

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik
Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie bei nodal
positiven Patienten mit Prostatakarzinom
Erste klinische Ergebnisse

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jenny Lütjens
aus
Reutlingen

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Belka
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms und Prognosefaktoren	5
1.2 Lymphknotenmetastasen	7
1.3 Therapiestrategien unter besonderer Berücksichtigung der Therapie nodal positiver Patienten	9
1.4 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)	15
1.5 Fragestellung der Studie	18
2 Patienten und Methoden	19
2.1 Kollektiv	19
2.2 Bestrahlungsplanung	19
2.3 Auswertung: Dosisverteilung, Toxizität und PSA-Verlauf	20
3 Ergebnisse	22
3.1 Patienten	22
3.2 Bestrahlungsdurchführung und Dosisverschreibung	24
3.3 Vergleich der IMRT mit 3-D-konformaler Bestrahlung (3D-RT)	25
3.4 Toxizität der durchgeführten IMRT	38
3.5 PSA-Verlauf	42
4 Diskussion	43
5 Zusammenfassung	47
6 Abkürzungsverzeichnis	48
7 Abbildungsverzeichnis	49
8 Literaturnachweise	50
9 Danksagung	52

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms und Prognosefaktoren

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland überhaupt. Jährlich werden derzeit in Deutschland über 58.000 Prostatakarzinome diagnostiziert. So ist die Prostata mit 25,4% die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann, gefolgt von Darm (etwa 16,2%) und Lunge (etwa 14,3%). In der Todesursachenstatistik durch Krebs steht das Prostatakarzinom mit 10,1% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren und entspricht etwa dem Alter für Krebs insgesamt [1].

Mit Einführung des PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Screenings 1988 stieg die Zahl der diagnostizierten Erkrankungen stark an, und es werden zunehmend mehr Karzinome bei jüngeren Männern diagnostiziert. Die Inzidenzen und Sterblichkeitsraten weisen große internationale Unterschiede auf, mit den höchsten Raten in Skandinavien, den USA und Nordeuropa und den niedrigsten in Asien [2][3](Abbildung 1).

Eine genaue Ursache des Prostatakarzinoms kann nicht benannt werden, die Entstehung scheint multifaktoriell zu sein. Eine genetische Disposition spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms [4], weiterhin werden sozioökonomische und andere Faktoren wie Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen diskutiert. Die benigne Prostatahyperplasie scheint kein Risikofaktor zu sein, jedoch kann sie zu einem erhöhten PSA führen, welches dann zu dem Zufallsbefund eines Prostatakarzinoms führt [5].

Prognosefaktoren sind der PSA-Wert im Serum vor Behandlungsbeginn, histologisches Grading (Gleason Score, GS) und klinisches Stadium, wobei der

PSA-Wert vor Behandlung der wichtigste Faktor für die Wahrscheinlichkeit eines Wiederanstiegs nach Behandlung (biochemisches, lokales, lokoregionäres oder distantes Rezidiv) ist, während GS und klinisches Stadium enger mit dem Gesamtüberleben zu korrelieren scheinen [6][7].

Für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs wurden verschiedene Risikostratifizierungsschemata entwickelt. Nach dem am häufigsten verwendeten Schema werden die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt [8]:

Low risk: GS = 2-6, PSA < 10 ng/ml, T1c-T2a;

Intermediate risk: GS = 7 oder PSA 10-20 ng/ml oder T2b/c, wobei hier ≥ 2 gleichzeitig vorliegende Risikofaktoren für „High risk“ qualifizieren – respektive eine Lymphknoten- (LK-) Befallswahrscheinlichkeit von > 15% nach Partin-Normogrammen

High risk: GS = 8-10 oder PSA >20 ng/ml oder T3/4.

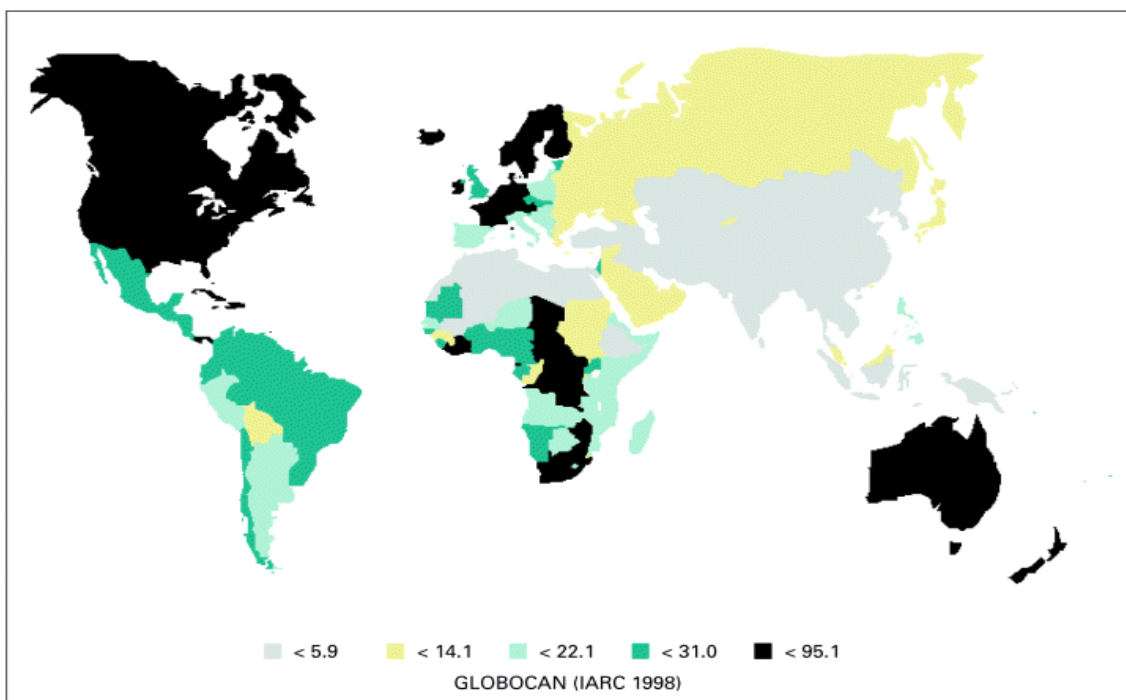


Abbildung 1: Inzidenz des Prostatakarzinoms weltweit, altersstandardisiert

1.2 Lymphknotenmetastasen

Die Frage, ob der Tumor bereits in die Beckenlymphknoten metastasiert ist, ist für den Patienten und für die Therapieentscheidung von herausragender Bedeutung.

Mit steigendem T-Stadium, Gleason-Score und PSA-Level steigt das Risiko für extrakapsuläres Tumorwachstum, Samenblasenbefall und auch den Befall der Beckenlymphknoten an.

Die Zahl der Patienten mit positiven Beckenlymphknoten wurde 1989 von Gervasi et al. in den klinischen Stadien T1 und T2a,b mit etwa 30% und T2c und höher mit 50% angegeben [9]. Durch die verbesserte Früherkennung seit den 90er Jahren konnte die Rate fortgeschritten lymphogen metastasierter Erkrankungen bei Erstdiagnose gesenkt werden [10][11].

Das allgemeine Risiko für einen Patienten, neben einer extrakapsulären Ausbreitung und dem Befall der Samenblasen einen Lymphknotenbefall zu erleiden, wurde in einem Modell anhand von Daten von 700 Patienten nach radikaler Prostatektomie beschrieben. So kann das Risiko für einen Lymphknotenbefall in einer Gleichung berechnet werden [12], die das Risiko in einen direkten Zusammenhang mit Gleason-Score und PSA-Wert stellt:

$$+LK = 2/3 \times (PSA) + [(GS - 6) \times 10]$$

Die tatsächliche Inzidenz und Lokalisation der am häufigsten befallenen Lymphknoten sind Gegenstand verschiedener neuerer Studien. Die Ergebnisse einer Studie von Ferrari et al., in der okkulte Metastasen durch PSA-mRNA-PCR identifiziert wurden, lassen annehmen, dass die Inzidenz positiver Lymphknoten unterschätzt wird [13]. In einer Studie von 2003 untersuchten Shariat et al. den Zusammenhang zwischen der mRNA-Expression des humanen glandulären Kallikrein 2 (hK2) in histopathologisch negativen Lymphknoten und Krankheitsprogression und Gesamtüberleben. Sie zeigten,

dass eine Expression des hK2 in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf, dem Auftreten von Fernmetastasen und dem krankheitsspezifischen Überlebensstand und folgerten, dass hK2 verwendet werden könnte, um okkulte Lymphknotenmetastasen aufzuspüren [14].

Weckermann, Wawroschek et al. identifizierten in einer großen Kohortenstudie mit über 1000 Patienten die individuellen Lymphabflüsse per Lymphszintigraphie beziehungsweise intraoperativer Gammasonden-Detektion. Dabei zeigte sich, dass der individuelle Lymphabfluss höchst variabel ist. Auch sie vermuten, dass die Zahl der Patienten mit mikroskopischem Lymphknotenbefall höher ist als bisher angenommen, da bei einer standardmäßigen Lymphadenektomie (LNE) und der histologischen Aufarbeitung häufig positive Lymphknoten verfehlt werden [15]. Entgegen der üblichen Praxis der LNE, die vor allem die Lymphknoten der Fossa obturatoria berücksichtigt, wurden in dieser und anderen Studien die Lymphknoten der Arteria Iliaca externa und interna, gefolgt von den obturatorischen und denen entlang der Arteria Iliaca communis, als häufigste Lymphabflusswege identifiziert [16]. Damit liegen diese außerhalb der Standard- und der extendierten LNE. Dies ist nicht nur für das Ausmaß der LNE, sondern auch für die Planung des Zielvolumens bei der Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses von Bedeutung.

Über die Indikation für eine diagnostische LNE oder ein laparoskopisches LK-Sampling gibt es keine allgemeine Übereinkunft. Bei Intermediate-risk-Patienten erscheint es im Rahmen des Stagings sinnvoll, ein Lymphknotensampling anzustreben, um über die Frage einer Androgendeprivation und einer eventuellen Mitbestrahlung des pelvinen Lymphabflusses zu entscheiden [17].

Leider gilt bisher der überwiegende Teil aller Patienten mit Lymphknotenbefall als nicht kurabel. Während bei nodal negativen Patienten die lokale Kontrolle des Karzinoms das Risiko für eine Progression senken konnte, war dies bei den nodal positiven Fällen nicht der Fall [18]. Die Dauer eines metastasenfreien Überlebens ist eng an das Vorhandensein und das Ausmaß von

Lymphknotenmetastasen geknüpft [19]. Bei einem Lymphknotenbefall kann bereits eine mikroskopische Fernmetastasierung erfolgt sein. Auch der Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs (PSA-failure) scheint mit dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls zu korrelieren [20].

Es stellt sich also die Frage, ob und inwiefern Patienten, deren Beckenlymphknoten bereits befallen sind, dennoch von einer Bestrahlung profitieren.

1.3 Therapiestrategien unter besonderer Berücksichtigung der Therapie nodal positiver Patienten

1.3.1 Prinzipien der radiotherapeutischen Behandlung des Prostatakarzinoms

Nach heutiger Einschätzung sind die Überlebensraten der Strahlentherapie (RT) denen der radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ebenbürtig [21], auch wenn die Therapieergebnisse nur schwer vergleichbar sind, da Patienten, die durch RPE behandelt werden, vergleichsweise jünger sind, niedrigere PSA-Werte haben und eine niedrigere Komorbidität aufweisen (staging error) [22], sodass die Ergebnisse der RPE auf den ersten Blick vorteilhafter erscheinen mögen. Größere randomisierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Die Nebenwirkungsprofile der definitiven Strahlentherapie und der RPE unterscheiden sich jedoch erheblich. So klagen Patienten nach RPE häufiger über Nebenwirkungen im Bereich des Urogenitaltraktes wie Probleme mit sexueller Potenz und Harnkontinenz, nach Strahlentherapie dagegen häufiger über rektale Beschwerden. Die Entscheidung über eine RPE oder primäre RT sollte demnach auch in Hinblick auf zu erwartende Nebenwirkungen getroffen werden.

Indikationen für eine adjuvante Bestrahlung stellen aktuell eine inkomplette Resektion des Prostatakarzinoms (R1/2) oder eine RPE von histopathologisch weiter fortgeschrittenen Karzinomen dar [23].

Wichtige Prinzipien der radiotherapeutischen Behandlung des Prostatakarzinoms sind Dosisescalation - Erhöhung der Strahlendosis im Bereich der Prostata - unter gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen sowie die Kombination der RT mit antihormoneller Therapie (hormonablativ Therapie, HAT).

Eine Erhöhung der Strahlendosis im Tumorgebiet ist mit höheren Heilungschancen verbunden [24][25][26]. So kann bei einer Erhöhung der Strahlendosis um ein Gray (Gy) mit einer Verbesserung der Heilungschance um zwei bis acht % gerechnet werden. Dieser Vorteil scheint vor allem für intermediate-risk-Patienten zu bestehen, da die lokale Kontrolle bei bereits bestehender Metastasierung oder lokaler Ausbreitung für den Patienten nur von fraglichem Nutzen ist. Mehrere Studien zeigten eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei vor allem Patienten mit einem PSA zwischen 10 und 20 ng/ml und einem Gleason Score von 7 bis 10 von der Dosisescalation profitieren [25][27]. Ziel aller Bestrahlungstechniken war es demnach, eine höchstmögliche Strahlendosis im Bereich der Prostata bei bestmöglicher Schonung gesunden Gewebes zu erreichen, was durch eine immer bessere Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen erreicht werden konnte.

