

Diplomarbeit

**Goldmarker –
basierte bildgeführte Radiotherapie der Prostata**

**Analyse von Komplikationen und radiogenen
Akutnebenwirkungen**

eingereicht von

Markus Filzwieser

Geb. Dat.: 07.02.1979

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner

Ort, Datum

(Unterschrift)

Betreuung der Diplomarbeit

Betreuerin: Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner

Zweitbetreuerinnen: Dr. Eva-Maria Thurner
Dr. Sabine Krenn-Pilko

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 28. November 2012

Unterschrift

Vorwort

Bei der Bestrahlung der Prostata muss vor allem die Ungenauigkeit der Position der Prostata berücksichtigt werden. Heute weiß man, dass sich die Prostata um bis zu 2 cm zwischen den täglichen Fraktionen verschieben kann.

Orientierte man sich früher vor allem an Hautmarkierungen und knöchernen Beckenstrukturen, wurde deshalb entsprechend großvolumig bestrahlt. Dadurch lagen jedoch sehr häufig erhebliche Anteile von Blase und Enddarm im Planungszielvolumen, was sehr häufig mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden war.

Durch die Implantation von Goldmarkern in die Prostata vor der Bestrahlungsplanung und der täglichen Strahlentherapie können die Bestrahlungskoordinaten millimetergenau an die aktuelle Prostataposition angepasst werden. Vor jeder strahlentherapeutischen Behandlung wird eine Kontrollaufnahme durchgeführt und mit der gespeicherten Referenzaufnahme verglichen. Allfällige Abweichungen der Lage der Prostata von ihrer Referenzposition werden so zuverlässig erkannt und noch vor der Bestrahlung korrigiert. Dieser Vorgang wird bildgeführte Radiotherapie oder image-guided-radiotherapy (IGRT) genannt. Aufgrund dieser Technik können Sicherheitssäume erheblich verkleinert werden und die Nebenwirkungen, welche aufgrund von großvolumigen Bestrahlungen aufgetreten sind, sollen dadurch reduziert werden. Weiters lassen sich damit Dosisescalationen mit geringem Nebenwirkungsrisiko durchführen.

Folgenden Fragen soll in der Diplomarbeit nachgegangen werden:

- Welche Komplikationen treten bei der Implantation von Goldmarkern in die Prostata für die bildgeführte Radiotherapie auf?
- Wie hoch ist die Rate an Akutnebenwirkungen bei der Anwendung der bildgeführten Radiotherapie mit Dosisescalation?
- Lassen sich Risikofaktoren für Komplikationen bzw. Nebenwirkungen definieren?

Danksagungen

Ein ganz spezieller Dank ergeht an meine Diplomarbeitsbetreuerinnen Frau Prof. Tanja Langsenlehner und Frau Dr. Eva-Maria Thurner für ihre hervorragende Betreuung, die mich bei meiner Abschlussarbeit mit großem persönlichen Engagement unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, die mir das Studium ermöglichte und mir während meiner Studienzeit sehr viel Geduld und Hilfsbereitschaft entgegen brachte. In der langen Zeit meiner Ausbildung zum Arzt hat sie mich durch all meine Höhen und Tiefen begleitet und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt.

Ein großer Dank ergeht auch an meine Freunde und Studienkollegen für zahlreiche Ratschläge, ihr immer offenes Ohr und zahlreiche Möglichkeiten zum Erfahrungsaustausch.

Allen ein herzliches Dankeschön!

Zusammenfassung

Hintergrund:

Bei der Bestrahlung der Prostata muss eine möglichst genaue Patientenlagerung gewährleistet werden, damit der Tumor vollständig erfasst und andere Risikoorgane, wie Blase und Rektum optimal geschont werden. Orientierte man sich früher vor allen an den knöchernen Beckenstrukturen, so weiss man heute, dass sich die Prostata in allen Ebenen um bis zu 2 cm zwischen den täglichen Fraktionen verschieben kann. Daher erfolgt eine transrektale Implantation von zwei bis vier Goldmarkern in die Prostata. Durch die Lokalisation der Goldmarker im Planungs CT können die Bestrahlungskoordinaten täglich millimetergenau an die aktuelle Prostataposition angepasst werden.

Patienten und Methoden:

Die vorgestellte retrospektive Studie berichtet über 199 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, welche im Zeitraum von Juni 2009 bis März 2012 eine Goldmarker – basierte IGRT an der Universitätsklinik für Strahlentherapie Graz erhalten haben.

Ergebnisse:

Die Patienten wurden mit einer Strahlengesamtdosis der Prostata von 70 Gray bis 78 Gray bestrahlt. Radiogene Akutnebenwirkungen Grad 1 nach dem RTOG Score im Bereich des Darms/Enddarms Grad traten bei 36,2 %; Grad 2 bei 12,1 % und Grad 3 bei einem Patienten auf. Im Bereich der Blase traten bei 35,7 % der Patienten radiogene Akutnebenwirkungen Grad 1 nach dem RTOG Score; Grad 2 bei 27,1 % und bei Grad 3 bei 6,5 % auf. Es zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für höhergradige Akutnebenwirkungen durch Anwendung höherer Strahlendosen. Eine klinische Komplikation bei der Implantation der Goldmarker trat bei 15,1 % der Patienten auf, welche vor allem durch eine geringe Blutauflagerung am Fingerling bei der Nachtastung gekennzeichnet war.

Schlussfolgerung:

Die bildgeführte Strahlentherapie der Prostata mit Hilfe von Implantation von Goldmarker erlaubt eine präzise Bestrahlung der Prostata. Aufgrund dieser Bestrahlungstechnik wird nur noch ein sehr geringer Sicherheitssaum benötigt und die Nebenwirkungen, welche

aufgrund von großvolumigen Bestrahlungen aufgetreten sind können dadurch reduziert werden. Weiters lassen sich dadurch Dosisescalationen mit geringem Nebenwirkungsrisiko durchführen.

Schlüsselwörter:

IGRT, bildgeführte Strahlentherapie, Prostatakarzinom, radiogene Akutnebenwirkungen, Goldmarker, Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation

Abstract

Background:

Upon irradiation of the prostate has an accurate patient positioning to ensure that the tumor completely recorded and other organs at risk, such as bladder and rectum are well protected. Oriented themselves earlier mainly due to the bony pelvic structures, we now know that the prostate can move in all levels by up to 2 cm between the daily fractions. Therefore a transrectal implantation of two to four gold markers is in the prostate. By the localization of the gold markers in the planning CT, the radiation coordinates are adjusted daily millimeter precision at the current prostata cancer.

Patients and methods:

The presented retrospective study reported on 199 patients with histologically confirmed prostata cancer, which in the period from June 2009 to March 2012, a gold marker – have received based IGRT at the University Clinic for Radiotherapy Graz.

Results:

Patients were irradiated with a total dose of radiation to the prostate 70 to 78 Gray. Radiogenic acute side effects RTOG Score 1 in the area of the bowel/rectum occurred in 36,2 %, grade 2 in 12,1 % and grade 3 in one patient. In the area of the bladder in 35,7 % of patients experienced acute radiation-induced side effects grade 1 RTOG Score, grade 2 in 27,1 % and grade 3 in 6,5 %. It also showed no increased risk of high grade acute side effects from use of higher dosis of radiation. A clinical complication of implantation of gold markers occurred in 15,1 % of patients, which was mainly characterized by a low blood from the rectum.

Conclusion:

The image-guided radiotherapy of the prostate by means of implantation of gold markers for accurate irradiation of the prostate. Because of this radiation technique is only a very small safety margin is required and the side effects that have occurred because of large volume irradiation may be reduced. Further dose escalation can thereby perform with little risk of side effects.

Key words:

IGRT, image-guided radiation therapy, prostate cancer, acute radiation-induced side effects, gold markers, complications of gold marker implantation

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iv
Danksagungen	v
Zusammenfassung	vi
Abstract.....	viii
Inhaltsverzeichnis	x
Abkürzungen	xiii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Tabellenverzeichnis	xv
1 Einleitung	1
1.1 Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	1
1.1.1 Entwicklung der Radioonkologie	1
1.1.2 Theoretische Grundlagen.....	2
1.1.3 Dosisescalation beim Prostatakarzinom	5
1.1.3.1 Erhöhung der strahlentherapeutischen Breite	9
1.1.4 Bildgeführte Strahlentherapie –IGRT „image guided radiation therapy“	11
1.2 Akute Nebenwirkungen bei Bestrahlung der Prostata	14
1.2.1 Allgemeine Einteilung der Nebenwirkungen	14
1.2.2 Zelluläre Grundlagen	15
1.2.3 Humorale Phase	16
1.2.4 Radiogene Akutnebenwirkungen des Darms	17
1.2.4.1 RTOG Score Darm/Enddarm - Akutnebenwirkungen.....	18
1.2.5 Radiogene Akutnebenwirkungen der Harnblase	19
1.2.5.1 RTOG Score Blase - Akutnebenwirkungen.....	19
1.3 Goldmarker-basierte IGRT	20
1.3.1 Einleitung	20
1.3.2 Abmessungen der Goldmarker	22
1.3.3 Implantation der Goldmarker	23
2 Material und Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Datenbank	27
2.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms	29

2.4	Einteilung des Prostatakarzinoms	31
2.5	PSA – Wert	35
2.6	Hormontherapie	35
2.7	Goldmarkerimplantation	36
2.7.1	Auszug aus einem Operationsbericht einer Goldmarkerimplantation.....	36
2.7.2	Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation.....	37
2.8	Strahlentherapie - Radiogene Akutnebenwirkungen	38
3	Ergebnisse - Resultate	39
3.1	Alter der Patienten	39
3.2	Risikofaktoren.....	40
3.2.1	Risikofaktor Antikoagulation	40
3.2.2	Risikofaktor Diabetes	40
3.2.3	Risikofaktor Hypertension.....	40
3.2.4	Risikofaktor Rauchen aktuell	41
3.2.5	Familienanamnese positiv	41
3.3	Grading	41
3.4	Gleason-Score	42
3.5	TNM – Klassifikation	42
3.6	Infiltration	43
3.6.1	Infiltration der Samenblase.....	43
3.6.2	Perineurale Infiltration.....	44
3.6.3	Infiltration der Lymphgefäße.....	44
3.6.4	Infiltration des neurovaskulären Bündels	44
3.7	PSA – Wert	45
3.8	Hormontherapie neoadjuvant.....	45
3.9	Gesamtdosis Prostata	46
3.10	Dosis Blase	46
3.11	Dosis Rektum.....	46
3.12	Goldmarker – Komplikationen während der Implantation.....	47
3.13	Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score.....	48
3.13.1	Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm.....	49
3.13.2	Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase	50
3.13.3	Dosis von 70 Gray bis 72 Gray	51
3.13.3.1	Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score.....	51

3.13.3.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm.....	51
3.13.3.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase.....	51
3.13.4 Dosis von 74 Gray bis 76 Gray	52
3.13.4.1 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score.....	52
3.13.4.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm.....	52
3.13.4.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase.....	52
3.13.5 Dosis über 76 Gray	53
3.13.5.1 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score.....	53
3.13.5.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm.....	53
3.13.5.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase.....	53
3.14 Risikofaktoren für die Entwicklung von höhergradigen Akutnebenwirkungen und Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation	54
3.14.1 Akutnebenwirkungen	54
3.14.1.1 Orale Antikoagulation.....	54
3.14.1.2 Rauchen	54
3.14.1.3 Diabetes	55
3.14.1.4 Arterielle Hypertonie	55
3.14.1.5 Neoadjuvante Hormontherapie	55
3.15 Dosimetrische Faktoren	56
3.16 Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation	56
3.16.1 Neoadjuvante Hormontherapie.....	56
3.16.2 Orale Antikoagulation	56
3.16.3 Rauchen	57
3.16.4 Diabetes Mellitus.....	57
3.16.5 Arterieller Hypertonus.....	57
4 Diskussion	58
5 Literaturverzeichnis.....	62
Anhang –Projektplan	66

Abkürzungen

CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
EGF	epidermal growth factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of cancer
GTV	clinical target volume
Gy	Gray
ICAM1	interzelluläres Adhäsionsmolekül
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthetase
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IGRT	image guided radiation therapy
PTV	planning target volume
RTOG	Radiation therapy oncology group
TNF	Tumornekrosefaktor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Entwicklung der Radioonkologie von der 3D-konformalen Bestrahlung hin zur bildgestützten, intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT/IGRT)	1
Abbildung 2: Darstellung PTV - GTV –CTV	4
Abbildung 3: Therapeutische Breite... zum umliegenden Normalgewebe.....	9
Abbildung 4: Therapeutische Breite... zum Normalgewebe innerhalb des Zielvolumens..	10
Abbildung 5: Darstellung eines IMRT-Bestrahlungsplanes beim Prostatakarzinom.....	12
Abbildung 6: Komponenten akuter Strahlenreaktionen	16
Abbildung 7: Proliferative Organisation von Umsatzgewebe.....	16
Abbildung 8: Vergleich der Dosis-Verteilung bei konventioneller 3-D Bestrahlung und intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit reduziertem Zielvolumen; (*)	
implantierte Goldmarker, (R) Rectum, (P) Prostata, (ZV) Zielvolumen.....	21
Abbildung 9: Goldmarker Größe 1,2*3 lateral.....	22
Abbildung 10: Goldmarker Größe 1,2 *3 AP.....	22
Abbildung 11: (A) Goldmarker mit einer Länge von 7mm werden in die Prostata implantiert und können mittels eines Detektors am Linearbeschleuniger visualisiert werden. (B) Dies erlaubt eine genaue Positionierung der Prostata vor jeder Bestrahlung.	23
Abbildung 12: Typisches Beispiel einer Goldmarkerverschiebung in anterior-posterior Aufnahme	25
Abbildung 13: Gleason Score.....	32
Abbildung 14: TNM-Klassifikation	34
Abbildung 15: Ermittlung des Risikoprofils (vereinfacht).....	35
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Alters	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interventionen, die die therapeutische Breite der Strahlentherapie erhöhen können	11
Tabelle 2: Datenbank – Parameter	28
Tabelle 3: Risikofaktor Antikoagulation	40
Tabelle 4: Risikofaktor Diabetes	40
Tabelle 5: Risikofaktor Hypertension	40
Tabelle 6: Risikofaktor Rauchen aktuell	41
Tabelle 7: Risikofaktor: positive Familienanamnese	41
Tabelle 8: Grading Prostatakarzinom	41
Tabelle 9: Gleason-Score	42
Tabelle 10: TNM-Klassifikation	42
Tabelle 11: TNM-Klassifikation	43
Tabelle 12: Infiltration der Samenblase	43
Tabelle 13: perineurale Infiltration	44
Tabelle 14: Infiltration der Lymphgefäße	44
Tabelle 15: Infiltration des neurovaskulären Bündels	44
Tabelle 16: PSA Wert - Erstdiagnose	45
Tabelle 17: PSA Wert vor der Radiotherapie	45
Tabelle 18: neoadjuvante Hormontherapie	45
Tabelle 19: Gesamtdosis Prostata	46
Tabelle 20: Strahlendosis Blase in Gray	46
Tabelle 21: Strahlendosis Rektum in Gray	46
Tabelle 22: Goldmarker - Komplikationen	47
Tabelle 23: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt	48
Tabelle 24: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm	49
Tabelle 25: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase	50
Tabelle 26: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt - 70 Gy bis 72 Gy	51
Tabelle 27: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm -70 Gy bis 72 Gy	51
Tabelle 28: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase - 70 Gy bis 72 Gy	51
Tabelle 29: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt - 74 Gy bis 76 Gy	52
Tabelle 30: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm – 74 Gy bis 76 Gy	52
Tabelle 31: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase - 74 Gy bis 76 Gy	52
Tabelle 32: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt über 76 Gy	53
Tabelle 33: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm über 76 Gy	53
Tabelle 34: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase über 76 Gy	53
Tabelle 35: Orale Antikoagulation	54
Tabelle 36: Rauchen	54
Tabelle 37: Diabetes	55
Tabelle 38: Arterielle Hypertonie	55
Tabelle 39: Neoadjuvante Hormontherapie	55
Tabelle 40: Neoadjuvante Hormontherapie	56
Tabelle 41: Orale Antikoagulation	56
Tabelle 42: Rauchen	57
Tabelle 43: Diabetes mellitus	57
Tabelle 44: Arterieller Hypertonus	57

