

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

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

**Prospektive Evaluation eines Hydrogelspacers**  
**zur Separation von Rektum und Prostata**  
**in der dosiseskalierten, intensitätsmodulierten**  
**Radiotherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom**

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

**vorgelegt von**

**Mikuš, Rosemarie Bernadette, geb. Staigis**

**2022**

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A.-C. Müller

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. S. Rausch

Tag der Disputation

20.05.2022

Meinen lieben Eltern

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung	1
1.1	Das Prostatakarzinom	1
1.2	Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	4
1.2.1	Die dosiseskalierte perkutane Radiotherapie	5
1.2.2	Dosiseskalierte vs. Nicht dosiseskalierte Strahlentherapie	6
1.3	Der Hydrogelspacer	6
1.4	Ziel der Arbeit	7
2	Patienten und Methoden	8
2.1	Patientengut	8
2.2	Software und Geräte	9
2.3	Datenerhebung	10
2.4	Applikation des Hydrogelspacers	10
2.5	Erstellung der Bestrahlungspläne	11
2.6	Patientennachsorge	12
2.7	Statistik	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientengut	16
3.2	Überleben	19
3.2.1	Gesamtüberleben	19
3.2.2	Tumorspezifisches Überleben	21
3.2.3	Prostatakarzinomspezifisches Überleben	21
3.3	Akuttoxizität	22
3.3.1	Akuttoxizität Rektum	22
3.3.2	Akuttoxizität Blase	23
3.4	Spättoxizität	24
3.4.1	Lebensqualität	24
3.4.2	Gesundheit	26

3.4.3	Inkontinenz (ICIQ)	27
3.4.4	CTC Miktion	28
3.4.5	CTC Harndrang	29
3.4.6	CTC Harnverhalt	29
3.4.7	CTC Blasenblutung	30
3.4.8	RTOG Blase	30
3.4.9	CTC Diarrhoe	31
3.4.10	CTC Rektale Blutung	32
3.4.11	CTC Proktitis	32
3.4.12	CTC Stuhlinkontinenz	33
3.4.13	RTOG Rektum	34
3.4.14	IIEF Potenz	35
3.5	Der Anteil höhergradiger Nebenwirkung in der Akuttoxizität im Vergleich zur Spättoxizität	36
3.6	PSA-Verlauf	37
3.7	Abstandszugewinn durch den Hydrogelspacer	37
3.8	Planvergleich	38
3.8.1	Vergleich der Mittelwerte DVH Rektum bei low risk-Konstellation	39
3.8.2	Vergleich DVH Rektum bei intermediate-risk-Konstellation	40
3.8.3	Vergleich der Mittelwerte DVH Blase bei low risk- Konstellation	41
3.8.4	Vergleich der Mittelwerte DVH Blase bei intermediate risk-Konstellation	42
3.8.5	Vergleich der DVH nach Akuttoxizität	43
3.8.6	Vergleich der DVH nach Spättoxizität	46
4	Diskussion	50
4.1	Der Hydrogelspacer im Vergleich zur Bestrahlung ohne Schutzmaßnahmen	50
4.2	Durchführbarkeit der Spaceranlage (Feasibility)	51
4.3	Abstandszugewinn durch Spacer	52

4.4	Überleben (Outcome)	54
4.5	Nebenwirkungen während der Bestrahlung (Akuttoxizität)	54
4.5.1	Akuttoxizität Rektum	54
4.5.2	Akuttoxizität Blase	56
4.6	Nebenwirkungen nach Abschluss der Bestrahlung (Spättoxizität)	57
4.7	Planvergleich	60
4.8	Diskussion der Methode	61
4.9	IGRT – Ist der Spacer obsolet?	63
4.10	Kann man mit einem Spacer den dorsalen Sicherheitsabstand verkleinern?	63
4.11	Ausblick	64
5	Zusammenfassung	66
6	Publikationen	68
7	Anhang	69
7.1.1	Akuttoxizität	69
7.1.2	Spättoxizität	69
7.1.3	PSA-Verlauf	73
7.1.4	Abstandszugewinn durch den Spacer	74
7.1.5	Planvergleich	76
7.1.6	Vergleich DVH nach Toxizität	78
7.2	Tübinger Fragebogen gemäß den Vorgaben der deutschen Krebsgesellschaft	80
8	Danksagungen	86
9	Literaturverzeichnis	87

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Gesamtüberleben in der Darstellung nach Kaplan-Meyer	20
Abbildung 2: Tumorfrees Überleben in der Darstellung nach Kaplan-Meyer	21
Abbildung 3: Akuttoxizität Rektum gemäß RTOG in Prozent	22
Abbildung 4: Akuttoxizität Blase gemäß RTOG in Prozent	23
Abbildung 5: Verlauf der subjektiv empfundenen Lebensqualität in Prozent im Verlauf von 5 Jahren Nachsorge	25
Abbildung 6: Subjektive Beurteilung ihrer Gesundheit durch die Studienpatienten im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeit	26
Abbildung 7: Inkontinenz nach ICIQ in Prozent im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeitraum	27
Abbildung 8 CTC Miktion (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	28
Abbildung 9: CTC Harndrang (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	29
Abbildung 10: CTC Harnverhalt (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	29
Abbildung 11: RTOG Blase Spättoxizität im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	30
Abbildung 12: Diarrhoe Spättoxizität im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	31
Abbildung 13: Rektale Blutung (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	32
Abbildung 14: CTC Proktitis (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach	

Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	32
Abbildung 15: Stuhlinkontinenz (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	33
Abbildung 16: RTOG Rektum (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung sowie die maximal aufgetretene Toxizität und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt in Prozent	34
Abbildung 17: IIEF Potenz im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeitraum	35
Abbildung 18: Erektile Dysfunktion (ED) in Prozent: links die maximale Dysfunktion, rechts der Stand bei der letzten Nachsorge	36
Abbildung 19: Abstandsgewinn durch den PEG-Spacer pro Fall in mm	38
Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Rektum bei low risk-Konstellation	39
Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Rektum bei intermediate risk-Konstellation	40
Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Blase bei low risk-Konstellation	41
Abbildung 23: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Blase bei intermediate risk-Konstellation	42
Abbildung 24: RTOG Blase Akut G0	43
Abbildung 25: RTOG Blase akut G1	43
Abbildung 26: RTOG Blase akut G2	44
Abbildung 27: Mittelwerte der realen Bestrahlungspläne nach RTOG Blase akut	44
Abbildung 28: RTOG Rektum akut G0	45



Abbildung 29: RTOG Rektum akut G1	45
Abbildung 30: RTOG Rektum akut G2	45
Abbildung 31: Mittelwerte der realen Bestrahlungspläne nach RTOG Rektum akut	46
Abbildung 32: CTC Proktitis G0	47
Abbildung 33: CTC Proktitis G1	47
Abbildung 34: CTC Proktitis G2	47
Abbildung 35: RTOG Rektum spät G0	47
Abbildung 36: RTOG Rektum spät G1	47
Abbildung 37: RTOG Rektum spät G2	47
Abbildung 38: RTOG Rektum spät G3	48
Abbildung 39: CTC Miktion spät G0	48
Abbildung 40: CTC Miktion spät G1	48
Abbildung 41: CTC Miktion spät G2	48
Abbildung 42: RTOG Blase spät G0	48
Abbildung 43: RTOG Blase spät G1	49
Abbildung 44: RTOG Blase spät G2	49

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation	1
Tabelle 2: ISUP WHO Klassifikation	3
Tabelle 3: Risikoklassifikation nach d'Amico	4
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	8
Tabelle 5: Verwendete Software und Geräte	10
Tabelle 6: Epidemiologie	17
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Karzinomstadien in der Studienkohorte	18
Tabelle 8: Abstandszugewinn	52
Tabelle 9: Akuttoxizität Rektum Vergleichsstudien	54
Tabelle 10: Akuttoxizität Blase	56
Tabelle 11: Spättoxizität Rektum	57
Tabelle 12: Spättoxizität Blase	59
Tabelle 13: Vergleich Bestrahlung nativ vers. mit Spacer	60
Tabelle 14: Akuttoxizität Blase	69
Tabelle 15: Akuttoxizität Rektum	69
Tabelle 16: Angaben der Patienten zur Lebensqualität	69
Tabelle 17: Angaben der Studienpatienten zur Einschätzung ihrer Gesundheit	70
Tabelle 18: Angaben zur Harninkontinenz gemäß ICIQ-Score	70
Tabelle 19: CTC Miktion	70
Tabelle 20: CTC Harndrang	71
Tabelle 21: CTC Harnverhalt	71
Tabelle 22: RTOG Blase	71
Tabelle 23: CTC Diarrhoe	71
Tabelle 24: CTC Rektale Blutung	72
Tabelle 25: CTC Proktitis	72

Tabelle 26: CTC Fäkale Inkontinenz	72
Tabelle 27: RTOG Rektum	72
Tabelle 28: IIEF Potenz	73
Tabelle 29: Letzter erhobener PSA-Wert	73
Tabelle 30: Übersicht PSA-Nadir	73
Tabelle 31: Zeitraum bis zum PSA-Nadir in Jahren	74
Tabelle 32: Abstand zwischen Rektum und Prostata ohne Spacer	74
Tabelle 33: Abstand zwischen Rektum und Prostata mit Spacer	74
Tabelle 34: Vergleich Studienpläne mit Spacer und ohne Spacer low risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests	76
Tabelle 35: Vergleich Studienpläne ohne Spacer/mit Spacer und Realplan Blase intermediate risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests	76
Tabelle 36: Vergleich Studienpläne mit Spacer und ohne Spacer Rektum low risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests	77
Tabelle 37: Vergleich Studienpläne ohne Spacer/ mit Spacer und Realplan Rektum intermediate risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests	78
Tabelle 38: RTOG Rektum akut: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests	78
Tabelle 39: RTOG Blase akut: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests	78
Tabelle 40: CTC Miktion: p-Werte der ANOVA	79
Tabelle 41: RTOG Blase spät: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests	79
Tabelle 42: CTC Proktitis: p-Werte der ANOVA	79
Tabelle 43: RTOG Rektum spät: p-Werte der ANOVA	79

## **Abkürzungsverzeichnis**

ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
CovP	Coverage Probability
CT	Computertomografie
CTC	Common toxicity criteria
CTCAE	Common toxicity criteria adverse events
CTV	Clinical target volume
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
Gy	Gray
HAT	Hormonablative Therapie
IGRT	Image guided radiotherapy
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IIEF	International Index of Erectile Dysfunction
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISUP	International Society of Urological Pathology
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NS	Nachsorge
OAR	Organ at risk
OS	Over all Survival
PCSS	Prostate cancer specific survival
pCT	Planungs-CT
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning target volume
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tox	Toxizität (= Nebenwirkung)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transrektale Prostataresektion

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern [1]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter und erreicht einen Häufigkeitsgipfel bei ca. 70 Jahren [2]. Erstmals beschrieben wurde es erst im Jahre 1853 durch J. Adams [3]. Das **Prostatakarzinom** geht zu 97% aus den peripheren Drüsenepithelien hervor und ist zu 85% in der Mantelzone der Prostata lokalisiert [4]. Seine Wachstumsgeschwindigkeit ist normalerweise, im Vergleich zu den meisten anderen Tumorentitäten, gering. Wenn es jedoch die *Capsula prostatica* überschritten hat, kann es rasch metastasieren [5]. Dies geschieht meist lokal lymphogen und ossär. Häufig ist hiervon die Wirbelsäule betroffen [6]. Erst spät kommt es entlang des venösen Blutstroms zu Metastasen in Lunge und Leber [7, 8].

Das Prostatakarzinom lässt sich gemäß den klassischen TNM-Stadien von Pierre Denoix klassifizieren [9] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Kein Tumorgewebe nachweisbar
<b>T1</b>	Klinisch unauffälliger Tumor, nicht tastbar
T1a	Zufälliger histologischer Befund bei Prostatektomie, Anteil Tumorgewebe < 5%
T1b	Zufälliger histologischer Befund bei Prostatektomie, Anteil Tumorgewebe > 5%
T1c	Tumornachweis durch Feinnadelbiopsie
<b>T2</b>	Tastbarer Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Max. Hälfte eines Prostatalappens befallen
T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens befallen

T2c	Beide Prostatalappen betroffen
<b>T3</b>	Kapselüberschreitendes Tumorwachstum
T3a	Tumorwachstum ein- oder beidseitig kapselüberschreitend, Samenblase nicht befallen
T3b	Ausbreitung in die Samenblase
<b>T4</b>	Invasives Tumorwachstum in benachbarte Strukturen (z.B. Schließmuskel, Rektum, Beckenboden) Ausnahme: Samenblase
<b>Lx</b>	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
<b>L0</b>	Regionale Lymphknoten nicht befallen
<b>L1</b>	Regionale Lymphknoten befallen
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen nachweisbar
<b>M1</b>	Fernmetastasen nachweisbar

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird der Tumor nach Aggressivität eingestuft. Einen Hinweis darauf gibt der **Gleason-Score** [10]. Er beschreibt histopathologisch den Grad der Entartung der tumorbefallenen Zellen (Grading) [11]. Im Jahr 2005 wurde der Gleason Score von der internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) grundlegend überarbeitet. Anstatt wie zuvor die beiden häufigsten Entartungsgrade der Gewebeproben zu addieren, änderte sich die Empfehlung dahingehend den häufigsten und den höchsten Entartungsgrad zu addieren um den Score zu bestimmen. Zudem wurden einige Zellmuster einem höheren Entartungsgrad zugewiesen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass dadurch eine Verbesserung der Prognose vor allem bei den Gleason-Scores 6 und 7a erreicht wurde [12, 13]. Eine Weiterentwicklung des Gleason-Scores stellt das **ISUP grading** dar. Dieses unterteilt die histopathologische Einteilung noch differenzierter in fünf prognostische Gruppen auf und soll die Therapiewahl und das Verständnis der Patienten für ihre Erkrankung vereinfachen [12, 14, 15].

Tabelle 2: ISUP WHO Klassifikation (Tabelle gemäß [16])

Gleason-Score	ISUP
2-6	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8	4
9 oder 10	5

Zusätzlich wird der Biomarker PSA herangezogen. PSA steht für **Prostata-spezifisches Antigen** und ist eine Serinprotease [17], die durch die Zellen der Drüsenausführungsgänge der Prostata sezerniert wird [18]. PSA ist kein typischer Tumormarker, sondern ein Aktivitätsmarker, der nicht tumorspezifisch ist und auch bei Entzündung oder mechanischer Belastung erhöht sein kann [19-21]. Prostatakarzinome können bei jedem PSA-Wert vorhanden sein. Seine Sensitivität zur Diagnosestellung ist relativ niedrig, da er durch andere physiologische und pathologische Prozesse an der Prostata beeinflusst werden kann [22]. Zur Verlaufskontrolle ist er jedoch bis dato ein häufig verwendeter und klinisch wertvoller Parameter [23].

Anhand der Kombination von Gleason-Score, PSA und TNM-Klassifikation erfolgt die klinische Einteilung der Prostatakarzinome in prognostische Risikogruppen [24], wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Risikoklassifikation nach d'Amico [24]

	Low risk	Intermediate risk	High risk
<b>TNM</b>	cT1/2a	cT2b	cT2c
	Und	oder	Oder
<b>PSA -Wert</b>	< 10ng/ml	> 10 ng/ml ≤ 20 ng/ml	< 20 g/ml
	Und	oder	Oder
<b>Gleason-Score</b>	≤ 6	7	≥ 8

## 1.2 Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Der Therapieansatz zur Behandlung des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem o.g. Krankheitsstadium, dem Alter des Patienten, den bestehenden Vorerkrankungen sowie, nach interdisziplinärer Aufklärung, dem Wunsch des Patienten [25]. Gemäß aktueller S3-Leitlinie umfasst die kurativen Therapieoptionen die *Active Surveillance* (kontrollierendes Beobachten) für Patienten mit einer *low risk*-Konstellation. In allen drei Risikosituationen sind die Operation (radikale Prostatovesikulektomie mit Lymphadenektomie) und die Strahlentherapie Therapie gleichwertige Therapieverfahren [9]. Für *intermediate risk*- und *high risk*-Patienten wird zusätzlich zur Radiotherapie auch eine zeitlich begrenzte hormonablative Therapie empfohlen ([9, 26]). Eine Sonderform der Strahlentherapie ist die Brachytherapie (einzeln oder zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung). Bei dieser Technik wird eine radioaktive Quelle (häufig Jod<sup>125</sup>) lokal appliziert (z.B. Seedimplantation) [27]. Die kurativen Therapien unterscheiden sich vor allem im Nebenwirkungsprofil. Dies wurde für Patienten mit begrenztem Prostatakarzinom (T1c-2, PSA bis 20 ng/ml) in der **Protect-Studie** randomisiert an 1643 Männern untersucht. Dabei wurde auf drei Therapiearme randomisiert (Aktive Überwachung, Operation, Strahlentherapie). Nach 10 Jahren betrug das prostatakrebspezifische Überleben (*Prostate cancer specific survival*, Abk. PCSS) 99 % in allen drei Armen. Die Metastasierungsrate war bei der *Active Surveillance* leicht erhöht (6,1 %) gegenüber Operation (2,4%) und Radiotherapie



(2,9%). Auch wurden nach 6 Jahren geringere Nebenwirkungsraten (v.a. bei Inkontinenz und Impotenz) bei der Radiotherapie im Vergleich zu Operation und *Active Surveillance* beobachtet [28, 29].

*State off the art* ist laut der aktuellen S3-Leitlinie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom eine perkutane intensitätsmodulierte, bildgeführte Strahlentherapie mit einer Dosisescalation von 74-78Gy [30].

### **1.2.1 Die dosiseskalierte perkutane Radiotherapie**

Die perkutane Radiotherapie des Prostatakarzinoms erfolgt an einen Linearbeschleuniger (typischerweise mit 6-15 MV Photonen). Die benötigte Strahlendosis für die kurative Strahlentherapie des Prostatakarzinoms liegt bei ca. 74-80 Gy [30-32].

Entscheidet sich der Patient für eine Radiotherapie, erfolgt zunächst eine Aufklärung über Zielsetzung, Ablauf und Nebenwirkungen der geplanten Therapie. Anschließend erfolgt ein Planungs-CT (pCT), auf welchem der Strahlentherapeut das klinische Zielvolumen (CTV), das Planungszielvolumen (PTV = CTV plus Sicherheitssaum für Lagerungsunsicherheit und Organbeweglichkeit) sowie die strahlenempfindlichen Risikoorgane (Harnblase, Rektum, Bulbus Penis, Hüftköpfe und ggf. Dünndarm) identifiziert und konturiert [33, 34]. Anschließend erfolgt die Erstellung des Behandlungsplans. Dabei soll den Zielvolumina möglichst vollständig die verordnete Dosis verabreicht werden um eine bestmögliche Wirksamkeit am Tumor zu ermöglichen. Limitierend für diese Dosisescalationen ist dabei die Strahlenempfindlichkeit des umliegenden Gewebes, insbesondere von Blase und Rektum. Ziel jeder radioonkologischen Therapie ist es, eine maximale Wirksamkeit am Tumor zu erreichen und gleichzeitig die o.g. Risikoorgane (*Organs at risk*, Abk. OAR) bestmöglich zu schonen [35]. Das Bestrahlungsprogramm berechnet nun anhand spezifischer, vorab festgelegter Grenzwerte individuelle, optimale Bestrahlungswinkel und -feldformen um dies zu erreichen. In der Realität bedeutet das allerdings häufig einen Kompromiss zwischen Dosiserbrüchen im PTV und grenzwertig hohen Strahlendosen in den

direkt an die Prostata angrenzenden Bereichen von Blase und Enddarm [36]. Während der Radiotherapie sind regelmäßige Lagerungskontrollen mittels CT notwendig um Organverschieblichkeiten und Lagerungsungenauigkeiten zu korrigieren [9, 37].

### **1.2.2 Dosiseskalierte vs. Nicht dosiseskalierte Strahlentherapie**

Nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum zeigte sich in der Studie von Dearnaley [32], dass eine dosiseskalierte Strahlentherapie mit weniger biochemischen Rezidiven einhergeht. Das *Over all survival* änderte sich durch Dosiseskalation jedoch nicht, daher die Empfehlung, dass die Dosiseskalation gegen die erhöhte Toxizität abgewogen werden muss. Mindestens 70 Gy werden benötigt um den Tumor zu kontrollieren. Jedoch erreichen schon 9-10 Gy darüber hinaus eine signifikante Verbesserung in Bezug auf biochemische Rezidive [32, 38]. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist hierfür bekannt. Die zusätzlich applizierte PTV-Dosis erhöht die Heilungschance um ca. 1,78% pro Gray [39]. Jedoch erhöht jede Dosissteigerung auch die Strahlenbelastung der Nachbarorgane und damit das Risiko von Nebenwirkungen [40]. Die Studie von Jolnerowski et al [40] zeigt Zusammenhang zwischen Hochdosis am Rektum und steigender Toxizität. Eine Strahlenreduktion um 10 Gy an den Risikoorganen ist mit signifikant niedrigeren Toxizitäten assoziiert [41].

Die akut auftretenden Nebenwirkungen bessern sich üblicherweise nach Abschluss der Radiotherapie innerhalb von Tagen bis Wochen [42]. Späte GI-Komplikationen treten im Median 17 Monate nach Bestrahlung auf [43], Komplikationen an der Blase zeigen sich jedoch erst deutlich später [41].

### **1.3 Der Hydrogelspacer**

Es wurden in jüngerer Vergangenheit zunehmend Anstrengungen unternommen, die Schädigung umliegender Organe bei der Strahlentherapie zu verringern [44]. Durch die Lagevarianz der Prostata und die direkte Nachbarschaft der Risikoorgane Blase und Enddarmvorderwand sowie deren Lagevarianz [45] ist es

schwierig die Strahlung ausschließlich auf das zu bestrahlende Prostatakarzinom zu fokussieren ohne einen „Target miss“, also ein Verfehlen des Tumors, zu riskieren [46]. Eine aktuelle Strategie zur Optimierung der therapeutischen Breite besteht nun darin, durch die Implantation eines Platzhalters, in dieser Studie eines sogenannten „Spacers“ zwischen Prostata und Rektum, mehr Abstand zu schaffen [47, 48]. Eines der Spacerverfahren ist ein Hydrogel aus Polyethylenglykol, das von einem Strahlentherapeuten oder Urologen in das perineale Gewebe im Bereich der Denonvillier`schen Faszie injiziert wird [49, 50]. Die Injektion kann problemlos ambulant unter Lokalanästhesie erfolgen [42]. Der Spacer besteht zu über 98% aus Wasser, dass durch Polyethylenglykol und weitere Zusätze an Ort und Stelle gehalten wird, und wird regulär innerhalb von 3 Monaten vom Körper komplett resorbiert. Er führt zu einer räumlichen Distanz zwischen Prostata und Rektumvorderwand von ca. 9mm im Bereich des Apex prostatae und ca. 14mm im Bereich von Zentrum bzw. Basis der Prostata [42]. Erste Studien konnten zeigen, dass durch geographische „Platzhalter“ die Strahlenbelastung des Rektums signifikant gesenkt werden konnte [48, 51-53]. Selbst bei asymmetrischer Verteilung des Hydrogels wird damit eine verringerte Strahlenbelastung erzielt [54], zudem wurde ein Lerneffekt in Bezug auf die Applikation des Spacergels beobachtet [55].

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

An einem prospektiv untersuchten Patientenkollektiv mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist eine Radiotherapie mit Hydrogelspacer durchgeführt worden. Es schloss sich eine Langzeitbeobachtung mit Analyse von Machbarkeit, Behandlungserfolg und aufgetretenen Akut- und Spättoxizitäten an. Zusätzlich erfolgte ein „in silico“ Vergleich von Behandlungsplänen mit vs. ohne Hydrogelspacer um den möglichen Benefit des Spacers (räumliche Distanzierung, DVH-Parameter) besser quantifizieren zu können und möglichst zukünftige Patienten mit Prostatakarzinom besser behandeln zu können. Insbesondere könnten Subgruppen mit besonders großem Benefit identifiziert werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientengut

Diese prospektive, nicht randomisierte Studie wurde durch das Ethik-Komitee der medizinischen Fakultät Tübingen begutachtet und bewilligt (Ethik-Votum Nr. 079/2011MPG23). Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Zeitraum von 08/2011 bis 12/2017.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
T1 – T2	Primär metastasiertes Karzinom
Gleason Score bis max 7 (= ISUP 3)	Rezidiv
PSA bis max. 20 n/ml	Voroperationen oder Vorbestrahlungen im Beckenbereich
Prostatavolumen bis max. 80 ml	Vorbestehende chronische Proktitis
	Chronische Erkrankungen im Enddarmbereich
	Erhöhtes Risiko bei Spaceranlage durch Vorerkrankungen

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesicherten Prostatakarzinomen in den Stadien I und II, einem Gleasonscore von maximal 7, einem Prostataspezifischen Antigen (PSA) von maximal 20 ng/ml und kurativem Therapieansatz. Alle Patienten befanden sich in Behandlung und Nachsorge in der Abteilung für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen (siehe Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie).

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurden nur Patienten eingeschlossen deren Prostatavolumen maximal 80 ml betrug.

