

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

Die moderat hypofraktionierte Bestrahlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

Ergebnisse für das tumorspezifische und klinische Outcome nach moderater  
Hypofraktionierung

in intensitätsmodulierter Technik

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ingulf Lawrenz aus Würzburg

Würzburg, November 2017



Referent: Prof. Dr. med. Michael Flentje  
Koreferent: Prof. Dr. med. Hubert Kübler  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2019

Der Promovend ist Arzt.

## **Gliederung der Arbeit**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Risikofaktoren	2
1.2. Diagnostik	3
1.2.1. PSA	3
1.2.2. DRU	3
1.2.3. TRUS	4
1.3. Klassifikation und Risikostratifizierung	5
1.4. Therapieoptionen	.8
1.4.1. Operation	8
1.4.2. Active Surveillance	8
1.4.3. Strahlentherapie	10
1.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie	13
1.6. Fragestellung der Arbeit	14
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1. Patientenkollektiv und –charakteristik	15
2.2. Datenerhebung und Statistische Auswertung	17
2.3. Bestrahlungsplanung und –durchführung	18
2.3.1. Zielvolumen und Risikostrukturen	18
2.3.2. Antihormontherapie	19

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1. Toxizität	20
3.1.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen (GI-Toxizität)	21
3.1.2. Urogenitale Nebenwirkungen (GU-Toxizität)	23
3.2. PSA-Kontrolle	26
3.2.1. PSA-Rezidiv freies Überleben des gesamten Kollektivs	26
3.2.2. PSA-Rezidiv freies Überleben nach Risikogruppen	27
3.2.3. Metastasenfreies Überleben	28
<b>4. Diskussion</b>	<b>30</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>6. Literatur</b>	<b>40</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	

## **1. Einleitung**

Von allen soliden Tumoren ist das Prostatakarzinom das häufigste Malignom des Mannes in der westlichen Zivilisation. So liegt die geschätzte Inzidenz für das Prostatakarzinom im Jahr 2008 in den USA bei 186.320 Fällen- die Mortalität lag im gleichen Zeitraum bei schätzungsweise 28.660<sup>1</sup>; in Europa (d.h. die Länder der EU) schätzt man, dass 382.300 neue Diagnosen gestellt werden; schätzungsweise 89.300 Männer sterben jährlich daran<sup>2</sup>. Die Sterblichkeit ist seit Mitte der Neunzigerjahre rückläufig von 15/100.000 Männern im Jahr 1995 auf 12,5/100.000 Männer im Jahr 2006<sup>3</sup>. Als Ursache sieht man unter anderem die zunehmend früheren Erkrankungsstadien bei Primärdiagnose; diese steigen seit der Einführung des PSA-Tests Anfang der 1990er Jahren an.

Bei Primärdiagnose ist zwar das Alter des Patienten; meist jedoch nicht die Erkrankung fortgeschritten. 85 % der Betroffenen Patienten haben ein auf das Organ begrenzte Erkrankung<sup>4</sup>. Das durchschnittliche Alter bei Primärdiagnose beträgt ca. 67 Jahre- hierbei zeigt sich, dass die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt<sup>5</sup>.

Die häufigste Entität, die in den Biopsien gewonnen wird, ist hierbei das Adenokarzinom mit ca. 99%, andere Entitäten sind als Rarität anzusehen und bedürfen zum Teil, an die spezifische Histologie angepasster Therapien<sup>6</sup>.

### **1.1 Risikofaktoren**

Neben dem Alter haben Androgene einen Einfluss auf das Risiko, ein klinisch evidenten Prostatakarzinom zu entwickeln. Es lässt sich ein mit steigendem Serum-Testosteronspiegel erhöhtes Risiko für die Entstehung für ein Prostatakarzinom aus epidemiologischen Untersuchungen ableiten<sup>7</sup>. So konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko unter den antiandrogen wirkenden Medikamenten Finasterid und Dutasterid sinkt. Genetische Determinanten, welche die Entwicklung eines Prostatakarzinoms fördern, sind ebenfalls beschrieben worden<sup>8</sup>.

Schätzungsweise 10 % aller Prostatakarzinome gehen auf eine vererbte Prädisposition zurück. Das Risiko, an einem bösartigen Tumor der Prostata zu erkranken wächst mit Zahl

der Betroffenen Verwandten. Etwa 9% beträgt das durchschnittliche Erkrankungsrisiko für Männer im Alter von 50 Jahren. Ist nun ein direkter Verwandter in der Familie zuvor erkrankt, so steigt das Risiko um den Faktor 2.2. Sind zwei Verwandte betroffen, steigt das Risiko um den Faktor 4.5; 10.9 beträgt der Faktor bei mindestens drei Erkrankten in der Familie<sup>9</sup>.

Es wurde auf der Suche nach einem spezifischen genetischen Defekt eine Vielzahl von möglichen Mutationen beschrieben, die in Familien mit Häufung von Prostatakarzinom signifikant öfter vorkommen, als in der nicht betroffenen Normalbevölkerung<sup>10</sup>. Es konnte bisher jedoch kein eindeutiger genetischer Marker als Risikofaktor ausgemacht werden. Insgesamt kann man beim Prostatakrebs feststellen, dass neben den sporadischen (d.h. zufällige Mutationen des Erbguts) Erkrankungen die erbliche Form (d.h. Weitergabe von tumorbegünstigenden genetischen Veränderungen) als die zwei wichtigsten Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Karzinoms der Prostata angesehen werden können<sup>11</sup>.

Ob ein Zusammenhang zwischen gehäuften Infekten bzw. Inflammationen der Prostata und einem erhöhten Tumorinduktionsrisiko ist hingegen nicht im gleichen Maß gesichert. Hayes konnte in einer Untersuchung einen positiven Zusammenhang zwischen gehäuften Infekten der Prostata aus dem Kreis der STD und dem Prostatakrebs zeigen<sup>12</sup>. Eine Übersichtsarbeit von Nelson aus dem Jahr 2004 wies jedoch auf die Schwierigkeit hin, auf Basis der vorhandenen Daten, verlässliche Aussagen zu treffen, ob eine (chronische) Infektion oder Inflammation der Prostata das Erkrankungsrisiko erhöht<sup>13</sup>.

## 1.2. Diagnostik

Die drei Säulen der Diagnostik des Prostatakarzinoms sind die digital-rektale Untersuchung (DRU), der PSA-Wert sowie die (transrektal) sonographisch gestützte Stanzbiopsie<sup>14</sup>. Die Europäische Vereinigung für Urologie empfiehlt diese drei Untersuchungsmethoden als einander ergänzende diagnostische Modalitäten.

1.2.1. PSA: Das PSA (Prostate Specific Antigen) ist eine Serinprotease mit einem Gewicht von 30 kD. Es wurde 1979 von Wang das erste Mal beschrieben; bereits damals wurde in der Erstbeschreibung auf die mögliche Bedeutung für die Diagnostik hingewiesen. Seit den 1990er Jahren ist das PSA eine Säule in der frühzeitigen Erkennung des Prostatakarzinoms<sup>15</sup>. Ein Schwellenwert, der beweisend für ein Prostatakarzinom ist, existiert bislang zwar nicht. Zudem steigt der PSA mit dem Alter auch bei nicht Karzinomträgern an. Allerdings gilt, dass mit steigendem PSA die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zunimmt. Thompson et al. wiesen nach, dass bereits bei Werten zwischen 0,6 – 1 ng/ml Serum in 10,1% der Fälle ein Prostatakarzinom vorliegen kann<sup>16</sup>; mit steigendem PSA nahm die Inzidenz ebenfalls zu. Generell hat es sich etabliert, bei PSA-Werten, die über 4 ng/ml Serum liegen eine ultraschallgesteuerte Biopsie aus der Prostata zu entnehmen, da man von einer ca. 15%igen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinom ab diesem Wert ausgehen kann<sup>17</sup>.

1.2.2. DRU: Die digital-rektale Untersuchung ist ein klinisch etabliertes Untersuchungsverfahren, das trotz seiner Ungenauigkeit nach wie vor empfohlen wird. Zur Ungenauigkeit zeigten Smith et al. in einer Untersuchung 1995, dass die digital-rektale Untersuchung als alleiniges diagnostisches Instrument aufgrund der mangelhaften Reproduzierbarkeit ungeeignet ist<sup>18</sup>.

1.2.3. TRUS: Unerlässlich für die Diagnose ist in jedem Fall die histologische Sicherung unter sonographischer Bildkontrolle mittels transrektaler, ultraschallgestützter Biopsie. Dieses Verfahren wurde Ende der 1980er Jahre eingeführt und hat sich als Standardmethode durchgesetzt<sup>19</sup>. Es werden zwischen 8 und 12 Probeentnahmen empfohlen<sup>13</sup>. Nach abführenden Maßnahmen wird eine zylinderförmige Ultraschallsonde in das Rektum eingeführt, um die Prostata darzustellen. Die Proben werden mithilfe einer Vakuumanlage entnommen; ein allgemein verbindliches Schema, wie viele Biopsien und von welchen Stellen diese entnommen werden sollen, existiert bislang nicht<sup>20</sup>. Jedoch werden in den aktuellen Leitlinien (z.B. European Association of Urology) mindestens zehn Biopsien empfohlen, vorwiegend aus der peripheren Zone<sup>14</sup>. Die Rate schwerwiegender Komplikationen wird in der Literatur als sehr gering angegeben; am häufigsten treten selbstlimitierende Blutungen aus Harnröhre (ca. 50%) und Rektum (ca. 20%) auf. Die Rate an schwereren Komplikationen mit fieberhaftem Infekt (2,1 %) gering; lebensbedrohliche Folgen, wie Sepsis zeigen sich unter adäquater Antibiotikaphylaxe nur sehr selten<sup>21</sup>. In den letzten Jahren hat die sogenannte Fusionsbiopsie an Bedeutung gewonnen, die in der MRT auffällige Areale in ein 3-D Koordinatensystem überführt und dann eine gezielte Biopsie erlaubt. Diese wird bei negativer Stanzbiopsie und persistierendem Verdacht auf Karzinom empfohlen<sup>22</sup>.

Die oben genannten Screeningmethoden (PSA, digital-rektale Untersuchung) haben für sich genommen einen nur geringen positiv prädiktiven Wert. So sind bei alleiniger digital-rektaler Untersuchung die Tumoren in mehr als der Hälfte der Fälle in einem fortgeschrittenem Stadium, als diese Untersuchung nahegelegt hätte<sup>23</sup>. Der PSA-Wert als alleiniges Screeninginstrument hat die Erwartungen als verlässlicher Parameter bislang ebenfalls nicht erfüllen können, zwei große prospektive randomisierte Studien haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Die amerikanische PLCO-Studie randomisierte 76.685 Patienten auf zwei Arme: jährliche PSA-Testung und digital-rektale Untersuchung und Biopsie bei Tumorverdacht (Experimentalarm) versus übliche medizinische Betreuung (Kontrollarm). Nach 13 Jahren Follow-Up wurde keine Senkung der prostatakrebs-spezifischen Mortalität im Experimentalarm festgestellt<sup>24</sup>. Die in Europa durchgeführte ERSPC-Studie randomisierte 162.388 Männer auf ebenfalls zwei Arme: Im Experimentalarm wurde das PSA der Patienten

jährlich bestimmt, bei Tumordacht (PSA > 3ng/ml) erfolgten Biopsien, im Kontrollarm erfolgten keine PSA-Bestimmungen. Nach 13 Jahren Follow-Up wurde das relative Risiko der prostatakrebs-spezifische Mortalität im Experimentalarm um 21% gesenkt. Den Autoren zufolge müssen demnach 781 Patienten gescreent und 27 Prostatakarzinome diagnostiziert werden, um einen tumorbedingten Tod zu vermeiden<sup>25</sup>. In einer Screening-Untersuchung an 2054 Patienten wurde deutlich, dass die Kombination von PSA-Wert, digital-rektaler Untersuchung entsprechend dem Patientenalter am zuverlässigsten war bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer positiven Stanzbiopsie<sup>26</sup>. In einer Meta-Analyse aus 5 randomisierten Studien, in denen untersucht wurde, ob das systematische Screening einen Überlebensvorteil bietet, konnte keine Verringerung der tumorspezifischen Mortalität gezeigt werden<sup>27</sup>. Der Einsatz eines derart sensitiven Screenings birgt letztlich die Gefahr der Überdiagnosen: es wird zwar eine Krankheit diagnostiziert, unentdeckt hätte diese jedoch für den Patienten keine gesundheitlich relevanten Folgen gehabt. Jedoch sind die Folgen der Diagnose nicht nur von volkswirtschaftlicher Bedeutung (unter anderem Kosten für das Gesundheitssystem, Ausfall von Arbeitskräften) vor allem für den Patienten sind sie relevant (chronische Nebenwirkungen der Therapie, psychische Belastung infolge von Diagnose und Therapie)<sup>28</sup>.

### **1.3. Klassifikation und Risikostratifizierung**

Die Tumorstadieneinteilung erfolgt üblicherweise nach dem TNM Staging des AJCC<sup>29</sup>, ergänzend erfolgt die Risikostratifizierung nach den histologischen Kriterien anhand des Gleasonscores.