1 Einleitung

1.1 Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Unter dem Begriff „Bildgeführte Strahlentherapie“ („image guided radiation therapy“, IGRT) werden im weiteren alle bildgebenden Verfahren umfasst, welche im Rahmen der Bestrahlungsapplikation die Position des Patienten mit Zielvolumen und Risikoorganen detektieren, überwachen und ggf. korrigieren lassen. Ein Spezialfall stellt dabei der Umgang mit beweglichen Tumoren dar. (Boda-Heggemann, et al., 2012)

1.1.1 Entwicklung der Radioonkologie

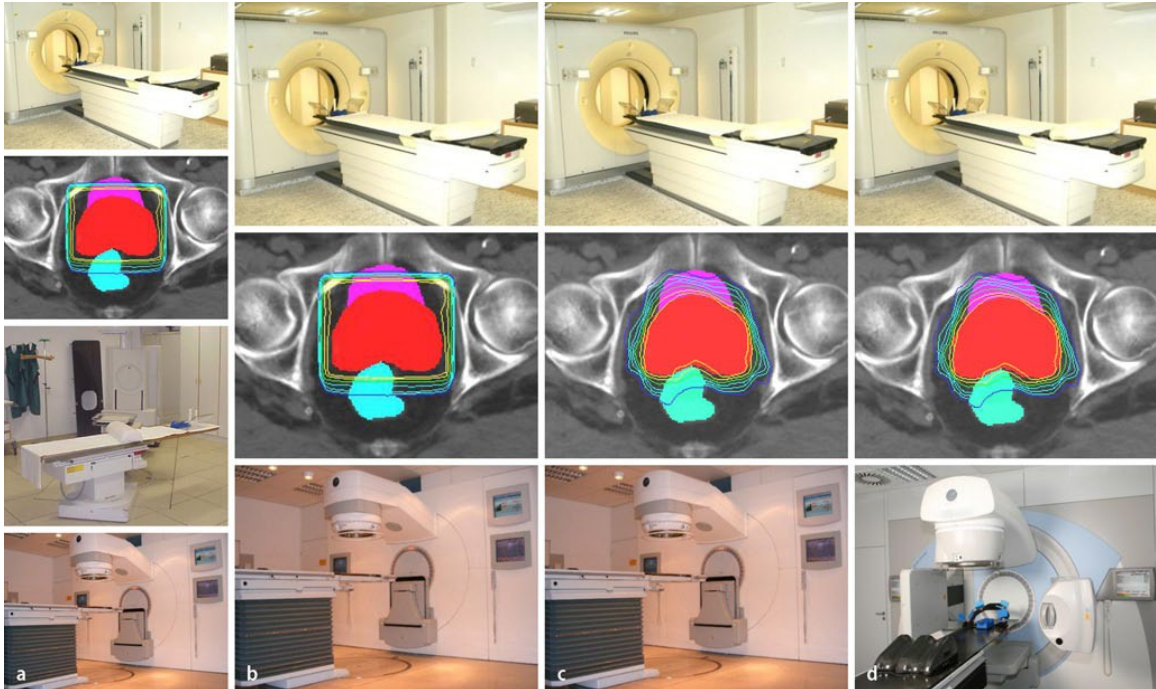


Abbildung 1: Die Entwicklung der Radioonkologie von der 3D-konformalen Bestrahlung hin zur bildgestützten, intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT/IGRT), (Wenz, et al., 2012)

- (a) Die initial lineare Behandlungskette, beginnend mit der Planungs-CT, Bestrahlungsplanung und Therapiesimulation, gefolgt von der fraktionierten Bestrahlungsserie, wurde Ende der 1980er Jahre zum Therapiestandard.
- (b) Danach erfolgte die Einführung der virtuellen Simulation, die Festlegung und Markierung des Isozentrums direkt am Bestrahlungsplanungs CT. Dies optimierte den Workflow seit ca. 10 Jahren und entfernte mit der Simulation eine potenzielle Fehlerquelle.
- (c) Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erlaubt eine engere Konformierung der Isodosen an das Zielvolumen speziell an konkaven Stellen wie zB. zwischen Prostata und Rektum.
- (d) Jedoch das volle Potenzial der IMRT und die Reduktion der Sicherheitssäume lassen sich nur durch die bildgeführte Radiotherapie (IGRT – „image-guided radiotherapy“) erreichen, wie hier am Beispiel eines Cone-beam-CT am Linearbeschleuniger gezeigt. (Wenz, et al., 2012)

1.1.2 Theoretische Grundlagen

Bei der externen Strahlentherapie ist eine möglichst genaue Positionierung von Zielstrukturen und Risikoorganen von großer Bedeutung.

Es führt zu einer fehlerhaften Dosisverteilung, wenn sich Prostata bzw. Risikoorgane, vor allem Rektum und Blase während der Bestrahlung nicht in der richtigen Position befinden. Die Gründe für eine Fehlpositionierung der Zielstrukturen bei der Prostatastrahlentherapie sind hauptsächlich die inter- bzw. intrafraktionäre Beweglichkeit der Prostata im Becken und Lagerungsfehler.

Die Veränderung der Lage der Prostata wird hauptsächlich durch ein sich in der Ausdehnung änderndes Rektum und durch eine sich verändernde Blasenfüllung verursacht. Die genaue Lokalisierung des Zielvolumens und der Risikoorgane ist von großer Bedeutung, wenn Sicherheitssäume reduziert (<10 mm) und Dosen eskaliert werden sollen. (Wertz, et al., 2007)

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie hat die Möglichkeit zur geometrisch differenzierten Applikation hoher Bestrahlungsdosen auf Prostatatage, Prostata und Samenblasen stark verbessert.

Ein dokumentiertes hochkonformes Bestahlungsverfahren besteht jedoch in der Reduktion der Sicherheitsabstände bei mobilen Zielorganen wie der Prostata. Moderne, nicht invasive und invasive Lokalisationsverfahren sind daher nötig, um die konformale Bestahlung des Prostatakarzinoms unter Schonung der umliegenden Risikoorgane, wie Blase und Rektum zu optimieren. (Lohr, et al., 2007)

Tumoren sind selten durch einen scharf in der Bildzeichnung abgrenzbaren Rand gekennzeichnet, sondern eher durch eine irreguläre Invasionsfront und eine subklinische Infiltrationszone, die jedoch je nach Tumor unterschiedlich, bis zu mehreren Zentimetern groß sein kann.

Die Volumina GTV („gross tumor volume“), welche dem makroskopischen Tumor entspricht und das CTV („clinical target volume“), welches der subklinischen Infiltrationszone entspricht, müssen mit einer tumoriziden Dosis behandelt werden, um die lokale Tumorkontrolle und damit potentiell die Heilung des Patienten zu erreichen.

In der klinischen Praxis muss jedoch noch um das CTV ein Sicherheitssaum eingeplant werden, auf den in der Bestahlungsplanung die Dosis verschrieben wird.

Dieses PTV („planning target volume“) berücksichtigt den Lagerungsfehler sowie die interfraktionelle (von Tag zu Tag) und die intrafraktionelle (während der täglichen Bestahlung) Organbeweglichkeit.

Das PTV kann je nach Körperregion und Tumorart einige Zentimeter über das CTV hinausgehen und beinhaltet definitionsgemäß ausschließlich gesundes, nicht tumorinfiltriertes Normalgewebe.

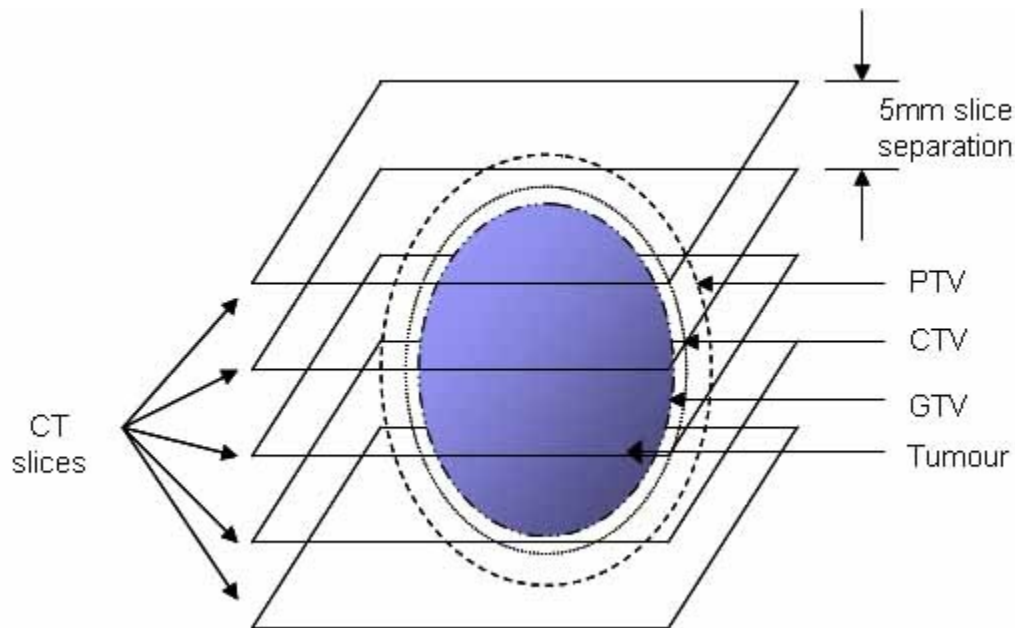


Abbildung 2: Darstellung PTV - GTV -CTV

(Abbildung: CT-slices through a structure, 2012)

Die herkömmlichen Behandlungsstrategien der 3D-konformen Bestrahlungstechnik, basierend auf dem Planungs-CT vor der Behandlungsserie erreichten vor allem eine Verkleinerung des bestrahlten Volumens und eine Anpassung der Isodosen an das PTV. Da jedoch Lagerung und Organbeweglichkeit durch die räumliche und zeitliche Trennung von Bildgebung und Bestrahlung nicht beeinflusst werden, änderte sich zunächst das PTV Konzept nicht. (Wenz, et al., 2012)

Auch die Einführung der IMRT erlaubte zwar eine weitere Anpassung der Isodosen an das PTV, insbesondere konnten erstmals Konkavitäten bestrahlt werden, was eine Entlastung von Risikoorganen erreicht, das PTV blieb jedoch weiterhin unverändert. Es besteht sogar die Gefahr, dass teilweise bei zu enger Dosisplanung das Risiko von Randrezidiven ansteigen könnte.

1.1.3 Dosisescalation beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist heute die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern. Im Jahr 2000 betrug die weltweite Schätzung ca. 263.000 Prostatakarzinom-Todesfälle. (Dearnelay, et al., 2007)

Die konventionelle perkutane Strahlentherapie war auf Dosen von 64 – 70 Gy in 1,8 – 2,0 Gy-Fractionen, wegen der Gefahr der akuten Nebenwirkungen bzw. von chronischen Spätfolgen des Rektums bzw. der Blase, welche aufgrund der Bestrahlung auftreten können, beschränkt. Bei dieser Form der Therapie hat sich gezeigt, dass innerhalb von 5 Jahren bis zu 33 % der Patienten ein biochemisches Rezidiv entwickelten. (Dearnelay, et al., 2007)

Lange Zeit wurde daher mit Dosen von weniger als 70 Gy bestrahlt, die mit konventioneller Therapieplanung mit vertretbarem Risiko appliziert sind, bestrahlt. Jedoch hat sich dies bei ausreichend langen Beobachtungszeiten als unzureichend erwiesen.

Höhere Dosen waren nicht üblich und strahlentherapeutisch nicht von Nutzen, da mit konventionellen Techniken eine inakzeptabel hohe Strahlenbelastung von Rektum und Blase die Folge waren.

So betrug bisher die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren unter konventioneller primärer Strahlentherapie mit Dosen um die 60 Gy im Stadium T3 nahe an 50 %, mit Dosen zwischen 60 und 70 Gy noch immer 30 – 40 % und das PSA-rezidivfreie 5- Jahres-Überleben war deutlich geringer als 50 %.

Erst die CT-basierte, dreidimensionale Bestrahlungsplanung ermöglichte die Verabreichung von Dosen über 70 Gy bei akzeptabler Toxizität.

Seitdem wurden die Ergebnisse der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms kontinuierlich verbessert.

Mehrere randomisierte Studien an Patienten mit Prostatakarzinom haben inzwischen gezeigt dass eine Dosisescalation sinnvoll ist. Damit jedoch eine Dosisescalation nicht mit einer erhöhten Morbidität verbunden ist, ist eine hohe Konformität an das Zielvolumen erforderlich. Es ist auch mit Studien belegt, dass 3-D konformale Bestrahlungstechnik,

sowie auch IMRT und IGRT, die Morbidität im Vergleich zu konventionellen Verfahren reduzieren.

In den Niederlanden wurde eine randomisierte Studie an 669 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom durchgeführt. Ein Teil dieser Probanden wurde mit einer Gesamtdosis von 68 Gy bestrahlt, der andere Teil mit einer Dosis von 78 Gy. Nach einem medianen Follow up von 70 Monaten hat sich gezeigt, dass das Ausbleiben von biochemischen Rezidiven bzw. Komplikationen bei 78 Gy signifikant besser ist, als bei 68 Gy. Jedoch wurden keine Unterschiede am Gesamtüberleben bzw. an akuten Nebenwirkungen beobachtet. (Abraham, et al., 2008)

Eine weitere randomisierte klinische Studie, welche zwischen Jänner 1996 und Dezember 1999 in zwei amerikanischen Institutionen durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass Patienten welche mit einer hohen Dosis bestrahlt wurden, ein geringeres Risiko hatten, ein biochemisches Rezidiv zu bekommen. Dieser Vorteil wurde erreicht, ohne dass dies mit einer Erhöhung an akuten bzw. späten radiogenen Nebenwirkungen verbunden war.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 67 Jahre und der mediane PSA Wert 6,3. Die Bestrahlungsdosis wurde mit 70,2 Gy, welcher der herkömmlichen Dosis entsprach bzw. 79,2 Gy, erhöhte Dosis, festgelegt.

Hier hat sich gezeigt, dass nach 5 Jahren 61,4 % der Patienten mit einer Dosis von 70,2 Gray frei von einem biochemischen Rezidiv waren. Bemerkenswert ist, dass bei einer Bestrahlung mit der erhöhten Dosis von 79,2 Gy, 80,4 % kein biochemisches Rezidiv aufwiesen. Dies galt sowohl für low-risk als auch für high-risk Patienten. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben dieser beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Nur 1 % der Patienten bei konventioneller Bestrahlungsdosis und 2 % bei Bestrahlung mit hohen Dosen, wiesen einen akuten RTOG Score von 3 bzw. höher im Gastrointestinalbereich bzw. im Urogenitalbereich auf.

(Zietman, et al., 2005)

Wenn man eine sehr hohe Strahlendosis bei einer Strahlenbehandlung einsetzt, wäre es prinzipiell möglich jeden Tumor zu vernichten.

Dies ist die Grundlage der Dosisescalation. Jedoch bringt die Eskalation der Strahlendosis nur dann einen Vorteil mit sich, wenn die bisherige Dosis unterhalb des Optimums der unkomplizierten Heilung gelegen hat.

(Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

Bei Patienten, welche mit einer Gesamtdosis von 81 Gy im Bereich der Prostata bestrahlt wurden, war die Rate an Spätkomplikationen Grad 2 oder höher mit der Bestrahlungstechnik „IMRT“ bei 1 % im Vergleich zu konventioneller 3-D Bestrahlungstechnik, wo die Rate deutlich höher bei 15 % lag. Jedoch setzt ein steiler Dosisgradient zur Schonung von Rektum und Blase eine präzise Abschätzung des subklinischen Verlaufs voraus.

(Wannenmacher, et al., 2006)

Die weitere Optimierung der perkutanen Radiotherapie mit Photonen umfasst zum einen die Verbesserung der Konformalität und die Dosisescalation über 80 Gy hinaus.

In diesem Zusammenhang gewann die IMRT in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung in der strahlentherapeutischen Behandlung des Prostatakarzinoms.

Erstens lassen sich im Bereich des konkav geformten Überlappungsbereiches zwischen der Prostata und dem Rektum die Anteile der Rektumschleimhaut im Bestrahlungsfeld reduzieren. Des Weiteren lässt sich durch Verwendung einer IMRT derjenige Bereich innerhalb der Prostata, in dem der makroskopisch abgrenzbare Tumor liegt, mit einer integrierten höheren Dosis behandeln.

Zum klinischen Einsatz der IMRT beim Prostatakarzinom liegt eine grosse Serie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit über 800 behandelten Patienten vor.

