

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universitätsklinik Würzburg**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Flentje

**TOXIZITÄT UND KLINISCHE ERGEBNISSE DER MODERAT
HYPOFRAKTIONIERTEN UND BILDGEFÜHRTEN TELETHERAPIE DES
LOKALISIERTEN PROSTATAKARZINOMS AN DER KLINIK UND
POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS
WÜRZBURG**

- EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE -

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Max Schortmann, B.A.

aus Auerbach/Vogtl.

Würzburg, Februar 2021

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2021

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomie und Histologie der Prostata	1
1.2. Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms	2
1.3. Diagnostik des Prostatakarzinoms	4
1.3.1. Anamnese	4
1.3.2. Klinische Untersuchung	4
1.3.3. Laborchemische Untersuchung	5
1.3.4. Stanzbiopsie	6
1.3.5. Bildgebende Diagnostik	7
1.3.6. Klassifikation und Risikostratifizierung	8
1.4. Therapie des Prostatakarzinoms	10
1.4.1. Active Surveillance, Watchful Waiting und palliative Strategien	11
1.4.2. Operative Therapie	12
1.4.3. Perkutane Radiotherapie	13
1.4.4. Brachytherapie	15
1.4.5. Medikamentöse Therapie	16
2. Überblick über den Stand der Forschung zur Radiotherapie des Prostatakarzinoms	17
2.1. Forschungsstand	17
2.2. Fragestellung der Arbeit	22
3. Material und Methoden	23
3.1. Darstellung des Bestrahlungsverfahrens	23
3.2. Procedere der Datenerhebung und Charakteristika des Patientenkollektivs	25
4. Ergebnisse	28
4.1. Gastrointestinale Toxizität	28
4.2. Urogenitale Toxizität	30

4.3. Erhöhte Toxizitäten und schwere Nebenwirkungen	32
4.4. Gesamtüberleben	33
4.5. Tumorspezifisches Überleben	34
4.6. Biochemische Kontrolle/ biochemical recurrence free survival (BRFS)	36
4.7. Fernmetastasierung	39
4.8. Einfluss von Patienten- und Behandlungsparametern auf die gastrointestinale/urogenitale Toxizität	41
5. Diskussion	44
5.1. Limitationen der Studie	45
5.2. Einordnung der Ergebnisse zur urogenitalen und gastrointestinalen Toxizität	46
5.3. Einordnung der onkologischen Ergebnisse	53
5.4. Ausblick	58
6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	64
Appendix	

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Histologie der Prostata

Die Prostata ist ein kaudal der männlichen Harnblase, ventral des Rektums, dorsal der Symphysis pubica und kranial des Diaphragma urogenitale befindliches, drüsiges Organ. Die ventrale Aufhängung am Os pubis wird durch das Ligamentum puboprostaticum sichergestellt. Ihr physiologisches Volumen entspricht mit 20-25 cm³ in etwa dem einer Kastanie, welcher sie auch in ihrer Form ähnelt. Das Normalgewicht kann mit etwa 20 g beziffert werden. Im Zentrum der Prostata verläuft von der blasennahen Basis hin zur blasenfernen Apex die Pars prostatica der männlichen Harnröhre. In diese münden im Bereich des Colliculus seminalis etwa 30-50 tubuloalveoläre prostatistische Drüsen ein. Ferner durchziehen die Ductus ejaculatorii – die gemeinsamen Ausführungsgänge von Ductus deferentes und Ductus excretorii der Bläschendrüsen – die Prostata und münden ebenfalls am Colliculus seminalis in die Urethra. Die arterielle Blutversorgung der Vorsteherdrüse erfolgt über Äste der Arteria (A.) iliaca interna, genauer über die A. vesicalis inferior, die A. rectalis media und die A. pudenda interna. Die venöse Drainage erfolgt über den Plexus Vesicoprostaticus in die Vena iliaca interna. Die Prostata wird über den Plexus prostaticus aus Fasern des Plexus hypogastricus inferior innerviert. [1]

Feingeweblich besteht die Vorsteherdrüse neben den beschriebenen tubuloalveolären Drüsen aus einem fibromuskulären Stroma mit glatten Muskelzellen und einer derb-bindegewebigen Kapsel. Die drüsigen Anteile der Prostata produzieren das Prostatasekret, welches 15-30 % des Ejakulats ausmacht und sich unter anderem aus Zink, Citrat, Spermin, Prostaglandinen, Immunglobulinen, saurer Phosphatase und Proteasen (u.a. Prostataspezifisches Antigen, PSA) zusammensetzt. Das Gewebe der Vorsteherdrüse ist testosteronsensitiv und vermag mithilfe des Enzyms 5-alpha-Reduktase Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) zu überführen, welches das Prostatagewebe wiederum funktionell erhält. Die zonale Untergliederung des Organs erfolgt auf Grundlage embryologischer, topographischer und klinisch-pathologischer Aspekte in eine anteriore Zone, eine Transitionszone, eine periurethrale Mantelzone sowie eine Innen- und Außenzone. Das Prostatakarzinom (PCa) findet sich meist in der Außenzone. [2]

1.2. Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom zählt als vierthäufigste Krebsform und achthäufigste Krebstodesursache weltweit zu den bedeutendsten Krebserkrankungen. Für das Jahr 2020 wird die Inzidenz laut Weltgesundheitsorganisation mit 1.414.259 Fällen und die Mortalität mit 375.304 Fällen weltweit über alle Altersgruppen angegeben. [3]

Bezogen auf Deutschland findet sich eine Inzidenz von 67.959 Neuerkrankungen, was das Prostata-Karzinom zur zweithäufigsten malignen Tumorerkrankung bezogen auf alle Altersgruppen der Bundesbevölkerung und zur häufigsten Form bei Männern in Deutschland macht. Mit einer Mortalität von 15.507 Fällen belegt es Rang fünf der häufigsten Krebstodesursachen der Bundesrepublik. [4]

Die weitere Entwicklung der weltweiten epidemiologischen Daten zum Prostata-Karzinom wird Prognosen zufolge starken interregionalen Unterschieden unterliegen. Während westlich geprägte Länder in Nordamerika und Europa aktuell die höchsten Inzidenzen aufweisen, wird sich hier der Trend sinkender oder allenfalls schwach steigender Neuerkrankungsraten, extrapoliert auf das Jahr 2040, weiter fortsetzen. Afrika, die Karibik und Asien hingegen weisen aktuell vergleichsweise geringe Inzidenzen auf. Hier ist in Zukunft mit deutlich steigenden Neuerkrankungsraten zu rechnen. Letzteres kann auf eine steigende Lebenserwartung, besseren Zugang zu medizinischer Versorgung und damit verbesserter Diagnostik und Dokumentation zurückgeführt werden. Auch spielt eine zunehmende Angleichung des Lebens- und Ernährungsstils sich entwickelnder Länder an jenen westlicher Staaten – und damit die Adaptation eines möglichen Risikofaktors – eine Rolle. Für die Mortalitätsraten werden ähnliche Entwicklungen wie für die Inzidenzraten prognostiziert. Die höchsten Sterberaten sind in Afrika und Asien zu erwarten, während Europa bezüglich Mortalität das Schlusslicht bilden wird, was im Wesentlichen auf unterschiedliche medizinische Behandlungsstandards und -möglichkeiten zurückgeführt werden kann. [5, 6]

Das mittlere Erkrankungsalter für Prostatakrebs in Deutschland lag 2016 bei 72 Jahren [7]. Mit Blick auf die Risikofaktoren lassen sich insbesondere das Alter des Patienten, die Ethnie sowie familiäre genetische Prädispositionen anführen. Das Prostata-Karzinom kann als Erkrankung des alten Mannes betrachtet werden. Während die Erkrankung bei

Männern unter 40 Jahren kaum auftritt, zeigen sich signifikant mehr Neuerkrankungen ab einem Lebensalter von 55 Jahren. [8]

Es lässt sich eine PCa-Häufung bei bestimmten ethnischen Hintergründen feststellen. So erkranken beispielsweise Afroamerikaner häufiger als weiße Amerikaner oder nicht emigrierte Afrikaner. Auch zeigen in die USA emigrierte Asiaten höhere Inzidenzen als nicht emigrierte Asiaten. Ergo kann vermutet werden, dass der Kanzerogenese auch beim Prostatakarzinom eine gewisse Multifaktorialität aus Genetik, Aspekten der Lebensführung wie Ernährung und Rauchverhalten, aber auch diagnostischen Möglichkeiten zugrunde liegt. [9]

Auch wird häufig eine familiär-genetische Prädisposition als Risikofaktor angeführt. So kann bei Männern erstgradiger Verwandtschaft zu einem Prostatakarzinom-Patienten ein zweifach erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines malignen Tumors der Vorsteherdrüse konstatiert werden, für zweitgradig Verwandte ließ sich hingegen nur ein geringer Effekt feststellen [10]. Giri und Beebe-Dimmer weisen darauf hin, dass familiäre Krankheitshäufungen im Sinne eines Confoundings aufgrund von Ähnlichkeiten des unmittelbaren Lebensumfeldes, beziehungsweise der konkreten Lebensführung, nicht auszuschließen sind. Jedenfalls hat die genetische Testung nicht den Stellenwert, der ihr beispielsweise bei gynäkologischen Tumoren wie dem Mammakarzinom oder Tumoren des Gastrointestinaltraktes zukommt. [11]

Weitere in der urologischen Fachliteratur angeführte mögliche Risikofaktoren sind sexually transmitted diseases (STDs), erhöhte Testosteronwerte, aber auch Umwelt- und Lifestylefaktoren wie Luftverschmutzung oder fett- und eiweißreiche Ernährung. [12]

Allerdings existieren trotz oder aufgrund der Vielzahl an Risikofaktoren keine spezifischen Empfehlungen zur Krankheitsprävention. Entsprechend empfiehlt die S3-Leitlinie von 2019 auch lediglich eine allgemein gesunde Lebensweise bezüglich „Aspekte[n] der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation [13]“.