Unter den Bestrahlungstechniken erlangte vor allem die 3D-konformale (3D-RT) Bestrahlung an Bedeutung. Während in den 80er Jahren die Patienten noch „konventionell“ mittels Vierfeld-Boxtechnik (teilweise nicht CT-basiert) mit rechteckigen Feldern bestrahlt wurden, versuchte man mittels konformaler Bestrahlung, die Dosisverteilung mithilfe von Abschirmblöcken und CT-basierter Planung genauer an das Zielvolumen anzupassen, wodurch höhere Dosen in diesem und geringere Dosen an Risikoorganen erzielt werden konnten. Die IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy, intensitätsmodulierte Strahlentherapie) stellt eine Weiterentwicklung dieser Methode dar.

Studien ergaben eine niedrigere Toxizität der konformalen Therapie gegenüber der konventionellen Strahlentherapie. So konnte durch Einsatz der 3D-RT die Strahlenbelastung für 50% des Rektums um 30% gesenkt werden. Dadurch ist

eine Erhöhung der minimalen Dosis im Tumorgebiet um $\geq 10\%$ ohne eine relevant erhöhte Akut- und Spättoxizität möglich. Dabei muss die Technik allerdings ausgereift genug sein, um die erhöhte Dosis hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen kompensieren zu können [28]. Der Einsatz der IMRT lässt weitere Fortschritte erwarten. Jedoch sind diese Ergebnisse noch mit Vorsicht zu betrachten, da der Beobachtungszeitraum der 3D-bestrahlten Patienten kürzer ist als der der Patienten, die mit konventioneller Therapie behandelt wurden - die Dauer des Follow up kann einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis haben.

Eine weitere Optimierung der Dosisverteilung könnte sich durch Einsatz bildgebender Verfahren (PET, Magnetresonanztomographie) erzielen lassen, welche biologische Parameter der Tumorphysiologie erfassen und räumlich auflösen. So können beispielsweise definierte Tumorareale spezifisch mit höheren Dosen behandelt werden.

1.3.2 Therapie des nodal positiven Prostatakarzinoms

Leibel et al. des Memorial Sloan Kettering Cancer Center untersuchten in einer Studie den Effekt lokaler und regionaler Behandlung auf die Entwicklung von Fernmetastasen bei Patienten mit nodalnegativen und nodalpositiven Prostatakarzinomen. Sie zeigten den Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und metastasenfreiem Überleben und legten dar, dass alle Patienten mit Lymphknotenbefall früher oder später Fernmetastasen entwickelten und stellten eine Bestrahlung des gesamten Beckens bei Lymphknotenbefall infrage [18].

Andere Studien zeigten jedoch, dass auch High-risk-Patienten, beziehungsweise Patienten mit bereits befallenen Lymphknoten, von einer strahlentherapeutischen Behandlung, welche das Lymphabflussgebiet mit einschließt, profitieren, vor allem, wenn diese mit einer antiandrogenen Therapie (HAT) kombiniert wird:

Der Vorteil der sofortigen Langzeit-Androgensuppression gegenüber abwartendem Verhalten nach Prostatektomie oder Radiotherapie bei Männern mit gesichertem Lymphknotenbefall wurde durch eine Studie mit 89 Teilnehmern belegt. Bei einem medianen Follow up von 7,1 Jahren zeigten Messing et al., dass eine sofortige Androgensuppression (n=47) gegenüber dem abwartenden Verhalten (n=51) für Patienten mit Lymphknotenbefall von Vorteil ist. Dieser Vorteil zeigte sich im krankheitsfreien Überleben, wobei Krankheitsfreiheit als die Abwesenheit von Anzeichen für lokalen sowie disseminierten Befall in CT, Röntgenthoraxaufnahme, Knochenszintigraphie, klinischer Untersuchung und Biopsie oder PSA-Anstieg definiert wurde, sowie im Gesamtüberleben als auch im krankheitsspezifischen Überleben [17].

Eine weitere Studie (RTOG 85-31) [29] an 173 Patienten mit histologisch gesichertem oder klinisch erkennbarem Lymphknotenbefall verglich eine alleinige RT mit der Kombination RT plus antihormoneller Therapie (LHRH-Agonisten, Goserelin/Zoladex). Sie ergab, dass die Kombination von RT und sofortiger Androgensuppression von signifikantem Vorteil war: bei einem medianen Follow up von 6,5 Jahren für alle Patienten und 9,5 Jahren für die überlebenden Patienten bei einer Bestrahlungsgesamtdosis von bis zu 50 Gy auf das Lymphabflussgebiet und einer Aufsättigung auf 70 Gy auf die Prostata lag das progressionsfreie Überleben der Gruppe mit kombinierter Therapie nach 5/9 Jahren bei 54%/ 10% vs. 33%/ 4% bei den Patienten mit alleiniger RT und antihormoneller Therapie erst bei Rückfall. Auch hier waren Endpunkte das absolute Überleben, krankheitsspezifisches Überleben, Metastasen und PSA-Freiheit.

Zagars et al. des Anderson Cancer Center konnten in einer Studie mit 255 Patienten zeigen, dass Patienten mit lymphknotenmetastasiertem Prostatakarzinom von einer postoperativen HAT in Verbindung mit RT profitieren, wobei ein deutlicher Vorteil der zusätzlichen Radiotherapie gegenüber der alleinigen HAT zu erkennen war. Auch der Zeitpunkt der HAT spielt hierbei eine Rolle, der sofortige Beginn der Therapie stellte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens als vorteilhaft heraus. Die Patienten, welche

HAT plus RT erhielten, hatten ein Gesamtüberleben von 92% nach fünf und 67% nach zehn Jahren und ein krankheitsfreies Überleben von 91% beziehungsweise 80%. Die Daten der oben genannten Studie RTOG 85-31 ergaben etwas ungünstigere Ergebnisse: Das Gesamtüberleben der Patienten betrug 72% nach fünf und 62% nach neun Jahren [30].

Auch eine Studie der Mayo-Clinic mit 60 Patienten mit histologisch gesichertem Lymphknotenbefall unterstützte die Erkenntnis, dass die simultane Behandlung mit Radiotherapie und antiandrogener Therapie für diese Patienten von signifikantem Vorteil ist [31].

Whittington et al. untersuchten das Outcome von Patienten mit lymphknotenmetastasiertem Prostatakarzinom und zeigten, dass eine kombinierte Radio- und Hormontherapie für diese Patienten im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben von Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Radio- oder Hormontherapie ist [32].

In einer randomisierten Studie mit 415 Patienten zeigten Bolla et al., dass auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall von dieser Art der Behandlung profitieren [33].

Die vierarmige randomisierte Studie RTOG 94-13 verglich neoadjuvante vs. adjuvante HAT und RT des Beckens inklusive Lymphabflussgebiet vs. nur Bestrahlung der Prostata bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Lymphknotenbefall > 15%. Die Studie schloss 1323 Patienten mit einem erhöhten PSA < 100 ng/ml ein und erstreckte sich über einen Zeitraum von vier Jahren. Sie zeigte neben der Überlegenheit der neoadjuvanten plus konkurrenten antihormonellen Therapie gegenüber der adjuvanten auch eine Überlegenheit der Beckenbestrahlung (Vier-Jahres-Überleben 54%) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung der Prostata (Vier-Jahres-Überleben 47%) bei Patienten mit einem geschätzten Lymphknotenbefallsrisiko von > 15%. Die Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 70,2 Gy zu Fraktionen von je 1,8 Gy. Endpunkte waren progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben,

Lokalrezidivfreiheit, Fernmetastasen und PSA-Freiheit. Die RTOG-94-13-Studie zeigte demnach, dass High-risk-Patienten von einer RT des gesamten Beckens, also auch des Lymphabflusses, profitieren. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte die Studie aufgrund des limitierten Beobachtungszeitraums jedoch keine Aussage machen [34].

In mehreren publizierten Follow ups zur oben genannten Studie konnte ein statistischer Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den vier Armen bestätigt werden. Dieser konnte jedoch nicht für den Vergleich neoadjuvanter antihormoneller Therapie plus RT des gesamten Beckens gegenüber adjuvanter antihormoneller Therapie plus RT der Prostata ohne Becken gezeigt werden. Diese Ergebnisse können zufallsbedingt sein oder auf unbekannte Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt antihormoneller Therapie und der Größe des Bestrahlungsfeldes in dieser Patientenpopulation hinweisen [35][36].

1.4 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

1.4.1 Voraussetzungen, Entwicklung und Zielsetzungen der IMRT

Die Entwicklung der IMRT vollzog sich u.a. mit dem Ziel, höhere Strahlendosen im Tumorgebiet mit konsekutiv besseren Heilungschancen bei gleichzeitig besserer Schonung von Normalgewebe zu erzielen. Vor Entwicklung der IMRT wurde dieses Problem ansatzweise gelöst, indem das Bestrahlungsfeld durch Abschirmblöcke aus Blei zur Schonung gesunden Gewebes und zur Anpassung an das Zielvolumen modifiziert und die Zahl der Einstrahlwinkel (Gantries) erhöht wurde. Bereits in den frühen 90er Jahren wurde damit begonnen, mit sechs oder auch sieben Feldern zu bestrahlen (konformale 3D-RT).

Pickett, Roach et al. von der University of California, San Francisco, verabreichten dabei 50% der Gesamtdosis über die lateralen Felder, 25% über die anterioren schrägen (35°), 15 bis 20% über die schrägen posterioren, und fünf bis zehn % über ein anteriores Feld. Dabei stellten sie fest, dass sie eine exzellente Dosisverteilung bei guter Gewebeschonung erzielten [37].

Die Einführung dieser CT-basierten Bestrahlungen stellte somit eine wichtige Voraussetzung für die Verabreichung höherer Dosen und Entwicklung der IMRT dar. Beim randomisierten Vergleich der konventionellen Planung und der CT-basierten Planung zeigte sich eine klare Überlegenheit der CT-basierten Planung hinsichtlich der Nebenwirkungen und Komplikationen am Rektum [28].

1.4.2 Prinzip der IMRT und technische Umsetzung

Die IMRT stellt eine Weiterentwicklung der konformalen 3D-RT dar. Sie ermöglicht eine Therapie mit erheblich konformalerer Dosisverteilung.

Die eingesetzten Linearbeschleuniger sind mit Multileafkollimatoren (MLC) ausgerüstet, die durch variable Lamellenblenden das schnelle Formen komplex geformter Bestrahlungsfelder ermöglichen. Vorher war nur eine begrenzte Anpassung an komplexe dreidimensionale Zielvolumina möglich, da die

Dosisanpassung im Zielvolumen durch Summation einfacher Felder unterschiedlicher Einstrahlungsrichtung mit weitgehend homogener Strahlungsverteilung (Photonenfluenz) erfolgte. Bei der IMRT erlauben 40-160 in den Strahlenkopf integrierte, computergesteuert verstellbare Metallblenden eine individuelle Feldformung. Bei unterschiedlichen Positionen der Lamellen wird der Strahl in Einzelsegmente zerlegt. Bei der Summation verschiedener Segmente resultiert daraus ein inhomogener Photonfluss, wodurch im dreidimensionalen Raum auch komplex geformte Zielvolumina optimal erfasst werden und der Tumor gezielt mit hohen Dosen bestrahlt werden kann. Die Strahlentoleranzdosis des umliegenden Gewebes, im Falle der Prostata vor allem des Rektums und der Blase, muss dabei nicht überschritten werden. Damit sind wesentlich geringere Nebenwirkungen zu erwarten.

1.4.3 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung der IMRT erfolgt in der Regel invers, das heißt, dass die Dosis im Zielvolumen verschrieben wird, gleichzeitig jedoch die höchstzulässigen Strahlendosen an definierten Bereichen des Normalgewebes festgelegt werden. Die Planung erfolgt auf der Grundlage eines CT-Bilddatensatzes, der eine dreidimensionale Rekonstruktion und Konturierung der zu bestrahlenden Körperregion, insbesondere des Zielvolumens und der Risikoorgane, erlaubt. Anschließend werden vom System die Bestrahlungsfelder mit den entsprechenden MLC-Einstellungen berechnet und optimiert, schließlich wird der Plan am Gerät umgesetzt.

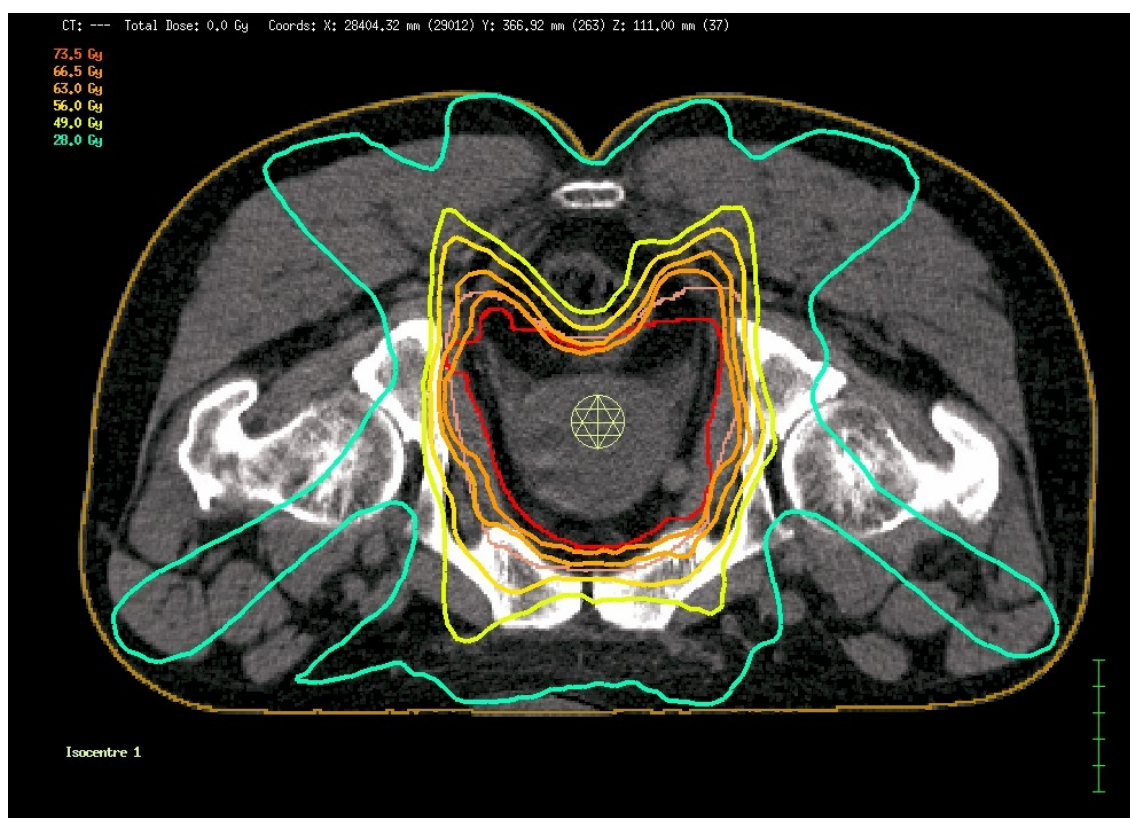


Abbildung 2: IMRT-Bestrahlungsplan Prostata und pelviner Lymphabfluss

1.4.4 Praxis der IMRT-Behandlung, Toxizität

Im Rahmen einer amerikanischen Dosisescalationsstudie [25] mit 772 Patienten wurde die IMRT für den Hochdosisbereich im Bereich der Prostata verwendet. Das Augenmerk der Studie lag auf der Analyse der Toxizität der Behandlung: Die Autoren beobachteten, dass im Vergleich mit konventioneller 3D-CT-Planung der Einsatz der IMRT die Inzidenz radiogener Nebenwirkungen am Darm deutlich und signifikant senkt. Die Verwendung der IMRT hatte keinen Einfluss auf die Rate genitourinärer Nebenwirkungen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug jedoch nur 24 Monate. Definitive Aussagen zur Spättoxizität konnten demnach noch nicht gemacht werden.