Primär ausgeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, Rezidiverkrankungen und bereits erfolgten Bestrahlungen im Beckenbereich. Auch Patienten, welche bereits eine Voroperation im Bereich der Prostata erhalten hatten (z.B. transurethrale Prostatektomie, radikale Prostatektomie) oder an einer chronischen Proktitis litten, wurden aufgrund möglicher Narbenbildung nicht in die Studie eingeschlossen. Lagen chronische Erkrankungen des Enddarms vor, wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder ein ausgeprägtes Hämorrhoidalleiden, so wurden die Patienten zur uneingeschränkten Vergleichbarkeit ebenso ausgeschlossen, wie Patienten bei denen aufgrund systemischer Erkrankungen (z.B. Gerinnungsstörungen) die Injektion des Hydrogels mit einem erhöhten Risiko verbunden gewesen wäre.

## **2.2 Software und Geräte**

Bei der Durchführung der Studie wurde mit derselben Software gearbeitet, die auch regulär im Klinikalltag der Universitätsklinik Tübingen zur Bestrahlungsplanung verwendet wird. In Tabelle 5 sind die verwendeten Programme inklusive der Programme zur statistischen Auswertung der generierten Daten aufgelistet.

Tabelle 5: Verwendete Software und Geräte

Hyperion	Universität Tübingen, Tübingen
Oncentra Masterplan	Theranostic GmbH, Solingen
Excel 2010 und 2019	Microsoft inc., Albuquerque, NM, USA
SPSS	IBM Corporation, Armonk, NY, USA
CT SOMATOM Sensation 64	Siemens Health Care GmbH, Erlangen
Linearbeschleuniger Elekta Synergy S	Elekta Oncology Systems, Crawly, UK
Centricity Enterprise Web 3.0 (2006)	GE Healthcare, Chicago, IL, USA

### 2.3 Datenerhebung

Für jeden Studienteilnehmer wurden folgende Daten erfasst: Diagnose, Therapie, PSA-Verlauf, Folgetherapie sowie Nebenwirkungen während und nach Beendigung der Therapie.

Um diese Informationen zusammentragen zu können wurden zum einen die Fragebögen des Prostatazentrums (siehe Kapitel 1) verwendet, außerdem erfolgten Aktenrecherchen in Arztbriefen, Vorbefunden und Krebsregistern. Zusätzlich wurden auch Bestrahlungspläne und Studiendokumentationen herangezogen. Fehlende Daten wurden durch direkten Kontakt mit den behandelnden Ärzten und nach telefonischer Kontaktaufnahme mit den Patienten ergänzt.

### 2.4 Applikation des Hydrogelspacers

Vor der Bestrahlung wurde das Hydrogel unter rektaler Ultraschallkontrolle teils in Lokalanästhesie, teils in Vollnarkose in den Perinealraum verabreicht. Zur besseren Positionierung wurde zuvor Kochsalzlösung zur Hydrodissektion des

Bindegewebes injiziert.

Bei der Applikation des Hydrogelspacers traten keine schwerwiegenden Komplikationen, wie Rektumperforation, Infektionen oder starke Blutungen im Studienkollektiv auf. Bei einem Patienten musste die Bestrahlung umgeplant werden, da das Hydrogel bei der Anlage teilweise in die Prostata injiziert wurde. Bei diesem Patienten wurde die Resorption des Gels abgewartet und die Bestrahlung anschließend wie geplant durchgeführt, außerdem erhielt der betreffende Patient unterstützend Analgetika und eine prophylaktische Antibiotikaabdeckung.

## **2.5 Erstellung der Bestrahlungspläne**

Zur Planung der Bestrahlung wurden 3 CTs an unterschiedlichen Terminen durchgeführt um die Lagevariabilität der Prostata zu erfassen. Die Lokalisierung erfolgte anhand des Coverage Probability-Konzeptes [56].

Die IMRT-Planung erfolgte mit dem Planungsprogramm Hyperion unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von 7mm und unter den Gesichtspunkten der möglichst gleichmäßigen Strahlenabdeckung des PTV ohne extreme Bestrahlungsspitzen, sowie der Einhaltung der empfohlenen Constraints an den Risikoorganen erstellt [57]. Zugelassen zur Studie waren Patienten, die ein niedriges oder intermediäres Risiko nach D'Amico aufwiesen. Bei Patienten mit einem intermediären Risiko wurde zur Prostata zusätzlich 1 cm der Samenblase als Zielvolumen definiert.

Für die Erstellung der Studienpläne wurden, die MRTs der Patienten verwendet und Pläne ohne das Coverage Probability-Konzept erstellt. Für jeden Patienten wurden Studienpläne für die Szenarien von einem Tumorgeschehen mit niedrigem und intermediärem Risiko gerechnet, sowohl mit als auch ohne Spacer. Daraus ergeben sich pro Studienpatient 4 Studienpläne + 1 Bestrahlungsplan, der tatsächlich durchgeführt wurde.

Die Bestrahlung selbst erfolgte an einem Linearbeschleuniger vom Typ Elekta Synergy S in Step-and-shoot-Technik. Bestrahlt wurde bis 78 Gy in 39 Fraktionen à 2 Gy.

## **2.6 Patientennachsorge**

Die Patienten wurden nach histologisch gesicherter Erstdiagnose, interdisziplinärer Tumorkonferenz und Einwilligung in die Studie aufgenommen und während der Strahlentherapie wöchentlich von einem Arzt hinsichtlich möglicher akuter Strahlennebenwirkungen untersucht. Dazu wurden innerhalb des mehrjährigen Beobachtungszeitraumes je nach aktueller Empfehlung der Fragebogen CTC AE 4.0, sowie die Checklisten zur Erhebung der Toxizitäten gemäß RTOG verwendet (siehe Anhang).

Die gemeinsamen 3 Items, die sich aus allen 3 Fragebögen ableiten ließen, definieren sich in die Kategorien: Hautreaktion, Akutnebenwirkungen im Bereich des Rektums gemäß RTOG-Kriterien und Akutnebenwirkungen im Bereich der Blase gemäß RTOG-Kriterien.

Der Nebenwirkungen nach RTOG lassen sich in 4 Schweregrade einteilen. Bereits das Vorliegen eines der beschriebenen Symptome rechtfertigt die Vergabe des nächsthöheren RTOG Grades.

Erstgradige Nebenwirkungen weisen auf eine leichte Atrophie der Schleimhäute hin und äußern sich durch eine leicht gesteigerte Miktion bzw. Defäkation (Miktion bis doppelt so häufig, wie vor Behandlung, Stuhlgang bis 5x/Tag). Eine medikamentöse Therapie ist hierbei nicht angezeigt. Bei Nebenwirkungen zweiten Grades sind Miktions- und Defäkationsfrequenz deutlich erhöht (Miktion jedoch noch unter 1x/h). Gelegentlich können leichte Blutungen, sowie rektale Schleimabgänge beobachtet werden. Krämpfe und Schmerzen im Bereich der betroffenen Organe sind wahrscheinlich und müssen peripher analgetisch behandelt werden. Im Falle einer Grad 3 Symptomatik zeigt sich eine deutliche Polyurie (mind. 1x/h) bzw eine starke Diarrhoe, sodass Einlagen oder sogar eine parenterale Ernährung notwendig werden. Eine Makrohämaturie oder ein ausgeprägte rektale Blut- oder Schleimabgänge liegen vor. Krämpfe und Schmerzen an den betroffenen Organen müssen mit zentralwirksamen Analgetika bekämpft werden. Im Falle einer Grad 4 Symptomatik sind Transfusionen oder ein operativer Notfalleingriff notwendig. Ursächlich können hierfür eine ausgeprägte



Gewebsnekrose, eine hämorrhagische Strahlenzystitis, eine schwere Blasenkontraktur, sowie ein radiogener Ileus, eine Darmfistel oder sogar eine Perforation sein.

Des Weiteren wurden sie drei bis vier Monate nach der Strahlentherapie, danach jährlich zur Nachsorge einbestellt und mit Hilfe des Tübinger Fragebogens nach den Vorgaben der deutschen Krebsgesellschaft (Version 2010) zu möglichen Langzeitkomplikationen befragt (siehe Kapitel 7.2). Der erste Nachsorgezeitpunkt zwischen 3 bis max. 3,9 Monaten wurde flexibel gestaltet. Einige Patienten wünschten die Nachsorge durch ihre ambulanten Behandler und lediglich eine Befundübermittlung an das Universitätsklinikum Tübingen. Der Fragebogen wurde diesen Patienten postalisch zugesandt.

Die Items, die im Tübinger Fragebogen zusätzlich zum RTOG-Score geprüft werden lauten wie folgt:

Zunächst wird um eine Selbsteinschätzung seitens der Patienten in Bezug auf Lebensqualität und Gesundheit gebeten. Diese sollen ihr Befinden in diesen Bereichen auf einer Skala von 0 bis 10 einordnen, wobei 10 die maximale Zufriedenheit in besagtem Bereich bedeutet.

Des Weiteren wird der ICIQ-Score erhoben der Auskunft über den Schweregrad von möglicher Harninkontinenz gibt. Die einkalkulierten Parameter dieses Scores umfassen: Häufigkeit und Menge des Harnverlustes, sowie die dadurch entstehende Einschränkung im alltäglichen Leben.

Zudem werden verschiedene Nebenwirkungen erfragt und gemäß der CTC Klassifikation kategorisiert. Die Klassifikationen nach CTC lassen sich in der Regel in 5 Schweregrade einteilen. Grad 1 beschreibt eine milde Symptomatik, die nicht interventionsbedürftig ist und lediglich klinisch beobachtet wird. Bei einer Grad 2 Symptomatik zeigen sich moderate Symptome, die sich durch nicht-invasive oder minimale lokalbegrenzte Eingriffe gut kontrollieren lassen. Tätigkeiten des alltäglichen Lebens können jedoch durch die Symptomatik bereits eingeschränkt sein. Eine Grad 3 Symptomatik zeigt sich durch ihre besondere medizinische Schwere, die jedoch nicht lebensbedrohlich ist, aber trotzdem einen

Krankenhausaufenthalt indiziert oder verlängert. Die Symptomatik kann im Alltag so einschränkend sein, dass der Betroffene nicht mehr fähig ist, sich um sich selbst zu kümmern. Eine Grad 4 Symptomatik erreicht ein lebensbedrohliches Ausmaß und erfordert eine sofortige therapeutische Intervention. Mit einem Grad 5 wird ausschließlich einer Symptomatik mit Todesfolge klassifiziert.

Im Tübinger Fragebogen zur strahlentherapeutischen Nachsorge werden Nebenwirkungen am Urogenital- und Gastrointestinaltrakt erfasst im Sinne von Blutungen, Obstruktionen, Inkontinenz, Entzündungszeichen abgefragt.

Als biochemisches Rezidiv wurde ein Anstieg des PSA von mindestens 2ng/ml über dem Nadir, gemäß den Phönix-Kriterien, definiert.

Die Daten über die Tode und die Todesursache der Studienpatienten stammen aus dem deutschen Krebsregister.

## **2.7 Statistik**

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Excel (Fa. Microsoft). Ermittelt wurden Mittelwert, Standardabweichung bzw. Median, mittlerer Standardfehler.

Für die Darstellung von Gesamtüberleben und tumorfreiem Überleben wurde das Verfahren nach Kaplan-Meyer herangezogen [58].

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS der Firma IBM durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p > 0,05$  festgelegt.

Bei dem Vergleich der realen Bestrahlungspläne mit den errechneten Studienplänen wurde die Differenz der Daten der verschiedenen Plantypen mit dem Shapiro Wilk-Test zunächst auf ihre Normalverteilung nach Gauss geprüft. Die Gruppen wurden anschließend mit dem gepaarten T-Test bzw. dem Wilcoxon-Test miteinander verglichen, je nachdem ob die Residuen normalverteilt waren oder nicht.

Um die realen Bestrahlungsdaten in Bezug auf die Nebenwirkungen zu

vergleichen, die bei den Patienten nach der Strahlentherapie auftraten, wurde zunächst eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt.

Danach wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests die Testung auf Normalverteilung. Zum Vergleich wurde für die normalverteilten Daten eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Für die nicht-normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für den Vergleich der Nebenwirkungen bei den Patienten mit niedrigem Risiko wurde der ungepaarte T-Test, sowie für die nicht-normalverteilten Residuen der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da nur 4 der Studienpatienten bei Bestrahlung ein niedriges Risikoprofil aufwiesen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientengut**

Insgesamt wurden 23 Patienten mit Adenokarzinomen in die Studie eingeschlossen und über mehrere Jahre beobachtet und nachverfolgt. Durchschnittlich waren die Studienteilnehmer 75,8 Jahre alt. Bei einem Patienten verteilte sich der Spacer in die angrenzenden Organe (Prostata). Aufgrund dessen wurde die Strahlentherapie bis zur Spacerresorption verschoben und der Bestrahlungsplan musste bei laufender Bestrahlung noch einmal angepasst werden. Bei der Auswertung der Studie konnte der Patient daher lediglich in die Beobachtung der Langzeitfolgen und nicht in den Bestrahlungsplanvergleich eingeschlossen werden. Ein Patient musste sekundär aus der Langzeitbeobachtung ausgeschlossen werden, da während der laufenden Therapie ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde und das Therapieschema erweitert werden musste (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Epidemiologie

<b>Altersbereich bei Erstdiagnose</b>	57 bis 78 Jahre
<b>Durchschnittsalter bei Erstdiagnose</b>	69,9 Jahre
<b>Alter bei Erstdiagnose im Median</b>	68,3 Jahre
<b>Anzahl der Studienteilnehmer</b>	n = 23
<b>Sekundäre Ausschlüsse</b>	n = 1 (ED eines Zweitkarzinom)
<b>Histologie</b>	100% Adenokarzinome
<b>Zusätzliche Therapie</b>	78% (n = 18) erhielten 6 Monate antihormonelle Therapie bei <i>intermediate-risk</i> -Klassifikation nach NCCN
<b>Mittleres Prostatavolumen</b>	48,98 ccm (Standardabweichung: 20,28)
<b>Mittlere Beobachtungsdauer</b>	4,1 Jahre

Mit 65,22% nach d'Amico (bzw. 82,61% nach NCCN) war die *intermediate risk* Konstellation die häufigste unter den Studienpatienten (siehe Tabelle 7). Diese ergab sich vor allem durch den erhöhten Gleason-Score (vorherrschend Gleason 7a mit 43,48%).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Karzinomstadien in der Studienkohorte

<b>Tumorstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
<b>T1c</b>	N = 10	43,48 %
<b>T2a</b>	N = 5	21,74 %
<b>T2b</b>	N = 4	17,39 %
<b>T2c</b>	N = 4	17,39 %
<b>Gleasonscore</b>		
<b>≤6</b>	N = 7	30,43 %
<b>7a</b>	N = 10	43,48 %
<b>7b</b>	N = 6	26,09 %
<b>PSA-Peak (ng/ml)</b>		
<b>Mean</b>	N = 23	8,02 ng/ml
<b>Median</b>	N = 23	7,22 ng/ml
<b>Range</b>	N = 23	2,28 ng/ml – 19,03 ng/ml
<b>PSA ≤10</b>	N = 19	82,61%
<b>PSA 10-20</b>	N = 4	17,39%

**Risikogruppe nach NCCN**

<b>Low risk</b>	N = 4	17,39 %
<b>Intermediate risk</b>	N = 19	82,61 %

**Risikogruppe nach d'Amico**

<b>Low risk</b>	N = 4	17,39 %
<b>Intermediate risk</b>	N = 15	65,22 %
<b>High risk</b>	N = 4	17,39 %

**3.2 Überleben****3.2.1 Gesamtüberleben**

Durch den langen Rekrutierungszeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2017 variiert die interindividuelle Beobachtungszeit der Patienten stark. Das Zeitfenster reicht von einem Minimum von 12 Monaten bis hin zu einem Maximum von 78 Monaten. Die mittlere Beobachtungsdauer bezüglich des Überlebens nach Prostatakarzinomtherapie betrug 4,5 Jahre (Median 5 Jahre, Minimum 0,3 Jahre, Maximum 8,33).

Bei den Studienpatienten wurden weder ein Lokalrezidiv noch Lymphknotenmetastasen nach der Strahlentherapie beobachtet. Auch verstarb keiner der Patienten nachweislich an seinem Prostatakarzinom.

Der Patient, bei dem während der Therapie ein Zweitkarzinom entdeckt wurde, wurde von der Überlebensstatistik ausgenommen.

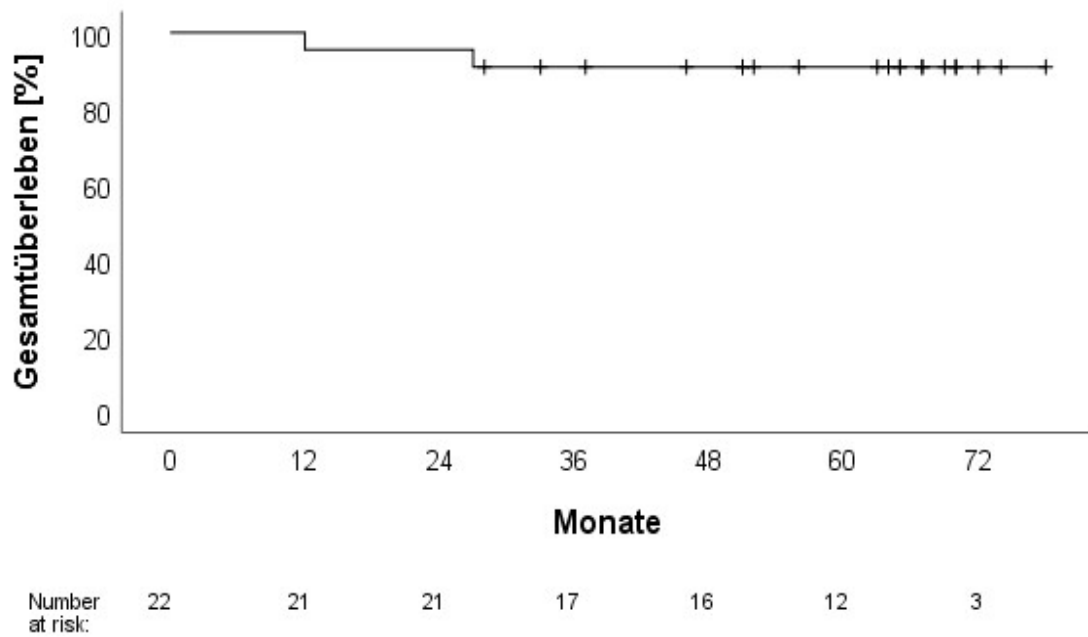


Abbildung 1: Gesamtüberleben in der Darstellung nach Kaplan-Meyer

Im Beobachtungszeitraum starben 2 Patienten in den ersten drei Jahren nach Radiotherapie. Alle anderen überlebten bis zum Studienabschluss. Dies entspricht einem Gesamtüberleben (*Over all-Survival*) von 91,3 %.



### 3.2.2 Tumorspezifisches Überleben

Entsprechend den Informationen des deutschen Tumorregisters verstarb im Studienzeitraum lediglich ein Studienteilnehmer an einer Krebserkrankung.

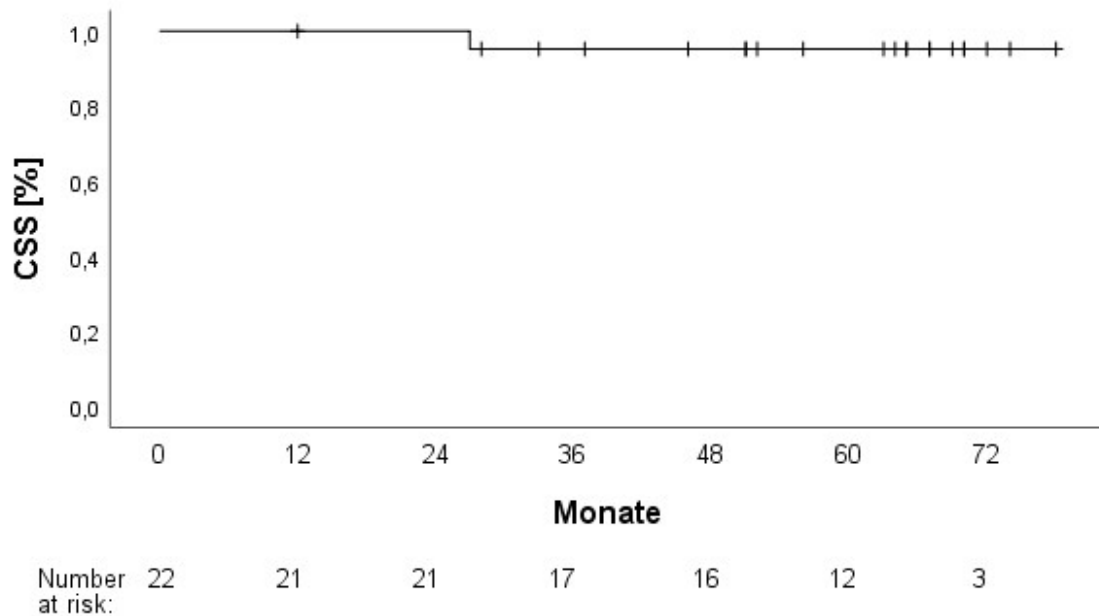


Abbildung 2: Tumorfrees Überleben in der Darstellung nach Kaplan-Meyer

Im Beobachtungszeitraum starb 1 Patient in den ersten drei Jahren nach Radiotherapie an einer sekundären Tumorerkrankung. Alle anderen überlebten bis zum Studienabschluss. Dies entspricht einem krebsspezifischen Überleben (*Cancer specific survival*) von 95,65 %).

### 3.2.3 Prostatakarzinomspezifisches Überleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie starb keiner der Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms (*Prostate cancer specific survival* = 100%).

### 3.3 Akuttoxizität

Keiner der Patienten dieser Studie zeigte im Bestrahlungszeitraum eine behandlungsbedürftige Nebenwirkung des Hydrogelspacers. Subjektiv berichteten 25% der Probanden von einem Druckgefühl in der Dammregion. 5% der Probanden gaben leichte Schmerzen an. In allen Fällen verschwand dies jedoch nach wenigen Tagen ohne spezifische Intervention.

Für die Risikoorgane Rektum und Blase wurden die akuten Bestrahlungsnebenwirkungen während der Strahlentherapie nach dem RTOG-Score erfasst. Dies soll den Vergleich mit anderen Studien vereinfachen.

#### 3.3.1 Akuttoxizität Rektum

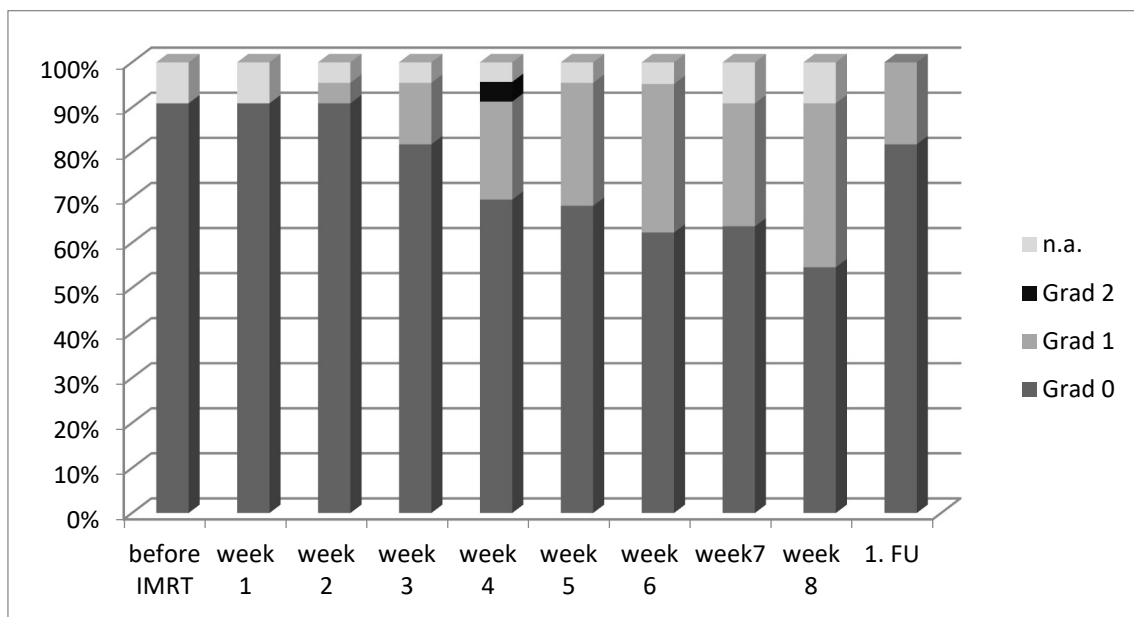


Abbildung 3: Akuttoxizität Rektum gemäß RTOG in Prozent

Während der Radiotherapie wurden wöchentlich die Nebenwirkungen an Enddarm gemäß dem Akuttoxizitätsscore nach RTOG von den behandelnden Ärzten ermittelt (siehe Abbildung 3). In der letzten Behandlungswoche waren noch mehr als die Hälfte der Patienten frei von rektalen Beschwerden (52,17% bei n=23). Niedriggradige Nebenwirkungen im Sinne von Grad 1 Nebenwirkungen traten

erstmalig in der 2. Bestrahlungswoche auf und schwankten zwischen 4,55% und 36,36% mit einem Maximum in der 8. Woche. Grad 2 Nebenwirkungen wurden lediglich bei einem Patienten beobachtet und waren reversibel. Höhergradige Nebenwirkungen im Sinne von Grad 3 oder 4 wurden während der Bestrahlung nicht beobachtet. Bei der ersten Nachsorge nach 3 Monaten (1. *Follow-up*) war die Rate an niedriggradigen Nebenwirkungen deutlich rückläufig. Die Grad 1 Toxizität fiel 36,36% auf 18,18%.