In dieser monozentrischen Analyse wurde beim Behandlungsverlauf eine schrittweise Dosisescalation vorgenommen. Es wurden zunächst alle Patienten mit einer Dosis bis zu 80 Gy mit einer 3D-konformalen Bestrahlungstechnik behandelt. Anschließend wurden Patienten mit Bestrahlungsdosen bis maximal 86,4 Gy behandelt, bei denen eine IMRT zum Einsatz gekommen ist. Bei den 561 Patienten, die mit einer hohen Dosis von 81 Gy in IMRT Technik behandelt wurden, ergab sich eine biochemische Kontrollrate unter Verwendung der Houston-Kriterien von 67 – 89 %. Die 8 Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Toxizität Grad II am Rektum war 1,6 %. Bei 3 Patienten wurde eine Toxizität Grad III am Rektum beobachtet. Im Vergleich mit Patienten, welche mit einer 3 D konformalen

Bestrahlungstechnik im vergleichbaren Dosisniveau behandelt wurden, zeigten sich Grad II Toxizitäten von 14 % am Rektum.

(Ganswindt, et al., 2007)

Da die Prostata ein hochmobiles Organ mit einem Bewegungsspielraum von über 1 cm mit rotatorischen Komponenten sowie der Möglichkeit zur elastischen Verformung darstellt, sind geeignete Methoden zur Lokalisation der Zielstruktur zu ergreifen. Eine geeignete Methode ist die Goldmarker-basierte IGRT (Lohr, et al., 2007) (Peeters, et al., 2006)

Im letzten Jahrzehnt haben mehrere Studien die Dosisescalation bis zu 80 Gy zusammen mit der IGRT untersucht. Zelefsky et. Al. zeigte eine Verbesserung des PSA- rezidivfreien Überleben bei Patienten, welche von 75,6 Gy bzw. 81,0 Gy behandelt wurden verglichen mit einer Gesamtdosis von 64,8 Gy bis 70,2 Gy für einen medianen Follow-up von 3 Jahren. Weiters wurde ein Lokalrezidiv nach 2,5 Jahren nur bei 7 % der Patienten beobachtet, welche mit 81 Gy bestrahlt wurden, im Vergleich dazu 45 % bei 70,2 Gy und 57 % bei 64,8 Gy Gesamtdosis. Diese Daten liefern den Beweis für eine signifikante Wirkung der Dosisescalation bei Bestrahlung der Prostata.

(Dehnad, et al., 2003)

Aktuelle Daten zur Fraktionierungsempfindlichkeit von Prostatakarzinomen legen die Vermutung nahe, dass sich verkürzte Radiotherapieschema (dh. mit erhöhten Einzeldosen) ohne Erhöhung der Nebenwirkungen bzw. Verlust an Therapieeffektivität ermöglichen lassen. Erste positive Daten mit suffizienter Gesamtdosis und moderater Beschleunigung der Therapie durch höhere Einzeldosen sind publiziert.

Vor dem Hintergrund dieser Bestrebungen hinsichtlich Gesamtdosiserhöhung, höherer Einzeldosis („Hypofraktionierung“) und geographisch differenzierter Therapie muss der mit diesen Ansätzen einhergehenden Dosiskomformalität/- Dosisgradientensteilheit in Zukunft verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden. (Lohr, et al., 2007) (Peeters, et al., 2006)

1.1.3.1 Erhöhung der strahlentherapeutischen Breite

Die Verbesserung der theoretischen Breite ist das Ziel jeder Weiterentwicklung in der Radioonkologie.

Hierbei können 2 Situationen unterschieden werden:

- Besteht eine klare räumliche Abgrenzung von Normalgewebe zu Tumorgewebe, können physikalische Verfahren der Präzisionsbestrahlung wie z. B. IGRT, IMRT und Stereotaxie zum Einsatz kommen, um durch einen hohen physikalischen Dosisgradienten (hohe Dosis im Tumor – niedrige Dosis im Normalgewebe) eine gleichfalls hohe therapeutische Breite zu erzielen.

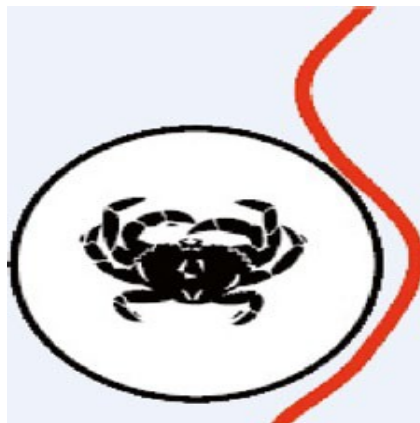


Abbildung 3: Therapeutische Breite... zum umliegenden Normalgewebe (Wenz, et al., 2012)

- Wenn jedoch das Risikoorgan in der subklinischen Infiltrationszone liegt, kann das Normalgewebe nur durch biologische Strategien wie Fraktionierung und Radioprotektion geschont werden. Die therapeutische Breite kann hier nur durch Ausnutzung biologischer Unterschiede zwischen Tumor und Normalgewebe erreicht werden.



Abbildung 4: Therapeutische Breite... zum Normalgewebe innerhalb des Zielvolumens. (Wenz, et al., 2012)

(Wenz, et al., 2012)

Die Ergebnisse strahlentherapeutischer Behandlungen können dadurch optimiert werden, dass entweder die Dosiseffektivkurve für die Vernichtung des Tumors oder die Kurve für Normalgewebsschäden zu höheren Dosen verschoben wird.

In folgender Tabelle werden Möglichkeiten zusammengestellt, welche zur Erhöhung der therapeutischen Breite genutzt werden können. (Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

Verschiebung der Dosiseffektivkurve für die Tumorkontrolle nach links	Vermeiden von Behandlungspausen und Verzögerungen
	Akzelerierte Fraktionierung
	Vollständige Erfassung des Tumors bei allen Fraktionen
	Strahlung mit hohem LET
	Radiochemotherapie
	Verbesserung der Tumoroxygenierung oder Einsatz von „hypoxic cell sensitizer“
Molekulares Targeting	
Kombination mit Chirurgie	

Verschiebung der Dosiseffektivkurve für Normalgewebsschäden nach rechts	Hyperfraktionierung Lange Zeitintervalle zwischen Fraktionen Reduktion des Volumens bestrahlten Normalgewebes Supportivtherapie Molekulares Targeting
--------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 1: Interventionen, die die therapeutische Breite der Strahlentherapie erhöhen können
 (Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

1.1.4 Bildgeführte Strahlentherapie –IGRT „image guided radiation therapy“

Die Prostata besitzt eine sehr starke Organbeweglichkeit. Diese Beweglichkeit kann vor allem in kranio-kaudaler und dorso-ventraler Ausrichtung bis zu 2 cm betragen. Zu dieser Mobilität der Beweglichkeit tragen vor allem unterschiedliche Füllungszustände von Blase und Rektum, sowie Kontraktionen der Beckenbodenmuskulatur bei. Normalerweise müsste hier der Sicherheitssaum um 1 cm bis 2 cm erweitert werden, um alle möglichen Positionen der Prostata bei der täglichen Bestrahlung im Bestrahlungsfeld abzudecken. Dies führt jedoch zu einem erheblichen Anteil von akuten Nebenwirkungen der Blase und des Rektums. Würde es gelingen, bei jeder Bestrahlungsfraktion die genaue Position der Prostata zu bestimmen, könnte das Bestrahlungsvolumen dementsprechend verändert werden. (Moseley, et al., 2007)

Bei der IGRT kann das PTV im Idealfall an das CTV angepasst werden, und dadurch die maximal mögliche Schonung des Normalgewebes erreichen, da Sicherheitssäume aufgrund von Lagerungsfehlern und der interfraktionellen Organbewegung zumindest theoretisch eliminiert werden können. (Wenz, et al., 2012)

Bisher gibt es keine randomisierten Daten, dass eine IGRT die Behandlungsergebnisse verbessert, allerdings gibt es zahlreiche indirekte Hinweise.

Es konnte für das Prostatakarzinom nachgewiesen werden, dass zB die Bestrahlungsplanung auf einem CT-Datensatz mit geblähtem Rektum zu einer erhöhten biochemischen Rezidivrate führte. Die IGRT konnte diesen Risikofaktor in 2 Studien deutlich reduzieren. Retrospektive Untersuchungen berichteten über eine reduzierte Toxizität, wenn eine IGRT durchgeführt wurde und einige prospektive Studien ergaben eine Toxizitätsreduktion bei der Kombination von IGRT und intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) im Rahmen der fraktionierten dosisesskalierten Radiotherapie. (Boda-Heggemann, et al., 2012)

Die Implentierung der sogenannten intensitätsmodulierten Strahlentherapie, speziell in Kombination mit „image guided radiation therapy“ ermöglicht nun in der primären Behandlungssituation die Applikation nochmals höherer Strahlendosen bei Wahrung einer tolerablen, niedrigen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit. Diese Technologie bietet die Möglichkeit, die sog. Dosisverteilung räumlich dem zu bestrahlenden Zielvolumen konformal anzupassen und durch Wahl geeigneter Bestrahlungsplanparameter weniger strahlentolerante Normalgewebestrukturen besser zu schonen, ohne Kompromisse hinsichtlich der Dosisverschreibung auf die Prostata und die Samenblasen eingehen zu müssen.

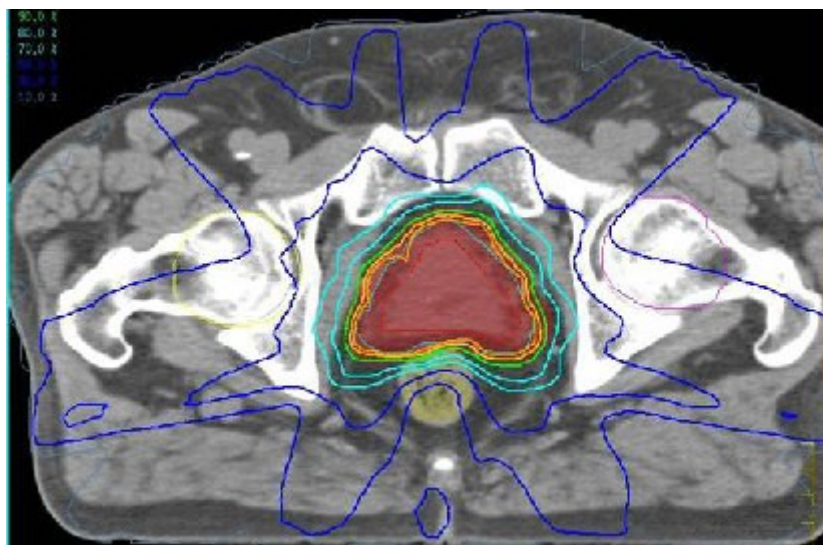


Abbildung 5: Darstellung eines IMRT-Bestrahlungsplanes beim Prostatakarzinom, (Lohr, et al.,2007)

Voraussetzung für die präzise Applikation hoher Strahlendosen auf definierte Zielvolumina ist die zuverlässige, reproduzierbare Patientenpositionierung. Räumliche Fehlbestrahlungen können eine Reduktion der gewünschten Strahlendosis an der Prostata und gleichzeitig eine Erhöhung der Rektum- und Blasendosis zur Folge haben. Neben der möglichen Patientenfehlpositionierung, ist insbesondere auch die Lagevariabilität der Prostata und Samenblasen im kleinen Becken (abhängig von Blasen- und Rektumfüllung) zu berücksichtigen.

Die Positionierungsvariabilität des Patienten und die Lagevariabilität der Prostata im kleinen Becken erfordern das Hinzufügen angemessener Sicherheitssäume zum Bestrahlungszielvolumen.

Bei der Patientenpositionierung, bei der das Bestrahlungsfeld mittels Hautmarkierungen angezeichnet wurde, waren Sicherheitssäume von 15 bis 25 mm erforderlich, um mit hoher Wahrscheinlichkeit der Prostata über eine strahlentherapeutische Behandlungsserie von bis zu 8 Wochen Dauer an jedem Behandlungstag die verschriebene Strahlendosis zu verabreichen.

Diese Sicherheitssäume enthalten Normalgewebe, das der verschriebenen (hohen) Zielstrahlendosis ausgesetzt wird mit dem Risiko, das des Prostata benachbarte Rektum wie auch die Blase einer erhöhten Wahrscheinlichkeit strahlentherapieinduzierter Nebenwirkungen auszusetzen.

Zahlreiche technische Ansätze stehen mittlerweile zur Reduktion solcher Positionierungsvariabilität und der entsprechenden Sicherheitssäume zur Verfügung.

(Lohr, et al., 2007)

Zur Darstellung der Prostata gibt es momentan 4 unterschiedliche Möglichkeiten:

- Implantation von Goldmarkern („fiducial marker“) in die Prostata und Detektion in kV oder MV Aufnahmen
- Ultraschallbasierte Lokalisation der Prostata
- In Linearbeschleuniger integrierte Cone-Beam-CT-Systeme

- Implantation sog. Elektromagnetischer Transpondersysteme zur „Online“-Darstellung der Prostata

(Ganswindt, et al., 2007)

1.2 Akute Nebenwirkungen bei Bestrahlung der Prostata

Akute Strahlenfolgen können bis zu 90 Tage nach Behandlungsbeginn der Bestrahlung auftreten, sind reversibel und treten meist im Gewebe mit hierarchischer Struktur auf.

Die Strahlentoleranz wird von der Anzahl und der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit der Stammzellen bestimmt. (Stöver & Feyer, 2010)

1.2.1 Allgemeine Einteilung der Nebenwirkungen

Kurzfristige, therapeutisch beeinflussbare Nebenwirkungen gelten als weniger schwer als solche, die nicht oder unzureichend auf Medikation ansprechen. Medikamentös beeinflussbare Nebenwirkungen werden leichter bewertet als solche, die chirurgisch oder intensivmedizinische Maßnahmen erfordern:

Grad 1

Geringe bzw. leichte Nebenwirkungen, welche spontan und ohne Therapie wieder abklingen. Die geplante Strahlentherapie kann ohne Unterbrechung oder Verzögerung fortgesetzt werden.

Grad 2

Mäßige bzw. deutliche Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen in diesem Grad sind jedoch ambulant und medikamentös gut zu behandeln (zB peripher wirksame Analgetika) und verursachen keine wesentlichen Verzögerungen oder Unterbrechung der Strahlentherapie.

Grad 3

Starke bzw. ausgeprägte Nebenwirkungen. Die Folgen dieses Grades an Nebenwirkungen führen meistens zu intensiven medikamentösen bzw. supportiven Maßnahmen und führen oft zu einer Verzögerung der geplanten Therapie.

Grad 4

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Diese führen zur notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus und zur intensivmedizinischen oder chirurgischen Intervention. Hier kommt es sehr oft zum Therapieabbruch, da diese Nebenwirkungen ansonsten in kurzer Zeit zum Tod führen können.

(Wannenmacher, et al., 2006)

1.2.2 Zelluläre Grundlagen

Frühe Strahlenreaktionen treten typischerweise an Umsatzgeweben auf, bei denen eine permanente Zellneubildung den fortbestehenden Zellverlust in einem genau eingestellten Gleichgewicht (steady state) ausgleicht. Hierzu zählen beispielsweise die Epithelien der Haut und der Schleimhaut. Kennzeichen dieser Gewebe ist die hierarchische Organisation der Proliferation, von der Stammzelle über noch begrenzt teilungsfähige Zellen (Transitzellen) bis zur reifen, postmitotischen Funktionszelle.

(Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

Die Symptomatik beruht auf einer progressiven Verminderung der Zahl funktioneller Zellen (Zelldepletion) durch die strahleninduzierte Hemmung der Zellproduktion. Sie ist meist von sekundären Entzündungen begleitet und heilt durch Proliferation überlebender Stammzellen und daraus resultierender Restitution der Gesamtpopulation wieder ab.