1.3. Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.3.1. Anamnese

Wie eine Vielzahl maligner Tumoren bleibt das Prostata-Karzinom, zumindest in frühen und damit erfolgreich therapierbaren Stadien, klinisch stumm. Insofern kann die Anamnese, neben einer möglichen familiären Vorbelastung, nur begrenzt wegweisende Erkenntnisse zutage fördern. Denkbare Symptome durch das raumfordernde Wachstum des Primarius sind Schmerzen, Hämaturie und obstruktive Miktionsbeschwerden bis hin zum Harnverhalt durch Verlegung des Blasenhalses oder der Harnröhre. Bei entsprechendem lokal destruktivem Wachstum kann der Primärtumor auch zu Impotenz durch Zerstörung des prostatistischen Nervengeflechts oder zu Hämatospermie durch Einbruch in die Ductus ejaculatorii führen. Im metastasierten Stadium kann sich ein Prostatakarzinom durch Knochenschmerzen, insbesondere der Wirbelsäule, aber auch durch pathologische Frakturen, Spinalkompressionen und Querschnitt manifestieren. [14]

Mittels klinischer Fragebögen können Miktions- und Erektionsbeschwerden objektiviert werden. Hierzu werden beispielsweise der International Prostate Symptoms Score (IPSS) oder der International Index of Erectile Function (IIEF) verwendet. Beschwerden der Miktions- oder Erektion können aber auch auf klinische Differentialdiagnosen des Prostatakarzinoms, wie die benigne Prostatohyperplasie (BPH) oder die Impotentia Coeundi, zurückzuführen sein. Daher kann das Ziel der Verwendung derartiger Fragebögen im Rahmen der Tumordiagnostik der Prostata lediglich die Evaluation von Therapieerfolgen und –nebenwirkungen durch Abgleich mit Ausgangswerten zum Diagnosezeitpunkt sein. [15]

1.3.2. Klinische Untersuchung

Bestandteil jeder ärztlichen Diagnostik ist die klinische Untersuchung des Patienten. Neben einer orientierenden allgemeinen körperlichen Untersuchung zählt hierzu, mit Blick auf Pathologien der Prostata, insbesondere die digital rektale Untersuchung (DRU). Diese ist eine einfach auszuführende klinische Untersuchungsmethode, die nur selten mit Nebenwirkungen, wie vasovagalen Synkopen, einem gewissen Infektionsrisiko im Falle

von Myelosuppression oder entzündlichen, respektive abszedierenden Prozessen der Prostata, einhergeht. Die Aussagekraft der DRU ist stark abhängig von Erfahrung, Fingerlänge und Technik des Untersuchers. [16]

Trotz der geringen Sensitivität von 53,2 %, einer Spezifität von 83,6 % und einem positiven prädiktiven Wert von 17,8 % [17] wird die DRU von der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfohlen [18].

1.3.3. Laborchemische Untersuchung

Als laborchemischer Screening- und Verlaufsparemeter für das Prostatakarzinom, aber auch als Marker für eine Reihe gutartiger oder infektiöser Prostataerkrankungen, hat sich das Prostata-spezifische Antigen (PSA) etabliert. Als Serinprotease dient es physiologischerweise der Verflüssigung des Ejakulats [19].

Die Indikation für weitergehende, invasive Untersuchungen ist laut Leitlinie ab einem PSA Grenzwert von 4 ng/ml zu stellen [20]. Mistry und Cable zeigen in einer Metaanalyse, dass im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und positiv-prädiktiven Wert die Überschreitung dieses PSA-Wertes mit je 72,1 %, 93,2 % und 25,1 % der DRU in der Diagnostik des Prostatakarzinoms überlegen ist, aber durch Kombination von PSA-Bestimmung und DRU bis zu 83,4 % der Prostatakarzinomata in einem frühen Stadium erkannt werden können [17]. Die Aussagekraft der PSA-Velocity und der PSA-Verdopplungszeit zur Früherkennung von Prostatatumoren bleibt umstritten. Während Loeb et al. [21] einen PSA-Anstieg von $> 0,4$ ng/ml/Jahr als guten Prädiktor für PCa im Allgemeinen und für schlecht differenzierte Tumore im Besonderen erachten, kommen Vickers et al. zu dem Schluss, dass diagnostische Entscheidungen auf Grundlage der PSA-Dynamik jenen basierend auf einer einzelnen PSA-Bestimmung in prätherapeutischen Stadien, nicht überlegen sind. Dies treffe insbesondere auf Frühstadien des PCa zu. [22] Die Leitlinie empfiehlt die Entnahme einer Biopsie bei „auffällige[m] PSA-Anstieg [20]“, ohne dies weiter zu konkretisieren.

1.3.4. Stanzbiopsie

Goldstandard der histologischen Sicherung des PCa ist die systematische transrektale ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie (TRUS). Während noch im vergangenen Jahrhundert die Entnahme von sechs Gewebszylindern aus der Prostata – wie von Hodge et al. 1989 beschrieben [23] – als Standard galt, wird aktuell den meisten Fachgesellschaften zufolge die systematische Entnahme von 12 Zylindern aus sechs Arealen empfohlen. Die Entnahme von bis zu 20 Zylindern bleibt speziellen Indikationen vorbehalten, beispielsweise sehr großen Prostatae oder wiederholt negativen Biopsieergebnissen bei gleichzeitig dauerhaft erhöhten PSA-Werten. [24]

Der Einsatz des transrektalen B-Bild Ultraschalles (B-TRUS) im Rahmen der systematischen Biopsat-Entnahme dient insbesondere der Darstellung der Prostata und der Identifikation der zonalen Gliederung des Organs. Prostatakarzinome lassen sich mittels der B-TRUS aufgrund ihrer variablen Echogenität nicht sicher identifizieren. [25] Bei wiederholten systematischen B-TRUS-Biopsien aufgrund unklarer Befunde werden häufig insignifikante, ergo nicht-behandlungsbedürftige, Prostatatumoren detektiert [26]. Dieser Umstand birgt das Risiko von Überdiagnostik und Übertherapie. Durch neue Methoden in der Bildgebung wird dieser Entwicklung Rechnung getragen. So kann durch Kombination der B-Bild Sonographie mit Kontrastmittelverstärkung, Ultraschallelastographie zur Härtebestimmung des Prostatagewebes, oder dem Doppler-TRUS zur Darstellung der Vaskularisation des Gewebes die diagnostische Qualität der Stanzbiopsie weiter gesteigert werden. Diese Ansätze werden als multiparametrische TRUS (mpTRUS) bezeichnet. Auch ermöglicht die Fusion von Magnetresonanztomographie (MRT) – Daten der Prostata mit B-TRUS hochwertige Biopsieergebnisse. [25] Kasivisvanathan, Rannikko, Borghi et al. konnten anhand einer Population von 500 Patienten gar eine Überlegenheit der MRT-Fusionsbiopsie gegenüber der TRUS-gesteuerten Variante zeigen [27]. Während die kontrastmittelgestützte Sonographie und die Ultraschallelastographie von der S3-Leitlinie zum Zwecke der Primärdiagnostik nicht empfohlen werden, wird die MRT-Fusionsbiopsie nur bei zusätzlicher Anwendung der systematischen Biopsie empfohlen [28].

1.3.5. Bildgebende Diagnostik

Im Kanon der bildgebenden Verfahren moderner Radiologie gewinnt die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) einen wachsenden Einfluss in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Im Gegensatz zur konventionellen T1/T2-gewichteten MRT zeichnet sich die mpMRT durch die Synthese dreier Sequenzen aus: einer T2-Sequenz zur Gewinnung morphologischer Organdaten sowie zur Erkennung eines eventuell stattgehabten organüberschreitenden Tumorwachstums, einer diffusionsgewichteten Sequenz zur Berechnung der bei Tumoren typischerweise erhöhten Zelldichte sowie einer dynamisch-kontrastmittelgehobenen Sequenz. Im Rahmen letzterer kann nach intravenöser Gadolinium-Applikation ein für Karzinome typisches, aber unspezifisches früharterielles Kontrastmittelenhancement detektiert werden. [29]

Während die alleinige mpMRT-Diagnostik der TRUS-Biopsie laut der PROMIS-Studie in Sensitivität mit 93 % zu 48 % und im negativen prädiktiven Wert mit 89 % zu 74 % überlegen ist, zeigt sich mit Blick auf die Spezifität ein entgegengesetztes Bild. Hier schneidet die TRUS-Biopsie mit 96 % zu 41 % besser ab. Daher ließe sich durch den Einsatz von mpMRT zwar bei jedem vierten Patienten ein Prostatakarzinom sicher ausschließen und eine Stanzbiopsie vermeiden. Bei unklaren mpMRT Befunden sei die histologische Sicherung aber dennoch erforderlich. [30] Eine Quote, die sich mit dem Ersatz von 1,5-Tesla Tomographen durch modernere 3-Tesla Geräte potenziell verbessern ließe [31].

Während die mpMRT – ebenso wie andere bildgebende Verfahren – für die Früherkennung des Prostata-Karzinoms nicht empfohlen wird, kann sie laut deutscher Leitlinie in der Primärdiagnostik durchgeführt werden. Sie ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik. Weiterhin wird die MRT in bestimmten Fällen zur Zielvolumenbestimmung bei geplanter Strahlentherapie, zu Staging-Zwecken bei Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum [32] sowie zunehmend seltener zur Lokalrezidivdiagnostik eingesetzt [33].

