

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Implantation von Goldmarkern und Hydrogel-Spacer vor perkutaner Radiotherapie  
beim Prostata-Karzinom – Anwendbarkeit und Risiken

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Katharina Lara Möller  
aus  
Freiburg im Breisgau

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

13. April 2023

## WIDMUNG

Für die Königin Mutter und beste Mama der Welt.

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
WIDMUNG .....	3
1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	7
2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	8
3. TABELLARISCHER ANHANG.....	9
4. EINLEITUNG .....	10
4.1 Epidemiologie .....	10
4.2 Diagnostik.....	10
4.3 Auseinandersetzung mit den Nebenwirkungen in der Therapie des PCa .. .....	12
4.4 Clavien-Dindo Score .....	14
4.5 Strahlentherapie .....	18
4.6 Verschiedene Techniken der Strahlentherapie .....	20
4.7 Vorbereitung der perkutanen Strahlentherapie .....	21
4.8 Androgendeprivationstherapie/ hormonablative Therapie .....	21
4.9 Klassische Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	23
4.10 Theoretische Hintergründe zum Space OAR <sup>®</sup> Hydrogel .....	25
4.11 Konkurrenz belebt das Geschäft – Alternativen zum Space OAR <sup>®</sup> ....	26
4.12 Alternativen zur Positionsbestimmung – Exkurs in die Literatur .....	27

4.13	Theoretische Hintergründe zu den radiologischen Positionsmarkern	29
4.14	Verschiedene Werkstoffe	30
4.15	Problemstellung	31
4.16	Hypothese und Zielsetzung	31
<b>5.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>32</b>
5.1	Aufbau der Studie	32
5.2	Ablauf	33
5.3	Genutzte Statistik	37
5.4	Datenerfassung	39
5.5	Probleme bei der Erfassung	40
<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>41</b>
6.1	Strahlentherapie der Kollektive	41
6.2	Implantation von Space OAR® und Goldmarkern	41
6.3	Implantation – Beginn der Strahlentherapie	43
6.4	Übersicht zur Verteilung der Patienten	44
6.5	Kombination mit ADT in der PG	49
6.6	Vergleich der Bestrahlungstechniken – Einfluss auf die Komplikationsrate	53
6.7	PG 1 zu KG 2 Betrachtung unabhängig von IMRT/ MFT	56
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>59</b>
7.1	Interpretation und Vergleich unserer Ergebnisse	59
7.2	Space OAR® und Goldmarker – Protektion des Rektums oder Tropfen auf den heißen Stein?	62
7.3	Entwicklungen bei der Protektion der vorderen Rektumwand	63

7.4	Erweiterung der Untersuchung auf die Sexualfunktion .....	67
7.5	Limitationen .....	67
7.6	Perspektiven .....	68
<b>8.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>71</b>
8.1	Material und Methoden .....	71
8.2	Diskussion .....	71
8.3	Schlussfolgerung .....	71
<b>9.</b>	<b>EIGENE PUBLIKATION .....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>85</b>

## 1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3DCRT	<i>Dreidimensionale konformale Radiotherapie</i>
ABe	<i>Arztbrief</i>
CBCT	<i>cone-beam computed tomography</i>
CDS	<i>Clavien-Dindo Score</i>
CEUS	<i>Contrast-enhanced-ultrasound</i>
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for adverse Events</i>
C-TRUS	<i>Computergestützter TRUS</i>
CTV	<i>Clinical Tumor Volume</i>
DGU	<i>Deutsche Gesellschaft für Urologie</i>
DRU	<i>digital-rektale Untersuchung</i>
EPIC	<i>Expanded Prostate Cancer Index Composite</i>
FV	<i>Feldverkleinerung</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing-Hormon</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HAT	<i>Hormonablative Therapie</i>
HDR	<i>high dose rate</i>
HIFU	<i>high intensity focused ultrasound</i>
IGRT	<i>Image-Guided Radiotherapy</i>
IMRT	<i>Intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>
kV	<i>KiloVolt / Hochspannung</i>
LDR	<i>low dose rate</i>
LH	<i>Luteinisierendes-Hormon</i>
LtFU	<i>Lost to Follow-Up</i>
MA	<i>Massachusetts</i>
MCD	<i>minimal clinically significant difference</i>
MFT	<i>Mehrfeldtechnik</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MV	<i>Milivolt</i>
NaCl	<i>Natrium-Chlorid</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OAR	<i>Organ at Risk</i>
PCa	<i>Prostatakarzinom</i>
PCT	<i>Planungs-Computertomographie</i>
PEG	<i>Polyethylene-Glycol</i>
PG	<i>Patientengruppe</i>
PSA	<i>Prostata-spezifisches Antigen</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RH	<i>Releasing-Hormon</i>
RKI	<i>Robert-Koch-Institut</i>
RT	<i>Radiotherapie</i>
RTOG	<i>Modified Radiation Therapy Oncology Group Criteria</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
TRUS	<i>Transrektaler Ultraschall</i>
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZVDs	<i>Zielvolumendosis</i>

---

## 2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: BESTRAHLUNGSPLAN DER ICRU[71] .....	19
ABBILDUNG 2: HYPOPHYSEN-HYPOTHALAMUS-ACHSE[87] .....	23
ABBILDUNG 3: A. VOR IMPLANTATION; B. NACH IMPLANTATION/ VOR IMRT (CT); C. NACH IMRT (T2-GEWICHTETES MRT); D. 6 MONATE NACH DER IMPLANTATION[95].....	26
ABBILDUNG 4: SPACE OAR® HYDROGEL (EINMALSPRITZE).....	34
ABBILDUNG 5: TRANSREKTALER ULTRASCHALL - BK MEDICAL PRO FOCUS ULTRAVIEW 800 SHARED SERVICE ULTRASOUND.....	35
ABBILDUNG 6: MULTI-PURPOSE WORKSTATION™ STEPPER DER FIRMA CIVCO .....	35
ABBILDUNG 7: DIE DREI KANÜLEN MIT DEN ENTHALTENEN GOLDMARKERN, STERIL AUF DEM OPERATIONSTISCH.....	36
ABBILDUNG 8: PERINEALE IMPLANTATION GM.....	37
ABBILDUNG 9: MÖGLICHE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE KOMPLIKATIONEN NACH BESTRAHLUNG .....	38
ABBILDUNG 10: KREISDIAGRAMM ZUR LAGE DES SPACE OAR® .....	43
ABBILDUNG 11: PROKTITIS – CTC NACH 3 MONATEN .....	44
ABBILDUNG 12: KOMPLIKATIONEN BEIM STUHLGANG - CTC NACH 3 MONATEN.....	45
ABBILDUNG 13: ANALES BRENNEN - CTC NACH 3 MONATEN .....	46
ABBILDUNG 14: KOMPLIKATIONEN BEIM STUHLGANG – LSS NACH 6 MONATEN.....	47
ABBILDUNG 15: PROKTITIS - LSS NACH 12 MONATEN .....	48
ABBILDUNG 16: STUHLKOMPLIKATIONEN - LSS NACH 12 MONATEN .....	49



### 3. TABELLARISCHER ANHANG

TABELLE 1: CLAVIEN-DINDO SCORE[20] .....	15
TABELLE 2: ÜBERSICHT ZU DEN PATIENTENDATEN .....	41
TABELLE 3: LAGE DES SPACE OAR® IM RETROPROSTATISCHEN BINDEGEWEBE .....	42
TABELLE 4: AUSWERTUNG PROKTITIS: PG IA – PG IIC IMRT NACH 3 MONATEN .....	50
TABELLE 5: AUSWERTUNG PG IA – PG IIC IMRT NACH 3 MONATEN.....	50
TABELLE 6: AUSWERTUNG PG IB – PG IID MFT NACH 3 MONATEN .....	51
TABELLE 7: AUSWERTUNG PG IB – PG IID MFT NACH 6 MONATEN .....	52
TABELLE 8: AUSWERTUNG PG IA – PG IIC IMRT NACH 12 MONATEN.....	52
TABELLE 9: PROKTITIS PG A+C ZU KG A 3 MONATE.....	53
TABELLE 10: PROKTITIS PG A+C ZU KG A 12 MONATE.....	53
TABELLE 11: STUHLKOMPLIKATIONEN PG A+C ZU KG A 3 MONATE .....	54
TABELLE 12: STUHLKOMPLIKATIONEN PG A+C ZU KG A 6 MONATE .....	54
TABELLE 13: STUHLKOMPLIKATIONEN PG A+C ZU KG A 12 MONATE .....	55
TABELLE 14: STUHLKOMPLIKATIONEN PG B+D ZU KG B 3 MONATE .....	55
TABELLE 15: STUHLKOMPLIKATIONEN PG B+D ZU KG B 6 MONATE .....	56
TABELLE 16: PROKTITIS PG 1 ZU KG 2 - 3 MONATE.....	56
TABELLE 17: PROKTITIS PG 1 ZU KG 2- 12 MONATE.....	57
TABELLE 18: STUHLKOMPLIKATIONEN PG 1 ZU KG 2 – 3 MONATE.....	57
TABELLE 19: STUHLKOMPLIKATIONEN PG 1 ZU KG 2 – 6 MONATE.....	57
TABELLE 20: STUHLKOMPLIKATIONEN PG 1 ZU KG 2 – 12 MONATE.....	58

## 4. EINLEITUNG

### 4.1 Epidemiologie

Mit ca. 23% aller diagnostizierten Krebserkrankungen ist das Prostatakarzinom (PCa) in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes[1]. In Deutschland erkranken jedes Jahr ungefähr 60.000 Männer neu an einem PCa[2]. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt für Deutschland eine 5-Jahresprävalenz von 258.000 Männern an[1]. Internationale Studien für die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) weisen für afroamerikanische Männer eine Prävalenz von 70/100.000 Männer im Alter von 60 – 70 Jahren auf[3].

Unter den zum Tode führenden Krebserkrankungen des Mannes wird das PCa mit 11,3% nach dem Bronchialkarzinom in Deutschland auf Platz zwei geführt[3], [4].

### 4.2 Diagnostik

Zur Diagnostik eines PCa stehen heute zwei wichtige Methoden bei der urologischen Untersuchung im Vordergrund: Die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die PSA-Bestimmung[5], [6], [7]. Im Verlauf der Diagnostik kann zudem eine Prostatabiopsie, beispielsweise unter Nutzung der transrektalen Sonografie (TRUS) notwendig werden[5].

Die gesetzliche Früherkennung in Deutschland beinhaltet aktuell die Abfrage spezifischer Beschwerden, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane, sowie die DRU der Prostata und den Tastbefund der Lymphknoten[1], [3]. Bildgebende Verfahren in der Früherkennung schließen die aktuellen S3-Leitlinien (2019) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) derzeit noch ausdrücklich aus[3].

#### 4.2.1 Digital-rektale Untersuchung

Die DRU wird seit 1971 von den Krankenkassen getragen und Männern ab dem 50. beziehungsweise dem 45. Lebensjahr (bei familiärer Disposition) zur Früherkennung eines PCa empfohlen[8]. Wahrgenommen wird dieses Angebot von ungefähr 15% der Männer in Deutschland[5].

Die DRU wird in den meisten Fällen durch einen niedergelassenen Urologen durchgeführt, der es mit einem präselektionierten Patientenkollektiv zu tun hat, wenn beispielsweise obstruktive Miktionsbeschwerden bestehen oder ein unklarer Tastbefund erhoben wurde.[5], [8]

In der Regel verursacht das lokal begrenzte PCa keine Beschwerden, wodurch die Früherkennung erschwert ist[8]. Treten bei Patienten Symptome auf, beispielsweise

Knochenschmerzen, Impotenz oder Hämatospermie, so besteht der Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes oder bereits metastasiertes PCa.

Bis 1979 bot die DRU die einzige Möglichkeit der Früherkennung eines PCa und die Ergebnisse der DRU waren stark von der Expertise und Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängig[5].

Etwa 23 – 45% der PCa werden durch die DRU nicht detektiert, ein negativer Tastbefund schließt ein PCa somit nicht aus[5]. Besteht in der DRU allerdings ein suspekter Tastbefund, ist dies eine absolute Indikation zur Prostatabiopsie[6].

Heute wird eine DRU nicht mehr als alleinige Früherkennungsmethode verwendet, sondern durch eine PSA-Wert Bestimmung ergänzt und gegebenenfalls durch einen TRUS und eine Prostatabiopsie erweitert[5], [8].

#### 4.2.2 TRUS

1968 wird die klinische Anwendung des transrektalen Ultraschall (TRUS) erstmals in der Literatur erwähnt[9], [10]. Generell kann eine Ultraschalluntersuchung der Prostata heute transabdominal, perineal, transurethral oder transrektal durchgeführt werden. Letztere hat sich über die Jahre zum sonographischen Standardverfahren entwickelt und ist das in der Urologie am häufigsten angewendete Verfahren zur Beurteilung der Prostata[11], [9].

Gearbeitet wird zumeist mit sagittal und anterograd abstrahlenden Schallsonden, bei denen manuell oder elektronisch zwischen der Sagittal- und der Transversalebene umgeschaltet werden kann[12]. Zur Vorbereitung wird der Patient abgeführt, da so eine bessere Darstellbarkeit gewährleistet werden kann[12]. Durchgeführt wird die Untersuchung meist in Seitenlage, da dies für den Patienten angenehmer ist, als die Steinschnittlage[12], [13].

Es liegt ein proportionales Verhältnis zwischen ausgesendeter Frequenz und der Bildauflösung vor. Je höher die Frequenz, desto schärfer das Bild und umgekehrt. Jedes Gerät hat einen Fokusbereich, in welchem die maximale Auflösung möglich ist, der abhängig von der Frequenz in einer definierten Entfernung zum Schallkopf liegt. Bei den gängigen TRUS Geräten liegt der Fokus im Bereich von 1 – 6cm. Ebenfalls zu beachten ist, dass die Eindringtiefe umgekehrt proportional zur Frequenz ist – das bedeutet: bei hohen Frequenzen sinkt die Eindringtiefe.[12]

Für die Anwendung zur Volumenbestimmung der Prostata oder der Entnahme randomisierter Sextantenbiopsien (Standardisiertes Verfahren zur Entnahme von sechs Stanzbiopsien aus der Prostata) ist der TRUS mit der brightness modulation (B-Mode), der sonographischen Standardeinstellung des zweidimensionalen Graustufenbildes, optimal geeignet[11], [14].

Die Nutzung des TRUS zur Detektion eines PCa ist allerdings schwierig, da ein Karzinom nicht immer klare, sonographische Bilder liefert. So kann ein Karzinom echoarm, isoechogen oder echoreich erscheinen. Hier ist die Erfahrung des Untersuchers von großer Relevanz und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist erschwert.[11]

Hieraus resultieren Werte für die Sensitivität im Bereich von 15 – 96% und für die Spezifität im Bereich von 40 – 93%[9], [11].

Auf dieser Grundlage wurde in den letzten Jahren eine Reihe an Neuerungen im Bereich der TRUS diskutiert. Hierbei handelt es sich um Verbesserungen, Erweiterungen und Kombinationen der TRUS, wie beispielsweise den 3D/4D-Mode, die Dopplersonographie, der kontrastmittel-verstärkte Ultraschall (*contrast-enhanced-ultrasound* = CEUS), das Histoscanning oder der computergestützte TRUS (C-TRUS) [11], [9].

Insgesamt bietet der TRUS eine Vielzahl an Möglichkeiten. Für die PCa Diagnostik ist er der Gold-Standard bei der Entnahme von Prostatabiopsien[14], [15]. Die Mehrzahl der Verfahren zur verbesserten Nutzung der TRUS in der Detektion eines PCa, bedürfen noch weiterer klinischer Erprobung und werden von den aktuellen S3-Leitlinien (2019) nicht zur Primärdiagnostik eines PCa empfohlen[9], [11], [3].

#### 4.3 Auseinandersetzung mit den Nebenwirkungen in der Therapie des PCa

Für den Patienten ist das Ausmaß der Nebenwirkungen neben dem Tumoransprechen, der Lebenserwartung und den Heilungschancen von großer Bedeutung[16]. Unter den Nebenwirkungen einer Tumorthherapie versteht man die pathophysiologische oder somatische Abweichung eines oder mehrerer Organsysteme von der jeweiligen Ausgangslage[17]. Natürlich können einige Abweichungen auch durch den Tumor selbst, sowie durch vorbestehende Begleiterkrankungen ausgelöst werden, ohne dass es einen kausalen Zusammenhang zur Therapie gibt.

Die Entwicklung und Ausprägung von Nebenwirkungen hängt von verschiedenen Faktoren ab. So können beispielsweise auch supportive Maßnahmen wie die Gabe von Antiemetika oder Analgetika zu substanzspezifischen Nebenwirkungen führen[18], [19]. Durch die Verwendung mehrerer Medikamente und Therapieverfahren parallel kann es zudem zu einer Potenzierung von Nebenwirkungen kommen, die es zu beachten gilt. Wichtig im Umgang mit Nebenwirkungen ist eine engmaschige, prospektive Erfassung und Dokumentation, um eine rechtzeitige Anpassung der onkologischen Therapie einleiten zu können[18]. Präventive Maßnahmen, wie die Nutzung des Space OAR® und der Goldmarker können in die Therapiestruktur eingebunden werden. Zur besseren Erfassung und Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen, werden diese in verschiedenen Scores evaluiert.

#### 4.3.1 Common Toxicity Criteria

Bei den *Common Toxicity Criteria* (CTC) handelt es sich um eine Systematik, die der Erfassung akuter (< 90 Tage nach Therapiebeginn) Nebenwirkungen dient[18]. Die CTC wurden vom *National Cancer Institute* (NCI) der *United States of America* (USA) entwickelt und erweitert die Systematik der WHO. Die CTC ermöglichen damit nicht nur eine Erfassung von Nebenwirkungen nach alleiniger Chemo – bzw. Radiotherapie, sondern auch die Erfassung bei einer Kombination der beiden Therapieverfahren.[17]

1988 hat das NCI eine Erweiterung der WHO-Kriterien hin zu den CTC vorgeschlagen. Im deutschsprachigen Raum wurden die CTC erst von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und anschließend von der Phase-I/II-Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft überarbeitet. Zusätzlich hat die Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft die CTC um spezifische radioonkologische Nebenwirkungen erweitert. So entstand eine hervorragend geeignete Dokumentationsgrundlage zur Erfassung von onkologischen Nebenwirkungen.[17]

#### 4.3.2 Lent-Soma Score

Noch Monate bis Jahre nach einer onkologischen Therapie können Nebenwirkungen bei den Patienten auftreten[16]. Diese werden ab dem 91. Tag nach Abschluss der Therapie als chronische Nebenwirkungen oder Spätfolgen bezeichnet und können sich direkt aus akuten Nebenwirkungen entwickeln[16]. Die genaue Betrachtung und

Dokumentation der Spätfolgen spielt eine immer wichtigere Rolle und muss vermehrt in den Mittelpunkt von prospektiven, klinischen Studien gestellt werden[16].

Zur Klassifikation auf interdisziplinärer und internationaler Ebene empfiehlt sich die Nutzung des Lent-Soma Score (LSS)[16].

Dieser Score kürzt folgende Begriffe ab: LENT = Late Effects on Normal Tissues / Späteffekte am Normalgewebe; SOMA = Subjective, Objective Management Analysis / subjektive, objektive, therapiebedingte Kriterien, Analyseverfahren zur Beschreibung von Nebenwirkungen.

Der LSS erfasst vier Schweregrade in 38 verschiedenen Organsystemen[16], [19]:

- Grad 0: keine aufgetretenen Nebenwirkungen
- Grad 1: leicht/ geringgradig
- Grad 2: mäßig/ deutlich
- Grad 3: ausgeprägt/ schwer
- Grad 4: lebensbedrohlich
- Grad 5: letale, organspezifische Nebenwirkungen

Des Weiteren wird bei jedem Organsystem eine Charakterisierung nach dem folgenden Schema durchgeführt:

- Subjektiv: durch Befragung des Patienten, beispielsweise zu Intensität und Frequenz von spezifischen Nebenwirkungen
- Objektiv: Nutzung objektiver Befunde wie Ödeme (objektiv sichtbar), Gewichtsverlust oder Laborparameter
- Management: es erfolgt eine Therapie organspezifischer Nebenwirkungen, zum Beispiel mittels Schmerzmedikamenten
- Analyse: Quantifizierung und Validierung von Spätfolgen, zum Beispiel mit der Durchführung eines Ultraschalls

Sekundäre Tumoren werden vom LSS nicht erfasst, da hierfür die Nutzung von Spezialregistern sinnvoll erscheint[19].

Der LSS ermöglicht eine Evaluation von Langzeitfolgen nach multimodaler, onkologischer Therapie[16].

#### 4.4 Clavien-Dindo Score

Zur besseren Darstellbarkeit der Komplikationen während der Implantation des Space OAR<sup>®</sup> und der Goldmarker wurde von uns der Clavien-Dindo Score (CDS) verwendet. Benannt wurde dieser nach Prof. Dr. med. Pierre-Alain Clavien und PD Dr. med. Daniel Dindo, die den Score 1992 erstmals einführten[20]. Seit seiner Einführung 1992 wurde

der CDS regelmäßig aktualisiert und überarbeitet. Anhand der Häufigkeit der Verwendung des CDS in Zitaten innerhalb der Jahre 2009 (1 Zitat) bis 2017 (524 Zitate) zeigt sich eine zunehmende Nutzung des CDS in Fachkreisen[21]. Der CDS wird in fünf Grade unterteilt (siehe Tab. 1):

Tabelle 1: Clavien-Dindo Score[20]

<b>Grad I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, endoskopischer und radiologischer Intervention
<b>Grad II</b>	Erfordert pharmakologische Behandlung
<b>Grad III</b>	Erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
	<b>Grad IIIa:</b> Intervention ohne Vollnarkose <b>Grad IIIb:</b> Intervention unter Vollnarkose
<b>Grad IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen
	<b>Grad IVa:</b> Organversagen <b>Grad IVb:</b> Multiorganversagen
<b>Grad V</b>	Tod des Patienten

In diese Erfassung gingen ausschließlich Komplikationen durch die Implantation und Injektion der GM und des Space OAR<sup>®</sup> ein. Anästhesiologische Komplikationen wurden nicht berücksichtigt.

#### 4.4.1 Therapiemöglichkeiten

##### **Lokal begrenztes PCa**

Von diesem Stadium spricht man, wenn in der klinischen Untersuchung oder der Bildgebung kein Anhalt auf ein kapselüberschreitendes Wachstum oder eine Metastasierung besteht. Nach TNM: cT1 – cT2 N0 M0.[22], [3]

Üblicherweise zeichnet sich dieses Stadium durch einen langsamen Krankheitsverlauf aus, weshalb bei Patienten mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren eine Lokaltherapie empfohlen wird[22]. Der Arzt kann aus folgenden Optionen wählen[23]:

- konservativ: *watchful waiting* oder *active surveillance*
- organerhaltend: fokale Therapie, *high intensity focused ultrasound* (HIFU)
- bestrahlend: perkutan, Brachytherapie
- operativ: retropubische oder roboterassistierte RP

Zur Auswahl der Therapie orientiert sich der Arzt an den Risikoklassen, am Tumorstadium, an den patientenindividuellen Komorbiditäten und der

Patientenpräferenz[22]. Je nach Risikoklasse gibt es verschiedene Ansätze, um die individuell richtige Therapieform herauszuarbeiten.

Auf Grund fehlender Langzeitergebnisse, wird die fokale Therapie beispielsweise von einigen Wissenschaftlern weiterhin als experimentelle Therapie geführt[22]. Sie wird auch in den S3-Leitlinien (2019) nur zur Anwendung im Rahmen prospektiver Studien empfohlen[3].

