftreten von urethralen oder rektalen Nebenwirkungen korreliert. Tut dies dann vielleicht die prognostische Gruppe des Patienten? In der prognostisch besten Gruppe gab es insgesamt 90 Patienten. 49 (54,4%) hatten keine Nebenwirkungen, 26 (28,8%) hatten unter Nebenwirkungen, egal welcher Art und Schwere, zu leiden und zu 15 Patienten (16,6%) liegen keine Angaben vor.

In Gruppe 2 gab es insgesamt 27 Patienten, knapp die Hälfte (48,1%) musste keine Nebenwirkungen hinnehmen, 28,6% litten jedoch leider unter den Nebenwirkungen der Therapie. Zu 22% liegen keine Angaben vor.

Gruppe 3 bestand aus 13 Patienten und der Anteil an Patienten ohne Angaben, ohne Nebenwirkungen und mit Nebenwirkungen war annähernd gleich: 38,46% (5 von 13), 30,8% (4 von 13) und 30,8% (4 von 13).

Insgesamt ergab sich für die Korrelation der prognostischen Gruppe mit den Nebenwirkungen ein p-Wert von 0,393, sodass gefolgert werden kann, dass die prognostische Gruppe nicht das Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt bestimmt.

In meinen Analysen ist keiner der untersuchten Faktoren direkt verantwortlich für die Entstehung von Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes. Die Zugehörigkeit zur dritten prognostischen Gruppe, das Alter, D2 der Urethra und die Zugehörigkeit zur zweiten prognostischen Gruppe beeinflusst wohl die Entstehung von Nebenwirkungen, jedoch ist dieser Effekt nicht statistisch signifikant.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Pathogenese der Nebenwirkungen des Darmtraktes. Erneut wurden Alter, prognostische Gruppe und D2 des Rektums untersucht. Nur die Zugehörigkeit zur dritten prognostischen Gruppe hatte hier einen signifikanten p-Wert von 0,051.

Mesko et al. stellten in ihrer Veröffentlichung von 2015 fest, dass mit der HDR-Therapie eine inhomogene Dosisverteilung erreicht wird und forderten weiterführende Studien um den Effekt der Dosisinhomogenität festzustellen. Dies ist besonders unter dem Aspekt wichtig, dass die Hypofraktionierung, welche mit der HDR-Therapie erreicht wird, nicht mehr nur dieser Behandlungsform vorbehalten ist. Denn dies ist nun ebenfalls mit der stereotaktischen Bestrahlung möglich. Die stereotaktische Bestrahlung hat den Vorteil nicht invasiv zu sein, es kommt allerdings zu einer homogenen Dosisverteilung. Bei zwei möglichen Behandlungskonzepten, die sich beide der Hypofraktionierung bedienen, ist es demzufolge wichtig zu eruieren, ob die Invasivität der HDR-Therapie durch den Nutzen der Dosisinhomogenität aufgewogen wird. (Mesko et al., 2015)

In Lübeck wurden im Mittel 10,83 Nadeln, eine auf 2,56cm<sup>3</sup>, in einer hufeisenförmigen Verteilung in die Prostata eingebracht, sodass die gesamte Prostata (CTV1), abhängig von ihrem Volumen im Mittel mit 3,91Gy bestrahlt wurde. Die Nadeln wurden in der peripheren Zone der Prostata eingesetzt, der ventrale Teil der Prostata über der Urethra wurde

ausgespart. Durch die inhomogene Verteilung der Nadeln wurden ca. 20-40% des CTV1 mit mindestens dem Doppelten der verschriebenen Dosis bestrahlt und hot spots mit einem Boost-in-Boost von bis zu 30Gy / Fraktion bestrahlt. Die besondere Verteilung der Nadeln hat in diesem Fall also sogar mehrere Vorteile. Zunächst werden die biologischen Eigenschaften mit einem niedrigen  $\alpha / \beta$  Verhältnis des Prostatakarzinoms ausgenutzt, zweitens ermöglicht die inhomogene Verteilung eine tumorkontrollierende fokale Dosisaufsättigung, ohne die Dosisrestriktionen der angrenzenden Organe zu überschreiten.

Charra-Brunaud et al. empfahlen in ihrer Arbeit eine Nadelanzahl von 15-20 Nadeln. Sie erstellten für 24 Patienten Bestrahlungspläne mit 9, 12, 15, 18 und 21 Kathetern, mit dem Ziel, dass 95% des Zielvolumens mit 100% der Planungsdosis abgedeckt waren. Es stellte sich heraus, dass sich die Gruppe mit den 9 Kathetern signifikant von den anderen Gruppen absetzte, da dort das Volumen der Prostata zunahm, welches 150% der Isodosis erhielt. Die anderen Gruppen zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede bei der Entstehung von hot spots. (Charra-Brunaud et al., 2003) Da wir in Lübeck jedoch darauf hin arbeiten hot spots zu erzeugen, empfehlen wir die Verwendung von 9-12 Nadeln, abhängig vom Prostatavolumen.

Anders als in den Arbeiten von Mesko et al. und Charra-Brunaud et al. wird in Lübeck mit einer geplanten inhomogenen Strahlendosisverteilung gearbeitet. Durch die HDR- Therapie wird erstens die Hypofraktionierung gewährleistet und zweitens basiert das Lübecker Schema auf der Beobachtung, dass ein fokaler Boost auf das dominante Tumorbett die Wahrscheinlichkeit erhöht das Karzinom zu kontrollieren, da dort die meisten Rezidive entstehen, wie es z.B. auch Mason et al. veröffentlichten. (Mason et al., 2013)

Mason et al. verglichen einen durchgeführten Bestrahlungsplan von 15 Patienten, deren Prostata und Samenblasen mit 15Gy mit der HDR-Bestrahlung und 37,5Gy in 15 Fraktionen mit der ERBT bestrahlt wurden, mit einem zweiten retrospektivem Bestrahlungsplan, welcher einen fokalen Boost auf den eigentliche Tumor beinhaltet.