1.5 Fragestellung der Studie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Bestrahlung von Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasiertem Prostatakarzinom. Sie soll nun feststellen, welche Strahlendosis im Tumorgebiet (Prostata-/ Samenblasenregion, makroskopisch befallene LK, LK-Rezidive) erreicht werden kann und an welche Strahlenbelastung in gesunden Organen (Darm, Blase) diese geknüpft ist, und ob die Ergebnisse der IMRT denen der 3-D-konformalen Bestrahlung (Vierfelder-Boxtechnik) hinsichtlich der Dosisverteilung überlegen sind. Gleichzeitig dokumentiert sie die Akuttoxizität der Bestrahlung und den PSA-Verlauf der behandelten Patienten in einem umschriebenen Zeitraum nach der Bestrahlung.

Langfristig soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Frage leisten, was die bestmögliche Behandlung von Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasiertem Prostatakarzinom ist, und ob und inwiefern diese von neuen Therapiestrategien wie Einsatz der IMRT, Bestrahlung der Lymphabflusswege, verbunden mit neoadjuvanter, konkurrierender und adjuvanter HAT profitieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Kollektiv

Unsere retrospektive Auswertung schloss ein Kollektiv von 43 Patienten im Alter von 43 bis 83 Jahren mit histologisch gesichertem, klinisch oder bildgebend diagnostiziertem Lymphknotenbefall oder LK-Rezidiv, jedoch ohne Fernmetastasen (N+ M0), ein. Die Patienten wurden im Zeitraum von Oktober 2003 bis Juni 2006 in der Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen behandelt.

Alle Patienten wurden in IMRT-Technik unter Einbeziehung des pelvinen Lymphabflusses behandelt. Zur Anwendung kam ein 6/15 MV Linearbeschleuniger (Elekta Oncology Systems®) mit einem Multileaf-Collimator in Step-and-Shoot-Technik.

Das Staging erfolgte nach dem TNM-System und schloss bei initialer Diagnostik Anamnese und klinische Untersuchung einschließlich digital-rektaler Untersuchung, TRUS (transrektaler Ultraschall), MRT, CT, Knochenszintigramm, Röntgen-Thoraxaufnahme und ggf. Cholin-PET ein.

2.2 Bestrahlungsplanung

Die IMRT-Planung erfolgte nach Festlegung der Gantry-Winkel invers mit dem Programm Hyperion der Universität Tübingen. Die Konturierung der Zielvolumina (clinical target volume = CTV) und der Risikoorgane (organs at risk, OAR) basierte auf 3 CT-Datensätzen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur Berücksichtigung der internen Lagevariabilität der Beckenorgane. Die Datensätze wurden anhand der knöchernen Strukturen des Beckens in Übereinstimmung gebracht („Matching“). Die Konturierung erfolgte auf jedem einzelnen Datensatz unter Generierung einer umhüllenden Kontur für Zielvolumina und OAR's. Als OAR's wurden Rektum, Kolon, Dünndarm und

Blase definiert. Der umhüllenden CTV-Kontur („CTV-Hull“) wurde ein Sicherheitssaum von 7 mm hinzugefügt (planning target volume = PTV). Bei der Zielvolumendefinition wurde mindestens ein Zielvolumen 1. Ordnung sowie ein Zielvolumen 2. Ordnung generiert, wobei das Zielvolumen 1. Ordnung Prostata und Samenblasen einschloss (CTV66/CTV70), das Zielvolumen 2. Ordnung ggf. makroskopisch vergrößerte LK (CTV60-66) und das Zielvolumen 3. Ordnung darüber hinaus den gesamten pelvinen Lymphabfluss (obturatorische, hypogastrische, iliakal interne und iliakal externe LK, präsakrale LK bis einschließlich 2. Sakralsegment) (CTV50,4). Als Höchstdosen an Risikoorganen wurden unter Verwendung der „equivalent uniform dose“ (EUD) am Rektum 58-65 Gy zugelassen, an der Blase 50-56 Gy (EUD). Die maximale Dosis (nicht EUD) am Dünndarm wurde auf 50-54 begrenzt.

Die klinisch durchgeführte Bestrahlung in IMRT-Technik wurde der konventionellen 3D-RT-Technik im Rahmen einer Planungsstudie gegenübergestellt. Dafür wurde für alle Patienten zusätzlich eine RT-Planung in 3D-RT-Technik (Gantry-Winkel 0°, 90°, 180°, 270°) berechnet. Für die 3D-RT-Planung wurden dieselben CT-Bilddatensätze und dieselben PTV verwendet.

2.3 Auswertung: Dosisverteilung, Toxizität und PSA-Verlauf

Die beiden Bestrahlungsmodi IMRT und 3D-RT wurden hinsichtlich der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) im Zielvolumen sowie an Risikoorganen verglichen. Hierfür wurden in den IMRT-Plänen für jedes Risikoorgan (Dünndarm, Kolon, Rektum, Blase) an definierten Strahlendosen die belasteten Volumina bestimmt und im arithmetischen Mittel und Median mit denen der 3D-RT-Pläne verglichen. Die Signifikanz wurde im zweiseitigen gepaarten t-Test geprüft.

Darüber hinaus wurden die Toxizitäten und der PSA-Verlauf vor und nach erfolgter IMRT erhoben. Die Patienten wurden mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten nach Bestrahlungsende beobachtet.

Die Serum-PSA-Werte der Patienten wurden vor und nach radikaler Prostatektomie beziehungsweise HAT sowie vor und nach Bestrahlung erfasst. PSA-Werte unter der Nachweisgrenze ($< 0,01$ ng/ml) wurden als „0“ gewertet.

Die Patienten wurden in der zweiten, vierten, sechsten und siebten Woche nach Behandlungsbeginn und mindestens drei Monate nach Abschluss der Behandlung gesehen. Bei den Untersuchungen und Nachsorgeterminen wurden Nebenwirkungen an Rektum, Blase/Harnröhre, Haut und Genitale erfragt.

Die Dokumentation der Toxizität erfolgte auf der Basis der Konsultationseinträge in den Patientenakten unter Verwendung der RTOG-Kriterien sowie auch (u.a. auch zur Ermittlung des PSA-Verlaufs) schriftlicher Nachfrage bei den weiterbehandelnden Urologen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Alle 43 ausgewerteten Patienten mit nodal positivem Prostatakarzinom im Alter von 43 bis 83 Jahren (Median 67) schlossen die IMRT planmäßig ab. Bei keinem Patienten lag der sichere Nachweis von Fernmetastasen vor. Die Diagnose Prostatakarzinom war in allen Fällen histologisch bestätigt.

Das Kollektiv war heterogen hinsichtlich der Vorbehandlung (Tabelle 1) und bestand sowohl aus prostatektomierten und lymphadenektomierten Patienten als auch Patienten mit nur Z.n. LK-Sampling. Bei 31 Patienten lag eine erstdiagnostizierte Prostatakarzinomerkrankung vor, 12 Patienten hatten ein LK-Rezidiv, davon einer nach RPE und initialer adjuvanter RT sowie zwei Patienten nach definitiver RT der Prostata in der Vorgeschichte. 14 Patienten mit Erstdiagnose waren mit Ausnahme einer evtl. HAT nicht vorbehandelt und hatten bildgebend (CT, MRT, ggf. Cholin-PET) eindeutig vergrößerte pelvine LK. Der Gleason Score des gesamten Patientenkollektivs lag im Median bei 7, für zwei Patienten war kein Gleason Score dokumentiert. Der mediane Peak-PSA-Wert (höchster Wert im Verlauf) lag bei 13,9. Für die Patienten, die im Rezidiv bestrahlt wurden, wurde der Peak-PSA-Wert erneut im Rezidiv erhoben, welcher im Median 12,4 betrug (Tabelle 1).

Bei den im Rahmen der LNE histopathologisch positiven LK ergab sich folgende anatomische Verteilung: Fossa obturatoria (9 Pat. = 21%), iliakal (communis 2 Pat. = 5%; externa 6 Pat. = 14%; interna 4 Pat. = 9%), iliakal ohne genauere Angabe durch den Operateur (2 Pat. = 5%), in den übrigen Fällen in anderer Lokalisation oder ohne genaue Angabe.

Mit Ausnahme von 5 Patienten erhielten alle eine neoadjuvante antiandrogene Therapie, zwei dieser 5 Patienten waren vorher orchiectomiert worden.

Mindestens 35 Patienten führten die antiandrogene Therapie während und nach der RT fort bzw. waren orchiektomiert.

Anzahl der Patienten	43
Alter (Jahre)	
Range	43-83
Median	67
Erstdiagnose mit LK-Sampling	6
Erstdiagnose mit Z.n. RPE und LNE	11
Erstdiagnose mit makroskopisch N+	14
LK-Rezidive,	12
- davon Z.n. RPE	10
- davon Z.n. definitiver RT Prostata	2
- davon Z.n. adjuvanter RT Prostata	1
Serum PSA (Median) in ng/ml	
Peak	
- Gesamt	13,9
- Patienten mit Ersterkrankung	13,9
- Patienten im Rezidiv	12,4
bei RT-Beginn	2,3
LK positiv (n)	43 (100%)
davon	
- pathologisch gesichert	17 (40%)
- klinisch N+	14 (33%)
- LK-Rezidive	12 (28%)
Gleason Score (Median)	7
Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)	
I	0
II	15 (35%)
III	26 (60%)
Unbekannt	2 (5%)
T-Stadium (n)	
1	1 (2%)
2	12 (28%)
3	29 (67%)
4	1 (2%)

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten

3.2 Bestrahlungsdurchführung und Dosisverschreibung

Bei 40 Patienten wurde eine Gesamtbestrahlung des Beckens (ED 1,8 Gy, GD 50,4 Gy) in Bauchlage mit einem integrierten Boost auf die Prostata-/Samenblasenregion (ED 2,0 Gy, GD 66 Gy bei Z.n. RPE, GD 70-74 Gy primär, davon 2 mit fokal integrierten Boost (ED max. 2,14 Gy) auf das Cholin-PET-positive Areal innerhalb der Prostata) durchgeführt. Bei 3 Patienten wurde die Prostataloge nach hier erfolgter RT in der Vorgeschichte ausgespart.

Die IMRT-Pläne bestanden aus 2 Phasen, Phase 1 enthielt i.d.R. eine Dosisverschreibung von 28 x 1,8/2,0 Gy bis zur GD von 50,4/56,0 Gy. Phase 2 („Boost“) beinhaltete die Aufsättigung der Prostata-/LK-Regionen (ED i.d.R. 2,0 Gy).

Makroskopisch vergrößerte LK bzw, LK-Rezidive erhielten integrierte Gesamtdosen zwischen 59,9 – 66 Gy, wobei die ED/GD in diesem Areal von der LK-Größe und ihrem Lagebezug zu Risikoorganen (v.a. Dünndarm) abhängig gemacht wurde.

Die IMRT-Planung des pelvinen Lymphabflusses erfolgte zumeist über 5 (20 Pat.) oder 6 (21 Pat.) Gantry-Winkel, bei 2 Pat. über 7 Einstrahlrichtungen. Die IMRT-Planung der Prostataregion erfolgte über 4-7 Einstrahlrichtungen.

Eine gleichbleibende Position des Patienten wurde durch Lagerung auf einem Bauchbrett, Feldmarkierungen und Verifikation („Portal Imaging“) sichergestellt. Die Verifikationsaufnahmen erfolgten bestrahlungstäglich vor jeder Fraktion von 0° und 90°.

3.3 Vergleich der IMRT mit 3-D-konformaler Bestrahlung (3D-RT)

3.3.1 Darstellung und Auswertung der Dosisverteilung in Dosis-Volumen-Histogrammen

Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) veranschaulichen den Volumenanteil eines Risikoorgans oder Zielvolumens, welcher einer bestimmten Strahlendosis ausgesetzt ist. Dabei wird die Dosis auf der horizontalen, das Volumen auf der vertikalen Achse angegeben. Somit kann die Strahlenbelastung an definierten Volumina gesunder Organe (Rektum, Blase, Darm) und der Zielvolumina ermittelt werden. Die DVH erlauben in ihrer Analyse gleichzeitig, die Technik der IMRT mit anderen Bestrahlungstechniken wie der 3D-konformalen Bestrahlung hinsichtlich der Dosisverteilung zu vergleichen.