### 3.3.2 Akuttoxizität Blase

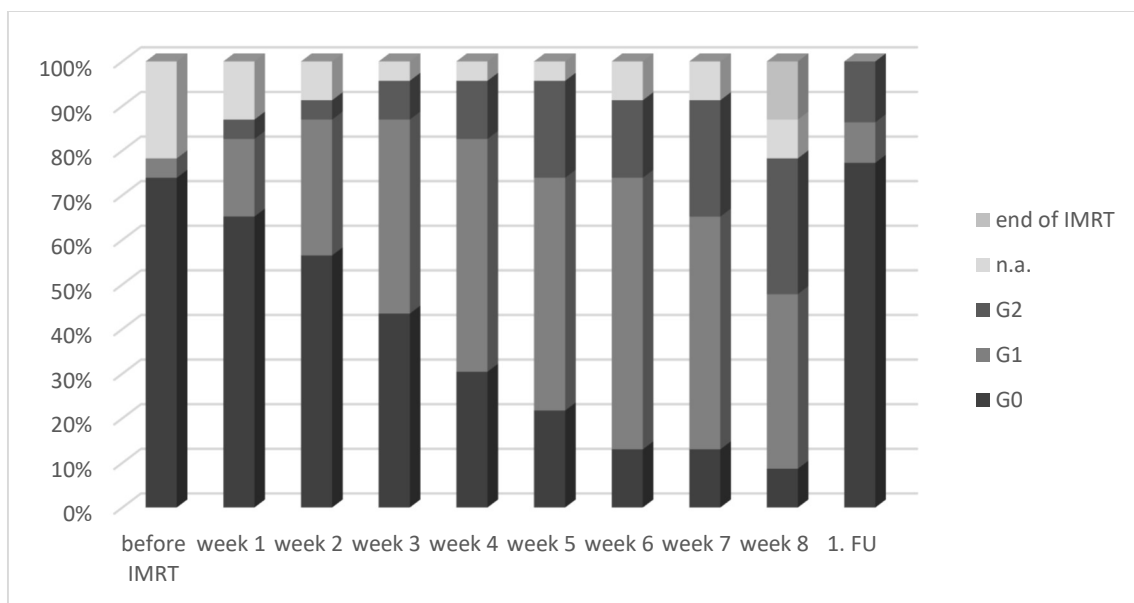


Abbildung 4: Akuttoxizität Blase gemäß RTOG in Prozent

Während der Radiotherapie wurde wöchentlich die Akuttoxizität nach RTOG von den behandelnden Ärzten ermittelt. Dies ist in Abbildung 4 dargestellt. 8,7 % der Studienpatienten blieben bis Studienende symptomfrei. Nebenwirkungen ersten Grades stiegen im Laufe der Bestrahlung an mit einem Höchstwert von 60,87% in der 6. Bestrahlungswoche. Bei 4,35% der Patienten bestanden Grad 1 Nebenwirkungen von vor der Bestrahlung. Grad 2 Nebenwirkungen traten bereits innerhalb der ersten Bestrahlungswoche auf beginnend mit 4,35% in der ersten Woche bis zu einem Maximum von 30,43% in der 8. Woche. Der Anteil der niedriggradigen Nebenwirkungen stieg im Laufe der Strahlentherapie an. Bei der

Kontrolle nach 3 Monaten hatten sich der Großteil der Nebenwirkungen jedoch spontan wieder zurückgebildet Nebenwirkungen 1. Grades gingen hierbei von 39,13% auf 9,09% zurück und die Nebenwirkungen 2. Grades von 30,43% auf 18,18%. Höhergradige Nebenwirkungen im Sinne von G3 oder höher wurden bei keinem der Studienpatienten festgestellt.

### **3.4 Spättoxizität**

Die erste Nachsorge nach der Bestrahlung erfolgte zunächst 3-4 Monaten nach Bestrahlungsende. Die darauffolgenden Nachsorgen erfolgten jährlich. Bei jeder Nachsorge wurden anhand des Tübinger Fragebogens (Version 2010) die nachfolgenden Scores nach RTOG und CTC erhoben.

Die prozentuale Häufigkeit in der nachfolgenden Auswertung bezieht sich immer auf die Gesamtpatientenzahl von n=22. Ein Patient wurde von der Auswertung des Toxizitätsfragebogens aufgrund eines Zweitkarzinoms ausgeschlossen, das während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms entdeckt wurde und zu einer Änderung des Therapiekonzeptes führte.

#### **3.4.1 Lebensqualität**

Bei den Bestrahlungsnachsorgen anhand des Tübinger Fragebogens wurden die Studienpatienten dazu aufgefordert, ihre Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 7 anzugeben.

Der Höchstscore von 7 wurde von keinem der Patienten vergeben. Auch der niedrigste Score von 0 wurde nicht vergeben. In Abbildung 5 sind die Angaben der Studienpatienten prozentual für jede Nachsorge aufgetragen. Die höchste angegebene Lebensqualität wurde im 2. Jahr nach Behandlung gemessen und von 40,91% der Patienten mit einem Score von 6 bewertet.

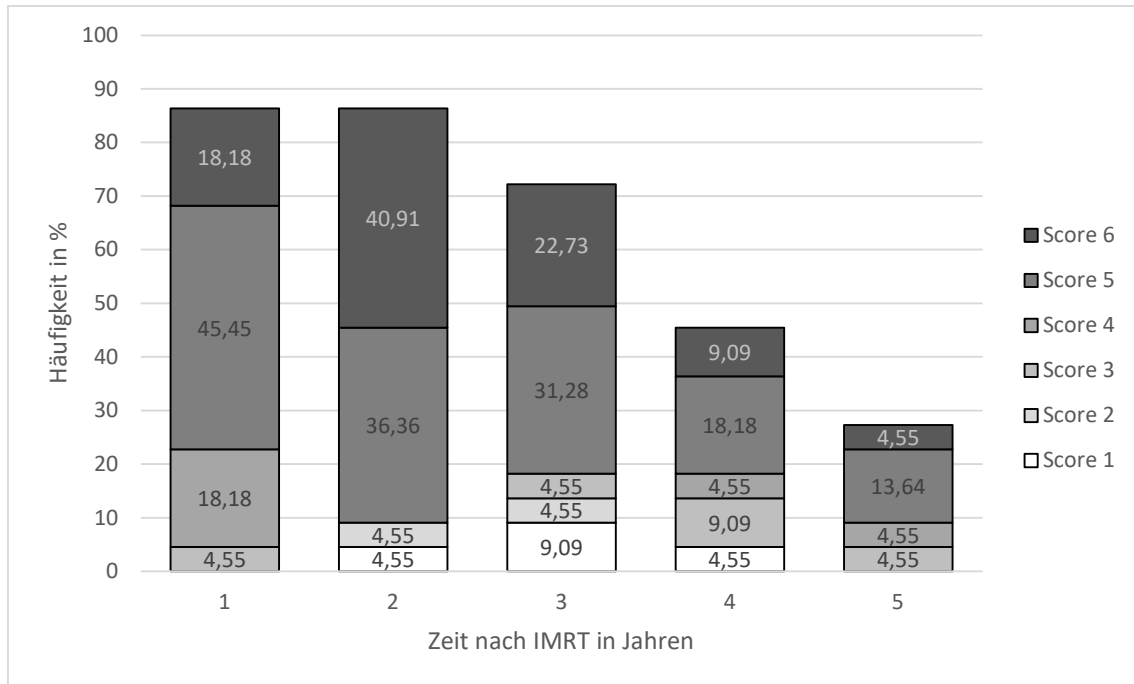


Abbildung 5: Verlauf der subjektiv empfundenen Lebensqualität in Prozent im Verlauf von 5 Jahren Nachsorge

Bei der Einschätzung der eigenen Lebensqualität fielen die Urteile der Patienten über den ganzen Beobachtungszeitraum hinweg überwiegend positiv aus. Der Höchstscore von 7 wurde jedoch nicht vergeben.

Der zweithöchste vergebene Score von 5 wurde mit Ausnahme der Nachsorge im 2. Jahr stets prozentual am häufigsten vergeben. Ein Score von 4 wurde im 1. Nachsorgejahr von 18,18% und im 4. Und 5. Jahr von 4,55% der Patienten vergeben. In allen weiteren Jahren wurde dieser Score nicht vergeben. Ein Score von 3 wurde im ersten, dritten und fünften Jahr von 4,55 % und im vierten Jahr von 9,09% der Patienten vergeben. Lediglich im 2. Und 3. Jahr bewerteten die Studienpatienten ihre Lebensqualität mit einem Score von 2. Der Score von 1 wurde im zweiten und vierten Jahr von 4,55% und im dritten Jahr von 9,09% der Studienpatienten vergeben. Entsprechend des langen Rekrutierungszeitraumes nahm der mögliche Beobachtungszeitraum der Studienpatienten zum Studienende hin ab.

### 3.4.2 Gesundheit

Bei den Bestrahlungsnachsorgen anhand des Fragebogens der deutschen Krebsgesellschaft wurden die Studienpatienten dazu aufgefordert, ihre Gesundheit auf einer Skala von 0 bis 7 anzugeben. Abbildung 6 zeigt für die Nachsorgejahr 1 bis 5 prozentual die von den Studienpatienten vergebenen Gesundheitsscores.

Der Höchstscore von 7 wurde im 3. Nachsorgejahr von 4,55% der Patienten vergeben. Der Score von 6 wurde mit 31,28% am häufigsten im 2. Nachsorgejahr vergeben, am zweithäufigsten im ersten Nachsorgejahr mit 18,18%, im dritten Nachsorgejahr noch mit 13,64% und im Nachsorgejahr 4 und 5 von 9,09% und 4,55% der Patienten.

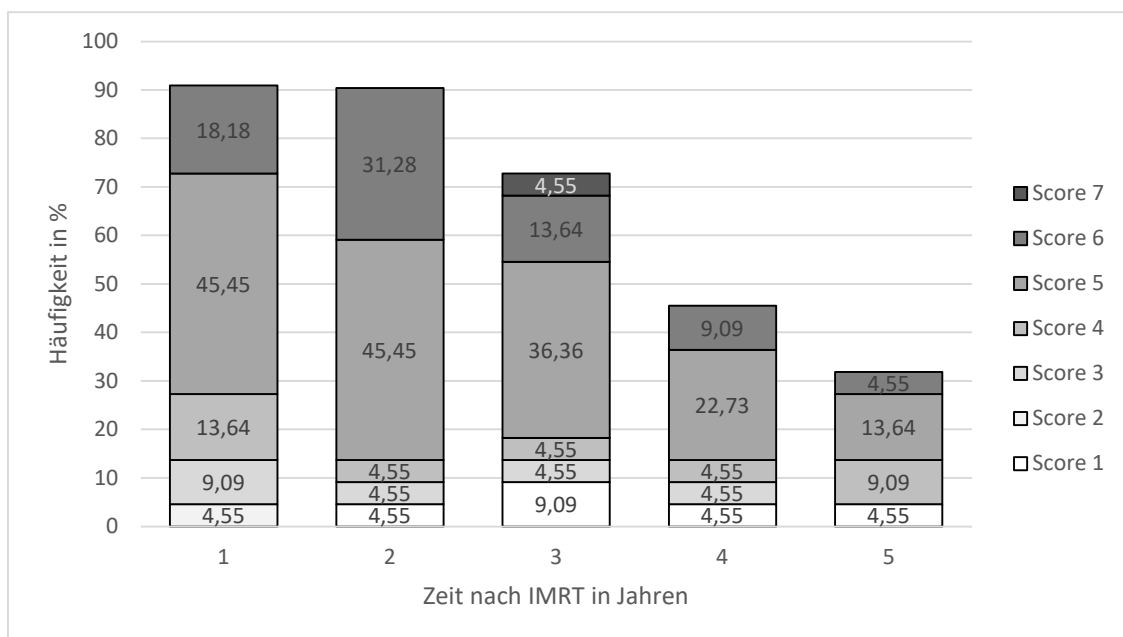


Abbildung 6: Subjektive Beurteilung ihrer Gesundheit durch die Studienpatienten im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeit

Bei der Einschätzung der eigenen Gesundheit fielen die Urteile der Patienten über den ganzen Beobachtungszeitraum hinweg überwiegend positiv aus. Scores > 5 machen bis zu 76,73 % der Antworten aus.

### 3.4.3 Inkontinenz (ICIQ)

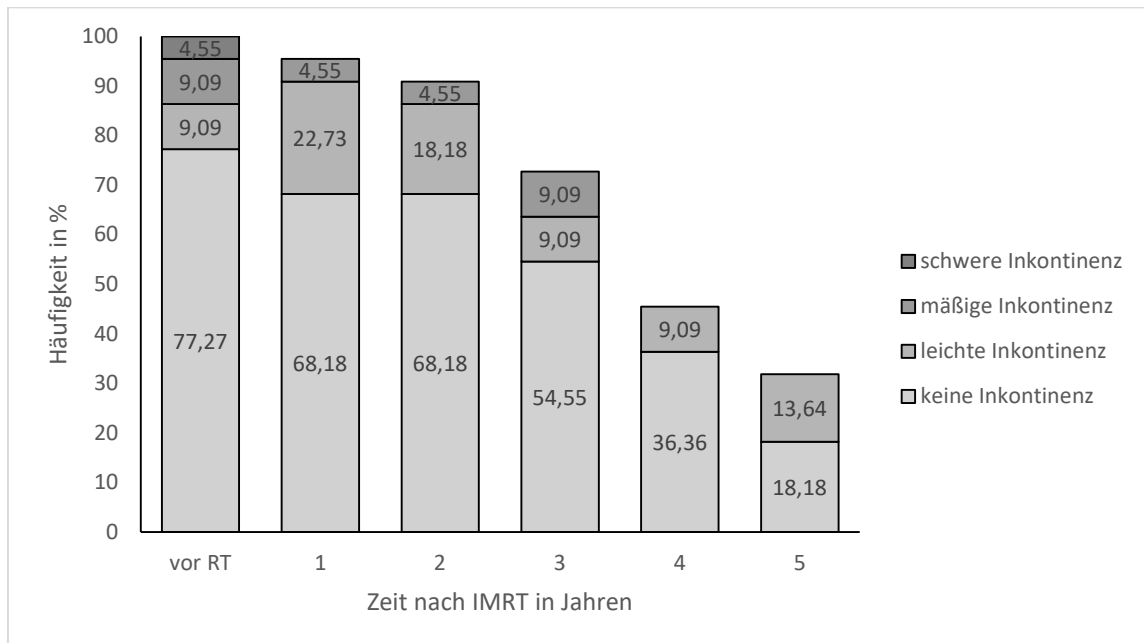


Abbildung 7: Inkontinenz nach ICIQ in Prozent im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeitraum

Der Hauptanteil der Studienpatienten hatte sowohl vor als auch nach Strahlentherapie keine oder lediglich eine leichte Inkontinenz.

Eine schwere Inkontinenz bestand vor Strahlentherapie bei einem Studienpatienten. Diese besserte sich jedoch nach Strahlentherapie erheblich.

Auch der Anteil an Beschwerden im Sinne einer mittelgradigen Inkontinenz ging im Beobachtungszeitraum zurück und waren ab den vierten Nachsorgejahr nicht mehr vertreten.

### 3.4.4 CTC Miktion

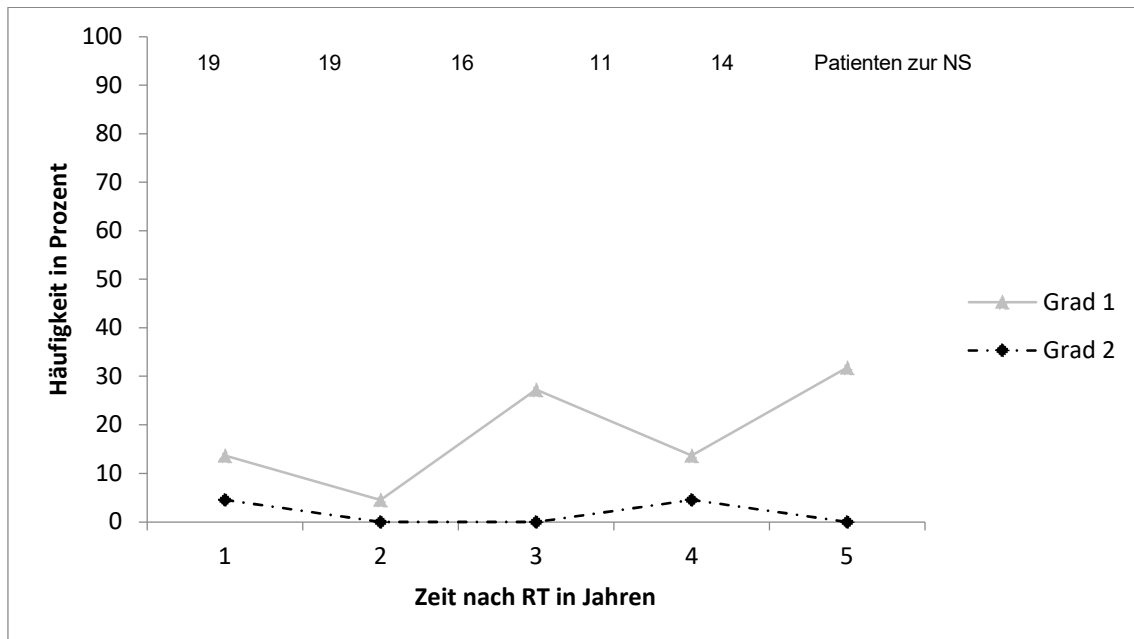


Abbildung 8 CTC Miktion (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Nach initialem Abfall der Nebenwirkungen ersten Grades zeigen sich im dritten und im fünften Nachsorgejahr Spitzenwerte mit einem Niveau von 27,27% (entspricht 6 Patienten) und von 31,81% im fünften Jahr (entspricht 7 Patienten).

Zweitgradige Toxizitäten gab es nur in Jahr 1 und 4 bei jeweils 1 Patienten, die Symptomatik war jedoch in beiden Fällen im Folgejahr rückläufig.



### 3.4.5 CTC Harndrang

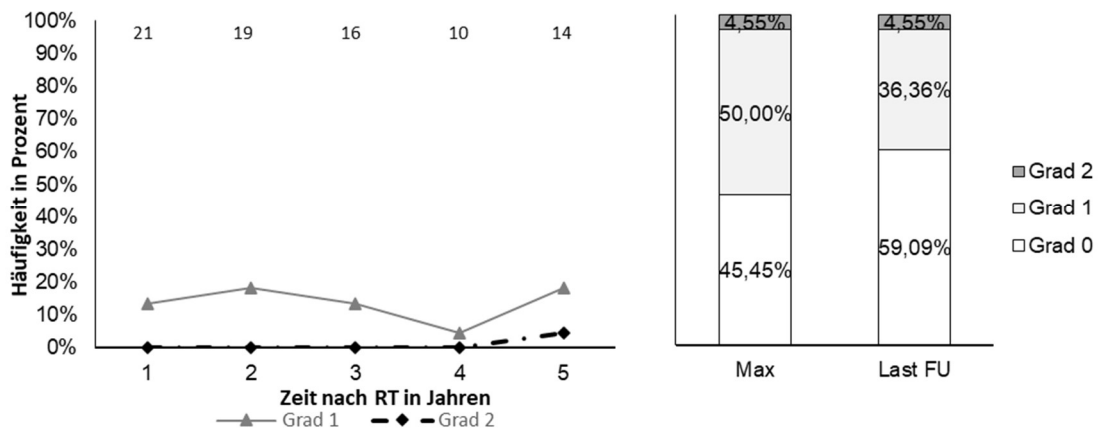


Abbildung 9: CTC Harndrang (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Drangsymptomatik (Grad 1 nach CTC) fiel im Laufe der Langzeitbeobachtung, um im 5. Nachsorgejahr wieder anzusteigen. Lediglich bei einem Patienten ließ sich eine Drangsymptomatik entsprechend CTC Grad 2 im 5. Jahr beobachten.

### 3.4.6 CTC Harnverhalt

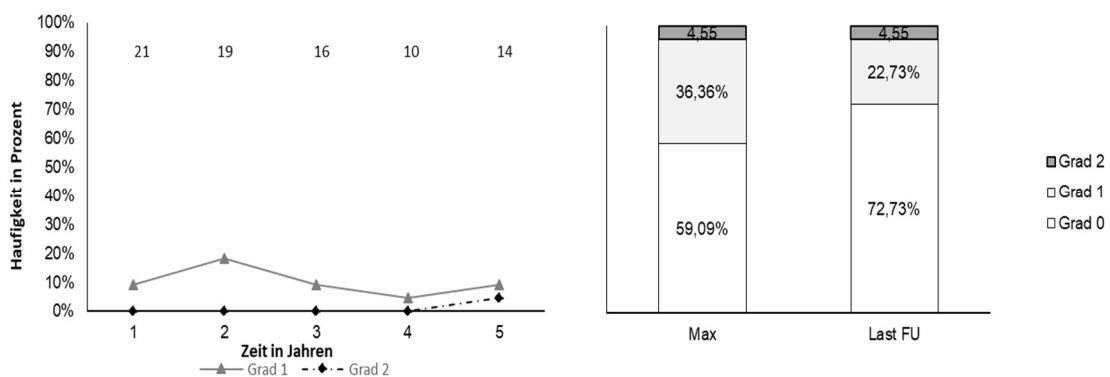


Abbildung 10: CTC Harnverhalt (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max.) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Harnverhaltenssymptomatik (Grad 1 nach CTC) fiel im Laufe der Langzeitbeobachtung, Grad 2 nach CTC ließ sich im fünften Nachsorgejahr bei einem der Patienten beobachten.

### 3.4.7 CTC Blasenblutung

Während dem gesamten Beobachtungszeitraum trat lediglich bei einem Patienten eine Blasenblutung auf. Die Blasenblutung ereignete sich im 5. Jahr nach Strahlentherapie und entsprach einem CTC-Score Grad 4.

### 3.4.8 RTOG Blase

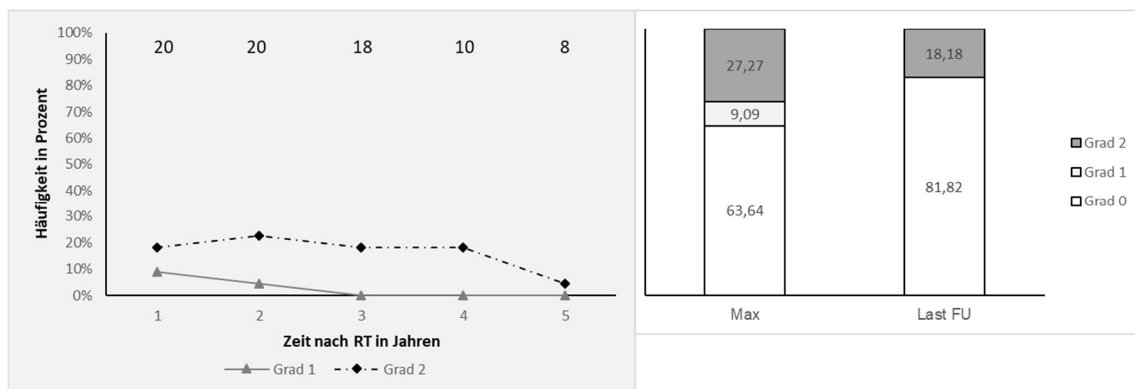


Abbildung 11: RTOG Blase Spättoxizität im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der RTOG Score der Blase umfasst mehrere Kriterien, wie z.B. eine erhöhte Miktionsfrequenz, aufgetretene Blasenblutungen oder eine nachgewiesene Blasenschleimhautatrophie. Von diesen Kriterien muss lediglich eines erfüllt sein, um den nächsthöheren Grad zu erreichen. Das Kriterium der gesteigerten Miktionsfrequenz war für die meisten Erhöhungen des RTOG-Scores verantwortlich. Bei einigen Studienpatienten war eine RTOG Grad 1 Konstellation auch aus diesem Grund vorbestehend. In diesem Fall wurde der Grad 1 als

Baseline definiert und nur die Änderung zum nächsthöheren Grad gewertet.

Höhergradige Nebenwirkungen nach RTOG traten lediglich bei einem Patienten 6 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie auf und sind daher nicht im 5 Jahresüberblick der Spätnebenwirkungen dargestellt.