Von den 15 Patienten erhielten 12 eine neoadjuvante Hormontherapie.

Für alle Bestrahlungspläne galt eine Dosisrestriktion für das Rektum von  $D_2 < 11,8\text{Gy}$  und  $D_{10} < 17,5\text{Gy}$  für die Urethra, also deutlich höhere Werte als unsere Dosisrestriktionen mit  $D_2 < 10\text{Gy}$  für das Rektum und  $D_2 < 8\text{Gy}$  für die Urethra. Es war den Autoren möglich eine Dosisescalation mit dem fokalen Boost zu erreichen ohne die Restriktionen von

angrenzenden Organen zu verletzen. D90 stieg von 17,6Gy auf 20,9Gy und V150 von 27,3% auf 75,9%. (Mason et al., 2013)

Die Lübecker Werte für D90 und V150 lagen mit 6,58Gy und 9,96% zwar unter den Dosen der Gruppe, jedoch hatten wir auch strengere Dosisrestriktionen für Urethra und Rektum. Wir erreichten mit unserer Bestrahlungsplanung außerdem eine exzellente Nebenwirkungsrate und Tumorkontrolle.

In dem Bestreben benachbarte Strukturen zu schonen, den Tumor jedoch mit therapeutischen Dosen zu bestrahlen, ähnelt das Therapieschema in Lübeck der fokalen Therapie durch z.B. Cryoablation.

Valerio et al. beschreiben die fokale Therapie wie folgt: "This tissue-preserving strategy has at its core the reduction of treatment-related toxicity by minimizing damage caused to the prostate and adjacent structures while attempting to retain the benefits of treating cancer." (Valerio et al., 2014)

Die Therapie in Lübeck lässt sich insofern mit der fokalen Therapie vergleichen, als sie ein Mittel zwischen ihr und einer typischen Therapie des Prostatakarzinoms ist - EBRT plus HDR-Boost. Die fokale Therapie konzentriert sich auf eine Index-Läsion, den größten Tumorsiedler mit dem höchsten Gleason Grad. In Lübeck konzentriert man sich auf die periphere Zone mit dem Maximum an Tumormasse. Im Gegensatz zur fokalen Therapie kann man mit dem Schema aus Lübeck über die niedrigmalignen unilokulären Tumoren hinaus auch weiter fortgeschrittene und multilokuläre Tumoren behandeln, da in Lübeck zwar der Schwerpunkt auf der peripheren Zone liegt, die restliche Prostata und notfalls auch anliegende Strukturen trotzdem mit bestrahlt werden.

Valerio et al. haben nach Durchsicht von 30 Studien jedoch einige gefunden, die hervorheben, dass die Index Läsion entscheidend den Tumorprogress beeinflusst. Durch die Therapie einzig der Majorläsion lässt sich das Tumorwachstum eindämmen, sodass die fokale Therapie wahrscheinlich auch für nicht fortgeschrittene multilokuläre Tumoren valide wäre. Dieses Vorgehen ist jedoch noch experimentell. (Valerio et al., 2014)

Den experimentellen Charakter bestätigen auch Ahmed et al. in ihrer prospektiven Studie. Allerdings sind auch sie der Ansicht, dass nach weiteren Studien bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen und dem Überleben die fokale Therapie sowohl bei uni- als auch bei multilokulären Prostatatumoren eine adäquate Therapie darstellt. (Ahmed et al., 2012)

Valerio et al. haben 30 Studien in das Review eingeschlossen, mit insgesamt 1109 (56%) Patienten in der ersten Risikogruppe, 704 Patienten (36%) in der zweiten Risikogruppe und 164 Patienten (8%) in der dritten Risikogruppe. Es stellte sich heraus, dass die fokale Therapie nicht mehr nur Patienten mit einem sehr niedrigen Risikoprofil, also als Alternative zur active surveillance, angeboten wird. In letzter Zeit werden auch immer mehr Patienten mit einem mittleren und hohen Risikoprofil einer fokalen Therapie zugeführt. Behandelt wurde mit Cryotherapie, HIFU, photodynamischer Therapie, photothermischer Therapie, Radiofrequenzablation und Brachytherapie. Der mediane Nachverfolgungszeitraum betrug 0-10,6 Jahre.

In Lübeck wurden 90 Patienten (69,23%) einem niedrigen Risikoprofil, 27 (20,77%) einem mittleren und 13 (10%) einem hohem Risikoprofil zugeordnet.

Das PSA Level der Männer im Review von Valerio et al. betrug 3,76-24ng / ml (0.01–82.2ng / ml) und sie waren im Mittel 56,5 bis 73 Jahre (47-80 Jahre) alt. Der Gleason Wert wurde nur in 20 Studien erhoben. 1503 Männer hatten einen Gleason score von höchstens 6, 521 von 7 und 82 Männer hatten einen Gleason score von über 8.

Diese Werte sind zu vergleichen mit den Werten, welche die Patienten in Lübeck hatten: Der PSA score war im Mittel 18,69 ng / ml (0,75-140 ng / ml), das Alter lag im Mittel bei 68,65 Jahren (48-81 Jahre) und der Gleason score war im Mittel mit 6,78 knapp unter 7 (3-9). Die Werte der zwei Kohorten sind also annähernd vergleichbar.

Valerio et al. berichten von einer Kontinenzrate von 95-100% und einem Behandlungserfolg bezüglich der Tumorkontrolle. Bei 83-100% der Patienten lag kein klinisch signifikanter Tumor mehr vor.

In Lübeck erreichten 57% der Patienten eine Tumorkontrolle ohne jedwede Nebenwirkungen des Harntraktes. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unsere Bestrahlung invasiver ist, und das Ziel nicht die Abwesenheit von klinisch nicht signifikanten Tumoren ist, sondern die Heilung vom Prostatakarzinom. Hinzukommt, dass weitere 13% der Patienten nur an sehr geringen, nicht behandlungsbedürftigen, vorübergehenden Nebenwirkungen der Therapie zu leiden hatten.