Ebenso kontrovers ist die Diskussion über eine roboterassistierte gegenüber einer retropubischen RP. Die Studienlage hierzu ergibt insgesamt keine Überlegenheit einer der beiden Methoden.[23]

Auch die Entscheidung zwischen einer perkutanen Strahlentherapie und einer RP wird in der Literatur kritisch diskutiert. Für die Risikoklassen niedrig und intermediär gibt es eine gute Studienlage, die besagt, dass beide Therapien einen vergleichbaren Nutzen bringen[23], [24]. Für die Hochrisikoklasse fehlen bislang vergleichbare Studien[23].

Eine große multizentrische, randomisierte Studie aus dem Jahr 2012 (Start der Rekrutierung) hat es sich zum Ziel gesetzt, die Behandlungsoptionen: perkutane Strahlentherapie, RP, permanente Seedimplantation (Brachytherapie) und *active surveillance* bei Patienten mit lokal begrenztem PCa zu vergleichen[25]. Die Studie wurde allerdings 2016, unter anderem auf Grund von methodischen Schwierigkeiten und Rekrutierungsproblemen, abgebrochen[26], [27].

Empfohlen durch die S3-Leitlinien (2019) werden für alle Risikoklassen die folgenden Therapieoptionen: RP, perkutane Strahlentherapie und die *high dose rate* (HDR) Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie. Patienten mit niedrigem Risikoprofil können mit der *low dose rate* (LDR) Brachytherapie behandelt werden. Sie ist nicht geeignet für die intermediäre und hohe Risikoklasse.[3]

### **Lokal fortgeschrittenes PCa**

Die klinische Definition des lokal fortgeschrittenen PCa besagt, dass der Tumor sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet hat, jedoch kein Verdacht auf Fernmetastasen besteht[28]. Das TNM-Stadium lautet wie folgt: cT3 – cT4 N0 M0[3]. Eine sichere, klinische Einteilung des Patienten in diese Subgruppe ist erschwert, da beispielsweise Lymphknotenmetastasen bildgebend nicht sicher diagnostizierbar sind. Somit finden sich in dieser Gruppe auch überdiagnostizierte cT2 Patienten und unterdiagnostizierte cT4 Patienten mit Lymphknotenmetastasen.[28] Aus dieser



Tatsache erwachsen Unsicherheiten bei der richtigen Wahl der Therapie[28]. Generell empfohlen werden folgende Therapiemöglichkeiten[29]:

- bestrahlend: perkutan, Brachytherapie
- operativ: retropubische oder roboterassistierte RP
- palliativ: *watchful waiting*, Hormontherapie (kann auch additiv zur Bestrahlung/ Operation eingesetzt werden)

In aktuellen Studien (2019), an Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa, konnte eine Reduktion der krebsspezifischen Zehnjahresmortalität von 19,3% auf 11,8%, bei Anwendung der RP, nachgewiesen werden[30]. Somit würden die Patienten aus onkologischer Sicht stark von einer RP profitieren. Im Einzelfall erhöht die Operation allerdings das Risiko für spezielle, schwerwiegende Komplikationen wie beispielsweise die Verletzung des Rektums.[30], [31]

Auf Grund technischer Weiterentwicklungen innerhalb der letzten Jahre können auch mit der RT gute Heilungsraten bei relativ geringer Toxizität erreicht werden[32].

Insgesamt können die beiden Verfahren, auf Grund der heutigen Möglichkeit zur Eskalation der RT-Dosis, als gleichwertig angesehen werden[33]. Es ergibt sich aus der aktuellen Evidenzlage kein klarer Vorteil für eine der beiden Methoden[34].

Die Anwendung mehrerer Therapieverfahren, im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes, bietet ebenfalls eine Option und kommt bei  $\frac{3}{4}$  der Patienten zum Einsatz[30].

Die S3-Leitlinie (2019) empfiehlt die RP, sowie die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen, hormonablativen Therapie (mind. 24 – 36 Monate) als primäre Therapieoptionen. Die HDR Brachytherapie kann mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden, allerdings ist sie bei cT4 Tumoren nicht indiziert.[3]

### **Metastasiertes PCa**

In diesem Stadium kommt es zur Metastasierung in die nicht regionären Lymphknoten, Knochen oder andere Organe und Strukturen[31].

Patienten mit einem hormonsensitiven PCa können einer Chemotherapie mit Docetaxal, oder dem antihormonellen Medikament Abirateron, unterzogen werden. Auch Patienten mit einem kastrationsresistenten PCa, die ein *watchful waiting*

ablehnen, können von der Therapie mit Abirateron, Docetaxal oder Enzalutamid (Antiandrogen) profitieren. In beiden Fällen handelt es sich jedoch um einen palliativen Ansatz.[3]

Ob Patienten in diesem Stadium, zusätzlich zur systemischen Therapie, auch von einer lokalen Therapie profitieren, ist Inhalt aktueller Untersuchungen, deren Ergebnisse noch ausstehen[35].

Bislang soll den Leitlinien zufolge die RP in diesem Stadium nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden[31].

#### 4.5 Strahlentherapie

In diesem Abschnitt erläutern wir ausführlich die Grundlagen der Strahlentherapie, da diese eine wichtige Grundlage zum Verständnis unserer Arbeit bilden.

Die Wirkung der Strahlentherapie basiert auf der Tötung von Zellen durch ihre irreparable Schädigung auf chromosomaler Ebene, wodurch es zu einer reproduktiven Inaktivierung kommt[18]. Diese Wirkung trifft sowohl Tumorzellen, als auch Zellen des gesunden Gewebes. Die Tatsache, dass es zytologische Unterschiede zwischen den körpereigenen (Stamm-)Zellen und denen des Tumors gibt, ermöglicht die sogenannte therapeutische Breite. Der Dosisbereich also, in dem gesunde Gewebezellen sich noch erholen können, Tumorzellen hingegen effektiv abgetötet werden.[18]

Die *International Commission on Radiation Units* (ICRU) hat zur besseren Vergleichbarkeit die in Abb.: 1 dargestellten Begriffe bei der Beschriftung von Bestrahlungsplänen festgelegt[36].

Das Planungszielvolumen, Engl.: *Planning Target Volume* (PTV), setzt sich aus dem makroskopischen bzw. bildgebenden darstellbaren Tumor, Engl.: *Gross Tumor Volume* (GTV), und dem vermuteten, mikroskopischen loko-regionären Befall, Engl.: *Clinical Target Volume* (CTV), zusammen. Hinzu kommt ein Sicherheitsabstand, der mögliche Bewegungen und Lageunsicherheiten der Prostata berücksichtigt. Nachdem der Radio-Onkologe den Bestrahlungsplan fertiggestellt hat, kann er hieraus das behandelte Volumen, Engl.: *Treated Volume*, welches durch 95% der Isodose (Linie/ Fläche, die alle Punkte gleicher Energie- und Ionendosis enthält) umschlossen wird, berechnen. Abschließend kann das bestrahlte Volumen, Engl.: *Irradiated Volume* definiert werden, welches von einer zu definierenden, klinisch-toxisch relevanten Isodose umfasst wird.[36], [37]

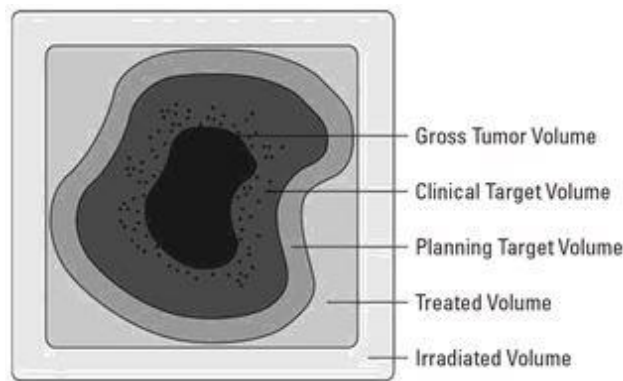


Abbildung 1: Bestrahlungsplan der ICRU[71]

#### 4.5.1 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Hierbei handelt es sich um die Korrelation zwischen der angewendeten Dosis, den resultierenden Nebenwirkungen und der erwünschten Wirkung auf den Tumor.

Eine Vielzahl monozentrischer Studien konnte den Effekt der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf das PSA-rezidivfreie Überleben, die pathologische Remission und die onkologischen Ergebnisse aufzeigen[34], [38], [39]. Bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil wurde durch die Dosisescalation, also die Erhöhung der eingestrahlt Dosis, eine Steigerung des rezidivfreien Überlebens von 15 – 20% erreicht[40].

Ebenfalls ersichtlich wird aus den Studien die Verstärkung von Nebenwirkungen bei Dosisescalation[18], [38].

Diesem Problem wurde mit der Entwicklung der 3-D-konformalen Strahlentherapie und der daraus weiterentwickelten intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) entgegengewirkt[34], [38]. Die IMRT kann, Studien zufolge, sogar bei Dosen von > 80 Gy mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil angewendet werden[41].

In einer Studie von Hanks et al. wurden 232 Patienten mit Dosen zwischen > 74 Gy und < 74 Gy bestrahlt und es zeigte sich ebenfalls eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung, bei der eine Mindestdosis von < 74 Gy nicht unterschritten werden sollte[42],[43].

Die S3-Leitlinie empfiehlt beim lokal begrenzten PCa für alle Risikoklassen, eine Dosis von mindestens 74 – ca. 80 Gy und die Anwendung der IMRT. Beim lokal fortgeschrittenen PCa wird ebenfalls die Anwendung der IMRT empfohlen, allerdings gibt es keine Angaben zur Dosis.[3] In der Literatur wird für das lokal begrenzte PCa ein Dosisbereich von 74 – 78 Gy empfohlen[33].

## 4.6 Verschiedene Techniken der Strahlentherapie

### 4.6.1 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Bei der IMRT handelt es sich um ein rein perkutanes, hochkonformes Bestrahlungsverfahren, welches eine hohe Übereinstimmung gewährleistet, zwischen der Zielvolumendosis und der tatsächlich erreichten Dosisverteilung im bestrahlten Gewebe[44], [45].

Die IMRT ist der aktuelle Goldstandard in der Radiotherapie eines PCa[34]. Dank der Möglichkeit zur Einstellung inhomogener (=intensitätsmodulierter) Bestrahlungsfelder werden neue Freiheitsgrade in der Dosisverteilung erreicht[36].

### 4.6.2 Mehrfeldtechnik

Bei der Mehrfeldtechnik (MFT) wird, ebenfalls nach CT-gesteuerter Planung, die Prostata aus verschiedenen Richtungen mit geringen Strahlendosen bestrahlt. Erst durch die Überlagerung der einzelnen Dosisbeiträge kommt es im gewünschten Bereich zu einer gesteigerten Zielvolumendosis[46], [44]. Durch diese Form der Bestrahlung lässt sich die Strahlendosis im Eintrittsbereich reduzieren[44].

### 4.6.3 Bildgeführte Strahlentherapie

Da die Prostata atmungs- und bewegungsabhängig, sowie je nach Füllung der umliegenden Organe (z.B. Blase) ihre Lage verändert, kann die IMRT mit einem bildgestützten Verfahren kombiniert werden, um die Präzision der Therapie zu erhöhen[47]. Diese Verfahren können bereits zur Planung der Bestrahlung, aber auch im Rahmen der Bestrahlungsapplikation selbst zum Einsatz kommen[48].

Genutzt wird unter anderem die Image-Guided Radiotherapy (IGRT), welche mit Cone-beam-CT, Ultraschall oder GM arbeitet. Zusätzlich werden die Daten von KiloVolt (kV)- oder Milivolt (MV)- CT- Bildern verwendet, um eine optimale Positionierung des Zielorgans zu erreichen.[34]

Retrospektive Untersuchungen liefern die Erkenntnis, dass eine IGRT, in Kombination mit einer IMRT, zu einer reduzierten Toxizität führt[48]. Eine klare Lokalisierung des PTV ermöglicht eine Behandlung mit höheren Dosen unter Schonung des umliegenden Gewebes[47], [49].

#### 4.7 Vorbereitung der perkutanen Strahlentherapie

Zur Vorbereitung einer perkutanen Strahlentherapie mittels IMRT wird der Patient verschiedenen Untersuchungen unterzogen. Zur Bestimmung des PTV vor Beginn der Therapie wird eine Planungs-Computertomographie (PCT) durchgeführt. Hierbei wird nicht nur die Lage der Prostata festgestellt, sondern auch die Lage der umliegenden Organe, besonders des Rektums und der Blase[50].

Die Planung der Bestrahlung erfolgt bei der IMRT invers, also unter primärer Festlegung der Dosis, die das Zielvolumen und die umliegenden Risikoorgane erreichen darf[34].

Es wird eine Zielvolumendosis (ZVDs) ermittelt, mit welcher das PTV bestrahlt werden soll. Die Berechnung der ZVDs erfolgt anhand des PCT, und der sich daraus ergebenden Volumina des Tumors und des umliegenden Gewebes, welches durch die Strahlendosis beeinträchtigt wird[49]. Ebenfalls ist die Ermittlung der ZVDs abhängig vom cTNM Stadium, dem PSA-Wert und dem Risiko eines Lymphknotenbefalls[43].

Bestrahlt wird in der Regel mit einer Gesamtdosis von bis zu 84 Gy über einen Zeitraum von fünf bis neun Wochen. Es erfolgt eine Fraktionierung von 1,8 – 2 Gy über fünf Sitzungen innerhalb einer Woche[43].

Die Fraktionierung dient dem Schutz des gesunden, die Zielstrukturen umgebenden Gewebes, welches in den Bestrahlungs-Pausen intrazelluläre Regeneration betreiben kann. Dies führt zu einer Verminderung der Toxizität.[46].

#### 4.8 Androgendeprivationstherapie/ hormonablative Therapie

Beim lokal fortgeschrittenen PCa erfolgt die perkutane Strahlentherapie, in der Mehrzahl der Fälle, in Kombination mit einer hormonablativen Therapie, auch Androgendeprivationstherapie genannt[3], [33]. Studien zeigen, dass es für die Patienten einen hochsignifikanten Gesamtüberlebensvorteil gibt, wenn sie vor der RT eine ADT erhalten. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben stieg von 39,8% auf 58,1%. [33] Eine ADT greift über verschiedene Mechanismen in die Testosteronsynthese ein: auf der hypothalamischen-hypophysären Ebene, sowie im Bereich der Nebenniere und der Testes[51].

Die ADT kann medikamentös oder chirurgisch ausgeführt werden. Eine medikamentös durchgeführte ADT, induziert pharmakologisch einen Abfall des Gesamttestosterons im Serum, unter einen Zielwert von 0,69 nmol/l, wodurch ein therapeutisches

Kastrationsniveau erreicht wird. [51] Chirurgisch kann dieses Ziel durch eine Orchiektomie erreicht werden[51].

Das Ziel der ADT liegt in einer Aufhebung oder Verringerung der Testosteronwirkung an seinen Zielzellen, wodurch einer Proliferation des Primärtumor- und Metastasengewebes entgegengewirkt wird[51]. Über eine definierte Dauer der ADT ist sich die Wissenschaft bisher nicht einig geworden[32]. Eine Auswertung 6 großer Studien zur Anwendung der ADT kommt zu dem Ergebnis, dass eine Bestrahlung des lokal fortgeschrittenen PCa immer mit einer Langzeitandrogensuppression über den Bestrahlungszeitraum hinaus, einhergehen soll. Die Langzeitandrogensuppression soll mindestens einen Zeitraum von 2 Jahren umfassen. Zudem wird eine alleinige ADT als kurative Therapie abgelehnt. [33]

Die Suppression der Testosteronbildung kann durch die Unterbindung der Androgenproduktion, oder durch die Blockade der Androgenwirkung an den Prostatazellen selbst, wirksam werden[52].

### **Unterbindung der Androgenproduktion – LHRH/GnRH-Analogen**

Das Luteinisierende-Hormon (LH) wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und stimuliert in den Hoden die Produktion von Testosteron[52]. Die LH-Produktion des Hypophysenvorderlappen wiederum wird stimuliert durch das LH-Releasing-Hormon (RH) aus dem Hypothalamus[52], [53]. Das LHRH wird auch als Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bezeichnet.

Durch die Gabe von synthetischen Analoghormonen, LHRH/ GnRH-Agonisten, kommt es zu einer primären Überstimulation der Rezeptoren im Hypothalamus, dadurch zu einer erhöhten Ausschüttung von LH und somit zu einem kurzzeitigen Anstieg von Testosteron[54]. Dieses Phänomen bezeichnet man als Flare-Up. Es tritt innerhalb der ersten 3 – 5 Tage auf. Zur Überbrückung des Flare-Up erfolgt eine zusätzliche Gabe von Antiandrogenen, über die ersten 14 Tage.[51]

Durch die in Abb.: 2 gezeigte negative Rückkopplung wird, im Anschluss an das Flare-Up, die LH-Produktion gehemmt und das Testosteron fällt auf ein chirurgisches Kastrationsniveau[51], [52], [54].

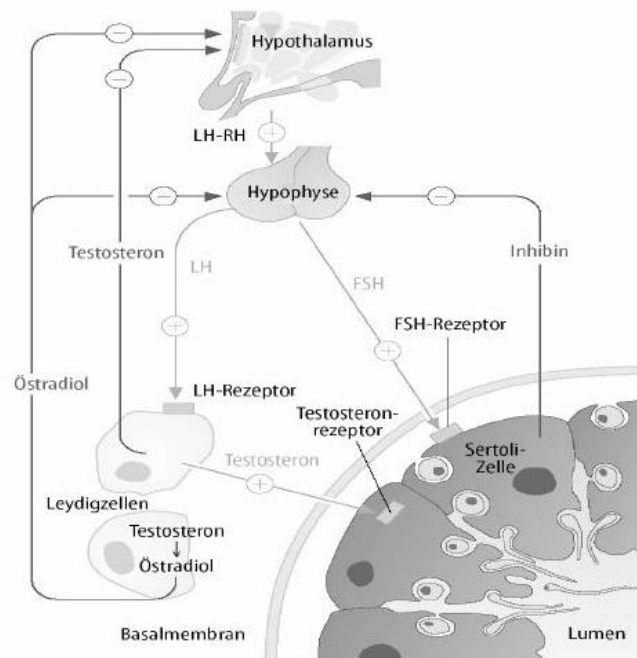


Abbildung 2: Hypophysen-Hypothalamus-Achse[87]

### **Blockade der Androgenwirkung – LHRH/GnRH-Antagonisten**

Zur Blockade der Androgenwirkung an den Prostatazellen stehen LHRH/GnRH-Antagonisten, sowie Antiandrogene zur Verfügung.

Die LHRH/GnRH-Antagonisten bewirken eine Blockade der hypophysären LHRH/GnRH-Rezeptoren und es kommt zu einem direkten und abrupten Abfall der Gonadotropine, mit promptem Absinken des Testosteronspiegels[51].

### **Blockade der Androgenwirkung – Antiandrogene**

Antiandrogene verdrängen kompetitiv das Dihydrotestosteron von den Androgenrezeptoren und unterdrücken, im Fall von steroidalen Antiandrogenen, auch die Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen[51].

#### 4.9 Klassische Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Nebenwirkungen treten in Abhängigkeit der Strahlendosis, der Eindringtiefe und der angewendeten Einzeldosen auf. Die Nebenwirkungen beziehen sich in der Regel auf sogenannte Risikoorgane, jene Organe also, die sich in der direkten Umgebung des zu bestrahlenden Organs befinden[55]. Treten Nebenwirkungen in der frühen Phase nach Bestrahlung auf werden sie als Frühreaktionen bezeichnet. In der Frühphase erfolgt eine Schädigung zumeist an schnell proliferierendem Gewebe, da es hier durch die radiogene Reduktion der Stammzellen im Gewebe zu einer Hypoplasie kommt. Zu diesen Reaktionen gehören Hautrötungen, Schleimhautentzündungen und viszerale Nebenwirkungen wie Durchfälle, Völlegefühl oder Übelkeit.[18], [56] Die späten

Nebenwirkungen treten mit einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren nach einer Strahlentherapie auf. Die genauen Mechanismen der Spätfolgen sind kompliziert und bislang nicht vollständig geklärt. Es werden aktuell zwei Mechanismen als Grundlage angenommen: die Depletion, also die Apoptose von Stammzellen, und der endotheliale Schaden, der für eine Atrophie und Fibrose sorgt.[18], [57] Bei den Spätfolgen muss zwischen den deterministischen und den stochastischen Strahlenfolgen unterschieden werden. Die Entstehung der deterministischen Strahlenfolgen wird auf eine Schwellendosis zurückgeführt, die wiederum abhängig ist vom bestrahlten Organvolumen. Je kleiner das Organvolumen desto höher kann die Schwellendosis sein und umgekehrt. Anhand der heutigen Therapieplanungssysteme kann die Schwellendosis für jeden Patienten individuell und sehr genau berechnet werden. Bei den stochastischen Strahlenfolgen handelt es sich um die Entstehung radiogener Sekundärmalignome. Hierzu gibt es bislang keine definierten Schwellendosen.[57]

#### 4.9.1 Unser Fokus: das Rektum als Risikoorgan

Bei der Strahlentherapie des PCa führt insbesondere die radiogene Belastung der Rektumschleimhaut zu gravierenden Nebenwirkungen[18]. Aus diesem Grund haben wir uns in unserer Arbeit auf die rektalen Komplikationen fokussiert.

Ist die Schleimhaut des Rektums betroffen kann es zu multiplen Komplikationen kommen. Zu den Symptomen einer Proktitis gehören unter anderem Schleimabgänge, Blutungen, Stuhldrang, Stuhlinkontinenz und eventuell Diarrhoen. Dem Untersucher können sich folgende Befunde zeigen: Blut am Fingerling, ulzeröse und erosive Läsionen, Kontaktblutungen bis hin zu polypösen und tumorösen Veränderungen. Bei einer Strahlenproktitis kommt es zu einer verschlechterten Wundheilung, sodass invasive Eingriffe mit einem erhöhten Risiko für Fistel – und Ulkusbildung einhergehen und vermieden werden sollten. Die Therapie der Strahlenproktitis ist insgesamt erschwert und nur mit geringem Evidenzgrad belegt.[58]

Somit kommt der Prävention in diesem Bereich eine erhöhte Wichtigkeit zu.

#### **Akute Proktitis**

Beim Auftreten einer Proktitis unterscheidet man die akute Proktitis von der chronischen Proktitis. Die akute Proktitis entwickelt sich innerhalb der ersten drei Monate und kann bis zu sechs Monaten andauern. Es kommt zu einem akuten, entzündlichen Prozess der Rektumschleimhaut, welcher zu den oben bereits angegebenen Komplikationen führen kann.[59]



## **Chronische Proktitis**

Eine chronische Proktitis kann nach unterschiedlichen Zeitintervallen auftreten, hierzu liegen keine definitiven Zahlen in der Literatur vor. Im Verlauf einer chronischen Proktitis kann es unter anderem zu einer Verdickung der Rektumwand kommen, zu fibrösen Auflagerungen und zu einer mikrovaskulären Dysfunktion.[59]

### 4.10 Theoretische Hintergründe zum Space OAR<sup>®</sup> Hydrogel

Die Erhöhung der Strahlendosis führt unweigerlich auch zu höheren Komplikationsraten im Bereich des Rektum[60]. Somit entstanden in den letzten Jahren verschiedene Möglichkeiten, um eine Reduktion der Strahlendosis im Bereich des Rektums zu erzielen[61].

Der Space Organ at Risk (OAR)<sup>®</sup> bietet eine Möglichkeit, indem er das Rektum von der Prostata separiert[62]. Aus den Grundsätzen des Strahlenschutzes ist hinreichend bekannt, dass eine einfache Form zur Reduktion der Strahlenbelastung eine Vergrößerung der Distanz zur Strahlenquelle darstellt[63].