(Wannenmacher, et al., 2006)

Akute Strahlenreaktionen manifestieren sich am Anfang häufig als Erythem und werden von einer Entzündungsreaktion begleitet. Die Depletion funktioneller Zellen aufgrund fehlenden Zellnachschiebs bei Fortbestehen von Differenzierungsvorgängen und Zellverlust stellt die klinisch bedeutsamste Reaktionsphase dar. Der Einfluss der Gefäßreaktion auf diese Phase ist nicht geklärt. Die Hypoplasie begünstigt Sekundärreaktionen. Abschließend tritt in der Regel, ausgehend von überlebenden Stammzellen innerhalb des Bestrahlungsvolumen oder durch einwandernde Stammzellen, eine vollständige Heilung ein. (Wannenmacher, et al., 2006)

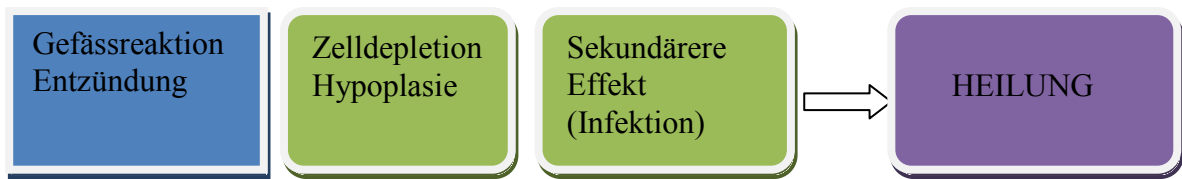


Abbildung 6: Komponenten akuter Strahlenreaktionen (Wannenmacher, et al., 2006)

Es werden typische Akutreaktionen an Umsatzgeweben beobachtet. Die gesamte Zellproduktion geht ursächlich auf Gewebstammstellen zurück, die in asymmetrischen Teilungen jeweils eine Stammzelle und eine Transitzelle bilden. Diese Transitzellen durchlaufen eine begrenzte Anzahl (bis zu 10) Teilungen, welche der Vermehrung der Zellausbeute pro Stammzellteilung dienen. Letztendlich durchlaufen die Zellen als postmitotische Funktionszellen die Differenzierung, bevor es zum Zellverlust kommt. Die Umsatzzeit von der Stammzellteilung bis zum Zellverlust ist gewebsspezifisch. (Wannenmacher, et al., 2006)

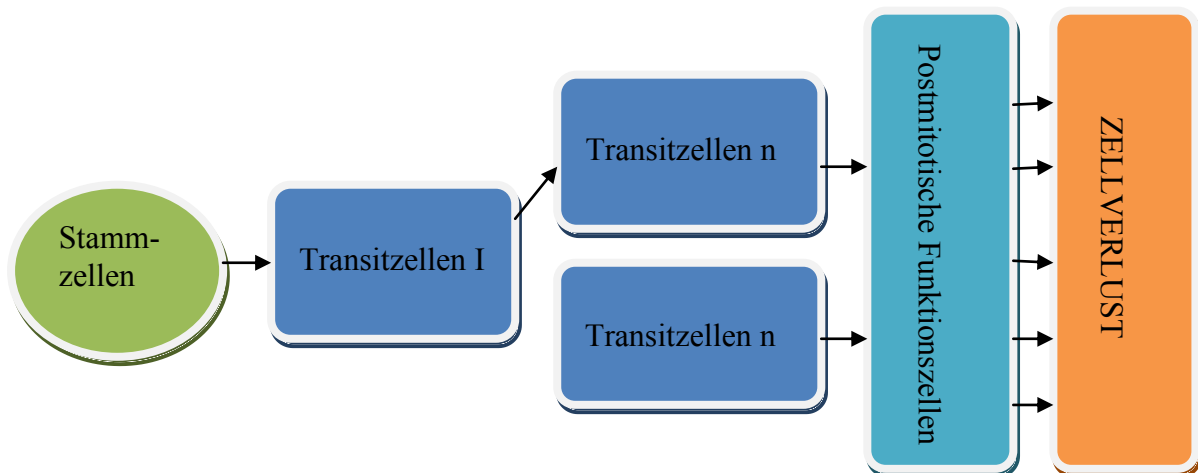


Abbildung 7: Proliferative Organisation von Umsatzgewebe (Wannenmacher, et al., 2006)

1.2.3 Humorale Phase

Akute Strahlenreaktionen sind mit einer variabel ausgeprägten Entzündungsreaktion vergesellschaftet. Bereits kurz nach der Strahlenexposition, bei fraktionierter Bestrahlung

nach der ersten oder wenigen Fraktionen, findet sich eine verstärkte Expression verschiedener Proteine.

So wird in verschiedenen Zellpopulationen, wie in Gefäßendothel, -media und in Makrophagen, die Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-1) wie Interleukin und Tumornekrosefaktor (TNF) beobachtet. Auch die Aktivität der induzierbaren Stickoxidsynthetase (iNOS, „inducible nitric oxide synthase“) und die Prostaglandinsynthese sind erhöht.

Die parakrine, interzelluläre Kommunikation im Parenchym wird über die Induktion von Zytokinen, deren Rezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle modifiziert. Auch die Keratinozyten der Epidermis erhöhen innerhalb weniger Stunden nach der ersten Bestrahlungsfraction die Expression des epidermalen Wachstumsfaktors („epidermal growth factor, EGF), des EGF-Rezeptors oder des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1, ICAM 1.

Die Signale, die diesen Veränderungen der Zellfunktion zu Grunde liegen, sind jedoch derzeit nicht geklärt. (Wannenmacher, et al., 2006)

1.2.4 Radiogene Akutnebenwirkungen des Darms

Im Anfangsstadium der Bestrahlung der Prostata klagen Patienten über vermehrte Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Schwindel und Übelkeit. Im Therapieverlauf tritt anschließend eine mittelgradig bis stark ausgeprägte Diarrhoe hinzu. Diese kann jedoch mit Opioiden (zB Loperamid) problemlos und schnell behandelt werden kann. Eine akute radiogene Proktitis kann zu Schmerzen beim Stuhlgang, Schleimabsonderungen und analgetikabedürftigen Schmerzen bis hin zu Blutabsonderungen führen. (Wannenmacher, et al., 2006)

Die Strahlungsempfindlichkeit der Darmabschnitte nimmt von kranial nach kaudal ab. Der Ablauf der Strahlenreaktion am Darm weist bestimmte Grundprinzipien auf:

Der Tonus sowie die Motilität sind sofort nach der Bestrahlung erhöht, um anschließend in ein atonisches Stadium überzugehen.

Histologisch zeigt sich eine Teilungshemmung der Zellen im Grunde der Darmkrypten. Da die Zellen normalerweise aus dem Kryptengrund auf die Zotten nach oben wandern, kommt es zu einer Nachschubinsuffizienz und zum Verlust des Zottenepithels.

(Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

1.2.4.1 RTOG Score Darm/Enddarm - Akutnebenwirkungen

- 1** öfter Stuhlgang oder veränderte (reduzierte) Stuhlkonsistenz –
keine Medikamente nötig
(geringe) rektale Beschwerden – keine Analgetika nötig

- 2** Diarrhoe, Parasympatholika nötig (zB Diphenoxylat)
häufig Schleimabgänge, aber keine Einlagen nötig
rektale oder abdominale Tenesmen: milde Analgetika nötig

- 3** ausgeprägte Diarrhoe, die parenterale Ernährung nötig macht
ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, Einlagen nötig
starke Blähungen (Röntgen zeigt weite Darmschlingen)
zentral wirksame Analgetika nötig

- 4** (Sub)akute Darmobstruktion (Ileus), Darmfistel oder –perforation
Darmblutung – Transfusion nötig
schwerste abdominale Schmerzen
operative Entlastung und Umleitung

(Wannenmacher, et al., 2006)

1.2.5 Radiogene Akutnebenwirkungen der Harnblase

Die Auskleidung dieses Hohlorgans mit Urothel stellt ein komplexes System dar, das wesentlich für die Barrierefunktion der Blasenwand gegenüber dem Urin verantwortlich ist. Da das Urothel Umsatzzeiten von 8 bis 12 Monaten aufweist, handelt es sich nicht um Umsatzgewebe mit der typischen akuten Strahlenreaktion. Die während einer Bestrahlungsserie eintretende Zystitis ist durch erhöhte Miktionsfrequenz und Verkleinerung des Harnvolumens mit Dysurie, Pollakisurie und Nykturie gekennzeichnet.

Pathomorphologisch steht die Störung der Barrierefunktion des Urothels und der Prostaglandinmechanismus mit Zunahme des Muskeltonus im Vordergrund. Zusätzliche Infektionen sind häufig. Die Therapie besteht in der Gabe von Spasmolytika und einer antiinflammatorischen Behandlung. (Thomas, et al., 2006, 4. Auflage)

Abhängig von der Lokalisation der ventralen Feldgrenze und des mitbestrahlten Blasenvolumens können mild bis stark ausgeprägte radiogene Zystitiden auftreten, die symptomatisch oder bei nachgewiesener bakterieller Infektion mit Antibiotika zu behandeln sind. Radiogene Symptome bestehen in Dysurie und Nykturie, Blasenkrämpfen oder stündlichem nächtlichen Harndrang bzw. Harnverhalt, gelegentlich verbunden mit schmerzhaften Blasenkrämpfen. (Wannenmacher, et al., 2006)

1.2.5.1 RTOG Score Blase - Akutnebenwirkungen

- 1** geringe Schleimhautatrophie
geringe/kleinflächige Teleangiektasie
Mikrohämaturie
Harndrang gering verstärkt: Wasserlassen/Nykturie doppelt so häufig wie sonst
geringe Dysurie
keine Medikamente nötig

- 2** mäßig verstärkter Harndrang: Wasserlassen/Nykturie wesentlich häufiger als sonst
generalisierte Teleangiektase
zeitweilig Makrohämaturie
(Polyurie: >6x/Tag oder <1x/h)
lokale Anästhetika nötig
- 3** massiver Harndrang : Wasserlassen oder Nykturie sehr häufig: (>1x/h)
ausgeprägte Dysurie
ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien)
stark reduzierte Blasenkapazität < 150 – 100 cm³
häufig Hämaturie
regelmässig zentral wirksame Analgetika nötig
Katheter notwendig
- 4** Nekrose, Perforation, Fistel
schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm³
schwere hämorrhagische Zystitis
Zystektomie notwendig
(Wannenmacher, et al., 2006)

1.3 Goldmarker-basierte IGRT

1.3.1 Einleitung

Röntgen-dichte, positionsstabile Gold-Marker, die in die Prostata implantiert werden, können mittels MV oder kV Aufnahmen am Linearbeschleuniger visualisiert werden und für der Berechnung der notwendigen Korrektur der Position der Prostata verwendet werden. Dadurch kann eine Verringerung der Strahlenbelastung von Blase und Rektum erzielt werden. (Aebersold, et al., 2004) (Shimizu, et al., 2000)

Die strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms unter Verwendung von Goldmarkern zur genauen Positionierung hat gezeigt, dass dadurch die radiogenen Nebenwirkungen im Bereich des Enddarms und auch des Urogenitaltrakts reduziert werden können. Weiters erlaubt dies eine Dosissteigerung, wodurch eine verbesserte biochemische rezidivfreie Prognose zu erwarten ist.

(Moseley, et al., 2007)

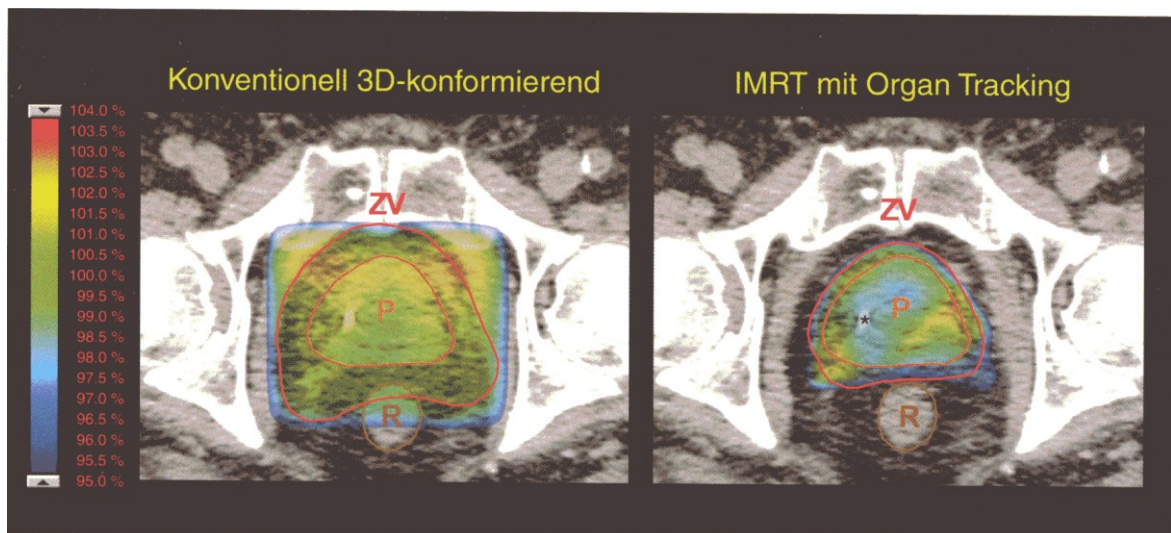


Abbildung 8: Vergleich der Dosis-Verteilung bei konventioneller 3-D Bestrahlung und intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit reduziertem Zielvolumen; (*) implantierte Goldmarker, (R) Rectum, (P) Prostata, (ZV) Zielvolumen

(Aebersold, et al., 2004)

Um die implantierten Goldmarker in der Prostata zur Bestrahlung sinnvoll nutzen zu können, werden gewisse Anforderungen an die Goldmarker gestellt. Hierzu zählen vor allem die Länge und der Durchmesser der Goldmarker. (Aebersold, et al., 2004)

Die Implantation von Goldmarkern in die Prostata vor Beginn der Strahlenbehandlung ermöglicht es, auf kV oder MV Aufnahmen nicht nur die externe Patientenpositionierung, wo man sich an die ossären Strukturen orientiert, sondern auch gleichzeitig die Position der Prostata innerhalb des Patienten zu prüfen bzw. zu korrigieren. Dadurch lässt sich eine verbesserte interfraktionelle Anpassung der Bestrahlungsfelder ermöglichen.

(Ganswindt, et al., 2007)

1.3.2 Abmessungen der Goldmarker

Die notwendige Größe der Goldmarker ist von der Qualität der EPID Filme abhängig. A.M. Henry et. al. empfehlen in ihrer Studie eine Größe von 0,9 mm Durchmesser und 5 mm Länge mit einem a-Si flat panel.

Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass unter Verwendung eines a-Si flat panel, Goldmarker in der Größe von 1,2 mm Durchmesser und 3 mm Länge sehr gut detektiert werden können (Medical Physics Solution, 2011)



Abbildung 9: Goldmarker Größe 1,2*3 lateral (Medical Physics Solution, 2011)



Abbildung 10: Goldmarker Größe 1,2 *3 AP (Medical Physics Solution, 2011)

1.3.3 Implantation der Goldmarker

Die Implantation der Goldmarker in die Prostata ist einer Prostatastanzbiopsie sehr ähnlich.

Die Goldmarker werden in einer Hohlnadel vorgeladen geliefert. Das versehentliche Ausstoßen des Goldmarkers wird durch einen Verschuß der Nadel mittels einen resorbierbaren Pfropfens und einer Transportsicherung am Stilett verhindert.

In der Regel werden 3 bzw. 4 Goldmarker implantiert. Folgende Positionen werden empfohlen:

- Basis der Prostata
- Apex der Prostata
- Mitte der Prostata, möglichst links oder rechts lateral

(Medical Physics Solution, 2011)

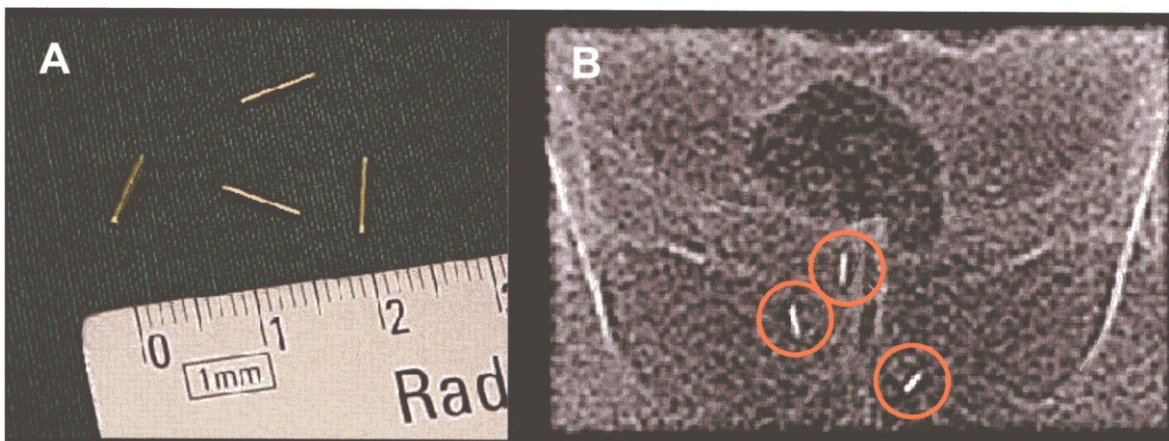


Abbildung 11: (A) Goldmarker mit einer Länge von 7mm werden in die Prostata implantiert und können mittels eines Detektors am Linearbeschleuniger visualisiert werden. (B) Dies erlaubt eine genaue Positionierung der Prostata vor jeder Bestrahlung

(Aebersold, et al., 2004)

Nachdem die Transportsicherung am Stilet entfernt wurde, kann der Goldmarker in die Prostata abgelegt werden. Dabei wird die sterile Nadel in die vorgesehene Position in die Prostata eingeführt. Das Stilet wird soweit nach vorne geführt, bis man einen leichten Widerstand des Goldmarkers spürt. Danach wird die Hohlneedle über das Stilet nach hinten gezogen. Der Marker wird aus der Hohlneedle gedrückt. Wenn die Hohlneedle ganz über das Stilet gezogen wurde, kann die Nadel entfernt werden.