Bezüglich der rektalen Nebenwirkungen führen Valerio et al. leider keine Informationen auf. Dort wurde in Lübeck eine nebenwirkungsfreie Rate von knapp 64% erreicht, mit weiteren 15% welche nur flüchtige Symptome zeigten.

Valerio et al. schlussfolgerten, dass die fokale Therapie gute Ergebnisse bezüglich des Outcomes und der Nebenwirkungen liefert und es erlaubt den Prostatatumor zu behandeln ohne ihn über zu therapieren. Allerdings ist zu beachten, dass es zu diesem Thema bisher nur Daten nach einem kurzen bis mittleren Überwachungszeitraum gibt.

In diese Doktorarbeit wurden die Primärtherapiepatienten und die Rezidivpatienten nicht direkt verglichen, da die Kohorte der Rezidivpatienten zu klein war. Es wäre jedoch interessant in einer weiteren Studie die Performance von Rezidivpatienten mit denen von Ersterkrankten zu vergleichen, um zu ermitteln wie sich ihr Ansprechen auf die Therapie unterscheidet.

Weiterhin wäre es interessant den Einfluss der Hormontherapie auf die Lebensqualität und Überleben der Patienten zu untersuchen. Dies war in dieser Arbeit nicht möglich, da die vorliegenden Daten unvollständig bezüglich der Art und Dauer der Androgendeprivation waren.

Theoretisch könnte eine Hormontherapie zu einer Verkleinerung des Tumors und damit zu einer Verkleinerung des CTVs und Schonung der anliegenden Organe führen.

Galalae et al. legten jedoch gegenteilige Daten zu diesem Thema vor. Sie konnten keine verbesserte Tumorkontrolle bei HDR-Patienten mit Hormontherapie feststellen. (Galalae et al., 2004)

Im Gegensatz dazu empfahl Juanita Crook in ihrem Review nach Durchsicht mehrerer Phase 3 randomisierten Studien jedoch den Einsatz einer dreifach Therapie von EBRT+ HDR-Boost + Androgendeprivation besonders für Patienten in mittleren und hohen Risikogruppen. (Crook, 2015) Dies wird ebenfalls von D'Amico et al bestätigt, welche bei Patienten mit mittleren und hohen Risikogruppen eine bessere Tumorkontrolle fanden. Für Patienten in einer niedrigen Risikogruppe zeigte sich jedoch kein Vorteil. (D'Amico et al., 2000)

Weiterhin unklar sind der Zeitpunkt und die Dauer der Hormontherapie. Die Radiation Therapy Oncology Group führte zwei randomisierte Studien zu diesem Thema durch. In der ersten Studie gaben sie einen LHRH-Agonist zur adjuvanten Langzeittherapie, in der zweiten Studie gaben sie wiederum einen LHRH-Agonisten, diesmal als neoadjuvante Kurzzeittherapie, sowie Flutamid über 2 Monate vor und nach Bestrahlung. In beiden Studien konnte eine verbesserte PRFS für die dual behandelten Patienten festgestellt werden. (Horwitz et al., 2001)

Allerdings sind in diesen Studien die applizierten Dosen niedriger als 94Gy, während in Lübeck diese Grenze überschritten wird.

Merrick et al. haben eine Studie durchgeführt, in welcher sie 204 Hochrisikopatienten mit HBRT + Brachytherapie behandelt haben. Von den 204 Patienten waren 85 Hormonnaiv, 40 erhielten eine Hormontherapie von 6 Monaten und 79 erhielten eine Hormontherapie von über 6 Monaten.

Es zeigte sich, dass die Hormontherapie zwar die PRFS verlängerte, das generelle und krankheitsbezogene Überleben zwischen den hormonnaiven und mit Hormontherapie behandelten Patienten nicht signifikant variierte. (Merrick et al., 2007)

Weiterhin ist zu beachten, dass die Hormontherapie eine sehr toxische (Johnson und Buyyounouski, 2012) und für das Gesundheitswesen teure Methode ist und deshalb Fällen vorbehalten sein sollte, bei denen eine systemische Ausbreitung des Karzinoms zu befürchten ist.

Betrachtet man die Phase vor der Therapie, so stellt man fest, dass die Detektierung und das Staging von Prostatakarzinomen vor allem auf zwei Gebieten vorangetrieben werden: erstens bei der Optimierung der Biopsien durch mehr und genauere Stenzen und zweitens durch bessere bildliche Darstellungsmethoden. Mittlerweile ist es Standard 8-14 Stenzen zu entnehmen, geleitet durch den TRUS. Allerdings lassen sich mit dem TRUS die anterioren und apikalen Teile der Prostata schlecht darstellen. Außerdem kann der TRUS nicht immer sicher zwischen malignen und benignen Läsionen unterscheiden. Zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität des TRUS kann man zusätzliche Funktionen wie den Farbdoppler oder die Elastographie hinzunehmen. (Trabulsi et al., 2010; Wu et al., 2014)

In Lübeck werden nach Bestimmung des PSA-Wertes nach Schema ca. 12 Biopsien pro Patient entnommen, geleitet durch Grayscale und Farbdopplerultraschall.

In den USA gibt es mittlerweile auch Versuche die Stenzen mittels eines Roboters, der auf die Daten des MRTS zurückgreift, zu entnehmen. Dieses Vorgehen ist allerdings noch experimentell und bedarf der technischen Weiterentwicklung und Evaluation, während die Biopsieführung durch den TRUS schon sehr erprobt ist und viele klinische Daten vorliegen. (Wu et al., 2014)

Zum Staging werden in Lübeck die positiven Biopsien, der PSA-Wert und die Befunde aus Gray-scale und Farbdoppler zusammengeführt. Der TRUS gilt in der Literatur als Gold-

standard. (Trabulsi et al., 2010) In der eigentlichen Bestrahlungsplanung und Therapieüberwachung kommt in Lübeck der Gray-scale, Farbdoppler und 3D-Ultraschall zu Einsatz.