Der Space OAR<sup>®</sup> der Firma *Augmenix Ing.* (Waltham, Massachusetts (MA), USA) besteht aus einem synthetischen Polyglykol-basierten Gel (*Polyethylene-Glycol* = PEG), welches innerhalb von 10 – 12 Sekunden, ohne nachweisbaren Temperaturanstieg, im Körper polymerisiert[60], [64]. Durch eine Reaktion zwischen den PEG-Estern und den Trilysinaminen härtet das Gel im perirektalen Gewebe zu einem weichen Hydrogel aus, wobei 90% des Massenanteils aus Wasser bestehen[60], [62]. Dort hält das Gel für ca. 3 Monate stabil seine Form und Konsistenz, bevor es sich nach 4 – 6 Monaten verflüssigt und durch renale Filtration abgebaut wird[61], [64], [65].

PEG wird bereits in der Neurochirurgie und der Thoraxchirurgie verwendet und weist als Werkstoff ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf[65], [60].

Es wird, unter Teil- oder Vollnarkose, ein Volumen von 10 – 30 cm<sup>3</sup> ins perirektale Gewebe injiziert[65]. Durch die Injektion ergibt sich, wie in Abb.: 3 ersichtlich, ein Abstand zwischen der Prostata und der vorderen Rektumwand. In einer Multizentrischen Studie von Song et al. ergab sich bei 95,8% der Patienten eine Separation von  $\geq 0,75$  cm[65]. Andere Studien geben für Basis, Mitte und Apex der Prostata, Werte im Bereich von 1,0 cm – 1,6 cm, an[64].

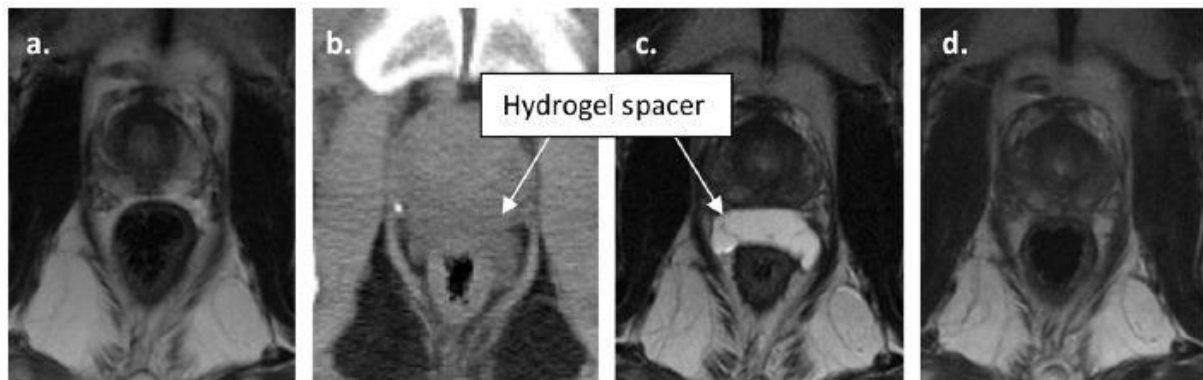


Abbildung 3: a. Vor Implantation; b. Nach Implantation/ vor IMRT (CT); c. Nach IMRT (T2-gewichtetes MRT); d. 6 Monate nach der Implantation[95]

#### 4.10.1 Gründe zur Implantation eines Space OAR®

Es besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen rektalen Komplikationen und der Strahlendosis, die das Rektum trifft[65], [60].

Die Strahlensensibilität des Darms nimmt vom Duodenum hin zum Rektum ab, dennoch beträgt das Risiko einer strahlenbedingten Proktitis nach Radiatio innerhalb der ersten 2 - 3 Jahre 9 – 11%[66].

Eine Studie von R.C. Susil et al. konnte zeigen, dass durch die Implantation eines Hydrogels eine Reduktion des mit 70 Gy bestrahlten Rektumvolumens von 19,9% auf 4,5% erzielt werden kann[63].

Die Implantation des Space OAR® ist mit geringen Nebenwirkungen verbunden und er zeigt eine hervorragende Funktionalität beim Schutz des Rektums vor erhöhter Strahlenbelastung[62], [64], [65], [67].

#### 4.11 Konkurrenz belebt das Geschäft – Alternativen zum Space OAR®

Die Firma *Augemnix Ing.*, mit dem Space OAR®, welchen wir in Kap.: 4.4 beschrieben haben und der bei unseren Patienten zur Anwendung kommt, ist nicht der alleinige Anbieter von Hydrogels. Es obliegt somit unserem wissenschaftlichen Ehrgeiz und der Vollständigkeit dieser Arbeit, auch die anderen Hersteller und ihre Produkte in unsere Arbeit aufzunehmen.

Auch die in der Neuro- bzw. Thoraxchirurgie verwendeten Hydrogels können im Bereich der Prostata zur Anwendung kommen[63]. Eine Evaluierung durch *Confluent Surgical Inc.* (MA, USA), von zwei Hydrogels (CoSeal® der Firma *Angiotech Pharmaceuticals*, Vancouver, British Columbia, Kanada; DuraSeal® der Firma *Confluent Surgical Inc.*, Waltham, MA, USA) und einem Fibrinkleber (HemaSeel® Fibrin Sealant der Firma *Haemacure Corporation*, Sarasota, Florida, USA), die als

Dichtmasse beim Nahtverschluss dienen sollen, untersuchte die Materialien auf ihre Anwendbarkeit und Funktionalität. Anhand der Auswertungen wurde DuraSeal® als bestes Material bewertet.[68]

### **Hydrogel anderer Hersteller**

In einer Studie aus dem Jahr 2010 von Susli et al. wurde das DuraSeal® Hydrogel dann an Leichen verwendet, um den Effekt einer Separation von Prostata und Rektum auf die Strahlenbelastung des Rektums zu prüfen[63]. In Bezug auf die Anwendbarkeit des DuraSeal® wurde aus der Studie ersichtlich, dass es in Folge der Bestrahlung zu einer starken Schwellung des Hydrogels kommen kann[68], [69]. Der Nutzen der Separation bezüglich einer Rektumschonung wurde in der Studie positiv bewertet, die Nutzung von DuraSeal® hingegen als kritisch betrachtet[63].

Das aktuell auf dem Markt erhältliche DuraSeal® ist ausschließlich für die Anwendung im neurochirurgischen Bereich zugelassen[70].

Das CoSeal® Hydrogel wurde bislang nicht zum Einsatz in der Rektumprotektion untersucht.

### **Rektumballon**

Eine andere Form von Separation erzielt die Anwendung eines Rektumballons. Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten: die Füllung kann luftgebunden oder mittels Natrium-Chlorid (NaCl)-Lösung erfolgen.

Es wurde ein mittlerer Abstand von 1,5 cm zwischen Rektum und Prostata erzielt. Über die Dauer der Bestrahlung konnte ein Mindestabstand von 1 cm gehalten werden, obwohl der Ballon bis zu 30% seines Volumens verlor[71], [72].

Ein Vorteil gegenüber dem Hydrogel ist die Möglichkeit der Lageveränderung. Im Fall von Fehlpositionierung, kann der Ballon wieder entlüftet und neu platziert werden. Zudem besteht bei der Implantation keine Zeitlimitierung, da es zu keiner chemischen Reaktion kommt. Ebenfalls wird eine bessere CT-Sichtbarkeit angegeben.[71]

Den Vorteilen gegenüber, steht ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen CTC Grad 3, die unter anderem durch eine Rektumperforation bei der Implantation auftreten können[67].

#### **4.12 Alternativen zur Positionsbestimmung – Exkurs in die Literatur**

Im Kap.: 4.5 haben wir die theoretischen Hintergründe zu den radiologischen Positionsmarkern dargelegt und ihren Einsatz erläutert. Um die gesamte Breite der möglichen Verfahren darzustellen haben wir uns nochmals intensiv mit der

zugehörigen Literatur beschäftigt. Wir konnten verschiedene Alternativen zu unserem Verfahren ausarbeiten und erläutern diese wie folgt:

### **US-Bewegungstracking**

Eine wichtige Alternative ist das Ultraschall-Bewegungstracking, welches ohne die Implantation von Positionsmarkern auskommt[73]. Andere Verfahren nutzen häufig ebenfalls Positionsmarker, zu deren Detektion aber unterschiedliche, bildgebende Verfahren eingesetzt werden[74].

Für das Ultraschall-Bewegungstracking spricht sein guter Weichteilkontrast, die Vermeidung ionisierender Strahlung und seine Fähigkeit, Bilddaten mit einer sehr hohen Frequenz zu akquirieren (Echtzeitfähigkeit)[73]. Zudem müssen keine Positionsmarker implantiert werden und die Erhaltungskosten (~ 17,000€/ Jahr) sind gering[75].

Bei der Handhabung ist es wichtig, dass nach Auffindung eines geeigneten Schallfensters auf eine gute Ankopplung des Schallkopfes geachtet wird und dieser fest fixiert ist. Im Anschluss werden sogenannte Tracker festgelegt. Hierbei handelt es sich um das Zielvolumen selbst oder um prominente Strukturen im umliegenden Gewebe, bspw. Gefäße. Diese Tracker werden später auf dem Bildstrom nachverfolgt.[73], [76]

Es bestehen hohe Anforderungen an die genutzte Hardware und die Qualität des Verfahrens ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers[73]. Scarbrough et al. haben nachgewiesen, dass bei der Lokalisation eine große Varianz besteht zwischen US und Positionsmarkern, weshalb die Sicherheitsabstände im US mit 0,53 – 0,92 cm deutlich weiter gefasst werden müssen, als mit Positionsmarkern (0,3 cm)[75], [77], [78].

### **Kegelstrahl-CT (cone-beam CT=CBCT)**

Diese Methode arbeitet mit kegelförmigen Röntgenstrahlen, die auf einen monolithischen Bereichssensor fallen, wo sie von der Bilderfassung aufgenommen werden[75]. Die täglich angefertigten Bilder werden mit den Bildern des PCT verglichen und mit verschiedenen Verbindungsalgorithmen zusammengefügt. Die entsprechenden anatomischen Lageveränderungen werden vermerkt und während der Bestrahlung auf den Patienten projiziert.[75]

Es besteht eine gute Bildqualität, keine Positionsmarker müssen implantiert werden und der Fehler durch den Untersucher ist geringer als beim US. Dem gegenüber steht eine erhöhte Strahlenexposition mit dem Risiko für sekundäre Tumore. Die Erhaltungskosten belaufen sich auf ~ 28,000€/Jahr.[75]

### **Calypso 4D**

Eine weitere Alternative, die ohne ionisierende Strahlung auskommt, bietet das Calypso-System. Hersteller ist *Calypso Medical*, Seattle, USA. Dem Patienten werden meist 3 elektromagnetische Transponder nahe der Zielstruktur implantiert.[73]

Die Transponder, in der englischen Literatur *beacons* genannt, sind 0,8 cm lang und haben einen Durchmesser von 0,18 cm. Zur besseren Kontrolle sind sie auch fluoro-optisch sichtbar. Über ein Antennenarray, direkt oberhalb des Beckens der Patienten, werden die Transponder elektromagnetisch angeregt und ihre Signale empfangen. Bei einer Frequenz von 10 Herz (Hz) wird so die Position der Transponder kontinuierlich dreidimensional ausgelesen und registriert.[73], [75]

Die Position des Antennenarrays wird zusätzlich über 3 Infrarotkameras optisch detektiert, um so die Absolutposition zu bestimmen und eine räumliche Genauigkeit der Marker im Submillimeterbereich zu gewährleisten[73].

Ohne zusätzliche Strahlenbelastung ermöglicht dieses Verfahren eine akkurate Echtzeit-Tracking. Durch die definierte Position des Antennenarray ist das Verfahren allerdings auf einen ausgewählten Patientenkreis beschränkt und die Transponder sind im Röntgen nur schlecht sichtbar. Mit Anschaffungskosten von ~ 320,000€ und Erhaltungskosten von ~ 48,000€/Jahr gehört das Verfahren zur oberen Preiskategorie.[75]

#### 4.13 Theoretische Hintergründe zu den radiologischen Positionsmarkern

Die in der Strahlentherapie notwendige, unbewegliche Position des zu bestrahlenden Organs, erfordert eine eindeutige Lagebestimmung. Daraus entstand die Grundidee der Positionsmarker, die in weiche, bewegte Organe implantiert werden, wo sich ihre Röntgenundurchlässigkeit und damit Sichtbarkeit, als Nutzen erweist[74].

Auf Grund von steilen Dosisgradienten zwischen dem PTV und dem umliegenden Gewebe, ist eine möglichst präzise Einstellung des PTV während der Bestrahlung von großer Wichtigkeit, da ansonsten hohe Strahlendosen das Nebengewebe belasten[79], [80].

Somit werden auch beim PCT zur Lagebestimmung der Prostata radiologische Positionsmarker verwendet[81]. Die Implantation kann, TRUS-gesteuert, in Teil- oder

Vollnarkose, über zwei Zugangswege erfolgen: transrektal und transperineal[82]. Nach erfolgter Implantation kann der Positionsmarker nun mittels verschiedener radiologischer Verfahren, sichtbar gemacht werden[83]. Hier kommt eine große Bandbreite an unterschiedlichen IGRT-Verfahren zum Einsatz. [74], [79], [80].

#### 4.14 Verschiedene Werkstoffe

Bei der Wahl des Werkstoffes der Positionsmarkern kann zwischen Karbon, Plastik und Gold gewählt werden.

Gold, in Form von Goldmarkern (GM), hat den Vorteil von sehr geringem allergenen Potential und nur marginalen Reaktionen mit dem menschlichen Gewebe[77]. Zusätzlich ist Gold radiologisch gut zu detektieren, seine Oberflächeneigenschaften verhindern eine ungewollte Verschiebung der Marker im Organ, und es ist korrosionsbeständig[84].

GM werden von verschiedenen Herstellern in unterschiedlichen Größen und Formen angeboten, wobei auf die Röntgenundurchlässigkeit, eine gute Verfügbarkeit und ein angemessenes Preisniveau geachtet werden soll[82]. GM sind die am häufigsten verwendeten Positionsmarker[74], [75].

Die Nutzung von Karbon oder Plastik wird relevant, wenn bei einem Patienten eine Protonentherapie erfolgen soll. In diesem Fall führen GM zu einer starken Bildung von Artefakten in der notwendigen Bildgebung, und sind daher weniger geeignet. [85]

Da es nach aktuellem Wissensstand keine nachgewiesene Überlegenheit der kostenintensiven Protonentherapie gibt, wird das Verfahren bisher nur selten angewendet[38].

##### 4.14.1 Gründe zur Implantation von Goldmarkern

In der Medizin werden oftmals Landmarken verwendet, um innere Organe aufzufinden. Studien kommen zu dem Ergebnis, dass diese Handhabung für die Lagebestimmung der Prostata vor der Strahlentherapie kein geeignetes Verfahren darstellt[86]. Somit muss auf reproduzierbarere Verfahren zurückgegriffen werden.

Besonders durch einen Füllungsunterschied des Rektums kann die Prostata in ihrer Lage variieren[87]. Crook et al. haben in einer Studie mit 55 Patienten bei 60 % eine posteriore Abweichung der Prostatabasis von  $\geq 0,5$  cm ermittelt und bei 10 % der Patienten eine Lageveränderung von  $\geq 1$  cm[88].

Die Anwendung der GM hat sich in den vergangenen Jahren als unkompliziert und nebenwirkungsarm gezeigt und die Effizienz konnte eindeutig nachgewiesen werden[82], [89].

In Kombination mit der IGRT, sowie der IMRT und damit der Möglichkeit zur Dosisescalation, bieten die GM ein zuverlässiges, reproduzierbares und therapeutisch wertvolles Verfahren, welches eine Schonung von Rektum und Blase ermöglicht[75], [82]. Zudem sind die GM, mit einem Kostenaufwand von ~ 3500€ für die Implantation von 3 GM und täglicher Bildgebung über 44 Bestrahlungssitzungen, die preisgünstigste Variante[75].

#### 4.15 Problemstellung

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vielfältig und die Compliance der Patienten nimmt ab, je häufiger und intensiver die Nebenwirkungen. Durch eine Veränderung der Strahlendosis und die Nutzung von neuen Strahlenquellen konnten die Nebenwirkungen teilweise reduziert werden. Dennoch gilt es, weitere Möglichkeiten zu untersuchen, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und so die Compliance der Patienten zur Therapie zu erhöhen.

#### 4.16 Hypothese und Zielsetzung

Anhand der beschriebenen Daten zu Komplikationen und Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Patienten mit PCa wurde deutlich, dass ein zusätzlicher Schutz, des die Prostata umgebenden Gewebes von großem Nutzen sein kann.

Diese Arbeit diene der Verifizierung des Space OAR® und der GM als wirksamer Schutz des Rektums vor Strahlenbelastung. Wir wollten zeigen, ob diese beiden Produkte durch ihre jeweiligen Eigenschaften zu einer verbesserten Verträglichkeit der Strahlentherapie beitragen können. Wir haben nicht nur die Wirkung des Space OAR® und der GM untersucht, sondern auch die Implantation und damit einhergehende Risiken.

Die Fragestellung unserer Arbeit haben wir anhand von retrospektiver Datenerhebung erörtert und unsere Patientenerhebungen in zwei Gruppen unterteilt. Die Patienten wurden einer Patientengruppe zugeteilt, wenn sie einen Space OAR® und GM erhalten hatten und in die Kontrollgruppe transferiert, wenn dem nicht so war. Die Aufnahme einer Kontrollgruppe beschlossen wir zur besseren Vergleichbarkeit unserer Werte und einer stärkeren Darstellbarkeit unserer Ergebnisse in der Gesamtheit der Datenlage. Zudem untersuchten wir in einer multivariaten Analyse den Einfluss der Bestrahlungsart und einer vorausgegangenen ADT.

## 5. MATERIAL UND METHODEN

### 5.1 Aufbau der Studie

#### 5.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 8/2014 bis 1/2018 wurden n=61 Patienten erfasst, die im Rahmen der Vorbereitung auf die Bestrahlung bei PCa, einen Space OAR<sup>®</sup> sowie 3 GM erhalten haben. Die Patienten unterzogen sich dieser Operation am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, der Eingriff wurde immer vom gleichen Operateur durchgeführt oder supervidiert.

Die Datenerfassung erfolgte anhand der Daten aus der Abteilung für Strahlenheilkunde am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, sowie mittels dem Klinik-Informationssystem ORBIS von *Agfa Healthcare* (Deutschland).

Wir haben folgende Daten erfasst:

- Gleason Score
- PSA-Spiegel zu Beginn der Bestrahlung
- Alter
- Bestrahlungsintensität/ -dauer
- Art der Bestrahlung
- LHRH/GnRH-Hormontherapie ja/ nein

Wir haben die Behandlungsdaten der Abteilung für Strahlenheilkunde retrospektiv ausgewertet und hierbei die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung nach 3 Monaten anhand der CTC erfasst, sowie Langzeitfolgen nach 6 – 12 Monaten mit dem LSS. Den Fokus haben wir auf Proktitis, Stuhlveränderungen, Stuhlinkontinenz und anales Brennen gelegt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum, vor perkutaner Strahlentherapie, einen Space OAR<sup>®</sup> und GM erhalten haben. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene Prostatektomie und ein PCa im Stadium cT4.

#### 5.1.2 Kontrollgruppe

Es wurde eine Kontrollgruppe (KG) mit n=28 Patienten erfasst, bei denen kein Space OAR<sup>®</sup> und keine GM implantiert wurden. Die Patienten erhielten ebenfalls eine



perkutane Strahlentherapie. Daten über eine vorangegangene ADT wurden in der KG nicht erfasst.

Folgende Daten haben wir erfasst:

- Gleason-Score
- Alter
- Bestrahlungsdauer/ -intensität
- Art der Bestrahlung

Gründe gegen eine Implantation waren meistens in der Ablehnung des Patienten begründet, oder es lagen anästhesiologische Kontraindikationen für eine Narkose vor. Diese stellen bspw. hohe Komorbiditäten mit schweren, kardialen oder pulmologischen Begleiterkrankungen dar, welche das Risiko an den Folgen der Narkose zu versterben, stark erhöhen.

## 5.2 Ablauf

### 5.2.1 Aufbau des Space OAR<sup>®</sup>

Das Space OAR<sup>®</sup> Hydrogel der Firma *Augmenix* wird als Generika geführt, welches innerhalb von 3 – 6 Monaten vom Körper abgebaut wird.

Das Hydrogel wird in einmalig verwendbaren Spritzen mit zwei-Kammersystem geliefert. Die Abb.: 4 zeigt ein noch steril verpacktes Einmalsystem.

Eine Kammer enthält eine Verdünnungslösung („Precursor Solution“), bestehend aus einer Pulverkammer, die mit PEG-Puder gefüllt ist, und einem Verdünner (Trilysine Pufferlösung). Die andere Kammer besteht aus dem „Accelerator“, einer Salzpufferlösung, die als Reaktionsbeschleuniger dient.

Durch die Mischung dieser Komponenten in einem Y-Verbindungsstück vor Injektion entsteht das Hydrogel[90].

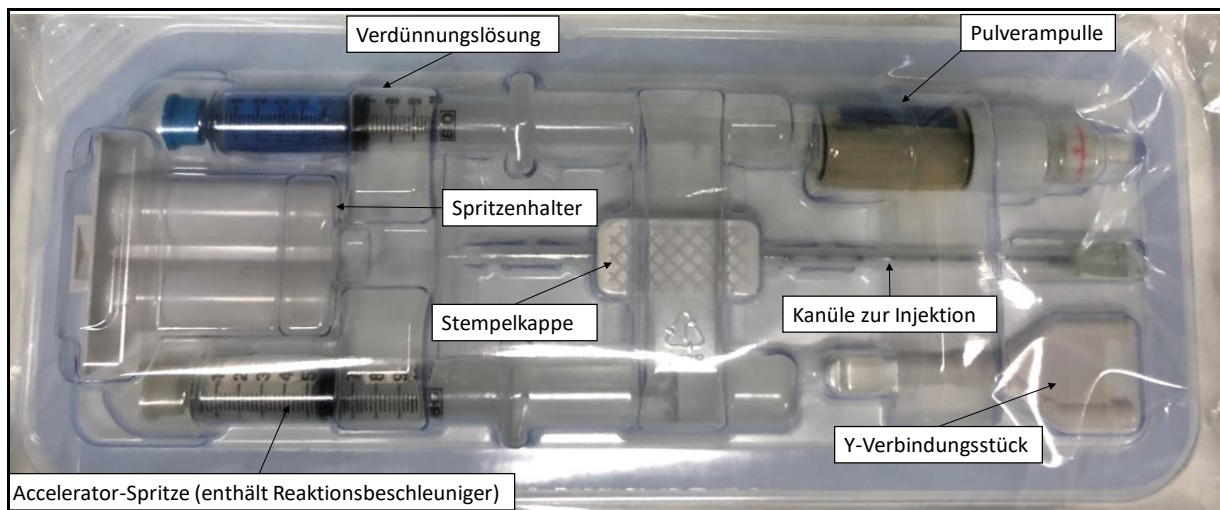


Abbildung 4: Space OAR® Hydrogel (Einmalspritze)

### 5.2.2 Bildgebung während der Implantation

Zur genauen Lagebestimmung der Prostata nutzten wir einen TRUS mit einem biplanaren Schallkopf. Das in unserer Klinik genutzte TRUS-Gerät sehen sie in Abb.: 5.

Bei diesem Schallkopf kann die Betrachtungsebene durch einen Schalter am TRUS von transversal nach longitudinal verändert werden, ohne die Position des Schallkopfes variieren zu müssen[91].

Die Implantation des Space OAR® und der GM erfolgte zur erleichterten Orientierung in der Transversalebene und mit einem 9 MHz Schallkopf auf einem Ultraschallgerät der Firma BK MEDICAL, Modell: Pro Focus Ultraview 800 Shared Service.



Abbildung 5: Transrektaler Ultraschall - BK MEDICAL Pro Focus Ultraview 800 Shared Service Ultrasound

Durch die Vollnarkose wurde gewährleistet, dass es während dem Eingriff zu keiner Positionsveränderung des Patienten kam. Um zusätzlich eine Lagevariabilität des TRUS zu verhindern nutzten wir den in Abb.: 6 dargestellten Multi-Purpose Workstation™ Stepper der Firma CIVCO[92] zum Einspannen des Schallkopfes.