Für die OAR Rektum, Kolon, Harnblase und Dünndarm wurden in Abhängigkeit der jeweiligen Strahlentoleranz dieser Gewebe Dosis Eckpunkte bestimmt, für die der jeweilige Volumenanteil des OAR bestimmt wurde. Für Dünndarm, Kolon und Rektum wurden diese Prozentwerte für die Strahlendosen 70, 65, 63, 60, 56, 50, 35 und 14 Gy erhoben, für die Blase 70, 65, 60 und 50 Gy.

Weiterhin wurden die Dosis maxima im PTV (PTV max definiert als maximale Strahlendosis, die in $\leq 1\%$ Vol. des PTV erreicht wird) sowie die Minimaldosen im PTV (PTV min definiert als minimale Strahlendosis, die in $\geq 99\%$ des PTV erreicht wird) bestimmt. Die PTV max veranschaulicht die erreichte Konzentration im Zielvolumen 1. Ordnung (Boost), während die PTV min ein Indikator für die Zielvolumenabdeckung ist.

Die DVH-Analyse erfolgte separat für die einzelnen OAR jeweils anhand der Pläne für die IMRT und die 3D-RT.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung dargestellt.

Die einzelnen Werte sind den Tabellen 2 bis 6, die kumulativen DVH für jedes OAR (IMRT vs. 3D-RT) den Abbildungen 3-10 zu entnehmen.

Der Anteil des Dünndarms, der niedrigen Dosen (14 Gy) ausgesetzt war, lag bei der IMRT im Vergleich mit der 3D-RT nicht signifikant höher. Im Bereich von 35 bis 50 Gy war der bestrahlte Volumenanteil bei der IMRT geringer als bei den 3D-RT-Plänen. Eine Strahlenbelastung mit über 56 Gy am Dünndarm im Median mit keiner der beiden Bestrahlungsmethoden erreicht. Bei einigen Patienten wurde die Toleranzdosis von 50 Gy bei der 3D-RT jedoch deutlich überschritten (Tab. 2, DVH Abb.3/4).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für das Kolon. Hier ließ sich ab einer Dosis von 35 Gy mit der IMRT eine bessere Schonung gesunden Gewebes erzielen, die Niedrigdosisbelastung bei 14 Gy war wenig, jedoch signifikant höher (Tab. 3, Abb. 5/6).

Beim Rektum ergab sich für die IMRT für alle Dosisbereiche eine deutlich geringere Volumenbelastung als bei der 3D-RT (Tab. 4, Abb. 7/8)

Auch für die Blase ergab sich für alle Dosisbereiche eine bessere Gewebeschonung (Tab. 5, Abb. 9/10).

Bei der IMRT konnte gegenüber der 3D-RT trotz niedrigerer Risikoorganbelastungen eine geringfügig höhere Dosis, dargestellt durch die PTV max, im Zielvolumen 1. Ordnung (Boost) erzielt werden (PTV70 max im Median 72,0 vs. 71,4 Gy; Abb. 11).

Hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung (PTV min, Abb. 12 und 13) war die 3D-RT-Technik der IMRT überlegen (IMRT: Median 63,0 Gy vs. 3D-RT: 65,9 Gy). Auch für das Zielvolumen 2./3. Ordnung (PTV50 min) ergab sich eine bessere Abdeckung durch die 3D-RT (IMRT: 45,4 Gy vs. 3D-RT: 49,0 Gy).

Tabellen 2 bis 5: Volumenbelastung der Risikoorgane an definierten Dosischeckpunkten in Prozent (Median)

	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
IMRT	45,0	10,9	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3D-RT	41,4	14,9	7,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 2: Dünndarm

	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
IMRT	65,8	34,9	11,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
3D-RT	56,7	43,6	31,6	7,7	4,2	2,4	1,5	0,0

Tabelle 3: Kolon

	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
IMRT	99,6	91,0	46,7	29,2	21,7	17,3	9,4	0,0
3D-RT	100	99,7	93,4	73,5	60,1	40,9	34,4	2,1

Tabelle 4: Rektum

	50 Gy	60 Gy	65 Gy	70 Gy
IMRT	44,4	21,3	11,7	0,0
3D-RT	89,0	50,2	30,6	4,0

Tabelle 5: Blase

	PTV70 max	PTV70 min	PTV50 min
IMRT	72,0	63,0	45,4
3D-RT	71,4	65,9	49,0

Tabelle 6: Höchstdosen und Zielvolumenabdeckung: PTV70 max/min, PTV50 min (Median) in Gy

Abbildungen 3 bis 10:
 Kumulative (n=43) DVH für die OAR (Dünndarm Abb. 3/4, Kolon Abb. 5/6, Rektum Abb. 7/8,
 Blase Abb. 9/10) (fett: Median)