Wu et al. fanden jedoch bezüglich des Stagings einige Hinweise, dass das MRT dem transrektalen Ultraschall vorzuziehen ist. Unter anderem stellten sie fest, dass das MRT eher zu reellen Gleason Werten und Risikoeinschätzungen führt als der TRUS. Sie berichteten außerdem von Fällen, in denen das MRT in 52% der Patienten mit steigenden PSA-Werten ein Prostatakarzinom diagnostizieren konnte, welches durch das TRUS zuvor nicht gezeigt wurde. (Wu et al., 2014)

Im Vergleich zum TRUS ist das MRT jedoch deutlich teurer und braucht zur Bilderstellung sehr lange Zeit, weshalb es nicht für die Nadelpositionierung und in-vivo Messung zu gebrauchen ist. Der TRUS wiederum wird seit Beginn der 80er Jahre zur Einbringung der Applikatornadeln genutzt. Eine Möglichkeit zur Kombination der Vorteile der beiden Untersuchungsmethoden bestünde aus einer Kombination von MRT und TRUS. Zur Detektierung und Staging des Tumors vor der Therapie könnte man das MRT, und während der eigentlichen Therapie den TRUS einsetzen. Diese Kombination von Darstellungsmöglichkeiten würde Zeit und Geld sparen. (Wu et al., 2014) Es fehlen allerdings noch weitere Studien um dieses Vorgehen zu validieren.

Abschließend bleibt festzustellen, dass der fokale Boost in der Brachytherapie basierend auf einer biologischen Bestrahlungsplanung zu keinem Anstieg der späten Nebenwirkungen führt. Es war uns möglich mit sehr hohen Dosen das Zielvolumen zu bestrahlen, ein gutes Überleben zu erreichen und dafür nicht vermehrte Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Eine geringere mittlere Bestrahlungsdosis der gesamten Prostata im Vergleich zu der homogenen Prostatabestrahlung führte dabei nicht zu einem schlechteren Überleben.

Die Ergebnisse beweisen, dass dieses Therapiekonzept sehr gut geeignet ist um Patienten mit einem lokalen oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu behandeln.

In Zukunft erwarte ich, dass sich zum Beispiel durch eine genauere Planungs- und Darstellungstechnik die benötigten Sicherheitsabstände auf Grund von z.B. einer besseren Auflösung verringern werden, sodass eine weitere und optimierte Dosisescalation erwogen werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist ein langsam wachsender Tumor. Da die Bevölkerung jedoch immer älter wird ist es mittlerweile das häufigste Tumorleiden und steht an dritter Stelle bei Tod durch ein Tumorleiden.

Bezüglich der Therapie des Prostatakarzinoms besteht kein Konsens. In der Strahlentherapie besteht jedoch einen Trend zu höheren Dosen und fokussierten Therapien.

Das Ziel meiner Doktorarbeit war es herauszufinden ob eine gesteigerte fokale Strahlendichte mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen bzw. einem höheren Schweregrad einhergeht, oder ob die Patienten von einer solchen Therapie profitieren.

Es wurden in der hier vorliegenden Arbeit die Daten von 130 männlichen Patienten plus 11 Patienten mit Rezidiv eines Prostatakarzinoms ausgewertet. Die Patienten wurden nach den Kriterien der Groupe European de Curietherapie- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and European Association of Urology (GEC / ESTRO-EAU) ausgewählt. (Kovacs et al., 2005)

Alle Patienten wurden perkutan mit 5x2Gy für sechs Wochen mit einer totalen Strahlendosis von 50Gy bestrahlt. Hinzu kam in der ersten und letzten Woche der HDR-Boost von 15Gy.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 51,18 Monate.

Die erforderlichen Daten wurden aus den Bestrahlungsplänen der Strahlentherapie generiert, sowie den Patientenakten entnommen.

Durch eine biologische, hufeisenförmige Verteilung der Nadeln bei der HDR-Therapie, welche sich auf das Tumorbett konzentriert, wird ein Boost-in-Boost Effekt erzeugt. Dieser ermöglicht eine höhere und konzentriertere Strahlendosis ohne die anliegenden Organe mit erhöhten Strahlendosen zu belasten.

Es zeigte sich, dass höhere prognostische Gruppen, das Alter der Patienten und die mittlere maximale Dosis mit welcher die Prostata bestrahlt wurde, nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt stehen. Auch wurden höhere prognostische Gruppen nicht mit höheren Dosen bestrahlt.

Trotz des fokalen Boostes war es möglich die Grenze von 10Gy für die Urethra einzuhalten. Die Obergrenze von 8Gy für das Rektum wurde leicht überschritten, jedoch muss davon ausgegangen werden, dass diese Messwerte leicht erhöht waren, da der TRUS

während der Bestrahlung zurückgezogen wurde und so der Rektum- Prostataabstand vergrößert war.

Es zeigte sich, dass die Dosen, mit denen die Urethra und das Rektum bestrahlt wurden in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von gastrointestinalen oder urogenitalen Nebenwirkungen stehen. Überhaupt traten in Lübeck im Vergleich zu anderen Studien trotz der gesteigerten fokalen Strahlendichte keine vermehrten Nebenwirkungen auf.