### 3.4.9 CTC Diarrhoe

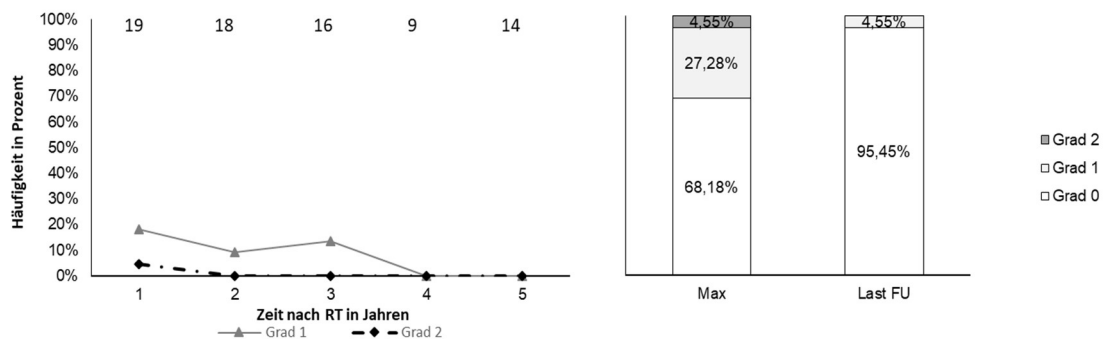


Abbildung 12: Diarrhoe Spättoxizität im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Diarrhoesympptomatik (Grad 1 nach CTC) fiel im Laufe der Langzeitbeobachtung, Grad 2 nach CTC ließ sich bei einem der Patienten einmalig 1 Jahr nach Radiotherapie beobachten, bei den folgenden Nachsorgeterminen war der Patient jedoch in Bezug auf Diarrhoesympptomatik wieder beschwerdefrei.

### 3.4.10 CTC Rektale Blutung

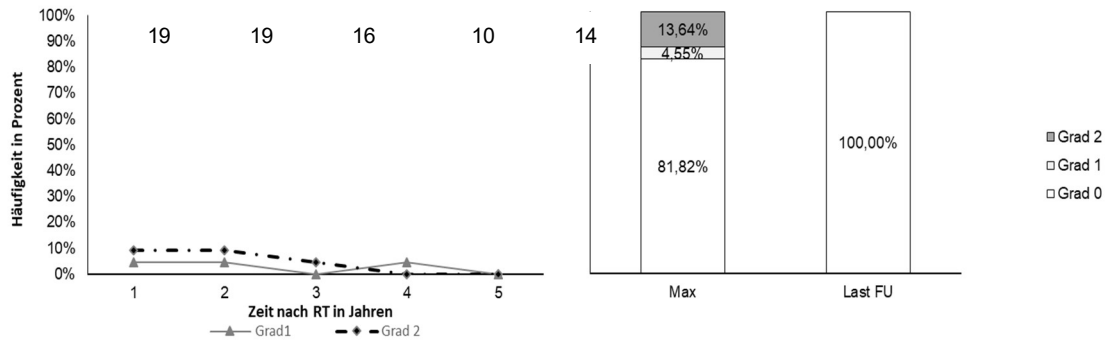


Abbildung 13: Rektale Blutung (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Blutungssymptomatik (Grad 1 nach CTC) fiel im Laufe der Langzeitbeobachtung, Grad 2 nach CTC ließ sich bei zwei der Patienten beobachten. Beim letzten Follow-up der Patienten wurden keinerlei Beschwerden hinsichtlich einer rektalen Blutung geäußert.

### 3.4.11 CTC Proktitis

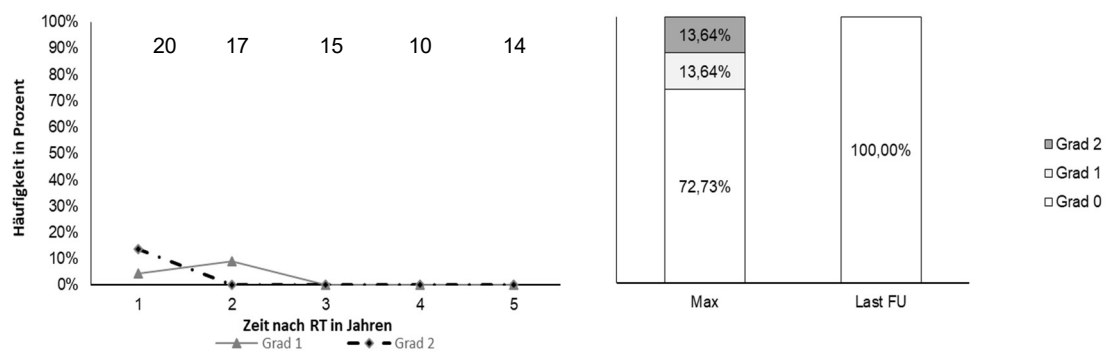


Abbildung 14: CTC Proktitis (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Proktitissymptomatik (Grad 1 nach CTC) erreicht im Jahr 2 seinen Zenit, wird danach aber nicht mehr beobachtet, Grad 2 nach CTC ließ sich bei drei der Patienten 1 Jahr nach Radiotherapie beobachten. Beim letzten Follow-up der Patienten wurden keinerlei Beschwerden, die auf eine Proktitis hindeuten können, geäußert.

### 3.4.12 CTC Stuhlinkontinenz

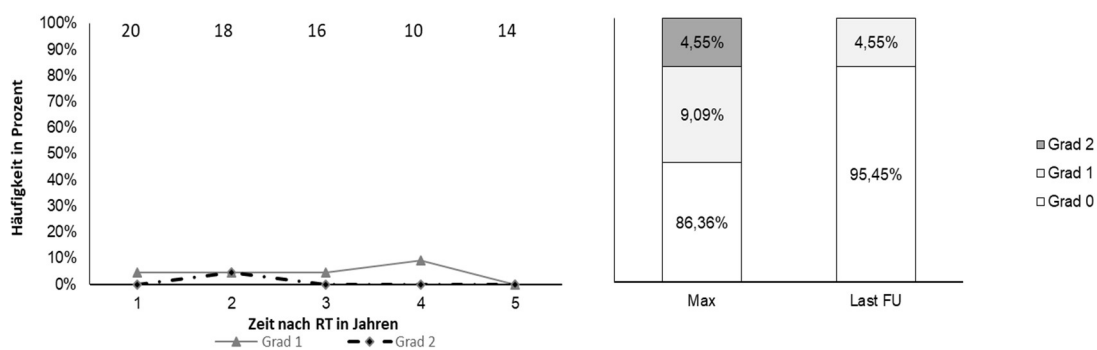


Abbildung 15: Stuhlinkontinenz (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Der Anteil der Patienten mit einer niedriggradigen Inkontinenzsymptomatik (Grad 1 nach CTC) erreicht im Jahr 4 seinen höchsten Wert, wird danach aber nicht mehr beobachtet, Grad 2 nach CTC ließ sich bei einem der Patienten einmalig 1 Jahr nach Radiotherapie beobachten.

### 3.4.13 RTOG Rektum

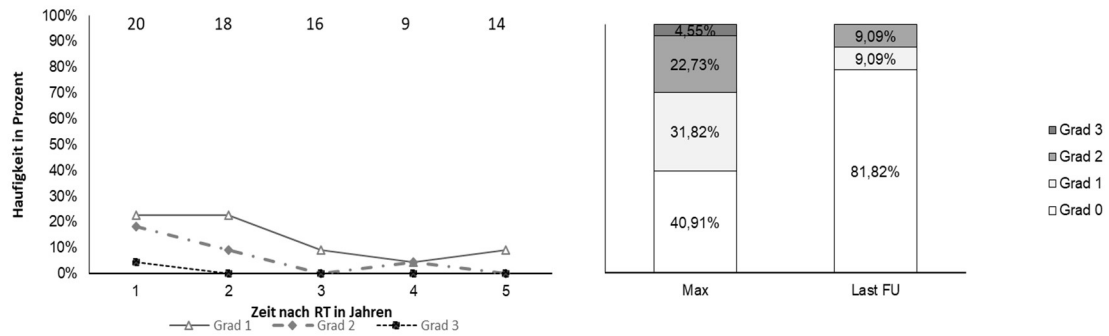


Abbildung 16: RTOG Rektum (Spättoxizität) im Verlauf von 5 Jahren nach Bestrahlung (links) sowie die maximal aufgetretene Toxizität (Max) und die Toxizität zum letzten Nachsorgezeitpunkt (Last FU) in Prozent (rechts)

Im Jahr nach der Radiotherapie ließen sich noch höhergradige Nebenwirkungen im Sinne von RTOG Grad 3 bei einem Patienten nachweisen. Die niedrigeren Spättoxizitäten RTOG 1 und 2 wurden im Lauf des Beobachtungszeitraums weniger. Bei einem der Patienten trat im 4. Jahr eine Grad 2 Nebenwirkung neu auf, bei allen anderen war die Toxizität rückläufig.

### 3.4.14 IIEF Potenz

Bei  $n = 10$  Personen war vor Radiotherapie entweder kein Sexualpartner vorhanden oder die Potenz so stark eingeschränkt, dass Sexualkontakte nicht mehr möglich waren.

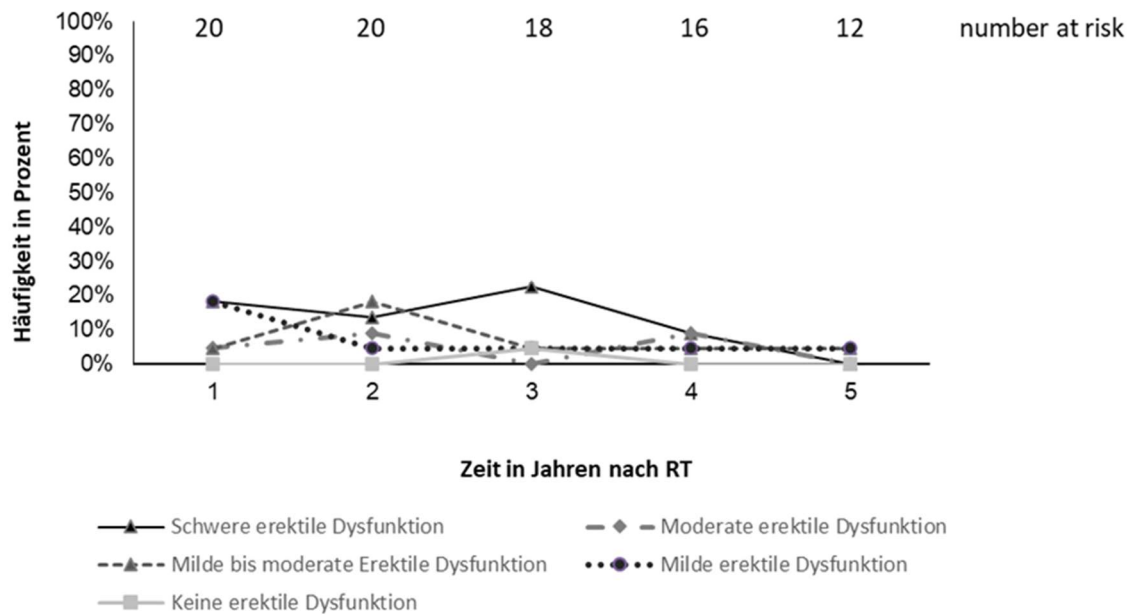


Abbildung 17: IIEF Potenz im Verlauf von 5 Jahren Nachsorgezeitraum

Im Laufe der Beobachtungszeit verschlechterte sich die Potenz bei den meisten Studienpatienten. Bei einem jedoch verbesserte sie sich nach 3 Jahren Beobachtungszeit.

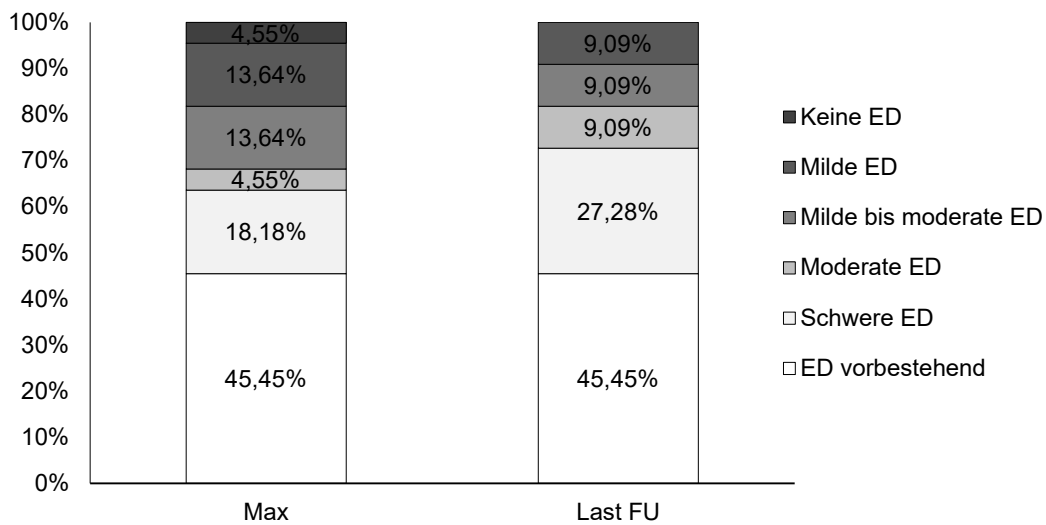


Abbildung 18: Erektile Dysfunktion (ED) in Prozent: links die maximale Dysfunktion (Max), rechts der Stand bei der letzten Nachsorge (Last FU)

Bei 45,45% der Patienten bestand schon vor Therapiebeginn entweder keine ausreichende Potenz mehr oder es war kein Partner vorhanden. Bei einem Studienpatienten (entspricht 4,55%) blieb sie über die Zeit erhalten.

### **3.5 Der Anteil höhergradiger Nebenwirkung in der Akuttoxizität im Vergleich zur Spättoxizität**

In Bezug auf Akutnebenwirkungen der Bestrahlung zeigten sich keine interventionsbedürftigen, höhergradigen Nebenwirkungen im Sinne von RTOG G3 oder höher.

Höhergradige Spätnebenwirkungen nach mehr als 3 Monaten nach Strahlentherapie gab es bei 2 Studienpatienten. Ein Studienpatient zeigte 1 Jahr nach Strahlentherapie rektale Nebenwirkungen im Sinne von RTOG Grad 3 (interventionsbedürftige Strahlenproktitis). Ein weiterer Studienpatient erlitt eine Blasenblutung 6 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie (RTOG Grad 4).



### **3.6 PSA-Verlauf**

Bei jeder Nachsorge wurde der PSA-Wert zur Verlaufskontrolle mit erhoben. Zur Detektion eines möglichen Rezidivs wurden die Kriterien nach Phönix herangezogen [59], nach denen ein Rezidiv vorliegt, wenn der PSA-Wert um 2 ng/ml über den Nadir steigt. Der Nadir wurde im Mittel nach 1,9 Jahren erreicht (Minimum: 0,3 Jahre, Maximum: 5,5 Jahre, Median: 1,1 Jahre).

Ein biochemisches Rezidiv gemäß den Phönixkriterien trat bei einem Studienpatienten auf, konnte jedoch erfolgreich therapiert werden.

### **3.7 Abstandszugewinn durch den Hydrogelspacer**

Anhand diagnostischen MRTs wurden zunächst die bestehenden Abstände zwischen Rektum und Prostata auf Höhe von Apex und auf Höhe des Samenblasenansatzes, sowie der rechnerischen Mitte zwischen beiden Punkten vermessen. Nach Spaceranlage wurden anhand der MRTs, die für das CovP-Konzept benötigt wurden, mit dem Radiologietool *Centricity Enterprise Web* der Abstand an drei Punkten zwischen Rektum und Prostata vermessen. Die Messpunkte befanden sich 1. Am Apex der Prostata auf Höhe der Mitte der Schambeinäste, 2. auf Höhe des Samenblasenansatzes und 3. in der Schicht, die mittig zwischen den vorher genannten liegt. Der gemessene Abstand vor Spaceranlage wurde von dem Abstand nach Spaceranlage wurde an jedem Messpunkt von der gemessenen Distanz subtrahiert.

Im Mittel ergab sich ein Abstandszugewinn von 10,58mm. Der größte Abstandszugewinn war hierbei im Bereich des Samenblasenansatzes zu verzeichnen. Er betrug an dieser Stelle im Mittel 12,31mm.

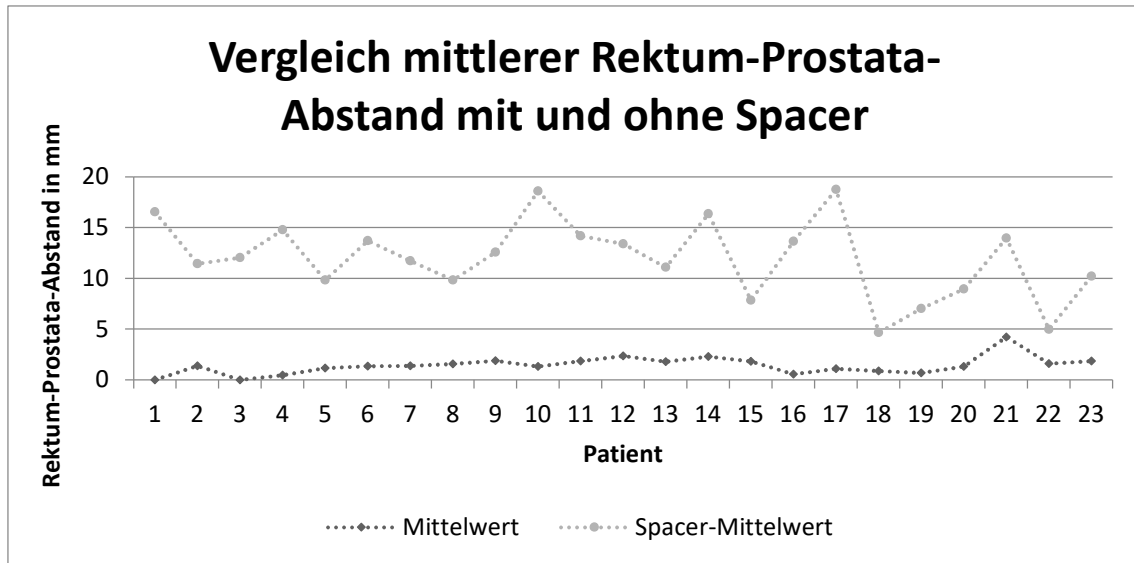


Abbildung 19: Abstandsgewinn durch den PEG-Spacer pro Fall in mm

Die untere Linie beschreibt den ursprünglichen Abstand zwischen Rektum und Prostata ohne Spacer. Die obere Linie den Abstand mit Hydrogel. Die Differenz zwischen beiden Punkten stellt den räumlichen Zugewinn an Abstand dar.

Bei der Untersuchung der Daten auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests waren die Daten der Rektum-Prostata-Abstände vor Spaceranlage an 2 von 3 Messpunkten nicht-normalverteilt. Da es sich bei diesem Abstand um eine biologische Größe handelt kann jedoch in Bezug auf die Gesamtbevölkerung von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Nach Spaceranlage waren die Abstandsdaten jedoch an allen 3 Messpunkten normalverteilt.

Die Fälle wurde nach ihrem Abstandszugewinn sortiert und ein Mittelwert für den Abstandszugewinn ermittelt. Die Fälle, die einen Abstandszugewinn zu verzeichnen hatten, der größer war als der Mittelwert wurden in Bezug auf Prostatavolumen und applizierter Spacermenge mit einander verglichen. Es konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden.

### 3.8 Planvergleich

Die Studienpatienten wurden nach Anlage des Hydrogelspacers mit insgesamt 78

Gy in 39 Fraktionen à 2 Gray bestrahlt. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit der Software Oncentra und Hyperion (siehe Tabelle 5: Verwendete Software und Geräte) nach dem Coverage Probability-Konzept [56].

### 3.8.1 Vergleich der Mittelwerte DVH Rektum bei low risk-Konstellation

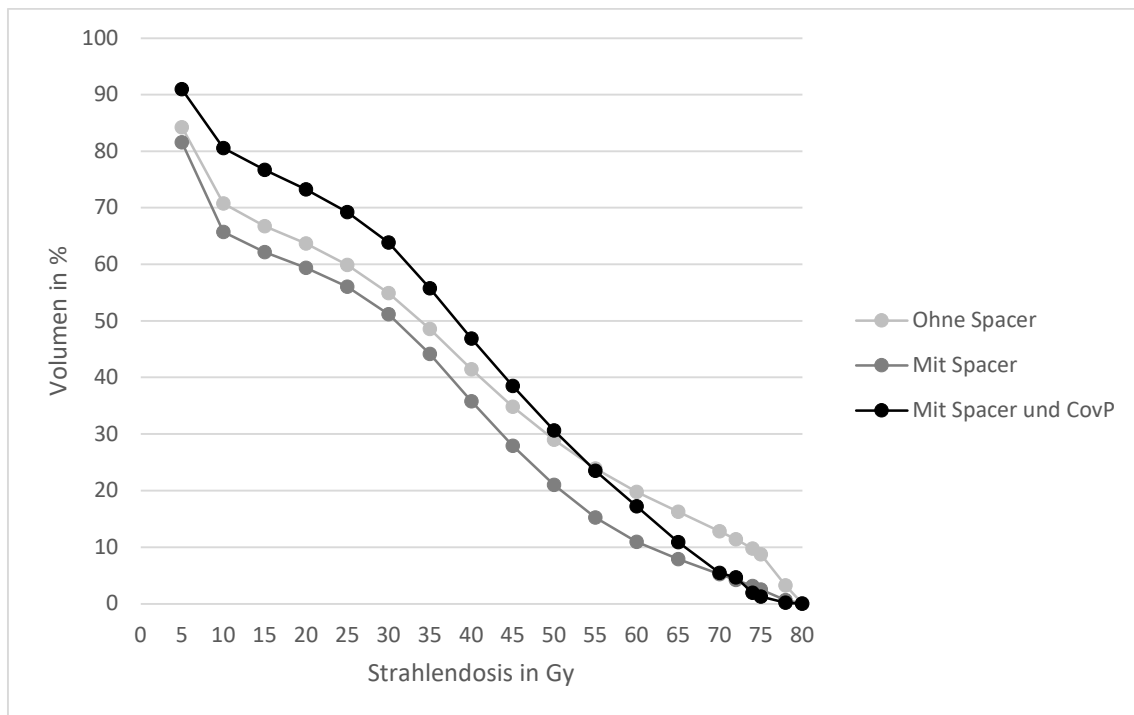


Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Rektum bei low risk-Konstellation

In Abbildung 20 wurden die Mittelwerte Dosis-Volumen-Histogramme von beiden Studienplänen und des realen Bestrahlungsplanes mit Hydrogelspacer und Coverage Probability-Konzeptes. Das Rektum im Studienplan bis 78 Gy mit Spacer zeigt durchgehend eine geringere Strahlenbelastung als das Rektum im Studienplan bis 78 Gy ohne Spacer. Der Unterschied zwischen den beiden Plänen wird laut gepaartem T-Test ab dem Wert V35 signifikant.

Da in der Studie lediglich 4 Patienten tatsächlich eine low-risk-Konstellation aufwiesen und daher nur 4 Bestrahlungspläne in der Kombination Hydrogel und Coverage-Probability existieren, wurde bei geringer Aussagekraft von einem

statistischen Vergleich mit den Studienplänen abgesehen. Die beiden Studienpläne wurden daher mit dem ungepaarten T-Test bzw. mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

### 3.8.2 Vergleich DVH Rektum bei intermediate-risk-Konstellation

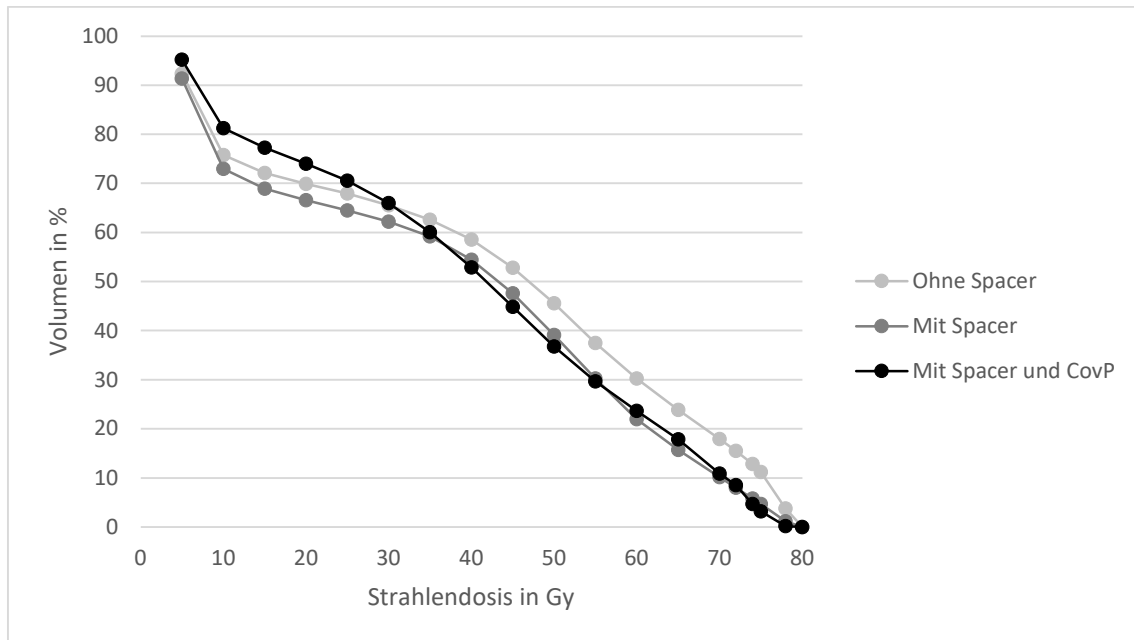


Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Rektum bei intermediate risk-Konstellation

Der Vergleich der Mittelwerte der Bestrahlungspläne zeigt in der grafischen Darstellung in Abbildung 21 für die intermediate risk-Konstellation für den IMRT-Plan mit Spacer grundsätzlich eine günstigere Dosisverteilung. Die Mittelwerte der Pläne in denen Coverage Probability-Konzept und Hydrogel kombiniert wurden scheinen im Niedrigdosisbereich einen höheren prozentualen Anteil des Rektums zu betreffen, als in dem Studienplan mit Hydrogel. Der Unterschied ist jedoch laut T-Test lediglich für die Punkte V10, V15 und V25 signifikant. Im Hochdosisbereich zeigt sich für den Bereich V75 bis V80 der Plan in dem Coverage Probability Konzept und Hydrogel kombiniert wurden gegenüber den Studienplan IMRT mit Hydrogel ein geringer Vorteil, der jedoch laut T-Test statistisch signifikant ist.