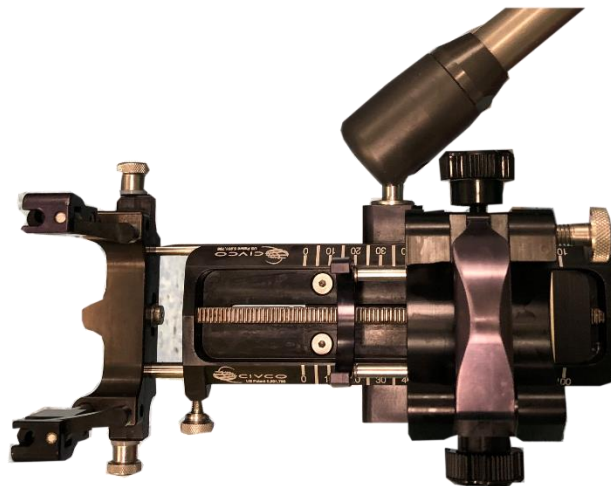


Abbildung 6: Multi-Purpose Workstation™ Stepper der Firma CIVCO

Sobald das Operationsgebiet und der Operationstisch steril und alle notwendigen Geräte vorbereitet waren, wurde mit dem Eingriff begonnen.

### 5.2.3 Implantation der Goldmarker und des Space OAR®

Die Patienten unseres Kollektivs wurden zur Implantation des Space OAR® und der GM einer Vollnarkose unterzogen. Es wurden beide Implantate in einer Sitzung eingebracht.

Diese erfolgte, soweit anästhesiologisch möglich, in Form einer Kurznarkose mit Larynxmaske.

Die Patienten wurden in Steinschnittlagerung positioniert, um die Perinealregion bestmöglich darzustellen.

Es erfolgte die Vorbereitung des Operationsbereiches: die Hoden wurden abgeklebt, die perineale Region rasiert und steril abgewaschen. Parallel wurde auch der Operationstisch mit sterilen Tüchern abgedeckt und die Operationsmaterialien darauf ausgelegt.

Unseren Patienten wurden 3 GM, perineal in die Prostata implantiert. In Abb.: 7 sind die GM in der Einführhülse, steril auf dem OP-Tisch dargestellt. Der Eingriff wurde unter Vollnarkose und in Kombination mit der Implantation eines Space OAR® durchgeführt.

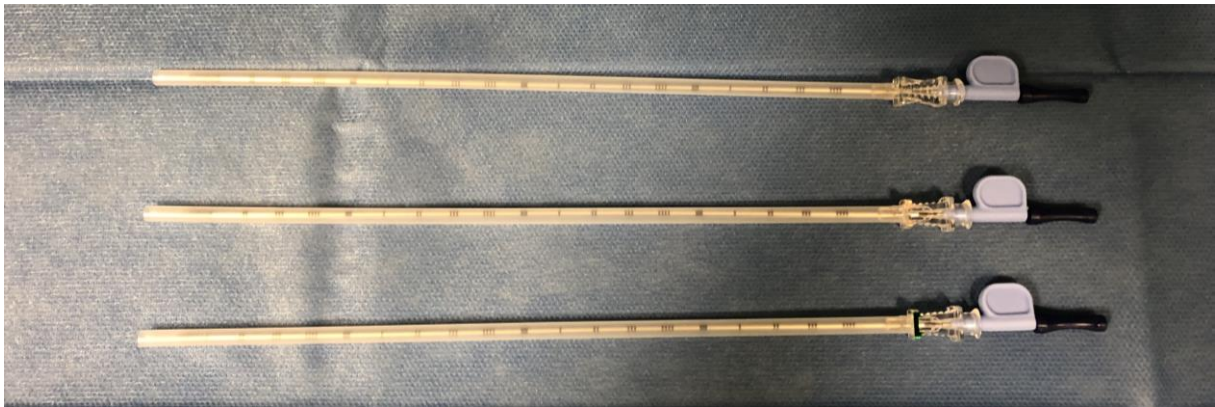


Abbildung 7: Die drei Kanülen mit den enthaltenen Goldmarkern, steril auf dem Operationstisch

Bei dem Kombinationseingriff der Implantation von Space OAR® und GM wurden zuerst, dargestellt in Abb.: 8, die drei GM eingebracht. Die korrekte, intraprostatiche Lage überprüften wir mit dem TRUS.



Abbildung 8: Perineale Implantation GM

Nach Implantation der GM erfolgte durch die Operationstechnische Assistenz die Vorbereitung des Space OAR® – das Polyethylenglycol Pulver wurde mit dem Verdünner gemischt.

Nun wurde die entstandene Verdünnungslösung mit dem Reaktionsbeschleuniger in die Spritzenhalterung eingelegt und über das Y-Stück verbunden. Die beiden Spritzen wurden entlüftet, das Y-Stück wurde nicht vorgefüllt.

Der vorbereitete Space OAR® wurde dem Operateur angereicht. Unter TRUS Kontrolle wurde erst eine geringe Menge an NaCl zwischen Prostata und Rektum injiziert, um eine Eröffnung der korrekten Schichten zu erreichen.

Hierbei können beispielsweise alte Vernarbungen dazu führen, dass sich kein Raum zwischen Prostata und Rektum auftut. In diesen Fällen ist eine Implantation des Space OAR® erschwert oder sogar unmöglich.

Sobald das NaCl einen gut sichtbaren Raum geschaffen hatte, wurde der Space OAR® implantiert. Auch hier wurde unter kontinuierlicher TRUS Kontrolle die retroprostatiche Lage überprüft.

### 5.3 Genutzte Statistik

Zur Prüfung, ob die Komplikationen als dichotomes Merkmal in beiden Gruppen gleich verteilt sind, kommt der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Auf Grund der geringen Größe unseres Patientenkollektivs und somit den zu erwartenden kleinen Häufigkeiten, kann der Chi-Quadrat Test nicht in allen Bereichen angewendet werden. Es müssen folgende Approximationsbedingungen anwendbar sein, um die Prüfgrößen als näherungsweise Chi-Quadrat-verteilt zu betrachten:

$E_{ij} \geq 1$  für alle  $i, j$ ;  $i$ =Spalte,  $j$ =Zeile

min. 80 % der  $E_{ij} > 5$

In abweichenden Fällen ( $< 80\%$  der  $E_{ij} > 5$ ) müssen mehrere Klassen, in unserem Fall die Grade der Komplikationen, zusammengefasst werden, um die Approximationsbedingungen einzuhalten. In diesen Fällen haben wir eine

Zusammenfassung der Merkmale vorgenommen und den Fishers exakten Test angewendet. Es wurden dann nicht in die Grade der CTC/LSS aufgeschlüsselt, sondern in „Komplikationen“ und „keine Komplikationen“ unterschieden.

Zur besseren Übersicht zeigt Abb.: 9 eine Aufschlüsselung unserer verwendeten Daten und der kombinierbaren Gruppen.

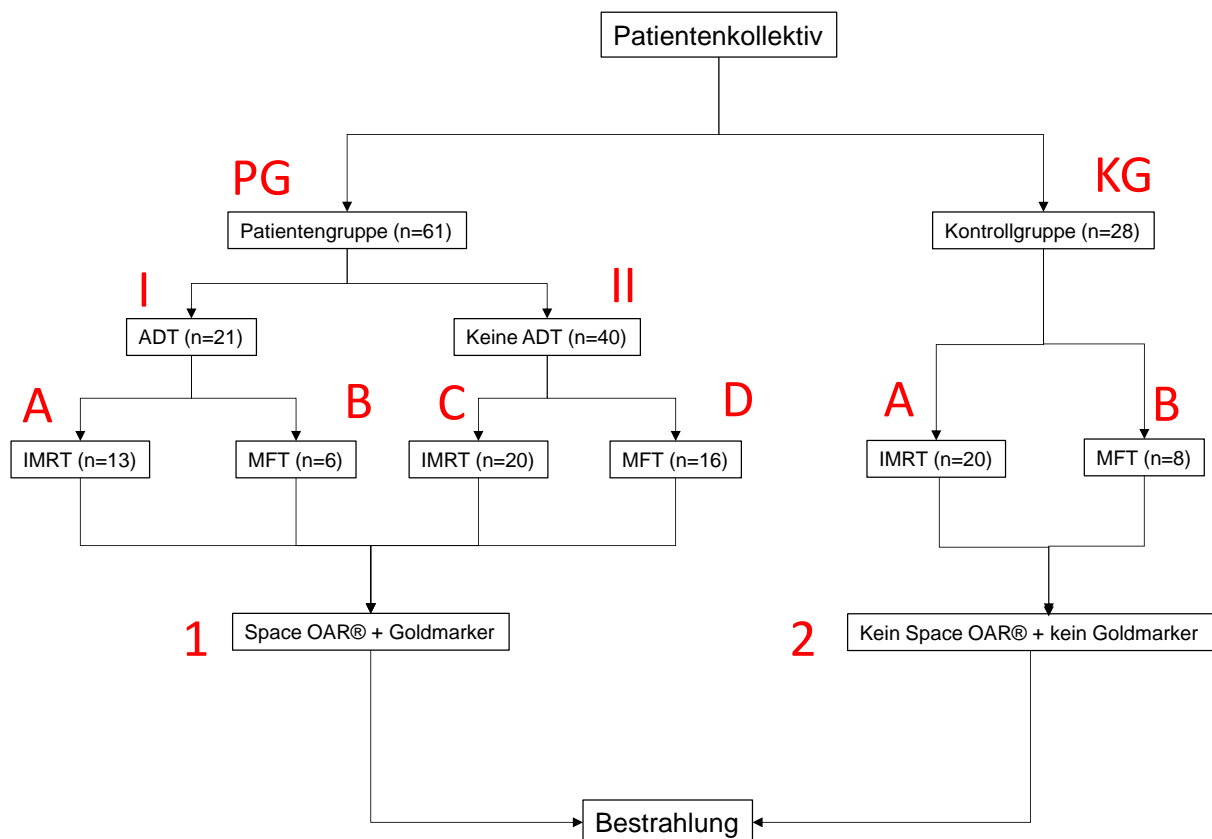


Abbildung 9: Mögliche Einflussfaktoren auf die Komplikationen nach Bestrahlung

In unserer Auswertung vergleichen wir die folgenden Kombinationen zur Berechnung des Einflusses einer vorangegangenen ADT in der PG:

- PG IA – PG IIC
- PG IB – PG IID

Zur Berechnung des Einflusses der gewählten Bestrahlungstechnik zwischen der PG und der KG werden folgende Untergruppen verglichen:

- PG A+C – KG A
- PG B+D – KG B

Der Vergleich der beiden Kollektive ohne Separierung in die verschiedenen Bestrahlungstechniken. Wir unterteilen PG und KG in einliegenden Space OAR®/ GM und kein Space OAR®/ kein GM:

- PG 1 – KG 2

Nach Auswertung der möglichen Einflussfaktoren ADT und Bestrahlungstechnik, erfolgte eine Berechnung des Einflusses von implantiertem Space OAR® und GM zwischen PG und KG.

#### 5.4 Datenerfassung

Unsere Auswertungen erfolgten anhand von Datenerfassungen aus der Abteilung für Strahlentherapie des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern. Aus den Datensätzen entnahmen wir die ABe zur Nachsorge der Patienten, nach definierten Zeitintervallen von 3, 6 und 12 Monaten.

Da die Einhaltung der definierten Zeitintervalle nicht immer gewährleistet werden konnte, haben wir jedem Zeitintervall eine Range von +/- 30 Tagen hinzugefügt.

##### 5.4.1 Zeitlicher Abstand Implantation – Beginn der Strahlentherapie

Wir haben die Zeitspanne zwischen der Implantation und dem Beginn der Strahlentherapie erfasst, um auswerten zu können, ob sich der Beginn der Strahlentherapie innerhalb der 3 – 6 Monate bis zum Abbau des Space OAR® befand.

##### 5.4.2 Erfassung der Komplikationen

Für unsere Arbeit haben wir den Fokus auf Proktitis, Stuhlkomplikationen und anales Brennen gelegt.

#### **Proktitis**

Bei der Proktitis erfolgte keine gesonderte Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Verlauf.

#### **Stuhlkomplikationen**

Hier haben wir uns auf Diarrhoe, Obstipation, Hämatochezie und Stuhlinkontinenz fokussiert. Da es sich bei diesen Symptomen ebenfalls um Symptome der Proktitis handeln kann, eine Proktitis als solche aber nicht immer diagnostiziert und dokumentiert wird, haben wir in unserer Datenanalyse diese Symptome nochmals gesondert aufgeführt. Patienten, bei denen bereits eine Proktitis diagnostiziert wurde,

haben wir hier nicht nochmal aufgeführt, sondern unter der Rubrik Proktitis in die Auswertung einfließen lassen.

### **Anales Brennen**

Es wurde nach analem Brennen im Rahmen der Stuhlentleerung gefragt, sowie nach analen Beschwerden im Rahmen von verlängertem Sitzen. Da die Frage nach analem Brennen in den ausgewerteten, retrospektiv erhobenen Daten in 98,4% der Fälle nicht erfragt wurde haben wir diese Komplikation ausschließlich nach 3 Monaten mit in die Auswertung aufgenommen.

#### **5.5 Probleme bei der Erfassung**

Da wir die Daten der Patienten retrospektiv erfasst haben, konnten wir nur die vorhandenen Angaben aus den ABe der Strahlentherapie ermitteln. Daten die in den AB nicht erfasst wurden, konnten von uns nicht nachträglich erhoben werden.

Im Rahmen der Proktitisnachsorge wurden häufig keine Angaben gemacht. Da aus den ABe klar ersichtlich wurde, dass ausdrücklich zur Proktitis befragt wurde, haben wir die Daten „keine Angabe“ als keine Beschwerden (CTC 0°/LSS 0°) mit in unsere Datenbank aufgenommen.

Im Verlauf unserer Untersuchungen hat sich das Patientenkollektiv verringert, da nicht alle Patienten zu den Nachsorgeterminen erschienen sind. Wir haben diese Patienten unter „lost to follow-up“ in der Datenbank geführt.

Zur ADT in der KG wurden in den AB keine Angaben gemacht, weshalb hier keine Erhebung erfolgen konnte.



## 6. ERGEBNISSE

In der Tab.: 2 sind die Grunddaten unserer Kollektive aufgeführt. Es zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Werte.

Tabelle 2: Übersicht zu den Patientendaten

	<b>PG</b>	<b>KG</b>
	Mittelwert (range)	Mittelwert (range)
Alter in Jahren	76,9 (59 – 91)	79,2 (60 – 91)
Gleason-Score	7 (6 – 9)	7 (6 – 10)
Bestrahlungsdauer in Tagen	51,4 (17 – 58)	54,1 (23 – 69)
Strahlendosis in Gy vor FV	50,1 (50 – 54)	50 (45 – 50,4)
Strahlendosis in Gy nach FV	73,2 (26 – 76)	73,7 (70 – 76)

### 6.1 Strahlentherapie der Kollektive

In unserer Studie wurden die Patienten mit IMRT oder MFT bestrahlt. Die mittlere ZVD lag in der Patientengruppe (PG) bei 50,1 Gy (Standardabweichung (SD) 0,6) vor der Feldverkleinerung (FV), und bei 73,2 Gy (SD 7,9) nach der FV. In der KG lag sie vor der FV bei 50 Gy (SD 1), und danach bei 74 Gy (SD 1,1).

Die Patienten der PG wurden über eine mittlere Dauer von 51,4 Tagen, mit einer mittleren Dosis von 73,2 Gy, und mittleren Einzeldosen von 2 Gy bestrahlt. In der KG wurden die Patienten, über eine mittlere Dauer von 54,1 Tagen, mit einer mittleren Dosis von 73,7 Gy und einer mittleren Einzeldosis von 1,9 Gy bestrahlt.

In unserer PG erhielten n=22 Patienten die MFT und in der KG erhielten n=8 Patienten die MFT. Bei n=1 Patienten aus der PG, war aus den ABe nicht ersichtlich, welcher Form der Strahlentherapie der Patient unterzogen wurde. Die verbleibenden Patienten, n=33 in der PG, und n=20 in der KG, wurden mit IMRT bestrahlt.

### 6.2 Implantation von Space OAR® und Goldmarkern

Die Auswertung erfolgte an Hand des CDS. Die Daten haben wir mittels Operationsberichten aus dem Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern erhoben, welche von dem durchführenden Operateur ausgestellt wurden.

Tabelle 3: Lage des Space OAR® im retroprostatistischem Bindegewebe

<b>Lagebedingungen</b>	<b>n=61 (Patienten)</b>
Suffiziente Abdeckung	50
Lageverschiebung rechts/links/perineal	5
Inhomogene Verteilung/ Hydrogel disloziert	2
Hydrogel nicht injiziert	2
Komplikationen CDS Grad I	2

Bei n=2 Patienten kam es zu Komplikationen, die über eine Lageveränderung hinaus gehen, weshalb sie hier nun gesondert aufgeführt werden. Bei diesen n=2 Patienten (3,3%) traten Komplikationen Grad I nach CDS auf. Die Lagebedingungen der verbleibenden n=59 Patienten sind ebenfalls in Tab.: 3 aufgeführt und in Abb.: 10 veranschaulicht.

Bei einem Patienten kam es am Operationsende zu Blutungen im Bereich des Rektums, eine Verletzung der Rektumwand konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. In der Nachsorge ergaben sich jedoch keine weiteren Komplikationen, die einen sicheren Rückschluss auf eine Fehlpunktion zulassen würden.

Im zweiten Fall wurde fälschlicherweise die Samenblase punktiert und das Gel dort injiziert. Damit konnte keine Schutzwirkung durch das Hydrogel erzielt werden. Weitere Komplikationen traten nicht auf. Die GM lagen bei allen Patienten stabil.

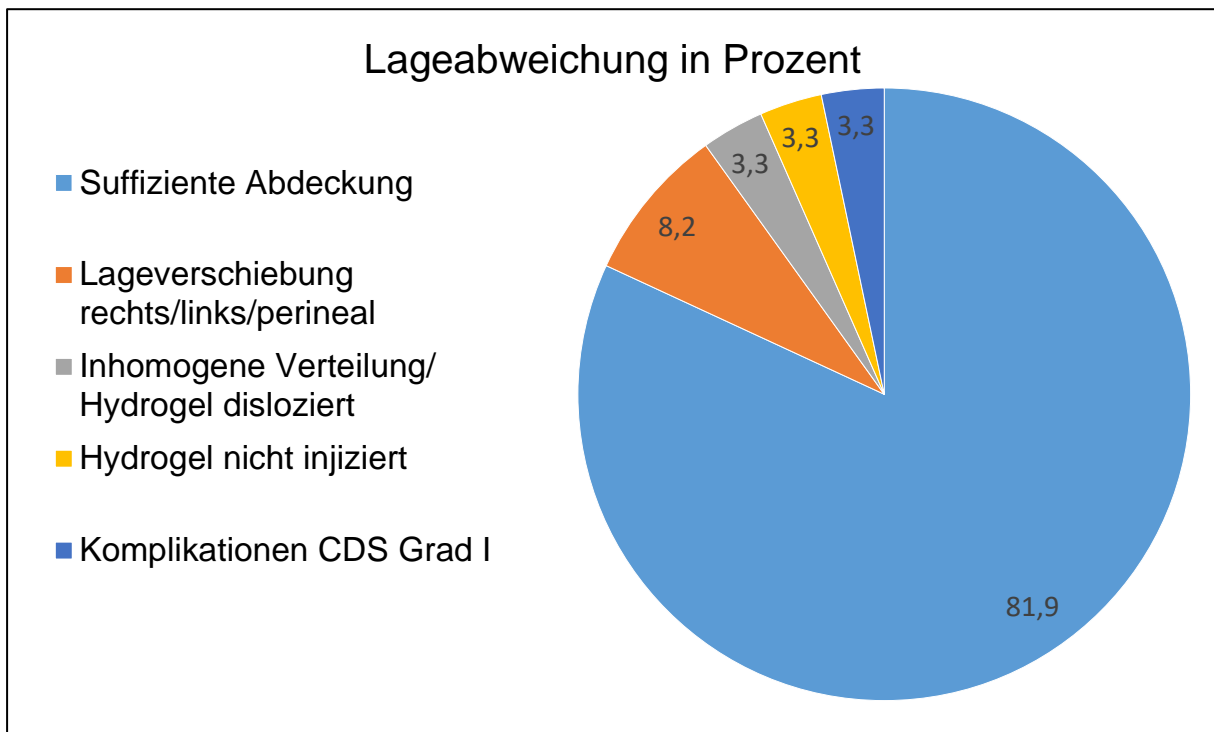


Abbildung 10: Kreisdiagramm zur Lage des Space OAR®

Bei n=2 (3,3%) Patienten kam es zu einer Inhomogenität bzw. Fehlvermischung des Hydrogel. Im Verlauf haben wir bei diesen Patienten trotz der Dislokation keine verminderte Schutzwirkung festgestellt. Nur bei einem der n=2 Patienten trat nach sechs Monaten eine Stuhlinkontinenz auf. Bei dem verbliebenen n=1 (1,6%) Patienten trat innerhalb der von uns nachverfolgten 12 Monate keine Komplikationen auf.

### 6.3 Implantation – Beginn der Strahlentherapie

Der Beginn der Strahlentherapie erfolgte in unserer PG gemittelt bei 21,4 Tagen nach der Implantation. Der maximale zeitliche Abstand von Implantation und Beginn der Strahlentherapie lag bei 49 Tagen.

In der PG wurde über einen gemittelten Zeitraum von 51,4 Tagen bestrahlt, addiert man hierzu die 21,4 Tage, so bleiben wir innerhalb der 90 – 120 Tage, die der Space OAR® sicher seine gesamte Schutzwirkung behält. Auch beim maximal erreichten Abstand von 49 Tagen befinden wir uns mit insgesamt 100,4 Tagen Abstand zwischen Implantation und Beginn der Strahlentherapie unterhalb der vom Hersteller angegebenen Obergrenze.

Somit ist bei 100% der Patienten davon auszugehen, dass die volle Schutzwirkung erreicht wird.

## 6.4 Übersicht zur Verteilung der Patienten

### 6.4.1 Kontrolle nach 3 Monaten

In der PG gaben n=51 (91,1%) Patienten keine proktitischen Beschwerden an. In der KG waren es n=26 (92,9%) Patienten. Beschwerden CTC 1° wurden in der PG von n=5 (8,9%) Patienten angegeben. Es handelte sich hierbei in n=2 Fällen um eine akute, leichte Proktitis. Bei n=1 Patienten kam es zu einer Strahlenproktitis mit Tenesmus. Die Therapie erfolgte medikamentös. Bei n=1 Patienten handelte es sich um eine Kolitis, welche mit Rektalschaum behandelt wurde und wiederum n=1 Patient klagte über eine Obstipation, die durch abführende Mittel gelindert werden konnte.

In der KG gab es n=1 (3,6%) Patienten mit Beschwerden nach CTC Grad 1. Auch hier kam es zu einer Kolitis, die mit Rektalschaum behandelt wurde.

Zu Beschwerden Grad 2 nach CTC kam es bei n=1 (3,6%) in der KG, wobei es zu einer verstärkten Kolitis kam. In Abb.: 11 ist die oben aufgeführte Verteilung nach 3 Monaten bei Proktitis dargestellt.