Es ist mittlerweile anerkannt, dass höhere Bestrahlungsdosen zu einer besseren Tumorkontrolle führen. Mit dem Lübecker Behandlungsschema ist es möglich mit hohen fokussierten Dosen zu bestrahlen, ohne dass die konzentrierte Strahlendichte zu vermehrten Nebenwirkungen geführt hätte, sodass dieses Behandlungsschema äußerst geeignet für die Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms, mit gleichzeitiger Schonung des physiologischen Gewebes, ist.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aarnink, R.; Beerlag, H.; de la Rosette, J. (1993): Contrast Angiosonography: A Technology to Improve Doppler Ultrasound Examinations of the Prostate. In: *European Urology* (35), S. 9–20.
- Ahmed, H. U.; Hindley, R. G.; Dickinson, L.; Freeman, A.; Kirkham, A. P.; Sahu, M. (2012): Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. In: *The Lancet Oncology* 13 (6), S. 622–632. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70121-3.
- Akimoto, T.; Ito, K.; Saitoh, J.; Noda, S.; Harashima, K.; Sakurai, 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. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 63 (2), S. 463–471. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.041.
- Alterovitz, R. (2006): Planning and Optimization Algorithms for Image-Guided Medical Procedures,. University of California, Berkley. Faculty of Engineering - Industrial Rengineering and Operations Research.
- Aumüller, G.; Aust, G.; Doll, A. (2010): Duale Reihe: Anatomie. 2. Aufl. 1 Band. Stuttgart: Thieme.
- Barentsz, J. O.; Richenberg, J.; Clements, R.; Choyke, P. (2012): ESUR prostate MR guidelines 2012. In: *Eur. Radiol.* (22), S. 746–757. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297750/>.
- Batchelar, D.; Gaztañaga, M.; Schmid, M.; Araujo, C.; Bachand, F.; Crook, J. (2014): Validation study of ultrasound-based high-dose-rate prostate brachytherapy planning compared with CT-based planning. In: *Brachytherapy* 13 (1), S. 75–79. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.08.004.
- Becker, N.; Holzmeier, S.: Häufigstes Krebstodesursachen. Hg. v. Deutsches Krebsforschungszentrum. Deutsches Krebsforschungszentrum. Online verfügbar unter [http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort\\_6.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html), zuletzt geprüft am 11.06.14.
- Bill-Axelson, A.; Holmberg, L.; Ruutu, M.; Garmo, H.; Stark, J.; Busch, C. (2011): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. In: *N Engl J Med* (364), S. 1708–1717.
- Blacklock, N. J. (1977): The morphology of the parenchyma of the prostate. In: *Urological Research* (5), S. 155–158.
- Bomers, J. G. R.; Barentsz, J. O. (2014): Standardization of Multiparametric Prostate MR Imaging Using PI-RADS. In: *BioMed Research International* 2014 (1), S. 1–9. DOI: 10.1155/2014/431680.
- Bozzini, G.; Colin, P.; Nevoux, P.; Villers, A.; Mordon, S.; Betrouni, N. (2013): Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. In: *Urologic Oncology* (31), S. 155–167.
- Brawly, O. W. (1997): Prostate cancer incidence and patient mortality. The effects of screening and early detection. In: *Cancer* (80), S. 1857–1863.
- Charra-Brunaud, C.; Hsu, I. C. J.; Weinberg, V.; Pouliot, J. (2003): Analysis of interaction between number of implant catheters and dose–volume histograms in prostate high- dose-rate brachytherapy using a computer model. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 56 (2), S. 586–591. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00131-7.

- Cho, J. Y.; Kim, Seung, H.; Lee, S. E. (2003): Peripheral Hypoechoic Lesions of the Prostate: Evaluation with Color and Power Doppler Ultrasound. In: *European Urology* (37), S. 443–448.
- Crook, J. (2015): Long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy compared with brachytherapy-based approaches for intermediate- and high-risk prostate cancer. In: *Brachytherapy* (14), S. 142–147.
- D'Amico, A. V.; Whittington, R.; Malkowicz, B. (1998): Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. In: *JAMA* (280), S. 969–974.
- D'Amico, A. V.; Schultz, D.; Loffredo, M.; Dugal, R., Hurwitz, M.; Kaplan, I. (2000): Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. In: *JAMA* (284), S. 1280–1283.
- Demanas, D. J.; Rodriguez, R.; Schour, L. (2005): High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (61), S. 1306–1361.
- Duchesne, G. M.; Williams, S. G. (2007): Patterns of toxicity following highdose- rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. In: *Radiother Oncol* (84), S. 128–134.
- Feleppa, E. J.; Ennis, R. D.; Schiff, P. B.; Wu, C.-S.; Kalisz, A.; Ketterling, J. (2002): Ultrasonic spectrum-analysis and neural-network classification as a basis for ultrasonic imaging to target brachytherapy of prostate cancer. In: *Brachytherapy* 1 (1), S. 48–53. DOI: 10.1016/S1538-4721(02)00002-8.
- Ferrer, M.; Suarez, J. F.; Guedea, F. (2008): Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external-beam-radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (72), S. 421–432.
- Fowler, J.; Chappell, R.; Ritter, M. (2001): Is  $\alpha/\beta$  for prostate tumors really low? In: *Radiation Oncology* 2001, 2001 (50), S. 1021–1031.
- Galalae, R. M.; 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 eneficial in All Prognostic Risk Groups? In: *Strahlenther Onkol* (182), S. 135–141.
- Galalae, R. M.; Kovacs, G.; Schultze, J. (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. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (52), S. 81–90.
- Galalae R. M, Martinez, A.; Mate, T.; Mitchell, C.; Edmundson, 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. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (58), S. 1048–1055.
- Gleason, D. F.; Mellinger, G. T. (1974): Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. In: *J Urol* (111), S. 58–64.

GLOBOCAN (IARC), section of cancer surveillance (2012): GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: prostate cancer. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>, zuletzt aktualisiert am 2012, zuletzt geprüft am 27.04.2016.

Hautmann, R.; Huland, H. (2010): Urologie. Mit 176 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Hersh, M. R.; Knapp, E. L.; Choi, J. (2004): Newer Imaging Modalities to Assess Tumor in the Prostate. In: *Cancer Control*, S. 353–357.

Hlatky, L.; Hahnfeldt, P.; Folkman, J. (2002): Clinical Application of Antiangiogenic Therapy: Microvessel Density, What It Does and Doesn't Tell Us. In: *JNCI J Natl Cancer Inst*, S. 883–893.

Hodge, K. K.; McNeal, J. E.; Terris, M.K.; Stamey, T.A. (1989): Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. In: *J Urol* (142), S. 71–75.

Horwitz, E. M.; Winter, K.; Hanks, G. E.; Lawton, C. A.; Russell, A. H.; Machtay, M. (2001): Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term, adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (49), S. 947–956.

Hoskin, P. J.; Colombo, A.; Henry, A. (2013): GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. In: *Radiotherapy and Oncology* (107), S. 325–332.