Vergleicht man den kombinierten Plan mit dem Studienplan ohne Hydrogel zeigt sich im Bereich der höheren Strahlendosen am Rektum eine geringere Strahlenbelastung im kombinierten Plan. Dieser Unterschied ist ab V50 aufwärts signifikant.

Der Vergleich der beiden Studienpläne zeigt, dass der Plan mit Hydrogel deutlich geringere Strahlendosen am Rektum aufweist. Der Unterschied ist ab dem Wert V45 aufwärts signifikant.

### 3.8.3 Vergleich der Mittelwerte DVH Blase bei low risk- Konstellation

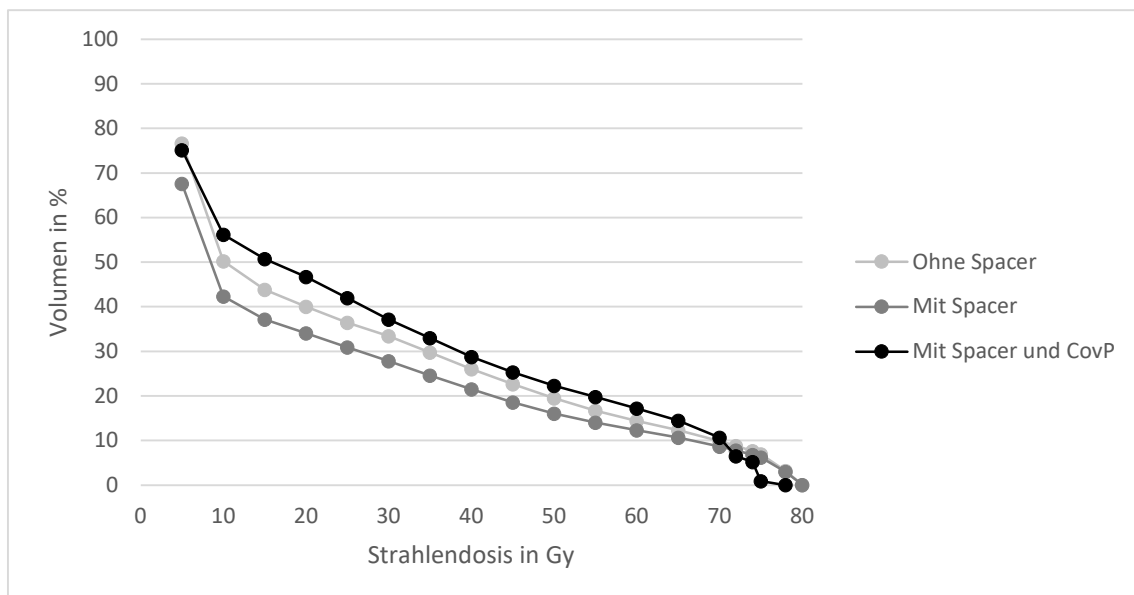


Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Blase bei low risk-Konstellation

Bei low risk-Konstellation weist der Studienplan mit Hydrogel kontinuierlich am wenigsten Strahlenbelastung im Bereich der Blase auf. Der Bestrahlungsplan bei dem Hydrogel und Coverage-Probability-Konzept kombiniert wurden zeigt im niedrigen Dosisbereich (<70Gy) wieder etwas höhere Strahlenbelastung der Blase als die beiden Studienpläne. Da es in der Studie lediglich 4 Patienten mit einer low-risk-Konstellation gab, war ein statischer Vergleich nicht aussagekräftig. Die Unterschiede der beiden Studienpläne waren laut T-Test

nicht signifikant.

### 3.8.4 Vergleich der Mittelwerte DVH Blase bei intermediate risk-Konstellation

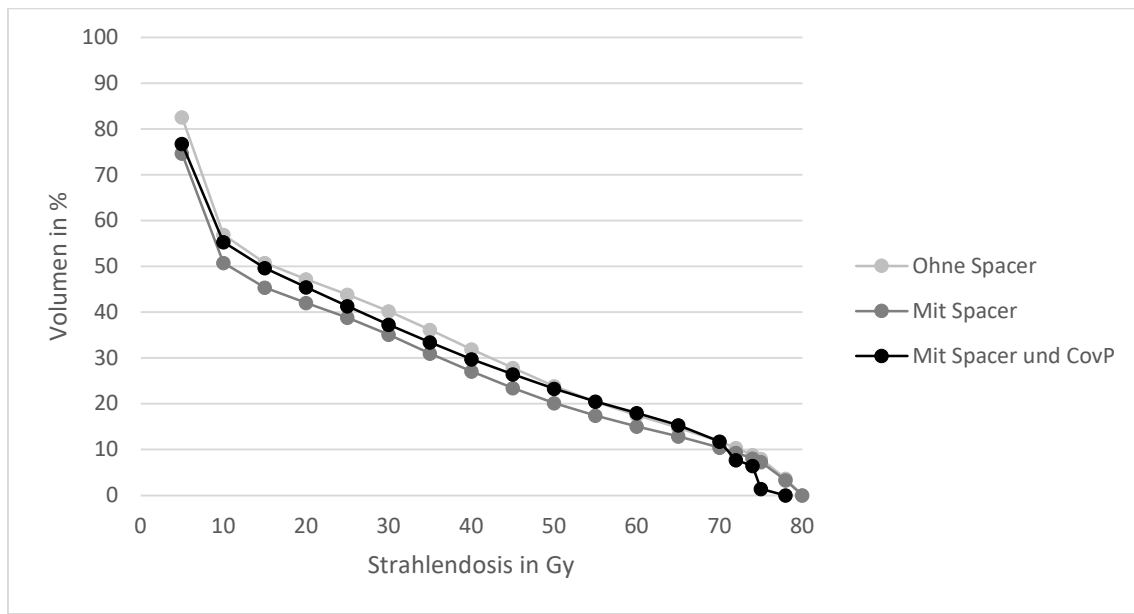


Abbildung 23: Vergleich der Mittelwerte von Studienplänen (Ohne Spacer/Mit Spacer) und Realplänen (Mit Spacer und CovP) Blase bei intermediate risk-Konstellation

Die grafische Darstellung der Mittelwerte der Bestrahlungspläne mit intermediate risk-Konstellation zeigt kaum Unterschiede zwischen den Plänen. Laut statistischer Auswertung durch den T-Test sind die Unterschiede zwischen den Studienplänen lediglich für den Bereich V50-V65 signifikant. Die grafische Darstellung in Abbildung 23 deutet auf eine günstigere Dosisverteilung im Studienplan mit Hydrogel hin.

Der statistische Vergleich zwischen den beiden Studienplänen und dem kombinierten Plan zeigt lediglich für V78 einen signifikanten Unterschied. Die grafische Darstellung zeigt an dieser Stelle eine geringe Überlegenheit des kombinierten Bestrahlungsplanes.

### 3.8.5 Vergleich der DVH nach Akuttoxizität

Im Folgenden sind die Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) der angewandten Bestrahlungspläne nach den eingetretenen Akutnebenwirkungen nach RTOG grafisch dargestellt worden. Untersucht werden Korrelationen zwischen der Strahlenbelastung der Strahlenrisikoorgane Blase und Rektum und den maximal eingetretenen Akutnebenwirkungen. Zwischen den Risikoprofilen *low* und *intermediate risk* wird hierbei nicht unterschieden. Die hellgrau dargestellten Verläufe bezeichnen hierbei den DVH-Verlauf des einzelnen Patienten. In schwarz sind die Mittelwerte aller Patienten-DVHs der angegebenen Nebenwirkungsgruppe dargestellt.

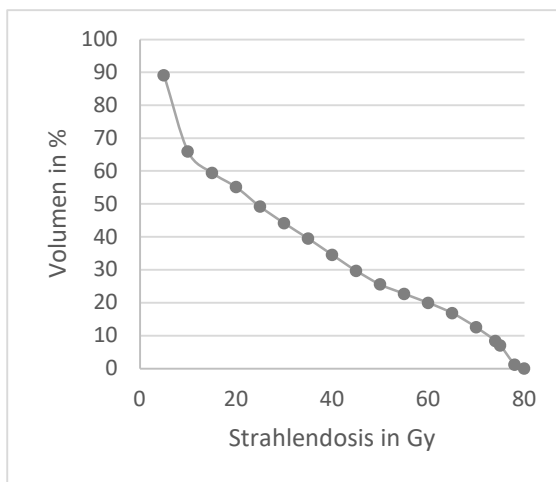


Abbildung 24: RTOG Blase Akut G0 (n=1)

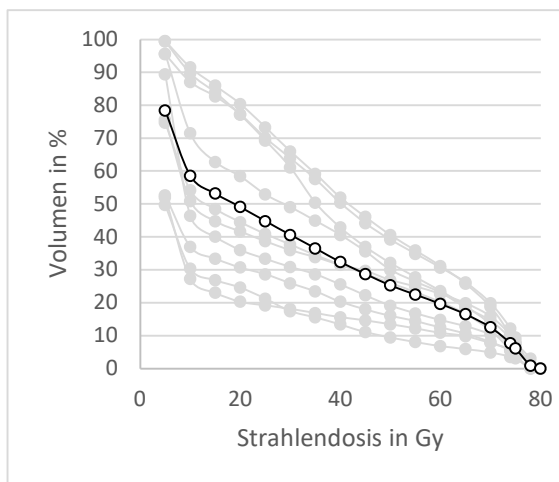


Abbildung 25: RTOG Blase akut G1 (n=10)

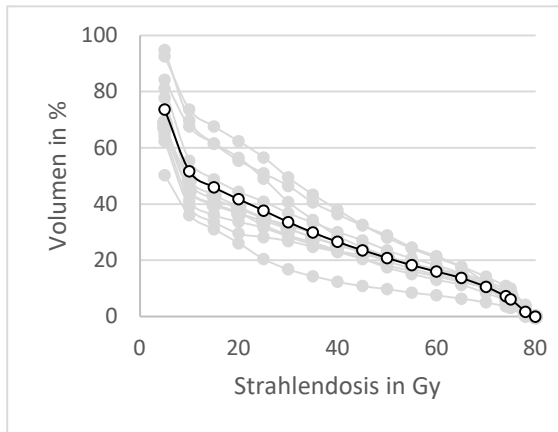


Abbildung 26: RTOG Blase akut G2 (n=11)

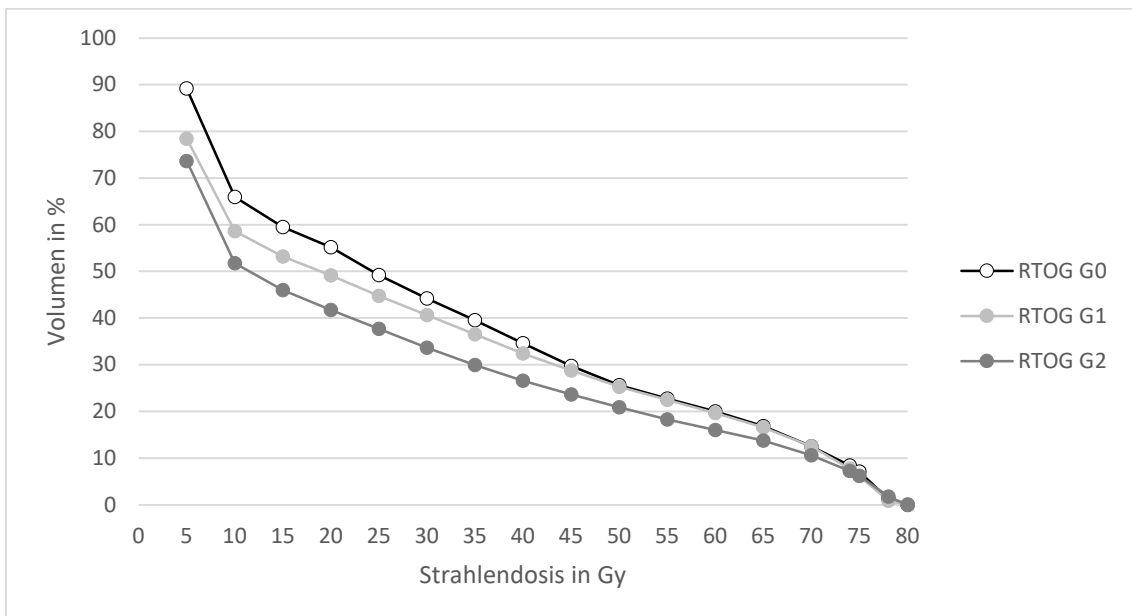


Abbildung 27: Mittelwerte der realen Bestrahlungspläne nach RTOG Blase akut

Betrachtet man Abbildungen 24-26 lassen sich keine offensichtlichen Gemeinsamkeiten der DVH innerhalb der Gruppen nach RTOG-Grad erkennen. In Abbildung 27 sind die Mittelwerte der DVHs für jeden RTOG akut Nebenwirkungsgrad dargestellt.





Abbildung 28: RTOG Rectum akut G0 (n=7)



Abbildung 29: RTOG Rectum akut G1 (n=14)

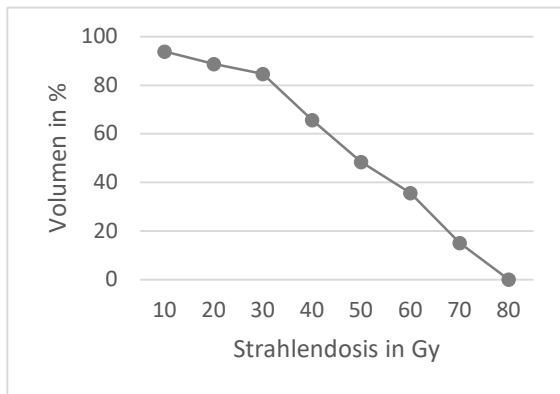


Abbildung 30: RTOG Rectum akut G2 (n=1)

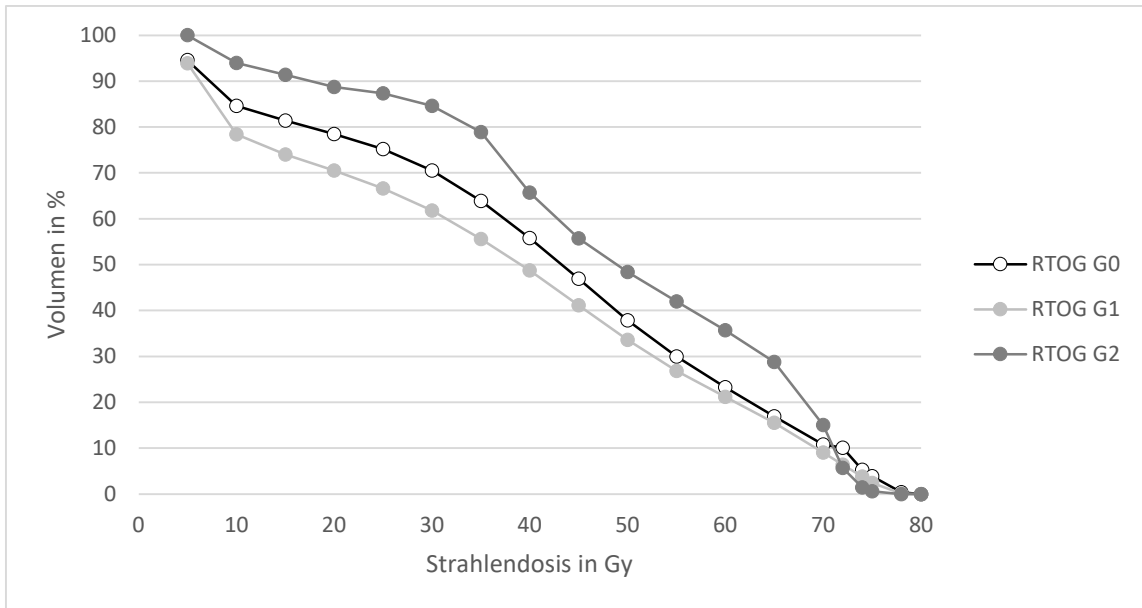


Abbildung 31: Mittelwerte der realen Bestrahlungspläne nach RTOG Rektum akut

Analog dazu sind die Abbildungen 28 bis 30 und Abbildung 31 für RTOG Rektum akut dargestellt. Hier scheint sich der DVH-Verlauf für den Grad 2 (siehe Abbildung 30) von den anderen Verläufen abzuheben. Aufgrund der zu geringen Fallzahl ( $n=1$ ) ist allerdings eine statistische Signifikanzprüfung wenig aussagekräftig.

Für die statistische Analyse wurden die DVH-Daten mittels Hauptkomponentenanalyse zusammengefasst und mit dem Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Da in der Gruppe RTOG Blase akut Grad 0 und der Gruppe RTOG Rektum akut Grad 2 zu wenig Fälle für einen statistischen Vergleich waren, wurden die Daten im Weiteren in Abhängigkeit von ihrer Normalverteilung mit dem ungepaarten T-Test bzw. Man-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den RTOG Graden getestet. In keinem der Fälle zeigten die Tests eine Signifikanz.

### 3.8.6 Vergleich der DVH nach Spättoxizität

Analog zu den Akutnebenwirkungen werden im Folgenden die maximal aufgetretenen Spätnebenwirkungen dargestellt. Die DVH-Verläufe der Patienten

sind in hellgrau dargestellt und die Mittelwerte in schwarz.

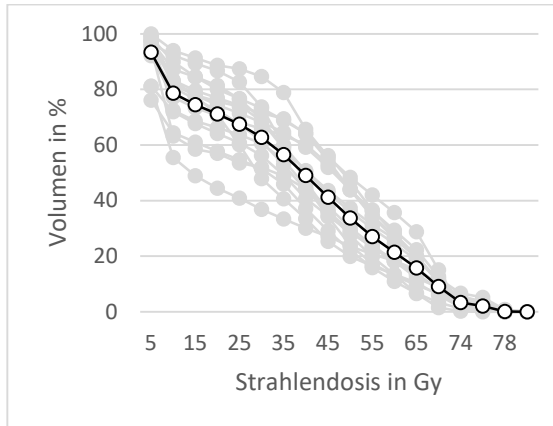


Abbildung 32: CTC Proktitis G0 (n=15)



Abbildung 33: CTC Proktitis G1 (n=3)

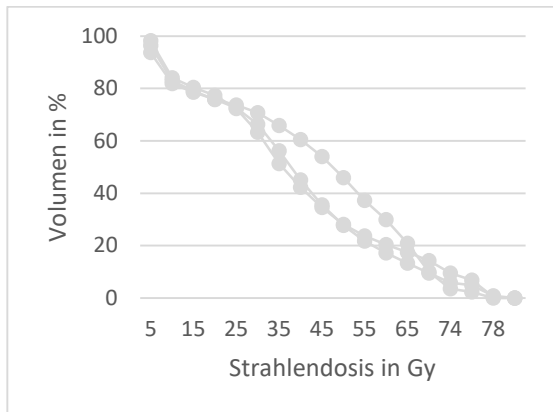


Abbildung 34: CTC Proktitis G2 (n=3)

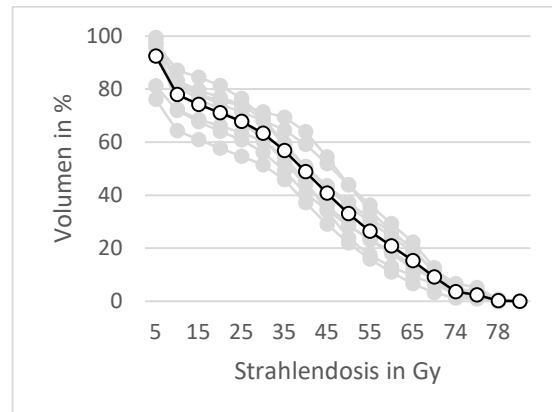


Abbildung 35: RTOG Rektum spät G0 (n=8)

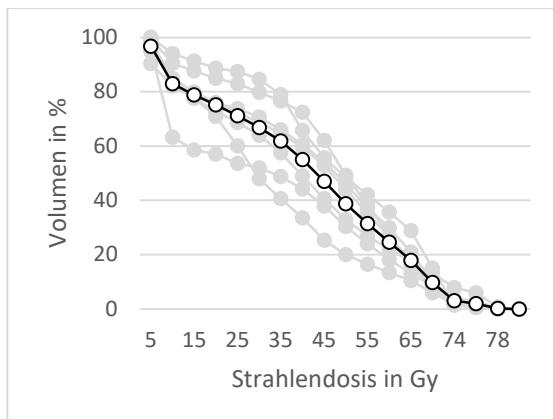


Abbildung 36: RTOG Rektum spät G1 (n=7)

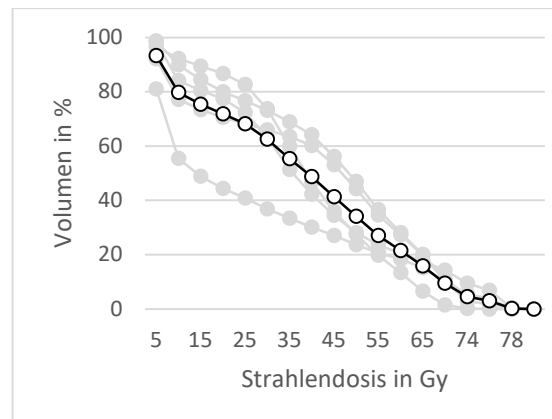


Abbildung 37: RTOG Rektum spät G2 (n=6)



Abbildung 38: RTOG Rectum spät G3 (n=1)

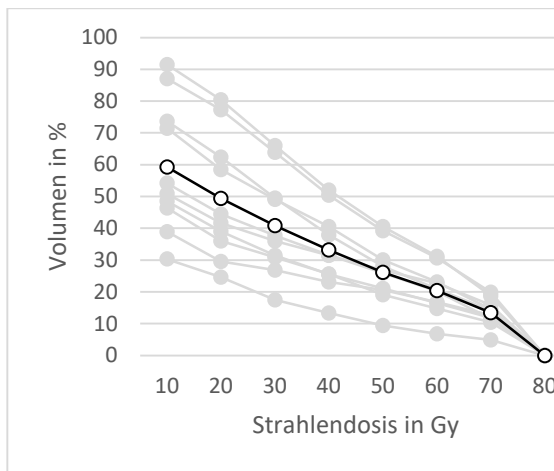


Abbildung 39: CTC Miktion spät G0 (n=10)

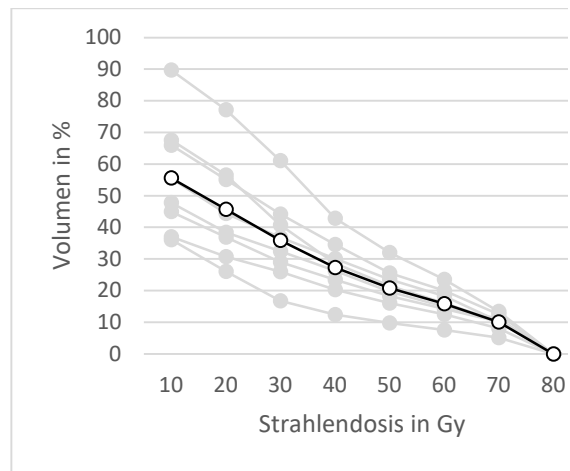


Abbildung 40: CTC Miktion spät G1 (n=8)

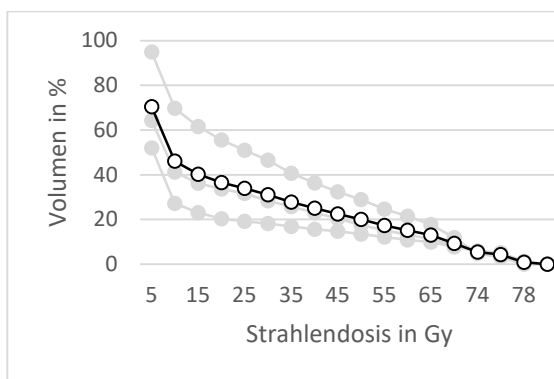


Abbildung 41: CTC Miktion spät G2 (n=3)

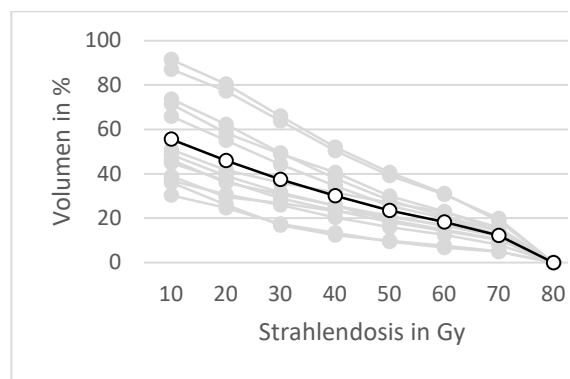


Abbildung 42: RTOG Blase spät G0 (n=13)

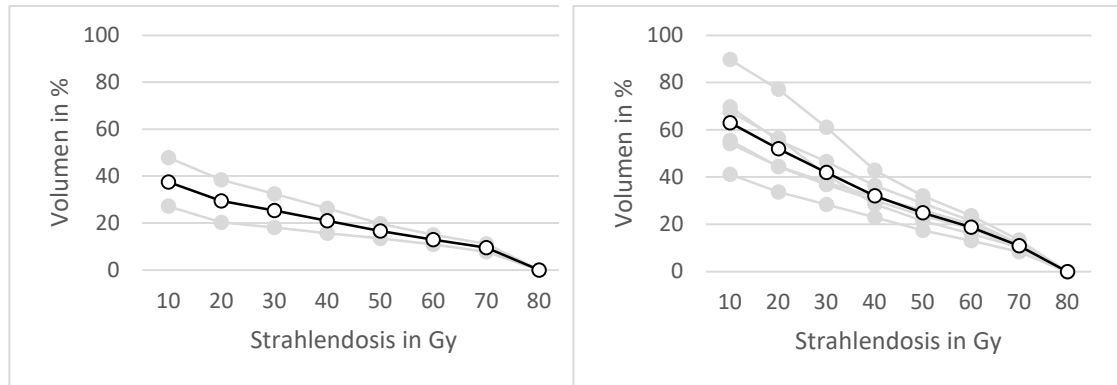


Abbildung 43: RTOG Blase spät G1 (n=2)

Abbildung 44: RTOG Blase spät G2 (n=6)

Betrachtet man Abbildungen 32-44, die die Spätnebenwirkungen abbilden, lassen sich keine eindeutigen Gemeinsamkeiten bezüglich der Strahlendosen erkennen. In Abbildung 35-38 und 42-44 sind die Mittelwerte der DVHs für jeden RTOG spät Nebenwirkungsgrad dargestellt. In der statistischen Analyse mittels Hauptkomponentenanalyse und ANOVA ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der DVHs für die einzelnen Nebenwirkungshöchstscores. Berücksichtigt man die geringe Fallzahl dieser Studie ist eine zufällige Verteilung der Daten wahrscheinlich.