Da das Adenokarzinom die bei weitem häufigste Tumorentität der Prostata ist, gelten die folgenden Beschreibungen allein diesem histologischen Subtyp. Basierend auf den Arbeiten von Gleason und Mellinger erfolgt bis heute die, Gleasonscore genannte, risikoadaptierte Stadieneinteilung nach histomorphologischen Kriterien<sup>30</sup>. Auf Basis von klinischem Verhalten des Tumors und seiner histologischen Architektur (d.h. Ausmaß der drüsigen Differenzierung) entwickelten die Autoren ein histologisches Bewertungsschema, das Rückschlüsse auf das biologische Verhalten und somit die Prognose des Patienten zulässt. Die Einteilung erfolgt von 1 – 5; hierbei gelten kleine Scores (2-6) als gut differenziert (haben

somit eine gute Prognose); hohe Scores, z.B. 8-10 als schlecht differenziert, mit hohem Mortalitätsrisiko, entsprechen einer schlechteren Prognose. Der Score setzt sich aus den beiden häufigsten vorliegenden tumorösen Differenzierungsmustern zusammen; die einzelnen Werte werden addiert und bilden den Summenscore. Zum Beispiel: 3 + 4 = 7a; das heißt: Gleason 3 ist häufiger als 4; bei 4 + 3 = 7b ist Gleason 4 dominant in den Biopsien.

Das klinische Staging nach TNM lautet tabellarisch für das klinische diagnostizierte Prostatakarzinom:

cT	Anmerkung
0	Kein Tumor nachweisbar
X	Keine Beurteilung möglich
1	Tumor nicht tastbar oder bildgebend sichtbar
	a) Tumor in < 5% im Biopsiematerial, Zufallsbefund
	b) Tumor in > 5% im Biopsiematerial, Zufallsbefund
	c) Tumor gesichert durch Biopsie (z.B. im Rahmen eines erhöhten PSA)
2	Tumor auf die Prostata begrenzt
	a) Befall höchstens der Hälfte eines Lappen
	b) Befall von mehr als der Hälfte eines Lappens
	c) Befall beider Lappen, jedes Ausmaß
3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	a) extrakapsulär Wachstum (einseitig oder beidseitig)
	b) Befall der Bläschendrüse
4	Tumor fixiert gegen das umliegende Gewebe, Infiltration der umliegenden Organe
	a) Invasion Blasenhalss, Sphincter externus oder Rektum
	b) Invasion der Levatoremuskulatur, Fixierung an Beckenwand oder beides

Tabelle 1: Tumorstadium des Prostatakarzinoms

Um nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms eine möglichst präzise Abschätzung des Mortalitätsrisikos zu erhalten, ist es üblich, auf Basis der bisher genannten Tumoreigenschaften (PSA-Wert, Gleason Score, T-Stadium) eine Einteilung nach 3 Risikoklassen vorzunehmen. Hierbei hat sich die Einteilung des National Comprehensive Cancer Network<sup>31</sup> durchgesetzt. es werden unterschieden: low-risk, intermediate-risk und high-risk mit steigendem Mortalitätsrisiko.

Die Parameter, die zu dieser Risikogruppeneinteilung herangezogen werden sind

- der Gleason Score
- der PSA-Wert
- klinisches Tumorstadium.

Das low-risk Prostatakarzinom wird definiert als Tumor mit Gleason Score  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng/ml, T1c – T2. Ein intermediate risk Prostatakarzinom hat einen Gleason Score von 7 oder ein PSA von 10 – 20 ng/ml. Das high risk Prostatakarzinom wird definiert mit einem Gleason Score von 8 – 10, ein PSA von  $> 20$  ng/ml sowie einem T3a – T3b-Stadium.

Die prognostische Bedeutung dieser Einteilung konnte in einer großen, retrospektiven Auswertung aufgezeigt werden. In dieser Arbeit von Reese wurden 12.821 Patienten, die einer Prostatovesikulektomie unterzogen wurden, retrospektiv bezüglich PSA-freiem Überleben ausgewertet. Das krankheitsfreie Überleben nach 10 Jahren betrug in der Gruppe der low risk Tumoren 92%, in der Gruppe der intermediate risk Tumoren 71,0% und in der high risk Gruppe lediglich 38,8 %.<sup>32</sup>

## 1.4. Therapieoptionen

Die Behandlung eines Prostatakarzinoms sollte sich zum einen nach Tumorstadium und Aggressivität des Tumors ausrichten; die allgemeine Lebenserwartung und insbesondere der Wunsch des Patienten sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Die Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) empfiehlt nach der Primärdiagnose eines Prostatakarzinoms, dass der Patient nicht nur von einem urologischen Facharzt, sondern auch von einem strahlentherapeutischen Facharzt zu den Therapieoptionen beraten werden sollte<sup>14</sup>.

1.4.1. Operation: Die operative Entfernung von Prostata und Samenblasen (radikale Prostatovesikulektomie, PVE) ist die verbreitetste chirurgische Therapie zur Kuration eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms<sup>33</sup>. Es stehen mehrere Verfahren zur Verfügung: die offene radikale Prostatovesikulektomie, die roboterassistierte Prostatovesikulektomie (die gerade im vergangenen Jahrzehnt eine zunehmende Verbreitung gefunden hat<sup>34</sup>, die laparoskopisch gestützte Prostatovesikulektomie. Die Indikation zur Operation des histologisch gesicherten Prostatakarzinoms besteht für Tumoren, die lokal begrenzt sind (d.h. cT1-2); Tumore in einem fortgeschrittenem Stadium (cT3 N1) sollten in einem multimodalen behandelt werden<sup>14</sup> .

1.4.2. Active Surveillance (AS): Für Patienten mit low risk Prostatakarzinomen, die ein nur sehr geringes Risiko für tumorassoziierte Morbidität und Mortalität haben, gilt AS als eine sinnvolle Option<sup>35</sup>. Klinische Parameter und Tumorparameter mit einem niedrigen Risiko für Morbidität und Mortalität sind (entsprechend der EAU sowie des NCCN<sup>36</sup>[28]) Tumorstadium T1c-T2, Gleason Score  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml sowie eine zu erwartende Lebenserwartung von 10 Jahren<sup>37</sup>. Das AS sieht engmaschige Kontrollen von PSA, klinischem Tastbefund (DRU=digital-rektale Untersuchung) sowie Histologie vor. Die deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt, die PSA-Kontrolle und die DRU vierteljährlich durchzuführen. Stanzbiopsien zur Überprüfung des histologischen Dignität sollten in 12 – 18-monatigen Abständen erfolgen<sup>38</sup>. So zeigte die britische ProtecT-Studie, dass Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom keine signifikant erhöhte Gefahr einer tumorbedingten Sterblichkeit haben, wenn das Tumorverhalten mittels regelmäßiger PSA-Messung lediglich

beobachtet wird. In dieser Arbeit wurde an 82429 Patienten im Rahmen ambulanter Arztbesuche das PSA bestimmt. Bei erhöhten PSA-Werten (ab 3 ng/ml) wurden Stanzbiopsien zur histologischen Sicherung angeboten. Hierdurch wurde bei 2664 Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Von diesen 2664 Patienten wurden letztlich 1643 Patienten in die Studie eingeschlossen und auf drei Arme randomisiert: im ersten Arm erfolgte die AS, im zweiten Arm erfolgte die Prostatovesikulektomie. Patienten im dritten Arm wurden bestrahlt (74 Gy Gesamtdosis, 2 Gy Einzeldosis). Primärer Endpunkt war die tumorbedingte Sterblichkeit nach einem medianen 10-Jahres-Follow-Up. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Gesamtsterblichkeit (alle Ursachen) auch Rate an Metastasen, Tumorsymptome (lokal oder Fernmetastasen), Therapie-versagen und Komplikationen der Therapien. In der Gruppe der beobachteten Patienten (n=545) wurden zwar im Verlauf 54% der Patienten einer Operation oder Strahlentherapie zugeführt; auch die Inzidenz von Tumorsymptomen und Fernmetastasen waren signifikant erhöht ( $p < 0.001$ ):

In der Beobachtungsgruppe traten mehr Krankheitssymptome auf (n=112), verglichen mit operierten oder bestrahlten Patienten (jeweils n=46).

In der Beobachtungsgruppe traten bei 33 Patienten Fernmetastasen auf- verglichen mit operierten (n=13) oder bestrahlten (n=16) Patienten.

Im primären Endpunkt, der Prostatakrebs-bedingten Sterblichkeit, gab es jedoch keine Unterschiede. 17 Patienten waren nach 10 Jahren infolge des Prostatakarzinoms verstorben: 8 Patienten im Beobachtungsarm, 5 in der Gruppe der operierten Patienten und 4 der bestrahlten Patienten ( $p=0.48$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass Active Surveillance für Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko, basierend auf PSA und Histologie, eine vertretbare Strategie ist<sup>39</sup>.

### 1.4.3. Strahlentherapie

Behandlungskonzepte in der Strahlentherapie der Gegenwart und strahlenbiologische Rationale

Das Ziel der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist eine Gratwanderung zwischen einer möglichst hohen Tumorkontrolle und zugleich einer möglichst geringen Rate an Nebenwirkungen. In den vergangenen 10 – 15 Jahren kommen vermehrt Techniken zum Einsatz, die das therapeutische Fenster verbessert haben. Mit der Einführung der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) ist es möglich, komplexe Zielvolumina (z.B. die Prostata mit den umgebenden Hohlorganen Blase und Rektumampulle) mit hohen tumorablativen Strahlendosen zu bestrahlen und dennoch die Dosisbelastung an den umliegenden Organen auf ein Minimum zu reduzieren (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT). Zugleich helfen neue, bildgebende Verfahren eine präzise Lagekontrolle des Patienten (und somit des Zielvolumens) durchzuführen. In modernen Linearbeschleunigern kommen fest eingebaute Computertomographen zum Einsatz, die einen Scan der zu bestrahlenden Region unmittelbar vor der Bestrahlungssitzung ermöglichen. Eine Lagekorrektur des Patienten ist bei geeigneten Lagerungshilfen im Zehntelmillimeterbereich möglich.

Die Strahlentherapie eines soliden Tumors wird üblicherweise in einer typischen Fraktionierung von 1,8 – 2,0 Gy pro Tag, an 5 Tagen in der Woche durchgeführt bis zu einer gewünschten Gesamtdosis, die eine hohe Tumorkontrolle verspricht sowie die akuten und chronischen Nebenwirkungen auf einem für die Patienten tolerablen Niveau hält. Solide Tumoren unterscheiden sich ja nach Ursprungsgewebe in ihrer Strahlenempfindlichkeit, das heißt, dass es Tumorentitäten gibt, die nach vergleichsweise geringen Strahlendosen abgetötet werden. So reichen bei Neoplasien des lymphatischen Systems (Lymphome) Gesamtdosen von 40 Gy meist aus, um einen Progress der Tumoren in der bestrahlten Körperregion zu verhindern. Das Prostatakarzinom gilt als ein mäßig strahlenempfindlicher Tumor, mit Gesamtdosen von 70 Gy werden zwar bereits hohe Tumorkontrollraten erreicht (bewertet anhand der PSA-Serumkonzentrationen in den Nachsorgeuntersuchungen). Bei einer Dosisescalation auf 78 Gy und mehr wird jedoch eine Steigerung der Tumorkontrolle

beobachtet. Nun ist nicht nur die erhöhte Gesamtdosis ein Einflussfaktor der Tumorkontrolle; auch höhere Einzeldosen sind biologisch wirksamer. Hier besteht Gewebespezifität, die über den sog. alpha/beta Koeffizienten beschrieben wird. Das Prostatakarzinom scheint einen relativ niedrigen Koeffizienten (typisch für langsam wachsende, hormonabhängige Tumore) zu besitzen. Dies legt nahe, dass höhere Einzeldosen biologisch wirksamer sein könnten.

In Abhängigkeit des Tumorstaging stehen verschiedene strahlentherapeutische Therapien zur Verfügung. Es kann grob unterschieden werden in perkutan applizierte und interstitiell applizierte Bestrahlungen.

### Teletherapie

Die perkutane Bestrahlung findet heutzutage üblicherweise mit einem Linearbeschleuniger (LINAC) statt. Der für die reproduzierbare Bestrahlung erforderliche Bestrahlungsplan wird auf Basis einer Planungs-CT in einem dedizierten Planungsprogramm erstellt. Üblicherweise wurde die Bestrahlung 3-dimensional konformal (3D-CRT) durchgeführt<sup>40</sup>. Das heißt, die Bestrahlungsfelder werden derart angelegt, dass das Zielvolumen (in diesem Falle die Prostata und Samenblasen) von einer gewünschten Isodose umschlossen wurde. Die Risikostrukturen, die das Zielvolumen umgeben (Blase, Rektum, Dünndarm, Hüftköpfe), sollten ihre jeweiligen Toleranzdosen nicht überschreiten mit dem Ziel, eine möglichst geringe Rate an akuten und späten Nebenwirkungen an diesen Risikoorganen zu erreichen. Die seit vielen Jahren übliche 3-dimensionale konformale Bestrahlung (3D-CRT) wird nun in den letzten Jahren zunehmend ersetzt durch die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)<sup>41</sup>. Die Rationale dieser Bestrahlungstechnik ist zum einen eine erhöhte Gesamtdosis im Zielvolumen mit der hiermit verbundenen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit<sup>42</sup>. Die IMRT ermöglicht zugleich eine verminderte Toxizität an den Risikoorganen<sup>43</sup>.