(Medical Physics Solution, 2011)

Man geht davon aus, dass die Goldmarker nach der Implantation starr innerhalb der Prostata positioniert sind. Um diese Annahme zu untersuchen, wurde die Entfernung der implantierten Goldmarker während dem gesamten Verlauf der Strahlentherapie in einer Studie überwacht und dokumentiert. Die Studie wurde anhand von 56 Patienten durchgeführt. Hier ergab sich eine mittlere Standardabweichung von lediglich 1,41 mm. (Kupelian, et al., 2005) (Nederveen, et al., 2003)

In einer Studie an der Universität von Kalifornien in San Francisco, Abteilung für Radioonkologie und Urologie, in welcher die Marker Koordinaten und die Abstände zwischen den implantierten Marker aufgezeichnet wurden, hat sich gezeigt, dass die Implantation von drei röntgendichten Goldmarkern eine genaue Bestimmung der Position der Prostata vor jeder Bestrahlung ermöglicht und so ein Abgleich mit dem CT-Bild vorgenommen werden kann. In dieser Studie, an der 11 Patienten teilgenommen haben, zeigte sich eine Standardabweichung zwischen den Markierungen von 1,3 mm. (Bereich 0,44 bis 3,04 mm). Drei der 11 Patienten zeigten hier eine Standardabweichung, die grösser als 2 mm ist. Diese erhöhte Standardabweichung sei jedoch durch eine Verkleinerung der Prostata zurückzuführen, da die Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten haben.

(Pouliot, et al., 2003)

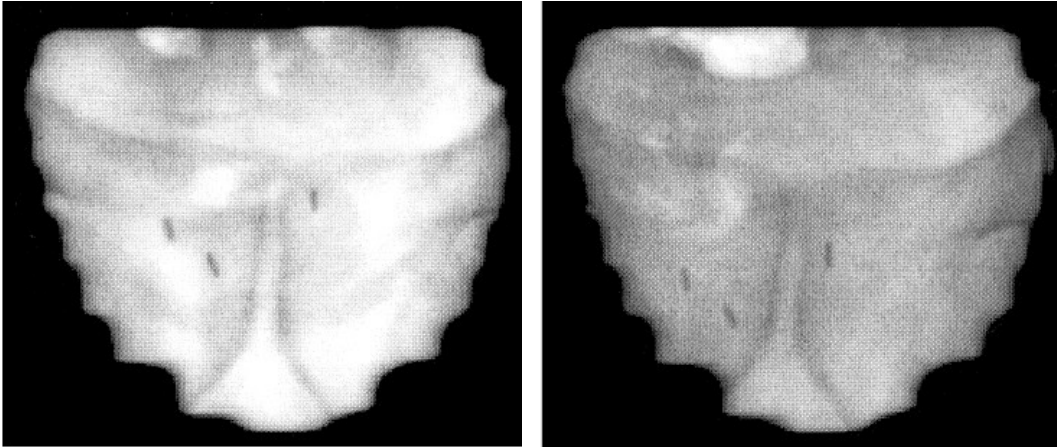


Abbildung 12: Typisches Beispiel einer Goldmarkerverschiebung in anterior-posterior Aufnahme

(Nederveen, et al., 2003)

Eine weitere Studie, durchgeführt am Universitätsklinikum für Strahlentherapie in Utrecht in den Niederlanden, untersuchte das Nebenwirkungsprofil bei Verwendung der Goldmarker-basierten bildgeführten Radiotherapie, sowie Komplikationen, welche im Zusammenhang mit der Goldmarkerimplantation aufgetreten sind. In dieser Studie nahmen 10 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom (T2-3) teil. Der PSA-Wert betrug zwischen 7,0 bis 154 ng/ml (Mittelwert 59,7 ng/ml).

Nach Implantation der Goldmarker berichteten 3 von 10 Patienten über eine vorübergehende Hämaturie in den ersten 24 Stunden nach dem Einsetzen der Goldmarker. 7 Patienten berichteten über eine rektale Blutung beim ersten Stuhlgang.

Bei der Bestrahlung wurden keine schweren Komplikationen festgestellt. Die maximale akute Nebenwirkungsrate nach dem RTOG Score betrug 2 beim Gastrointestinaltrakt, wo Diarrhoe aufgetreten ist bzw. beim Urogenitaltrakt, wo die Patienten über eine vermehrte Harnfrequenz bzw. Dysurie berichteten. Die mittlere Zeit zwischen der Goldmarkerimplantation und dem CT betrug 2,5 Tage, während die mittlere Zeit zwischen CT und der ersten Bestrahlungsfraction bei 14 Tagen liegt.

(Dehnad, et al., 2003)

2 Material und Methoden

Bei der Bestrahlung der Prostata muss vor allem die Ungenauigkeit der Position der Prostata berücksichtigt werden. Heute weiß man, dass sich die Prostata um bis zu 2 cm zwischen den täglichen Fraktionen verschieben kann.

Orientierte man sich früher vor allem an Hautmarkierungen und knöchernen Beckenstrukturen, wurde deshalb entsprechend großvolumig bestrahlt. Dadurch lagen jedoch sehr häufig erhebliche Anteile von Blase und des Enddarms im Planungszielvolumen, was sehr häufig mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden war.

Durch die Implantation von Goldmarkern in die Prostata vor der Bestrahlungsplanung und der täglichen Strahlentherapie können die Bestrahlungskoordinaten millimetergenau an die aktuelle Prostataposition angepasst werden. Vor jeder strahlentherapeutischen Behandlung wird eine Kontrollaufnahme durchgeführt und mit der gespeicherten Referenzaufnahme verglichen. Allfällige Abweichungen der Lage der Prostata von ihrer Referenzposition werden so zuverlässig erkannt und noch vor der Bestrahlung korrigiert. Dieser Vorgang wird bildgeführte Radiotherapie oder image-guided-radiotherapy (IGRT) genannt. Aufgrund dieser Technik können Sicherheitssäume erheblich verkleinert werden und die Nebenwirkungen, welche aufgrund von großvolumigen Bestrahlungen aufgetreten sind, sollen dadurch reduziert werden. Weiters lassen sich damit Dosisescalationen mit geringem Nebenwirkungsrisiko durchführen.

Folgenden Fragen werden in der vorliegenden Diplomarbeit nachgegangen:

- Welche Komplikationen treten bei der Implantation von Goldmarkern in die Prostata für die bildgeführte Radiotherapie auf?
- Wie hoch ist die Rate an Akutnebenwirkungen bei der Anwendung der bildgeführten Radiotherapie mit Dosisescalation?
- Lassen sich Risikofaktoren für Komplikationen bzw. Nebenwirkungen definieren?

2.1 Patientenkollektiv

Die vorgestellte retrospektive Studie beinhaltet 199 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, welche im Zeitraum von Juni 2009 bis März 2012 eine Goldmarker – basierte IGRT an der Universitätsklinik für Strahlentherapie Graz erhalten haben.

2.2 Datenbank

Am Anfang der Diplomarbeit war ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität einzuholen, bevor mit der Erstellung der Datenbank begonnen werden konnte.

In der Datenbank wurden folgende Parameter erhoben und ausgewertet:

Patient	Antikoagulation ja/nein
	Raucher ja/nein
	Diabetes ja/nein
	Bluthochdruck ja/nein
	Familienanamnese ja/nein
Karzinom	Datum der Diagnose
	Histologische Einteilung des Karzinoms
	Grading
	Gleason Score
	TNM-Klassifikation
	Infiltration: Samenblase, neurovaskulär, perineural, Lymphgefäße
	PSA – Wert: Erstdiagnose
	Neoadjuvante Hormontherapie ja/nein
	Art der Hormontherapie, Dauer

	Adjuvante Hormontherapie ja/nein
	PSA – Wert: vor der Radiotherapie
Goldmarker	Goldmarkerimplantation: Datum
	Goldmarkerkompliation: ja/nein
	Beschreibung der Kompliation bei der Implantation
Strahlentherapie	Lokalisationsdatum CT
	Strahlentherapie: Beginn
	Strahlentherapie: Ende
	Einzeldosis der Bestrahlung
	Gesamtdosis der Bestrahlung
	Bestrahlungstechnik
Nebenwirkungen	Akute Nebenwirkungen
	RTOG Score – Gesamt
	RTOG Score – Darm
	RTOG Score – Urogenitalbereich
	Erektile Dysfunktion während Bestrahlung
Dosimetrische Parameter - Risikoorgane	bladder mean dose
	bladder minimum dose
	bladder maximum dose
	bladder volumen
	rectum mean dose
	rectum minimum dose
	rectum maximum dose
	rectum volumen

Tabelle 2: Datenbank – Parameter

2.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Im Anamnesebogens des Patienten wurden Risikofaktoren erhoben, welche zur Entstehung eines Prostatakrebs beitragen können bzw. für den weiteren Verlauf der Therapie bzw. für die Prognose von Bedeutung sind.

Dazu wurden folgende Parameter erhoben:

Antikoagulation, Bluthochdruck, Familienanamnese, Rauchen und Diabetes.

Bei Männern, die in jüngeren Alter erkranken werden folgende Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen, diskutiert:

- Übergewicht
- Fett- und kalorienreiche Ernährung
- Bewegungsmangel
- Rauchen

(Adamitz, et al., 2008)

Die genauen Ursachen für das Prostatakarzinom sind bisher noch weitgehend unbekannt. Jedoch kennt man heute bestimmte Faktoren, welche das Risiko einer Krebsentstehung deutlich erhöhen.

Das Alter spielt bei der Entstehung des Prostatakarzinoms die wichtigste Rolle. Über 80 % aller Männer, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, sind bereits älter als 60 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit an Prostatakrebs zu erkranken, steigt zwischen dem 50. und 85. Lebensjahr auf das 40 fache an.

Prostatakrebs ist teilweise auch auf eine genetische Veranlagung zurückzuführen. So hat ein Mann, dessen Vater oder Bruder an einem Prostatakrebs erkrankte, ein zweifach höheres Risiko selbst an einem Karzinom zu erkranken, als die übrige männliche Bevölkerung. Hier liegt das Risiko bei ca 13 %. Wenn weitere Verwandte an einem Prostatakrebs erkrankt sind, kann das Risiko auf bis zu 50 % steigen. Der Anteil der genetisch bedingten Prostatakrebserkrankung wird auf 5 bis 10 Prozent geschätzt.

Auch Hormone sind ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms, wobei die genau Rolle noch nicht ganz klar ist. Jedoch weiss man inzwischen, dass ohne Testosteron kein Prostatakrebs entstehen kann. Testosteron ist für die Funktion der Prostata notwendig. Es fördert jedoch auch das Wachstum von Prostatakrebszellen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Männer, die einen Hodenverlust erlitten haben, sehr selten an einem Prostatakrebs erkranken.

Zurzeit wird noch wissenschaftlich untersucht, ob auch das IGF-1 zur Entstehung beiträgt. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)

Eine Reihe weiterer Faktoren sind als mögliches Risiko für Prostatakrebs in Betracht zu ziehen, wie zum Beispiele das Sexualverhalten, Viren, soziale und ökonomische Parameter, sowie die Prostatahyperplasie. Jedoch wurde noch kein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und der Krebsentstehung in einer Studie nachgewiesen.

Es wird auch noch viel diskutiert, ob die Ernährung sowie ein berufsassoziertes Risiko zur Entstehung eines Prostatakrebs beiträgt. Vorliegende Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen sind so komplex und auch widersprüchlich, dass man dadurch keine eindeutigen Schlussfolgerungen ziehen kann.

In Europa und Nordamerika ist die Erkrankung relativ häufig, in Ostasien (China und Japan) dagegen sehr selten, was auf einen Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und Unterschiede in der Ernährung und Lebensführung vermuten lässt.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass etwa 30 Prozent der Männer über 50 Jahren, egal welcher Rasse bzw. Kultur sie zugehören, ein sogenanntes stummes (latentes) Prostatakarzinom haben. Nur bei einem Anteil der Männer beginnt diese „ruhende“ Form maligne zu entarten.

(Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)

2.4 Einteilung des Prostatakarzinoms

Anhand des pathologischen Befundes wurde die histologische Einteilung, das Grading und der Gleason Score erfasst.

Histologische Einteilung:

90 % aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, welche aus entarteten Drüsenepithelien entstehen.

Es kommen verschiedene histopathologische Wachstumsmuster vor, welche auch gleichzeitig nebeneinander auftreten können: azinär (drüsenartig), kribriform (siebartig) und solide.

Die weitere Einteilung der Prostatakarzinome umfasst die Übergangsepithelkarzinome 3-5 %, kleinzellige und papilläre Karzinome sowie Plattenepithelkarzinome je 1 %.
(Feichter & Dalquen, 2000)

Histologisches Grading nach Gleason:

Der Gleason Score beruht nicht auf den zytologischen Merkmalen der Tumorzellen, sondern auf dem Drüsenmuster.

Der Gleason Score (5 Stufen) zählt neben der TNM-Klassifikation und der Beurteilung der Resektionsfläche zu den drei wichtigsten, statistisch unabhängigen prognostischen Kriterien.

Der Grad des am höchsten und des am schlechtesten differenzierten Tumorabschnitts werden zusammengezählt.

Gleason 1: hochdifferenziertes Adenokarzinom, das sich nur durch die gestörte Drüsenarchitektur vom normalen Prostatagewebe unterscheidet.

Gleason 2: kleinere Drüsen, jedoch bilden diese noch immer einen umschriebenen Herd.

- Gleason 3:** ist ein mässig differenziertes Adenokarzinom, das aus kleinen, sehr ungleichmässigen strukturierten Drüsen aufgebaut ist die diffus das umgebende Gewebe infiltrieren.
- Gleason 4:** die Drüsen sind nicht mehr einzeln abgrenzbar, jedoch ist die Drüsenherkunft noch erkennbar. (kribriformes Muster)
- Gleason 5:** die Drüsenherkunft ist nicht mehr erkennbar, anaplastisches Karzinom, das entweder in soliden Strängen oder intraduktal komedoartig wächst. (Böcker, et al., 2004)

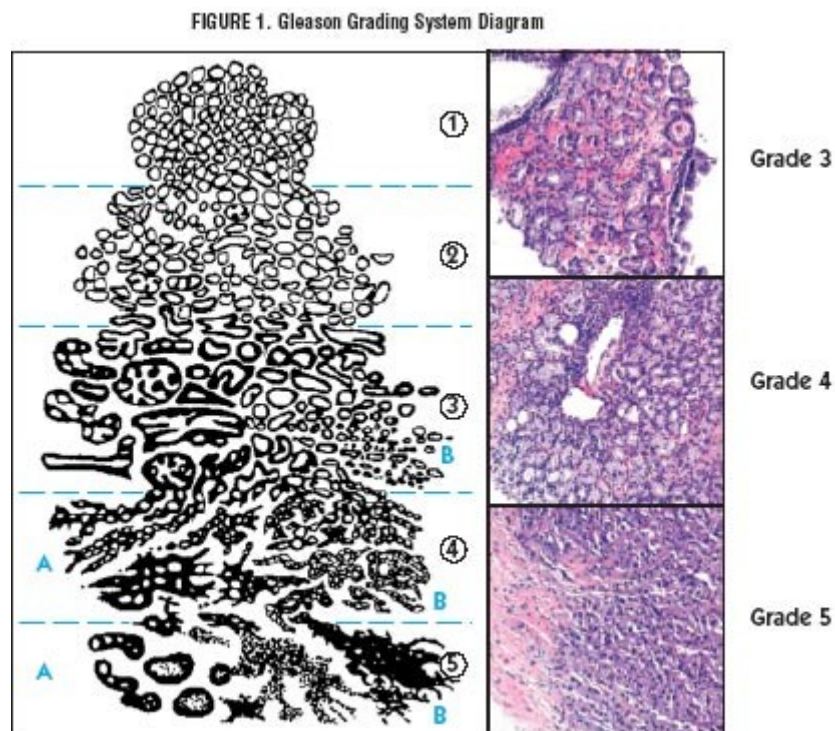


Abbildung 13: Gleason Score

(Prostate Cancer Research Institute, 2001)

Der Zusammenhang zwischen dem Index der Höhe von Gleason und der Grad der Differenzierung des Adenokarzinoms (G):

Gleason Summe: von 2 bis 4	Grad 1
Gleason Summe: von 5 bis 6	Grad 2
Gleason Summe: von 7 bis 10	Grad 3-4

(Cancer treatment, 2012)

Anhand des MRT – Befundes erfolgte die Einteilung des Prostatakarzinoms entsprechend der TNM-Klassifikation.