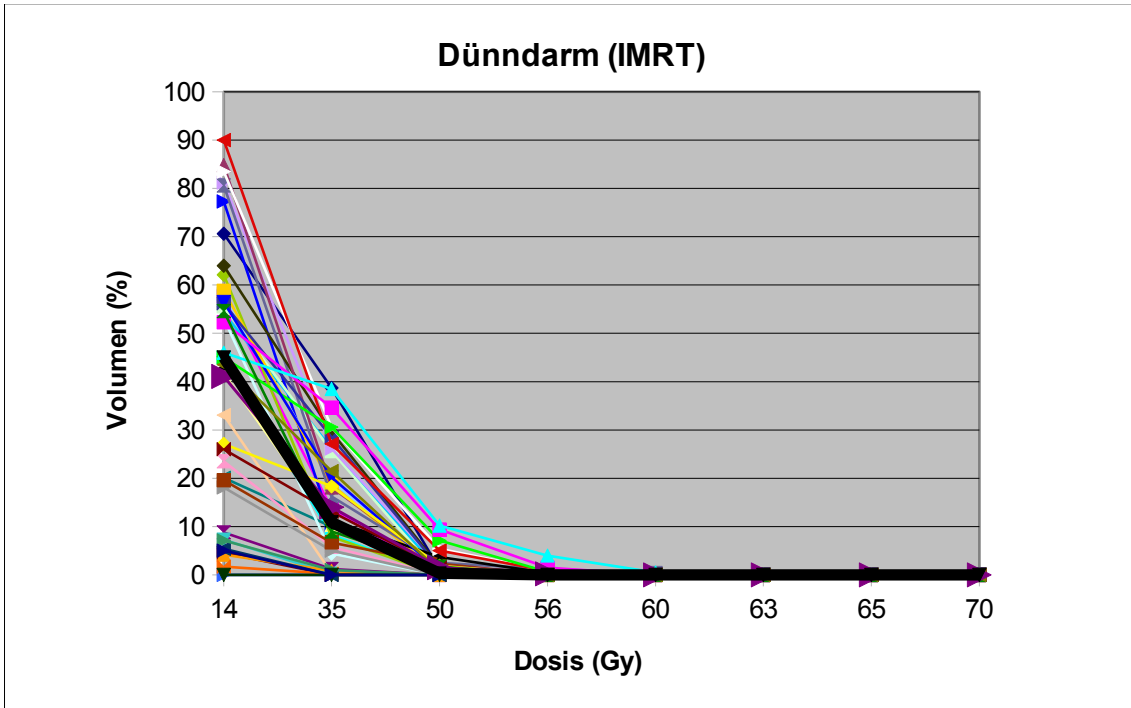


Abbildung 3

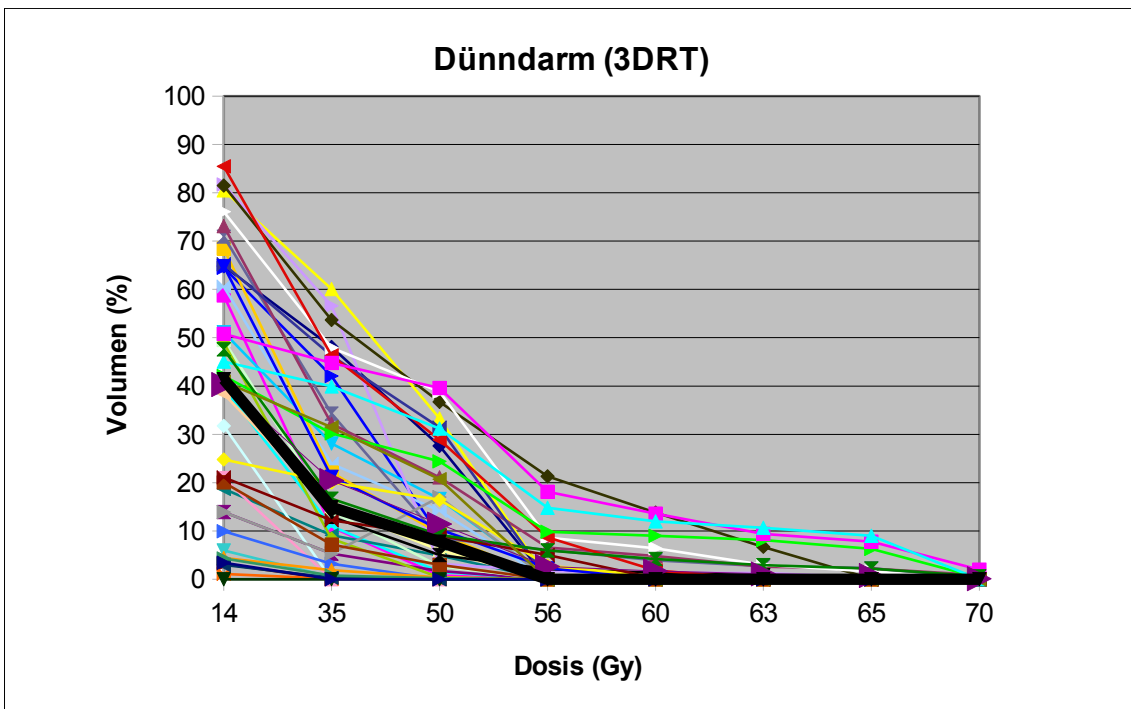


Abbildung 4

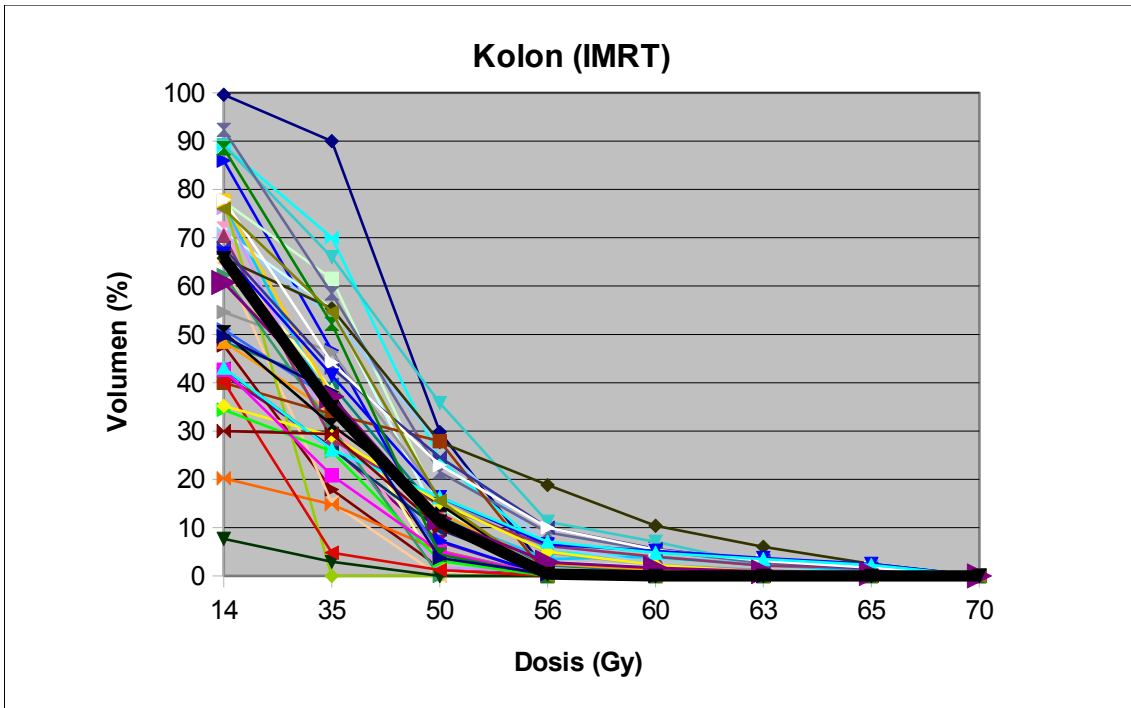


Abbildung 5

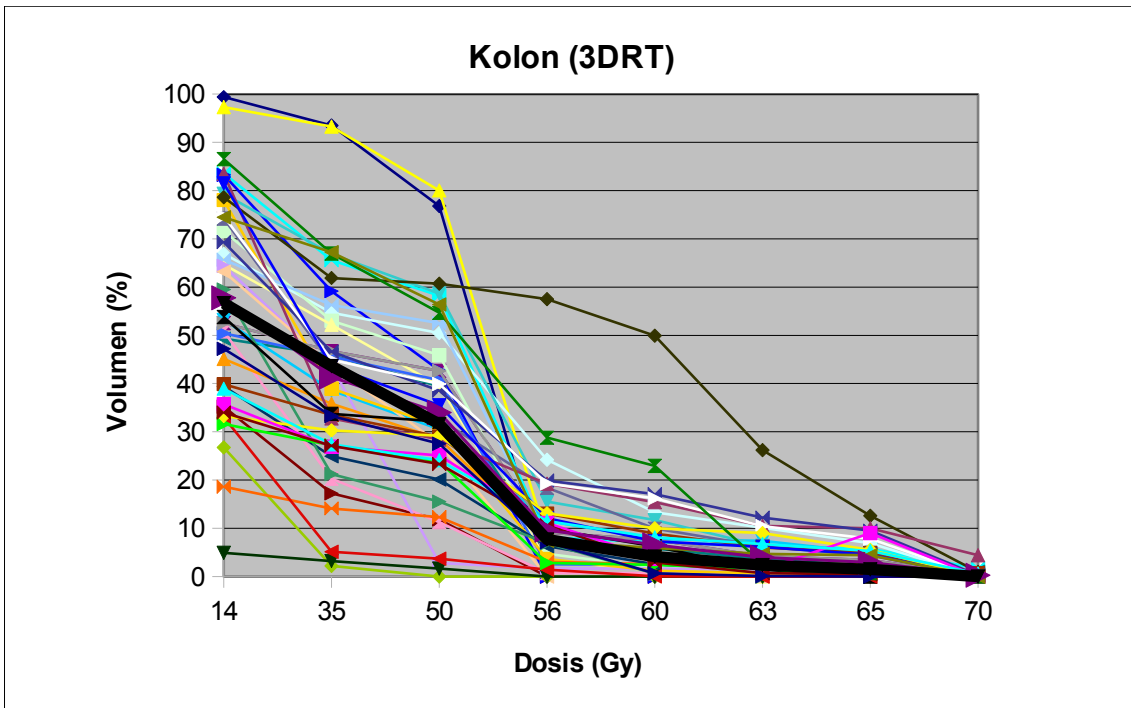


Abbildung 6

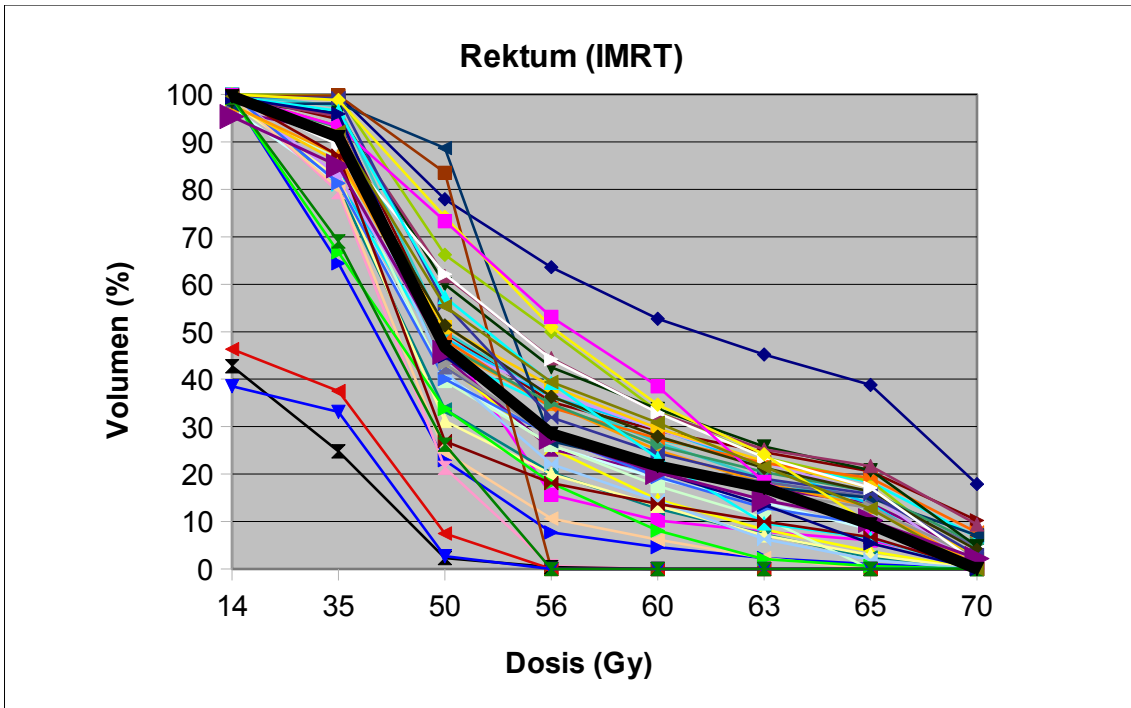


Abbildung 7

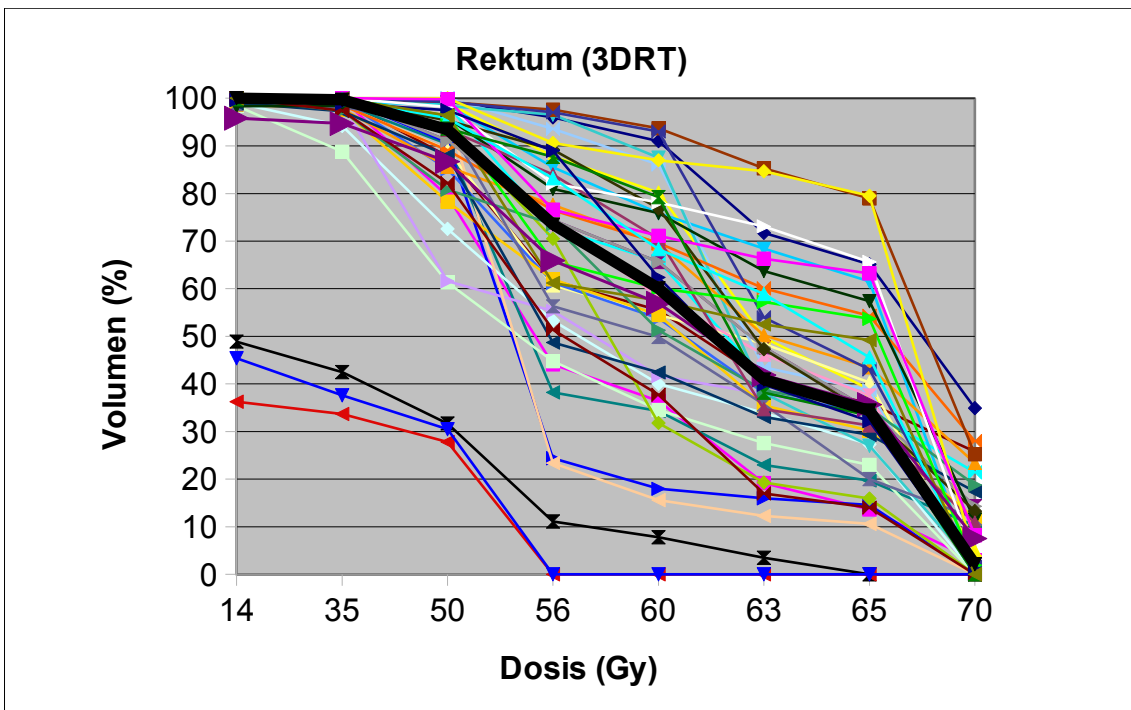


Abbildung 8

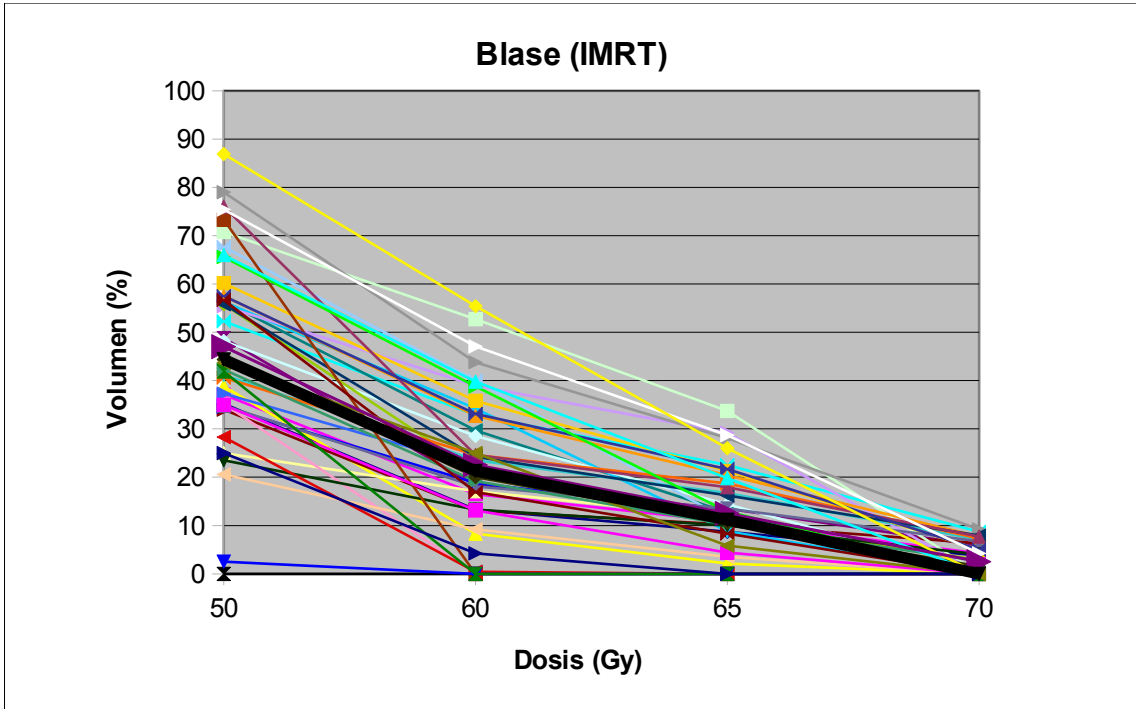


Abbildung 9

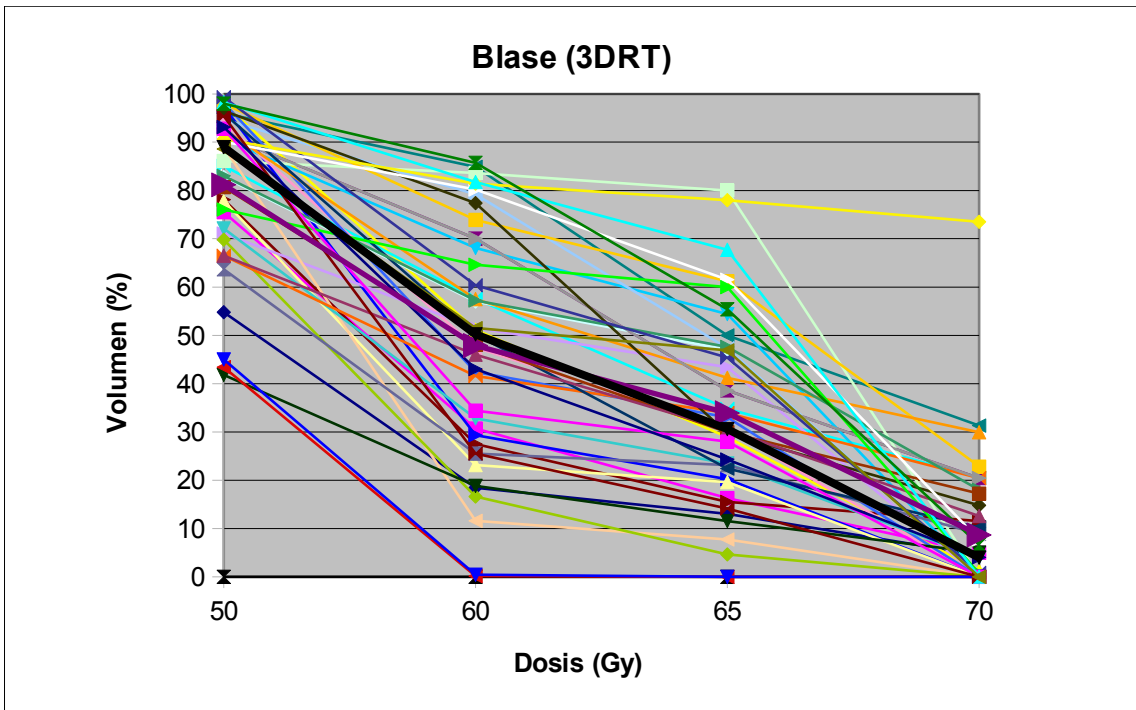


Abbildung 10

Abbildungen 11 bis 13: PTV70 max/min, PTV50 min in Gy für 3D-RT vs. IMRT. Kumulative Verteilung der Patienten (n=43; rechts außen schraffiert: Median)