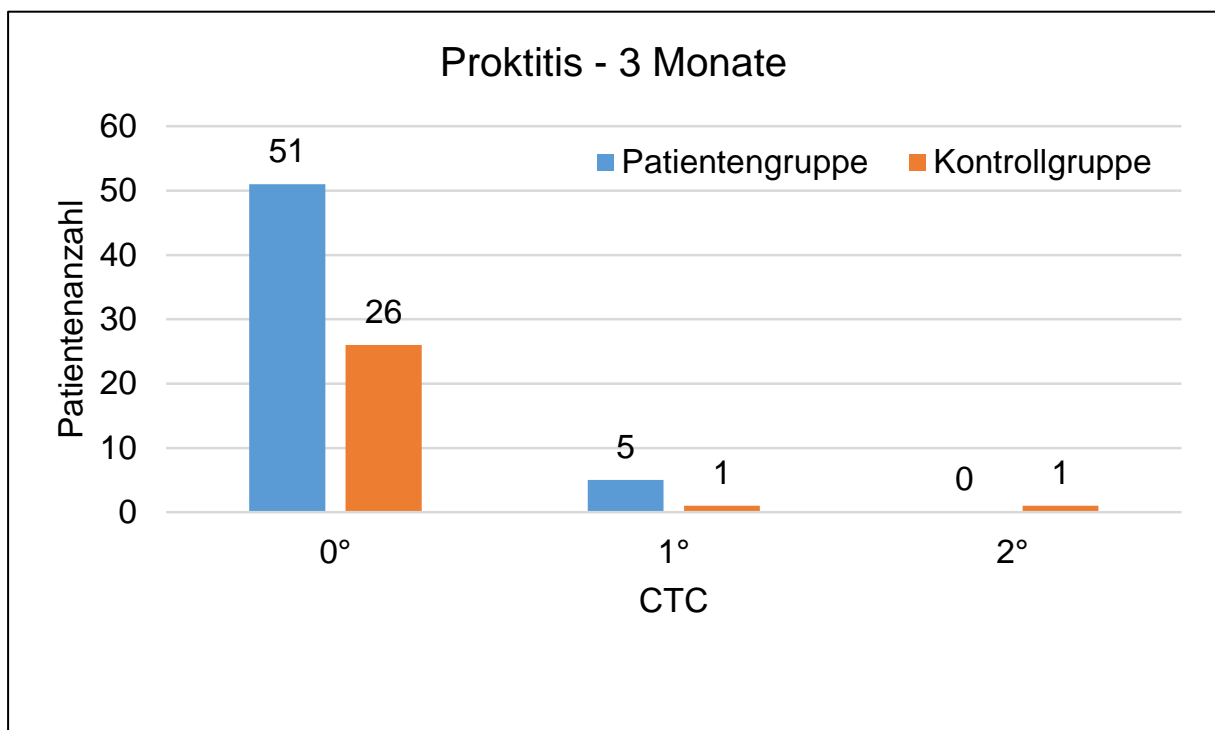


Abbildung 11: Proktitis – CTC nach 3 Monaten

Bei den Angaben zu Stuhlkomplikationen haben insgesamt n=49 (87,5%) Patienten keine Beschwerden angegeben. In der KG waren es n=20 (71,4%) Patienten ohne Beschwerden. In der KG kam es bei n=5 (17,9%) zu Beschwerden Grad 1 nach CTC. Es handelte sich hierbei um erhöhte Stuhlfrequenzen, dünnflüssige Stühle und eine einmalige Blutauflagerung auf abgesetztem Stuhl.

In der PG gaben n=5 (8,9%) Patienten Beschwerden Grad 1 nach CTC an. Hierbei handelte es sich in n=3 Fällen um eine erhöhte Stuhlfrequenz mit Absetzen von breiigem Stuhl. In n=2 Fällen bestand eine Obstipation, die durch abführende Mittel erfolgreich therapiert werden konnte.

In beiden Gruppen traten Beschwerden Grad 2 nach CTC auf. In der KG handelte es sich um n=3 (10,7%) Patienten mit einer leichten Darmreaktion, einem Gefühl der Enge mit Absetzen von weichem Stuhl und in einem Fall einer starke Darmreaktion.

In der PG trat bei n=2 (3,6%) Patienten eine leichte Reizdarmsymptomatik auf, die in einem Fall medikamentös behandelt wurde. Unsere Datenerhebung zeigen wir in Abb.: 12.

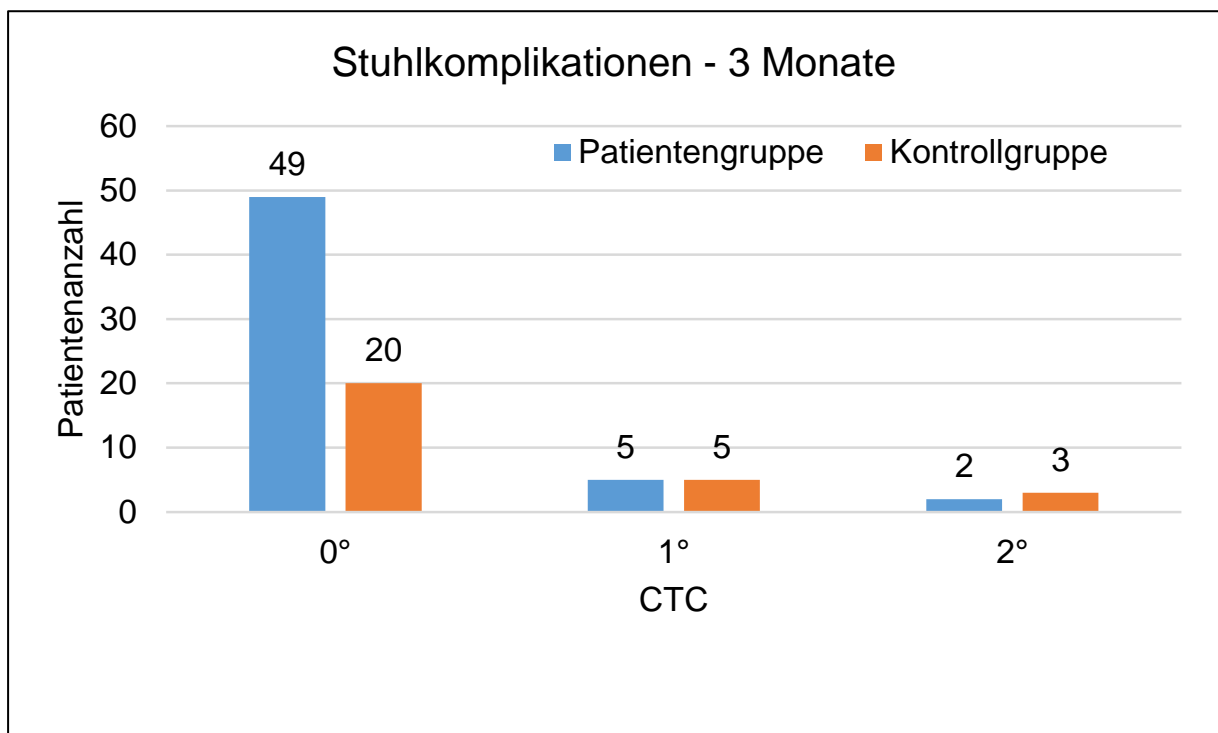


Abbildung 12: Komplikationen beim Stuhlgang - CTC nach 3 Monaten

Die Auswertung des analen Brennens, in Abb.: 13 grafisch dargestellt, ergab bei n=2 (3,6%) Patienten aus der PG und bei n=0 Patienten der KG, Beschwerden CTC Grad 1. Da im weiteren Verlauf bei keinem Patienten, weder in der PG noch in der KG, anales Brennen erneut auftrat, erfolgt keine weitere Angabe zum analen Brennen.

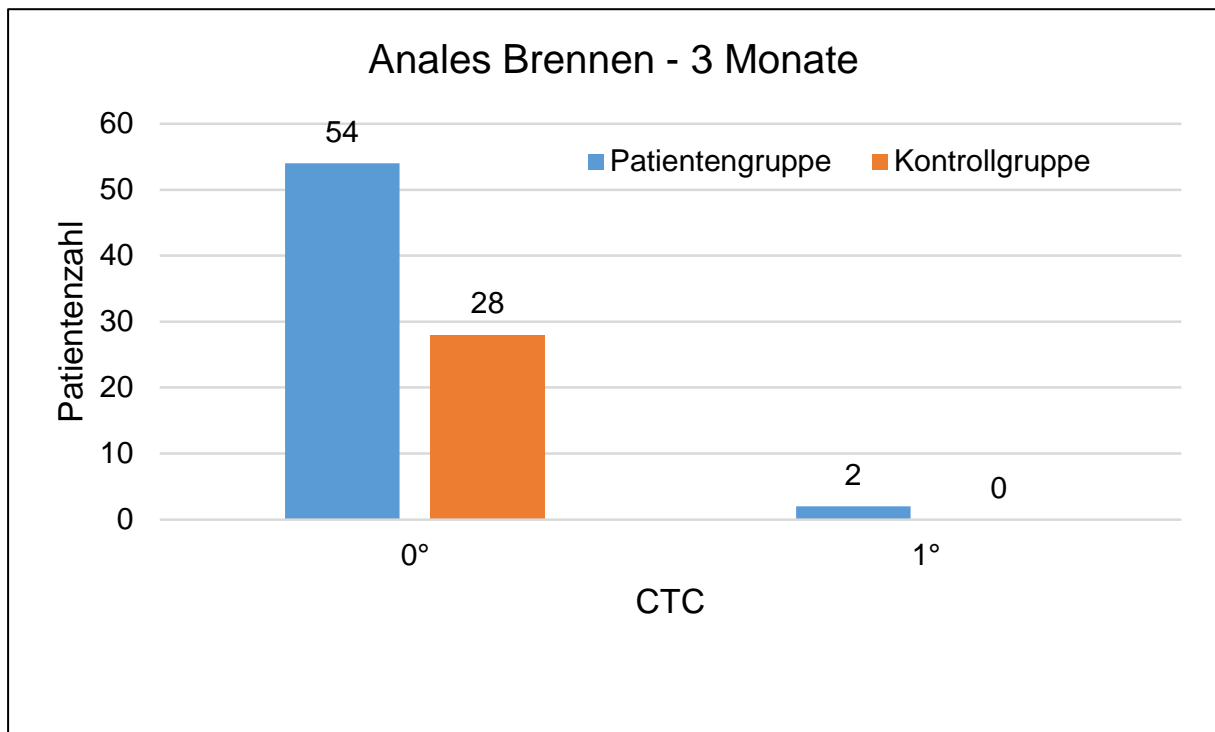


Abbildung 13: Anales Brennen - CTC nach 3 Monaten

#### 6.4.2 Kontrolle nach 6 Monaten

Hier zeigten die Patienten keine proktitischen Beschwerden, n=49 (100%) Patienten gaben auf die gezielte Nachfrage zur Proktitis keine Beschwerden an. In der KG traten bei n=26 (100%) Patienten ebenfalls keine proktitischen Beschwerden auf.

Dargestellt in Abb.: 14 zeigten sich bei n=1 (2,2%) Patienten der PG weiterhin leicht erhöhte Stuhlfrequenzen, diese waren insgesamt betrachtet rückläufig. In der KG kam es bei n=2 (7,7%) Patienten zu erhöhten Stuhlfrequenzen, die mit einem LSS von 1° eingestuft wurden. Zudem traten in der PG bei n=1 (2,2%) Patienten leicht breiige Stühle mit erhöhter Stuhlfrequenz auf. Diese konnten medikamentös behandelt werden und wurden daher mit einem LSS von 2° klassifiziert. Die Symptomatik war in der Auswertung nach 12 Monaten rückläufig.

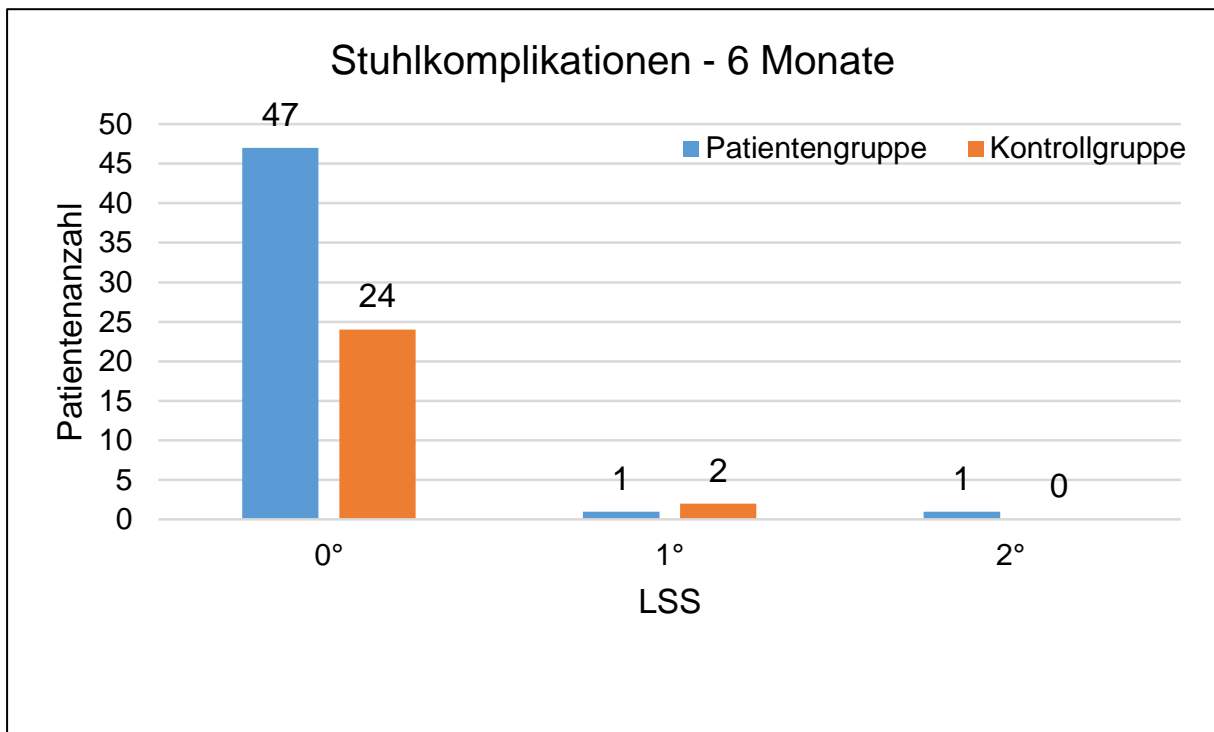


Abbildung 14: Komplikationen beim Stuhlgang – LSS nach 6 Monaten

#### 6.4.3 Kontrolle nach 12 Monaten

In Abb.: 15 zeigen wir unsere Daten nach 6 Monaten zu Proktitis und Stuhlkomplicationen. Bei n=30 (96,8%) Patienten in der PG und n=21 Patienten der KG kam es nach 6 Monaten zu keinen proktitischen Beschwerden.

Bei n=1 (3,2%) Patienten in der PG kam es zu einer Proktitis die medikamentös behandelt wurde.

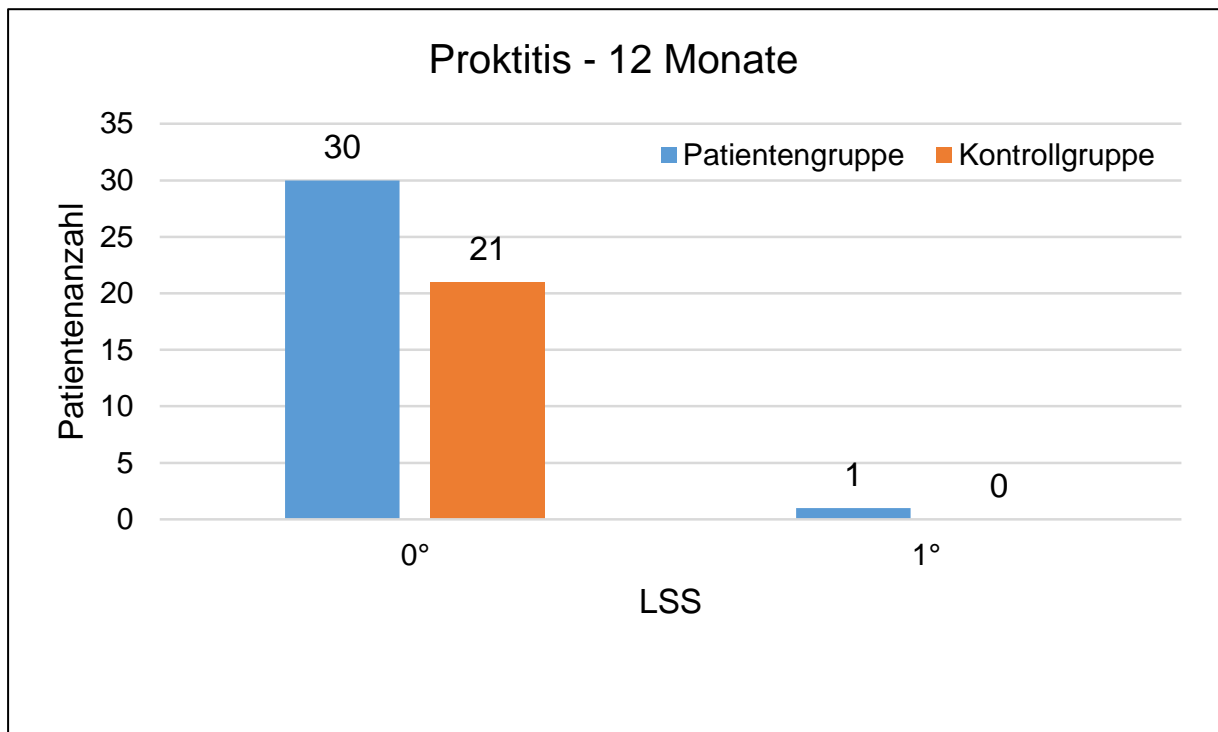


Abbildung 15: Proktitis - LSS nach 12 Monaten

In der PG gaben nach 6 Monaten, gezeigt in Abb.: 16, zu Stuhlkomplikationen n=31 (100%) Patienten keine Komplikationen an. In der KG gaben n=20 (95,2%) ebenfalls keine Beschwerden an.

Es traten in der KG bei n=1 (4,8%) Patienten Beschwerden nach LSS Grad 1 auf. Hierbei handelte es sich um eine erhöhte Stuhlfrequenz mit Tenesmus. Bei n=1 (4,8%) Patienten traten schwere rektale Blutungen auf, die durch eine Lasertherapie behandelt werden mussten und mit CTC 3° klassifiziert wurden.



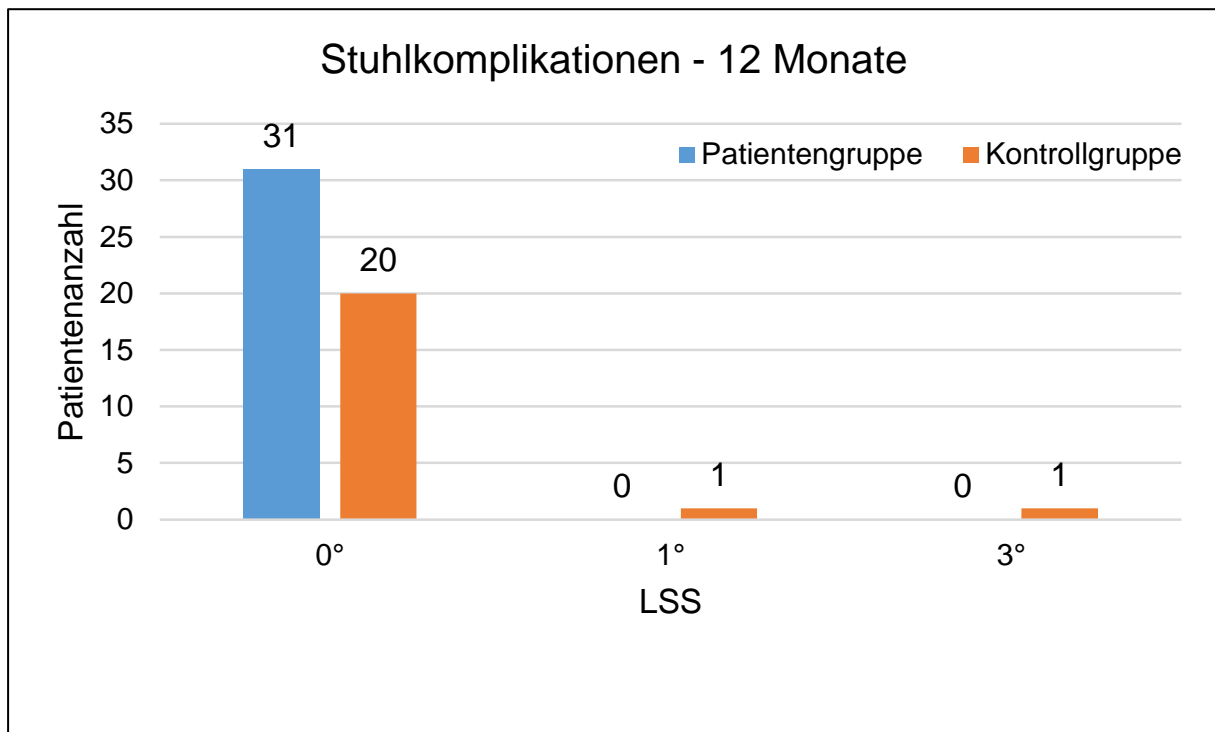


Abbildung 16: Stuhlkomplicationen - LSS nach 12 Monaten

## 6.5 Kombination mit ADT in der PG

In unsere Patientengruppe erhielt n=21 Patienten vor der Strahlentherapie eine ADT. In der Kontrollgruppe erfolgte keine Datenerfassung.

Den Einfluss der ADT haben wir anhand der Kombinationen PG IA – PG IIC und PG IB – PG IID aus Abb.: 9 für Proktitis und Stuhlkomplicationen nach jeweils 3 – 6 – 12 Monaten berechnet. Wir unterteilen zudem in die Bestrahlungsgruppen IMRT und MFT.

### 6.5.1 3 Monate – Einfluss einer vorangegangenen ADT in der PG

Nach 3 Monaten wurden n=5 Patienten aus der PG und n=0 Patienten aus der KG der Kategorie „lost to follow-up“ (LTFU) hinzugefügt, da sie sich zu keinem Termin eingefunden haben und auch im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen zu keinen Terminen mehr erschienen sind. Bei einem Patienten war keine Bestrahlungstechnik angegeben, weshalb er nicht in die Erhebung eingeschlossen werden konnte.

Es verblieben somit n=55 Patienten zur Auswertung. In der KG sind alle n=28 Patienten erschienen.

#### 6.5.1.1 Proktitis

Bei einem p-Wert von 0,98, ausgewertet in Tab.: 4, wird die Nullhypothese, also kein Einfluss der ADT auf die proktitischen Komplikationen nach 3 Monaten, beibehalten. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Kollektive.

Tabelle 4: Auswertung Proktitis: PG IA – PG IIC IMRT nach 3 Monaten

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Alle
PG IA IMRT	11	2	0	13
	11,030	1,970		
PG IIC IMRT	17	3	0	20
	16,970	3,030		
Alle	28	5	0	33

*Zellinhalte  
Anzahl  
Erwartete Anzahl*

**Chi-Quadrat-Test**

	Chi-Quadrat	DF	p-Wert
Pearson	0,001	1	0,976
Likelihood-Quotient	0,001	1	0,976

2 Zelle(n) mit erwarteten Anzahlen kleiner als 5.

Es haben sich unter der MFT PG IB – PG IID, zu keinem Kontrollzeitpunkt proktitische Komplikationen ergeben.

**6.5.1.2 Stuhlkomplikationen**

Die Tab.: 5 zeigt einen p-Wert von 0,73 und damit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven. Es konnte nach 3 Monaten kein Einfluss der ADT auf die Stuhlkomplikationen innerhalb der mit IMRT bestrahlten Patienten der PG nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Auswertung PG IA – PG IIC IMRT nach 3 Monaten

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Alle
PG IA IMRT	11	2	0	13
	10,636	2,364		
PG IIC IMRT	16	4	0	20
	16,364	3,636		
Alle	27	6	0	33

*Zellinhalte  
Anzahl  
Erwartete Anzahl*

**Chi-Quadrat-Test**

	Chi-Quadrat	DF	p-Wert
Pearson	0,113	1	0,737
Likelihood-Quotient	0,115	1	0,735

2 Zelle(n) mit erwarteten Anzahlen kleiner als 5.

Es wird bei einem p-Wert von 1, gezeigt in der Auswertung Tab.: 6, die Nullhypothese beibehalten. Unter MFT zeigen sich nach 3 Monaten in der PG keine Unterschiede im

Auftreten von Stuhlkomplikationen zwischen den mit ADT, und ohne ADT behandelten Patienten.