## Brachytherapie

Seit den 1980er Jahren kommt die interstitielle Bestrahlung der Prostata mithilfe radioaktiver Metallstäbchen (meistens  $^{125}\text{Iod}$ ) zur Anwendung. Vor der Applikation der Seeds ist eine (z.B.) sonographische Volumetrie der Prostata erforderlich. Aus dem Prostatavolumen (und aus der Aktivität des radioaktiven Iod-Isotops in den einzelnen Seeds) geht die Anzahl der erforderlichen Seeds hervor, die zum Erreichen der verordneten, therapeutischen Dosis notwendig ist. Die international übliche Herddosis bei der permanenten Implantation von Seeds mit niedriger Dosisleistung (LDR-Brachytherapie) beträgt bei diesem Verfahren ca. 145 Gy<sup>44</sup>, prostataumschließend und akkumuliert über ein Jahr. Vergleicht man diese Dosis mit den oben üblichen Bestrahlungsdosen in der Teletherapie, fällt der hohe Unterschied in der applizierten Energie auf. Jedoch gilt es zu beachten, dass sich diese Gesamtdosis auf ein sehr kleines Volumen beschränkt. Die verordnete Dosis umschließt hier die Prostata; aufgrund der geringen Reichweite der emittierten Photonen ( $\gamma$ -Strahlen, Energie 35 keV) werden umliegende Strukturen mit nur geringen Dosen belastet. Zudem, aus Sicht des Strahlenschutzes wichtig, stellt der so behandelte Patient keine Gefahr für die Umwelt (insbesondere Mitmenschen dar)<sup>45</sup>.

## Kombinierte Telebrachytherapie

Die kombinierte Telebrachytherapie bedient sich der Vorteile sowohl der Brachytherapie (in diesem Fall hohe, die Prostata umschließende Einzeldosen) als auch der Teletherapie: Miterfassung des periprostatischen Gewebes mit der Möglichkeit subklinischen Tumorbefall zu bestrahlen. Es finden also zeitlich und räumlich getrennte Therapiesitzungen statt. Zum einen die (meist normofraktionierte) Teletherapie am Beschleuniger bis zu einer definierten Gesamtdosis. Bei erhöhtem Risiko für einen Befall des iliakalen Lymphabflusswegs erfolgt auch die Bestrahlung der Lymphabflusswege des Beckens. Im Anschluss daran erfolgt die Brachytherapie mittels vorübergehend in die Prostata eingebrachten, radioaktiven Materials. Es werden Hohlnadeln so in die Prostata eingeführt, dass ein radioaktiv präparierter Draht in diese eingeführt wird. Um eine wie in der Seeds-Therapie gewünschte, konformale Bestrahlung der Prostata zu erreichen erfolgt eine computergestützte Bestrahlungsplanung, die die Verweildauer des radioaktiven Materials vorgibt. Als Radionuklide kommen hier z.B.

<sup>60</sup>Cobalt oder <sup>192</sup>Iridium zur Anwendung, die in einer Legierung an der Spitze eines Metalldrahts angebracht werden. Die Brachytherapiesitzungen (auch als Boost bezeichnet) werden in 2-3 Fraktionen mit hohen Einzeldosen (6 – 9 Gy je Sitzung) durchgeführt. Diese Bestrahlung ermöglicht somit eine Dosisescalation mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle<sup>46</sup>.

### **1.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Typische Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms betreffen den gastrointestinalen Trakt, dort allem voran das Auftreten meist im Intervall (meist nach Jahren) auftretender rektaler Blutungen, chronischer Stuhldrang sowie Stuhlinkontinenz. Die Ursache von Blutungen sind in der Regel spontane Ulzerationen der Rektummukosa oder vulnerable Angiodysplasien, Stuhldrang- und Inkontinenz ist eine Folge der Störung des komplexen sensomotorischen Sphinkterapparats nach Bestrahlung<sup>47</sup>. Da die Rate dieser Nebenwirkungen mit Dosisbelastung an der Rektumschleimhaut proportional zusammenhängt, haben zeitgemäße Bestrahlungskonzepte das Ziel, die Dosisbelastung an dieser empfindlichen anatomischen Region zu reduzieren<sup>48</sup>. Typische Nebenwirkungen des urogenitalen Systems (Harnblase, Sphincter, sexuelle Funktion) sind vor allem: schmerzhafte Miktion (meist brennendes Missempfinden) chronisch erhöhte Miktionsfrequenz, Drangsymptomatik bis hin zu unwillkürlichem Harnverlust sowie Blutungen infolge von Ulzerationen der Harnblasenschleimhaut[43]. Diese Nebenwirkungen können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen.

## 1.6. Fragestellung der Arbeit

Die im letzten Abschnitt beschriebenen Bestrahlungstechniken und –hilfsmittel werden seit 2005 routinemäßig bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms an der Strahlentherapie der Uniklinik Würzburg durchgeführt. In dieser Arbeit wird die rein perkutane Teletherapie analysiert. Zu einem international frühen Zeitpunkt haben wir konsequent auf eine IMRT-Technik mit strikter Bildführung umgestellt und die Einzeldosis im Kern des Zielvolumens (sog. Simultaner Integrierter Boost / SIB) mäßig angehoben. Beide Vorgehensweisen stellten eine zeitgemäße Therapieoptimierung dar und strebten eine mäßige Therapieintensivierung bei Verkürzung der Behandlungszeit an, ohne den etablierten Rahmen zu verlassen.

Die vorliegende Arbeit analysiert die frühen und mittelfristigen Ergebnisse dieses Vorgehens:

Retrospektiv wurde die biochemische Kontrolle nach kurativer Bestrahlung der Prostata in einem Zeitraum von 50 Monaten a. Definiert wurde das PSA-Rezidiv als Nadir (niedrigster gemessener Wert + 2ng/ml, sogenannter Phoenix-Konsens<sup>49</sup>).

um anderen werden die akuten (innerhalb der Bestrahlungszeit und im sechswöchigen Intervall), die mittelfristigen Nebenwirkungen (im Intervall zwischen akut nach 6 Wochen bis 90 Tage nach Bestrahlungsende) und chronischen Nebenwirkungen (definiert als Nebenwirkung, die mindestens 90 Tage nach Ende der Behandlung auftritt) ausgewertet.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv und –charakteristik

Seit September 2005 werden Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom in der Strahlentherapie der Uniklinik Würzburg mit einer moderat hypofraktionierten, akzelerierten, bildgeführten (IGRT) Bestrahlung behandelt. Ausgewertet wurden die ersten 150 Patienten, die in der oben genannten Technik bestrahlt wurden. Alle Patienten dieser Arbeit hatten eine histologische Sicherung ihres Karzinoms. Das klinische Staging wurde durch die digital-rektale Untersuchung sowie eine Knochenszintigraphie (ab PSA-Werten oberhalb von 20 ng/ml) vervollständigt. Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms wurde eine antiandrogene Therapie für 24-36 Monate durchgeführt. Die Risikostratifizierung erfolgte nach D'Amico<sup>50</sup>. Patienten mit (klinisch oder histologisch) gesicherter Fernmetastasierung bei Behandlungsbeginn wurden nicht ausgewertet. Die PSA-Verläufe der bestrahlten Patienten wurden prospektiv (vor Bestrahlungsbeginn und in der Nachsorge) erfasst; die Toxizität der Bestrahlung wurde retrospektiv ausgewertet. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 50 Monate. Eine Übersicht über die klinischen Parameter stellt die nachfolgende Tabelle dar.

	<b>Alle N=150</b>		<b>Prostata allein N=109</b>		<b>Prostata+LAW N=41</b>	
<b>Alter(Jahre), median (Range)</b>	73 (52 – 84)		73 (54 – 82)		72 (52 – 84)	
<b>Karnofsky Performance Status: Median (range)</b>	90 (70 – 100)		90 (70 – 100)		90 (70 – 100)	
<b>PSA (ng/ml): median (Range)</b>	8.9 (1.5 – 434)		7.8 (1.5 – 434)		24.8 (3.2 – 118)	
	<b>N</b>	<b>%</b>				
<b>Gleason Score</b>						
<b>2-6</b>	54	36	<b>49</b>	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>12%</b>
<b>7</b>	60	40	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>12</b>	<b>29</b>
<b>8-9</b>	35	23	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>23</b>	<b>56</b>
<b>unbekannt</b>	1	1			1	2
<b>Tumor stage</b>						
<b>T1</b>	88	59	75	50	17	11
<b>T2</b>	47	31	30	20	12	8
<b>T3</b>	11	7	3	2	9	6
<b>T4</b>	4	3	1	-	3	2
<b>Androgenblockade gesamt</b>	76	50,6	41	37,6	35	85,3
<b>Risikogruppe</b>						
<b>Low-risk</b>	36	24	36	0	0	0
<b>Intermediate-risk</b>	48	32	45	41	3	7
<b>High-risk</b>	66	44	28	26	38	93
<b>Androgenblockade (AB) nach Risikogruppe</b>	<b>N</b>	<b>%</b>				
<b>Low-risk(mit AB)</b>	11	30,5				
<b>Intermediate-risk (mit AB)</b>	22	45,8				
<b>High-risk(mit AB)</b>	43	65%				

<b>Gesamtdosis (mittlere Dosis im PTV-2)</b>						
<b>73.91Gy</b>	41	27	37	34	4	10
<b>76.23Gy</b>	109	73	72	66	37	90
<b>Follow-up (Monate): median (Range)</b>	49 (1 – 80)		49 (1 – 80)		47 (6 – 72)	

Tabelle 2-1: Patientencharakteristika und klinische Parameter; Abk.: LAW: pelvines Lymphabflussgebiet

## 2.2. Datenerhebung und Statistische Auswertung

Die Toxizität der Bestrahlung wurde anhand einer bestehenden Microsoft-Excel-Tabelle erfasst. Definiert wurden die Nebenwirkungen nach dem CTCAE v3.0-Bogen. Die akute Toxizität wurde unter der Bestrahlung alle zwei Wochen erhoben sowie 6 Wochen nach Bestrahlungsende. Im ersten Jahr der Nachsorge erfolgte eine zweimalige Erhebung durch klinische Visite des Patienten, im weiteren Verlauf mit jährlichen klinischen Visiten. Bei fehlenden klinischen Angaben in der retrospektiven Auswertung wurden die Akten der Patienten nach aktuellen Unterlagen (letzte Nachsorgebriefe niedergelassener Urologen mit Angaben zu aktuellem PSA- Wert und Toxizität, Verlaufseinträge durch die nachsorgenden Strahlentherapeuten) durchsucht. Fehlende Daten wurden durch telefonische oder schriftliche Kontaktaufnahme mit den Patienten erhoben sowie durch Anschreiben an die zuständigen Hausärzte und Urologen. Die hierdurch erfassten Daten wurden zur Auswertung in der bestehenden EXCEL®-Tabelle ergänzt und in diesem Programm ausgewertet. Um die Frage nach einer Korrelation zwischen Toxizität und den Behandlungsparametern beziehungsweise den klinischen Parametern zu beantworten, wurde für kategorische Variablen der  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Der Mann-Whitey-Test wurde zur Bestimmung numerischer Variablen herangezogen. Biochemische Kontrolle und das Überleben der Patienten im untersuchten Zeitraum wurden nach Kaplan-Meier bestimmt. In der univariaten Analyse kam der log-rank-Test zur Anwendung. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

### **2.3. Bestrahlungsplanung und –durchführung**

Die Bestrahlungsplanung erfolgte CT-gestützt in Rückenlage. Bei der Durchführung der Bestrahlungsplanung wurde auf eine gefüllte Blase geachtet, die Rektumampulle durfte weder stuhl- noch luftgefüllt sein, falls erforderlich, wurden die Patienten vor der Simulation mittels Mikroklistier abgeführt. Die Bestrahlungsplanung wurde am Pinnacle-Bestrahlungsplanungsprogramm (Philips Medical, Wisconsin, USA) durchgeführt. Bestrahlt wurde mit 6 oder 18 Megavolt-Photonen(MV) an einem Synergy-Linearbeschleuniger von Elekta (Crawley, UK). Die Patienten wurden mit einer sogenannten step-and-shoot-IMRT mit simultan integriertem Boost bestrahlt. Die Patienten wurden mit einer standardisierten Beckenlagerungshilfe („Bein-Fuß-Fixation“ mit Lagerungshilfe für die Beine, „Knierolle“) auf dem CT-Tisch gelagert. Die Lagerungskontrolle am Beschleuniger wurde in der ersten Woche täglich, in den darauffolgenden Wochen nach jeder dritten Faktion mittels Cone-Beam-CT verifiziert.

#### **2.3.1. Zielvolumen und Risikostrukturen**

Folgende Zielstrukturen wurden für jeden einzelnen Patienten in dessen Bestrahlungsplanungs-CT konturiert. Die in den CT-Schichten makroskopisch abgrenzbare Prostata und die Bläschendrüsen wurden als CTV (Clinical Target Volume) ohne Sicherheitssaum konturiert. Basierend auf diesem CTV wurde ein CTV-1 konturiert, definiert als CTV inklusive der proximalen 2 cm der Bläschendrüsen. Erweitert in alle Richtungen um 10 mm, nach dorsal, also zum Rektum, um 7mm, ergab dieses CTV-1 das PTV-1. Ein CTV-2 genanntes Volumen umfasste ebenfalls das ursprüngliche CTV, jedoch nur die Basis der Bläschendrüsen. Dieses CTV-2, erweitert um 5mm in alle Richtungen (ohne Überschneidung mit dem Rektum oder dem CTV-1), ergab das PTV-2. Als Risikostrukturen wurden konturiert: Hüftköpfe, Blase, Rektum, Dünndarm. Die Dosisverschreibung erfolgte für das PTV-1 mit 1,82 Gy je Fraktion; auf das PTV-2 (der simultan integrierte Boost) wurde 2,31 Gy je Fraktion verschrieben. In insgesamt 33 Fraktionen wurden kumulativ 60.06 Gy auf das PTV-1, auf das PTV-2 76.2 Gy verschrieben. Die Anzahl der Fraktionen wurde auf 32 reduziert, wenn ein low-risk-Stadium vorlag; die Gesamtdosis betrug somit 58,24 Gy im PTV-1, 73,4 Gy im PTV-2. Die

Bestrahlung erfolgte werktäglich; die Bestrahlungsdauer betrug 6,5 Wochen und musste bei keinem Patienten unterbrochen werden. Der Beckenlymphabflussweg wurde bestrahlt, wenn das Risiko eines Befall bei mindestens 15% lag; diese Stratifizierung erfolgte nach Roach<sup>51</sup> et al.