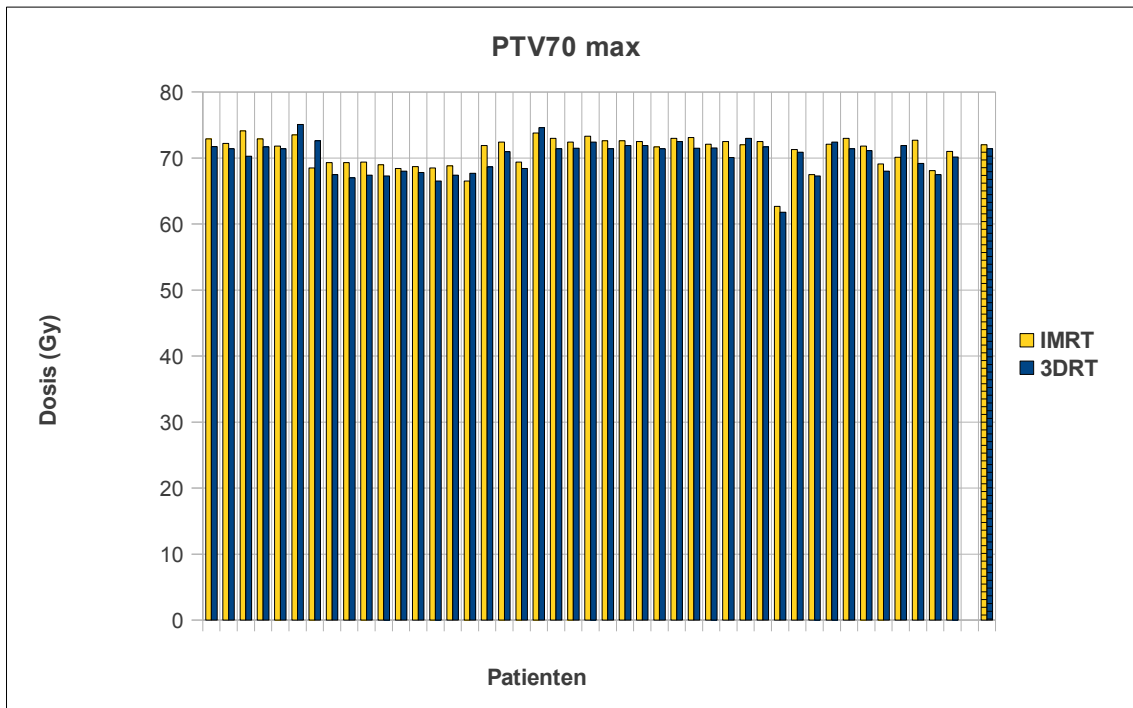


Abbildung 11

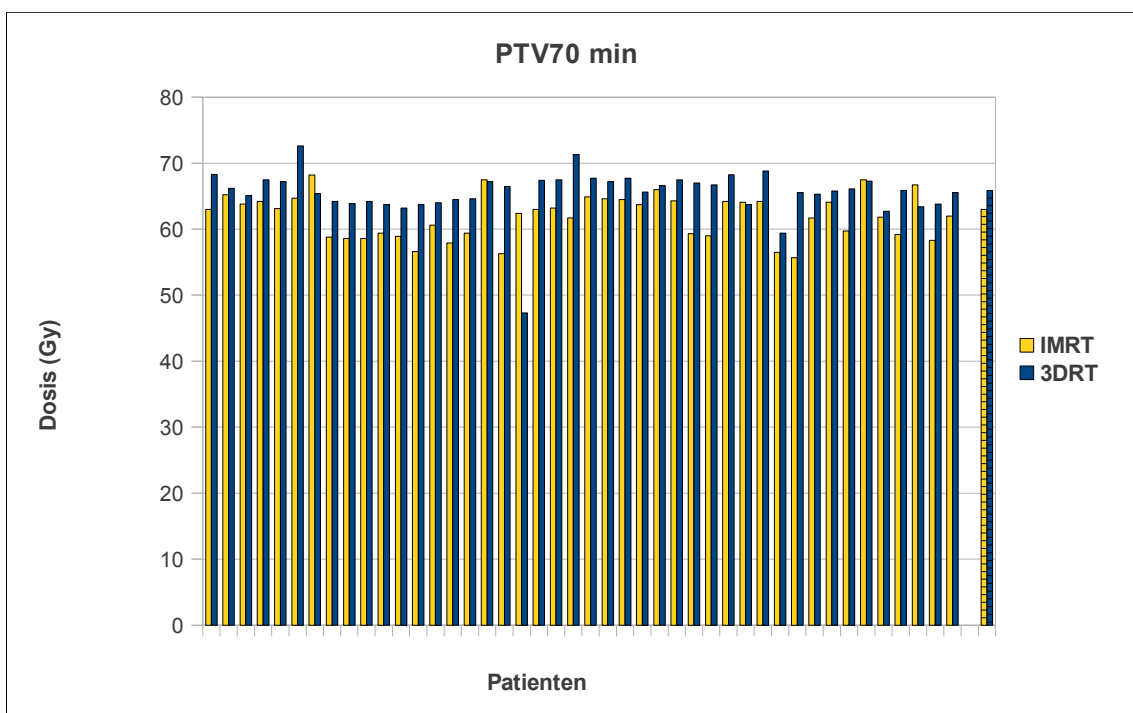


Abbildung 12

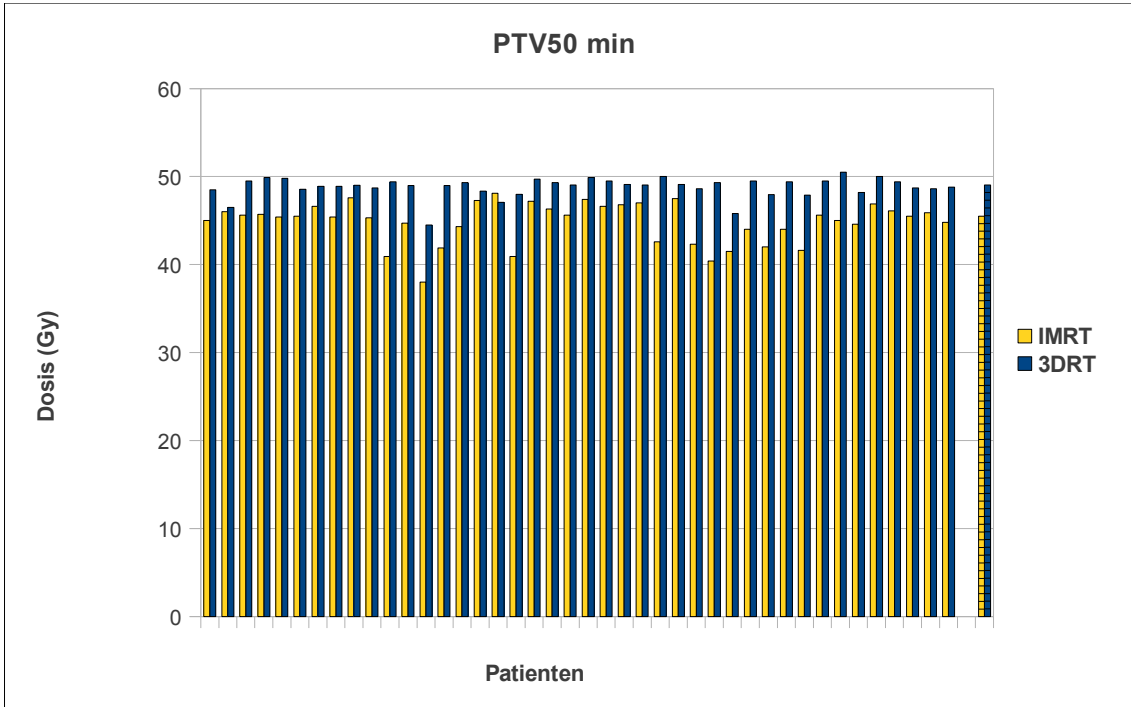


Abbildung 13

3.3.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die oben genannten Ergebnisse im gepaarten zweiseitigen t-Test auf Signifikanz geprüft. Dabei wurden für jedes Risikoorgan die jeweiligen Volumenanteile für jeden Dosiszeitpunkt in IMRT- und 3D-RT-Technik verglichen.

Dosis	50 Gy	60 Gy	65 Gy	70 Gy
p-value	1,05 e-14 **	4,02 e-11 **	1,59 e-10 **	0,004 **

Tabelle 7: p-value DVH Blase IMRT/ 3D-RT

Dosis	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
p-value	0,098	0,001 **	1,15 e-6 **	0,002 **	0,005 **	0,007 ***	0,019 *	0,097

Tabelle 8: p-value DVH Dünndarm IMRT/ 3D-RT

Dosis	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
p-value	0,024 *	0,027 *	8,76 e-13 **	1,48 e-6 **	6,62 e-5 **	7,60 e-6 **	1,75 e-6 **	0,041*

Tabelle 9: p-value DVH Kolon IMRT/ 3D-RT

Dosis	14 Gy	35 Gy	50 Gy	56 Gy	60 Gy	63 Gy	65 Gy	70 Gy
p-value	0,153	1,67 e-8 **	2,2 e-6 **	7,54 e-15 **	3,19 e-14 **	2,13 e-12 **	1,43 e-11 **	1,46 e-5 **

Tabelle 10: p-value DVH Rektum IMRT/3D-RT

	PTV70 max	PTV70 min	PTV50 min
p-value	4,01 e-4 **	2,18 e-6 **	8,39 e-15**

Tabelle 11: p-value PTV70 max/ PTV70 min/ PTV50 min

Werte=0; **p<0,01; *p<0,05

Abbildungen 14 bis 19: Verteilung der Werte (n=43) für PTV70 max/min, PTV50 min: IMRT vs. 3D-RT im Vergleich (in Gy) (Fett: Median; Box: Darstellung obere/ untere Quartile, Whiskers: Maximal-, Minimalwert innerhalb der 1,5 x IQR (interquartile range))