Tabelle 6: Auswertung PG IB – PG IID MFT nach 3 Monaten

	<u>Komplikationen</u>	<u>Keine Komplikationen</u>	<u>Alle</u>
PG IB MFT	1	5	6
PG IID MFT	2	14	16
Alle	3	19	22

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

p-Wert  
1

6.5.2 Nach 6 Monaten – Einfluss einer vorangegangenen ADT in der PG

Es wurden Daten von n=46 Patienten in der PG von uns erhoben, n=9 Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr an der Nachsorge teil und wurden als LtFU deklariert.

6.5.2.1 Proktitis

In PG IA – PG IIC IMRT, zeigten sich im Kollektiv keine Komplikationen.

6.5.2.2 Stuhlkomplikationen

Unter IMRT zeigten sich in PG IA – PG IIC in den beiden Gruppen keine Komplikationen.

Es wird anhand der Auswertung aus Tab.: 7 bei einem p-Wert von 1, die Nullhypothese beibehalten, die PG zeigt mit und ohne ADT unter MFT nach 6 Monaten keinen Unterschied im Auftreten von Stuhlkomplikationen.

Tabelle 7: Auswertung PG IB – PG IID MFT nach 6 Monaten

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG IB MFT	1	5	6
PG IID MFT	2	11	13
Alle	3	16	19

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
1

#### 6.5.3 Nach 12 Monaten – Einfluss einer vorangegangenen ADT in der PG

Es lagen Daten von n=32 Patienten vor, n=23 Patienten der PG nahmen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr an der Nachsorge teil und wurden als LtFU deklariert.

##### 6.5.3.1 Proktitis

Die Nullhypothese wird auf der Grundlage der Auswertung aus Tab.: 8 beibehalten, bei einem p-Wert von 1 zeigt sich unter IMRT kein signifikanter Unterschied zwischen den mit ADT und ohne ADT behandelten Patienten.

Tabelle 8: Auswertung PG IA – PG IIC IMRT nach 12 Monaten

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG IA IMRT	0	9	9
PG IIC IMRT	1	10	11
Alle	1	19	20

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
1

##### 6.5.3.2 Stuhlkomplikationen

Es bestehen weder in der IMRT, noch in der MFT Gruppe Stuhlkomplikationen.

Aus den Auswertungen ergibt sich, dass die ADT in unserem Kollektiv weder bei Proktitis, noch bei Stuhlkomplikationen innerhalb der überwachten Zeitspannen, einen Einfluss auf die Komplikationsrate hat. Somit wird in den weiteren Auswertungen nicht mehr in ADT/ keine ADT in der PG unterteilt.

## 6.6 Vergleich der Bestrahlungstechniken – Einfluss auf die Komplikationsrate

Im Folgenden stellen wir nun die Kombinationen: PG A+C zu KG A und PG B+D zu KG B einander gegenüber, um den Einfluss der Bestrahlungstechnik zu eruieren.

### 6.6.1 3-12 Monate: Proktitis unter IMRT

Es zeigt sich in Tab.: 9 ein p-Wert von 0,7 und somit die Bestätigung der Nullhypothese, nach 3 Monaten besteht unter IMRT zwischen der KG und der PG kein signifikanter Unterschied bei proktitischen Komplikationen.

Tabelle 9: Proktitis PG A+C zu KG A 3 Monate

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG IMRT	5	28	33
KG IMRT	2	18	20
Alle	7	46	53

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
0,697367

Nach 6 Monaten ergaben sich in der IMRT Gruppe keine proktitischen Beschwerden.

Nach 12 Monaten ergaben sich ebenfalls, wie in Tab.: 10 aufgeführt, keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 10: Proktitis PG A+C zu KG A 12 Monate

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG IMRT	1	19	20
KG IMRT	0	15	15
Alle	1	34	35

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
1

### 6.6.2 3-12 Monate: Stuhlkomplikationen unter IMRT

Es zeigt sich in Tab.: 11 ein p-Wert von 0,3 womit die Nullhypothese beibehalten wird. Nach 3 Monaten ist zwischen der PG und der KG unter IMRT kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Tabelle 11: Stuhlkomplikationen PG A+C zu KG A 3 Monate

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG	6	27	33
IMRT			
KG	6	14	20
IMRT			
Alle	12	41	53

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
0,334782

Auch nach 6 Monaten, dargestellt in Tab.: 12, zeigt sich ein p-Wert  $> 0,05$  und die Nullhypothese muss somit beibehalten werden.

Tabelle 12: Stuhlkomplikationen PG A+C zu KG A 6 Monate

	Komplikationen	Keine Komplikationen	Alle
PG	0	27	27
IMRT			
KG	1	18	19
IMRT			
Alle	1	45	46

*Zellinhalte  
Anzahl*

#### Fishers exakter Test

p-Wert  
0,413043

In Tab.: 13 dargestellt, zeigt sich nach 12 Monaten zwischen der PG und der KG ein signifikanter Unterschied bei den aufgetretenen Stuhlkomplikationen. Der p-Wert von 0,04 erlaubt es die Nullhypothese zu verwerfen und die Annahme zuzulassen, dass es in der KG unter IMRT nach 12 Monaten signifikant mehr Stuhlkomplikationen gibt als in der PG unter IMRT.

Tabelle 13: Stuhlkomplikationen PG A+C zu KG A 12 Monate

	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Alle</b>
PG	20	0	0	20
IMRT	18,286	1,714		
KG	12	3	0	15
IMRT	13,714	1,286		
Alle	32	3	0	35

*Zellinhalte  
Anzahl  
Erwartete Anzahl*

**Chi-Quadrat-Test**

	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>DF</b>	<b>p-Wert</b>
Pearson	4,375	1	0,036
Likelihood-Quotient	5,464	1	0,019

2 Zelle(n) mit erwarteten Anzahlen kleiner als 5.

6.6.3 3-12 Monate: Proktitis unter MFT

In diesem Kontrollfenster zeigten sich in keiner der beiden Gruppen proktitische Komplikationen.

6.6.4 3-12 Monate: Stuhlkomplikationen unter MFT

In der Betrachtung der Tab.: 14 zeigt sich ein p-Wert von 0,6, womit nach 3 Monaten unter MFT kein signifikanter Unterschied zwischen der PG und der KG darstellbar ist.

Tabelle 14: Stuhlkomplikationen PG B+D zu KG B 3 Monate

	<b>Komplikationen</b>	<b>keine Komplikationen</b>	<b>Alle</b>
PG	3	19	22
MFT			
KG	2	6	8
MFT			
Alle	5	25	30

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

<b>p-Wert</b>
0,589351

Nach 6 Monaten muss die Nullhypothese, bei einem p-Wert von 1, in Tab.: 15 dargestellt, ebenfalls beibehalten werden.

Tabelle 15: Stuhlkomplicationen PG B+D zu KG B 6 Monate

	<u>Komplicationen</u>	<u>keine Komplicationen</u>	<u>Alle</u>
PG	3	16	19
MFT			
KG	1	6	7
MFT			
Alle	4	22	26

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

p-Wert  
1

Nach 12 Monaten ergaben sich in beiden Kollektiven keine Komplicationen.

Anhand unserer Daten können wir einen Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken nach 12 Monaten feststellen. Hier ergaben sich unter IMRT, dargestellt in Tab.: 13, vermehrt stuhlbezogene Komplicationen in der KG.

## 6.7 PG 1 zu KG 2 Betrachtung unabhängig von IMRT/ MFT

## 6.7.1 Proktitis

Der Verwurf der Nullhypothese ist bei einem p-Wert von 1, dargestellt in Tab.: 16, nicht möglich. Es besteht nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den proktitischen Komplicationen der PG und der KG.

Tabelle 16: Proktitis PG 1 zu KG 2 - 3 Monate

	<u>Komplicationen</u>	<u>keine Komplicationen</u>	<u>Alle</u>
PG	5	50	55
KG	2	26	28
Alle	7	76	83

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

p-Wert  
1

Nach 6 Monaten ergeben sich in beiden Kollektiven keine Komplicationen.

Auch nach 12 Monaten, gezeigt in Tab.: 17 bleibt der p-Wert > 0,05 und damit ohne statistische Signifikanz.



Tabelle 17: Proktitis PG 1 zu KG 2- 12 Monate

	Komplikationen	keine Komplikationen	Alle
PG	1	31	32
KG	0	22	22
Alle	1	53	54

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

<u>p-Wert</u>
1

**6.7.2 Stuhlkomplikationen**

Die Tab.: 18 zeigt einen p-Wert von 0,3, die Nullhypothese bleibt bestehen. Nach 3 Monaten besteht kein signifikanter Unterschied in den auftretenden Stuhlkomplikationen zwischen der PG und der KG.

Tabelle 18: Stuhlkomplikationen PG 1 zu KG 2 – 3 Monate

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Alle
PG	46	7	2	55
	43,735	7,952	3,313	
KG	20	5	3	28
	22,265	4,048	1,687	
Alle	66	12	5	83

*Zellinhalte  
Anzahl  
Erwartete Anzahl*

**Chi-Quadrat-Test**

	Chi-Quadrat	DF	p-Wert
Pearson	2,228	2	0,328
Likelihood-Quotient	2,117	2	0,347

3 Zelle(n) mit erwarteten Anzahlen kleiner als 5.

Wie aus Tab.: 19 ersichtlich bleibt auch nach 6 Monaten die Nullhypothese mit einem p-Wert von 1 erhalten.

Tabelle 19: Stuhlkomplikationen PG 1 zu KG 2 – 6 Monate

	Komplikationen	keine Komplikationen	Alle
PG	3	43	46
KG	2	24	26
Alle	5	67	72

*Zellinhalte  
Anzahl*

**Fishers exakter Test**

<u>p-Wert</u>
1

Zum Zeitpunkt der 12 Monate zeigt sich in Tab.: 20 bei einem p-Wert von 0,01 ein signifikanter Unterschied zwischen der PG und der KG.

Tabelle 20: Stuhlkomplikationen PG 1 zu KG 2 – 12 Monate

	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Alle</b>
PG	32 29,630	0 2,370	0	32
KG	18 20,370	4 1,630	0	22
Alle	50	4	0	54

*Zellinhalte  
Anzahl  
Erwartete Anzahl*

### Chi-Quadrat-Test

	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>DF</b>	<b>p-Wert</b>
Pearson	6,284	1	0,012
Likelihood-Quotient	7,655	1	0,006

*2 Zelle(n) mit erwarteten Anzahlen kleiner als 5.*

## 7. DISKUSSION

### 7.1 Interpretation und Vergleich unserer Ergebnisse

In einer Vergleichsarbeit von Whalley et al. untersuchten die Autoren über einen Zeitraum von 24 – 38 Monaten n=30 Patienten und eine Kontrollkohorte von n=110 Patienten. N=29 Patienten erhielten einen Hydrogelspacer, bei n=1 Patienten wurde das Hydrogel akzidentiell ins rektale Lumen injiziert. 50% der Patienten mit Hydrogelspacer erhielten vor Beginn der Strahlentherapie eine ADT.

Es traten bei n=13 (43%) der Patienten mit Spacer frühe, rektale Nebenwirkungen Grad 1 der *Modified Radiation Therapy Oncology Group Criteria* (RTOG) auf. In der Kontrollkohorte ohne Spacer waren es n=56 (50,6%) Patienten.[93]

Für die späten rektalen Komplikationen ergaben sich in der Kohorte von Whalley et al. n=5 (16,6%) Patienten und in der Kontrollkohorte n=46 (41,8%) Patienten.[93]

Whalley et al. beziehen sich auf eine halb so große Patientenkohorte wie wir es in unserer Studie tun und weisen besonders im Bereich der späten rektalen Komplikationen eine Signifikanz nach ( $p=0,04$ ).

Die Autoren kamen insgesamt zu dem Ergebnis, dass die Implantation eines Space OAR<sup>®</sup> mit minimalen Nebenwirkungen verbunden war und die Vorteile dieser Methode überwogen.[93]

In unserer Arbeit wurden retrospektiv n=61 Patienten mit Implantation von Space OAR<sup>®</sup> und GM in der PG erfasst und n=28 Patienten ohne Space OAR<sup>®</sup> und GM in der KG. Bei der Implantation ergaben unsere Daten bei n=2 Patienten (3,3%), durch die Implantation ausgelöste Komplikationen CTC Grad 1, die einer weiterführenden Behandlung bedurften.

In unserem Kollektiv wurden in der PG n=21 Patienten (34,4%) mit ADT behandelt und es hat sich gezeigt, dass in Bezug auf die erhobenen Parameter Proktitis, Stuhlkomplikationen und anales Brennen kein signifikanter Unterschied durch eine vorangegangene ADT gegeben ist. Whalley et al. gehen nicht näher auf Konsequenzen aus der vorangegangenen ADT ein, weshalb hier kein Vergleich zu unserer Arbeit möglich ist.

In unserer Kohorte traten bei n=14 (25%) Patienten der PG und n=10 (36%) Patienten der KG frühe, rektale Komplikationen auf. In unserer statistischen Auswertung ergaben diese Daten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Mit 43% frühen, rektalen Komplikationen in der Patientenkohorte und 50,6% in der Kontrollkohorte sind die Daten von Whalley et al. deutlich über den unsrigen. Whalley et al. haben in ihrem Kollektiv n=16 (53%) Patienten der Hydrogelgruppe und n=61 (66%) ohne Hydrogel mit einem Hochrisiko-PCa. Unsere Gruppen weisen in der PG n=17 (28%) und in der KG n=6 (21%) Patienten mit Hochrisiko-PCa auf. Somit ergibt sich hier aus unserer Sicht eine Erklärung für die höheren Komplikationsraten in der Arbeit von Whalley et al..

Die Patienten der Hydrogelgruppe von Whalley et al. erhielten außerdem prophylaktisch über den gesamten Zeitraum des einliegenden Hydrogels Abführmittel, womit auch Whalley et al. in ihrer Arbeit die hohe Rate akuter, gastrointestinaler Komplikationen Grad 1 (meist erhöhte Stuhlfrequenz) erklären.

Bei den späten, rektalen Komplikationen ergaben sich aus unseren Daten bei n=0 Patienten der PG und n=3 (20%) Patienten der KG nach IMRT Stuhlkomplikationen. Hier konnten wir zeigen, dass mit einem p-Wert von 0,04 in der KG signifikant mehr Stuhlkomplikationen auftreten, als in der PG. Somit kommen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie die Autoren der Vergleichsarbeit von Whalley et al..

Im nächsten Schritt haben wir uns mit den Auswirkungen durch die GM und den Space OAR<sup>®</sup> auf die Protektion des Rektums unter der Strahlentherapie befasst.

In einer weiteren Vergleichsarbeit[94] „*Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion*“ aus Australien kamen die Wissenschaftler um Westhuyzen et al. zu dem Schluss, dass die Implantation eines Space OAR<sup>®</sup> zu einer deutlich geringeren Inzidenz von Diarrhoen (low-grade) und Proktitis führte. Die Arbeitsgruppe verzichtete auf die Implantation von GM und fokussierte sich auf die Funktionalität des Space OAR<sup>®</sup>.

Die Patienten wurden mit Dosen von 40 – 75 Gy bestrahlt und die Auswertung der Komplikationen erfolgte mittels Common Terminology Criteria for adverse Events (CTCAE). Damit besteht zu unserer Arbeit eine Differenz von 14 Gy zwischen den minimalen Dosiswerten der Strahlentherapie, und mit Nutzung der CTC unsererseits, eine andere Klassifizierung der Komplikationen. Des Weiteren erhielten unsere Patienten zusätzlich zu einem Space OAR<sup>®</sup> noch 3 GM.

Es bestehen somit funktionelle Unterschiede im Aufbau der Studien, die zu abweichenden Ergebnissen führen können. Trotz dieser Unterschiede in einigen Bereichen konnten auch wir eine Reduktion der Diarrhoen und der Proktitis in unserer PG erfassen.

Wir konnten zeigen, dass durch den Space OAR<sup>®</sup> und die GM das Risiko, an strahlungsassoziierten Komplikationen zu erkranken, für unsere PG nach verschiedenen Kontrollzeitpunkten gesenkt wurde: nach 3 Monaten gaben n=7 (12,5%) Patienten in der PG Stuhlkomplikationen an, wohingegen es n=8 (28,6%) in der KG waren. Nach 12 Monaten zeigte sich unter IMRT mit einem p-Wert von 0,04, dass die KG signifikant mehr Stuhlkomplikationen aufweist als die PG.

In einer multizentrischen Studie von Schmidt[95] wurde herausgefunden, dass die Mehrzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen innerhalb von 9 – 60 Monaten nach dreidimensionaler Strahlentherapie auftreten. Der Höhepunkt liegt in etwa bei 24 Monaten. Die Erfassung der Daten in unsere Arbeit belief sich auf einen Zeitraum von 12 Monaten, demnach ist der Höhepunkt für die gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht unbedingt erfasst. Somit ist eine weitere Betrachtung der Nebenwirkungen über einen noch längeren Zeitraum sicherlich für weitere Arbeiten ein entscheidender Baustein.

Wichtig war bei der vergleichenden Betrachtung unseres Patientenkollektivs mit anderen Studien, die Tatsache, dass es viele Einflussfaktoren gab, die die Wirkung der Therapie und die daraus resultierenden Nebenwirkungen beeinflussen konnten. So spielte die Form der Bestrahlung, beispielsweise die Nutzung einer bildgeführten Strahlentherapie, eine wichtige Rolle[96], [47]. Ebenso galt es zu betrachten, ob die IMRT zur Anwendung kam, und somit die Dosisescalation mit deutlich geringerem Anstieg der Nebenwirkungen realisiert werden konnte, als bei Nutzung einer 3D-konformalen RT[38], [41].

Auf Grund der nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Beziehung der Strahlentherapie beim PCa und der damit verbundenen Zunahme der Toxizität, bietet die IMRT als strahlentherapeutisches Präzisionsverfahren eine innovative Möglichkeit zur Dosisescalation ohne dabei die Toxizität zu steigern[38], [41], [48].

## 7.2 Space OAR<sup>®</sup> und Goldmarker – Protektion des Rektums oder Tropfen auf den heißen Stein?

In der Nachsorge von Patienten nach Bestrahlung eines PCa spielen die Komplikationen, die durch die Strahlentherapie verursacht werden, eine große Rolle.

Bereits 1997 erweiterte und überarbeitete das NCI die CTC im Hinblick auf die Wichtigkeit der Erkennung und Therapierbarkeit von Nebenwirkungen durch eine Krebsbehandlung[50], [97]. Um Patienten mit einem PCa trotz Strahlentherapie einen möglichst hohen Lebensstandard ermöglichen zu können, befassten sich seit einiger Zeit unterschiedliche Arbeitsgruppen mit Methoden zur Reduzierung der Strahlenintensität im umgebenden Gewebe der Prostata[98]–[100].

Die IMRT ist als Weiterentwicklung der 3D-konformalen Strahlentherapie der Goldstandard der heutigen Zeit bei der Behandlung des PCa[34], [41]. Durch die Implantation von GM, kann die Strahlentherapie noch genauer auf das Zielorgan projiziert werden.

Kann die Implantation eines Space OAR<sup>®</sup>, in Kombination mit den modernen Bestrahlungstechniken wie der IMRT dafür sorgen, dass Patienten weniger strahlungsassoziierte, rektale Komplikationen erleiden? In unserem Vergleich zwischen PG und KG unter IMRT zeigte sich ein deutlicher Vorteil durch die Nutzung eines Space OAR<sup>®</sup>. Nach 12 Monaten (Tab.: 13) ergaben sich in dieser Auswertung mit einem p-Wert von 0,04 signifikant weniger Stuhlkomplikationen in der PG als in der KG.

In den Auswertungen zur MFT zwischen PG und KG konnte kein signifikanter Unterschied der PG gegenüber der KG nachgewiesen werden.

Unsere Erklärung hierzu leiten wir aus der Tatsache ab, dass die Verteilung der Patienten mit Hochrisiko-PCa zwischen den Bestrahlungsmethoden nicht gleich ist. In unserer PG unter MFT zeigt sich, dass n=6 (35,3%) der Patienten ein Hochrisiko-PCa aufweisen und in der KG n=1 (16,7%). Unter IMRT ergeben sich mit n=11 (64,7%) in der PG und n=5 (83,3%) in der KG deutlich mehr Patienten mit Hochrisiko-PCa.

Aus unseren Daten PG 1 – KG 2, also ohne Unterscheidung in die verschiedenen Bestrahlungsmethoden, konnten wir ableiten, dass nach 12 Monaten n=0 Patienten in der PG an Stuhlkomplikationen litten. In der KG waren es hingegen n=4 Patienten und

damit signifikant mehr. Die Therapie mit Space OAR® und GM ermöglicht eine signifikante Reduktion der Stuhlkomplikationen nach 12 Monaten ( $p=0,04$ ) und kann somit zur Protektion des Rektums beitragen.

Bereits 2009 veröffentlichte die Universität Utrecht, Niederlande einen Artikel zur Langzeitwirkung von GM bei Patienten mit PCa. In dieser Studie wurden in den Jahren 2001 – 2005 402 Patienten transrektal mit GM ausgestattet, bevor sie eine IMRT erhalten haben. Ab 2005 erhielten weitere 512 Patienten die GM auf dem perinealen Weg. Unter den Patienten welche die GM transrektal implantiert bekamen erlitten zwei eine Urosepsis Grad 3 nach CTC. Nach dem Wechsel auf den perinealen Zugangsweg traten keine weiteren Komplikationen bei der Implantation mehr auf. Bei fünf Patienten wanderten die GM im Laufe der Therapie, sodass die Positionierung während der IMRT erschwert wurde. Insgesamt kommt die Studie zu dem positiven Ergebnis, dass die GM als Hilfsmittel zur Positionierung der Prostata bei externer Strahlentherapie praktikabel und sicher anwendbar sind, ohne den Patienten in seiner Lebensqualität einzuschränken. [81]

Bei unseren Patienten erfolgte die Implantation der GM ausnahmslos über den transperinealen Zugang, wodurch wir die Komplikationen, die in der niederländischen Studie durch Nutzung des transrektalen Zugangs auftraten, von vornherein vermeiden konnten. Die positiven Ergebnisse der niederländischen Arbeitsgruppe bezüglich der stabilen Lagebeständigkeit der GM ergaben ein weiteres Argument für die erfolgreiche Nutzung der GM. Auch wenn wir persönlich in unsere Arbeit den Fokus vermehrt auf die Lagestabilität bei Implantation und zu Beginn der Strahlentherapie gelegt haben, so ergaben unsere Auswertungen in diesen Bereichen ebenfalls eine sehr zuverlässige und reproduzierbare Darstellbarkeit der GM innerhalb Prostata.

### 7.3 Entwicklungen bei der Protektion der vorderen Rektumwand

Bereits 2010 beschreiben Susil et al. in ihrer Studie die Möglichkeit einer Rektumprotektion durch die Injektion eines Spacers und daraus resultierend, geringere rektale Komplikationsraten[63].

2014 erschien von van Gysen et al. ein Abstract zur Anwendbarkeit des Space OAR® im Rahmen der perkutanen Strahlentherapie. Diese Studie untersuchte an  $n=10$  Patienten, als ersten Punkt die akuten Risiken durch die Implantation und die Dosimetrie des Rektums. Als zweiter Punkt wurden nach drei Monaten die

gastrointestinalen Risiken und die Stabilität des Hydrogels mit aufgenommen. Von den 10 Patienten dieser Studie klagten 2 innerhalb der ersten 24h nach der Implantation des Space OAR<sup>®</sup> über verstärkte Darmbewegung, welche erfolgreich mit Abführmittel behoben wurde. Ein Patient gab Tenesmus an und wurde medikamentös behandelt. Außer in den oben beschriebenen 3 Fällen verlief die Implantation komplikationslos und es kam auch im Verlauf weder zu Infektionen noch zu Blutungen[60].