### **2.3.2. Antihormontherapie**

Bei Vorliegen eines Hochrisikoprostatakarzinoms erhielten unsere Patienten eine antihormonelle Therapie (entweder ein Analogon für das Gonadotropin-Releasing-Hormon oder ein nichtsteroidales Antiandrogen (Bicalutamid). Die Dauer und Art der Antihormontherapie lag im Ermessen des Urologen (überwiegend 24 – 36 Monate).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Toxizität

Definiert wurde die Schwere der Nebenwirkungen nach dem CTCAE v3.0-Bogen. Dieser wird, regelmäßig aktualisiert und angepasst, von der Gesundheitsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) herausgegeben mit Absicht, verbindlich und international nachvollziehbar organspezifische Nebenwirkungen, die durch medizinischer Therapien entstehen, zu dokumentieren (U.S. Department of Health & Human Services; 200 Independence Avenue, S.W. Washington, D.C. 20201). Grundsätzlich wird eine organspezifische Nebenwirkung in den Graden 0 bis 5 angegeben. Die allgemeine Definition der Grade lautet:

Grad 1 (G1)	milde Nebenwirkung
Grad 2 (G2)	moderate Nebenwirkung (erfordert symptomatische Behandlung)
Grad 3 (G3)	schwere Nebenwirkung (oft invasive Behandlung oder Hospitalisierung erforderlich)
Grad 4 (G4)	lebensbedrohliche Nebenwirkung/Funktionsverlust oder -einschränkung des betroffenen Organs
Grad 5 (G5)	Nebenwirkung, die zum Tode führt

Tabelle 3-2. Definition der Schwere der Nebenwirkungen nach CTCAE v3.0

Die organspezifischen Nebenwirkungen, die in dieser Arbeit erfasst wurden, betreffen den Gastrointestinaltrakt (GI) und die unteren harnableitenden Wege (GU: Blase, Urethra). Erfasst wurden

- in der Gruppe der GI-Nebenwirkungen: Auftreten von Proktitis, Diarrhöen, Stenosen des Rektums, Schleimhautulkus, Blutung, Enddarminkontinenz,

- in der Gruppe GU-Nebenwirkungen: erhöhte Miktionsfrequenz, Blaseninkontinenz, Harnverhalt, Urethrastrikatur, Zystitis, Blasenulkus, Blutung.

Für die durch uns untersuchten Patienten wurde das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen in drei Kategorien eingeteilt: akute Nebenwirkungen im Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und der klinischen Kontrolle 6 Wochen nach Bestrahlungsende. Nebenwirkungen, die im Zeitraum von 6 Wochen nach Bestrahlungsende und 24 Monaten auftraten, wurden als intermediär bezeichnet. Alle Nebenwirkungen, die später als 24 Monate nach Bestrahlungsende auftraten, wurden als Spättoxizität gewertet.

### 3.1.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen (GI-Toxizität)

Eine Zunahme der Grad 1-GI-Toxizität mit einem Maximum von 22% wurde im akuten Beobachtungsintervall beobachtet. Eine Grad 3-Toxizität wurde in zwei Fällen beobachtet: Ein Patient erlitt eine perianale Blutung infolge einer Schleimhautulkusblutung Grad 3 nach 24 Monaten, somit im intermediären Beobachtungszeitraum. Ein weiterer Patient berichtete über eine Enddarminkontinenz Grad 3 nach 48 Monaten (siehe Abbildung), somit im Zeitraum der späten Nebenwirkungen. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurde keine Grad-4-Toxizität beobachtet.

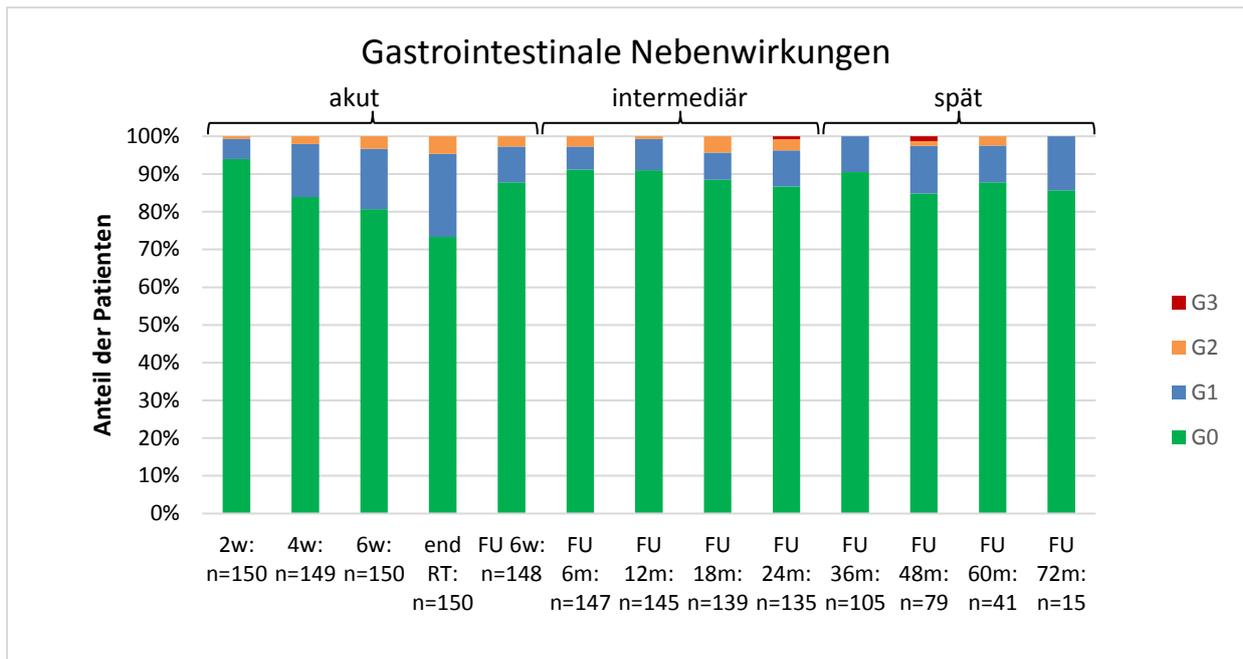


Abbildung 3-1: Übersicht über den zeitlichen Verlauf und das Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen nach Grad 0-3 in der Nachbeobachtungszeit. Zur Veranschaulichung wurde bei Patienten ohne erfassbare Nebenwirkungen der Grad 0 (G0) angegeben.

In der detaillierten Ansicht stellt sich die erhobene GI-Toxizität wie folgt dar:

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Grad 1-3) in %												
	Diarrhöe			Proctitis			Anale Blutung			Stuhlinkontinenz		
	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II	G III
Akut	17	2,7	0	19	5,3	0	4,7	0	0	2,7	0,7	0
mittel	4,7	1,4	0	2	4,7	0	5,4	3,4	0,7	4,1	0,7	0
Spät	4	0,7	0	3,3	0	0	3,3	0,7	0,7	2,7	0,7	0

Tabelle 3-3: detaillierte Angaben zu den Nebenwirkungen in Prozent bei n=150 Patienten

Die häufigste GI-Toxizität, die beobachtet wurde, war eine Proktitis Grad 1, gefolgt von Diarrhöen Grad 1. Diese Nebenwirkungen, so aus Tabelle 3-1 zu entnehmen, traten als akute Nebenwirkungen auf, waren im mittelfristigen Verlauf rückläufig auf Werte <10%, nämlich 9,6% nach 24 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine späte Grad 1 GI-Toxizität bei 14,3% am Ende der Beobachtungszeit an. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit wurde eine akute rektale Blutung Grad 3 infolge einer späten radiogenen Proktitis beobachtet, ein Patient entwickelte eine Grad 3 Stuhlinkontinenz.

### 3.1.2. Urogenitale Nebenwirkungen (GU-Toxizität)

Eine Zunahme der GU-Toxizität wurde ab dem Behandlungsbeginn bis zu einem maximalen Anstieg der Grad 1- und Grad 2-Toxizität innerhalb der Bestrahlungszeit bis 58,6% (Grad 1) und 28% (Grad 2) mit einem Rückgang bei Bestrahlungsende beobachtet. Die Grad 1 Toxizität zeigte sich 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung rückläufig auf 34%, die Grad-2-Toxizität sank auf 7,4%, um im weiteren Verlauf auf 14,3% am Ende des Beobachtungszeitraums anzusteigen. Eine Grad 3-Toxizität wurde im medianen Follow-Up von 50 Monaten bei 8% beobachtet. Die Zunahme der Blaseninkontinenz im Beobachtungszeitraum war mit einem p-Wert von 0,05 signifikant. Hierbei ist zu beachten, dass die Graduierung nach CTCAE aufgrund Zusammenführens von Symptomen die Belastung des Patienten evtl. überschätzt. Das sporadische Auftreten eines sehr starken Harndrangs (Urge-Inkontinenz mit vorsorglichem Tragen einer Vorlage gilt als Grad III Toxizität). Die Grad II Toxizität wird wesentlich durch Nykturie (1-2 x) dominiert.

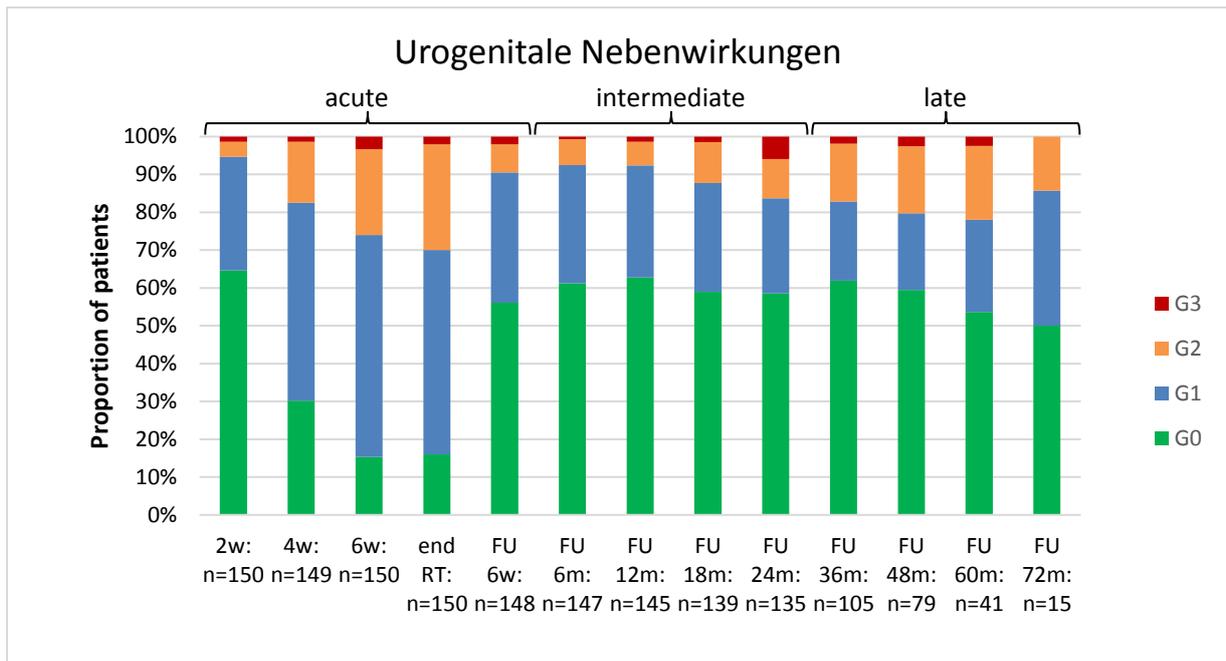


Abbildung 3-2: Allgemeine Übersicht über den zeitlichen Verlauf und das Auftreten der urogenitalen Nebenwirkungen nach Grad 0-3 in der Nachbeobachtungszeit. Zur Veranschaulichung wurde bei Patienten ohne erfassbare Nebenwirkungen, wie auch für die GI-Toxizität, der Grad 0 (G0) angegeben.

In der detaillierten sich Ansicht stellt sich die erhobene GU-Toxizität wie folgt dar:

Urogenitale Nebenwirkungen (Grad 1-3) in %												
	erhöhte Miktionsrate			Dysurie			Hämaturie			Blaseninkontinenz		
	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II	G III
Akut	48	32	3,3	39	2,7	0,7	5,3	0,7	0	16	1,3	0
mittel	25	8,8	3,4	11	0,7	0,7	7,5	3,4	2,7	18	5,4	1,4
Spät	21	9,3	4	4	3,3	0	6,7	4	2	15	9,3	2

Tabelle 3-2: detaillierte Angaben zu den Nebenwirkungen in Prozent bei n=150 Patienten

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Beobachtungszeitraum auftraten, waren eine erhöhte Miktionsfrequenz mit 48% sowie eine Dysurie Grad 1 mit 39%; diese beiden Nebenwirkungen zeigten einen Rückgang bereits innerhalb des akuten Beobachtungszeitraums auf 34,4% (Grad

1). Die Zunahme der Inkontinenz Grad 3 (im wesentlichen Urge-Inkontinenz bei verstärktem Harndrang) im Zeitraum von 6 – 24 Monaten (6,7%) auf 13,6% im Zeitraum von 24 – 72 Monaten war mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig signifikant.