Hoskin, P. J.; Rojas, A. M.; Bownes, P. J. (2012): Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. In: *Radiotherapy and Oncology* (103), S. 217–222.

International Commission on Radiation Units and Measurements (1993): ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. In: *ICRU*.

International Commission on Radiation Units and Measurements (1999): ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy [supplement to ICRU Report 50]. In: *ICRU*.

Ito, K.; Kubota, Y.; Yamamoto, T.; Suzuki, K.; Fukabori, Y.; Kurokawa, K.; Yamanaka, H. (2001): Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. In: *Cancer* 4 (91), S. 744–751.

Johnson, M. E.; Buyyounouski, M. K. (2012): Androgen deprivation therapy toxicity and management for men receiving radiation therapy. In: *Prostate Cancer* 2012, S. 580306. DOI: 10.1155/2012/580306.

Kälkner, K. M.; Wahlgren, T.; Ryberg, M.; Cohn-Cedermark, G.; Castellanos, E.; Zimmerman, R. (2007): Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. In: *Acta Oncol* (46), S. 909–917.

- Kim, Y.; Hsu, I. C. J.; Lessard, E.; Kurhanewicz, J.; Noworolski, S. M.; Pouliot, J. (2008): Class solution in inverse planned HDR prostate brachytherapy for dose escalation of DIL defined by combined MRI/MRSI. In: *Radiotherapy and Oncology* 88 (1), S. 148–155. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.11.024.
- Klotz, L.; Zhang, L.; Nam, R.; Mamedov, A.; Loblaw, A. (2010): Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. In: *J Clin Oncol* (28), S. 126–131.
- Knese, Michael (2009): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Männern mit erektiler Dysfunktion und operativ bzw. strahlentherapeutisch behandelten Prostatakarzinompatienten. Universität zu Lübeck, Lübeck. Krebs Epidemiologie.
- Kovacs, G.; Pötter, R.; Loch, T. (2005a): GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer. In: *Radiother Oncol* (74), S. 134–148.
- Kovacs, G.; Pötter, R.; Loch, T.; Hammer, J.; Kolkman-Deurloo, I. K.; de la Rosette, J. J.; Bertermann, H. (2005b): GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer. In: *Radiother Oncol* (74), S. 134–148.
- Kovacs, G.; Wirth, B.; Bertermann, H. (1996): Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at nodal negative prostate cancer patients- An Intermediate analysis after ten years experience. In: *IJROBP* (36), S. 198.
- Kovacs, G.; Melchert, C.; Sommerauer, M.; Walden, O. (2007): Intensity modulated high-dose-rate brachytherapy boost complementary to external beam radiation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer patients- How we do it in Lübeck/Germany. In: *Brachytherapy* (6), S. 142–148.
- Kovács, G.; Galalae, R.; Loch, T. (1999): Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. In: *Strahlentherapie und Onkologie* (175), S. 87–88.
- Kovacs G., Galalae R., Loch T. (1999): Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy by nodal negative prostate cancer. In: *Strahlenther Onkol* (175), S. 87–89.
- Kuban, D.; Pollack, A.; Huang, E.; Levy, L.; Dong, L.; Starkschall, G.; Rosen, I. (2003): Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (57), S. 1260–1268.
- Kupelian, P.; Kuban, D.; Thames, H. (2005a): Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in Patients with localized prostate cancer: The combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (61), S. 415–420.
- Kupelian, P.; Kuban, D.; Thames, H.; Levy, L.; Horwitz, E.; Martinez, A. (2005b): Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: The combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 61 (2), S. 415–419. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.018.

- Kurhanewicz, J.; Vigneron, D.; Carroll, P.; Coakley, F. (2008): Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. In: *Current Opinion in Urology* 18 (1), S. 71–77. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f19d01.
- Lennert, K. (1961): Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und Histologie. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag, zuletzt geprüft am 10.06.2014.
- Martinez, A.; Gonzalez, J.; Spencer, W.; Gustafson, G.; Kestin, L.; Kearney, D.; Vicini, F. A. (2003): Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. In: *J Urol* (169), S. 974–979.
- Martinez, A.; Demanes, J.; Vargas, C.; Schour, L.; Ghilezan, M.; Gustafson, G. S. (2010): High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. In: *Am J Clin Oncol* (33), S. 481–488.
- Mason, J.; Al-Qaisieht, B.; Bownes, P. (2013): Multi-parametric MRI-guided focal tumor boost using HDR prostate brachytherapy: A feasibility study. In: *Brachytherapy*, 2013.
- McNeal, J. E. (1981): The zonal anatomy of the prostate. In: *Prostate* (2), S. 35–49.
- Merrick, G. S.; Butler, W. M.; Wallner, K. E.; Galbreath, R. W.; Allen, Z. A.; Adamovich, E.; Lief, J. (2007): Androgen deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival in high-risk prostate cancer managed with brachytherapy and supplemental external beam. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 68 (1), S. 34–40. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.046.
- Mesko, S.; Park, S.-J.; Kishan, A. U.; Demanes, D.J.; Kamrava, M. (2015): A sector-based dosimetric analysis of dose heterogeneity in high-dose-rate prostate brachytherapy. In: *Brachytherapy* (14), S. 173–178.
- Nico, B.; Benagiano, V.; Mangieri, D.; Maruotti, N.; Vacca, A.; Ribatti, D. (2008): Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra. In: *Histol Histopathol* (23), S. 601–607.
- Parker, C. (2004): Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. In: *Prostate Cancer* (7), S. 184–187.
- Peeters, S.; Heemsbergen, W.; Koper, P. C. M.; van Putten, W. L. J.; Slot, A.; Dielwart, M. F. H. (2006): Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (13), S. 1990–1996. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530.
- Pieters, B. R.; van de Kamer, J. B.; van Herten, Y. R.J.; van Wieringen, N.; D’Olieslager, G. M.; van der Heide, U. A.; Koning, C. C.E. (2008): Comparison of biologically equivalent dose–volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. In: *Radiotherapy and Oncology* 88 (1), S. 46–52. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.02.023.
- Pollack, A.; Zagars, G. K.; Starkschall, G.; Antolak, J. A.; Lee, J. J.; Huang, E. (2002): Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (53), S. 1097–1105.