Hier war insbesondere die Frage nach einer Kapselüberschreitung bzw. eines Samenblasenbefalls zu klären.














T	N	M	- Klassifikation	UICC 2002*
T				Primärtumor
T_X				Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T₀				Primärtumor ist nicht vorhanden
T₁				Inzidentelles Prostatakarzinom
T_{1a}				Zufällig (z.B. im Rahmen einer Prostataoperation) findet der Pathologe Krebsanteile in bis zu 5% des Gewebes
T_{1b}				Zufällig (z.B. im Rahmen einer Prostataoperation) findet der Pathologe Krebsanteile in mehr als 5% des Gewebes
T_{1c}				Tumor wird durch Nabelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA-Werte)
T₂				Organbegrenzt Prostatakarzinom
T_{2a}				Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger
T_{2b}				Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
T_{2c}				Tumor befällt beide Lappen
				Hinweis: Wird Tumorgewebe durch Nabelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden, ist aber nicht tastbar oder über bildgebende Verfahren zu erkennen, so ist er als T _{1c} zu klassifizieren.
T_{3,4}				Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T_{3a}				Tumor hat die Kapsel durchbrochen (ein- oder beidseitig)
T_{3b}				Tumor befällt die Samenblase(n)
				Hinweis: Ist der Krebs bis in die Prostataspitze oder die –kapsel (aber nicht hindurch) gewachsen, wird er nicht als T ₃ , sondern als T ₂ klassifiziert.
T₄				Tumor befällt andere umliegenden Organe bzw. Gewebe als Samenblase(n); z.B. Blasenhal, äußerer Schließmuskel oder Enddarm
T	N	M		- Klassifikation UICC 2002*
	N	M		Metastasen (Tochtergeschwülste des Tumors)
		N		Metastasen in benachbarten Lymphknoten
	N_X			Benachbarte Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N₀			Keine benachbarten Lymphknotenmetastasen vorhanden
	N₁			Metastasen in benachbarten Lymphknoten nachweisbar
		M		Fernmeta stasen (Tochtergeschwülste, die weit entfernt vom Muttertumor liegen)
		M_X		Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
		M₀		Fernmetastasen sind nicht vorhanden
		M₁		Fernmeta stasen sind vorhanden
		M_{1a}		Metastase(n) in nicht-benachbarten Lymphknoten
		M_{1b}		Knochenmetastase(n)
		M_{1c}		Andere Lokalisation(en)
				Hinweis: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden.
				*nach Ch. Wittenkind, H-J Meyer und E Bootz in TNM Klassifikation maligner Tumoren (6. Auflage 2002)

Abbildung 14: TNM-Klassifikation

(Abbildung: TNM Klassifikation, 2002)

2.5 PSA – Wert

Beim Prostatakarzinom lässt sich durch eine laborchemische Bestimmung (erhöhte saure Serumphosphatase, PSA) bereits ein subklinisches Wachstum des Karzinoms feststellen. Die Progredienz der Erkrankung korreliert in der Regel mit den PSA-Spiegeln im Serum. Dieser empfindliche Parameter wird auch als das erste Anzeichen der Progression angesehen.

(Adamitz, et al., 2008)

Mit Hilfe des Tumorstadiums, des Gleason Scores und des PSA-Wertes lässt sich jedem Patient ein Risikoprofil zuordnen, bezogen auf die Metastasierung und Mortalität, das eine prognostische Aussage ermöglicht und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss.

(Ganswindt & Belka, 2008)

Risiko	Klinische Prognosefaktoren
Niedrig	$\leq T2a$ und $PSA < 10$ ng/ml und $GS < 7$
Intermediär	$\leq cT2c$ oder $PSA 10-20$ ng/ml oder $GS > 6$
Hoch	$\geq cT3$ oder $PSA > 20$ ng/ml oder $PSA 10-20$ ng/ml mit $GS \geq 7$

Abbildung 15: Ermittlung des Risikoprofils (vereinfacht) (Ganswindt & Belka, 2008)

2.6 Hormontherapie

Neben Strategien mit dem Ziel, die lokalen Kontrollraten durch eine Dosiserhöhung zu verbessern, stehen Ansätze, bei denen durch eine Kombination von Strahlentherapie mit einer Hormontherapie versucht wurde, das Therapieergebnis zu optimieren.

Eine neoadjuvante Hormontherapie vor Strahlenbehandlungsbeginn führt einerseits zur Reduktion des Volumens der Prostata und und andererseits besteht zumindest bei Intermediär- und Hochrisikopatienten ein additiver tumorizider Effekt mit verbesserten lokalen Kontrollraten.

(Ganswindt & Belka, 2008) (Krause & Herfarth, 2011)

Zur **Hormontherapie** stehen folgende Medikationen zur Verfügung:

- Antiandrogene

direkte Blockade der Androgenrezeptoren an der Tumorzelle

- Nicht steroidale Antiandrogene (zB Flutamid, Bicalutamid)

da diese nicht den Serumtestosteronspiegel senken, ist auch ein geringer negativer Einfluß auf die Potenz/Libido zu erwarten.

- Steroidale Antiandrogene (zB Cyproteronacetat)

Diese Antiandrogene haben zusätzlich eine zentrale, progesteronartige Wirkung auf die Hypophyse.

- GnRH Analoga (zB Leuprorelin, Goserelin, Buserelin)

Down-Regulation der Rezeptoren der Hypophyse durch Dauerstimulation, die nach einem initialen Anstieg des Testosterons (Flare-up-Phänomen, ca 3 bis 5 Tage) zu einem Absinken auf Kastrationsniveau bewirkt. (nach ca 21 bis 28 Tagen). Daher ist es notwendig, zusätzlich in den ersten Behandlungswochen ein Antiandrogen zu geben.

- Maximale Androgenblockade

Kombinierte Gabe von Antiandrogenen und GnRH Analogo.

(Stöver & Feyer, 2010)

2.7 Goldmarkerimplantation

2.7.1 Auszug aus einem Operationsbericht einer Goldmarkerimplantation

„In Steinschnittlage erfolgt vorerst eine digitale rektale Untersuchung: Prostata ist walnußgroß, der linke Seitenlappen ist deutlich verhärtet, jedoch abgrenzbar.

Anschließend werden ultraschallgezielt je 5 ml Novanest 1mg im rechten bzw. linken Samenblasenwinkel platziert.

Danach wird je ein Goldmarker im Bereich der linken bzw. rechten Prostatabasis, sowie je ein weiterer Goldmarker apikal links und rechts ultraschallgezielt abgeworfen.

Unter Durchleuchtungskontrolle findet sich eine korrekte Lage der Goldmarker. Keine Blutung aus dem Rektum.“

2.7.2 Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation

Da die Goldmarkerimplantation einer Prostatastanzbiopsie sehr ähnlich ist, ähneln sich dadurch auch die auftretenden Komplikationen bzw. Nebenwirkungen:

Geringgradige Komplikationen sind mit 50 % relativ häufig, schwerwiegende Komplikationen treten jedoch sehr selten auf. (Rodriguez & Terris., 1998)

Zu den schwerwiegenden Komplikationen nach einer Prostatastanzbiopsie und somit auch einer Goldmarkerimplantation gehören septische Komplikationen (ca 1 %), rektale Blutungen (ca 0,1 %) und Harnverhaltung (0,5 %). Starke rektale Blutungen müssen tamponiert werden.

Weniger schwerwiegende Komplikationen wie das Auftreten von Fieber ohne septische Zeichen, findet sich mit einer Häufigkeit von ca 3,5 %.

Zu den häufigen, jedoch im Regelfall nicht behandlungsbedürftigen Komplikationen zählt die Makrohämaturie, welche bis zu 7 Tagen andauern kann und bei fast 50 % der Patienten beobachtet wird. 30 % der Patienten weisen eine Hämatospermie auf, die bis zu einem Monat anhalten kann.

(Gottfried & Volkmer, 2003)

Nebenwirkungen durch das Lokalanästhetikum verursacht, wie Schwindel, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle können ebenso beobachtet werden.

(Manski, 2012) (Fey, 2011)

Bei der Implantation der Goldmarker können auch technische Komplikationen bei der Applikation der Goldmarker in die Prostata auftreten. Hierzu zählen vor allem die richtige Positionierung der Goldmarker und der korrekte Abstand zwischen den Goldmarkern. Weiters kommt es vereinzelt zu Problemen beim Abwerfen der Goldmarker, welche aufgrund von Verhärtungen der Prostata zurückzuführen sind.

2.8 Strahlentherapie - Radiogene Akutnebenwirkungen

Die Risikoorgane bei einer Radiotherapie der Prostata sind besonders die perianale Haut, der Urogenitaltrakt und der Enddarm.

Nebenwirkungen, welche in der Onkologie auftreten können, wurden erstmals im Jahre 1979 von der World Health Organisation (WHO) definiert und klassifiziert.

Die Systematik war jedoch zuerst auf akute chemotherapiebedingte Nebenwirkungen zugeschnitten. Im Gegensatz dazu unterschieden die amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) seit Mitte der 80er Jahre radiogene akute und chronische Nebenwirkungen. In beiden Einteilungen wurden einige organspezifische Kriterien unterschiedlich eingestuft oder sind nur in einer Klassifikation vorgekommen.

(Wannenmacher, et al., 2006)

Bei vorliegender Diplomarbeit wurden die akuten Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes und des Gastrointestinaltraktes, welche aufgrund der Strahlentherapie aufgetreten sind, anhand des RTOG-Scores eingeteilt. Eine ausführliche Beschreibung und Einteilung der Nebenwirkungen der Grade 1-4 erfolgte bereits in der Einleitung und kann dort nachgelesen werden.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Alter der Patienten

Das mittlere Alter der Patienten, welche ein an einem Prostatakarzinom erkrankt sind betrug 70,61 Jahre, wobei der jüngste Patient mit 51 Jahren und der älteste Patient mit 82 Jahren diagnostiziert wurde.

Anhand des dargestellten Diagrammes ist ersichtlich, dass der Höhepunkt der Erkrankung bei 71 Jahren liegt.

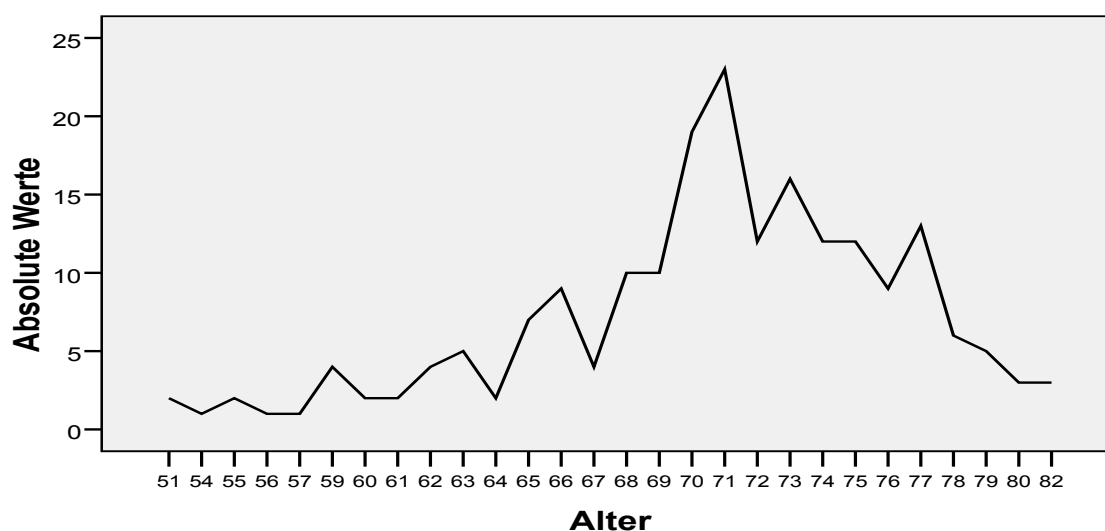


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Alters

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Risikofaktor Antikoagulation

Antikoagulation

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	143	71,9	71,9	71,9
ja	56	28,1	28,1	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 3: Risikofaktor Antikoagulation

3.2.2 Risikofaktor Diabetes

Diabetiker

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	177	88,9	88,9	88,9
ja	22	11,1	11,1	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 4: Risikofaktor Diabetes

3.2.3 Risikofaktor Hypertension

Hypertoniker

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	107	53,8	53,8	53,8
ja	92	46,2	46,2	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 5: Risikofaktor Hypertension

3.2.4 Risikofaktor Rauchen aktuell

Raucher

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	180	90,5	90,5	90,5
ja	19	9,5	9,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 6: Risikofaktor Rauchen aktuell

3.2.5 Familienanamnese positiv

positive Familienanamnese

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	186	93,5	93,5	93,5
ja	13	6,5	6,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

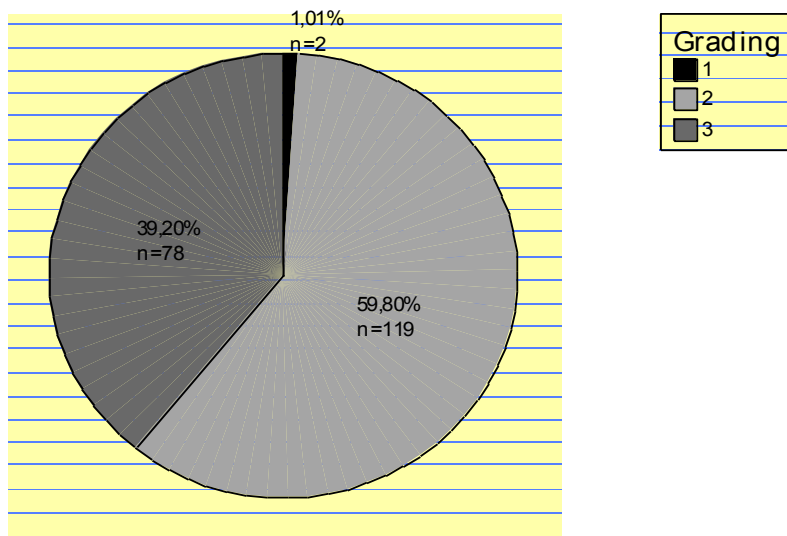
Tabelle 7: Risikofaktor: positive Familienanamnese

3.3 Grading

Grading

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	2	1,0	1,0	1,0
2	119	59,8	59,8	60,8
3	78	39,2	39,2	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 8: Grading Prostatakarzinom



3.4 Gleason-Score

Gleason-Score

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
≤ 6	121	60,8	60,8	60,8
7	33	16,6	16,6	77,4
≥ 8	45	22,6	22,6	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 9: Gleason-Score