Eine Hämaturie Grad 3 wurde in maximal 2,7% beobachtet. Drei Patienten entwickelten 11, 24 bzw. 32 Monate nach Bestrahlungsende eine Strikturen der Urethra Grad 2. Ein Patient entwickelte eine Grad 2 Strikturen eines Ureters.

Auffällig ist die Abnahme der gesamten, akuten Grad-2-Nebenwirkungen 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung mit Anstieg dieser Nebenwirkungen im späten Nachbeobachtungszeitraum. Das Wiederauftreten dieser Nebenwirkungen, in diesem Fall als Spätnebenwirkung, wird in der Diskussion erörtert.

### 3.2. PSA-Kontrolle

#### 3.2.1. PSA-Rezidiv freies Überleben des gesamten Kollektivs

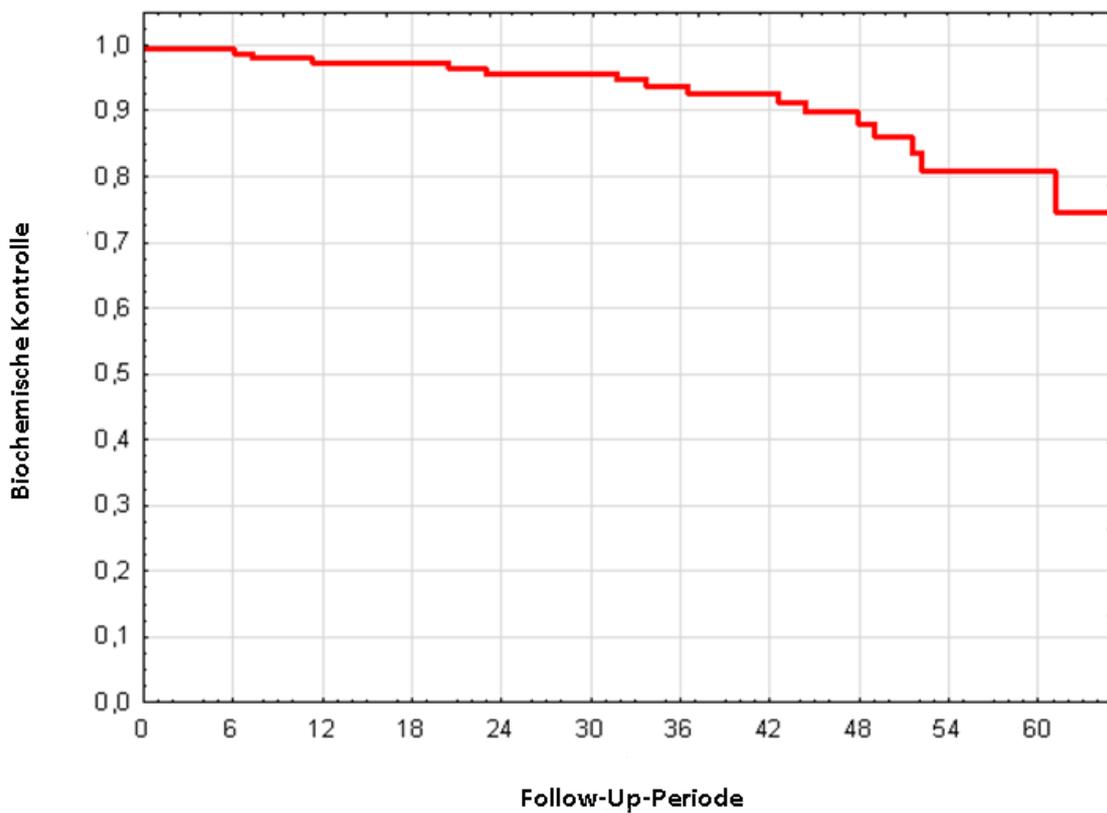


Abbildung 3-3: PSA-Rezidiv freies Überleben aller 150 Patienten in der medianen Follow-Up-Periode von 50 Monaten

Aus der Abbildung 3-3 geht hervor, dass ein PSA-Rezidiv freies Überleben von 82% nach einem medianen Follow-Up nach 50 Monaten erreicht wurde.

### 3.2.2. PSA-Rezidiv freies Überleben nach Risikogruppen

Folgende Abbildung zeigt die PSA-Kontrolle im Nachbeobachtungszeitraum für die einzelnen Risikogruppen

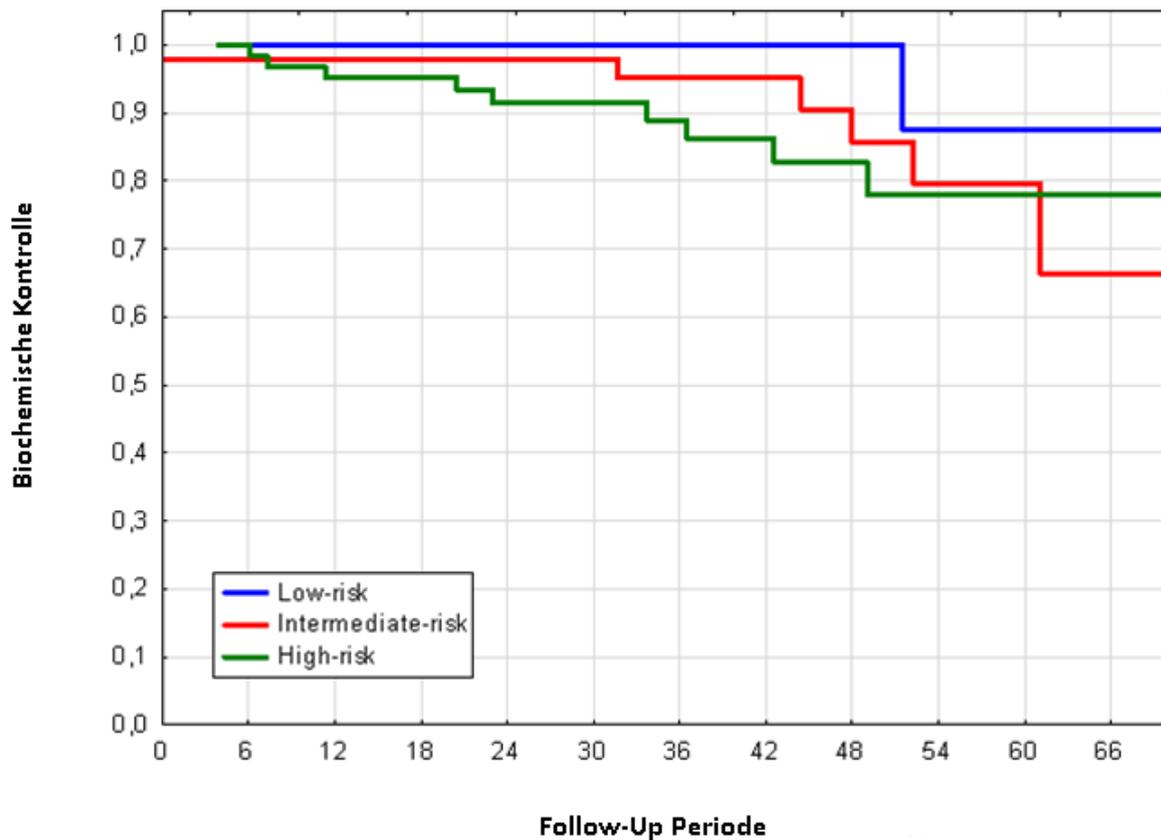


Abbildung 3-4: PSA-Rezidiv freies Überleben nach Risikostratifizierung

Betrachtet man das Patientenkollektiv nach Risikogruppen (stratifiziert nach D'Amico, siehe 2.1.) so sind nach 50 Monaten Follow-Up in der Low-risk-Gruppe 88% der Patienten ohne nachweisbares PSA-Rezidiv. In der Intermediate-risk-Gruppe sind 80% der Patienten ohne nachweisbares PSA-Rezidiv. In der High-risk-Gruppe sind nach 50 Monaten Follow-Up 78% der Patienten ohne nachweisbares PSA-Rezidiv.

### 3.2.3. Metastasenfreies Überleben

Von den 150 ausgewerteten Patienten entwickelten 10 Patienten klinisch nachgewiesene Fernmetastasen (entweder per Skelettszintigraphie oder Computertomographie). Acht Patienten gehörten der High-Risk Gruppe an, 2 hatten ein Intermediate-Risk Prostatakarzinom. Somit ergibt sich nach 50 Monaten ein metastasenfreies Überleben von 92%. Im Beobachtungszeitraum wurde kein tumorbedingter Todesfall beobachtet.

### 3.2.3. Univariate Analyse von Patienten- und Behandlungsparametern mit Einfluss auf späte urogenitale Toxizität (GU)

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die univariate Analyse zu den Einflussfaktoren der chronischen GU-Toxizität ( $\geq$  Grad 2). Mit einem p-Wert von 0,001 korrelierte das Auftreten einer akuten GU-Toxizität  $\geq$  2 mit dem Auftreten einer späten GU-Toxizität. Ein Diabetes mellitus Typ II und eine Koronare Herzkrankheit waren mit einem p-Wert von 0,03 bzw. 0,02 ebenfalls signifikante Einflussfaktoren für eine späte GU-Toxizität  $\geq$  2.

	akute GU-Toxizität $\geq 2$	späte GU-Toxizität $\geq 2$
Alter (median)	1	1
Karnofsky-Index (>80%)	0,85	0,23
Diabetes mellitus (Typ II)	0,15	0,03
Koronare Herzkrankheit	0,15	0,02
arterielle Hypertonie	0,09	0,66
PTV-1-Volumen (median)	0,73	0,49
PTV-2-Volumen (median)	0,17	0,36
Gesamtdosis im PTV-2	0,64	0,96
Bestrahlung Prostata + LAW vs. Nur Prostata	0,85	0,8
Antihormontherapie	0,61	0,66
Akute GU-Toxizität $\geq 2$	-	0,001

Tabelle 3-3:

#### 4. Diskussion

(In den entwickelten Industrienationen besitzt das Prostatakarzinom eine große Bedeutung als Faktor von Morbidität und Mortalität in der männlichen Bevölkerung. So wurden im Jahr 2010 in den USA 217.730 Neuerkrankungen registriert; mit 32.050 Todesfällen aufgrund des Prostatakarzinoms ist es die zweithäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle in den USA. Verglichen mit älteren Daten erkennt man nicht nur eine Zunahme der Inzidenz über die vergangenen 40 Jahrzehnte. Auch die Zahl der jährlichen Todesfälle nahm über die Jahrzehnte stetig zu<sup>52, 53</sup>). Mit Einsatz des PSA- Screenings hat sich das Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität zunächst im Sinne eines Lead-Time-Bias erheblich verschoben. Der Einfluss auf die Gesamtmortalität ist noch nicht abschließend zu bewerten <sup>54</sup>.

Die primäre Bestrahlung des Prostatakarzinoms stellt eine seit vielen Jahren wissenschaftlich validierte, kurative Behandlungsoption dar<sup>55</sup>. Seit vielen Jahren bekannt ist zudem, dass mit steigender Gesamtdosis die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle (beim Prostatakarzinom gilt als Surrogatparameter der PSA-Wert nach Bestrahlung), im Sinne einer Kuration, zunimmt<sup>56</sup>. Als dosislimitierend war in der Vergangenheit das Auftreten vor allem der gastrointestinalen sowie der urogenitalen Nebenwirkungen. Eine frühe Studie zur Dosisescalation von Pilepich<sup>57</sup> zeigten Raten an GU-Toxizität  $\geq 2$  bei 18,4%, die GI-Toxizität  $\geq$  Grad 2 lag bei 21,8%, wobei 30,9 % der Nebenwirkungen Grad 3 entsprachen. Zudem wurden 4 Grad 4 Nebenwirkungen beobachtet. Seit Einführung der computergestützten, CT-basierten Bestrahlungsplanung in den 1980er Jahren wurde daher versucht, durch verbesserte Bestrahlungsplanungstechniken die Nebenwirkungsraten zu senken<sup>58,59</sup>. Ab den 1990er Jahren wurden zur verlässlicheren Beurteilbarkeit des Einflusses der Gesamtdosis auf PSA-Kontrollwahrscheinlichkeit und Nebenwirkungen mehrere randomisierte Studien aufgelegt und veröffentlicht. Eine Übersicht über diese Arbeiten und die wichtigsten Endpunkte in Bezug auf diese Arbeit gibt Tabelle 4.1.

randomisierte Dosisescalationsstudien (keine IMRT)					
	Gesamtdosis (Gy)	Patienten=n	5 Jahres- PFS (Phoenix)	GI-Toxizität ≥ 2	GU-Toxizität ≥ 2
Al-Mamgani, 2008 <sup>60</sup>	68 vs. 78	331 vs. 333	61% vs. 67% n.s.	25% vs. 35%	41% vs. 40%
Dearnaley, 2005 <sup>61</sup>	64 vs. 74	421 vs. 422	60% vs. 71%	11% vs. 23%	11% vs. 18%
Kuban, 2008 <sup>62</sup>	70 vs. 78	150 vs. 151	59% vs. 78%	13% vs. 26%	8% vs. 13%
Beckendorf, 2011 <sup>63</sup>	70 vs. 80	153 vs. 153	68% vs. 67,5%	14% vs. 19,5%	10% vs. 17,5%
Zietman, 2005 <sup>64</sup>	70 vs. 79,2	196 vs. 195	68% vs. 82,6%	16% vs. 34%	37% vs. 40%

Tab. 4.1. Auswahl randomisierter Dosisescalationsstudien

In allen Arbeiten kamen konventionelle Fraktionierungsschemata (1,8 – 2 Gy Einzeldosis/Tag, 5 Bestrahlungen/Woche) zur Anwendung. Die Bestrahlungstechnik, die in diesen Arbeiten zur Anwendung kam, bestand aus einer 3D-konformalen Bestrahlungsplanung (auf Basis einer Planungs-CT). Spezielle Lagerungshilfen, die eine täglich exakte Reproduzierbarkeit des Beckens ermöglichten (sogenannte Bein-Fuß-Fixation) kamen hier bereits zum Einsatz, um eine die Dosisbelastung an Blase und Rektum reproduzierbar zu schonen. Das Bemühen, die Dosis in der Prostata zu erhöhen, hatte nachgewiesene Effekte, die tumorbedingte Sterblichkeit zu senken. Van Tool-Geerdink ermittelte hierzu eine um 10% verbessertes Fünfjahresüberleben, wenn die Dosis von 70 Gy auf 78 Gy gesteigert wird<sup>65</sup>. Dennoch waren die Ergebnisse aus klinischer Sicht bezüglich der Nebenwirkungen unbefriedigend.