Die native und kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) hat nur eine geringe Bedeutung für die Prostata-Karzinomdiagnostik. Während sie sich laut With et al. für die Beurteilung etwaiger Fernmetastasen und für sehr große, extrakapsuläre Befunde eignet [34], erachten Schmelz, Sparwasser und Weidner sie gar nur zur Bestrahlungsplanung für

sinnvoll [35]. Andere Autoren erachten hingegen Verfahren wie die Perfusions-CT, mithilfe derer sich durchblutungsintensive Organareale darstellen lassen, als mögliche Alternative bei Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchungen – wie z.B. magnetischem Gelenkersatz oder Herzschrittmacher [36].

Ossäre Metastasen werden standardmäßig mittels ^{99m}Tc -Skelettszintigraphie ausgeschlossen. Sie ist bei „histologisch gesicherte[m] Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen [37]“ indiziert.

In der Rezidivdiagnostik bei Wiederanstieg der PSA-Titer nach operativer oder radioonkologischer Therapie haben für hohe PSA-Titer ^{18}F Fluor und ^{11}C Carbonium-Cholin einen Stellenwert. Für niedrig-titrige biochemische Rezidive hat sich hingegen die ^{68}Ga Gadolinium-Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) durchgesetzt, wobei für primäre Staging-Zwecke von den meisten Fachgesellschaften keine Empfehlung für diese Verfahren ausgesprochen wird. [38]

1.3.6. Klassifikation und Risikostratifizierung

Die histopathologische Aufarbeitung der im Rahmen von Stanzbiopsien, transurethralen Prostataresektionen (TURP) oder radikalen Prostatektomien entnommenen Präparate, orientiert sich bis heute an dem 1974 von Gleason et al. publizierten Grading-System, dem Gleason Score [39]. Hierbei wird nicht auf die Beschaffenheit von Zellbestandteilen wie Kern-Plasma-Relation oder Mitoseindex abgestellt, sondern auf die Drüsenmorphologie, genauer: Drüsenform, -größe und Stromainvasion. Auf dieser Grundlage wird eine Einteilung in die Grade 1-5 vorgenommen: je höher der Grad desto schlechter die Differenzierung und damit die Prognose. [40]

Der Gleason-Score entspricht immer einer Summe, wobei der erste Zahlenwert dem häufigsten und der zweite bei Stanzbiopsien dem schlechtesten, bei anderen Präparaten – z.B. nach TURP oder Prostatektomie – dem zweithäufigsten histologischen Befund entspricht. Findet man also überwiegend Gewebe des Grades 3 und weniger häufig den Grad 4, so beträgt der Score $3 + 4 = 7$. Wird vereinzelt ein noch höherer Grad gefunden,

wird ein tertiärer Wert vergeben. Es ist zu beachten, dass die Grade 1 und 2 heute nicht mehr vergeben werden, da sie für Karzinome nicht spezifisch und kaum reproduzierbar sind. Auf Basis des Gratings lässt sich eine weitere Kategorisierung in klinische Risiko-Gruppen nach D'Amico vornehmen. Hiermit lässt sich das Risiko einer frühen Metastasierung des Karzinoms abschätzen. Gleason-Scores < 7 sprechen für Niedrigrisiko-, = 7 für intermediäre und > 7 für Hochrisikokarzinome. Zwar gehen noch weitere Faktoren wie klinisches Tumor-Stadium (T-Stadium), PSA-Wert und Zahl der befallenen Stenzen in das Klassifikationssystem nach D'Amico ein. [41] Nichts desto trotz spielt der Gleason-Score eine ganz erhebliche Rolle für die Wahl des therapeutischen Regimes. Es ist daher wenig befriedigend, dass sich der Gleason-Score – aufgrund häufig grenzwertiger und nicht eindeutig kategorisierbarer Befunde – durch geringe Reproduzierbarkeit und stark untersucherabhängige Unterschiede auszeichnet. Eine Problematik, die sich durch enge interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Pathologen und therapeutischen Disziplinen einerseits, sowie die Übermittlung detaillierter, über die reine Kategorisierung hinausgehender pathologischer Informationen andererseits, abmildern lässt. [42]

Die Ergebnisse der Staging Untersuchungen werden entsprechend der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) beschrieben [43]. Die nachstehende *Tabelle 1* stellt diese Klassifikation dar:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach AJCC

Quelle: American Joint Committee on Cancer: Prostate Cancer Staging. 7. A. 2009, online verfügbar unter: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ProstateSmall.pdf>, zuletzt geprüft am 04.07.2019

T-Stadium	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger, nicht ertastbarer oder bildgeberisch darstellbarer Tumor
T1a	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, höchstens 5 % des Gewebes betroffen
T1b	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5 % des Gewebes betroffen

T1c	Tumornachweis durch Nadelbiopsie, die z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts durchgeführt wurde
T2	Tastbarer Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist
T2a	Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen
T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens betroffen, der andere Lappen ist nicht betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus
T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Bläschendrüsen tumorfrei
T3b	Ausbreitung bis in die Bläschendrüsen
T4	Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer der Bläschendrüsen) wie Schließmuskeln, Rektum und/oder Beckenboden ausgebreitet
Lymphknotenmetastasen (N)	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
Fernmetastasen (M)	
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Nichtregionale Lymphknoten betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	Andere Organe betroffen

1.4. Therapie des Prostata-Karzinoms

Die Möglichkeiten im Umgang mit der Diagnose Prostata-Karzinom erstrecken sich von einem rein beobachten und abwartenden Verhalten (Active Surveillance & Watchful Waiting) über die radikale operative Entfernung des Tumors, bis hin zu strahlentherapeutischen Konzepten welche kurative oder palliative Zielsetzungen haben können. In fortgeschrittenen Stadien stehen Chemo- und Hormonenzugstherapien sowie schmerztherapeutische und psychoonkologische Maßnahmen zur Verfügung.

1.4.1. Active Surveillance, Watchful Waiting und palliative Strategien

Da das Prostata-Karzinom ein langsam wachsendes und häufig bis zum Tode inapparent bleibendes Malignom ist, ergibt sich die Notwendigkeit zur unmittelbaren kurativen Therapie nicht immer. Dies gilt laut Wilt, Brawer et al. [44] sowie der deutschen S3-Leitlinie für Tumoren mit niedrigem und sehr niedrigem Risiko: Tumoren mit PSA-Werten ≤ 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≤ 6 , einem klinischen T-Stadium bis maximal T2a, Nachweis von malignem Gewebe in ≤ 2 Stanzungen bei 10-12 Stanzungen, sowie ≤ 50 % Tumoranteil in der Stanzbiopsie. In diesem Fall kann durch regelmäßige DRU, PSA-Wert-Bestimmung, Biopsie und MRT der Tumorprogress überwacht werden. Überschreitet der Tumor einen der oben genannten Grenzwerte oder kommt es zu einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Jahre, wird eine kurative Therapie empfohlen. [45]

Durch die aktive Überwachung kann einerseits eine Übertherapie nicht unmittelbar behandlungsbedürftiger Tumoren vermieden werden – wobei die onkologischen Ergebnisse mit Blick auf tumorspezifisches, metastasenfreies und Gesamtüberleben vergleichbar mit denjenigen kurativer Therapien sind. Andererseits können volkswirtschaftliche Gesundheitskosten in nennenswertem Umfang vermindert werden. [46] So gehen Keegan et al. bei Anwendung der Active Surveillance anstelle definitiver Therapien von Kostenersparnissen pro Patient von 16.042 US-\$ über einen 5-Jahres Zeitraum und 9.944 US-\$ über einen 10-Jahres Zeitraum aus [47].

Von der Active Surveillance ist das Watchful Waiting abzugrenzen. Dabei wird auf regelmäßige Biopsien, Tastuntersuchungen, die Kontrolle des PSA-Wertes und bildgebende Maßnahmen verzichtet. Eine – dann allerdings zumeist palliativ intendierte – antiandrogene Therapie wird erst bei Auftreten von Symptomen eingeleitet. Dieses Regime wird empfohlen, wenn die Lebenserwartung deutlich eingeschränkt ist, zum Beispiel bei schweren Begleiterkrankungen. [48]

Bei unvorhergesehenem, schnellem Tumorwachstum wird das Watchful Waiting bisweilen dennoch zugunsten einer kurativen Therapie verlassen [49]. Letztlich ist die Entscheidung für oder gegen eine kurative Therapie das Ergebnis eines „informed decision-making“ zwischen Arzt und Patient unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, konkretem Tumorbefund und sonstigen Komorbiditäten.

1.4.2. Operative Therapie

Grundsätzlich stehen für die operative Therapie des Prostata-Karzinoms mehrere Verfahren zur Verfügung. Während die extraperitoneale nervenschonende radikale retropubische Prostatektomie mit stadienabhängiger Staging-Lymphadenektomie in Deutschland weiterhin das häufigste Verfahren im klinisch lokalisierten Stadium darstellt [50], gewinnt die roboterassistierte transperitoneale Therapie immer mehr an Bedeutung. Sie stellt in den USA und in Schweden mittlerweile das dominierende Verfahren dar [51]. Des Weiteren findet sich das perineal-offene Verfahren mit modifiziertem Young- oder Hudson-Zugang und aszendierender Präparation im Arsenal möglicher Operationsmethoden [52]. Selbstverständlich besteht auch die Möglichkeit, sich klassisch-laparoskopischer Zugänge zu bedienen, die sowohl intra-als auch extraperitoneal gestaltet werden können [53].