- Richard, A. (2002): Three-dimensional Visualization and Analysis in Prostate Cancer. In: *Drugs Today (Barc)*. 3 (38), S. 153–165.
- Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V (Hg.) (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Aufl. Berlin (ISBN: 978-3-89606-221-5). Online verfügbar unter [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf), zuletzt geprüft am 11.06.14.
- Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U.; Voll, M.; Wesker, K. (2009): Innere Organe. 118 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme (Prometheus, LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker[...]).
- Seegenschmiedt, M. H.; Müller, R.-P.; Höffken, K. (1999): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. (52) Deutsches Ärzteblatt 96. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 26.02.1999 (8), S. 489–495. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/pdf/96/8/a489-5.pdf>, zuletzt geprüft am 06.11.2014.
- Smit, W. G.; Helle, P. A.; van Putten, W. I.; Wijnmaalen, A. J.; Seldenrath, J. J.; van der Werf-Messing, B. H. (1992): Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (18), S. 23–29.
- Sökeland, J.; Rübber, H.; Alken, C.-E.; Schulze, H. (2008): Taschenlehrbuch Urologie. 39 Tabellen. 14. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme (Thieme ElectronicBook Library).
- Suchowerska, N.; Jackson, M.; Lambert, J.; Yin, Y. B.; Hruby, G.; McKenzie, D. R. (2011): Clinical Trials of a Urethral Dose Measurement System in Brachytherapy Using Scintillation Detectors. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 79 (2), S. 609–615. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.030.
- Trabulsi, E. J.; Sackett, D.; Gomella, L. G.; Halpern, E. J. (2010): Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. In: *Urology* 76 (5), S. 1025–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2010.05.022.
- Valerio, M.; Ahmed, H. U.; Emberton, M.; Lawrentschuk, N.; Lazzeri, M.; Montironi, R. (2014): The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. In: *European Urology* 66 (4), S. 732–751. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.048.
- Weidner, N.; Carroll, P. R.; Flax, J.; Blumenfeld, W.; Folkman, J. (1993): Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. In: *Am. J. Pathol.* (143), S. 401–409.
- Wirth, M.; Weißbach, L.; Ackermann, R. (2009): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. Online verfügbar unter [http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf), zuletzt geprüft am 03.06.14.
- Wittekind, C.; Meyer, H.-J.; Bootz, F. (2002): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Wu, X.; Zhang, F.; Chen, R.; Zheng, W.; Yang, X. (2014): Recent advances in imaging-guided interventions for prostate cancers. In: *Cancer letters* (349), S. 114–119.

Yeniyol, C. O.; Bozkaya, G.; Cavusoglu, A.; Arslan M.; Karaca, B.; Ayder, A. R. (2001): The relation of prostate biopsy results and ratio of free to total PSA in patients with a total PSA between 4-20 ng/mL. In: *Int Urol Nephrol* (33), S. 503–506.

Zagars, G. K.; Pollack, A.; Smith, L. G. (1999): Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, NX/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (44), S. 809–819.

Zaorsky, N. G.; Doyle, L. A.; Yamoah, K.; Andrel, J. A.; Trabulsi, E. J.; Hurwitz, M. D. (2014): High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: A systematic review. In: *Cancer Treatment Reviews* 40 (3), S. 414–425. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.10.006.

Zelevsky, M. J.; Fuks, Z.; Hunt, M.; Lee, H. J.; Lombardi, D.; Ling, C. C. (2001): High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. In: *J Urol* (166), S. 876–881.

Zelevsky, M.; Leibel, S.; Gaudin, P.; Kutcher, G.; Fleshner, N.; Venkatramen, E.S (1998): Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 41 (3), S. 491–500. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00091-1.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms
Tabelle 2:	Mittelwerte, Minimum, Maximum, Standardabweichung von Alter, PSA, Gleason der Primärpatienten
Tabelle 3:	Behandlungen, Volumen der Prostata, Nadelanzahl, Dosis, Nadeln pro cm <sup>3</sup> der Primärpatienten
Tabelle 4:	D90, V100, V150, V200 der Prostata der Primärpatienten
Tabelle 5:	D0,1 / 2 für die Urethra der Primärtherapiepatienten
Tabelle 6:	D0,1 / 2 für das Rektum der Primärtherapiepatienten
Tabelle 7:	Mittelwerte, Minimum und Maximum von Alter, PSA, Gleason der Rezidivpatienten
Tabelle 8:	Behandlungen, Volumen der Prostata, Nadelanzahl, Dosis, Nadeln pro cm <sup>3</sup> der Rezidivpatienten
Tabelle 9:	D90, V100, V150, V200 der Prostata der Rezidivpatienten
Tabelle 10:	D0,1 / 2 für die Urethra der Rezidivpatienten
Tabelle 11:	D0,1 / 2 für das Rektum der Rezidivpatienten
Tabelle 12:	Zusammenfassung der Fallverarbeitung
Tabelle 13:	Kreuztabelle prognostische Gruppe NW ja oder nein
Tabelle 14:	Chi-Quadrat-Test prognostische Gruppe NW ja oder nein
Tabelle 15:	Deskriptive Statistik prognostische Gruppe; Dosis gesamte Prostata
Tabelle 16:	ANOVA Dosis gesamte Prostata
Tabelle 17:	Deskriptive Statistik Dosis ges. Prostata Korrelation Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt
Tabelle 18:	ANOVA Dosis gesamte Prostata Korrelation Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt
Tabelle 19:	Deskriptive Statistik Nebenwirkungen bezogen auf UD2Gy.
Tabelle 20:	ANOVA UD2Gy
Tabelle 21:	Deskriptive Statistik Nebenwirkungen bezogen auf RD2Gy
Tabelle 22:	ANOVA RD2Gy
Tabelle 23:	Eingegebene Variablen Regressionsanalyse 1
Tabelle 24:	Modellübersicht Regressionsanalyse 1
Tabelle 25:	Koeffizienten Regressionsanalyse 1
Tabelle 26:	Eingegebene Variablen Regressionsanalyse 2
Tabelle 27:	Modellübersicht Regressionsanalyse 2

- Tabelle 28: Koeffizienten Regressionsanalyse 2
- Tabelle 29: Deskriptive Statistik Überleben bezogen auf Dosis gesamte Prostata
- Tabelle 30: ANOVA Dosis gesamte Prostata
- Tabelle 31: Deskriptive Statistik Überleben bezogen auf die prognostische Gruppe
- Tabelle 32: ANOVA prognostische Gruppe
- Tabelle 33: Grad 3-4 späte NW nach EBRT + HDR-Boost nach Zaorsky et al.