Der Technologiesprung (IMRT-IGRT) in der Strahlentherapie mit Beginn des 21. Jahrhunderts versprach die Möglichkeiten bezüglich der therapeutischen Breite (verbessertes progressionsfreies Überleben bei verminderten chronischen Nebenwirkungen) zu erweitern. Mehrere technologische Neuerungen sowie leistungsfähigere Soft- und Hardware, die das Erstellen komplexer Bestrahlungspläne in kürzerer Zeit ermöglichten, fanden in den vergangenen 10 bis 15 Jahren rasche Verbreitung. Die intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Sie ermöglicht es nicht nur, die verschriebene Dosis um die Prostata an die konvexe und konkave Gestalt der Prostata umschließend zu erfassen, sondern auch die sie umgebende Risikoorgane (vor allem Blase und Rektum) zu entlasten<sup>6667</sup>. Die Integration einer Computertomographie am Linearbeschleuniger ermöglicht es, unmittelbar vor Applikation der Bestrahlung die aktuelle Anatomie des Beckens mit den Bedingungen aus der Planungs-Computertomographie abzugleichen und anzupassen.

Neben technischen Aspekten stellen auch strahlenbiologische Aspekte eine wichtige Rolle in der kurativen Bestrahlung des Prostatakarzinoms. Strahlenbiologische Abschätzungen zu unterschiedlichen Fraktionierungsschemata führten zudem zu der inzwischen als gesichert geltenden Erkenntnis, dass das Prostatakarzinom eine Tumorentität darstellt, die relativ empfindlich auf höhere Bestrahlungseinzeldosen reagiert. Der durch ionisierende Strahlen induzierte Zelltod wird in der Strahlenbiologie mit dem Linear-Quadratischen Modell beschrieben. In diesem Modell kann die Fraktionierungsempfindlichkeit (Verhältnis Einzel- zu Gesamtdosis) unterschiedlicher Gewebe (Normalgewebe wie die Rektumschleimhaut oder Tumorgewebe) abgeleitet werden. Sie wird mit dem sogenannten  $\alpha/\beta$ -Wert in Gy angegeben. Ein hoher  $\alpha/\beta$ -Wert findet sich eher in schnell proliferierenden Geweben (Schleimhaut, Haut, viele maligne Tumoren) die en. Nebenwirkungen oder Effekte wie Tumorverkleinerung treten früh unter der Bestrahlung auf. Die Gesamtbehandlungszeit spielt eine große Rolle, da bei z.B. bei Pausen „Dosis verloren geht“. Ein niedriger  $\alpha/\beta$ -Wert beschreibt demgegenüber Gewebe, das Schäden bei niedrigen Einzeldosen besser reparieren kann und typische späte Reaktionen (nach 1-2 Jahren) auf die Bestrahlungen zeigt. Erhöhte Einzeldosen haben hier einen relativ großen biologischen Effekt. Niedrige alpha/beta Werte finden sich bei vielen kritischen Normalgeweben (Nerven, ZNS, Bindegewebe, Nieren Rektum, Blase). Dies ist der Grund, dass in der Regel eine Aufteilung der Strahlendosis in viele Fraktionen einen therapeutischen Vorteil hat, da die kritischen Organe besser mit niedrigeren Einzeldosen umgehen können als die malignen Zellen. Allerdings scheint dieser Unterschied bei den hormonabhängigen

Tumoren (Mamma, Prostata) geringer zu sein. Die in den letzten Jahren von mehreren Autoren beschriebenen niedrigen  $\alpha/\beta$ -Wert für das Prostatakarzinom lassen den Schluss zu, dass dieser Wert sicherlich niedriger ist, als für die meisten Tumorentitäten, und zwischen 1-5 Gy liegen könnte<sup>68,69</sup>. Eine Linear-Quadratische Dosiswirkungsbeziehung führt dazu, dass höhere Einzeldosen bei gleicher Gesamtdosis einen größeren biologischen Effekt besitzen: wird das Prostatakarzinom mit Einzeldosen von 2.5 Gy bis 70 Gy bestrahlt, so wirken diese wie 85 Gy, verglichen mit 2 Gy Einzeldosis. Man spricht dabei von der biologischen Effektivdosis (BED)<sup>70</sup>. Wenn hochkonformale Dosisverteilungen technisch das umliegende Gewebe schonen (niedrigere Einzel- und Gesamtdosis), ergibt sich die Möglichkeit die therapeutische Breite (Verbesserung des PSA-freien Überlebens und evtl. Senkung der Mortalität bei guter Verträglichkeit) zu verbessern. Erhöhte Einzeldosen je Fraktion hätten den Effekt, mehr Tumorzellen letal zu schädigen. Die Nebenwirkungen am Normalgewebe (Blase- und Rektumepithel) wären hierdurch nicht beeinflusst. Es wurden daher in den letzten 10 Jahre vermehrt Versuche unternommen, all die oben genannten Neuerungen, IMRT, bildgeführte Bestrahlung (IGRT), Hypofraktionierung und Akzeleration klinisch anzuwenden<sup>71,72</sup>. Auch in der Strahlentherapie der Uniklinik Würzburg wurden diese neuen Technologien und theoretischen Überlegungen in das unter 2.3. und 2.3.1. beschriebene Konzept in moderater Weise überführt. Unter der Annahme eines  $\alpha/\beta=1,5$  Gy für das Prostatakarzinom ergibt sich aus unserem Schema eine biologische Effektivdosis von 82 Gy (bezogen auf Einzeldosen von 2Gy).

Aus Sicht der potentiellen Nebenwirkungen einer hochdosierten Bestrahlung der Prostata zeigt unsere Auswertung, dass durch Praktiken, die in der klinischen Praxis leicht umsetzbar sind, erhebliche Verbesserungen im Vergleich zu älteren Bestrahlungstechniken möglich sind. Die in unserem Kollektiv über den Nachbeobachtungszeitraum von 50 Monaten festgestellte GI-Toxizität von 2.8% ( $\geq$ Grad 2), ohne dass es einen Anhalt für einen Anstieg über die Zeit gab, verdeutlicht den Nutzen einer strikten Schonung der Rektumschleimhaut. Mehrere Faktoren mögen hierfür eine Rolle gespielt haben. Zum einen wurde sowohl in der CT-Simulation als auch in den vor Bestrahlung erfolgten Cone-Beam-CT-Kontrollen auf eine geleerte Rektumapulle geachtet. In der Bestrahlungsplanung erfolgten strikte dosimetrische Vorgaben:

Das hintere Drittel Rektumhinterwand durfte in der Summe eine Gesamtdosis von 22 Gy nicht überschreiten; weniger als 5% des Rektumvolumens durften mit Gesamtdosen von 72 Gy belastet werden. In den Cone-Beam-Kontrollen durfte die Rektumvorderwand nicht im Hochdosisvolumen (Boostvolumen) zu liegen kommen; es erfolgte bei Bedarf eine Anpassung der Tischposition. Populationsbasierte Auswertungen und Ergebnisse aus Phase-3-Studien belegen die verringerten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach IMRT-Bestrahlung im Vergleich zu konventionell 3D-konformalen Bestrahlungen<sup>73, 74</sup>. Insbesondere der Anteil des Rektums, der im Hochdosisbereich liegt, sollte gering gehalten werden. Peeters et al. stellten in einer Auswertung aus dem Jahr 2006 fest, dass die Rate rektaler Blutungen lediglich 1% beträgt, wenn höchstens 23% des Rektumvolumens mit 65 Gy bestrahlt werden; die Inzidenz steigt jedoch auf 10%, sobald mindestens 28% mit dieser Dosis belastet werden<sup>75</sup>.

Studien, die ein vergleichbares Therapiekonzept angewendet haben, kommen zu ähnlichen Ergebnissen aus Sicht der späten Nebenwirkungen. Zelefsky et. al 2008 konnte bezüglich der GI-Spättoxizität retrospektiv feststellen dass bei Patienten, die mit einer IMRT (81 Gy Gesamtdosis) bestrahlt wurden die Rate an später GI-Toxizität nach 10 Jahren lediglich 5% betrug<sup>76</sup>. Zelefsky wies zudem nach, dass die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen bei 3D-konformaler Bestrahlung bei 13%, der Unterschied war mit einem  $p=0.001$  hochsignifikant. Kupelian et. al berichten nach 70 Gy Gesamtdosis in 2,5 Gy Einzeldosis über eine GI-Toxizität  $\geq$  Grad 2 bei 8%<sup>77</sup>.

Aus Sicht der urogenitalen Toxizität zeigen unsere Daten, dass die späte GU-Toxizität  $\geq$  Grad 2 von 22,4% (nach 60 Monaten) ebenfalls vergleichbar ist mit den Ergebnissen von Arbeiten mit ähnlicher Dosisverschreibung und Technik. In der RTOG-Studie 0126 von Michalsky et. al

wurden 1532 Patienten randomisiert auf 2 Arme; im Hochdosisarm betrug die Gesamtdosis 79,2 Gy, im Kontrollarm 70,2 Gy. Die Rate der späten GU-Toxizität ( $\geq$  Grad 2) nach 36 Monaten lag bei 15,1% im IMRT-Arm<sup>78</sup>. In unserem Patientenkollektiv betrug die Toxizität 15% im gleichen Zeitraum. Zelefsky et. al wiesen in einer Arbeit aus dem Jahr 2007 nach, dass die Rate an späten urogenitalen Nebenwirkungen proportional von der Gesamtdosis abhängt; die Rate an später GU-Toxizität lag dort bei 22% nach 10 Jahren in der Gruppe, die bis 81 Gy bestrahlt wurde. Demgegenüber wurde bei nur 12% der Patienten mit Dosen  $\leq$  75 Gy eine höhergradige GU-Toxizität beobachtet. Die Arbeiten von Zelefsky und Michalsky zeigen zudem, dass die Rate der urogenitalen Nebenwirkungen im Laufe des Follow-Up zunimmt. Auch Al-Mamgani et. al untersuchten im Rahmen einer randomisierten Dosisescalationsstudie ihre Patienten mit Frage nach Auftreten von späten Nebenwirkungen. Von 41 Patienten, die mit einer IMRT mit einem simultan integrierten Boost bis 78 Gy bestrahlt wurden entwickelten 43% eine Grad 2 Toxizität gegenüber 45% im Arm mit 3D-konformaler Technik (37 Patienten) nach 60 Monaten. Die Grad 3 Toxizität lag für die IMRT bei 15% gegenüber 22% im 3D-Arm [66]. In unserem Patientenkollektiv trat eine urogenitale Toxizität Grad 3 in 8% auf. Al-Mamgani konnte keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der urogenitalen Nebenwirkungen in beiden Gruppen feststellen. Habl et. al veröffentlichten 2015 Toxizitätsdaten aus dem PLATIN-1-Trial, eine prospektive Phase 2-Studie. 40 Patienten mit High-Risk-Prostatakarzinom wurden mit der identischen Methode wie unsere High-Risk-Patienten bestrahlt: IMRT unter Einschluss der pelvinen Lymphabflusswege (bei Habl et. al bis 51 Gy Gesamtdosis) sowie ein simultan integrierter Boost auf die Prostata bis 76,5 Gy in 34 Fraktionen. Nach 24 Monaten lag die urogenitale Toxizität  $\geq$  Grad 2 bei 6,4%. Die akuten urogenitalen Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 betrug 48,6% und somit höher als in unserem Kollektiv<sup>79</sup>. Weitere Arbeiten, die den Einfluss der Fraktionierung auf die klinisch relevanten Parameter untersuchten, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