Aus chirurgischer Sicht empfiehlt sich laut Gasser und Sulser bei sehr adipösen oder abdominal voroperierten Patienten der perineale Zugang. Soll hingegen eine iliakale Lymphadenektomie erfolgen (bei PSA > 10, Gleason > 6), ist der unmittelbar transperitoneale Zugang zu wählen, ebenso wie bei einer großen Prostata > 100 mg. [53]

Während die konventionell-laparoskopischen und roboterassistierten Operations (OP) - Methoden mit einem geringeren Blutverlust einhergehen und ergo seltener Bluttransfusionen nötig machen, ist die OP-Dauer für diese Verfahren verglichen mit sogenannten „offenen Zugangswegen“ länger, die Hospitalisationsrate aber kürzer. Die onkologischen Ergebnisse werden als gleichwertig erachtet. [54]

Die zunehmend populär werdende roboterassistierte Prostatavesikulektomie scheint einen Vorteil gegenüber der konventionell-laparoskopischen und offenen radikalen retropubischen Prostatektomie bezüglich Potenz und Kontinenz zu haben [55]. Die Datenlage hierzu kann aber noch nicht als belastbar angesehen werden, da randomisierte kontrollierte Studien fehlen und vorhandene Arbeiten zum Teil von niedriger Aussagekraft sind [56]. Zu berücksichtigen ist, dass das Capnoperitoneum und die steile Trendelenburg-Lagerung speziell bei dieser OP-Variante – neben allgemeinen kardiorespiratorischen Risiken – mit speziellen Komplikationen wie Larynxödemen, Hirndrucksteigerung und ischämischer Optikusneuropathie einhergehen können [57]. In

Abhängigkeit vom Risikoprofil sind daher nur bestimmte Patienten für diesen Eingriff geeignet.

Operationsindikation ist das klinisch lokal begrenzte Prostata-Karzinom, egal welcher Risikogruppe, das lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte Prostata-Karzinom, das lymphknotenpositive Prostata-Karzinom sowie die Salvagetherapie bei nicht metastasierungsbedingtem PSA-Progress nach Bestrahlung [58].

1.4.3. Perkutane Radiotherapie

Die Radiotherapie (RT) stellt, neben der Operation, eine zweite definitive Therapieform des Prostatakarzinoms dar. Die konventionelle, 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) auf Basis einer Planungs-CT wurde in den letzten Jahren zugunsten der intensitätsmodulierten (IMRT) und bildgeführten Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy - IGRT) verlassen. Ein Grund hierfür ist die dosislimitierende Toxizität an der Schleimhaut des Rektums. Die zur Kuration erforderliche Gesamtdosis in der Prostata war durch die statischen Felder der 3D-CRT mit einer hohen Volumenbelastung in der Rektumschleimhaut verbunden. In der Folge waren hohe Raten chronischer Nebenwirkungen möglich. [59] Die zunehmende Leistungsfähigkeit moderner Linearbeschleuniger (z.B. schmälere Leaf-breite der Multi-Leaf-Collimatoren (MLC), dynamische Steuerung der Leafbewegung) und der Computersysteme zur inversen Bestrahlungsplanung [60] haben die – zunächst nur theoretisch beschriebene – Modulation der einzelnen Strahleneintrittsfelder zur konformalen Dosiserfassung und gleichzeitigen Schonung umliegender Risikoorgane ermöglicht. Das IMRT-Bestrahlungsfeld setzt sich dabei aus mehreren unterschiedlich geformten Feldern und Segmenten zusammen, welche aus verschiedenen Richtungen appliziert werden [61].

Die Felder und Segmente können statisch nacheinander abgestrahlt werden (step and shoot-Technik). Dies nimmt allerdings sehr viel Zeit in Anspruch, da bei IMRT-Plänen mit komplexen Volumina – wie der Prostata – sehr viele dieser Felder abbestrahlt werden müssen. Die volumetric modulated arc therapy (VMAT) stellt eine zeit- und kostensparende Weiterentwicklung der IMRT dar: in einer oder zwei Rotationsbewegungen (Arc) der Gantry um den Patienten werden die Lamellen des MLC

dynamisch, das heißt in ständiger Bewegung, geöffnet und geschlossen. Zugleich wird die Dosisrate pro Bewegungssegment moduliert. Im Zusammenspiel aus der kontinuierlichen Gantrybewegung, der Modulation der Dosisrate pro Zeit und Winkelsegment sowie der dynamischen Leafsteuerung ergibt sich in der Summe die hochkonformale Dosisverteilung im Zielvolumen. [62, 63]

Die korrekte Reproduktion der kleineren Zielvolumina sowie Organfüllungen am Patienten mittels Bildführung ist Voraussetzung für eine schonende und gleichsam effektive Radiatio. Die initiale Bestrahlungsplanungs-CT ist die Grundlage für die Zielvolumen- und Risikoorgan-Definitionen; als Lagerungshilfe dienen hier wie bei der Bestrahlung selbst eine Fußstütze sowie eine feste Knieunterlage. Hierdurch werden die täglichen Lagerungsunterschiede minimiert, insbesondere tragen die Fußstützen zur Verringerung der interfraktionellen, lagerungsbedingten Beckenrotation in der Frontalebene bei [64]. Neben dem Einsatz von Lagerungshilfen und Patientenmarkierungen kommt auch die bildgebende Kontrolle der Tumorlage in Relation zum Therapiegerät mit gegebenenfalls nachfolgender Lagerungskorrektur zum Einsatz. Hierzu verwendet man ein Kegelstrahl-CT (cone-beam-CT, CBCT), eine im Linearbeschleuniger integrierte Röntgenanlage, welche die korrekte Patientenlagerung mittels Abgleich mit der Bestrahlungsplanungs-CT sicherstellen soll [65]. Mittels dieser Technik kann das Planungszielvolumen (PTV) verringert werden, und damit eine noch bessere Risikoorganschonung erreicht werden [66]. Da die IMRT mit Bildsteuerung durch verringerte Rektumtoxizität eine Dosisescalation im Zielvolumen und damit kurative Dosen ermöglicht [67], wird sie in der aktuellen S3-Leitlinie mit 74-80 Gy bei Standardfraktionierung als primäre Therapiemethode für lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome empfohlen. Außerdem ist die perkutante Radiatio indiziert in der postoperativen R1-Situation, als Salvagetherapie bei PSA-Rezidiv beziehungsweise –Persistenz nach radikaler Prostatektomie sowie im Rahmen der Palliation bei Bestrahlung von Knochenmetastasen. [68]

1.4.4. Brachytherapie

Die Methode der Brachytherapie ist gekennzeichnet durch das direkte permanente oder temporäre Einbringen von Strahlenquellen in das zu behandelnde Organ. Dadurch können sehr hohe Dosen im Zielgebiet erreicht und Risikoorgane, durch raschen Dosisabfall zur Umgebung hin, geschont werden. Man unterscheidet zwischen einer Low-Dose-Rate (LDR) und einer High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie. Für die LDR werden Jod-125 (Halbwertszeit (HWZ) 60 Tage, verordnete absolute Dosis in der Regel 145 Gy, prostataumschließend) oder Palladium-103 (HWZ: 17 Tage, Dosis: 125 Gy) als dauerhafte Strahlenquellen nach vorheriger softwarebasierter, volumenadaptierter Berechnung der Seedverteilung TRUS-gestützt in die Prostata implantiert. Durch die geringere Photonenenergie und den steilen Dosisabfall zur Umgebung hin, stellt der Patient praktisch keine Gefahr für seine Umwelt dar, da der Körper des Patienten die Strahlung zur Umgebung hin abschirmt. [69]

Die HDR-Brachytherapie erfolgt hingegen im sogenannten Afterloading-Verfahren durch die nur temporäre Beladung von Hohlnadeln mit einer Iridium-192 oder Gold-198 Quelle [70]. Auf Basis des beim Eingriff transrektal-sonographisch ermittelten Volumens und anhand der Verweildauer der Strahler in den Hohlnadeln, erfolgt softwarebasiert eine Berechnung der Dosisverteilung innerhalb der Prostata [71]. Auf dieser Grundlage werden die Hohlnadeln ultraschallgesteuert platziert. Über diese gelangt die Strahlenquelle über Verbindungsstücke aus einem Strahlentresor in das Organ. Nach Ablauf ihrer Standzeit in den Hohlnadeln wird die Strahlenquelle wieder in den Tresor zurückverbracht. Dieses, auch Nachladeverfahren genannte Verfahren, schützt das Personal vor der hochaktiven Strahlenquelle. LDR-Spickung und HDR erfolgen in der Regel in Allgemeinanästhesie. [72]

Die Leitlinie empfiehlt die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenzten Tumoren niedrigen Risikos als primäre Therapieoption. Die HDR-Brachytherapie ist der Therapie lokal begrenzten Mittel- bis Hochrisikotumoren vorbehalten, in der Regel als Boost in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung. [73] Studien wie jene von Hauswald, Kamvara et al. diskutieren die HDR als Monotherapie bei Prostatakarzinomen niedrigen und intermediären Risikos [74].