In der Gruppe ohne Space OAR<sup>®</sup> wurde eine mittlere Strahlendosis von 34,4 Gy am Rektum gemessen, wohingegen es in der Space OAR<sup>®</sup> Gruppe zu Werten von nur 27 Gy kam. Die Aufnahmen der Magnetresonanztomographie (MRT) nach Implantation des Hydrogels und nach Strahlentherapie zeigten einen gleichbleibenden Abstand zwischen Prostata und Rektum, den der Space OAR<sup>®</sup> auch unter der Behandlung konstant halten konnte[60].

Insgesamt kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass der Space OAR<sup>®</sup> für die Patienten einen Benefit hinsichtlich der Vermeidung von rektalen Komplikationen bringt. Ihren Ergebnissen zufolge ist der Schutz durch den Space OAR<sup>®</sup> bei höheren Dosen noch signifikanter. Hier zeigt sich, dass die Anteile des Rektums, welche mit >60 Gy mitbestrahlt werden, von 13,2% auf 2,7% gesunken sind.[60]

Die Stabilität des Space OAR<sup>®</sup> bestätigte auch Pinkawa et al. in seiner Studie an n=15 Patienten mit Space OAR<sup>®</sup> und n=30 Patienten ohne Space OAR<sup>®</sup>. Der Space OAR<sup>®</sup> hielt sein Volumen, und damit die Distanz zwischen Prostata und Rektum, vor und nach der Strahlentherapie stabil: 1,6 cm/1,5 cm; 1,2 cm/1,3 cm; 1,0 cm/1,1 cm, im Bereich von Basis, Mitte und Apex.[64]

Uhl et al. und Pinkawa et al. gaben in ihren Studien an, dass der Space OAR<sup>®</sup> seine Lage nach Implantation stabil hielt und sich nach 6 – 9 Monaten auflöste. Der durch die Implantation erzielte Abstand zwischen der Prostata und dem Rektum betrug zum Zeitpunkt des Beginns der Strahlentherapie im Mittel 1,3 cm und war 0,8 cm größer, als in der Subgruppe ohne Space OAR<sup>®</sup> [62], [64]. In einem Zeitraum von 10 – 12 Wochen post Implantation, bestand nach Abschluss der Strahlentherapie ein rektoprostatistischer Abstand von gemittelt 1,3 cm.

In unserer Arbeit haben wir die Lage des Space OAR<sup>®</sup> nach Implantation kontrolliert und konnten feststellen, dass bei n=50 Patienten eine suffiziente Lage erzielt wurde. Bei n=5 Patienten kam es zu einer Lageverschiebung ohne einen statistisch ersichtlichen Einfluss auf die Protektion des Rektums. Bei n=2 Patienten konnte das



Hydrogel bei Verwachsungen nicht injiziert werden. Somit zeigt sich bei 82% der Patienten nach eine gute Lagestabilität nach der Implantation. Nach Abschluss der Strahlentherapie wurde keine erneute Kontrolle der Lage durchgeführt. Somit können wir die Daten von Pinkawa et al. in Bezug auf die Auswertungen direkt nach Implantation durch unsere Ergebnisse bestätigen.

Eine schwedische Arbeit aus dem *Journal of Radiotherapy* befasste sich 2014 mit der Nutzung eines Retraktors zur Distanzierung der hinteren Rektumwand von der Prostata[99]. Zwischen 2001 und 2008 erhielten n=147 Patienten einen rektalen Retraktor bevor sie sich einer perkutanen Strahlentherapie unterzogen. Durch die Nutzung des Retraktors konnte das Volumen der hinteren Rektumwand stark gesenkt werden. Zudem wurde der Abstand zwischen hinterer Rektumwand und Prostata erhöht: er betrug in der Retraktorgruppe 4mm und in der Vergleichsgruppe 1mm und war damit signifikant. Bestrahlt wurden die Patienten mit einer Dosis von durchschnittlich 78 Gy über sieben Zyklen. Auch diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine größere Distanz zwischen Rektum und Prostata zu einem besseren Outcome bezüglich der rektalen Komplikationen führt. Die Studie gibt keine Auskunft über Risiken während der Implantation des Retraktors, beschreibt allerdings die Möglichkeit einer Verletzung rektaler Strukturen durch den Retraktor. Dieses zusätzliche Risiko ist bei einem Space OAR<sup>®</sup> nicht gegeben.

2019 haben Bridget L. te Velde et al. aus Australien, einen Artikel über die Spätfolgen der Strahlentherapie bei PCa, mit und ohne Space OAR<sup>®</sup> veröffentlicht. Dabei wurden n=65 Patienten mit Space OAR<sup>®</sup> und n=56 Patienten ohne Space OAR<sup>®</sup> in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden über neun Wochen mit einer Gesamtdosis von 81 Gy, fraktioniert auf 45 Einzeldosen, mit IMRT bestrahlt. Die Nachsorge erfolgte zwischen drei Monaten und drei Jahren nach Bestrahlung. Die Wissenschaftler haben Diarrhoe, Hämorrhoiden, Stuhlinkontinenz und Proktitis in ihrer Studie betrachtet. In der Space OAR<sup>®</sup> Gruppe war die Inzidenz für leichte Diarrhoen (6,2% zu 21,4%) und Proktitis (9,2% zu 26,7%) deutlich geringer als in der Nicht-Space OAR<sup>®</sup> Gruppe. Bei Hämorrhoiden und Stuhlinkontinenz konnte die Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Die Daten nach drei Jahren ergaben zwar in der Nicht-Space OAR<sup>®</sup> Gruppe eine höhere Inzidenz für Proktitis und Diarrhoe, erreichten allerdings kein statistisch signifikantes Maß.[98]

Unsere Daten ergaben nach 6 Monaten, in beiden Gruppen für die Auswertung Proktitis, keine Komplikationen. Nach 12 Monaten zeigte sich bei n=1 (3,1%) Patienten der PG Komplikationen, in der KG traten keine Komplikationen auf. Für die Auswertung der Stuhlkomplikationen ergab sich nach 6 Monaten bei n=3 (6,5%) Patienten in der PG und n=2 (7,7%) Patienten in der KG Komplikationen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen unseren zwei Gruppen. Nach 12 Monaten ergab die Auswertung der Stuhlkomplikationen in der PG keine Komplikationen und in der KG bei n=4 (18,1%) Patienten. Die statistische Auswertung ergab hier einen p-Wert von 0,01 und somit einen signifikanten Unterschied zwischen der PG und der KG.

Die Wissenschaftler um Bridget te Velde kommen insgesamt auf höhere Inzidenzen, eine Tatsache, die wir auf die unterschiedlichen Auswertungssysteme und die größere Kontrollgruppe zurückführen. Nach 12 Monaten zeigen sich mit 18,8% Stuhlkomplikationen in der KG vergleichbare Daten zur Arbeit von Bridget te Velde et al. (21,4%). Hier weisen auch wir einen signifikanten Vorteil in der PG nach, in der nach 12 Monaten keine Stuhlkomplikationen auftraten.

In einer Arbeit von Miller et al. beschrieben die Autoren durch die Implantation eines Space OAR<sup>®</sup> eine Reduktion der späten, rektalen Komplikationen um 77%. Sie nahmen Bezug auf eine randomisierte klinische Studie, sowie auf sechs Kohortenstudien mit insgesamt n=1011 Patienten. Miller et al. gaben eine Range von 28 – 60 Monaten für das Auftreten der Komplikationen an. Es wurden Komplikationen Grad 2 und höher in der Studie berücksichtigt. Lag in der ausgewerteten Studie keine Definition des Grades vor, so definierten Miller et al. Grad 2 als moderate Komplikation.[101]

In fünf der analysierten Studien wurde der Space OAR<sup>®</sup> mit einer Erfolgsrate von 97% platziert. Gründe einer misslungenen Implantation waren eine fehlende Hydrodissektion (n=5), eine fehlerhafte Injektion in das rektale Lumen (n=3) und nicht näher bezeichnete Gründe (n=1). 10% der Patienten erlitten durch die Implantation ausgelöste, milde Komplikationen. Der Beginn der RT wurde dadurch nicht beeinflusst.

Unsere Daten ergaben nach 12 Monaten mit einem p-Wert von 0,04 einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Stuhlkomplikationen zwischen der KG und der PG. Ebenfalls können wir uns der positiven Bewertung der Implantation anschließen: n=57 (93,4%) der Patienten zeigten durch die Implantation keine Komplikationen. Damit kommen wir in unserer Studie zu der Schlussfolgerung, dass

die Implantation mit minimalen Risiken behaftet ist, und die Anwendung des Space OAR® als sicher und patientenfreundlich bezeichnet werden kann.

#### 7.4 Erweiterung der Untersuchung auf die Sexualfunktion

Einen weiteren Vorteil des Space OAR® zeigte Hamstra et al. in seiner Studie zur erektilen Funktion und der *Sexual Quality of Life* (SQOL), bei Patienten mit Space OAR®. Die Messung erfolgte mit dem *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC) und der *minimal clinically significant difference* (MCD). Die Patienten wurden gemittelt über 37 Monate evaluiert und die Forschergruppe kam zu dem Ergebnis, dass durch den Space OAR® die Strahlendosis am Bulbus Penis deutlich reduziert wird[102].

Dadurch war der Verlust an sexueller Lebensqualität bei den Patienten mit Space OAR®, erfasst anhand des EPIC, geringer[102].

Nach drei Jahren waren 66,7% der Patienten in der Space OAR® Gruppe zu einer Erektion fähig, die zum Geschlechtsverkehr ausreichte. In der Vergleichsgruppe, ohne Space OAR®, konnten 37,5% der Männer eine Erektion aufrechterhalten, welche zum Geschlechtsverkehr führte[102].

Die Strahlendosis am Bulbus penis der Space OAR® Gruppe war in den Dosen von 23 – 50 Gy signifikant geringer. Bei einer Strahlendosis von 50 Gy trat kein Unterschied zwischen den Gruppen auf. Limitiert wird diese Studie durch die Tatsache, dass bereits zu Beginn der Untersuchungen <50% der Männer nur eine basale Potenz aufwiesen.[102]

Somit führt diese Studie einen weiteren Vorteil des Space OAR® auf, insbesondere für jüngere Patienten, die vor Beginn der Therapie über eine gute erektile Funktion verfügen. Im Rahmen unserer Arbeit haben wir den Fokus auf andere Wirkbereiche des Space OAR® gelegt, weshalb wir hier auf die Literatur zurückgreifen, um diesen zusätzlichen, positiven Effekt des Space OAR® herauszustellen.

#### 7.5 Limitationen

In unserer Arbeit haben wir den Schwerpunkt auf die Einbringung und Wirkung des Space OAR® gelegt. Dieser wurde allerdings immer in Kombination mit drei GM eingebracht und kann somit nicht als alleinige Maßnahme bewertet werden. Da unsere Patienten sowohl den Space OAR® erhalten haben, als auch GM, muss kritisch hinterfragt werden, ob unsere positiven Ergebnisse auch auf die einzelnen Maßnahmen zurückgeführt werden könnten.

Die GM sorgen für eine deutlich präzisere Darstellbarkeit der Prostata während der Bestrahlung und somit auch für eine Reduktion der Strahlenbelastung auf das Rektum[78], [81], [88].

Der Space OAR® sorgt als Abstandshalter für eine größere Distanz und damit niedrigere Dosen am Rektum.

In wie weit die jeweilige Maßnahme, allein angewendet, für die Verbesserung der strahlenbezogenen Nebenwirkungen verantwortlich ist, können wir mit unseren Daten nicht darstellen. In unserer Studie wurden die beiden Maßnahmen ausschließlich kombiniert angewendet.

Die Dauer unserer Auswertungen war auf 12 Monate begrenzt, wodurch der Gipfel der Langzeitfolgen nach 24 Monaten nicht in unsere Studie eingeflossen ist[95].

Im Verlauf der Nachsorge hat sich unser Patientenkollektiv in beiden Gruppen, auf Grund von Non-Compliance, verkleinert. Dadurch haben wir in der letzten Auswertung über 12 Monate in der PG Daten von n=32 Patienten, und in der KG von n=22 Patienten erheben können.

Zudem haben wir in einem retrospektiven Studiendesign gearbeitet, eine Erhebung zusätzlicher Daten war somit nur begrenzt möglich. Wir konnten nur auf die primär gesammelten Daten zugreifen und waren dadurch auf die bereits erhobenen Parameter beschränkt. Es handelt sich somit um eine Real-World-Data Erfassung aus der alltäglichen Patientenversorgung.

## 7.6 Perspektiven

### 7.6.1 Anwendung des Space OAR® und der Goldmarker bei der Hypofraktionierung

Die Hypofraktionierung beschreibt eine Bestrahlungstherapie, bei der die Einzeldosen bei  $> 2\text{Gy}$  liegen. Durch diese erhöhten Einzeldosen wird die Wirkung der Therapie am Tumor verbessert, allerdings können sich dadurch auch die Spätkomplikationen potenziell verschlimmern. In einer randomisierten Studie an 215 Männern, die einer hypofraktionierten Bestrahlung mit 70 Gy in 25 Fraktionen (2,8 Gy/Tag) unterzogen wurden, ergaben sich in 7% der mit IMRT bestrahlten Patienten gastrointestinale Komplikationen Grad  $\geq 2$  nach den modifizierten Kriterien der *Radiation Therapy Oncology Group*. In der Vergleichsgruppe, welche mit der dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3DCRT) behandelt wurde, waren es 24% der Patienten [103].

Die Arbeitsgruppe um Eric E. Yeoh kam zu dem Ergebnis, dass das Rezidiv-freie Intervall nach 90 Monaten in der hypofraktioniert bestrahlten Gruppe signifikant höher war als in der konventionell bestrahlten Gruppe. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bis 60 Monate nach der Behandlung in beiden Gruppen mit gleicher Intensität auf[104]. Dass es trotz einer Hypofraktionierung kaum zur Steigerung strahlungsbedingter Nebenwirkungen im Bereich der Bestrahlung kam, wird auf biologische Eigenschaften der Prostata und des ihr umliegenden Gewebes zurückgeführt[34].

Da eine Hypofraktionierung einen Vorteil für die Behandlung des PCa darstellt, diese aber ebenfalls mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergeht, schlussfolgern wir, dass auch bei einer Hypofraktionierung die Anwendung eines Space OAR<sup>®</sup> von großem Nutzen sein kann. Studien zu diesem Anwendungsgebiet des Space OAR<sup>®</sup> gibt es bisher keine.

#### 7.6.2 Kombination der Strahlentherapie mit einer ADT

Androgene stimulieren die DNA-Synthese sowohl in gesunden, als auch in malignen Zellen. Eine Unterbindung dieses Vorgangs führt zu einer Wachstumshemmung[53]. Eine frühe ADT scheint Vorteile im Hinblick auf eine reduzierte, tumorassoziierte Komplikationsrate zu bewirken[52]. Randomisierten Studien zufolge verbessert eine adjuvante ADT das Outcome der Patienten, unter anderem durch die Volumenverkleinerung der Prostata[38], [105].

Wir haben in unserer Studie in der PG erfasst, welche Patienten vor der Bestrahlung eine ADT erhalten haben. In unserer PG haben n=21 Patienten eine ADT in Form einer LHRH-Therapie erhalten.

N=25 Patienten erhielten keine adjuvante ADT und bei n=15 Patienten war aus den AB nicht ersichtlich, ob eine ADT durchgeführt wurde. Diese Patienten haben wir von der Auswertung ausgenommen.

In Bezug auf die Komplikationen Proktitis und Stuhlkomplikationen zeigte sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine vorangegangene ADT erhielten und denen, die keine ADT erhielten. Über den gesamten Zeitraum von 12 Monaten ergaben sich bei n=5 Patienten mit ADT und bei n=9 Patienten ohne ADT, strahlungsassoziierte Komplikationen. Eine Veränderung der Komplikationen in unserem Anwendungsfall, also bei vorangegangener ADT in Kombination mit Space OAR<sup>®</sup>/GM vor Strahlentherapie, konnten wir demnach nicht nachweisen.

Die Untersuchung des Nebenwirkungsprofils und des Rezidiv-freien Intervalls der Patienten, die mit einer ADT in Kombination mit einer Space OAR®/GM begleiteten Strahlentherapie behandelt wurden, bietet einen Anreiz für zukünftige, klinische Studien.

### 7.6.3 2021: Norwegen wertet Kosten und Patientenvorteil des Space OAR® aus

In seinem 2021 erschienen Report weist Porkhun K. et al. nach, dass im norwegischen Gesundheitssystem die Anwendung des Space OAR® keine priorisierte Rolle spielen wird. In Norwegen erfolgt die Bewertung neuer Technologien in der Medizin anhand von drei Eckpfeilern:

- Patientenbenefit: Eine steigende Lebenserwartung und/ oder eine verbesserte Lebensqualität
- Ressourcennutzung: Werden weniger Ressourcen verbraucht wird die Intervention höher eingestuft
- Schweregrad: Hierbei handelt es sich um den erwarteten Verlust an zukünftiger Gesundheit in Verbindung mit einer spezifischen Diagnose.

In ihrer Auswertung kommen die norwegischen Kollegen zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Patienten, ausgewertet anhand der drei Eckpfeiler, sehr gering und unbestimmt ist. Die Norweger kommen zu dem Ergebnis, dass der Space OAR® mehr Kosten erzeugt, bei gering erhöhter Effektivität, im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie. Mit einem Gesundheitszugewinn von 59% unter den Studienteilnehmern und demgegenüber einem Kostenanstieg von 100% auf jährlich circa 15 Mio. norwegische Kronen (umgerechnet knapp 1,5 Mio Euro) ist der Vorteil für die Norweger nicht haltbar.

Die Studie bezieht sich nur auf das norwegische Gesundheitssystem und kann somit schwer auf die Gesamtheit übertragen werden. Die Gegenüberstellung der Kosten und eine statistische Auswertung der Lebensqualität, wie es in der norwegischen Studie erfolgt ist, ist gewiss ein anzustrebendes Zukunftsprojekt.[106]

## 8. ZUSAMMENFASSUNG

### 8.1 Material und Methoden

In unserer Arbeit haben wir in einem Zeitraum von 41 Monaten n=61 Patienten retrospektiv erfasst. Unser Kollektiv haben wir in eine PG und eine KG unterteilt, wobei nur die PG einen Space OAR<sup>®</sup> und GM erhielt. Der Space OAR<sup>®</sup> und die GM wurden in einer Operation implantiert. Zur Auswertung der Daten über die Komplikationen nach Bestrahlung haben wir den Chi-Quadrat- und den Fishers exakten Test angewendet und unser Patientenkollektiv in verschiedene Subgruppen unterteilt. Die Unterteilung erfolgte in angewandte ADT/ keine ADT und in die beiden Bestrahlungstechniken IMRT/ MFT. Zudem haben wir Daten zu drei verschiedenen Kontrollzeitpunkten erfasst und die Komplikationen in Proktitis, Stuhlkomplikationen und anales Brennen untergliedert und ausgewertet.

### 8.2 Diskussion

Wir vergleichen unsere Daten mit internationalen Wissenschaftlern, um sowohl die Implantation selbst, als auch die Resultate des Space OAR<sup>®</sup> und der Goldmarker zu evaluieren. Die Auswertung der von uns erfassten Daten zeigt in vielen Punkten eine Übereinstimmung mit internationalen Arbeiten anderer Wissenschaftler. Trotz unseres relativ kleinen Patientenkollektivs und der teilweise kürzeren Beobachtungszeiträume können wir mit unserer Arbeit die Ergebnisse anderer Wissenschaftler positiv ergänzen und bestätigen. Besonders im Bereich der späten Stuhlkomplikationen zeigt unsere Arbeit signifikante Unterschiede zu Gunsten unserer PG.

### 8.3 Schlussfolgerung

Auf Grund unserer Ergebnisse, und an Hand der verarbeiteten, externen Studien, kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei der Anwendung der GM und des Space OAR<sup>®</sup> um ein sicheres Verfahren handelt. Die Schutzwirkung der einzelnen Maßnahmen konnte durch verschiedene Studien belegt werden und auch unsere Daten ergaben eine positive Wirkung auf die Reduktion rektaler Komplikationen nach stattgehabter Strahlentherapie.

Bereits die Implantation der GM und des Space OAR<sup>®</sup> stellt ein risikoarmes Verfahren dar, welches für die Patienten mit minimalen Schmerzen und sehr geringen Komplikationsraten verbunden ist.

Durch die Kombination der GM als Positionsmarker und der IGRT als bildgebendes Verfahren, kann die Bestrahlung individuell und sehr positionstreu auf den Tumor ausgerichtet werden. Durch den Einsatz des Space OAR<sup>®</sup> erhält der Patient zudem eine nachgewiesene Schutzmaßnahme zur Protektion des Rektums vor strahlungsassoziierten Komplikationen.

Nach eingehender Recherche in der Literatur und in Anbetracht unserer Ergebnisse, können wir den Space OAR<sup>®</sup> und die GM als sicheres und rektumprotektives Verfahren bezeichnen.



## 9. EIGENE PUBLIKATION

1. K. Möller, A. Tzavaras, H. Loertzer, A. Haferkamp, K. A. Probst: Injektion eines retroprostatichen Spacer (SpaceOAR®) und Implantation von Goldmarkern vor perkutaner Radiotherapie der Prostata – Anwendbarkeit und Komplikationen  
Der Urologe, 73: V26,9, 2019

## 10. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg., „Krebs in Deutschland | 2015/2016, 12. Ausgabe“, S. 163, doi: 10.25646/5977.3.
- [2] S. Hermann und K. Kraywinkel, „Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland“, *Onkol.*, Bd. 25, Nr. 4, S. 294–303, Apr. 2019, doi: 10.1007/s00761-019-0545-x.
- [3] Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Hrsg., „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“, *Leitlinienprogramm Onkol.*, Bd. Kurzversion 5.1, Mai 2019, Zugegriffen: 16. Januar 2020. [Online]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostatakarzinom\\_Kurzversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf)
- [4] „Wie häufig ist Prostatakrebs?“ <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/definition-und-haeufigkeit.html> (zugegriffen 9. April 2019).
- [5] U. L. Müller-Lisse und A. Hofstetter, „Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms“, *Radiol.*, Bd. 43, Nr. 6, S. M432–M440, Juni 2003, doi: 10.1007/s00117-003-0913-8.
- [6] T. Winslow, „European Association of Urology Nurses“, S. 54, 2011.
- [7] F. Steinkohl, A. Luger, J. Bektic, und F. Aigner, „Ultraschall der Prostata: Vom B-Bild über den multiparametrischen Ultraschall zur gezielten Biopsie“, *Radiol.*, Bd. 57, Nr. 8, S. 615–620, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00117-017-0274-3.
- [8] C. Börgermann, F. vom Dorp, G. Breuer, S. Kliner, und H. Rübben, „Früherkennung von Prostatakarzinomen: Ist die Untersuchung des Serum-PSA alleine ausreichend?“, *Urol.*, Bd. 49, Nr. 11, S. 1351–1355, Nov. 2010, doi: 10.1007/s00120-010-2394-5.
- [9] M. Zacharias, K. V. Jenderka, H. Heynemann, und P. Fornara, „Transrektale Sonographie der Prostata: Aktueller Stand und Perspektiven“, *Urol. A*, Bd. 41, Nr. 6, S. 559–568, Nov. 2002, doi: 10.1007/s00120-002-0245-8.
- [10] F. Frauscher *u. a.*, „Sonographie des Prostatakarzinoms“, *Radiol.*, Bd. 43, Nr. 6, S. 455–463, Juni 2003, doi: 10.1007/s00117-003-0914-7.