<b>Auswahl Studien mit Hypofraktionierung (Technik: 3D-konformal und IMRT)</b>						
	<b>Gesamtdosis (Fraktionen) in Gy Arm A vs. B(C)</b>	<b><math>\alpha/\beta</math> angen omm en</b>	<b>Pat.=n</b>	<b>PFS (Monate) % nach Phoenix</b>	<b>GI-Tox. <math>\geq</math> 2 spät (%)</b>	<b>GU-Tox. <math>\geq</math> 2 spät (%)</b>
<b>Arcangeli<sup>80</sup> et al. 2017 Phase III</b>	<b>62(20) vs. 80(40)</b>	<b>1,5</b>	<b>168</b>	<b>72/65(120)</b>	<b>21/14</b>	<b>13,5/15,4</b>
<b>Dearnley et al<sup>81</sup> et al. 2016 Phase III</b>	<b>74(37)/60(20)/ 57(19)*</b>	<b>1,8</b>	<b>3226</b>	<b>88,3/90,6/ 85,9(62)</b>	<b>13,7/11,9 / 11,3</b>	<b>9,1/11,7/ 6,6</b>
<b>Pollack<sup>82</sup> et al. 2013 Phase III</b>	<b>70,2(26) vs. 76(38)</b>	<b>1,5</b>	<b>303</b>	<b>79/77 (60)</b>	<b>18/23</b>	<b>21,5/13,4</b>
<b>Hoffman<sup>83</sup> et al. 2014 Phase III</b>	<b>72(30) vs. 75,6(42)</b>	<b>1,5</b>	<b>101</b>	<b>nicht ermittelt</b>	<b>10/5,1</b>	<b>16,5/15,8</b>

Tabelle 4.2: Auswahl Studien zur Hypofraktionierung,

Als Risikofaktor für die Entwicklung einer späten urogenitalen Toxizität  $\geq$  Grad 2 haben wir in der univariaten Analyse als klinischen Parameter das Vorliegen eines Diabetes mellitus ( $p=0,03$ ) oder einer KHK ( $p=0,02$ ) gefunden, das Auftreten akuter urogenitaler Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 waren mit einem  $p=0,001$  hochsignifikant. Der Zusammenhang zwischen Auftreten akuter und Entwicklung chronischer urogenitaler Nebenwirkungen wurde auch von Zelefsky et. al 2008 [68] beobachtet. Wenn Patienten unter Bestrahlung akute Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 entwickelten, so traten diese im weiteren Verlauf in 35% erneut auf; wenn keine Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 aufgetreten waren, entwickelten nur 9% der

Patienten eine späte Toxizität. Dies deckt sich mit unserer Auswertung: 43% der akuten Nebenwirkungen traten im Verlauf wieder auf; wenn keine urogenitale Toxizität  $\geq$  Grad 2 vorlag, lag die Inzidenz für späte Toxizität bei 14%- auch hier war der Zusammenhang hochsignifikant ( $p=0,001$ ). Eine, wie für das Rektum mögliche, Schonung der Blase durch die IMRT lässt sich durch die Lage der Prostata am Blasenboden nicht im gleichen Ausmaß erreichen; eine Senkung der Akuttoxizität durch kleinere Sicherheitssäume nach kranial ist mit den Methoden, die uns zurzeit zur Verfügung stehen möglich; das Risiko einer Unterdosierung der Prostata und damit des Tumors ist jedoch ein bekanntes Problem und sollte berücksichtigt werden<sup>84</sup>.

Das PSA-rezidivfreie Überleben betrug nach 60 Monaten für alle Patienten 82%. Für die Gruppe mit niedrigem Risiko betrug das rezidivfreie Überleben 88%, in der Gruppe mit intermediärem Risiko 80%, in der High-Risk-Gruppe 78%. Betrachtet man die einzelnen Risikogruppen, so lässt sich folgendes feststellen: Patienten mit einem Low-risk-Prostatakarzinom sind mit diesem Bestrahlungsprotokoll nach 50 Monaten PSA-rezidivfrei in 88% der Fälle. Kupelian et. al veröffentlichte nach 45 Monaten medianem Follow-Up ein PSA-freies Überleben von 95%. Bestrahlt wurde auch in dieser Arbeit mit einer hypofraktioniert-akzelerierten IMRT auf die Prostata[70]<sup>85</sup>. Diese Werte für das PSA-rezidivfreie Überleben sind vergleichbar mit einer alternativen Bestrahlungstechnik für das Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko: die Seedimplantation; Morris ermittelte ein PSA-rezidivfreies Überleben nach 125Iod-Seedimplantation von 95%<sup>86</sup>. In der Intermediate-Risk-Gruppe sind bei Kupelian 85% der Patient nach 60 Monaten rezidivfrei. Die Patienten in unserem Kollektiv zeigen mit 80% PSA-Rezidivfreiheit vergleichbare Werte.

Bemerkenswerter ist das hohe PSA-rezidivfreie Überleben in unserer High-Risk-Gruppe mit 78%. Vergleichbare Studien bezüglich Gesamtdosis und Therapieregime (Bestrahlung der Lymphabflusswege, Antihormontherapie) zeigen schlechtere Daten im Follow-Up, Dearnley et. al 2007 beobachteten in der randomisierten MRC RT01-Studie in der Hochdosisgruppe ein PSA-freies Überleben nach 5-Jahren in der high-risk-Gruppe von 57%. Alle Patienten in dieser Studie erhielten eine neoadjuvante Antihormontherapie; die Gesamtdosis im

Hochdosisarm betrug 74 Gy (2 Gy Einzeldosis) die Bestrahlung des Beckenlymphabflusswegs war dort nicht vorgesehen.

Der Vorteil einer Bestrahlung des Lymphabflusswegs in Kombination mit einer antihormonellen Therapie konnte in mehreren randomisierten Studien, zum Teil über längere Zeiträume beobachtet werden. Zu nennen ist hier zum Einen die RTOG 92-02<sup>87</sup>-Studie, die nach 10 Jahren einen signifikanten Vorteil für die Kombination aus Antihormontherapie über 24 Monate ( versus 6 Monaten Antihormontherapie) und zusätzlicher Bestrahlung des Beckenlymphabflusswegs nicht nur bezüglich des PSA-spezifischen sondern auch des Gesamtüberlebens gezeigt hat: nach Langzeit-Antihormontherapie lebten 45% der Patienten, in der Kurzzeit-Antihormontherapiegruppe lediglich 32% ( $p=0,0061$ ). Die RTOG-Studie 94-08<sup>88</sup> von Jones et. al konnte sogar einen Überlebensvorteil in einer Patientenkohorte nach Kurzzeitantihormontherapie von 6 Monaten nachweisen.

In dieser Studie wurden keine Hochrisikopatienten eingeschlossen. In der Gruppe mit Antihormontherapie lebten nach 10 Jahren 62% der Patient gegenüber 57% der Patient ohne Antihormontherapie ( $p=0.03$ ). Die Krankheitspezifische Mortalität wurde von 8 %auf 4% gesenkt und wurde in der Subgruppe mit intermediärem Risiko beobachtet. Die RTOG 86-10-Studie (Lawton et. al<sup>89</sup>) konnte zudem eine Verbesserung der lokalen Kontrollraten mit 79% gegenüber 54%( $p=0,005$ ) zugunsten der simultanen Antihormontherapie nach 5 Jahren feststellen, das metastasenfreie Überleben lag bei 88% versus 72% zugunsten der simultanen Antihormontherapie. Zu beachten ist, dass die Gesamtdosen der RTOG 86-10- und 94-08-Studie mit jeweils 70 Gy suboptimal für eine hohe Tumorkontrollwahrscheinlichkeit ist. Jedoch lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass eine simultane Antihormontherapie strahlensensibilisierend wirkt; ein solcher Zusammenhang zwischen Entzug von Androgenen und Radiosensibilisierung wurde zuvor von Zietman et. al<sup>90</sup> bei einem androgensensiblen Tumor in Mäusen tierexperimentell nachgewiesen. Ein kompletter Androgenentzug senkte dort die erforderliche Dosis, die 50%ige Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von initial 89 Gy auf minimal 42,1 Gy.

## 5. Zusammenfassung

In Zusammenschau unserer retrospektiven Daten zur IMRT der Prostata mit simultan integriertem Boost und risikoadaptierter Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusswegs bei milder Hypofraktionierung stellt dieses Verfahren insbesondere für Patienten mit einem High-risk-Prostatakarzinom eine vielversprechende Therapieoption aus Sicht des krankheitsfreien Überlebens dar. Insbesondere Patienten mit High-risk-Prostatakarzinom haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Albertsen et. al wiesen in einer retrospektiven Kohortenanalyse nach, dass das Risiko an dieser Erkrankung zu versterben in 15 Jahren nach Diagnose eines Prostatakarzinoms (Gleason Score 8-10) bei 60-87% liegt, wenn keine kurative Therapie (z.B. nur alleinige Antiandrogene Therapie) erfolgt.

Die gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen stellen sich als akzeptabel dar, berücksichtigt man die Gesamtdosis. Insbesondere die strenge Einhaltung einer engmaschigen bildgeführten Bestrahlung unter regelmäßigen, interfraktionellen Computertomographie zur Lageverifikation scheint sich auf die niedrige Rate an gastrointestinaler Toxizität auszuwirken. Die signifikant steigende Inzidenz der Grad-2-Blaseninkontinenz erscheint unter Berücksichtigung der Gesamtdosis vertretbar; inwieweit sich die urogenitalen Nebenwirkungen durch weitere Verfeinerung der Bildführung und somit Schrumpfung der Sicherheitssäume senken lassen (zum Beispiel ultraschallgeführtes Tracking der Prostata während der Bestrahlungssitzung), sollte Gegenstand der weiteren Forschung sein. Da der Blasenboden und die Urethra immer Teil des Zielvolumens sind, deutet unsere Auswertung auch auf biologische Grenzen der Dosisescalation, solange keine Änderung des Zielvolumenkonzeptes (fokale Therapie der dominanten Läsionen) generell validiert wird.

Die sehr guten onkologischen Ergebnisse müssen im längeren Verlauf bestätigt werden.

---

## 6. Literatur

- <sup>1</sup>Ahmedin Jemal, DVM, PhD; Rebecca Siegel, MPH; Elizabeth Ward, PhD; Yongping Hao, PhD; Jiaquan Xu, MD; Taylor Murray; Michael J. Thun, MD, MS. Cancer Statistics, 2008; CA Cancer J Clin 58 (2008):71–96
- <sup>2</sup>Ferlay J., Parkin D.M, Steliarova-Fouche E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, European Journal of Cancer 46(2010):765–781
- <sup>3</sup>Cristina Bosetti, Paola Bertuccio, Liliane Chatenoud, Eva Negri, Carlo La Vecchia, Fabio Levi. Trends in Mortality From Urologic Cancers in Europe, 1970–2008; European Urology 60(2011): 1–15
- <sup>4</sup>Grace L. Lu-Yao, Peter C. Albertsen, Dirk F. Moore, Weichung Shih, Yong Lin, Robert S. DiPaola, Michael J. Barry, Anthony Zietman, Michael O'Leary, Elizabeth Walker-Corkery, Siu-Long Yao. Outcomes of Localized Prostate Cancer Following Conservative Management, JAMA 16 (2009): 1202–1209
- <sup>5</sup>Matthew R. Cooperberg, Jeanette M. Broering, Mark S. Litwin, Deborah P. Lubeck, Shilpa S. Mehta, James M. Henning, Peter R. Carroll. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry; J Urol. 171(2004):1393-401
- <sup>6</sup>Kendal W.S., Mai K.T. Histological subtypes of prostatic cancer: a comparative survival study. Can J Urol. 5(2010): 5355 – 5359
- <sup>7</sup>Peter H. Gann, Charles H. Hennekens, Jing Ma, Christopher Longcope, Meir J. Stampfer. Prospective Study of Sex Hormone Levels and Risk of Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 88(1996): 1118-26
- <sup>8</sup>Ann W. Hsing, Yu-Tang Gao, Guan Wu, et al. Polymorphic CAG and GGN Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Prostate Cancer Risk: A Population-based Case-Control Study in China. CANCER RESEARCH 60(2000): 5111–5116
- <sup>9</sup>Dawn L. McLellan, Richard W. Norman, Hereditary Aspects of Prostate Cancer. Can. Med. Assoc. J. 153(1995): 895 – 900
- <sup>10</sup>Charles M. Ewing, Anna M. Ray, Ethan M. Lange, Kimberly A. Zuhlke et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. N Engl J Med (366)2012:141 – 149
- <sup>11</sup>Lichtenstein P., Holm NV, Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 343 (2000):78-85
- <sup>12</sup>Hayes R.B., Pottner L.M., Strickler H., Rabkin C., Pope V., Swanson G.M., Greenberg R.S., Schoenberg J.B., Liff J., Schwartz A.G., Hoover R.N., Fraumeni J.F. Jr. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer. 82(2000):718 – 725
- <sup>13</sup>Nelson W.G., De Marzo A.M., DeWeese T.L., Isaacs W.B. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol. 172 (2004): 6-11

- 
- <sup>14</sup> Axel Heidenreich, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, Steven Joniau, Malcolm Mason, Vsevolod Matveev, Nicolas Mottet, Hans-Peter Schmid, Theo van der Kwast, Thomas Wiegel, Filliberto Zattoni. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 59 (2011): 61 – 71
- <sup>15</sup> Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Coplen D.E., Yuan J.J., Petros J.A., Andriole G.L. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 324(1991):1156 – 1161
- <sup>16</sup> Ian M. Thompson, Donna K. Pauler, Phyllis J. Goodman, Charles A. Coltman. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level  $\leq 4.0$  ng per Milliliter. *N Engl J Med* 350(2004):2239 – 2246
- <sup>17</sup> Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C., deKernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 151(1994):1283-290
- <sup>18</sup> Smith D.S., Catalona W.J. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 45(1995):70-74
- <sup>19</sup> Presti J.C. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol*. 21(2003):135-140
- <sup>20</sup> Klaus Eichler, Susanne Hempel, Jennifer Wilby, Lindsey Myers, Lucas M. Bachmann, Jos Kleijnen. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J. Urol*. 175(2006): 1605-1612
- <sup>21</sup> Eggert T., Hammerer P., Graefen M., Hase A., Huland H. Komplikationen der TRUS-gesteuerten systematischen Sextantenbiopsie der Prostata. *Urologe* 39(1999): 217-220
- <sup>22</sup> Truong M., Frye T.P, Magnetic resonance imaging detection of prostate cancer in men with previous negative prostate biopsy. *Transl Androl Urol* 6(2017):424-43
- <sup>23</sup> Thompson I.M., Ernst J.J., Gangai M.P., Spence C.R. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol*. 132(1984):690-692
- <sup>24</sup> Andriole G.L. et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 104(2012):125-132
- <sup>25</sup> Schröder F.H. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384(2014): 2027–2035
- <sup>26</sup> Potter S.R., Horniger W., Tinzl M., Bartsch G., Partin A.W. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 57(2001):1100-1104
- <sup>27</sup> Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 18(2007):279-285
- <sup>28</sup> Tawadros T., Valerio M. Addressing overtreatment following the diagnosis of localized prostate cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 16(2016): 373-374
- <sup>29</sup> AJCC Cancer Staging Handbook, 7. Ausgabe, Springer Verlag, New York
- <sup>30</sup> Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 111(1974):58-64
- <sup>31</sup> National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>