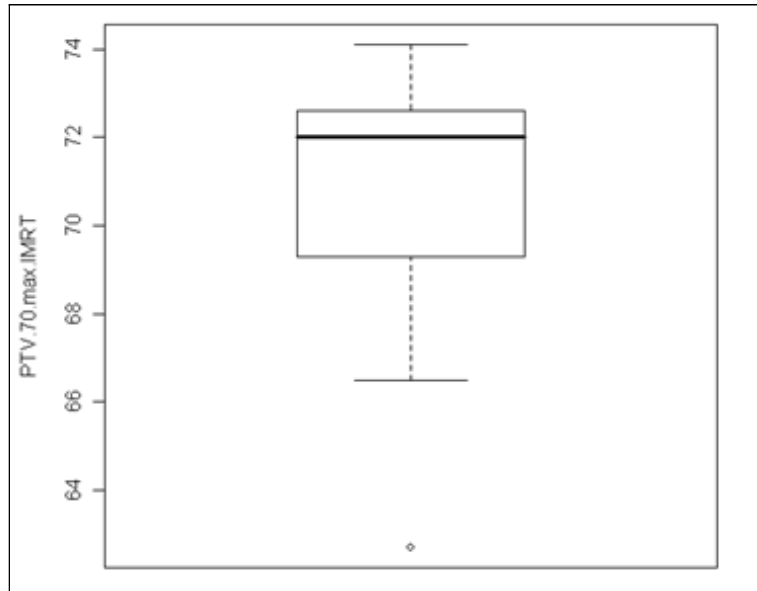


Abbildung 14: Höchstdosis PTV 70 max, IMRT

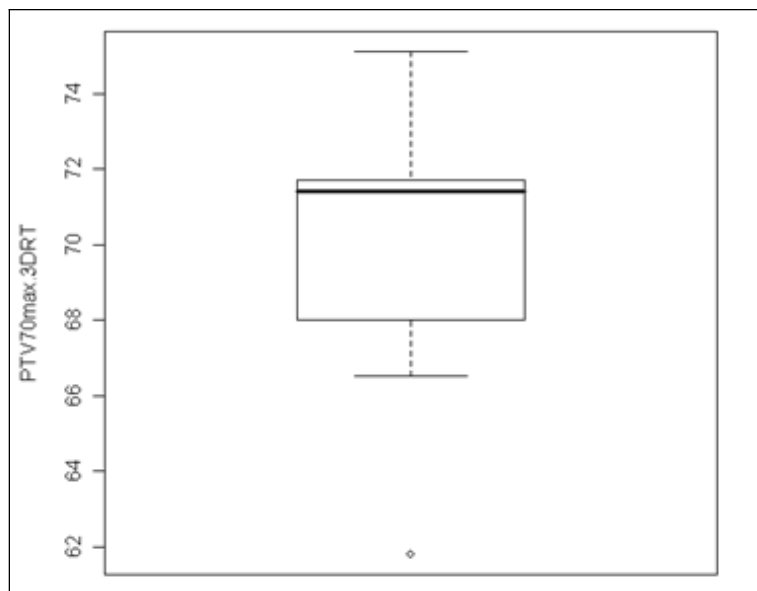


Abbildung 15: Höchstdosis PTV 70 max, 3D-RT

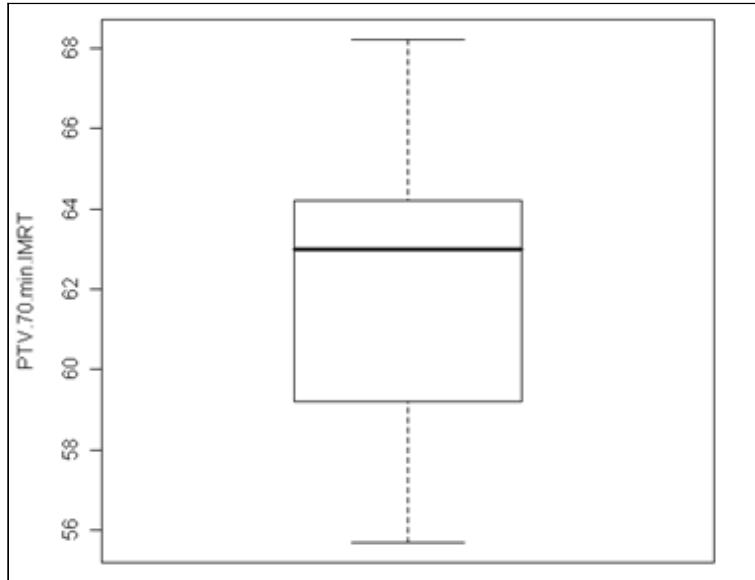


Abbildung 16: Zielvolumenabdeckung PTV70 min, IMRT

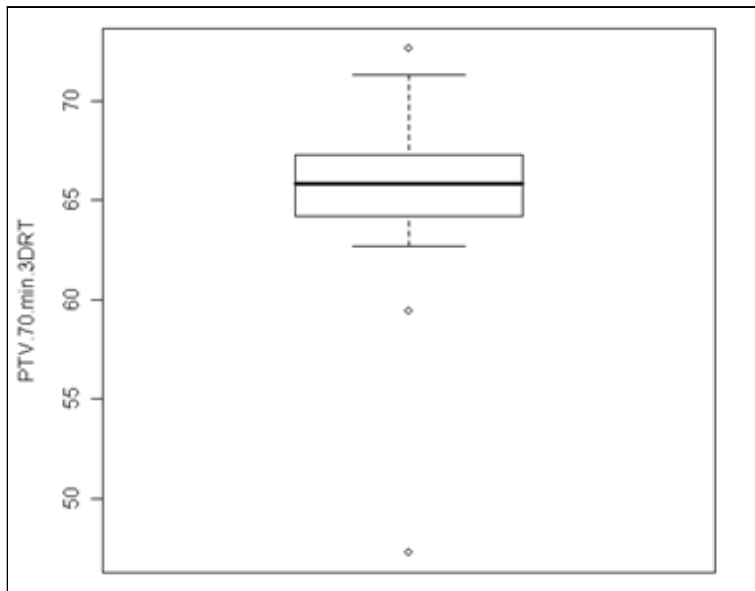


Abbildung 17: Zielvolumenabdeckung PTV70 min, 3D-RT

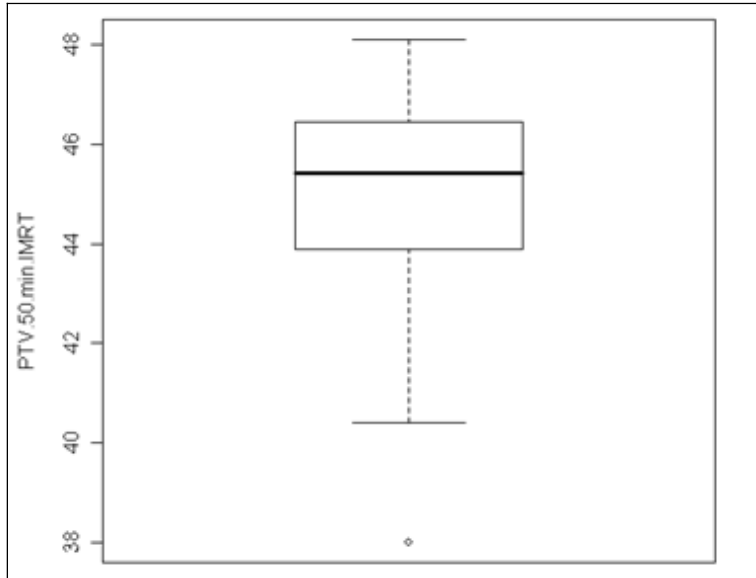


Abbildung 18: Zielvolumenabdeckung PTV50 min, IMRT

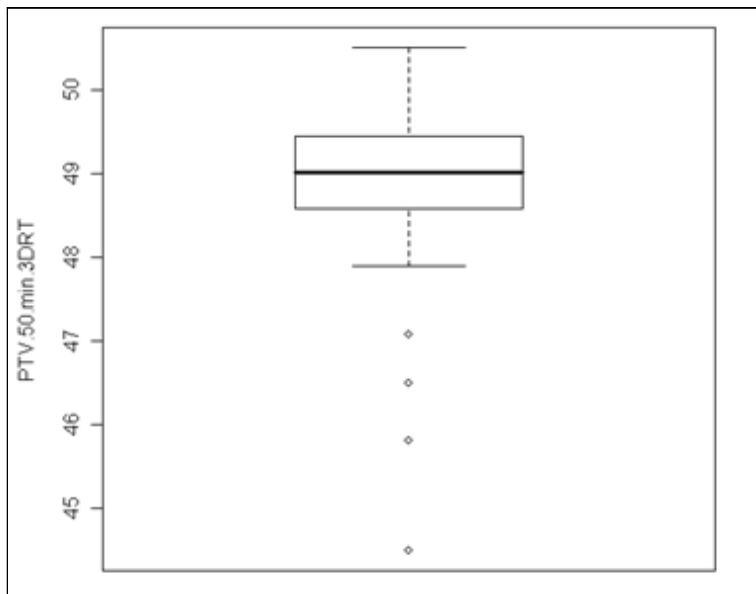


Abbildung 19: Zielvolumenabdeckung PTV50 min, 3D-RT

3.4 Toxizität der durchgeführten IMRT

Die Nebenwirkungen wurden in der zweiten, vierten, sechsten und siebten Woche sowie mindestens drei Monate nach Bestrahlungsende erhoben und dokumentiert und mittels der RTOG-Klassifikation quantifiziert (Tabelle 12).

Die Toxizität wurde in Akut- und Spättoxizität unterteilt. Als Spättoxizität werden Befunde ab dem 91. Tag nach Bestrahlungsende klassifiziert. (Tabelle 13)

<i>Akuttoxizität Grad</i>	<i>Blase</i>	<i>Rektum</i>	<i>Haut</i>
<i>I</i>	Wasserlassen/ Nykturie doppelt so häufig wie sonst, geringe Dysurie, Harndrang, keine Medikamente	Öfter Stuhldrang, reduzierte Konsistenz, keine Medikamente nötig, geringe rektale Beschwerden, keine Analgetika nötig	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquama, reduzierte Schweißsekretion
<i>II</i>	Wasserlassen/ Nykturie wesentlich häufiger als sonst, <1x/h, mäßige Dysurie, Harndrang und Blasenkrämpfe, lokale Anästhetika nötig	Mäßige Diarrhoe, Parasympatholytika nötig, häufig Schleimabgänge, aber keine Einlagen nötig; rektale oder abdominale Tenesmen, milde Analgetika nötig	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie erforderlich
<i>III</i>	Wasserlassen oder Nykturie sehr häufig, >1x/h, ausgeprägte Dysurie, Beckenschmerzen und Blasenkrämpfe, regelmäßig zentral wirksame Analgetika nötig, ausgeprägte Hämaturie mit oder ohne Blutkoagel	Ausgeprägte Diarrhoe, die parenterale Ernährung nötig macht, ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, Einlagen nötig; starke Blähungen, Röntgen: weite Darmschlingen, zentral wirksame Analgetika nötig	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende und feuchte Epitheliolyse (=50%), starkes Ödem, intensive Therapie erforderlich
<i>IV</i>	Lebensbedrohliche Hämaturie, Bluttransfusionen erforderlich, akute Blasenobstruktion, Ulzeration oder Nekrose	Subakuter Ileus, Darmfistel oder -perforation, Darmblutung, Transfusion nötig, schwerste abdominelle Schmerzen, operative Entlastung oder Umleitung	Tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie notwendig

Tabelle 12: Akuttoxizität der Bestrahlung, RTOG-Klassifikation

<i>Spättoxizität Grad</i>	<i>Blase</i>	<i>Rektum</i>
<i>I</i>	Geringe Schleimhautatrophie, kleinflächige Teleangiektasie, Harndrang gering verstärkt, Mikrohämaturie	Gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe, Stuhl $\leq 5x/d$, geringer Schleim- oder Blutabgang
<i>II</i>	Mäßig verstärkter Harndrang, generalisierte Teleangiektasie, zeitweilig Makrohämaturie, Polyurie $>6x/d$ oder $<1x/h$	Deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe; Stuhl $>5x/d$, viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang
<i>III</i>	Massiver Harndrang $>1x/h$ und Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); Häufig Hämaturie, stark reduzierte Blasenkapazität $<150-100\text{ cm}^3$	Massiv vermehrte wässrige Stühle, operationsbedürftiger Ileus oder Blutung
<i>IV</i>	Nekrose, Perforation, Fistel; schwere Blasenkontraktur, stark reduzierte Blasenkapazität $<100\text{ cm}^3$; schwere hämorrhagische Zystitis, Zystektomie notwendig	Nekrose, Perforation, Fistel; sonstige lebensbedrohliche Darmkomplikation

Tabelle 13: Spättoxizität der Bestrahlung, RTOG-Klassifikation

3.4.1 Toxizität am Rektum

Am Rektum wurden hauptsächlich Grad 0- bis Grad II- Nebenwirkungen beobachtet. Lediglich ein Patient zeigte Symptome, die als Grad IV- Nebenwirkung dokumentiert wurden, bei denen die RT als Ursache jedoch fraglich blieb.

Beschwerdefrei waren die meisten Patienten bis zur zweiten Woche sowie drei Monate nach Ende der Behandlung. Die meisten Grad I- Nebenwirkungen wurden in den Wochen sechs und sieben beobachtet, die meisten Grad II- Nebenwirkungen in den Wochen vier und sechs. Grad III- Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

3.4.2 Toxizität an der Blase

Auch hier wurden hauptsächlich Grad 0-, Grad I- oder Grad II- Nebenwirkungen beobachtet. Bei einem Patienten trat in den Wochen sechs und sieben ein Abgang von Blutkoageln aus der Harnröhre (RTOG Grad IV) auf, was jedoch auch auf den liegenden Dauerkatheter zurückzuführen sein könnte.

In den Wochen zwei und vier hatten die meisten Patienten Grad 0- oder Grad I- Nebenwirkungen, in der sechsten und siebten Woche traten bei den meisten Patienten Grad 0- bis Grad II- Nebenwirkungen auf. Drei Monate nach Ende der Bestrahlung hatte die Mehrzahl der Patienten keine Nebenwirkungen mehr.

3.4.3 Toxizität an der Haut

Es traten Nebenwirkungen bis zu Grad II auf. Die meisten Patienten erlitten im Verlauf der Behandlung eine vorübergehende Rötung im Bestrahlungsfeld (Grad I, 51%), die jedoch nach Ende der Bestrahlung abklang. 33% der Patienten erlitten keine Nebenwirkungen an der Haut. Ein Patient entwickelte einen Herpes Zoster glutealis, die Haut im Bestrahlungsfeld war jedoch reizlos.

Tabellen 14 bis 16: Toxizitäten mit Anzahl der Patienten und prozentualer Anteil mit Nebenwirkungen an OAR im zeitlichen Verlauf.

	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 7	3 Monate nach Ende RT
Keine Nebenwirkungen	26 (65%)	9 (23%)	2 (5%)	5 (13%)	18 (69%)
RTOG Grad I	13 (33%)	23 (59%)	31 (82%)	32 (80%)	6 (23%)
RTOG Grad II	1 (3%)	6 (15%)	5 (13%)	3 (8%)	2 (8%)
RTOG Grad III	0	0	0	0	0
RTOG Grad IV	0	1 (3%)	0	0	0

Tabelle 14: Rektum

	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 7	3 Monate nach Ende RT
Keine Nebenwirkungen	31 (74%)	23 (61%)	14 (36%)	15 (38%)	19 (79%)
RTOG Grad I	10 (24%)	15 (%)	21 (54%)	21 (52%)	5 (21%)
RTOG Grad II	0	0	2 (5%)	3 (8%)**	0
RTOG Grad III	0	0	1 (3%)*	0	0
RTOG Grad IV	0	0	1 (3%)*	1 (3%)*	0

Tabelle 15: Blase

*Abgang von Koageln bei Dauerkatheter und vorbestehender Entleerungsstörung

**davon ein Patient mit Pollakisurie bei Harnwegsinfekt und ein Patient mit Pollakisurie bei vorbestehender Obstruktion

	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 7	3 Monate nach Ende RT
Keine Nebenwirkungen	36 (95%)	24 (67%)	23 (61%)	19 (51%)	26 (100%)
RTOG Grad I	2 (5%)	12 (33%)	14 (37%)	15 (41%)	0
RTOG Grad II	0	0	1 (26%)	3 (8%)	0
RTOG Grad III	0	0	0	0	0
RTOG Grad IV	0	0	0	0	0

Tabelle 16: Haut

3.5 PSA-Verlauf

Die PSA-Werte wurden im Verlauf vor, während und nach der strahlentherapeutischen Behandlung erhoben. Nach der Bestrahlung wurde er in je nach Patient unterschiedlichen, möglichst jedoch dreimonatigen Intervallen bei einem medianen Follow Up von 15 Monaten (Minimum 0 Monate, Maximum 37 Monate) untersucht.

Zwei Patienten verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums.

Im Median lag der PSA-Peak aller Patienten vor IMRT bei 13,9 ng/ml (s. Tabelle 1). Der letzte vor IMRT-Beginn erfasste PSA-Wert im Serum lag im Median bei 2,3 ng/ml.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13 Monate (range: 0-37 Monate). Der mediane PSA-Wert im Zeitraum von bis zu 24 Monaten lag unter 0,1 ng/ml.

Monate nach RT-Abschluss	0-3	06/0 4/10	7-9	10- 12	13- 15	16- 18	19- 21	22- 24	25- 27	28- 30	31- 33	34- 36
PSA: Median	0,03	0,01	0,03	0,01	0,07	0,09	0,15	0,09	0,05	0,44	0,46	0,75
PSA: max. Wert	4,7	20,0	34,6	267	2,2	3,5	0,56	0,99	2,19	4,63	22,8	0,75

Tabelle 17: PSA-Verlauf (in ng/ml) kumulativ (Median – Maximum)

4 Diskussion

Über die optimale Therapie der Patienten mit nodal positivem Prostatakarzinom besteht nach wie vor kein Konsens.

So ist die Frage, ob Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von einer Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses Zielvolumen profitieren, nicht abschließend geklärt.

Eine weitere Frage ist, inwieweit diese Patienten von einer IMRT hinsichtlich der Nebenwirkungen und potentieller Spättoxizität profitieren könnten. Zum Einen lässt sich mit der IMRT eine bessere Risikoorganschonung erreichen. Zum Anderen ermöglicht die IMRT aber auch eine fokale Dosisescalation auf makroskopisch abgrenzbare Tumor-/ LK-Areale wie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Fest steht, dass nodal positive Patienten von einer sofortigen hormonablativen Therapie nach RPE und LNE sogar im Sinne eines Überlebensvorteils profitieren [17].