## 8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Anatomie des männlichen Beckens
- Abbildung 2: Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal
- Abbildung 3: Einschlusskriterien nach GEC / ESTRO
- Abbildung 4: Nadelpositionierung
- Abbildung 5: Schablone mit 3,3mm Abstand zwischen den Nadeln
- Abbildung 6: Anschluss des Afterloaders
- Abbildung 7: Bestrahlungsplan Prostata UKSH Lübeck
- Abbildung 8: Abstand zwischen Rektum und Prostata vor und nach Zurückziehen der Sonde
- Abbildung 9: Nadelanzahl und Position
- Abbildung 10: Dosis-Volumen-Histogramm
- Abbildung 11: Dosis-Volumen-Histogramm, Markierung 15Gy
- Abbildung 12: Archiv des UKSH Lübeck
- Abbildung 13: Beziehung von prognostischer Gruppe und der Dosis der gesamten Prostata
- Abbildung 14: Beziehung von Dosis ges. Prostata und Nebenwirkungen
- Abbildung 15: Beziehung zwischen NW Blase und UD2Gy
- Abbildung 16: Beziehung zwischen NW Darm und RD2Gy
- Abbildung 17: Beziehung zwischen Mittelwert von Dosis gesamte Prostata (Gy) und RIP
- Abbildung 18: Beziehung zwischen der prognostischen Gruppe und RIP

## 9. Abkürzungen

Al.	Alias (lat. Andere)
ANVO	Analysis of variance
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiation and Oncology
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
D	Dosis mit der ein bestimmter Prozentsatz von einem Organ bestrahlt wird
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EUM	Enhanced Ultrasound Modalities
EBRT	External Beam Radiation Therapy (Perkutane Bestrahlung)
ED	Erektile Dysfunktion
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FDG	Fluor-2-desoxy-D-Glukose
GEC	Groupe European de Curietherapie
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IIEF	International Index of Erectile Function
IM	Internal Margin
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
IR	Iridium
KM	Kaplan-Meier
LDR	Low-Dose-Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon

LUTS	Lower urinary tract symptoms
MRSI	Magnet Resonanzspektroskopische Bildgebung
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
N	Anzahl
NW	Nebenwirkungen
OAR	Organs at risk
PET	Positronen Emissionstomographie
PRFS	PSA relapse free survival
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie
SM	Safety Margin
T	gewichtet
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TUUS	Transurethraler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UICC	Union International contre le Cancer
V	Anteil eines Organs der mit einer bestimmten Dosis bestrahlt wird
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## 10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. György Kovács, der mir dieses spannende Promotionsthema in der Strahlenmedizin ermöglicht hat. Ganz besonders danke ich ihm für seine wertvollen Anregungen und seine ständige Hilfsbereitschaft, sowie für das mühsame Korrekturlesen meiner Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Corinna Melchert, welche besonders in der Datenerhebung sehr hilfreich war und mich in die Feinheiten des Planungsprogrammes eingewiesen hat, sowie dem gesamten Team, welches mich in einer offenen Arbeitsatmosphäre aufgenommen und mir die verschiedenen Prozeduren freundlich erklärt hat.

Als Ansprechpartner bei Fragen bezüglich der Statistik war das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck stets zu erreichen.

Zu Fragen bezüglich des Formatierens und jedweder Computerprobleme hat mir mein Onkel Dietmar Anlauf jederzeit zur Seite gestanden.

Meine Mutter Anna Maria Müller und Martina Rudolf haben freundlicherweise diese Arbeit gegengelesen und nach Rechtschreibfehlern, sowie vergessenen Kommata gefahndet. Vielen Dank dafür, dies ist eine nicht besonders spannende Arbeit, die jedoch viel Konzentration erfordert.

Wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben auch meine Freunde, welche sich Klagen und Kümernisse stets mit einem offenen Ohr angehört und für die Zukunft animiert haben.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern gelten mein Dank und meine Liebe nicht nur für die vielseitige Unterstützung dieser Doktorarbeit, sondern auch für die uneingeschränkte Rückendeckung während meines Studiums.

## 11. Lebenslauf

**Klaudia Müller**

\* 1990



### Medizinische Ausbildung

10 / 2009 – 06 / 2016      Universität zu Lübeck  
Studium der Medizin

09 / 2012 – 02 / 2013      Università degli studi di Parma  
Erasmussemester

### Berufliche Erfahrung / Nebentätigkeit

12 / 2011 – 11 / 2012      Aneos Klinikum Lübeck und Neustadt

03 / 2013 – 02 / 2015      Extrawache auf der Gerontopsychiatrie und auf  
Akutstationen

### Dissertation / Veröffentlichungen

04 / 2014 – 05 / 2016      Biologische Bestrahlungsplanung in der HDR-Brachytherapie  
beim Prostatakarzinom, Fiktion oder Realität.

12 / 2016      Kovács, G.; Müller, K.; Soror, T.; Melchert, C.; Guo, X.;  
Jocham, D.; Merseburger, A.

Results of multiparametric transrectal ultrasound-based  
focal high-dose-rate dose escalation combined with  
supplementary external beam irradiation in intermediate-  
and high-risk localized prostate cancer patients

In: Brachytherapy (doi: 10.1016/j.brachy.2016.11.005)