- 
- <sup>32</sup> Adam C. Reese, Phillip M. Pierorazio, Misop Han, and Alan W. Partin. Contemporary Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network Prostate Cancer Risk Classification System. *UROLOGY* 80(2012): 1075–1079
- <sup>33</sup> Cooperberg M. R., Vickers A. J., Broering J. M., Carroll P.R. Comparative Risk-Adjusted Mortality Outcomes After Primary Surgery, Radiotherapy, or Androgen-Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Cancer*. 116(2010):5226-5234
- <sup>34</sup> Chang S.L., Kibel A. S., Brooks J. D., Chung B.I. The impact of robotic surgery on the surgical management of prostate cancer in the USA. *BJU* 115(2015): 929–936
- <sup>35</sup> Lawrentschuk N., Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer: an update. *Nature Reviews Urology* 8(2011): 312-320
- <sup>36</sup> [28] National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>
- <sup>37</sup> Klotz L., Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol*. 24(2014):270-279
- <sup>38</sup> Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1 – 2. Aktualisierung – Oktober 2014 AWMF -Register-Nummer 0 43/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am:08.06.2016)
- <sup>39</sup> Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375(2016):1415-1424
- <sup>40</sup> Hanlon A.L., Hanks G.E. Failure patterns and hazard rates for failure suggest the cure of prostate cancer by external beam radiation. *Urology*. 55(2000):725-729
- <sup>41</sup> Nguyen P.L., Gu X., Lipsitz S.R., Choueiri T.K., Choi W.W., Lei Y., Hoffman K.E., Hu J.C. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J Clin Oncol* 29(2011):1517-1524
- <sup>42</sup> Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *IJROBP* 70(2008):67-74
- <sup>43</sup> Michalski J.M., Yan Y., Watkins-Bruner D., Bosch W.R., Winter K., Galvin J.M., Bahary J.P., Morton G.C., Parliament M.B., Sandler H.M. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial *IJROBP* 87(2013):932-938
- <sup>44</sup> Morris W.J., Keyes M., Palma D., Pai H. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent 125I brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Urology*. 73(2009):860-865
- <sup>45</sup> Michalski J., Mutic S., Eichling J., Ahmed S.N. Radiation exposure to family and household members after prostate brachytherapy. *IJROBP* 56(2003):764-768
- <sup>46</sup> Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J., Lowe G.J., Ostler P.J., Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 103(2012):217-222
- <sup>47</sup> Krol R., Smeenk R.J., van Lin E.N., Yeoh E.E., Hopman W.P. Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Colorectal Dis*. 29(2014):273-283
- <sup>48</sup> Al-Mamgani A., Heemsbergen W.D., Peeters S.T., Lebesque J.V. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer *IJROBP* 73(2009):685-691

- 
- <sup>49</sup> Roach M., Hanks G., Thames H., Schellhammer P., Shipley W.U., Sokol G.H., Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *IJROBP* 65(2006):965-974
- <sup>50</sup> D'Amico A. V. Whittington R., Malkowicz S. B., Wein A. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 280(1998):969-974
- <sup>51</sup> Roach M., Marquez C., Yuo H.S., Narayan P., Coleman L., Nseyo U.O., Navvab Z., Carroll P.R. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *IJROBP* 28(1994):33-37
- <sup>52</sup> [1] Jemal, Cancer Statistics, 2010 *CA CANCER J CLIN* 60(2010):277–300
- <sup>53</sup> Cher M.L., Carroll P.R. Screening for prostate cancer. *West J Med.* 162(1995):235-242
- <sup>54</sup> Loeb S, Zhu X, Schroder FH, Roobol MJ. Long-term radical prostatectomy outcomes among participants from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Rotterdam. *BJU Int.* 110(2012):1678-1683.
- <sup>55</sup> Hanks G.E., Diamond J.J., Krall J.M., Martz K.L., Kramer S. A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 13(1987):499-505
- <sup>56</sup> Hanks G.E, Martz K.L., Diamond J.J. The effect of dose on local control of prostate cancer. *IJROBP* 15(1988): 1299-1305
- <sup>57</sup> Lawton C.A., Won M., Pilepich M.V., Doggett S.R., et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *IJROBP* 21(1991):935-939.
- <sup>58</sup> Smit W.G., Helle P.A., van Putten W.L., van der Werf-Messing B.H. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *IJROBP* 18(1990):23-29
- <sup>59</sup> Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R., Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *THE LANCET* 353(1999):267 – 272
- <sup>60</sup> Al-Mamgani A1, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 72(2008):980-988
- <sup>61</sup> Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British Journal of Cancer* 92(2005): 488–498
- <sup>62</sup> Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *IJROBP* 70(2008): 67-74.
- <sup>63</sup> Beckendorf V, Guerif S, Le Pris e E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *IJROBP* 80(2011): 1056-1063.
- <sup>64</sup> Anthony L. Zietman, Kyoung-hwa Bae, Jerry D. Slater, William U. Shipley, Jason A. Efstathiou, John J. Coen, David A. Bush, Margie Lunt, Daphna Y. Spiegel, Rafi Skowronski, B. Rodney Jabola, and Carl J. Rossi. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *IJROBP.* 80(2011):1056–1063

- 
- <sup>65</sup> van Tol-Geerdink J.J., Stalmeier P.F., Pasker-de Jong P.C., van Daal W.A. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *IJROBP* 64(2006):534-543
- <sup>66</sup> Bortfeld T. IMRT: a review and preview. *Phys Med Biol.* 51(2006): 363-379
- <sup>67</sup> Pirzkall A., Carol M., Lohr F., Höss A., Wannemacher M., Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors *IJROBP* 48(2000):1371-1380
- <sup>68</sup> Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *IJROBP* 56(2003):1093-1104.
- <sup>69</sup> Brenner D.J., Hall E.J Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *IJROBP* 43(1999):1095-1101.
- <sup>70</sup> Fowler J.F., Chappell R., Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *IJROBP* 50(2001):1021 – 1031
- <sup>71</sup> [37] Nguyen P.L., Gu X., Lipsitz S.R., Choueiri T.K., Choi W.W., Lei Y., Hoffman K.E., Hu J.C. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J Clin Oncol* 29(2011):1517-1524
- <sup>72</sup> Kupelian P.A., Willoughby T.R., Reddy C.A., Klein E.A., Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *IJROBP* 68(2007):1424-1430
- <sup>73</sup> Sheets N.C., Goldin G.H., Meyer A.M., Chen R.C. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 307(2012): 1611-1620
- <sup>74</sup> [44] Al-Mamgani A., Heemsbergen W.D., Peeters S.T., Lebesque J.V. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer *IJROBP* 73(2009):685-691
- <sup>75</sup> Peeters S.T., Lebesque J.V., Heemsbergen W.D., van Putten W.L., Slot A., Dielwart M.F., Koper P.C. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *IJROBP* 64(2006):1151-1161
- <sup>76</sup> Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., Yamada Y., Shippy A.M., Jackson A., Amols H.I. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *IJROBP* 70(2008):1124-1129
- <sup>77</sup> [63] Sheets N.C., Goldin G.H., Meyer A.M., Chen R.C. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 307(2012): 1611-1620
- <sup>78</sup> Bruner D.W. Michalski J.M., Bosch W.R., Galvin J.M., Sandler H.M. Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer.* 121(2015):2422-2430
- <sup>79</sup> Habl G., Katayama S., Uhl M., Kessel K.A., Edler L., Debus J., Herfarth K., Sterzing F. Helical intensity-modulated radiotherapy of the pelvic lymph nodes with a simultaneous integrated boost to the prostate--first results of the PLATIN 1 trial. *BMC Cancer.* 15(2015):868(1-8)
- <sup>80</sup> Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. Giorgio Arcangeli, Biancamaria Saracino, Stefano Arcangeli, Sara Gomellini, Maria Grazia Petrongari, Giuseppe Sanguineti, and Lidia Strigari. *Journal Clin Oncol* 17(2017) 1891-1897.

- 
- <sup>81</sup> Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. David Dearnaley, Isabel Syndikus, Helen Mossop, Vincent Khoo, Alison Birtle, David Bloomfield. *Lancet Oncol* 17(2016): 1047–1060
- <sup>82</sup> Pollack A., Walker G., Horwitz E., Price R., Feigenberg S., Konski A., Stoyanova R., Movsas B., Greenberg R., Uzzo R., Buyyounouski M. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 31(2013):3860-3868
- <sup>83</sup> Hoffman K., Voong K., Pugh T., Skinner H., Levy L., Takiar V., Choi S., Du W., Frank S., Johnson J., Kanke J., Kudchadker R., Lee A., Mahmood U., McGuire S., Kuban D. Risk of Late Toxicity in Men Receiving Dose-Escalated Hypofractionated Intensity Modulated Prostate Radiation Therapy: Results From a Randomized Trial. *IJROBP* 88(2014):1074-1084
- <sup>84</sup> Engels B., Soete G., Verellen D., Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *IJROBP* 74(2009):388-391
- <sup>85</sup> [62]: Kupelian P.A., Willoughby T.R., Reddy C.A., Klein E.A., Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *IJROBP* 68(2007):1424-1430
- <sup>86</sup> Morris W.J., Keyes M., Palma D., Spadinger I., McKenzie M.R., Agranovich A., Pickles T., Liu M., Kwan W., Wu J., Berthelet E., Pai H. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent 125I brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Urology.* 73(2009):860-865
- <sup>87</sup> Horwitz E., Bae K., Hanks G., Porter A., Grignon D., Brereton H., Venkatesan V., Lawton C., Rosenthal S., Sandler H., Shipley W. Ten-Year Follow-Up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer *J Clin Oncol.* 26(2008):2497-2504
- <sup>88</sup> Jones C., Hunt D., McGowan D., Amin M., Chetner M., Bruner D., Leibenhaut M., Husain S., Rotman M., Souhami L., Sandler H., Shipley W. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 365(2011):107-118
- <sup>89</sup> Roach M., Bae K., Speight J., Wolkov H., Rubin P., Lee R., Lawton C., Valicenti R., Grignon D., Pilepich M. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 26(2008):585-591
- <sup>90</sup> Zietman A., Nakfoor B., Prince E., Gerweck L. The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: an in vitro and in vivo study. *Cancer J Sci Am.* 3(1997):31-36.

---

## Danksagung

All jenen, die mich beruflich und privat bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, gilt mein ausdrücklicher Dank.

Meinen herzlichen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. med. Michael Flentje ausdrücken. Seine Geduld mit mir während der Verfassung der Arbeit, seine fachliche Unterstützung als Betreuer der Arbeit, tragen den größten Anteil an der Fertigstellung der Arbeit. Zudem möchte ich mich für die Übernahme des Referats durch ihn bedanken.

Ich möchte Herrn Professor Dr. med. Matthias Guckenberger für die Überlassung der klinischen Ausgangsdaten und des Themas bedanken.

Meiner Frau Julia möchte ich für ihre liebende Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit danken.

Herrn Eckhart Schon und seiner Familie gilt mein besonderer Dank für ihre langjährige Hilfe in der Vergangenheit, ohne die ich die ersten Schritte nicht gegangen wäre, die zu diesem Ziel geführt haben.

---

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

<b>Name</b>	<b>Ingulf Lawrenz</b>
<b>Adresse</b>	<b>Friedrich-Ebert-Ring 25 97072 Würzburg</b>
<b>Geburtsdatum</b>	<b>27.02.1978</b>
<b>Geburtsort</b>	<b>Kaiserslautern</b>

### **Schulischer Werdegang/Studium**

<b>08/1985 – 10/ 1996</b>	<b>Besuch der Grundschule Bruchwiese, Saarbrücken Gymnasium am Rotenbühl, Saarbrücken Abschluss Mittlere Reife</b>
<b>08/2001 – 05/2004</b>	<b>Abendgymnasium Saarbrücken Abschluss Allgemeine Hochschulreife</b>
<b>10/2004 – 10/2010</b>	<b>Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität (JMU) Abschluss Staatsexamen und Approbation als Arzt</b>

### **Beruflicher Werdegang**

<b>11/1996 – 02/2000</b>	<b>Berufsausbildung zum Tischler, Erwerb des Gesellenbriefs</b>
<b>03/2000 – 05/2001</b>	<b>Berufstätigkeit als Tischler</b>
<b>01/2011 – bis dato</b>	<b>Assistenzarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg</b>
<b>03/2018</b>	<b>Anerkennung zum Facharzt Strahlentherapie /Radioonkologie</b>