## **4 Diskussion**

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Morbidität nach kurativer Bestrahlung von lokal begrenzten Prostatakarzinomen. Es wurde untersucht, ob mit Hilfe eines Hydrogelspacers die Strahlenbelastung des Rektums, und die damit einhergehenden Nebenwirkungen reduziert werden können. Betrachtet wurden Akutverlauf und das Langzeit-Outcome sowie die Patientenzufriedenheit, die mithilfe des DKG-Fragebogens erfasst wurde.

Außerdem wurden Bestrahlungspläne für unterschiedliche Risikogruppen und Therapiestrategien hinsichtlich ihrer Dosisverteilung im Rektum miteinander verglichen.

In der Literatur sind bisher nur wenige Studien zum Langzeit Outcome nach Spaceranwendung veröffentlicht worden. Ziel dieser Dissertation ist es anhand der hier vorgelegten bisher unbekanntem Datenlage den Patienten die Entscheidung für oder gegen den Hydrogelspacer und auch für oder gegen andere Therapieoptionen zu erleichtern. Die Ergebnisse sollen im Weiteren diskutiert werden.

### **4.1 Der Hydrogelspacer im Vergleich zur Bestrahlung ohne Schutzmaßnahmen**

Patienten, die einen Hydrogelspacer erhielten waren im Langzeitverlauf insgesamt nicht weniger zufrieden als andere Patienten, die eine konventionelle Strahlentherapie ohne Spacer erhalten hatten, und tolerierten die Therapie gut [60-62]. Auch die hier vorgelegten Daten bestätigen diesen Trend. Die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität überwiegend positiv (siehe Absatz 3.4.1.).

## **4.2 Durchführbarkeit der Spaceranlage (Feasibility)**

Die Anlage des Spacergels wurde in einer Lokalanästhesie oder einer kurzen Allgemeinanästhesie durchgeführt. In anderen Studien wurden auch regionalanästhetische Verfahren wie die Spinalanästhesie angewandt [48]. Durch die große Breite der anästhesiologischen Möglichkeiten können demnach die Rahmenbedingungen der Injektion des Spacergels an die Bedürfnisse von Patient und Behandler angepasst werden. Die Injektion erfolgte nach vorheriger Hydrodissektion mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder Lidocain zur Lokalanästhesie ultraschallgesteuert in die Denonvilliersche Faszie. Die Eingriffsdauer ist mit 10-15 Minuten sehr kurz und ist daher für ein ambulantes Setting geeignet [48].

Die Anlage des Spacers gestaltete sich bei den Studienpatienten komplikationsarm [48, 63]. Vorübergehende Effekte wie ein Druckgefühl und leichte Schmerzen waren nach wenigen Tagen rückläufig und nicht therapiebedürftig. Auch Studien mit größeren Fallzahlen berichten über nicht über relevante Komplikationen bei der Spaceranlage [64].

In 2 Fällen gelangte das Spacergel in Nachbarorgane (Rektum und Prostata). Dies ist dadurch bedingt, dass das Gel aus 2 flüssigen Komponenten besteht, die erst nach Injektion im Körper durch Polymerisation eine gelartige Konsistenz erzeugen [54]. Im Falle des Patienten bei dem das Gel in die Prostata gelangte, musste die Therapie zeitlich verschoben und während der Bestrahlung ein zweites Mal angepasst werden. Der Patient wurde zudem mit Schmerzmitteln und Antibiotika prophylaktisch versorgt. Bis auf den zeitlichen Aufschub war für den Patienten jedoch kein Nachteil in Bezug auf Therapie und Outcome zu beobachten. Im Falle des Patienten mit der Fehlinjektion in das Rektum waren Schmerzmittel und Antibiotikaprophylaxe die einzigen Maßnahmen, die nötig wurden. Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen der Studie von Fischer-Valuck aus dem Jahr 2017 [54] in der zwar Fehlinjektionen beobachtet wurden, diese jedoch keine Korrelation mit Komplikationen aufwiesen. In der Studie von Schörghofer et al. [65] hingegen traten bei 5 von 405 Studienpatienten Rektumperforationen und bei einem eine Harnröhrenstriktur auf. Die Risiken der Applikation eines Spacers müssen daher sorgfältig gegen seinen Nutzen abgewogen werden.

In der Metastudie von Miller et al. [62] wird eine Erfolgsrate von durchschnittlich 97% für die erfolgreiche Platzierung eines Hydrogelspacers angegeben.

Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass bei der Anlage des Spacers einen Übungseffekt auftritt und mit zunehmender Vertrautheit mit dem Verfahren auch der Nutzen des angelegten Spacers optimiert wird [66].

Limitierend für die Verwendung des Spacergels ist jedoch das Tumorstadium, da bei einer Kapselüberschreitung des Tumors (Stadium T3) eine Verlagerung von Tumorgewebe aus dem Bestrahlungsfokus durch den Spacer nicht ausgeschlossen werden kann [67].

### 4.3 Abstandszugewinn durch Spacer

Tabelle 8: Abstandszugewinn

Name	Teilnehmer/ Bestrahlungsmodus	Abstandszugewinn in mm (range/MW)
<b>Weber et al. [68]</b>	N= 8 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	7-10
<b>Mariados et al. [69]</b>	N = 149 IMRT bis 79,2 Gy PEG-Gel (10 ml)	11
<b>Miller et al [62]</b>	Metastudie für Hydrogel + >70Gy (7 Studien mit insgesamt n = 486)	11,2
<b>Pinkawa et al. [50]</b>	N = 18 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	10



<b>Song et al.</b> <b>[70]</b>	N = 52	
	IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	9,7
<b>Mikus et al.</b>	N = 23	
	IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	10,58

Wie in Tabelle 8 dargestellt, zeigt sich verglichen mit den anderen Studien ein eher hoher mittlerer Abstandszugewinn. Gemäß der Studienergebnisse von Fischer-Valuck et al. [54] spielt die Symmetrie des Spacers für die Dosisreduktion eine untergeordnete Rolle, sodass an dieser Stelle auf Analysen zur Symmetrie des Spacers bei den Studienpatienten verzichtet wird.

Bei der statistischen Auswertung der Abstandsdaten fiel auf, dass die Daten der Abstände von Rektum zu Prostata vor Spaceranlage nicht normalverteilt waren. Nach Spaceranlage wiesen die Abstandsdaten eine Normalverteilung auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Hydrogelspacer die anatomische Lagevariabilität der Prostata verringert, was wiederum die Möglichkeit eröffnen würde den dorsalen Sicherheitsabstand zum Rektum hin zu verringern. Die Studie von Pinkawa et al. im Jahr 2013 beschreibt, dass während der Bestrahlung Lagevarianzen der Prostata zwar zu beobachten seien, diese jedoch deutlich weniger extrem ausfallen würden als ohne Spacer [71]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Sato et al. [72], die dafürsprechen, dass der Hydrogelspacer zu einer signifikanten Reduktion der Lagevariabilität der Prostata in anterior-posteriorer Richtung führt. Um diese Theorie zu untermauern, sind jedoch weitere Studien nötig.

#### 4.4 Überleben (Outcome)

Innerhalb des Studienzeitraumes verstarben 2 der Studienpatienten. Dies entspricht einem *Over all survival* von 91,3%. Diese Todesfälle waren nicht auf das Prostatakarzinom zurückzuführen. Dies wiederum entspricht einem PCSS von 100%. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es bei einem Studienpatienten zu einem nachgewiesenen biochemischen Rezidiv. Verglichen mit Studien aus Großbritannien die ein vergleichbares Durchschnittsalter der Studienpatienten aufwiesen zeigt die vorliegende Studie keine geringeren Survival- oder Rezidivraten [73, 74]. Um Aussagen zur Verbesserung von Survival oder Rezidivraten durch die Anwendung von PEG-Spacergel in Verbindung mit dem Coverage Probability-Konzept treffen zu können, werden allerdings weiterführende Studien benötigt.

#### 4.5 Nebenwirkungen während der Bestrahlung (Akuttoxizität)

Wie in den folgenden Aufstellungen ersichtlich, entsprechen die in dieser Studie erfassten akuten Nebenwirkungen in ihrer Häufigkeit und Schwere anderen großen Vergleichsstudien [63, 64, 69, 75, 76]. Im Vergleich zur Bestrahlung ohne Spacer traten weniger Akutnebenwirkungen am Rektum auf [62].

##### 4.5.1 Akuttoxizität Rektum

Tabelle 9: Akuttoxizität Rektum Vergleichsstudien

Name	Teilnehmer/ Bestrahlungsmodus	G1	G2	G3	G4
Chao, M. et al [75]	N=76 IMRT/MAT bis 78 GY	21% (n=16)	0	0	0
Uhl, M. et al [76]	N= 52	n.a.	12%	0	0

	IMRT bis 78 Gy		(n=6)		
<b>Mariados N. et al [69]</b>	N = 148	23 %	4,1%	0	0
	IMRT bis 79,2 Gy	(n=34)	(n=6)		
<b>Whalley et al [64]</b>	N = 30	43%	0%		
	IMRT bis 80 Gy				
<b>Mikus et al.</b>	N = 23	34,78%	4,55%	0	0
	IMRT bis 78 GY	(n=8)	(n=1)		
	CoVP-Konzept				

In Tabelle 9 sind die gastrointestinalen Akutnebenwirkungen dieser Studie mit denen anderer Studien im Vergleich aufgeführt. In den Vergleichsstudien wurden ebenfalls Strahlendosen über 70 Gy im Zielgebiet sowie 10 ml eines PEG Spacers verwendet. Die Prozentangaben entsprechen maximal aufgetretenen Akuttoxizität. Zu beachten ist hierbei, dass in den meisten Studien zu Spacern die Fallzahl eher gering ist, sodass Metastudien nötig sein werden um die Aussagekraft zu erhöhen. In der vorliegenden Studie gab es am Ende der Bestrahlungsbehandlung gab es keine G2 Nebenwirkungen nach RTOG mehr. Die Grad 1 Nebenwirkungen gingen ebenfalls auf 26,09% zurück.

Wie in Tabelle 9 aufgeführt zeigt sich im Vergleich mit der Studie von Mariados et al eine eher hohe prozentuale Akuttoxizität am Rektum [63, 69]. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass das Patientenkollektiv dieser Studie im Verhältnis zu dem Kollektiv der Spacerstudie wesentlich größer ist. Betrachtet man hingegen die absoluten Zahlen in den beiden Studien, fällt der Unterschied in Bezug auf die Toxizitäten nicht mehr so deutlich aus. Die prozentuale Akuttoxizität fällt im Vergleich zu der Studie von Whalley et al, die eine ähnliche Kollektivgröße aufweist, ähnlich aus [64].

#### 4.5.2 Akuttoxizität Blase

Tabelle 10: Akuttoxizität Blase

Name	Teilnehmer/ Bestrahlungsmodus	G1	G2	G3	G4
<b>Mariados, N. et al. [69]</b>	N = 148	52,7%	37,8%	0	0
	IMRT bis 79,2 Gy	(n=78)	(n=56)		
	10 ml PEG-Gel				
<b>Mikus et al</b>	N =23	36,36%	4,55%	0	0
	IMRT bis 78 Gy		(n=1)		
	10 ml PEG-Gel				
	CTCAE				
<b>Uhl et al [76]</b>	N = 48	41,7%	35,4%	2,4%	0
	IMRT bis 78 Gy	(n=20)	(n=17)	(n=1)	
	10 ml PEG-Gel				

Am Ende der Bestrahlung gaben 39,13% der Patienten Nebenwirkungen ersten Grades an. Zweitgradige Nebenwirkungen bestanden noch bei 30,43% der Patienten. Das Ende der Bestrahlung stellt damit den Zeitpunkt dar an dem die meisten zweitgradigen Nebenwirkungen zu beobachten waren. Betrachtet man die erste Nachsorge nach drei Monaten waren die zweitgradigen Nebenwirkungen wieder auf 13,63% und die erstgradigen Nebenwirkungen auf 9,09% zurückgegangen.

In Tabelle 10 sind die maximal aufgetretenen Akutnebenwirkungen des Urogenitaltraktes mit denen anderer Studien im Vergleich aufgeführt. Ausgewählt

wurden Studien, in denen ebenfalls eine IMRT-Bestrahlung mit über 70 Gray und einem PEG-Spacer durchgeführt wurde. Im Vergleich mit anderen Studien sind die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung ähnlich hoch [63, 69].

#### **4.6 Nebenwirkungen nach Abschluss der Bestrahlung (Spättoxizität)**

Die Spättoxizität bezeichnet Nebenwirkungen, die nach Ende der Bestrahlung auftraten. Diese genau zu erfassen und zu attribuieren bringt gewisse Schwierigkeiten mit sich. Der Parameter Gesundheit wird maßgeblich auch von Begleiterkrankungen beeinflusst. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters hatten alle Probanden ein erhöhtes Risiko an weiteren relevanten Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Koronarer Gefäßkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit zu leiden [77-80]. Über den relativ langen Beobachtungszeitraum dieser Längsschnittstudie muss bei zumindest Teilen der Probanden von einer Verschlechterung ihrer Begleiterkrankungen und damit auch ihrer globalen Gesundheit ausgegangen werden. Diese in dieser Altersgruppe sehr verbreiteten Begleiterkrankungen haben, neben der Tumorerkrankung, nicht zuletzt relevanten Einfluss auf die subjektive Lebensqualität der Patienten. In der hier untersuchten Altersgruppe nehmen überdurchschnittlich viele Patienten mehrere Medikamente gleichzeitig ein [81]. Die sich über den Studienerlauf verändernde Medikation der Patienten kann ebenfalls zur Verfälschung verschiedener Merkmale geführt haben. So kann beispielsweise ein verändertes Miktionsverhalten durch die Bestrahlung verursacht sein, jedoch können auch Medikamente wie Diuretika hierauf Einfluss nehmen. Insgesamt betrachtet können muss daher von einer multifaktoriellen Genese der hier betrachteten Merkmale ausgegangen werden.

Tabelle 11: Spättoxizität Rektum

<b>Autor</b>	<b>Patienten/ Bestrahlung</b>	<b>Scores</b>	<b>Beobachtung</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Uhl et al</b>	N=52	RTOG	12 Monate	4,3%	0	0	0

<b>[82]</b>	IMRT bis 78 Gy						
<b>Hamstra et al [83]</b>	N = 222	CTCAE	36 Monate	2,0%	0	0	0
	IMRT bis 79,2 Gy						
<b>Maria-dos et al [69]</b>	N = 148	CTCAE	15 Monate	2 %	0	1,4%	0
	IMRT bis 79,2 Gy			(n = 3)		(n = 1)	
<b>Mikus et al</b>	N= 23	RTOG	44 Monate	31,82%	22,73%	4,55%	0
	IMRT bis 78 Gy					(n=1)	
<b>Whalley et al[64]</b>	N = 30	CTCAE	28 Monate	16,6 %	3,3%	0	0
	IMRT bis 78 Gy						
<b>Yeh et al [84]</b>	N = 326 HDR + IMRT	CTCAE	16 Monate (Range 4 - 66 Monate)	12,7 %	1,4%	0,7%	0

Bei dem Vergleich der Spätnebenwirkungen in Tabelle 11 fällt auf, dass es nur wenige Studie mit Spacersubstanzen mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 15 Monaten gibt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden auch IMRT-Studien ohne Spacer, in denen eine Dosisescalation auf mehr als 70 Gy verwendet wurde und die einen vergleichbar langen Beobachtungszeitraum aufwiesen, aufgeführt. Bei den Langzeitnebenwirkungen der Spacerstudien unterscheiden sich die aufgetretenen, prozentualen Nebenwirkungen erheblich von denen der anderen Studien in denen eine Spacersubstanz verwendet wurde. Betrachtet man die absoluten Zahlenwerte, erscheint der Unterschied nicht mehr so gravierend.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Studie berichteten noch 9,09% der Studienpatienten von erstgradigen Nebenwirkungen und ebenfalls 9,09 % der Studienpatienten über zweitgradige Nebenwirkungen.

Tabelle 12: Spättoxizität Blase

<b>Autor</b>	<b>Teilnehmer/ Bestrahlung</b>	<b>Scores</b>	<b>Beobachtung</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Uhl et al. [82]</b>	N=52 IMRT bis 78 Gy	RTOG	12 Monate	x	0	0	0
<b>Hamstra et al. [83]</b>	N = 222 IMRT bis 79,2 Gy	CTCAE	36 Monate	4%	7%	0	0
<b>Mariados et al. [69]</b>	N = 148 IMRT bis 79,2 Gy	CTCAE	15 Monate	2,7% (n=4)	6,8% (n=10)	0	0
<b>Mikus et al.</b>	N= 23 IMRT bis 78 Gy	RTOG	44 Monate	0	18,18 %	0	4,55 %

Aufgrund der geringen Anzahl an Langzeitstudien mit Spacer, wurden auch bei dem Vergleich in Tabelle 12 Dosisescalationsstudien ohne Spacer ergänzt.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes gaben 18,18 % der Studienpatienten zweitgradige Nebenwirkungen im Bereich der Blase an. Nebenwirkungen ersten Grades gab es keine mehr.

Ein Studienpatient erlitt 6 Jahre nach Strahlentherapie eine Blasenblutung mit einer spülpflichtigen Makrohämaturie im Sinne einer Nebenwirkung vierten Grades nach RTOG. Die Strahlenbelastung der Blase bei dem betroffenen Patienten unterschied sich nicht wesentlich von der der anderen Studienpatienten, befand sich jedoch im Vergleich mit den anderen Studienpatienten eher oberhalb des Durchschnitts.

Im Vergleich zu den anderen Studien fällt die prozentuale Rate an Nebenwirkungen relativ hoch aus. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch die geringe Größe des Studienkollektives.

#### 4.7 Planvergleich

Tabelle 13: Vergleich Bestrahlung nativ vers. mit Spacer

Name	Teilnehmer/ Bestrahlung	V70 Rektum ohne/mit Spacer	Prozentuale Verbesserung von V70
<b>Weber et al. [68]</b>	N= 8 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	9,8 % / 5,3 %	45,9 %
<b>Miller et al [62]</b>	Metastudie für Hydrogel + >70Gy (7 Studien mit insgesamt n = 486)	10,4 % / 3,5 %	66 %
<b>Pinkawa et al. [50]</b>	N = 18 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	n.b.	56 %
<b>Song et al. [70]</b>	N = 52 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	13,0 % / 5,1 %	60,2 %
<b>Whalley et al. [64]</b>	N = 30 IMRT bis 80 Gy PEG-Gel (10 ml)	12,3 % / 3,7 %	69,92 %
<b>Mikus et al.</b>	N = 23 IMRT bis 78 Gy PEG-Gel (10 ml)	15,39 % / 9,88 %	55,77 %



Die Strahlenreduktion am Rektum durch die Spacersubstanz ist in Tabelle 13 im Vergleich mit anderen Studien aufgeführt. Die Strahlenreduktion der vorliegenden Studie um 55,77 % ist verglichen mit den anderen Studien eher durchschnittlich.

#### **4.8 Diskussion der Methode**

Eine Schwierigkeit bei der Interpretation der Ergebnisse stellt das kleine Patientenkollektiv dar. Dies ist einerseits durch die Einschränkungen des Anwendungsgebietes des Spacers begründet. Nur Patienten deren Karzinom als Low Risk oder Intermediate Risk klassifiziert wurde, kamen überhaupt für die spacergestützte Therapie infrage. Bei allen weiter fortgeschrittenen Erkrankungen, bei denen Grund zur Annahme besteht, dass die Prostatakapsel (sog. High risk-Konstellation) überschritten ist, besteht die Möglichkeit durch den Spacer Malignomzellen zu verschleppen und zur Metastasenbildung beizutragen [67]. Auch bei der Therapie eines Lokalrezidivs nach primär erfolgter radikaler Prostatektomie kommt der Spacer nicht in Frage, da die Prostata ja bereits entfernt wurde und nur das umliegende Gewebe bestrahlt werden kann. Auch hier könnte die Verwendung des Spacers zur Verschleppung von malignen Zellen führen.

Die Infiltration der umliegenden Organe führt zwar im Falle der Injektion in das Rektum zu keinen bekannten Nachteilen [54], die Infiltration der Prostata zog jedoch im Falle unseres Studienpatienten eine Verzögerung des Therapiebeginnes nach sich.

Andererseits ist die Spacerapplikation mit einem zusätzlichen, ambulanten Eingriff in Lokalanästhesie oder Allgemeinanästhesie verbunden. Zwar ist das Risiko bei diesem sehr kleinen Eingriff operative oder narkosebedingte Komplikationen zu erleiden nicht mit dem einer Radikalen Prostatektomie zu vergleichen [85], trotzdem kann dies die Entscheidung gegen eine Spacerapplikation bei multimorbiden Patienten, die dennoch für die Studie geeignet gewesen wären, maßgeblich mitbeeinflusst haben.

Der Häufigkeitsgipfel für Prostatakarzinome liegt um das 70. Lebensjahr [2].

Dieses gehobene Durchschnittsalter der Patienten prädestiniert für Begleiterkrankungen [86]. Außerdem haben ältere Patienten vermehrt nicht MRT-fähige Implantate (Prothesen, Herzklappen, Herzschrittmacher und seltener Schrapnellverletzungen aus kriegerischen Auseinandersetzungen) die die MRT-gestützte Planung und somit die optimale Bestrahlungstherapie erschweren.

Im Laufe der Studie stiegen zwei der Patienten aus der telefonischen Langzeiterhebung aus. Ein Patient, da er ins Ausland verzogen war, weitere waren durch Komorbiditäten so sehr im Alltag eingeschränkt, dass Follow-Up-Untersuchungen nicht wahrgenommen wurden. Einige Patienten äußerten den Wunsch sich mehrere Jahre nach dem behandelten Prostatakarzinom nicht mehr mit der Erkrankung beschäftigen zu wollen, und schieden aus der Studie aus. Somit verkleinerte sich das Kollektiv im Laufe des Studienzeitraums.

Durch das gehobene Alter der Teilnehmer konnte sich deren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität auch ohne Tumorprogress oder Bestrahlungskomplikationen verändern. Daher ist eine genaue Attribution der berichteten Probleme nicht genau möglich. Insbesondere gilt dies bei den in dieser Altersgruppe verbreiteten und auch in der Studienkohorte vorhandenen Zweitmalignomen. Alle Patienten, die an einer weiteren Tumorerkrankung litten, die das kleine Becken betraf, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein Patient hatte parallel eine Leukämie entwickelt, die seine Lebensqualität ebenfalls beeinträchtigt haben dürfte.

Aber nicht nur zusätzliche Tumorerkrankungen können die Items des Fragebogens der deutschen Krebsgesellschaft in ihrer Aussagekraft beeinträchtigen. Ein Marker war die Miktionshäufigkeit, die wiederum auch maßgeblich durch hier nicht erfasste Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und begleitende Diuretikatherapie beeinflusst wird.