3.5 TNM – Klassifikation

TNM_Klassifikation

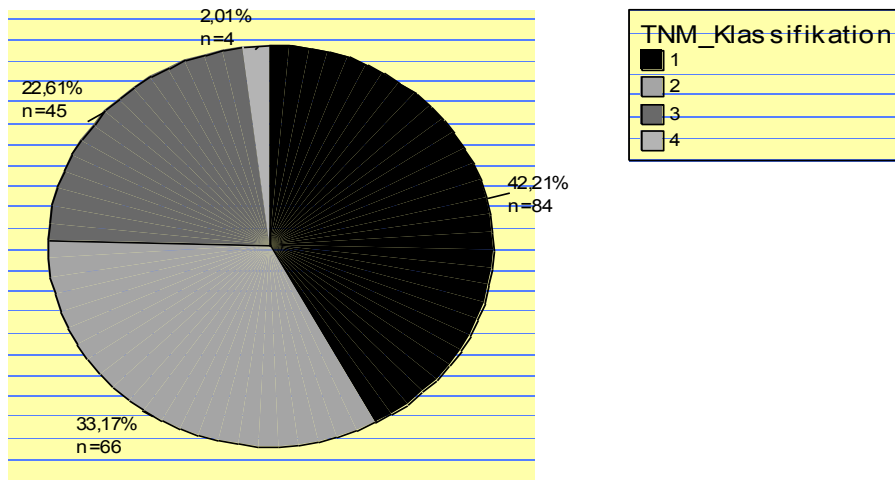
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	84	42,2	42,2	42,2
2	66	33,2	33,2	75,4
3	45	22,6	22,6	98,0
4	4	2,0	2,0	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 10: TNM-Klassifikation

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
TNM_Klassifikation	199	1	4	1,84	,841
Gültige Werte (Listenweise)	199				

Tabelle 11: TNM-Klassifikation



3.6 Infiltration

3.6.1 Infiltration der Samenblase

Samenblaseninfiltration

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	154	77,4	77,4	77,4
ja	45	22,6	22,6	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 12: Infiltration der Samenblase

3.6.2 Perineurale Infiltration

Perineurale Infiltration

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	179	89,9	89,9	89,9
ja	20	10,1	10,1	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 13: perineurale Infiltration

3.6.3 Infiltration der Lymphgefäße

Infiltration der Lymphgefäße

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	194	97,5	97,5	97,5
ja	5	2,5	2,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 14: Infiltration der Lymphgefäße

3.6.4 Infiltration des neurovaskulären Bündels

Infiltration des neurovaskuläres Bündels

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	182	91,5	91,5	91,5
ja	17	8,5	8,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 15: Infiltration des neurovaskulären Bündels

3.7 PSA – Wert

PSA Wert Erstdiagnose

N	Gültig	199
	Fehlend	0
Mittelwert		13,8854
Standardabweichung		16,74381
Spannweite		113,50
Minimum		2,00
Maximum		115,50

Tabelle 16: PSA Wert - Erstdiagnose

PSA Wert vor der Radiotherapie

N	Gültig	167
	Fehlend	32
Mittelwert		1,4886
Standardabweichung		2,93121
Spannweite		18,14
Minimum		,00
Maximum		18,14

Tabelle 17: PSA Wert vor der Radiotherapie

3.8 Hormontherapie neoadjuvant

Hormontherapie neoadjuvant

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	11	5,5	5,5	5,5
ja	188	94,5	94,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 18: neoadjuvante Hormontherapie

3.9 Gesamtdosis Prostata

Gesamtdosis Prostata in Gray

Gesamtdosis in Gy	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
70	36	18,1	18,1	18,1
72	50	25,1	25,1	43,2
74	44	22,1	22,1	65,3
76	21	10,6	10,6	75,9
78	48	24,1	24,1	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 19: Gesamtdosis Prostata

3.10 Dosis Blase

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
Blase_min	143	,09	30,08	3,4010	5,34132	28,530
Blase_max	143	68,55	105,80	77,9662	7,13480	50,905
Blase_mean	143	5,59	58,15	28,9090	12,28454	150,910
Gültige Werte (Listenweise)	143					

Tabelle 20: Strahlendosis Blase in Gray

3.11 Dosis Rektum

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
Rectum_min	143	,53	32,00	4,2122	4,11826	16,960
Rectum_max	143	68,49	103,10	77,1544	6,66317	44,398
Rectum_mean	143	16,67	60,40	39,0700	8,07309	65,175
Gültige Werte (Listenweise)	143					

Tabelle 21: Strahlendosis Rektum in Gray

3.12 Goldmarker – Komplikationen während der Implantation

Goldmarker Komplikationen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	157	78,9	78,9	78,9
ja (1)	30	15,1	15,1	94,0
ja (2)	12	6,0	6,0	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 22: Goldmarker - Komplikationen

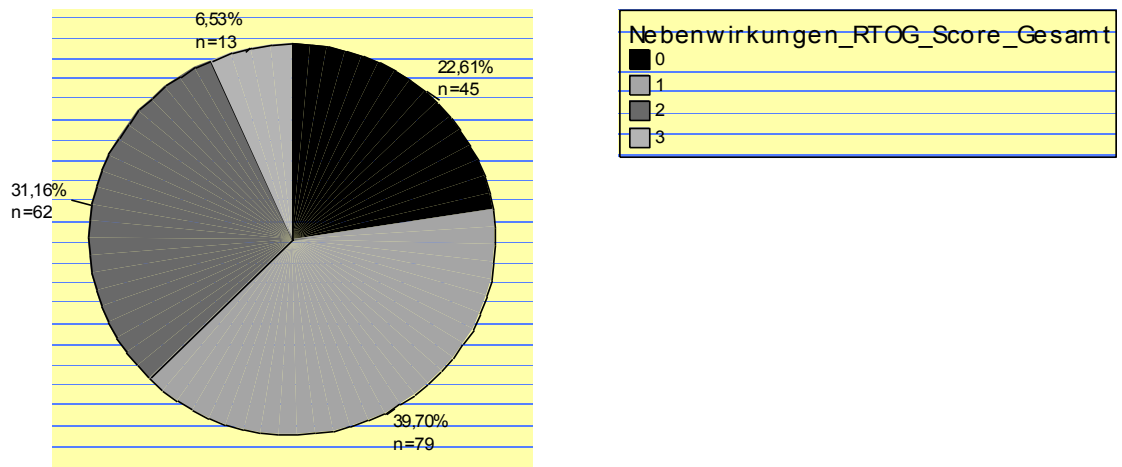
- (1) klinische Komplikation
- (2) technische Komplikation

3.13 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score

Akutnebenwirkungen RTOG Score Gesamt

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	45	22,6	22,6	22,6
1	79	39,7	39,7	62,3
2	62	31,2	31,2	93,5
3	13	6,5	6,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 23: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt

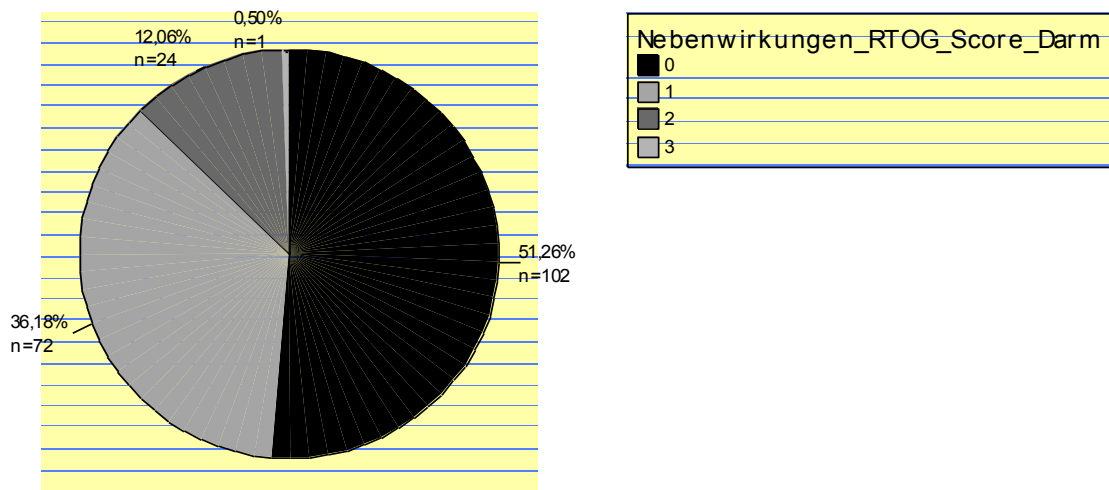


3.13.1 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm

Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	102	51,3	51,3	51,3
1	72	36,2	36,2	87,4
2	24	12,1	12,1	99,5
3	1	,5	,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 24: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm

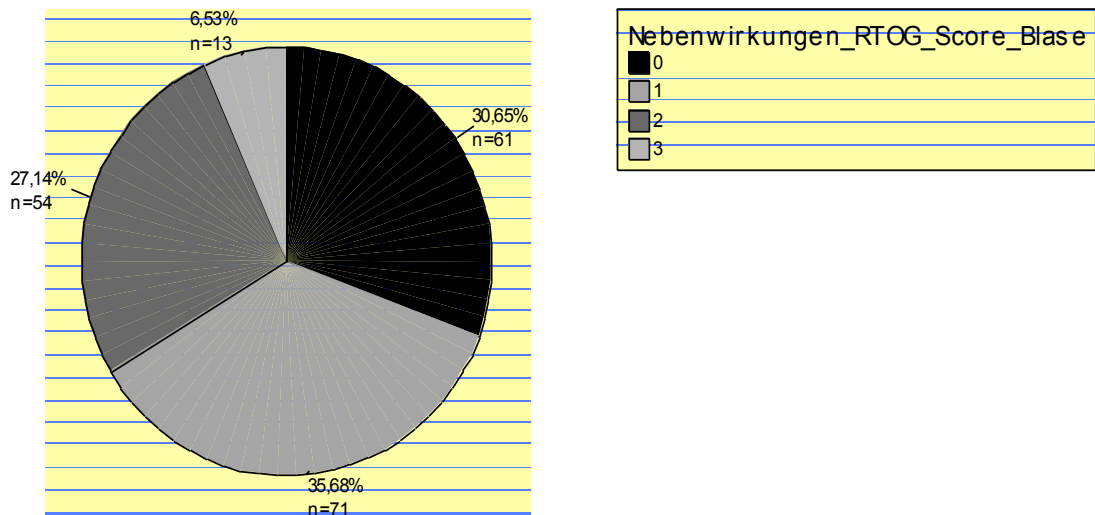


3.13.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase

Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	61	30,7	30,7	30,7
1	71	35,7	35,7	66,3
2	54	27,1	27,1	93,5
3	13	6,5	6,5	100,0
Gesamt	199	100,0	100,0	

Tabelle 25: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase



3.13.3 Dosis von 70 Gray bis 72 Gray

3.13.3.1 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score

Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	17	19,8	19,8	19,8
1	39	45,3	45,3	65,1
2	23	26,7	26,7	91,9
3	7	8,1	8,1	100,0
Gesamt	86	100,0	100,0	

Tabelle 26: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt - 70 Gy bis 72 Gy

3.13.3.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm

Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	42	48,8	48,8	48,8
1	33	38,4	38,4	87,2
2	10	11,6	11,6	98,8
3	1	1,2	1,2	100,0
Gesamt	86	100,0	100,0	

Tabelle 27: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm -70 Gy bis 72 Gy

3.13.3.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase

Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	27	31,4	31,4	31,4
1	33	38,4	38,4	69,8
2	19	22,1	22,1	91,9
3	7	8,1	8,1	100,0
Gesamt	86	100,0	100,0	

Tabelle 28: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase - 70 Gy bis 72 Gy

3.13.4 Dosis von 74 Gray bis 76 Gray

3.13.4.1 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score

Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	18	27,7	27,7	27,7
1	22	33,8	33,8	61,5
2	22	33,8	33,8	95,4
3	3	4,6	4,6	100,0
Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 29: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt - 74 Gy bis 76 Gy

3.13.4.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm

Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	31	47,7	47,7	47,7
1	25	38,5	38,5	86,2
2	9	13,8	13,8	100,0
Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 30: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm – 74 Gy bis 76 Gy

3.13.4.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase

Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	22	33,8	33,8	33,8
1	21	32,3	32,3	66,2
2	19	29,2	29,2	95,4
3	3	4,6	4,6	100,0
Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 31: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase - 74 Gy bis 76 Gy

3.13.5 Dosis über 76 Gray

3.13.5.1 Radiogene Akutnebenwirkungen RTOG Score

Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	10	20,8	20,8	20,8
1	18	37,5	37,5	58,3
2	17	35,4	35,4	93,8
3	3	6,3	6,3	100,0
Gesamt	48	100,0	100,0	

Tabelle 32: Akutnebenwirkungen RTOG Score gesamt über 76 Gy

3.13.5.2 Radiogene Akutnebenwirkungen Darm/Enddarm

Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	29	60,4	60,4	60,4
1	14	29,2	29,2	89,6
2	5	10,4	10,4	100,0
Gesamt	48	100,0	100,0	

Tabelle 33: Akutnebenwirkungen RTOG Score Darm über 76 Gy

3.13.5.3 Radiogene Akutnebenwirkungen Harnblase

Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase

RTOG Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	12	25,0	25,0	25,0
1	17	35,4	35,4	60,4
2	16	33,3	33,3	93,8
3	3	6,3	6,3	100,0
Gesamt	48	100,0	100,0	

Tabelle 34: Akutnebenwirkungen RTOG Score Blase über 76 Gy

3.14 Risikofaktoren für die Entwicklung von höhergradigen Akutnebenwirkungen und Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation

Des Weiteren wurde versucht, eine Verbindung zwischen den aufgetretenen höhergradigen Akut- Nebenwirkungen (diese wurden als Akutnebenwirkungen Grad ≥ 2 definiert) bzw. Implantationskomplkationen und Patienten- und Behandlungscharakteristika zu finden. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Nachfolgend sind Kreuztabellen angeführt, die keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten.

3.14.1 Akutnebenwirkungen

3.14.1.1 Orale Antikoagulation

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,085 ^a	1	,771		
Kontinuitätskorrektur ^b	,016	1	,898		
Likelihood-Quotient	,084	1	,771		
Exakter Test nach Fisher				,871	,447
Zusammenhang linear-mit-linear	,084	1	,772		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

Tabelle 35: Orale Antikoagulation

3.14.1.2 Rauchen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,174 ^a	1	,676		
Kontinuitätskorrektur ^b	,029	1	,866		
Likelihood-Quotient	,172	1	,678		
Exakter Test nach Fisher				,804	,427
Zusammenhang linear-mit-linear	,174	1	,677		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

Tabelle 36: Rauchen

3.14.1.3 Diabetes

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,109 ^a	1	,741		
Kontinuitätskorrektur ^b	,009	1	,923		
Likelihood-Quotient	,108	1	,742		
Exakter Test nach Fisher				,817	,455
Zusammenhang linear-mit-linear	,109	1	,742		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

Tabelle 37: Diabetes

3.14.1.4 Arterielle Hypertonie

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,241 ^a	1	,623		
Kontinuitätskorrektur ^b	,119	1	,731		
Likelihood-Quotient	,241	1	,623		
Exakter Test nach Fisher				,662	,366
Zusammenhang linear-mit-linear	,240	1	,624		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

Tabelle 38: Arterielle Hypertonie

3.14.1.5 Neoadjuvante Hormontherapie

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,538 ^a	1	,463		
Kontinuitätskorrektur ^b	,171	1	,679		
Likelihood-Quotient	,562	1	,453		
Exakter Test nach Fisher				,540	,348
Zusammenhang linear-mit-linear	,535	1	,464		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

Tabelle 39: Neoadjuvante Hormontherapie

3.15 Dosimetrische Faktoren

Weiters wurde auch untersucht, ob die durchschnittliche oder die maximale Harnblasendosis das Auftreten von höhergradigen Akut- Nebenwirkungen der Harnblase beeinflussen. Hier konnten allerdings keine statistisch signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden.

Außerdem wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen und maximalen Rektumdosis mit dem Auftreten von rektalen Nebenwirkungen gibt. Auch dafür ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen.