- [11] B. Schlenker, D. A. Clevert, und G. Salomon, „Sonographische Bildgebung der Prostata“, *Urol.*, Bd. 53, Nr. 7, S. 1052–1060, Juli 2014, doi: 10.1007/s00120-014-3533-1.
- [12] T. Loch, H. Bertermann, und M. Stöckle, „Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata“, *Urol. B*, Bd. 40, Nr. 5, S. 475–483, Okt. 2000, doi: 10.1007/s001310050443.
- [13] T. Eggert, P. Hammerer, M. Graefen, A. Haese, und H. Huland, „Komplikationen der TRUS-gesteuerten systematischen Sextantenbiopsie der Prostata: Eine prospektive Studie“, *Urol. B*, Bd. 39, Nr. 3, S. 217–220, Juni 1999, doi: 10.1007/s001310050296.
- [14] A. Manseck, M. Fröhner, und O. Haken, „Wieviele Prostatabiopsien brauchen wir?“, S. 6.
- [15] B. Rakowitz, „Prostatabiopsie – Die TRUS-gesteuerte Stanzbiopsie will gelernt sein“, *Aktuel Urol*, Bd. 45, Nr. 01, S. 15–16, Feb. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1366938.
- [16] M. H. Seegenschmiedt, R.-P. Müller, K. Höffken, T. Junginger, und H. Sauer, „Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie“, *Dtsch. Ärztebl.*, S. 7, 2000.
- [17] M. Heinrich, „Common Toxicity Criteria (CTC)“, S. 6.
- [18] D. Riesenbeck, P. Reimann, und I. A. Adamietz, „Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie: Verschiedene onkologische Therapiekonzepte“, *Onkol.*, Bd. 19, Nr. 4, S. 267–278, Apr. 2013, doi: 10.1007/s00761-012-2406-8.
- [19] M. Wannemacher und Wannemacher-Debus-Wenz, Hrsg., *Strahlentherapie: mit 306 Tabellen*. Berlin: Springer, 2006.
- [20] D. Dindo, N. Demartines, und P.-A. Clavien, „Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey“, *Ann. Surg.*, Bd. 240, Nr. 2, S. 205–213, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [21] M. Bolliger, J.-A. Kroehnert, F. Molineus, D. Kandioler, M. Schindl, und P. Riss, „Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients“, *Eur. Surg.*, Bd. 50, Nr. 6, S. 256–261, 2018, doi: 10.1007/s10353-018-0551-z.

- [22] S. Knipper und M. Graefen, „Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“, *Onkol.*, Bd. 25, Nr. 3, S. 279–288, März 2019, doi: 10.1007/s00761-019-0540-2.
- [23] R. Bischoff *u. a.*, „Aktuelle Kontroversen in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“, *Urol.*, Bd. 58, Nr. 5, S. 524–528, Mai 2019, doi: 10.1007/s00120-019-0903-8.
- [24] F. C. Hamdy *u. a.*, „10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 375, Nr. 15, S. 1415–1424, Okt. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1606220.
- [25] C.-H. Ohlmann *u. a.*, „PREFERE-Studie im Aufwind“, *Urol.*, Bd. 55, Nr. 3, S. 313–317, März 2016, doi: 10.1007/s00120-016-0047-z.
- [26] L. Weißbach und E. A. Boedefeld, „In der internationalen Literatur ist der Begriff der Versorgungsforschung seit über 50 Jahren zu finden. Umso überraschender ist die Tatsache, dass zu diesem Thema in Deutschland bisher nur wenige Beiträge und noch weniger Studien veröffentlicht wurden: Hier besteht Nachholbedarf.“, S. 8.
- [27] M. Becker, „Die Entscheidung von Männern zum PSA-Screening“, Philipps-Universität Marburg, Marburg, 2019. Zugegriffen: 30. Januar 2020. [Online]. Verfügbar unter: <https://d-nb.info/1195140045/34>
- [28] M. P. Wirth, O. W. Hakenberg, und M. Fröhner, „Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“, *Urol.*, Bd. 44, Nr. 11, S. 1295–1302, Nov. 2005, doi: 10.1007/s00120-005-0927-0.
- [29] I. Stöver und P. Feyer, „Prostatakarzinom“, in *Praxismanual Strahlentherapie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018, S. 233–245. doi: 10.1007/978-3-662-56577-3\_19.
- [30] P. Mandel, L. Theissen, T. Schlomm, T. Wiegel, P. Hammerer, und M. Graefen, „Radikale Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom“, *Onkol.*, Bd. 25, Nr. 4, S. 315–321, Apr. 2019, doi: 10.1007/s00761-019-0532-2.
- [31] S. Knipper, P. Mandel, und M. Graefen, „Lokale Therapie beim fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom“, *Uro-News*, Bd. 23, Nr. 3, S. 36–39, März 2019, doi: 10.1007/s00092-019-2185-2.
- [32] K. Herfarth und F. Sterzing, „Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom“, *Urol.*, Bd. 47, Nr. 11, S. 1424–1430, Nov. 2008, doi: 10.1007/s00120-008-1872-5.

- [33] N.-S. Schmidt-Hegemann, M. Li, C. Eze, C. Belka, und U. Ganswindt, „Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom“, *Urol.*, Bd. 56, Nr. 11, S. 1402–1409, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00120-017-0511-4.
- [34] N.-S. Hegemann, M. Li, U. Ganswindt, und C. Belka, „Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: Therapieentscheidung und -durchführung“, *Onkol.*, Bd. 19, Nr. 9, S. 737–746, Sep. 2013, doi: 10.1007/s00761-013-2483-3.
- [35] P. Albers *u. a.*, „Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms im Wandel – neue Daten und offene Fragen“, *Urol.*, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00120-019-01072-0.
- [36] M. G. Krukemeyer und W. Wagner, *Strahlenmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker*. Walter de Gruyter, 2009.
- [37] B. Bauer-Kirpes, W. Schlegel, R. Boesecke, und W. J. Lorenz, „Display of organs and isodoses as shaded 3-D objects for 3-D therapy planning“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 13, Nr. 1, S. 135–140, Jan. 1987, doi: 10.1016/0360-3016(87)90272-0.
- [38] U. Ganswindt und C. Belka, „Strahlentherapie beim Prostatakarzinom“, Bd. 1245–1255, Nr. 47, Juli 2008, doi: DOI 10.1007/s00120-008-1846-7.
- [39] A. Pollack *u. a.*, „Preliminary Results of a Randomized Radiotherapy Dose-Escalation Study Comparing 70 Gy With 78 Gy for Prostate Cancer“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 18, Nr. 23, S. 3904–3911, Dez. 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.23.3904.
- [40] D. A. Kuban *u. a.*, „Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 70, Nr. 1, S. 67–74, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.
- [41] M. J. Zelefsky, C. Marion, und E. S. Venkatraman, „High-Dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients“, Bd. 53, Nr. 5, S. 6, 2002.
- [42] G. E. Hanks *u. a.*, „Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 41, Nr. 3, S. 501–510, Juni 1998, doi: 10.1016/S0360-3016(98)00089-3.
- [43] D. Boehmer, S. Dinges, und V. Budach, „Radiotherapie des Prostatakarzinoms“, *Onkol.*, Bd. 6, Nr. 2, S. 130–136, Feb. 2000, doi: 10.1007/s007610050025.

- [44] „BfS - Bestrahlungstechnik“. [http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/technik/technik\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/technik/technik_node.html) (zugegriffen 12. November 2019).
- [45] T. Wiegel und C. Bolenz, „Methoden der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom - Ein Leitfaden für Patienten“, *takeda-broschuere-strahlentherapie-print201708019online.pdf*.  
<https://www.prostata.de/sites/prostata.de/files/flipbook/files/takeda-broschuere-strahlentherapie-print201708019online.pdf> (zugegriffen 21. Mai 2019).
- [46] C. Mund, „Intraoperative Radiotherapie des Rektum CA - RWTH Aachen“, RWTH Aachen, Aachen, 2013. Zugegriffen: 12. November 2019. [Online]. Verfügbar unter: <http://publications.rwth-aachen.de/record/229204/files/4696.pdf>
- [47] J. Boda-Heggemann *u. a.*, „IGRT: Bildgesteuerte Strahlentherapie: Eine Übersicht von der planaren röntgenbasierten Positionierung zum Cone-Beam-CT“, *Onkol.*, Bd. 12, Nr. 4, S. 365–372, Apr. 2006, doi: 10.1007/s00761-005-1000-8.
- [48] J. Boda-Heggemann *u. a.*, „Bildgeführte Strahlentherapie“, *Radiol.*, Bd. 52, Nr. 3, S. 213–221, März 2012, doi: 10.1007/s00117-011-2192-0.
- [49] D. Verellen, M. D. Ridder, N. Linthout, K. Tournel, G. Soete, und G. Storme, „Innovations in image-guided radiotherapy“, *Nat. Rev. Cancer*, Bd. 7, Nr. 12, S. 949–960, Dez. 2007, doi: 10.1038/nrc2288.
- [50] A. Porter, „Radiation for prostate cancer: Types and side effects“, S. 7, [Online]. Verfügbar unter: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317582.php>
- [51] J. Rohayem und S. Kliesch, „Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms: Indikation und systemische Folgen“, *Urol.*, Bd. 51, Nr. 4, S. 557–566, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00120-012-2808-7.
- [52] T. Ebert, J. E. Altwein, und M. Wirth, „Primäre Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom“, *Dtsch. Ärztebl.*, S. 6, 2001.
- [53] J. E. Altwein und P. Faul, „Probleme und Prinzipien der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“, S. 12.
- [54] V. Rohde, K. Grabein, F. Hessel, U. Siebert, und J. Wasem, „Orchiektomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“, S. 91.
- [55] „Behandlung bei Prostatakrebs: Bestrahlung und Nuklearmedizin“. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-bestrahlung.php#inhalt15> (zugegriffen 9. April 2019).

- [56] I. A. Adamietz, „Perkutane Strahlentherapie in der Tumorbehandlung: Prinzipien“, *Onkol.*, Bd. 24, Nr. 3, S. 263–276, März 2018, doi: 10.1007/s00761-018-0351-x.
- [57] Sprecher der ARO in der DKG und H. Schmidberger, „Strahlentherapie und Langzeittoxizität“, *Forum (Genova)*, Feb. 2011, doi: 10.1007/s12312-011-0599-1.
- [58] J. Jongen, H.-G. Peleikis, A. Eberstein, J.-U. Bock, und V. Kahlke, „Proktitis aus Sicht der Proktologie\*“, *coloproctology*, Bd. 32, Nr. 5, S. 273–278, Okt. 2010, doi: 10.1007/s00053-010-0116-5.
- [59] P. Porouhan, N. Farshchian, und M. Dayani, „Management of radiation-induced proctitis“, *J. Fam. Med. Prim. Care*, Bd. 8, Nr. 7, S. 2173–2178, Juli 2019, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_333\_19.
- [60] K. van Gysen, A. Kneebone, F. Alfieri, L. Guo, und T. Eade, „Feasibility of and rectal dosimetry improvement with the use of SpaceOAR® hydrogel for dose-escalated prostate cancer radiotherapy: Spacer use in prostate radiotherapy“, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, S. n/a-n/a, Apr. 2014, doi: 10.1111/1754-9485.12152.
- [61] S. G. Hedrick *u. a.*, „Validation of rectal sparing throughout the course of proton therapy treatment in prostate cancer patients treated with SpaceOAR®“, S. 9.
- [62] M. Uhl, B. van Triest, M. J. Eble, D. C. Weber, K. Herfarth, und T. L. De Weese, „Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using an absorbable hydrogel for increasing and maintaining space between the rectum and prostate: Results of a multi-institutional phase II trial“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 106, Nr. 2, S. 215–219, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2012.11.009.
- [63] R. C. Susil, T. R. McNutt, T. L. DeWeese, und D. Song, „Effects of Prostate-Rectum Separation on Rectal Dose From External Beam Radiotherapy“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 76, Nr. 4, S. 1251–1258, März 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1679.
- [64] M. Pinkawa *u. a.*, „Spacer stability and prostate position variability during radiotherapy for prostate cancer applying a hydrogel to protect the rectal wall“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 106, Nr. 2, S. 220–224, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2012.11.010.
- [65] D. Y. Song *u. a.*, „A Multi-institutional Clinical Trial of Rectal Dose Reduction via Injected Polyethylene-Glycol Hydrogel During Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Analysis of Dosimetric Outcomes“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 87, Nr. 1, S. 81–87, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.019.

- [66] I. A. A. O. Schneider, „15.4 Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie des Abdomens: Organbezogene Nebenwirkungen“, Jan. 2015, Zugegriffen: 15. April 2019. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkodin.de/e6/e95624/e101596/e101616/>
- [67] A. Schörghofer *u. a.*, „Rectum-spacer related acute toxicity – endoscopy results of 403 prostate cancer patients after implantation of gel or balloon spacers“, *Radiat. Oncol.*, Bd. 14, Nr. 1, S. 47, Dez. 2019, doi: 10.1186/s13014-019-1248-6.
- [68] P. K. Campbell, S. L. Bennett, A. Driscoll, und A. S. Sawhney, „Evaluation of Absorbable Surgical Sealants: In vitro Testing“, S. 4.
- [69] A. S. Sawhney, „PatentangabenDuraSeal.pdf“, US 2017/0216487 A1, 3. August 2017
- [70] Integra®, „Integra® - DuraSeal® Xact Adhäsionsbarriere und Versiegelung“, Gebrauchsanweisung. Zugegriffen: 5. Februar 2020. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.zepelin-medical.com/wp-content/uploads/2017/05/DuraSeal-Xact-Prospekt-DE.pdf>
- [71] C. Melchert *u. a.*, „Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: Results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 106, Nr. 2, S. 210–214, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.007.
- [72] B. G. L. Vanneste *u. a.*, „Dynamics of rectal balloon implant shrinkage in prostate VMAT: Influence on anorectal dose and late rectal complication risk“, *Strahlenther. Onkol.*, Bd. 194, Nr. 1, S. 31–40, Jan. 2018, doi: 10.1007/s00066-017-1222-x.
- [73] J. Jenne und J. Schwaab, „Ultraschallbewegungstracking für die Strahlentherapie“, *Radiol.*, Bd. 55, Nr. 11, S. 984–991, Nov. 2015, doi: 10.1007/s00117-015-0027-0.
- [74] C. D. Fuller, Department of Radiation Oncology, University of Texas and Professor of Radiation Medicine, Oregon Health & Science University, T. J. Scarbrough, und Department of Radiation Oncology, University of Texas and Professor of Radiation Medicine, Oregon Health & Science University, „Fiducial Markers in Image-guided Radiotherapy of the Prostate“, *Oncol. Hematol. Rev. US*, Bd. 00, Nr. 02, S. 75, 2006, doi: 10.17925/OHR.2006.00.02.75.



- [75] S. Das *u. a.*, „Comparison of Image-guided Radiotherapy Technologies for Prostate Cancer“, *Am. J. Clin. Oncol.*, Bd. 37, Nr. 6, S. 616–623, Dez. 2014, doi: 10.1097/COC.0b013e31827e4eb9.
- [76] C. D. Fuller *u. a.*, „Method comparison of ultrasound and kilovoltage x-ray fiducial marker imaging for prostate radiotherapy targeting“, *Phys. Med. Biol.*, Bd. 51, Nr. 19, S. 4981–4993, Okt. 2006, doi: 10.1088/0031-9155/51/19/016.
- [77] B. Zach, *Softwaregestützte Positionsbestimmung von Goldmarkern bei der bildgeführten Radiotherapie der Prostata*. Diplomica Verlag GmbH, 2010. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.diplom.de/e-book/227543/softwaregestuetzte-positionsbestimmung-von-goldmarkern-bei-der-bildgefuehrten>
- [78] T. J. Scarbrough *u. a.*, „Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 65, Nr. 2, S. 378–387, Juni 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.008.
- [79] R. Graf, D. Boehmer, V. Budach, und P. Wust, „Residual Translational and Rotational Errors after kV X-Ray Image-Guided Correction of Prostate Location Using Implanted Fiducials“, *Strahlenther. Onkol.*, Bd. 186, Nr. 10, S. 544–550, Okt. 2010, doi: 10.1007/s00066-010-2030-8.
- [80] F. Munoz *u. a.*, „Tracking target position variability using intraprostatic fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy“, *Radiol. Med. (Torino)*, Bd. 117, Nr. 6, S. 1057–1070, Sep. 2012, doi: 10.1007/s11547-012-0797-7.
- [81] M. R. Moman *u. a.*, „Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 96, Nr. 1, S. 38–42, Juli 2010, doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.027.
- [82] A. G. M. O’Neill, S. Jain, A. R. Hounsell, und J. M. O’Sullivan, „Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review“, *Br. J. Radiol.*, Bd. 89, Nr. 1068, S. 20160296, Dez. 2016, doi: 10.1259/bjr.20160296.
- [83] U. A. van der Heide, A. N. T. J. Kotte, H. Dehnad, P. Hofman, J. J. W. Lagendijk, und M. van Vulpen, „Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 82, Nr. 1, S. 38–45, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.002.
- [84] „Medizintechnik“, *Fachvereinigung Edelmetalle*. <https://www.edelmetalle.org/medizintechnik/> (zugegriffen 9. April 2019).

- [85] J. Cheung, R. J. Kudchadker, X. R. Zhu, A. K. Lee, und W. D. Newhauser, „Dose perturbations and image artifacts caused by carbon-coated ceramic and stainless steel fiducials used in proton therapy for prostate cancer“, *Phys. Med. Biol.*, Bd. 55, Nr. 23, S. 7135–7147, Dez. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/23/S13.
- [86] J. M. Schallenkamp, M. G. Herman, J. J. Kruse, und T. M. Pisansky, „Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 63, Nr. 3, S. 800–811, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.022.
- [87] M. V. Herk und T. Shouman, „OF ORGAN MOTION DURING CONFORMAL OF THE PROSTATE BY THREE DIMENSIONAL IMAGE REGISTRATION“, . . . *Number*, Bd. 33, Nr. 5, S. 10, 1995.
- [88] J. M. Crook, Y. Raymond, D. Salhani, H. Yang, und B. Esche, „Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers“, *Radiother. Oncol.*, Bd. 37, Nr. 1, S. 35–42, Okt. 1995, doi: 10.1016/0167-8140(95)01613-L.
- [89] H. Shirato *u. a.*, „Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 56, Nr. 1, S. 240–247, Mai 2003, doi: 10.1016/S0360-3016(03)00076-2.
- [90] Augmenix, „Space OAR System“. CS Diagnostics - Komplexe Lösungen für ihre Diagnostik. Zugegriffen: 11. September 2019. [Online]. Verfügbar unter: [www.cs-diagnostics.de](http://www.cs-diagnostics.de)
- [91] J. Freyschmidt, V. Nicolas, und S. H. Heywang-Köbrunner, *Urogenitaltrakt, Retroperitoneum, Mamma*. Springer-Verlag, 2012.
- [92] „CIVCO - Multi-Purpose Workstation™ Steppers“. <https://www.civco.com/catalog/transperineal-prostate-solutions/multi-purpose-workstation-stepper/#> (zugegriffen 25. September 2019).
- [93] D. Whalley, G. Hruby, F. Alfieri, A. Kneebone, und T. Eade, „SpaceOAR Hydrogel in Dose-escalated Prostate Cancer Radiotherapy: Rectal Dosimetry and Late Toxicity“, *Clin. Oncol.*, Bd. 28, Nr. 10, S. e148–e154, Okt. 2016, doi: 10.1016/j.clon.2016.05.005.
- [94] B. L. te Velde, J. Westhuyzen, N. Awad, M. Wood, und T. P. Shakespeare, „Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion“, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, Bd. 63, Nr. 6, S. 836–841, 2019, doi: 10.1111/1754-9485.12945.

- [95] M. P. Schmid *u. a.*, „Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy--incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian-German phase II multicenter trial for localized prostate cancer“, *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, Bd. 104, Nr. 1, S. 114–118, Juli 2012, doi: 10.1016/j.radonc.2012.05.007.
- [96] D. Böhmer, „Perkutane Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms“, *Urol.*, Bd. 51, Nr. 11, S. 1591–1600, Nov. 2012, doi: 10.1007/s00120-012-3017-0.
- [97] A. Trotti *u. a.*, „Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 47, Nr. 1, S. 13–47, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0360-3016(99)00559-3.
- [98] poster, „Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion“, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, S. 6, 2019, doi: 10.1111/1754-9485.12945.
- [99] K. Nilsson *u. a.*, „Decreasing the Dose to the Rectal Wall by Using a Rectal Retractor during Radiotherapy of Prostate Cancer: A Comparative Treatment Planning Study“, *J. Radiother.*, Bd. 2014, S. 1–7, 2014, doi: 10.1155/2014/680205.
- [100] N. Gerstner, S. Wächter, D. Dorner, G. Goldner, A. Colotto, und R. Pötter, „Die bedeutung eines rektumballons als interne immobilisation bei der konformalen strahlentherapie des prostatakarzinoms“, *Strahlenther. Onkol.*, Bd. 175, Nr. 5, S. 232–238, Mai 1999, doi: 10.1007/BF02742401.
- [101] L. E. Miller, J. A. Efstathiou, S. K. Bhattacharyya, H. A. Payne, E. Woodward, und M. Pinkawa, „Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis“, *JAMA Netw. Open*, Bd. 3, Nr. 6, S. e208221, Juni 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8221.
- [102] D. A. Hamstra *u. a.*, „Evaluation of sexual function on a randomized trial of a prostate rectal spacer.“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 35, Nr. 6\_suppl, S. 69–69, Feb. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.35.6\_suppl.69.
- [103] „Hypofraktionierung bei PCa.pdf“.
- [104] E. E. Yeoh, R. J. Botten, J. Butters, A. C. Di Matteo, R. H. Holloway, und J. Fowler, „Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Carcinoma: Final Results of Phase III Randomized Trial“, *Int. J. Radiat.*

*Oncol.*, Bd. 81, Nr. 5, S. 1271–1278, Dez. 2011, doi:  
10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984.

[105] „Antonarakis et al. - 2007 - Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer.pdf“. Zugegriffen: 12. November 2019. [Online]. Verfügbar unter:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133788/pdf/nihms401588.pdf>

[106] P. Kateryna, „Hydrogel rectal spacer SpaceOAR™ in prostate cancer radiation therapy - Health economic evaluation“, S. 68.

## 11. DANKSAGUNG

Ich danke \_\_\_\_\_ für die Schirmherrschaft über diese Arbeit und die durch ihn entstandene Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Themas.

Ebenfalls danke ich der Klinik für Strahlentherapie am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, insbesondere \_\_\_\_\_ und ihrem Team, für die uneingeschränkte Einsicht in die Daten der Abteilung. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Des Weiteren gilt mein Dank dem urologischen Oberarzt \_\_\_\_\_ aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern der unsere Patienten sehr sorgfältig und gewissenhaft operiert hat und damit die Basis für diese Arbeit geschaffen hat.

Ebenso danke ich \_\_\_\_\_ für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vervollständigung derselben notwendig waren. Ebenso danke ich Ihm für seine Geduld und immerwährende Motivation auf dem Weg zur Vollendung dieser Arbeit. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mama, die mir immerwährend im Nacken saß und nicht locker gelassen hat, bis diese Arbeit endlich gebunden auf ihrem Tisch lag. Es war schon immer ihre Devise, dass man seine Kinder manchmal zu ihrem Glück zwingen muss. Danke Mama, dass du drangeblieben bist!

Natürlich danke ich auch meiner restlichen Familie, ebenso wie meiner Schwiegerfamilie, die alle sehr engagiert bei der Durchsicht und Korrektur der Arbeit mitgewirkt haben. Schlussendlich gebührt mein Dank noch meinem Lebensgefährten \_\_\_\_\_, der alle Stimmungen und verzweifelten Ausbrüche über sich hat ergehen lassen und immer die richtigen Worte gefunden hat. Danke!