Die Wertigkeit einer Beckenbestrahlung bei eingeleiteter HAT ohne vorangegangene RPE wird insgesamt kontrovers diskutiert. Jedoch zeigen nicht randomisierte Studien für die Kombination einer HAT mit definitiver RT bessere Ergebnisse [29][30]. Die randomisierte Studie von Widmark et al. (2009) untersuchte zwar nur Hochrisiko- (cN0) und keine nodal positiven Patienten, wählte aber den Ansatz, eine HAT alleine vs. HAT + RT (PSA < 70 ng/ml, 78% T3 Stadium) zu randomisieren. Dabei konnte eine klare Überlegenheit der kombinierten Therapie für die Endpunkte PSA-Relapse (10 J.: 25,9 vs. 74,7%), Gesamtsterblichkeit (10 J.: 29,6 vs. 39,4%) und krankheitsspezifisches Überleben (10 J.: 11,0 vs. 23,9%) herausgearbeitet werden.

Insofern kann diese kombinierte Therapie derzeit zunehmend als Standard beim Hochrisiko- wie auch beim begrenzt nodal positiven Prostatakarzinompatienten im klinischen Alltag betrachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden neben einem Vergleich mit einer 3D-konformalen RT im Rahmen einer Planungsstudie die Toxizitäten einer durchgeführten IMRT erhoben. Die Planungsstudie zeigt eindeutig eine Überlegenheit der IMRT hinsichtlich der Risikoorganbelastung, v.a. im Hochdosisbereich. Klinisch zeigten sich moderate Toxizitäten an Darm und Blase. Die beobachteten moderaten Toxizitäten müssen in dieser Hinsicht auch vor dem Hintergrund des vorliegenden heterogenen Patientenkollektivs gesehen werden. 3 Patienten waren im Bereich der Prostataregion vorbestrahlt, 21 Patienten waren mit einer RPE und LNE vorbehandelt, 6 Patienten mit einem LK-Sampling. Darüber hinaus wurde die Dosis an makroskopisch vergrößerten LK selektiv eskaliert (60-66 Gy), ein Vorgehen, welches bisher nicht in größeren Serien beschrieben wurde. Jeweils 1 Patient zeigte an Blase bzw. Rektum eine Grad IV - Toxizität, ohne dass diese unter Berücksichtigung der Vorbehandlung und vorbestehender Symptome eindeutig auf die RT zurückgeführt werden konnte. Vergleichende Daten zur Toxizität bei Mitbestrahlung des pelvinen Lymphabflusses liegen nicht vor. Jedoch weisen die beobachteten Grad 0- und Grad II- Toxizitäten bei selektiv vorgenommener Dosisescalation im Bereich von LK darauf hin, dass die Therapie, so wie durchgeführt, insgesamt gut verträglich war.

Die in der vorliegenden Arbeit gezeigte Überlegenheit der IMRT beim Planungsvergleich mit der 3D-RT deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer großer Studien. Die Studie von Zelefsky et al. mit retrospektiver Auswertung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit 3D-RT oder IMRT bestrahlt wurden, zeigte eine insgesamt niedrige Spättoxizität 10 Jahre nach Bestrahlung für beide Bestrahlungsmodalitäten. Dabei stellten auftretende Akutsymptome eine Vorstufe von Spätsymptomen dar. Bei der IMRT wurden signifikant weniger Nebenwirkungen beobachtet [38]. Eine Auswertung von über 400 Fragebögen von Patienten des Princess Margaret Hospital der

Universität Toronto, welche mit IMRT oder 3D-RT bestrahlt wurden, ergab eine niedrige Spättoxizität an Darm und Blase [39].

Besonders für das Rektum konnte dieser Vorteil auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, v.a. im Hochdosisbereich über 50 Gy ergab sich eine geringere Belastung des Rektums. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die IMRT eine verbesserte Dünndarmschonung erlaubt, so dass bei verwendeten Bestrahlungsdosen von 50,4 Gy in dieser Region geringere Volumenanteile des Dünndarms belastet werden. Die erwartungsgemäß beobachteten höheren Volumenanteile im Niedrigdosisbereich bei der IMRT sind vor allem in Hinblick auf ein potentielles Zweitkarzinomrisiko zu werten. Jedoch ist dieser Aspekt aufgrund der langen zeitlichen Latenz beim überwiegend älteren Prostatakarzinompatienten nicht von hoher Relevanz.

Für die definitive kurativ intendierte RT des lokal begrenzten Prostatakarzinoms konnte eindeutig belegt werden, dass beim Prostatakarzinom eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht [26]. Dabei zeigten sich trotz eskalierter Dosis keine relevant gesteigerten Nebenwirkungsraten, wenn hochkonformale Bestrahlungstechniken wie die IMRT angewandt wurden.

Auch die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Schonung der Risikoorgane nicht mit einer niedrigeren Strahlendosis im Hochdosiszielvolumen einhergeht.

Im Wissen um die vorhandene Dosis-Wirkungs-Beziehung beim Prostatakarzinom ist es naheliegend, dass makroskopisch vergrößerte LK mit einer Dosis von 45-50 Gy vermutlich nicht tumorizid behandelt sind. Daher ließe sich mit einer hier selektiven Dosisescalation, welche die IMRT ermöglicht, eine verbesserte lokale Kontrolle erwarten. Inwieweit dieses Vorgehen die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben beeinflusst, ist derzeit nicht bekannt. In Analogie zu anderen Studienergebnissen, welche eine mangelnde lokale Kontrolle im Becken einhergehend mit höheren Fernmetastasenraten zeigten [40], könnte ein nochmals verbessertes

progressionsfreies Überleben postuliert werden. Bemerkenswerterweise konnte diesbezüglich sogar in der rein adjuvanten randomisierten SWOG Studie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach RPE (RT Prostatatage allein) ein Benefit für bestrahlte Patienten gezeigt werden [41][42].

Auch die bisherige Einschätzung, dass für bei Erstdiagnose nodal positive Prostatakarzinompatienten ohnehin keine kurative Behandlungsoption mehr gegeben ist, steht aktuell zur Diskussion. Populationsbezogene Daten des Münchner Tumorzentrums zeigen relativ eindeutig, dass mit einer radikalen Prostatektomie behandelte Patienten mit 1-3 LK-Metastasen eines Prostatakarzinoms eine deutlich bessere Prognose haben, als Patienten mit > 4 LK-Metastasen [43]. Im Analogieschluss ließe sich dieses Ergebnis auch auf definitiv mit einer RT behandelte Patienten übertragen, vorausgesetzt, es ist möglich, die bildgebend detektierten LK mit einer tumoriziden Dosis (> 60 Gy) zu versehen.

Die Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Arbeit ist noch zu kurz, um Aussagen über das onkologische Ergebnis im Langzeitverlauf machen zu können. Auch die Ergebnisse des PSA-Follow up lassen sich aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs und fehlender Kontrollgruppen nur schwer in den Gesamtzusammenhang einordnen. Eine nochmalige Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt ist geplant und mag weiteren Aufschluss erbringen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass die IMRT der 3D-konformalen Bestrahlung hinsichtlich der Dosisverteilung überlegen ist. Trotz verbesserter Schonung umliegender Organe konnten vergleichbare oder höhere Strahlendosen im Zielvolumen erreicht werden konnten als bei der vergleichend geplanten 3D-RT.

Die beobachteten moderaten Toxizitäten machen den klinischen Einsatz der IMRT in der gegebenen Konstellation nodal positiver Patienten gut vertretbar.

Die Datenlage weist eindeutig daraufhin, dass eine Beckenbestrahlung in jedem Falle mit einer hormonablativen Therapie kombiniert werden sollte.

Inwiefern eine Dosisescalation im Bereich makroskopischer LK zu einer Verbesserung der onkologischen Langzeitergebnisse führt, muss abgewartet werden. In Kenntnis der eindeutig belegten Dosis-Wirkungs-Beziehung beim Prostatakarzinom sollte dieser strahlentherapeutische Behandlungsansatz für ein definiertes Patientenkollektiv weiter verfolgt werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

CTV:	clinical target volume
ED:	Einzel dosis
EUD:	equivalent uniform dose
GD:	Gesamtdosis
GS:	Gleason score
Gy:	Gray
HAT:	hormonablative Therapie
hK2:	humanes glanduläres Kallikrein 2
IMRT:	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
LHRH:	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LK:	Lymphknoten
LNE:	Lymphadenektomie
MLC:	multi-leaf-collimator
OAR:	Organs at risk
PSA:	prostataspezifisches Antigen
PTV:	planned target volume
RPE:	radikale Prostatektomie
RT:	Radiotherapie
vs.:	versus
3D-RT:	dreidimensionale konformale Radiotherapie

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:

The incidence of prostate cancer world-wide, age-standardized using the world standard population. Quinn, M, Babb, P: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU International* 2002, 90(2),162-173.

Abbildung 2:

IMRT-Bestrahlungsplan Prostata und pelviner Lymphabfluss. Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen.

Abbildungen 3 bis 6:

Kumulative (n=43) DVH für die OAR (Dünndarm Abb. 3a/b, Kolon Abb. 4a/b, Rektum Abb. 5a/b, Blase Abb. 6a/b) IMRT (a) vs. 3D-RT

Abbildungen 7-9:

PTV70 max/min, PTV50 min in Gy für 3D-RT vs. IMRT. Kumulative Verteilung (n=43)

Abbildungen 10a/b bis 12a/b:

Verteilung der Werte für PTV70 max/min, PTV50 min:
IMRT vs. 3D-RT im Vergleich (in Gy)
(Abbildungen 3 bis 12: Daten der vorliegenden Studie)

8 Literaturnachweise

- [1] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 2008;
- [2] Silverberg E: Cancer Statistics. *Cancer Stat* 1980;30:23
- [3] Quinn M, Babb P: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. *BJU International* 2002;90,162-173
- [4] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K: Environmental and heritable factors in the causation of cancer- Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78
- [5] Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE et al: Preoperative serum PSA levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post radical prostatectomy cancer morphology; prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol* 2002;167:103
- [6] Pioli S (Hrsg.): Textbook of Radiation Oncology. 2004;963
- [7] Williams SG, Duchesne GM, Millar JL, Pratt GR: Both pretreatment PSA-level and posttreatment biochemical failure are independent predictors of overall survival after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1082-1087
- [8] D'Amico AV, Whittington R, Malkovicz SB et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969
- [9] Gervasi LA, Mata J, Easley JD et al: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989;142:332-336
- [10] Perez CA: Carcinoma of the prostate: A model for management under impending health care system reform. In: Perez CA, Brady L (eds): Principles and practice of Radiation Oncology. 3rd edition. *Lippincott-Raven* 1998;1587
- [11] Swanson G, Thompson IM, Basler J: Current status of Lymph Node-Positive Prostate Cancer. *Cancer* 2006;107:439
- [12] Roach M: Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative PSA and Gleason Score. *J Urol* 1993;150:1923
- [13] Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall S, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, Mandell J: Molecular load of occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006;19:3081
- [14] Shariat SF, Kattan MW, Erdamar S et al: Detection of clinically significant, occult prostate cancer metastases in lymph nodes using a splice variant-specific rt-PCR assay for human glandular kallikrein. *J Clin Oncol* 2003;21:1223
- [15] Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R: Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916-920
- [16] Golimbu M, Morales P, Al-Askari S et al: Extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *J Urol* 1989;141:1076
- [17] Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781
- [18] Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr: The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:2
- [19] Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML : Longterm outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178:864-70
- [20] Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC: Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases Following radical prostatectomy: results of long-term Follow up. *J Urol* 2004;172:1860-4
- [21] Potosky AL, Legler J, Albertsen PC et al: Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-1592
- [22] Lu-Yao GL, Yao SL: Population based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997;349:906-910
- [23] Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C: Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? . *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):528-42. Epub 2008 Jun 23
- [24] Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM: Dose response in prostate cancer with 8-12 years Followup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435

- [25] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Liing CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA: High dose IMRT for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116
- [26] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A: Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74
- [27] Levegrun S, Jackson A, Zelefsky MJ et al: Risk group dependence of dose response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002;63:11-26
- [28] Roach M, Pickett B, Weil M et al: The "critical volume tolerance method" for estimating the limits of dose escalation during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1019
- [29] Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV: Androgen Suppression Plus Radiation Versus Radiation Alone for Patients with Stage D1/Pathologic Node-positive Adenocarcinoma of the Prostate: Updated Results Based on National Prospective Randomized Trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-807
- [30] Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC: Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node positive prostate cancer. *Urology* 2001;58:233-239
- [31] Buskirk S, Pisansky T, Atkinson E, Schild S, O'Brien P, Wolfe J, Zincke H: Lymph-node positive prostate cancer: Evaluation of the results of the combination of androgen deprivation therapy and radiation therapy. *Mayo Clin Proc* 2001;76:702-706
- [32] Whittington R, Malkowicz SB, Machtay M, Van Arsdalen K, Barnes MM, Broderick GA, Wein AJ: The use of combined radiation therapy and hormonal therapy in the management of lymph node-positive prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):673-80
- [33] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997 Jul;337(5):295-300
- [34] Roach M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti R, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS: Radiation Therapy Oncology Group 9413: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression. *J Clin Oncol* 2003 May 15;21(10):1904-11.
- [35] Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti R, Han S, Thomas CR Jr: An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1;69(3):646-55
- [36] Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, Thomas CR Jr, Shipley WU: Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov 1;66(3):647-53
- [37] Pickett B, Roach M, Horine P et al: Optimization of the oblique angles in the treatment of prostate cancer during six-field conformal radiotherapy. *Med Dosim* 1994;19:237
- [38] Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols H: 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 Mar 15;70(4):1124-9
- [39] Skala M, Rosewall T, Dawson L, Divanbeigi L, Lockwood G, Thomas C, Crook J, Chung P, Warde P, Catton C: Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jul 1;68(3):690-8
- [40] Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU: Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol* 2002 Aug 1;20(15):3199-205
- [41] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term Followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181(3):956-62
- [42] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED: Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2329-35
- [43] Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Holzel D: Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node-Positive Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010;349:906-910

9 Danksagung

Ich danke allen, die mir bei dieser Arbeit geholfen haben, insbesondere Ute Ganswindt, Bettina Frey, Arndt-Christian Müller, Katrin Lütjens, Andreas Maierhofer, Susanne Lübeck und Mareike Jung.