Auch die Diarrhoe als eine der maßgeblichen Folgen einer strahlenbedingten Proktitis kann durch weitere Erkrankungen beeinflusst oder verstärkt werden. Häufige Komorbiditäten sind unter anderem ein Reizdarmsyndrom oder Chronisch

Entzündliche Darmerkrankungen. Um diesen Einflussfaktor zu begrenzen, wurden Patienten mit diagnostizierten entzündlichen Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom aus der Studie ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich in der Studienkohorte Patienten mit nicht diagnostizierten derartigen Erkrankungen befanden, da gesonderte Untersuchungen darauf nicht stattfanden. Auch immunsuppressive Therapie z.B. aufgrund von Rheumatoiden Erkrankungen erhöht das Risiko von viralen oder bakteriellen Durchfallerkrankungen.

#### **4.9 IGRT – Ist der Spacer obsolet?**

Bei einer IGRT wird vor jeder Bestrahlung ein Bild des Bestrahlungsfeldes mittels Cone-beam-CT aufgezeichnet [87, 88]. Dies soll bei variabler Lage von Ziel- und Risikoorganen selbige lokalisieren und so die Strahlennebenwirkungen der Nachbarorgane minimieren. Im Falle der Bestrahlung des Prostatakzinoms betrifft dies die Prostata, die Blase und das Rektum. Die Prostata weist durch unterschiedliche Füllungszustände von Blase und Rektum von Behandlung zu Behandlung eine deutliche Lagevarianz auf [89]. Rektumwand und Prostata sind normalerweise lediglich durch die dünne Denonvillier'sche Faszie voneinander getrennt. Mit Hilfe eines Spacers werden Rektum und Prostata mechanisch auseinandergedrängt und sorgt durch den vergrößerten Abstand zum Bestrahlungsfokus für weniger Strahlenbelastung des Rektums. Aufgrund der physikalisch unterschiedlichen Strategien beider Verfahren wären in Zukunft Studien interessant, ob sich bei Kombination beider Verfahren die positive Wirkung auf die Bestrahlungsnebenwirkungen noch weiter steigern lässt.

#### **4.10 Kann man mit einem Spacer den dorsalen Sicherheitsabstand verkleinern?**

Bei Auswertung der Daten zum Abstandszugewinn durch den Hydrogelspacer mit Hilfe der deskriptiven Statistik fiel auf, dass die Daten der Abstände ohne

Hydrogelspacer an 2 der 3 Messpunkten nicht normalverteilt waren. Nach Applikation des Hydrogelspacers wiesen die Daten an den entsprechenden Messpunkten jedoch eine Normalverteilung auf. Dies könnte darauf hinweisen, dass der Hydrogelspacer biologische Unregelmäßigkeiten ausgleicht. Die Studien von Sato et al. [72] und Fischer-Valuck et al. [54] stützen diese Vermutung mit ihren Beobachtungen, dass durch einen Spacer kaum noch extreme Lagevarianzen auftreten und auch die anterior-posteriore Lagevarianz signifikant reduziert wird.

#### **4.11 Ausblick**

Die hier erstmals vorgelegten Langzeitergebnisse können als Grundlage und Ausgangspunkt für weitere klinische Fragestellungen dienen. In größeren multizentrischen Studien können Subgruppen identifiziert werden, die besonders von der hier vorgestellten Therapie profitieren.

Hier stellt sich unter anderem die Frage ob Patienten mit sehr großem Prostatavolumen angepasste Spaceranlagen bzw. spezielle Bestrahlungspläne benötigen. Auch bei aus anderen Gründen im kleinen Becken voroperierte Patienten (z.B. nach Operationen am Enddarm oder Transurethralen Prostataresektionen bei Benigner Prostatahyperplasie) könnten durch veränderte anatomische Verhältnisse Anpassungen nötig sein.

Der Altersdurchschnitt der in diese Studie eingeschlossenen Patienten ist mit 75,8 Jahren relativ hoch. Dies ist unter anderem dadurch zu begründen, dass jüngere Patienten sich häufiger für eine operative Therapie entscheiden. Daher liegen bisher nicht ausreichend Daten über die Spaceranwendung bei jüngeren Patienten vor. Die veränderten Bindegewebeigenschaften und Regenerationspotentiale in dieser Subgruppe könnten ebenfalls Anpassungen in der Bestrahlung notwendig machen. Dies ist insbesondere für relativ jungen Patienten mit schweren kardio-pulmonalen Begleiterkrankungen wünschenswert, da für diese eine operative Therapie mit höherer perioperativer Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Eine der wesentlichen Risiken der Spacerinfiltration liegt in der Fehlapplikation in umliegende Organe wie Prostata oder Rektum. Noch liegen keine Daten oder Metastudien vor, die dieses Risiko genau erfassen. Jedoch musste einem der hier geschilderten 23 Fällen aus diesem Grund die Bestrahlung verschoben werden, mit allen dadurch möglichen weiteren Risiken, insbesondere des Tumorprogresses. Von großem Interesse wären daher verbesserte Applikationsformen, die das Risiko einer Fehlapplikation senken. Denkbar wäre eine Materialanpassung, die die Oberflächenspannung des Produktes beeinflusst, sodass ein Verlaufen des Spacers weniger wahrscheinlich wird.

Doch auch bei Patienten mit korrekt platziertem Spacer ergeben sich hier viele neue Möglichkeiten. Rasche Größen- und Lageänderungen der Prostata (z.B. durch Varianz der Rektumfüllung) können genau erfasst und einbezogen werden, wodurch sich ggf. die Strahlenbelastung für Rektum und Blase reduzieren ließe. In diesem Zusammenhang sollten auch Kombinationen aus IGRT und Spacer genauer betrachtet werden, um die Vorteile beider Methoden synergistisch nutzen zu können.

Im Hinblick auf mögliche Materialveränderungen des Spacers durch die Bestrahlung ergeben sich weitere Fragestellungen. Der Spacer, der zu 95% aus Wasser besteht, könnte durch die Bestrahlung zur Radikalenbildung oder Hitzeentwicklung angeregt werden. Im Moment lassen sich keine abschließenden Aussagen die Relevanz dieser Phänomene treffen. Denkbar wäre jedoch eine Verstärkung der Strahlenwirkung in der Umgebung. In diesem Zusammenhang könnten eventuell weitere Zusätze zum Spacergel dessen protektiven Eigenschaften verbessern.

Das neue Verfahren der IGRT bietet aufgrund der Echtzeitkontrolle der Lage des Zielorgans neue Möglichkeiten des Schutzes vor unerwünschten Nebenwirkungen. Aufgrund der Eigenschaft zwischen Zielorgan und Risikoorganen eine räumliche Distanz zu schaffen, kann der Spacer hierbei einen additiven positiven Effekt auf mögliche Bestrahlungsnebenwirkungen haben. Weitere Studien zu diesem Thema sind hierfür nötig.

## **5 Zusammenfassung**

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und tritt meistens im höheren Lebensalter auf. Die perkutane Strahlentherapie stellt einen wichtigen therapeutischen Therapieansatz bei lokal begrenztem Prostatakarzinom dar und ist gemäß der aktuellen S3-Leitlinie eine gleichwertige Alternative zur operativen Therapie.

Ein zentrales Thema der radioonkologischen Forschung ist, die strahlenbedingten Nebenwirkungen umliegender Organe zu verringern, und damit die Verträglichkeit der Bestrahlung zu verbessern. Zu diesem Zweck wurde ein aus Polyethylenglykol bestehendes Spacergel entwickelt, das zwischen Prostata und Rektum platziert wird und den Abstand zwischen den beiden Organen erhöht. Durch die größere Entfernung zum Bestrahlungsziel sollen die Strahlenbelastung des Rektums und damit auch die Nebenwirkungen im Bereich des Enddarms vermindert werden. Darüber hinaus wurde die intensitätsmodulierte Radiotherapie zusätzlich zum Spacer mit dem so genannten Coverage-Probability-Konzept kombiniert, dass dem bekannten Problem der Lagevarianz des Rektums Rechnung tragen soll. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es Aufschluss über mögliche Dosisersparungen am Rektum durch die Anwendung eines Spacers und die Akut- und Langzeitauswirkungen einer IMRT-Bestrahlung mit Spacer und dem Coverage-Probability-Konzept zu erhalten. Hierzu wurden die Studienpatienten über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet und regelmäßig zu Lebensqualität und Strahlungsnebenwirkungen befragt. Zusätzlich wurden mithilfe einer MRT-Bildgebung vor und nach Spaceranlage der erreichte Abstandszugewinn quantifiziert. Um die Dosisersparung am Rektum zu ermitteln, wurde für die Studienpatienten zusätzlich zum eigentlichen Bestrahlungsplan jeweils ein herkömmlicher IMRT-Bestrahlungsplan ohne und mit Spacer berechnet, die Dosisverteilung simuliert und miteinander verglichen. Die hier gezeigten Ergebnisse bestätigen andere positive Beurteilungen des Hydrogelspacers in Bezug auf Durchführbarkeit, Dosisreduktion am Risikoorgan, Folgeerscheinungen und Lebensqualität. Beim Ermitteln des Abstandszugewinns durch den Spacer fiel auf, dass die Abstandsdaten

vor Spaceranlage nicht normalverteilt waren, nach Spaceranlage hingegen den Kriterien der Normalverteilung entsprachen. Dies stützt die aktuell diskutierte These, dass durch den Spacer extreme Lageabweichungen der Prostata in anterior-posteriorer Richtung ausgeglichen werden können. Der mittlere Abstandszugewinn betrug 10,58 mm und erreichte eine Strahlendosisreduktion an V70 des Rektums von 55,77%. In Vergleich zu den Ergebnissen anderer internationalen Studien ohne Coverage-Probability-Konzept liegen diese Ergebnisse genau im Durchschnitt.

Hinsichtlich des Überlebens nach Therapie hatte die Studie ein prostatakarzinomspezifisches Überleben von 100%. Bei den Akutnebenwirkungen am Rektum wurden keine höhergradigen Nebenwirkungen erfasst. In der Langzeitbeobachtung waren es 4,55% (entspricht einem Patienten), die mit einem Grad 3 nach RTOG höhergradige Nebenwirkungen hatten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zum Verständnis der Besonderheiten der Prostatabestrahlung mit Spacer und Coverage-Probability-Konzept bei und sollen zur Reduktion strahlungsbedingter Nebenwirkungen im Kurzzeit- und Langzeitverlauf beitragen. Zurzeit fehlen jedoch größere multizentrische Betrachtungen, die die hier an einem relativ kleinen Kollektiv gezeigten Daten verifizieren könnten. Hier bieten sich weitere Anknüpfungspunkte für zusätzliche Forschungsarbeiten.

## **6 Publikationen**

Veröffentlichung der Zwischenergebnisse als Poster:

Wegener D., Staigis R., Eckert F., Paulsen F., Thorwarth D., Mischinger J., Zips D., Müller A.-C.

*Prospektive Auswertung der 2-Jahres Spättoxizität nach IMRT der Prostata mit einem Hydrogelspacer zur Rektumdistanzierung*, paper presented at DEGRO 2016, Mannheim [90]



## 7 Anhang

### 7.1.1 Akuttoxizität

Tabelle 14: Akuttoxizität Blase

	before IMRT	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8
G0	73,91	65,22	56,52	43,48	30,43	21,74	13,04	13,04	8,7
G1	4,35	17,39	30,43	43,48	52,17	52,17	60,87	52,17	39,13
G2	0	4,35	4,35	8,7	13,04	21,74	17,39	26,09	30,43
G3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	21,74	13,04	8,7	4,35	4,35	4,35	8,7	8,7	8,7
end of radiotherapy	0	0	0	0	0	0	0	0	13,04

Tabelle 15: Akuttoxizität Rektum

	before IMRT	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8
G0	91,3	91,3	91,3	82,61	65,22	65,22	56,52	60,87	52,17
G1	0	0	4,35	13,04	26,09	30,43	34,78	17,39	26,09
G2	0	0	0	0	4,35	0	0	0	0
G3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
unknown	8,7	8,7	4,35	4,35	4,35	4,35	8,7	21,74	21,74

### 7.1.2 Spättoxizität

#### **Lebensqualität**

Tabelle 16: Angaben der Patienten zur Lebensqualität in Prozent

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
1	0	4,55	9,09	4,55	0	0	4,55
2	0	4,55	4,55	0	0	0	0
3	4,55	0	4,55	9,09	4,55	9,09	9,09
4	18,18	0	0	4,55	4,55	4,55	13,64
5	45,45	36,36	31,28	18,18	13,64	36,36	54,55
6	18,18	40,91	22,73	9,09	4,55	50	18,18

## Gesundheit

Tabelle 17: Angaben der Studienpatienten zur Einschätzung ihrer Gesundheit.  
(Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
1	0	4,55	9,09	4,55	4,55	0	9,09
2	4,55	0	0	0	0	0	0
3	9,09	4,55	4,55	4,55	0	4,55	4,55
4	13,64	4,55	4,55	4,55	9,09	9,09	13,64
5	45,45	45,45	36,36	22,73	13,64	31,82	36,36
6	18,18	31,28	13,64	9,09	4,55	50	36,36
7	0	0	4,55	0	0	0	9,09

## Inkontinenz (ICIQ)

Tabelle 18: Angaben zur Harninkontinenz gemäß ICIQ-Score in Prozent

	keine Inkontinenz	leichte Inkontinenz	mäßige Inkontinenz	schwere Inkontinenz
vor Radiotherapie	77,27	9,09	9,09	4,55
1 Jahr - FU	68,18	22,73	4,55	0
2 Jahres - FU	68,18	18,18	4,55	0
3 Jahres - FU	54,55	9,09	9,09	0
4 Jahres - FU	36,36	9,09	0	0
5 Jahres - FU	18,18	13,64	0	0

## CTC Miktion

Tabelle 19: CTC Miktion im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	68,18	81,82	45,46	31,82	18,19	45,45	50,05
Grad 1	13,64	4,55	27,27	13,64	9,09	40,95	50,05
Grad 2	4,55	0	0	4,55	0	13,64	0

## CTC Harndrang

Tabelle 20: CTC Harndrang im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	81,82	68,18	59,09	40,91	22,73	59,09	68,18
Grad 1	13,64	18,18	13,64	4,55	0	36,36	27,28
Grad 2	0	0	0	0	4,55	4,55	4,55

## CTC Harnverhalt

Tabelle 21: CTC Harnverhalt im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	86,36	68,18	63,64	40,91	22,73	63,64	81,81
Grad 1	9,09	18,18	9,09	4,55	4,55	36,36	18,18
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0

## RTOG Blase

Tabelle 22: RTOG Blase

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	63,64	63,64	63,64	27,27	18,18	63,64	81,82
Grad 1	9,09	4,55	0	0	0	9,09	0
Grad 2	18,18	22,73	18,18	18,18	4,55	27,27	18,18

## CTC Diarrhoe

Tabelle 23: CTC Diarrhoe im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	63,64	72,73	59,09	40,91	27,28	68,18	86,36
Grad 1	18,18	9,09	13,64	0	0	27,28	13,64
Grad 2	4,55	0	0	0	0	4,55	0

## CTC Rektale Blutung

Tabelle 24: CTC Rektale Blutung im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren  
(Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	72,73	72,73	68,18	40,91	27,28	81,82	100
Grad 1	4,55	4,55	0	4,55	0	4,55	0
Grad 2	9,09	9,09	4,55	0	0	13,64	0

## CTC Proktitis

Tabelle 25: CTC Proktitis im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	72,73	68,18	68,18	45,45	27,28	72,73	100
Grad 1	4,55	9,09	0	0	0	13,64	0
Grad 2	13,64	0	0	0	0	13,64	0

## CTC Fäkale Inkontinenz

Tabelle 26: CTC Fäkale Inkontinenz im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren  
(Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	86,36	72,73	68,18	36,36	27,28	86,36	95,45
Grad 1	4,55	4,55	4,55	9,09	0	9,09	4,55
Grad 2	0	4,55	0	0	0	4,55	0

## RTOG Rektum

Tabelle 27: RTOG Rektum im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
Grad 0	45,45	50	63,64	31,82	18,18	40,91	81,82
Grad 1	22,73	22,73	9,09	4,55	9,09	31,82	9,09
Grad 2	18,18	9,09	0	4,55	0	22,73	9,09
Grad 3	4,55	0	0	0	0	4,55	0

## IIEF Potenz

Tabelle 28: IIEF Potenz im Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Angaben in Prozent)

Score	1 Jahr nach RT	2 Jahre nach RT	3 Jahre nach RT	4 Jahre nach RT	5 Jahre nach RT	Max	Last FU
$1 \leq x \leq 5$	18,18	13,64	22,73	9,09	0	18,18	27,28
$6 \leq x \leq 10$	4,55	9,09	0	9,09	0	4,55	9,09
$11 \leq x \leq 15$	4,55	18,18	4,55	4,55	4,55	13,64	9,09
$16 \leq x \leq 20$	18,18	4,55	4,55	4,55	4,55	13,64	9,09
$21 \leq x$	0	0	4,55	0	0	4,55	0

### 7.1.3 PSA-Verlauf

Tabelle 29: Letzter erhobener PSA-Wert (Patientenanzahl in absoluten Werten und prozentual)

Letzter PSA	n	%
$0 < x \leq 0,5$	18	81,82
$0,5 < x \leq 1,0$	3	13,64
$1 < x \leq 1,5$	1	4,55
$1,5 < x \leq 2,0$	0	0
$2,0 < x \leq 2,5$	0	0

Tabelle 30: Übersicht PSA-Nadir (Patientenanzahl in absoluten Werten und prozentual)

PSA-Nadir	n	%
$0 < x \leq 0,1$	9	40,91
$0,1 < x \leq 0,2$	3	13,64
$0,2 < x \leq 0,3$	3	13,64
$0,3 < x \leq 0,4$	5	22,73
$0,5 \leq x \leq 1,0$	1	4,55
$1 < x \leq 1,5$	1	4,55

Tabelle 31: Zeitraum bis zum PSA-Nadir in Jahren

Mittelwert (+SD)	1,88 (+1,67)
Median	1,11
Min	0,33
Max	5,53

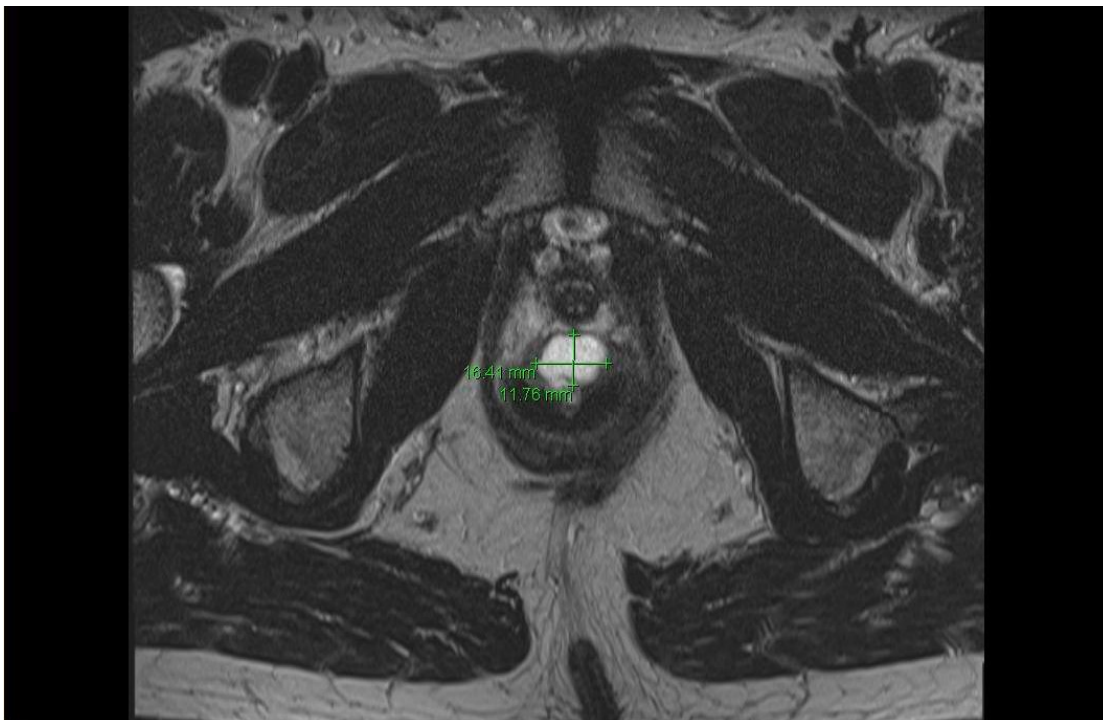
#### 7.1.4 Abstandszugewinn durch den Spacer

Tabelle 32: Abstand zwischen Rektum und Prostata ohne Spacer

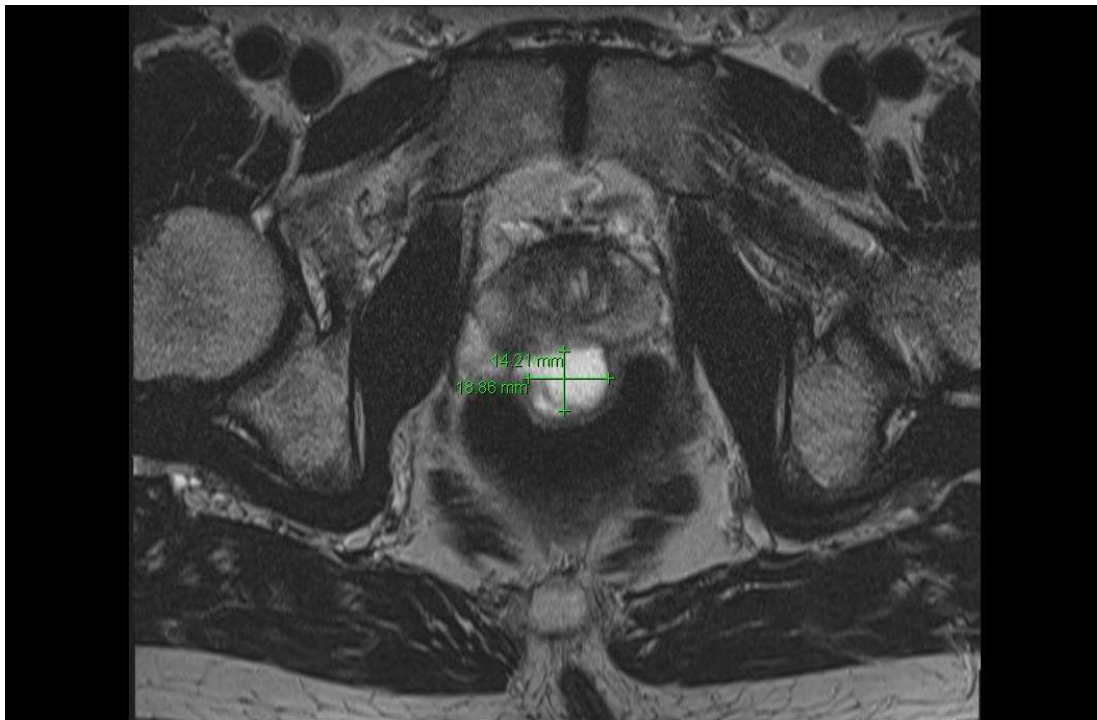
	Apex	Mitte	Basis
Abstand in mm	1,95	0,99	1,34

Tabelle 33: Abstand zwischen Rektum und Prostata mit Spacer

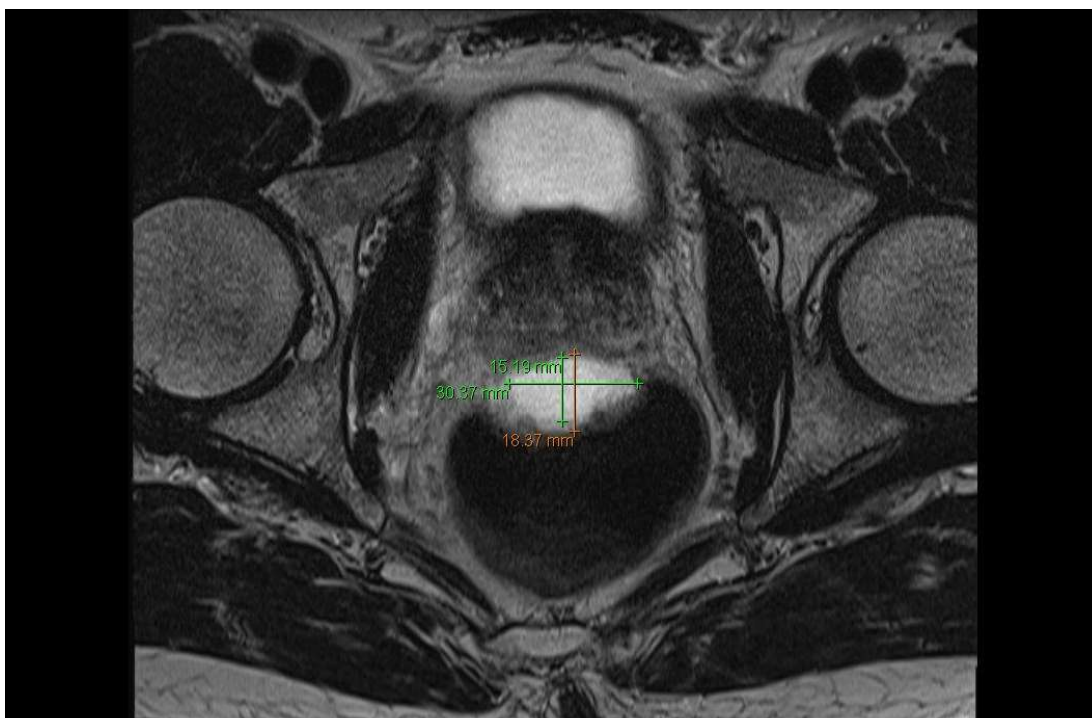
	Apex	Mitte	Basis
Abstand in mm	10,39	11,98	13,64