1.4.5. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Behandlung des PCa spielt die Hormonentzugstherapie eine bedeutende Rolle. Dass Prostatatumoren testosteronabhängig wachsen, und damit die Hormonablation eine Möglichkeit der Therapie fortgeschrittener Tumoren der Vorsteherdrüse darstellt, erkannten Huggins und Hodges schon Mitte des 20. Jahrhunderts [75]. Huggins erhielt dafür 1966 den Nobelpreis für Medizin. Während seinerzeit noch die Östrogen- und die Orchiektomie die üblichen Therapien des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms darstellten, werden heutzutage nicht-steroidale Substanzen wie Flutamid, Bicalutamid, Enzalutamid oder das steroidale Cyproteronacetat sowie Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) - Agonisten und -Antagonisten zur chemischen Kastration verordnet. Die nicht-steroidalen antiandrogenen Substanzen blockieren die im Zytoplasma der Tumorzellen befindlichen Androgenrezeptoren, ebenso wie jene der Adenohypophyse. Die Tumorzellen erhalten durch die Blockade keinen Wachstumsreiz, die Zellteilungsrate wird vermindert. Es kommt zudem zu einer Hemmung der negativen Rückkopplung im endokrinen Regelkreislauf der hypothalamisch-hypophysär-gonadären Achse mit konsekutivem Anstieg von Testosteron. Dies führt über die Metabolisierung durch Aromatase zu erhöhten Östrogenspiegeln, die in einer Gynäkomastie resultieren können. Es empfiehlt sich daher die prophylaktische Mamillenbestrahlung zur Vermeidung einer schmerzhaften Gynäkomastie, alternativ wird Tamoxifen verschrieben. Im Gegensatz dazu besitzt Cyproteronacetat auch eine gestagene Wirkung, welche die Gonadotropin-Freisetzung verhindert und damit auch keine erhöhten Östrogenspiegel zur Folge hat. Die Notwendigkeit entsprechender medikamentöser oder radiotherapeutischer Vorbehandlungen entfällt. LHRH-Agonisten stimulieren die Ausschüttung von Gonadoliberinen und damit kurzzeitig auch die von Testosteron. Da die LH-Rezeptoren durch die negative Rückkopplung herunterreguliert werden, ist die chemische Kastration die Therapiefolge. Der kurzzeitige Testosteronanstieg unter LHRH-Agonisten – das sogenannte Flare-up Phänomen – kann zu einem beschleunigten Tumorwachstum führen, da Prostatakarzinome hormonsensitiv sind. Da dies bei Patienten in niedrigen Tumorstadien allerdings kaum zu klinischen Konsequenzen führt, ist die anfängliche überlappende Gabe von Antiandrogenen bei Niedrigrisiko-Patienten kritisch zu hinterfragen, in der Therapie metastasierter Erkrankungen wird sie empfohlen [76]. Bei

LHRH-Antagonisten kommt es durch Blockade der LHRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse nicht zum Anstieg der Testosteronkonzentration. Folglich ist auch kein Bridging mit Antiandrogenen vonnöten. Nebenwirkungen der endokrinen Therapie sind neben der beschriebenen Gynäkomastie, die erektile Dysfunktion, Hitzewallungen, Osteoporose und Anämie. [77]

Die Hormontherapie ist indiziert in (neo-)adjuvanter Kombination mit einer primären kurativen Strahlentherapie bei Mittel- bis Hochrisikopatienten im lokalisierten Tumorstadium. Ebenso wird die Hormonentzugstherapie in Kombination mit Operation oder Bestrahlung beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingesetzt. [78]

Sogenannte kastrationsresistente Prostatakarzinome zeichnen sich durch Progress in klinischen, bildgebenden oder biochemischen Untersuchungen trotz Hormonentzugstherapie aus. Sie können mittels Taxanen, Steroiden, osteotropen Radiopharmaka wie Alpharadin, oder mit Tumolvaccinen wie Sipuleucel-T behandelt werden. [79]

2. Überblick über den Stand der Forschung zur Radiotherapie des Prostatakarzinoms

2.1. Forschungsstand

Von besonderem Forschungsinteresse ist das onkologische Outcome der verschiedenen Therapieformen. Im Übrigen stellt sich stets die Frage nach der geeigneten stadiengerechten Therapie des Prostatakarzinoms im Allgemeinen.

Die britische ProtecT-Studie [80] ist eine der wichtigsten prospektiven Studien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Sie vergleicht Radiotherapie, radikale Prostatektomie und Active surveillance nach onkologischen Gesichtspunkten und Toxizität. Ihr zufolge sind bezüglich der tumorspezifischen Mortalität die 3D-konformale Radiotherapie in 37 Fraktionen bis 74 Gy und die radikale Prostatovesikulektomie über einen 10-Jahres Zeitraum ebenbürtig. Auch ist keine signifikant schlechtere tumorspezifische Mortalität bei Active surveillance für diesen Zeitraum festzustellen.

Allerdings zeigten sich bei letzterer häufiger Fernmetastasen und lokaler Tumorprogress. Verglichen mit der OP finden sich mit Blick auf die Toxizität nach Radiotherapie bessere Ergebnisse bezogen auf urogenitale (GU) Inkontinenz (17 % vs. 4 % nach 6 Jahren) und Erhalt der Erektionsfähigkeit (17 % vs. 27 % nach 6 Jahren), jedoch treten mehr gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen auf (Stuhlinkontinenz, perianale Blutung, etc.) [81]. Active Surveillance hatte nach sechs Jahren kaum einen Effekt auf Urin- oder Stuhlinkontinenz und zeigte darüber hinaus die besten Resultate bezüglich Potenserhalt.

Die PIVOT-Studie [82] bezieht lediglich radikale Prostatektomie und Active Surveillance in ihr Design ein. Sie zeigt nach 12,7 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamt- und tumorspezifischem Überleben bei durch PSA-Screening entdeckten lokalisierten Prostatakarzinomata. Allerdings zeigte sich eine höhere Rate an Urininkontinenz und erektiler Dysfunktion 10 Jahre nach operativer Behandlung, verglichen mit Active Surveillance.

Eine weitere relevante Studie ist die SPCG-4 Studie. Diese startete im Unterschied zu PIVOT bereits vor der flächendeckenden Einführung des PSA-Screenings. Sie zeigte, dass „Watchful Waiting“ bei Patienten unter 65 Jahren in einem lokalisierten Tumorstadium, der operativen Therapie in spezifischer Mortalität, lokalem Progress und Metastasierungswahrscheinlichkeit signifikant unterlegen ist. Allerdings konnte auch für Patienten über 65 Jahre ein niedrigeres Metastasierungsrisiko nach radikaler Prostatektomie nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich kein signifikanter Benefit nach OP bei Hochrisikopatienten. Für Niedrigrisikopatienten ergab sich allerdings eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit sowie der Metastasierungswahrscheinlichkeit, bei Intermediate-Risk Patienten zusätzlich auch für die spezifische Mortalität. Die SPCG-4-Studie führt die unterschiedlichen Resultate zu PIVOT auf einen möglichen Lead-time-bias nach Einführung des PSA-Screenings zurück. [83]

Ausgehend von den Ergebnissen der PROTECT-Studie stellt sich die Frage nach dem Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil neuer radioonkologischer Therapien. Konventionell fraktionierte 3D-konformale Bestrahlungsregime wurden durch hypofraktionierte IMRT-Ansätze abgelöst. Grundsätzlich vermag die IMRT-Technik – wie oben ausgeführt – die Toxizität der Bestrahlung durch verbesserte

Volumenadaptation zu reduzieren. Der potenzielle Nutzen einer Hypofraktionierung in der PCa-Therapie, das heißt der Applikation höherer Strahlendosen pro Einzelsitzung, erklärt sich hingegen aus dem linear-quadratischen Modell (α/β -Modell) nach Kellerer und Rossi [84]. Dieses modelliert das Zellüberleben nach Bestrahlung und wird durch die Formel $SF=e^{-(\alpha D+\beta D^2)}$ ausgedrückt. SF stellt die Zellüberlebensfraktion (Survival-Fraction) dar, D die applizierte Dosis. α und β sind je nach Gewebeart unterschiedliche, beobachtete Konstanten. Zellen unter Bestrahlung können durch einzelne, *irreparable* DNA-Läsionen, die durch ein einzelnes geladenes Teilchen verursacht werden zugrunde gehen. Darüber hinaus kann auch die Kumulation von für sich genommen prinzipiell *reparablen* Strahlenschäden, welche durch mehrere geladene Teilchen hervorgerufen werden, zur Apoptose führen. Die Wahrscheinlichkeit für einzelne, *irreparable* Läsionen – wie zum Beispiel einen DNA-Doppelstrangbruch – durch ein einzelnes geladenes Teilchen, wird durch αD dargestellt und steigt linear mit der Dosis an. Je größer α ist, desto mehr direkt letale Strahlenschäden werden durch die applizierte Dosis am entsprechenden Gewebe ausgelöst. βD^2 drückt hingegen die Wahrscheinlichkeit aus, dass zwei lediglich in Kombination miteinander letale DNA-Läsionen auftreten, zum Beispiel zwei DNA-Einzelstrangbrüche. Diese werden durch mindestens zwei geladene Teilchen verursacht. Die Wahrscheinlichkeit für den Zelltod durch interferierende Läsionen steigt daher mit dem Quadrat der Strahlendosis D. Ergo erlaubt β eine Aussage über die Reparaturkapazität des Gewebes. Je mehr Strahlenschäden eintreten, desto weniger Zellen der Ausgangspopulation verbleiben. [85]

Mithin gilt der in *Abbildung 1* dargestellte Zusammenhang $SF=e^{-(\alpha D+\beta D^2)}$:

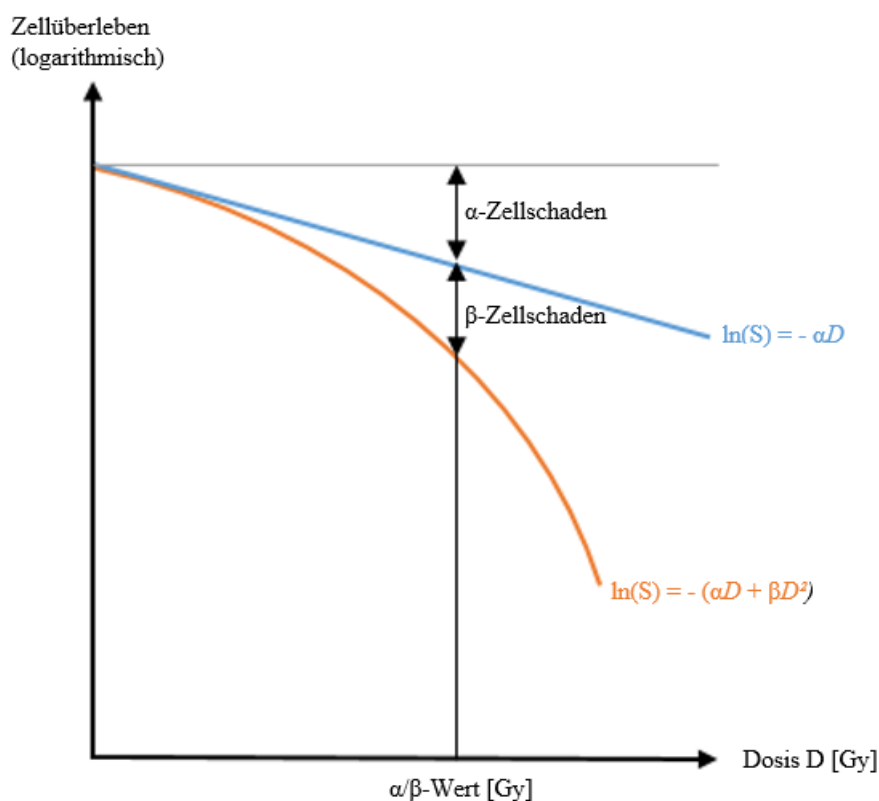


Abbildung 1: Das linear-quadratische Modell

Quelle: Eigene Darstellung. Modifiziert nach Brenner, David J.; Hall, Eric J.: Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy. In: *Translational Cancer Research*, Januar 2018; 7(6): S. 632-639. Online verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2018.01.30>, zuletzt geprüft am 14.11.2019

Das Verhältnis α/β repräsentiert nun diejenige Dosis, bei welcher der Einfluss linearer und quadratischer Zellvernichtung je gleich groß sind. Es definiert mithin die „Schulter“ des Graphen, also die Dosis ab welcher quadratische gegenüber linearen Effekten überwiegen und die Kurve exponentiell abzufallen beginnt. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass sich Tumore, ebenso wie Gewebe die früh auf Bestrahlung reagieren, durch eine hohe α/β -Ratio auszeichnen (z.B. Kolon 9-11 Gy und Haut 9-12 Gy [86], sowie z.B. Plattenepithelkarzinome 25 Gy [87]). Der lineare Effekt der Zellzerstörung ($-\alpha D$) dominiert bei diesen bis hin zu Dosen von etwa 10 Gy. Spät reagible Gewebe (wie z.B. Rektum 4,8 [88]-5,4 [89] Gy und Blase [86] 3-7 Gy) besitzen hingegen eine niedrigere α/β -Ratio. Das heißt, dass die Strahlenschäden auf sie häufig bereits ab Dosen

von 2-3 Gy zunehmend exponentiell ($-\beta D^2$) werden. In den meisten Fällen führen hohe Strahlendosen gegenüber niedrigeren also zu signifikant stärkeren Spätnebenwirkungen am Normalgewebe, bei nur marginal verbesserter Tumorkontrolle. Durch Fraktionierung der kurativen Gesamtdosis, also Limitierung der Einzeldosen (ED) auf etwa 2 Gy pro Sitzung, können die Strahlenschäden an spät reagiblem Normalgewebe im linearen Rahmen gehalten und damit deutlich verringert werden. Die erwünschten Strahlenschäden an früh reagiblem Gewebe (u.a. Tumoren) fallen gleichzeitig nur moderat schwächer aus. Voraussetzung für die sinnvolle Ausnutzung der Fraktionierung sind hinreichende Pausen zwischen den einzelnen Sitzungen, um dem Normalgewebe die Regeneration zu ermöglichen. [90]

Dies wird in *Abbildung 2* verdeutlicht:

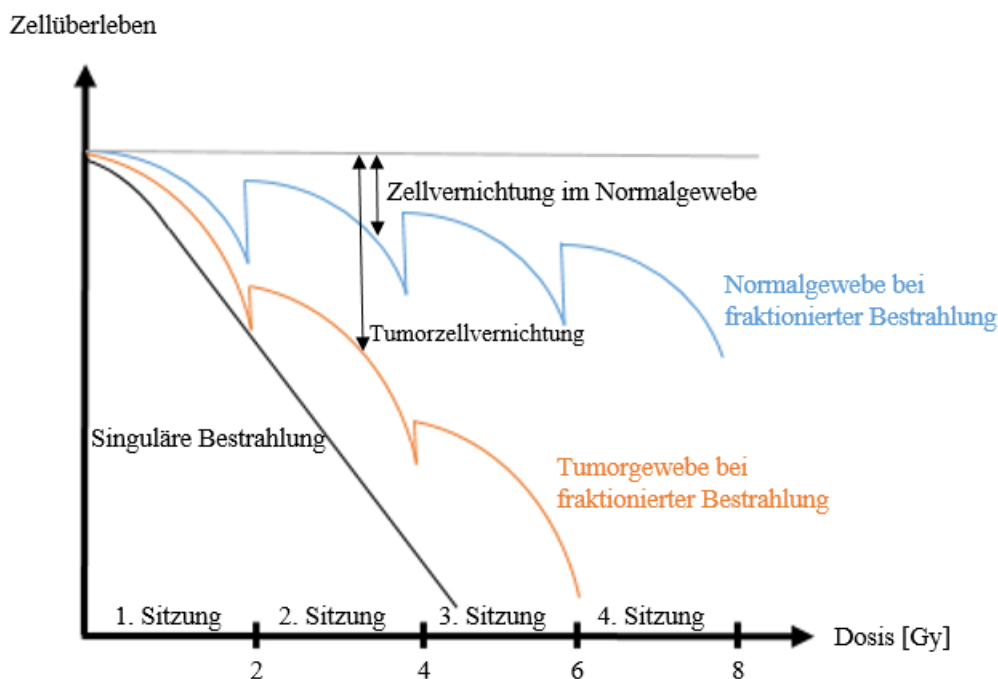


Abbildung 2: Zellüberlebensrate bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung

Quelle: Eigene Darstellung. Modifiziert nach Münter, Marc; Weber, Klaus-Josef: Strahlenbiologie. In: Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen (Hrsg.): Duale Reihe Radiologie, 4. A., Stuttgart 2017, Thieme, S. 46.

Prostatatumoren scheinen jedoch im Gegensatz zu den meisten Tumoren langsamer zu wachsen [91] und daher einen relativ kleinen α/β -Quotienten von etwa 1,5 Gy [92] zu haben [93]. Dieser scheint unabhängig vom Risikotyp zu sein. Deshalb empfiehlt sich eine moderat höhere Dosis pro Einzelfraktion, um in den Bereich exponentieller Tumorzellschädigung zu gelangen. Die umliegenden Risikoorgane wie Blase und Rektum besitzen leicht höhere α/β -Quotienten für die Spätreaktion als die Prostata, weshalb sie unter moderater Dosisescalation nur marginal (weil linear) stärker belastet werden. Schäden an umliegenden Geweben werden darüber hinaus durch die bildgesteuerte IMRT verringert. Die genannten Umstände erlauben eine Hypofraktionierung der Radiotherapie, d.h. weniger Sitzungen bei höheren Einzeldosen und damit einer geringeren Gesamtbehandlungszeit, sowie geringeren volkswirtschaftlichen Kosten. [94]

Bisherige Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich biochemisch-rezidivfreiem Überleben, Metastasierung und Toxizität. Während Dearnaley und Syndicus ihr Hypofraktionierungsregime von 60 Gy in 20 Fraktionen als neues Standard-Teletherapieverfahren bei lokalisierten PCa für Intermediate-Risk Patienten empfehlen [95], berichten Lee und Dignam über Noninferiorität, aber höhere GI/GU Spättoxizitäten bei Hypofraktionierung [96]. Incrocci, Aluwini et al. sehen im Rahmen der HYPRO-Studie für Intermediate- und Hochrisikotumoren keine Überlegenheit der Hypofraktionierung gegenüber der Standardmethode [97], sowie keine verbesserte Spättoxizität [98].

2.2. Fragestellung der Arbeit

Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom führt aus, dass „Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie [...] trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt [ist], da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen. [99]“ Ziel dieser Arbeit ist es daher, weitere Langzeitdaten zum klinischen Outcome zur Verfügung zu stellen, und mithin eine bessere Einordnung des Stellenwertes der moderat hypofraktionierten, bildgeführten IMRT in der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms zu ermöglichen. Dazu wird konkret die akute und späte Toxizität im urogenitalen und gastrointestinalen Trakt, das Gesamt- und

tumorspezifische Überleben, die biochemische Kontrolle, sowie die Fernmetastasierungsrate unter der genannten Therapieform betrachtet. Darüber hinaus untersuchten wir den möglichen Einfluss einer Reihe von Patienten- und Behandlungsparametern auf erhöhte Akut- und Spättoxizitäten.