3.16 Komplikationen bei der Goldmarkerimplantation

3.16.1 Neoadjuvante Hormontherapie

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,907 ^a	2	,385
Likelihood-Quotient	2,360	2	,307
Zusammenhang linear-mit-linear	,000	1	,993
Anzahl der gültigen Fälle	199		

Tabelle 40: Neoadjuvante Hormontherapie

3.16.2 Orale Antikoagulation

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,224 ^a	2	,329
Likelihood-Quotient	2,373	2	,305
Zusammenhang linear-mit-linear	2,097	1	,148
Anzahl der gültigen Fälle	199		

Tabelle 41: Orale Antikoagulation

3.16.3 Rauchen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,764 ^a	2	,414
Likelihood-Quotient	2,857	2	,240
Zusammenhang linear-mit-linear	,243	1	,622
Anzahl der gültigen Fälle	199		

Tabelle 42: Rauchen

3.16.4 Diabetes Mellitus

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,853 ^a	2	,653
Likelihood-Quotient	,942	2	,624
Zusammenhang linear-mit-linear	,620	1	,431
Anzahl der gültigen Fälle	199		

Tabelle 43: Diabetes mellitus

3.16.5 Arterieller Hypertonus

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,032 ^a	2	,133
Likelihood-Quotient	4,173	2	,124
Zusammenhang linear-mit-linear	4,008	1	,045
Anzahl der gültigen Fälle	199		

Tabelle 44: Arterieller Hypertonus

4 Diskussion

Bei der Auswertung der Daten hat sich gezeigt, dass lediglich bei 15,1 % von 199 Patienten, bei welchen eine Goldmarkerimplantation in die Prostata durchgeführt wurde klinische Komplikationen aufgetreten sind. Diese Komplikationen waren vor allem durch eine geringe Blutauflagerung am Fingerling bei der Nachtastung gekennzeichnet, welche jedoch rasch durch die Einlage eines Spongostanschwämmchens gestillt werden konnte. Bei einem Patienten musste die Goldmarkerimplantation abgebrochen werden. Der Patient entwickelte trotz Anästhesie starke Schmerzen beim Vorschieben der Nadel. Am darauffolgenden Tag wurde die Implantation komplikationslos unter Sedoanalgesie vorgenommen.

Bei 6 % der Patienten trat eine technische Komplikation bei der Implantation der Goldmarker auf. Hier war vor allem der Abstand zwischen den Goldmarkern nicht optimal bzw. der Abwurf der Goldmarker war erschwert und sie konnten so nicht in die richtige Position gebracht werden.

Bei 36,2 % der Patienten traten radiogene Akutnebenwirkungen Grad 1 nach dem RTOG Score im Bereich des Enddarms/Darms auf. Diese waren vor allem durch eine erhöhte Stuhlfrequenz, veränderte Stuhlkonsistenz, Blähungen, sowie leichte Diarrhoe gekennzeichnet. 12,1 % der Patienten entwickelten Grad 2 Akutnebenwirkungen. Bei diesen Patienten war der Stuhlgang aufgrund von Brennen erschwert und weiters kam es zu Schleimabgängen. Bei einem Patienten traten RTOG Grad 3 Nebenwirkungen auf. Dieser Patient berichtete über Blut- und Schleimabgänge im Stuhl, sowie erhöhte Stuhlfrequenz. Jedoch zeigten sich bei mehr als der Hälfte der Patienten keine Akutnebenwirkungen im Bereich des Darms/Enddarms.

Bei den radiogenen Akutnebenwirkungen im Bereich der Blase sei zu erwähnen, dass bei 35,7 % der Patienten Grad 1 Nebenwirkungen aufgetreten sind. Bei diesen handelte es sich vor allem um einen gering verstärkten Harndrang mit vermehrtem Harnlassen. Die Patienten klagten auch über eine geringgradige Dysurie.

Bei 27,1 % der Patienten waren Nebenwirkungen RTOG Grad 2 zu verzeichnen. Diese bestanden vor allem aus einem mässig verstärktem Harndrang und erhöhter Harnfrequenz. Es kam auch zu einer gehäuften Nykturie. 6,5 % der Patienten wiesen Nebenwirkungen RTOG Score 3 auf. Bei diesen Patienten zeigte sich ein verstärkter Harndrang mit einer gehäuften Nykturie (>1x/h). Weiters kam es zu einer ausgeprägten Dysurie. Bei 3 der 13 Patienten war auch die Anlage eines Katheters notwendig. Bei 30,7 % der Patienten traten keine akuten Nebenwirkungen des Urogenitaltrakts auf.

Von den 199 Patienten wurden 86 Patienten mit einer Gesamtdosis der Prostata von 70 bis 72 Gray, 65 Patienten mit einer Gesamtdosis von 74 bis 76 Gray und 48 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von über 76 Gray bestrahlt.

Es wurde untersucht, ob bei erhöhter Strahlendosis vermehrt Nebenwirkungen im Bereich des Darms/Enddarms bzw. der Blase auftraten.

Bei Dosen von 70 bis 72 Gray traten bei 48,8 % der Patienten keine Nebenwirkungen im Bereich des Darms/Enddarms auf. Bei Dosen von 74 bis 76 Gray bzw. über 76 Gray sind bei 47,7 % bzw. bei 60,4 % der Patienten keine radiogenen Akutnebenwirkungen aufgetreten. Es lassen sich auch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den 3 Gruppen der Bestrahlungsdosen feststellen. Auch bezüglich des Schweregrades der Akutnebenwirkungen zeigte sich kein erhöhtes Risiko für höhergradige Akutnebenwirkungen durch Anwendung höherer Strahlendosen. Die Anzahl der Patienten und Häufigkeit an Nebenwirkungen können in oben angeführter Tabelle nachgelesen werden.

Im Bereich der Harnblase traten bei Dosen von 70 bis 72 Gray bei 31 % der Patienten keine radiogenen Akutnebenwirkungen der Harnblase auf. Bei Dosen von 74 bis 76 Gray bzw. über 76 Gray sind bei 33,8 % bzw. bei 25 % der Patienten keine Nebenwirkungen aufgetreten. Auch bezüglich des Schweregrades der Akutnebenwirkungen zeigte sich kein erhöhtes Risiko für höhergradige Akutnebenwirkungen durch Anwendung höherer Strahlendosen. Die detaillierte Aufschlüsselung der Daten können ebenfalls unter der Rubrik Ergebnisse/Daten nachgelesen werden.

Ab April 2011 wird an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Graz bei Patienten mit einem Prostatakarzinom eine Dosisescalation bis 78 Gray durchgeführt. Seither werden

Patienten, bei welchen eine Goldmarker- basierte IGRT durchgeführt wird, mit der Bestrahlungstechnik „VMAT“ bestrahlt. Diese erlaubt eine verbesserte Anpassung an das PTV. Dadurch ließ sich eine Erhöhung von Nebenwirkungen durch die Verwendung von höheren Strahlendosen vermeiden.

Zuvor wurden die Patienten mit einer 3 Feldertechnik bestrahlt. 1. Feld bei (0 Grad) und zwei seitliche Felder (90 Grad bzw. 270 Grad).

Es wurde auch versucht, eine Verbindung zwischen den aufgetretenen höhergradigen Akutnebenwirkungen (diese wurden als Akutnebenwirkungen Grad ≥ 2 definiert) bzw. Implantationskomplikationen und Patienten- und Behandlungscharakteristika zu finden. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Weiters wurde auch untersucht, ob die durchschnittliche oder die maximale Harnblasendosis das Auftreten von höhergradigen Akutnebenwirkungen der Harnblase beeinflussen. Hier konnten allerdings keine statistisch signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden.

Außerdem wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen und maximalen Rektumdosis mit dem Auftreten von rektalen Nebenwirkungen gibt. Auch dafür ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen.

Die Entwicklung der Radiotherapie ermöglichte in den letzten Jahren eine Dosisescalation bei der primären Radiotherapie des Prostatakarzinoms und damit auch eine Verbesserung des biochemischen rezidivfreien Überlebens. Es konnte im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ein 5 Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben von bis zu 98 % erreicht werden. Eine weitere Steigerung von Effektivität und Sicherheit wird von der Hypofraktionierung erwartet, wie Daten von Kupelian et al. nahelegen, die nach 5 Jahren bei nur 4,5 % der Patienten Nebenwirkungen des Rektums gleich, höher Grad 2 beobachteten.

(Krause & Herfarth, 2011)

Die bildgeführte Strahlentherapie kann herkömmliche Radiotherapieverfahren durch eine Erhöhung der Präzision sicherer machen. Außerdem werden durch die Implantation von

Goldmarkern und des Weiteren auch durch die Anwendung von Spezialbestrahlungstechniken knappe Sicherheitssäume zu strahlenempfindlichen Organen möglich.

Eine ausgeprägte Patientenselektion unter Berücksichtigung von Behandlungsziel und Plancharakteristik ist sehr bedeutsam.

Die IGRT sollte verwendet werden bei:

- steilen Dosisgradienten zu eng benachbarten Risikostrukturen
- hochkonformalen Dosisverteilungen im Gastrointestinalbereich zur Detektion von Füllungsvariationen
- Dosisescalationen mittels Hochpräzisionstechniken zur Senkung der Gefahr des „geographic miss“
- Immobilisationsschwierigkeiten

(Sterzing, et al., 2011)

Das Ziel des Einsatzes von Goldmarkern ist eine Erhöhung der Strahlendosis im PTV und dadurch eine Verbesserung der Heilungsrate. Aus den USA sind Resultate veröffentlicht worden, die zeigen dass mit steigender Strahlendosis immer mehr Patienten vom Prostatakrebs geheilt werden können. Patienten die mit 70 Gray Strahlendosis behandelt wurden, hatten nach fünf Jahren zu 54 % einen Rückfall. Bei einer Strahlendosis von 80 Gray waren es nur 20 %. (Omlin, 2004)

Der Einsatz von Goldmarkern ermöglicht eine Verbesserung der therapeutischen Ratio bei Erhöhung der Strahlendosis und gleichzeitiger deutlicher Minderung des Risikos von chronischen Nebenwirkungen nach der Strahlentherapie.

5 Literaturverzeichnis

Abbildung: CT-slices through a structure, 2012.

http://www.jimoid.com/Physics/Medical%20Imaging/medical_imaging.htm. [Online]

Available at: http://www.jimoid.com/Physics/Medical%20Imaging/medical_imaging.htm
[Zugriff am 29 07 2012].

Abbildung: TNM Klassifikation, 2002. <http://www.prostatakrebs-selbsthilfe.net/html/tnm.html>. [Online]

Available at: <http://www.prostatakrebs-selbsthilfe.net/html/tnm.html>
[Zugriff am 04 09 2012].

Abraham, A.-M. et al., 2008. Update of dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostata cancer. *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Physics*, pp. 72:980-988.

Adamitz, I. et al., 2008. Prostatakarzinom. *Onkologe*, pp. 14: 1087-1102.

Aebersold, D. et al., 2004. Fortschritte in der Strahlentherapie des Prostata-Karzinoms. *Ärzt magazin Inselspital Frühjahr*, pp. 17-21.

Böcker, W., Denk, H. & Heitz, P., 2004. *Pathologie*. München: Urban & Fischer.

Boda-Heggemann, J. et al., 2012. Bildgeführte Strahlentherapie. *Radiologe*, pp. 52:213-221.

Cancer treatment, 2012.

http://www.jimoid.com/Physics/Medical%20Imaging/medical_imaging.htm. [Online]

Available at: http://www.jimoid.com/Physics/Medical%20Imaging/medical_imaging.htm
[Zugriff am 07 09 2012].

Dearnaley, D. et al., 2007. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostata cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, pp. 8: 475-487.

Dehnad, H. et al., 2003. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 67, pp. 295-302.

Deutsche Krebsgesellschaft, 2011.

http://www.krebsgesellschaft.de/db_prostatakrebs_ursache_und_risikofaktoren,4281.html. [Online]

Available at:

http://www.krebsgesellschaft.de/db_prostatakrebs_ursache_und_risikofaktoren,4281.html
[Zugriff am 14 09 2012].

Feichter, G. & Dalquen, P., 2000. *Zytopathologie*. Basel: Springer Verlag.

Fey, J., 2011. <http://www.strahlentherapie-bremen.com/pages/aktiv/goldmarker/Goldmarkerimplantation%20Prostata%20Urologe%20HB%2006-2011.pdf>. [Online]

Available at: <http://www.strahlentherapie-bremen.com/pages/aktiv/goldmarker/Goldmarkerimplantation%20Prostata%20Urologe%20HB%2006-2011.pdf>
[Zugriff am 07 09 2012].

Ganswindt, U., Bamberg, M. & Belka, C., 2007. Neue technologische Aspekte bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms: Bildgeführte und intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken. *Onkologe*, pp. 13:710-717.

Ganswindt, U. & Belka, C., 2008. Strahlentherapie beim Prostatakarzinom. *Urologe*, pp. 47: 1245-1255.

Gottfried, H. & Volkmer, B., 2003. Komplikationen der transrektalen Prostatabiopsie. *Der Urologe*, pp. 42: 1022-1028.

Kitamura, K. et al., 2002. Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor tracking radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 62, pp. 275-281.

Krause, S. & Herfarth, K., 2011. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe*, pp. 955-961.

Kupelian, P. et al., 2005. Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, Vol 62, pp. 1291-1296.

Litzenberg, D. et al., 2006. Influence of intrafraction motion on margins for prostata radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology*, 65, pp. 548-553.

Lohr, F., Boda-Heggemann, J., Wenz, F. & Wiegel, T., 2007. Bildgesteuerte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Aktuell Urologie*, pp. 38: 386-391.

Lohr, F. et al., 2004. Optimierter Einsatz der Strahlentherapie durch IMRT und Präzisionslokalisationsverfahren bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urologe*, pp. 43: 43-51.

Manski, D., 2012. <http://www.urologielehrbuch.de/prostatabiopsie.html#Rodriguez1998>.
[Online]
Available at: <http://www.urologielehrbuch.de/prostatabiopsie.html#Rodriguez1998>
[Zugriff am 23 08 2012].

Medical Physics Solution, 2011. *Medical Physics Solution - Solutions for radiation therapy*. [Online]
Available at: http://www.mp-sol.com/infos_a4.php
[Zugriff am 16 08 2012].

Medical Physics Solution, 2011. *Medical Physics Solution - Solutions for radiation therapy*. [Online]
Available at: http://www.mp-sol.com/infos_a2.php
[Zugriff am 16 8 2012].

Moseley, D. et al., 2007. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 67, pp. 942-953.

Nederveen, A. et al., 2003. Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiotherapy and Oncology*; 68, pp. 81-88.

Omlin, A., 2004. Goldmarker in der Prostata - Wirksamere und schonendere Behandlung bei Prostatakrebs. *Unipress 123*.

Peeters, S. et al., 2006. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*, pp. 24:1990-1992.

Pouliot, J. et al., 2003. (non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, pp. 862-866.

Prostate Cancer Research Institute, 2001. <http://www.prostate-cancer.org/pcricms/node/165>. [Online]
Available at: <http://www.prostate-cancer.org/pcricms/node/165>
[Zugriff am 06 09 2012].

Rodriguez, L. & Terris., M., 1998. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostata needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *Journal of Urology*, pp. 160: 2115-2120.

Shimizu, S. et al., 2000. use on an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48, pp. 1591-1597.

Sterzing, F., Engenhardt-Cabillic, R., Flentje, M. & Debus, J., 2011. Optionen der bildgestützten Bestrahlung - Eine neue Dimension in der Radioonkologie. *Deutsches Ärzteblatt Jg. 108*.

Stöver, I. & Feyer, P., 2010. *Praxismanual Strahlentherapie*. s.l.:Springer Verlag.
Thomas, H., Michael, B. & Dörr, W., 2006, 4. Auflage. *Klinische Strahlenbiologie*. s.l.:Urban & Fischer.

Wannenmacher, Debus & Wenz, 2006. *Strahlentherapie*. s.l.:Springer Berlin Heidelberg.

Wenz, F., Belka, C., Reiser, M. & Schönberg, S., 2012. Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie - Bildgestützte Strahlentherapie. *Radiologie*, pp. 52: 207-2012.

Wertz, H. et al., 2007. Einfluss von bildgestützter translatorischer Isozentrumskorrektur auf die Dosisverteilung bei 3D Konformationsbestrahlung der Prostata. *Strahlentherapie und Onkologie*, pp. 183: 203-210.

Zietman, A. et al., 2005. Comparison of Conventional-Dose vs High Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *JAMA, American Medical Association*, pp. 294: 1233-1239.

Anhang – Projektplan



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM
gültig bis 15.05.2013

EK-Nummer: 24-379 ex 11/12
Studientitel: Goldmarker - basierte bildführende Radiotherapie der Prostata: Analyse von Komplikationen und radiogenen Akutnebenwirkungen - Unversitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz von Juni 2009 bis März 2012 - eine (explorative) retrospektive Pilotstudie an ca. 200 Patienten
Prüfer: Doz.Dr. Tanja Langsenlehner
Univ.Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie
Sponsor: *) Med. Uni Graz
Ansprechpartner: Markus Filzwieser, 8020 Graz, Karl-Morre-Strasse 75/2

CRO: -

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 15.05.2012 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 08.05.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 15.05.2012

✓ Antragsformular	04.05.2012
✓ Originalprotokoll 1.0	23.04.2012

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:


- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 15. Mai 2012



Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Vorsitzender



Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

EK-Nummer: 24-379 ex 11/12

Votum

Seite 2 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 39000 Konto-Nr. 49510.