Apex



Mitte



Basis

### 7.1.5 Planvergleich

Tabelle 34: Vergleich Studienpläne mit Spacer und ohne Spacer low risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests

	Vergleich Studienpläne
v5	0,322
V10	0,236
V15	0,129
V20	0,249
V25	0,161
V30	0,189
V35	0,189
V40	0,200
V45	0,200
V50	0,223
V55	0,322
V60	0,183
V65	0,219
V70	0,506
V74	0,323
V75	0,346
V78	0,478
V80	0

Tabelle 35: Vergleich Studienpläne ohne Spacer/ mit Spacer und Realplan Blase intermediate risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests

	Ohne - Spacer	Spacer - Realplan	Ohne - Realplan
V5	0,062	0,428	0,085
V10	0,375	0,122	0,980
V15	0,570	0,137	0,885
V20	0,548	0,934	0,496
V25	0,879	0,266	0,795
V30	0,355	0,298	0,656
V35	0,263	0,224	0,592
V40	0,616	0,832	0,315



V45	0,845	0,066	0,760
V50	0,845	0,029	0,974
V55	0,338	0,351	0,707
V60	0,338	0,033	0,628
V65	0,408	0,013	0,564
V70	0,527	0,504	0,725
V74	0,709	0,759	0,184
V75	0,733	0,150	0,098
V78	0,417	0,002	0,000
V80	0,630	0,007	0,006

Tabelle 36: Vergleich Studienpläne mit Spacer und ohne Spacer Rektum low risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests

	Vergleich Studienpläne
V5	0,155
V10	0,055
V15	0,065
V20	0,075
V25	0,098
V30	0,092
V35	0,044
V40	0,012
V45	0,002
V50	0,000
V55	0,000
V60	0,000
V65	0,000
V70	0,000
V74	0,000
V75	0,000
V78	0,000
V80	0,000

**Tabelle 37: Vergleich Studienpläne ohne Spacer/ mit Spacer und Realplan  
Rektum intermediate risk-Konstellation p-Werte der T-Tests und Wilcoxon-Tests**

	Ohne - Spacer	Spacer - Realplan	Ohne - Realplan
V5	0,401	0,150	0,188
V10	0,292	0,033	0,082
V15	0,258	0,011	0,108
V20	0,246	0,132	0,334
V25	0,223	0,028	0,358
V30	0,235	0,071	0,681
V35	0,200	0,327	0,727
V40	0,104	0,578	0,266
V45	0,036	0,772	0,068
V50	0,005	0,769	0,019
V55	0,001	0,362	0,016
V60	0,000	0,187	0,013
V65	0,000	0,088	0,004
V70	0,000	0,975	0,000
V74	0,000	0,478	0,000
V75	0,000	0,034	0,000
V78	0,000	0,001	0,000
V80	0,107	0,016	0,005

### 7.1.6 Vergleich DVH nach Toxizität

**Tabelle 38: RTOG Rektum akut: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests**

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,885	0,330	0,472	0,907	0,848	0,346

**Tabelle 39: RTOG Blase akut: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests**

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,362	0,398	0,499	0,538	0,537	0,088

Tabelle 40: CTC Miktion: p-Werte der ANOVA

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,608	0,574	0,406	0,288	0,069	0,3

Tabelle 41: RTOG Blase spät: p-Werte des ungepaarten T-Tests und des Man-Whitney-Tests

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,380	0,430	0,661	0,661	0,161	0,002

Tabelle 42: CTC Proktitis p-Werte der ANOVA

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,518	0,499	0,336	0,523	0,465	0

Tabelle 43: RTOG Rektum spät: p-Werte der ANOVA

V5_V10_V 15	V20_V25_V 30	V35_V40_V 45	V50_V55_V 60	V65_V70_V 74	V75_V78_V 80
0,585	0,8	0,568	0,519	0,918	0

## 7.2 Tübinger Fragebogen gemäß den Vorgaben der deutschen Krebsgesellschaft


**Tübinger**  
 Prostatakrebs Zentrum  
**Patientenfragebogen Prostatakarzinom**  
**Vor RT, letzte RT-Woche, Nachsorge**

**DKG**  
 KREBSGESELLSCHAFT

### Allgemeine Angaben

Patient: \_\_\_\_\_  
 Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Patientenetikett:

### Bogen eingereicht von:

Zentrum Tübingen  
 Zentrum Reutlingen  
 Zentrum Sigmaringen

### Medizinische Nachsorgedaten:

PSA-Werte Quartal 1: \_\_\_\_\_  
 Quartal 2: \_\_\_\_\_  
 Quartal 3: \_\_\_\_\_  
 Quartal 4: \_\_\_\_\_

Nachsorge-Datum \_\_\_\_\_

Arzt für Nachsorge    Metastasen  ja  nein    Festgestellt am \_\_\_\_\_  
 Patient    Rezidiv  ja  nein    Festgestellt am \_\_\_\_\_

Gleichzeitige Hormontherapie: Ja / Nein

Rezidivtherapie?:

Sonstiges:

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

### Lebensqualität/Gesundheitszustand

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

0  1  2  3  4  5  6  7   
 sehr schlecht ausgezeichnet

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

0  1  2  3  4  5  6  7   
 sehr schlecht ausgezeichnet

### Patienteneinwilligung:

Datum, Ort

Unterschrift Patient

DKG\_LAND\_Bogen final 06-11-2011.doc



### Harnkontinenz\*

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

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

4. Wie hoch ist der Urinverlust?

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

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

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

ICIQ-Summen-Score (1+2+3)\*:

<b>Maximale Punktzahl:</b>		21
Keine Inkontinenz		0
Leichte Inkontinenz	bis	1-5
Mäßige Inkontinenz	bis	6-10
Starke Inkontinenz	≥	11

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

### Blasenfunktion (RTOG/CTC 4.0)

6. Wie oft müssen Sie am Tag Wasserlassen? Bitte Anzahl eintragen:  Mal/Tag

RTOG G2>=6/dt, RTOG G3 >1/dt

7. Wie oft mussten Sie vor der Strahlentherapie am Tag Wasserlassen? Bitte Anzahl eintragen:  Mal/Tag

RTOG G2>=6/dt, RTOG G3 >1/dt

8. Sind folgende Aktivitäten (Kochen, Hausarbeit, Einkaufen, Telefonieren, Medikamente einnehmen, Geldgeschäfte organisieren) derzeit durch die Häufigkeit des Wasserlassens beeinträchtigt?

CTC Urinary frequency G2

Ja  Nein

9. Besteht bei Ihnen aktuell Harndrang?

CTC Urgency G1

Ja  Nein

10. Sind folgende Aktivitäten (Kochen, Hausarbeit, Einkaufen, Telefonieren, Medikamente einnehmen, Geldgeschäfte organisieren) derzeit durch Harndrang beeinträchtigt?

CTC Urgency G2

Ja  Nein

11. Ist der Harnstrahl dünner geworden oder das Wasserlassen derzeit erschwert?

CTC UObstr. G1

Ja  Nein

12. Wurde wegen schwierigen Wasserlassens (dünner Strahl) die Harnröhre aufgedehnt oder ein Blasenkatheter angelegt?

CTC UObstr. G2

Ja  Nein

13. Sind aufgrund äußerst schwierigen Wasserlassens oder eines Harnverhalts eine Nierenschädigung (Stauungsniere) eingetreten oder eine operative innere Nierenschienung (DJ) oder eine andere Operation erforderlich gewesen?

CTC UObstr. G3

Ja  Nein

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

14. Wurde bei Ihnen oder haben Sie aktuell Blut im Urin festgestellt?

CTC Hematuria G1

Ja  Nein

**Falls Frage 14 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage Nr. 19.**

15. Mußte bei Ihnen aktuell wegen einer Blasenblutung ein Blasenkatheter gelegt oder eine Blasenspülung durchgeführt werden?

CTC Hematuria G2

Ja  Nein

©DKG\_LANG\_Bogen final 08-11-2011.doc



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

CTC Hematuria G3

Ja  Nein

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

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

RTOG G1 Der Urologe hat Blut im Urin mit einem Test festgestellt.   
RTOG G2 Es war sichtbar öfters Blut im Urin.   
RTOG G3 Ich habe häufig stark blutigen Urin.

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

CTC Hematuria G3

Ja  Nein

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

19. Gab es aktuell eine **lebensgefährliche Situation** (Blasendurchbruch, Fistelbildung, schwerste blutige Blasenentzündung, Blasen), die eine Notfallbehandlung (z.B. Blasenentfernung) erforderlich machte?

RTOG G4, CTC Hematuria/NOIzar G4

Ja  Nein

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

#### Darmfunktion (RTOG/CTC 4.0)

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

RTOG G1:1-5, G2:5, CTC G1: Baseline+3, G2: Baseline+4-6, G3: Baseline+2

21. Wie oft hatten Sie vor der Strahlentherapie Stuhlgang? Bitte Anzahl eintragen:  Mal/Tag

CTC Qianhai (Baseline Festlegung)

22. Hat sich für Sie die Häufigkeit des Stuhlgangs nach der Strahlentherapie verändert? Bitte ankreuzen:

RTOG/CTC

seltener Stuhlgang  gleichhäufig Stuhlgang  häufiger Stuhlgang

23. Bemerken Sie aktuell einen leichten Ausfluß (schleimartig) aus dem Darm und/oder leichte Bauchkrämpfe?

RTOG 1

Ja  Nein

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

RTOG 2

Ja  Nein

02DKG\_LANG\_Bogen final 08-11-2011.doc



Eberhard-Karls-Universität Tübingen

UKT

Seite 4 von 7

25. Sind Sie aufgrund von Durchfall aktuell im Krankenhaus behandelt worden?

RTOG 3

Ja  Nein

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

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

26. Haben Sie aktuell Blut beim Stuhlgang bemerkt?

RTOG G1, CTC Rectal hemorrhage G1

Ja  Nein

**Falls Frage 26 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage Nr. 30**

27. Wie oft tritt Blut im Stuhl auf? Bitte ankreuzen:

RTOG G1-3

selten  häufig  immer

28. Werden Sie aktuell wegen einer Darmblutung behandelt (Medikamente, Kauterisierung= Verätzen, Veröden durch Elektroschlinge/Medikamente/Ultraschallwellen)?

CTC Rectal hemorrhage G2

Ja  Nein

29. Sind wegen einer Darmblutung Blutübertragungen (Transfusion) oder operative Eingriffe geplant oder aktuell durchgeführt worden?

RTOG G3 bei OP, CTC Rectal hemorrhage G3

Ja  Nein

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

#### Proktitis/Obstruktion/ Stuhlkontinenz

30. Haben Sie aktuell Stuhldrang oder eine Enddarmreizung, so dass Sie mehrfach nacheinander auf das WC gehen und nur wenig Stuhl kommt?

CTC Proctitis G1

Ja  Nein

**Falls Frage 30 mit Nein beantwortet wurde, gehen Sie bitte zu Frage 34**

31. Falls Sie Stuhldrang haben, treten dabei Blut- und/oder Schleimabgänge auf?

CTC Proctitis G2

Ja  Nein

32. Falls Sie Stuhldrang haben, erhalten Sie derzeit dagegen Medikamente?

CTC Proctitis G2

Ja  Nein

©DKG\_LANO\_Bogen final 08-11-2011.doc





### Erektion (nach IIEF 5 SCORE)

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

Ja  Nein

42) Haben Sie einen Sexualpartner?

Ja  Nein

Falls die Potenz vor der Strahlentherapie deutlich eingeschränkt/erloschen war (Frage 41 Antwort Ja) oder Sie aktuell keinen Sexualpartner haben (Frage 42 Antwort Nein), brauchen Sie die folgenden Fragen zur Erektion nicht beantworten und können den Bogen abgeben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

©DKG\_LANG\_Bogen final 08-11-2011.doc



Eberhard-Karls-Universität Tübingen

## **8 Danksagungen**

Viele Menschen haben mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und begleitet. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Arndt-Christian Müller dem Initiator dieser Studie und Herrn FA Dr.med. Daniel Wegener für die Betreuung während der Anfertigung dieser Dissertation. Des Weiteren danke ich Frau Bettina Frey für das Berechnen der Studienpläne und die fachliche Hilfe bei der Benutzung der Bestrahlungsprogramme. Darüber hinaus danke ich auch Frau Silke Theden für ihre Unterstützung in der Studienambulanz und für die Unterstützung bei der Koordination der Nachsorge. Für den allzeit konstruktiven fachlichen Austausch bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Zoulikha Outaggarts. Dr. med. Vera Scheckenbach danke ich für das Korrekturlesen und die moralische Unterstützung. Herrn M.Sc. Smigierski danke ich für die Hilfe in Statistikfragen.

Für die persönliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danke ich meiner Familie.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut, H.u.d.G.d.e.K.i.D.e.V.H., *Krebs in Deutschland für die Jahre 2013/2014*. 2017. **11. Ausgabe**: p. 92-95.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
3. Adams, J., *The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis*. Lancet, 1853. **1**(1): p. 393-393.
4. Humphrey, P.A., *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(10).
5. Groeben, C. and M.P. Wirth, *Prostate cancer: Basics on clinical appearance, diagnostics and treatment*. Med Monatsschr Pharm, 2017. **40**(5): p. 192-201.
6. Schubert, J. and G. Heidl, *[Lymphogenic metastases in prostatic cancer--operative and histopathologic investigations ]*. Arch Geschwulstforsch, 1982. **52**(3): p. 213-21.
7. Keidar, Z., et al., *68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients - patterns of disease, benign findings and pitfalls*. Cancer Imaging, 2018. **18**(1): p. 39.
8. Gandaglia, G., et al., *Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer*. Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 325-34.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2018. **Langversion 5.0**: p. 394.
10. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
11. Gordetsky, J. and J. Epstein, *Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications*. Diagnostic Pathology, 2016. **11**(1): p. 25.
12. Pierorazio, P.M., et al., *Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system*. BJU Int, 2013. **111**(5): p. 753-60.
13. Berg, K.D., et al., *The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus guidelines on Gleason grading - a matched-pair analysis*. BJU Int, 2016. **117**(6): p. 883-9.
14. Offermann, A., et al., *Prognostic Value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups*. Frontiers in medicine, 2017. **4**: p. 157-157.
15. Srigley, J.R., et al., *Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation*. Pathology, 2019. **51**(5): p. 463-473.
16. Samaratunga, H., et al., *From Gleason to International Society of*

- Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer*. Scand J Urol, 2016. **50**(5): p. 325-9.
17. Mattsson, J.M., et al., *Proteolytic activity of prostate-specific antigen (PSA) towards protein substrates and effect of peptides stimulating PSA activity*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107819.
  18. Toivanen, R. and M.M. Shen, *Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification*. Development, 2017. **144**(8): p. 1382-1398.
  19. Mejak, S.L., J. Bayliss, and S.D. Hanks, *Long distance bicycle riding causes prostate-specific antigen to increase in men aged 50 years and over*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56030.
  20. Umbehr, M.H., et al., *Intraprostatic inflammation is positively associated with serum PSA in men with PSA <4 ng ml(-1), normal DRE and negative for prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. **18**(3): p. 264-9.
  21. Ferro, M., et al., *Biomarkers in localized prostate cancer*. Future Oncol, 2016. **12**(3): p. 399-411.
  22. Cookson, M.S., et al., *The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels*. J Urol, 1995. **154**(3): p. 1070-3.
  23. Benchikh El Fegoun, A., et al., *[PSA and follow-up after treatment of prostate cancer]*. Prog Urol, 2008. **18**(3): p. 137-44.
  24. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 969-74.
  25. National Comprehensive Cancer Network, I., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer*. 2018. **Version 4.2018 - August 15, 2018**: p. 34.
  26. Denmeade, S.R. and J.T. Isaacs, *A history of prostate cancer treatment*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(5): p. 389-96.
  27. Blanchard, P., P. Graff-Cailleaud, and A. Bossi, *[Prostate brachytherapy: New techniques, new indications]*. Cancer Radiother, 2018. **22**(4): p. 352-358.
  28. Donovan, J.L., et al., *Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1425-1437.
  29. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.
  30. Deutsche Krebsgesellschaft, A., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL*. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)(<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>(abgerufen am: 20.08. 2018)), 2018.
  31. AC Müller, T.H., *Stellenwert der Fraktionierung, Strahlenart und Wahl der Zielvolumenkonzepte bei der perkutanen Radiotherapie*. Der Onkologe, 2015. **21:815–824**(Springer-Verlag Berlin Heidelberg).

32. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 464-73.
33. Bamberg M, M.M., Sack H *Radioonkologie*. W. Zuckschwerdt, München, 2003.
34. Boehmer, D., et al., *Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2006. **79**(3): p. 259-69.
35. Fischer-Valuck, B.W., Y.J. Rao, and J.M. Michalski, *Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer*. *Transl Androl Urol*, 2018. **7**(3): p. 297-307.
36. Landoni, V., et al., *Predicting toxicity in radiotherapy for prostate cancer*. *Phys Med*, 2016. **32**(3): p. 521-32.
37. Soete, G., D. Verellen, and G. Storme, *Image guided radiotherapy for prostate cancer*. *Bull Cancer*, 2008. **95**(3): p. 374-80.
38. Kuban, D.A., et al., *Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(1): p. 67-74.
39. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(5): p. 1405-18.
40. Jolnerovski, M., et al., *Intensity-modulated radiation therapy from 70Gy to 80Gy in prostate cancer: six- year outcomes and predictors of late toxicity*. *Radiat Oncol*, 2017. **12**(1): p. 99.
41. Michalski, J.M., et al., *Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **87**(5): p. 932-8.
42. Eckert, F., et al., *Prospective evaluation of a hydrogel spacer for rectal separation in dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for clinically localized prostate cancer*. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 27.
43. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(4): p. 1124-9.
44. Serrano, N.A., N.S. Kalman, and M.S. Anscher, *Reducing rectal injury in men receiving prostate cancer radiation therapy: current perspectives*. *Cancer Manag Res*, 2017. **9**: p. 339-350.
45. Nakamura, K., et al., *Decreased acute toxicities of intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer with prostate-based versus bone-based image guidance*. *Int J Clin Oncol*, 2018. **23**(1): p. 158-164.
46. Gupta, M., et al., *Effect of imaging frequency on PTV margins and geographical miss during image guided radiation therapy for prostate cancer*. *Pract Radiat Oncol*, 2018. **8**(2): p. e41-e47.
47. Susil, R.C., et al., *Effects of prostate-rectum separation on rectal dose from external beam radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(4): p. 1251-8.
48. Zilli, T., E. Benz, and R. Miralbell, *[Prostate-rectum spacers: optimization*

- of prostate cancer irradiation*]. *Cancer Radiother*, 2014. **18**(3): p. 215-21; quiz 243-4, 247.
49. Hatiboglu, G., et al., *Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy*. *BJU Int*, 2012. **110**(11 Pt B): p. E647-52.
  50. Pinkawa, M., et al., *Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2011. **100**(3): p. 436-41.
  51. Wilder, R.B., et al., *Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **77**(3): p. 824-30.
  52. Prada, P.J., et al., *Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(1): p. 95-102.
  53. van Gysen, K., et al., *Feasibility of and rectal dosimetry improvement with the use of SpaceOAR(R) hydrogel for dose-escalated prostate cancer radiotherapy*. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014. **58**(4): p. 511-6.
  54. Fischer-Valuck, B.W., et al., *Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall*. *Pract Radiat Oncol*, 2017. **7**(3): p. 195-202.
  55. Hwang, M.E., et al., *A novel model to correlate hydrogel spacer placement, perirectal space creation, and rectum dosimetry in prostate stereotactic body radiotherapy*. *Radiation oncology (London, England)*, 2018. **13**(1): p. 192-192.
  56. Outaggarts, Z., *Untersuchung einer dosisesskalierten Hochpräzisions-Strahlentherapie mit einem individualisierten, probabilistischen Planungskonzept*, in *Humanmedizin*. 2018, Universität Tübingen.
  57. Emami, B., et al., *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(1): p. 109-22.
  58. Ranstam, J. and J.A. Cook, *Kaplan-Meier curve*. *Br J Surg*, 2017. **104**(4): p. 442.
  59. Roach, M., 3rd, et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(4): p. 965-74.
  60. Pinkawa, M., et al., *Quality of Life After Radiation Therapy for Prostate Cancer With a Hydrogel Spacer: 5-Year Results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **99**(2): p. 374-377.
  61. Beckmann, K.R., et al., *Prostate cancer outcomes for men who present with symptoms at diagnosis*. *BJU Int*, 2017. **119**(6): p. 862-871.
  62. Miller, L.E., et al., *Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Netw Open*, 2020. **3**(6): p. e208221.
  63. Karsh, L.I., et al., *Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate*

- Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data*. Urology, 2018. **115**: p. 39-44.
64. Whalley, D., et al., *SpaceOAR Hydrogel in Dose-escalated Prostate Cancer Radiotherapy: Rectal Dosimetry and Late Toxicity*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(10): p. e148-54.
  65. Schörghofer, A., et al., *Rectum-spacer related acute toxicity - endoscopy results of 403 prostate cancer patients after implantation of gel or balloon spacers*. Radiat Oncol, 2019. **14**(1): p. 47.
  66. Pinkawa, M., et al., *Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer*. Urology, 2013. **82**(4): p. 963-8.
  67. Muller, A.C., et al., *Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients*. Radiol Oncol, 2016. **50**(3): p. 329-36.
  68. Weber, D.C., et al., *Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(3): p. e311-8.
  69. Mariados, N., et al., *Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **92**(5): p. 971-977.
  70. Song, D.Y., et al., *A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **87**(1): p. 81-7.
  71. Pinkawa, M., et al., *Spacer stability and prostate position variability during radiotherapy for prostate cancer applying a hydrogel to protect the rectal wall*. Radiother Oncol, 2013. **106**(2): p. 220-4.
  72. Sato, H., et al., *Preliminary analysis of prostate positional displacement using hydrogel spacer during the course of proton therapy for prostate cancer*. Journal of Radiation Research, 2020. **62**(2): p. 294-299.
  73. Dearnaley, D., et al., *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1047-1060.
  74. Wilkins, A., et al., *Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(16): p. 1605-16.
  75. Chao, M., et al., *The use of hydrogel spacer in men undergoing high-dose prostate cancer radiotherapy: results of a prospective phase 2 clinical trial*. World J Urol, 2018.
  76. Uhl, M., et al., *Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using an absorbable hydrogel for increasing and*

- maintaining space between the rectum and prostate: results of a multi-institutional phase II trial.* Radiother Oncol, 2013. **106**(2): p. 215-9.
77. Criqui, M.H. and V. Aboyans, *Epidemiology of peripheral artery disease.* Circ Res, 2015. **116**(9): p. 1509-26.
78. Handschin, A., et al., *[Hypertension in the elderly].* Ther Umsch, 2015. **72**(6): p. 397-403.
79. Kesavadev, J.D., K.R. Short, and K.S. Nair, *Diabetes in old age: an emerging epidemic.* J Assoc Physicians India, 2003. **51**: p. 1083-94.
80. Malakar, A.K., et al., *A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics.* J Cell Physiol, 2019. **234**(10): p. 16812-16823.
81. Jetha, S., *Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing.* Consult Pharm, 2015. **30**(9): p. 527-32.
82. Uhl, M., et al., *Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial.* Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 96.
83. Hamstra, D.A., et al., *Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **97**(5): p. 976-985.
84. Yeh, J., et al., *Polyethylene glycol hydrogel rectal spacer implantation in patients with prostate cancer undergoing combination high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy.* Brachytherapy, 2016. **15**(3): p. 283-7.
85. Boehm, O., et al., *[Perioperative risk and mortality after major surgery].* Anaesthesist, 2015. **64**(11): p. 814-27.
86. Roberts, K.C., et al., *Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada.* Health Promot Chronic Dis Prev Can, 2015. **35**(6): p. 87-94.
87. Dang, A., et al., *Image-guided radiotherapy for prostate cancer.* Transl Androl Urol, 2018. **7**(3): p. 308-320.
88. Prasad, D., et al., *Image guidance in prostate cancer - can offline corrections be an effective substitute for daily online imaging?* J Cancer Res Ther, 2014. **10**(1): p. 21-5.
89. Picardi, C., et al., *Impact of hydrogel spacer injections on interfraction prostate motion during prostate cancer radiotherapy.* Acta Oncol, 2016. **55**(7): p. 834-8.
90. Wegener D., S.R., Eckert F., Paulsen F., Thorwarth D., Mischinger J., Zips D.1, Müller A.-C., *Prospektive Auswertung der 2-Jahres Spättoxizität nach IMRT der Prostata mit einem Hydrogelspacer zur Rektumdistanzierung, in DEGRO 2016.* 2016: Mannheim, Germany.