3. Material und Methoden

3.1. Darstellung des Bestrahlungsverfahrens

Die Bestrahlungsplanung erfolgte auf Grundlage einer Planungs-CT in Rückenlagerung, die Blase sollte dabei möglichst gefüllt, die Ampulla recti geleert sein. Zur täglich reproduzierbaren Lagerung wurden die in Abschnitt 1.4.3. genannten Lagerungshilfen verwendet, welche auch bei der späteren Bestrahlung zum Einsatz kamen. Die Erstellung des Bestrahlungsplanes erfolgte an der Pinnacle©-Software von Philips Medical (Wisconsin, USA), die eigentliche Radiatio an Synergy S-Linearbeschleunigern von Electa© (Crawley, Großbritannien). Die Patienten wurden bei der Neueinstellung ins Isozentrum des Linearbeschleunigers verlagert, die Angaben zur Verlagerung (Tischhöhe, Bewegung des Tisches in die Gantry bzw. aus der Gantry) wurden dem physikalischen Bestrahlungsplan entnommen. Nach Verlagerung erfolgte eine CBCT zur bildmorphologischen Überprüfung der korrekten Lage anhand der primären Bestrahlungsplanungs-CT. Die Blasen- und Rektumfüllung wurde ebenfalls mit den primären Bilddaten abgeglichen. Bei der Bestrahlung wurden Photonen mit 6 oder 18 Megavolt in step-and-shoot IMRT-Technik mit simultan integriertem Boost (SIB) appliziert. Ab der zweiten Woche der Bestrahlung erfolgte eine Verifikation der korrekten Lagerung regelmäßig nach jeder dritten Fraktion.

Die Zielvolumendefinition erfolgte auf Basis der Planungs-CT oder MRT nach folgendem standardisiertem Schema:

Die Femurköpfe, die Harnblase, das Rektum sowie der Dünndarm wurden in der Konturierung als Risikoorgane (Organ at Risk – OAR) definiert. Es wurden zwei klinische Zielvolumina konturiert: Ein CTV1 welches die bildmorphologisch abgrenzbare Prostata (CT/MRT-basiert) ohne Sicherheitssaum einschloss, sowie die

proximalen 2 cm der Glandulae Vesiculosae. Ein CTV2 schloss die Prostata und die Basis der Glandulae Vesiculosae ohne Sicherheitssaum ein. Die Erweiterung des CTV1 um 10 mm in alle Richtungen (Überschneidung mit OAR Rektum nur 7 mm), ergab das Planungszielvolumen 1 (PTV1); das CTV2 wurde mit einem Saum von 5 mm zum PTV Boost erweitert, ohne die Außenkontur des OAR Rektum zu überschneiden. Wurde die Indikation zur Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusswegs gestellt, wurden die Lymphknoten der obturatorischen, iliacal internen, externen sowie communen Gruppen beidseits bis unter die Aortenbifurkation im PTV 1 mit 8 mm Sicherheitsabstand konturiert. Die Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebiets erfolgte in 25 Fraktionen bis 45,5 Gy. Das PTV1 wurde für die letzten 8 Fraktionen im Anschluss auf das ursprüngliche PTV1 gekürzt. Auf dieses PTV1 wurde 60,06 Gy Gesamtdosis in 33 Fraktionen verschrieben. Auf das PTV Boost wurde eine Dosis von 76,23 Gy in gleicher Fraktionierung als simultan integrierter Boost (SIB) verschrieben. Das bedeutet, dass der Boost nicht mehr im Anschluss an die Bestrahlung der Prostata (sequenziell), sondern schon währenddessen (simultan) abgegeben wurde, wodurch die Behandlungszeit verkürzt wird. Ermöglicht wird dies durch die IMRT-basierte inhomogene Dosisapplikation im Zielvolumen.

Bis zum Jahre 2010 wurden 41 Patienten mit einem Niedrigrisikotumor und nach TURP mit 32 Fraktionen bestrahlt, womit 73,91 Gy im PTV2 erreicht wurden; nach klinikinterner Absprache erfolgt ab 2010 für den weit überwiegenden Teil der Patienten eine Fraktionierung in 33 Sitzungen. Insgesamt erhielten 44 der hier betrachteten Patienten 32 Fraktionen. Eine α/β -Ratio von 1,5 für die Spätreaktion des Prostatagewebes zugrunde gelegt, ergibt sich eine 2 Gy-Äquivalenzdosis (EQD2) von 80,4 Gy (32 Fx) bzw. 83 Gy (33 Fx) für das PTV2. Das pelvine Lymphabflussgebiet (LAG) wurde nur dann mitbehandelt, wenn das Risiko eines Befalls $\geq 15\%$ nach Roach et al. [100] lag. Hierfür wurden 25 Fraktionen mit insgesamt 46 Gy appliziert. [101]

Eine Antihormontherapie mit einem LHRH-Analagon oder einem Antiandrogen wurde bei Hochrisikotumoren durch den behandelnden Urologen nach dessen Maßgabe durchgeführt.

3.2. Procedere der Datenerhebung und Charakteristika des Patientenkollektivs

In dieser Arbeit werden Patienten aus zwei zeitlichen Kohorten ausgewertet. Die erste Kohorte wurde im Zeitraum von 2005-2010 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg behandelt, die zweite erhielt ihre Behandlung im Zeitraum zwischen 2011 und 2015 ebenda. Die klinischen Daten der ersten Kohorte wurden bereits publiziert [102]. Das Follow-Up (FU) dieser Patienten wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit aktualisiert. Außerdem wurden die von 2011 bis 2015 in dieser Art bestrahlten Patienten erfasst und ausgewertet. Es wurden nur jene Patienten ausgewertet, die eine primäre, kurativ intendierte Radiotherapie des histologisch gesicherten Prostata-Karzinoms erhalten haben, Patienten mit anderer Dosierung oder Patienten mit initial gesicherter Fernmetastasierung wurden nicht erfasst. Die der Auswertung zugrunde liegenden klinischen Daten wurden sämtlich durch Recherche im klinikeigenen „Strahlentherapie Information System (SIS)“ sowie im SAP®-System des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Fehlende oder veraltete klinische Daten wurden durch das Anfordern von Briefen bei den behandelnden niedergelassenen Urologen, Haus- oder Klinikärzten, sowie durch Anrufe bei den betreffenden Patienten im Rahmen der regulären Patientennachsorge durch die Universitätsstrahlenklinik eingeholt und durch das Team der Strahlenklinik im SIS vermerkt. Die Toxizität wurde ebenfalls aus den genannten klinikeigenen Ressourcen erhoben. Dabei wurden im Rahmen der Nachsorge Toxizitätsdaten vor Beginn der Bestrahlung, während der Behandlung alle zwei Wochen, sowie sechs Wochen und sechs Monate nach Nachbestrahlungsabschluss erhoben. Bis zwei Jahre nach Bestrahlungsende erfolgte die Toxizitätserfassung dann im halbjährlichen Rhythmus. Anschließend wurden die Nebenwirkungen jährlich abgefragt. Einen Überblick über die klinischen Daten der Gesamtkohorte liefert die nachfolgende *Tabelle 2*:

Tabelle 2: Überblick über die klinischen Charakteristika der Gesamtkohorte

	alle (n=346)	nur Prostata (n=255)	Prostata & LAG (n=91)			
Alter, Median (Range)	73 (47-84)	73 (47-83)	72 (52-84)			
Karnofsky- Index, Median (Range)	90 (60-100)	90 (70-100)	90 (60-100)			
PSA (mg/ml), Median (Range)	8,4 (0,1-434,8)	6,7 (0,1-434,8)	24,8 (3,2-334)			
Gleason-Score	n alle	% alle	n alle nur Prostata	% alle nur Prostata	n alle Prostata & LAG	% alle Prostata & LAG
2-6	120	34,7	114	32,9	6	1,7
7	142	41,0	111	32,0	31	9,0
8-9	80	23,1	27	7,8	53	15,3
unbekannt	4	1,2	3	0,9	1	0,3
T-Stadium	n alle	% alle	n alle nur Prostata	% alle nur Prostata	n alle Prostata & LAG	% alle Prostata & LAG
T1	228	65,9	180	52,0	48	13,9
T2	78	22,5	57	16,5	21	6,1
T3	32	9,2	15	4,3	17	4,9
T4	6	1,7	2	0,6	4	1,2
unbekannt	2	0,6	1	0,3	1	0,3
Risk-Gruppe	n	% alle	n alle nur Prostata	% alle nur Prostata	n alle Prostata & LAG	% alle Prostata & LAG
Low	78	22,5	78	22,5	0	0,0
Intermediate	122	35,3	117	33,8	5	1,4
High	142	41,0	57	16,5	85	24,6
unbekannt	4	1,2	3	0,9	1	0,3
Androgen- blockade	n	% alle	n alle nur Prostata	% alle nur Prostata	n alle Prostata	% alle Prostata

(AB) nach Risikogruppe					& LAG	& LAG
Low (mit AB)	13	3,7	13	3,8	0	0,0
Intermediate (mit AB)	34	9,8	32	9,2	2	0,6
High (mit AB)	104	30,1	33	9,5	71	20,5
unbekannt	4	1,2	3	0,9	1	0,3
ohne AB	191	55,2	174	50,3	17	4,9

Die Codierung der Toxizitäts-Daten erfolgte auf Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institutes des U.S. Department of Health and Human Services [103]; entsprechend der allgemeinen Einteilung von Grad 1 (milde Nebenwirkungen der Therapie) bis Grad 5 (Tod durch Therapie), sowie der spezifischen Einteilungen je Kategorie. Mit Blick auf die Kohorte von 2005 bis 2010 ergab sich die Notwendigkeit einer Umcodierung von CTCAE 3.0 [104] auf die Version 4.0 zum Zwecke der Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit. *Tabelle 3* zeigt, wie hierbei vorgegangen wurde:

Tabelle 3: Umcodierungsschema von CTCAE 3.0 auf CTCAE 4.0

	Code in CTCAE 3.0 (Fälle)	Neue Codierung entsprechend CTCAE 4.0
Hematuria	Grad 2 (25)	Grad 1
	Grad 3 (13)	Grad 2
Urinary Frequency	Grad 3 (30)	Grad 2
Dysuria	Grad 3 (2)	Grad 2
Urinary Incontinence	Grad 4 (4)	Grad 3
Fecal Incontinence	Grad 4 (1)	Grad 3

Die Erhebung und Darstellung der Toxizitätshäufigkeiten erfolgte mithilfe von Microsoft Excel©; Daten zum Überleben, der Metastasierung und den biochemischen Rezidiven wurden durch Kaplan-Meier-Kurven in der Software IBM SPSS© ausgewertet und dargestellt. Für die Signifikanzprüfung im Rahmen von Gesamt- und paarweisen Vergleichen wurde der log-rank Test verwendet. Etwaige Zusammenhänge zwischen

klinischen Daten und Toxizität der Behandlung wurden mittels einer uni- bzw. multivariaten linearen binär-logistischen Regression – ebenfalls in IBM SPSS© – ermittelt. Alle statistischen Erhebungen und Auswertungen wurden durch den Verfasser dieser Arbeit selbstständig durchgeführt.

4. Ergebnisse

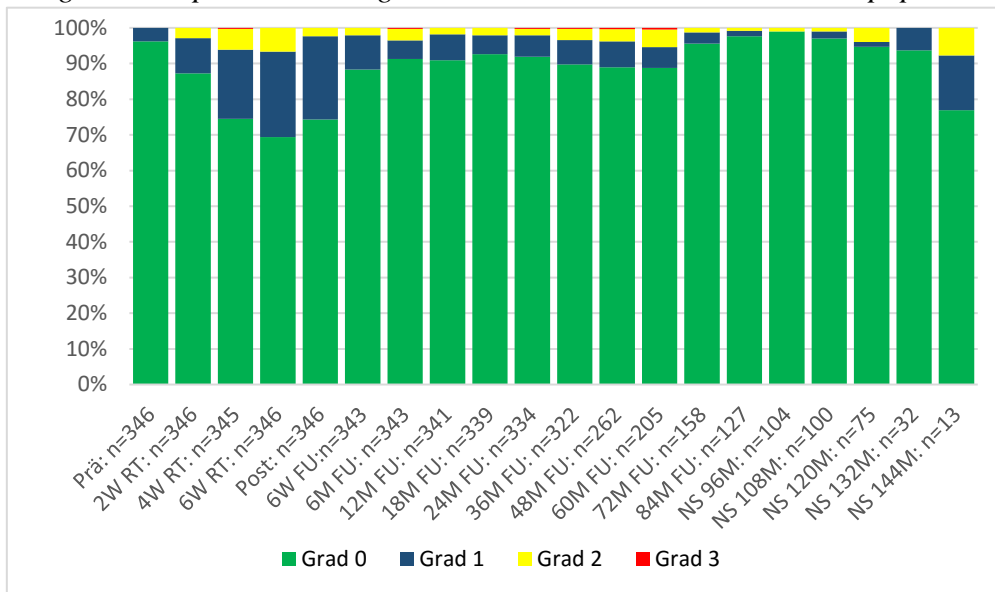
Die vorliegende Arbeit betrachtet neben dem Gesamtüberleben, dem biochemisch rezidivfreien Überleben, dem tumorspezifischen Überleben und der Fernmetastasierung auch die akute und chronische Toxizität der Strahlentherapie. Unter die GI-Toxizität werden Diarrhoe, Proktitis, GI-Blutungen und -Inkontinenz subsumiert, während die GU-Toxizität Harninkontinenz, Hämaturie, Dysurie, Zystitis und Miktionsfrequenz erfasst. Eine zeitliche Unterscheidung des Auftretens von Nebenwirkungen erfolgt in akut (Behandlungszeitraum plus 6 Wochen follow-up) und spät (ab 6 Monaten nach Behandlungsende). Teile der nachstehenden Ergebnisse wurden in unserer Publikation Tamihardja, Schortmann et al. 2021 [105] vorab veröffentlicht.

4.1. Gastrointestinale Toxizität

Aus *Abbildung 3* ist zu entnehmen, dass für die gesamte Kohorte sechs Wochen nach Behandlungsbeginn ein GI-Toxizitätsmaximum zu beobachten war. 24,0 % der Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt eine therapieassoziierte GI-Toxizität von Grad 1, 6,6 % Grad 2 oder höher. Bereits sechs Wochen nach Bestrahlungsabschluss haben sich diese Werte jeweils mehr als halbiert, mit dann nur noch 9,6 % (Grad 1) bzw. 2,0 % (\geq Grad 2). Die Punktprävalenzen der GI-Toxizitäten bleiben dann bis zum Ende der medianen Nachbeobachtungszeit von rund fünf Jahren (G1 = 5,9; G2 = 4,9; G3 = 0,5) weitgehend konstant. Nach sechs Jahren zeigt sich ein Rückgang der Toxizität gegenüber dem vorherigen Beobachtungszeitpunkt um über 50 %: 4,5 % der Patienten berichteten zu diesem Zeitpunkt über GI-Toxizitäten. Gegen Ende des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes nimmt die Rate an Toxizitäten wieder zu, der $GI \geq 1$ - Wert beträgt zuletzt 23,1 %. Die statistische Belastbarkeit derjenigen Daten, die später als 60 Monate nach Abschluss der Radiatio erhoben wurden, kann jedoch aufgrund der dann

geringen Stichprobengröße von < 50 % des Ausgangskollektivs als weniger tragfähig bezeichnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass über den gesamten Zeitraum vor allem Grad 1-Toxizitäten zu beobachten waren. Eine Ausnahme hiervon stellt die Nachsorge nach 120 Monaten dar: 4 % hatten Grad 2-Toxizitäten, auf Grad 1 entfielen 1,3 %; nur 21,6 % der Ausgangskohorte konnten zu diesem Zeitpunkt nachgesorgt werden.

Abbildung 3: Therapieassoziierte gastrointestinale Toxizität der Gesamtpopulation



Die nachstehende *Tabelle 4* gibt Aufschluss über Grad und Häufigkeit der einzelnen GI-Nebenwirkungen während und nach der Strahlentherapie. Zu berücksichtigen ist – wie auch bei der Aufschlüsselung zur GU-Toxizität in Abschnitt 4.2. – dass ein Patient im gleichen Beobachtungszeitraum unterschiedliche Ausprägungen ein und derselben Nebenwirkung haben kann. In der Analyse wurde pro Patient und pro Zeitraum jedoch nur der größte angegebene Schweregrad der jeweiligen Toxizität berücksichtigt.

Tabelle 4: Aufschlüsselung der gastrointestinalen Toxizitäten der Gesamtpopulation

GI-Toxizität (%)												
	Diarrhoe			Proctitis			Gastrointestinale Blutung			Stuhlinkontinenz		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Akut	30,6	4,1	0,3	24,6	8,7	0,0	9,5	0,9	0,0	3,2	0,3	0,0
Spät	11,3	1,2	0,6	4,3	6,7	0,3	9,5	3,5	0,9	7,8	2,3	0,3

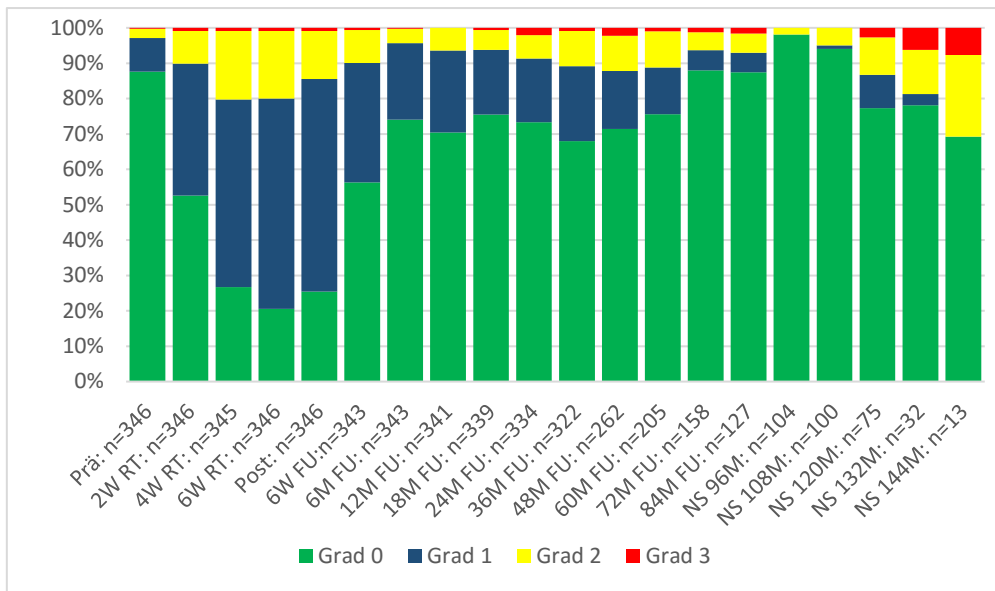
Es wird ersichtlich, dass die Diarrhoe von Grad 1 während der Behandlung und kurz danach die häufigste therapieassoziierte GI-Nebenwirkung darstellt. 30,6 % der behandelten Patienten litten bis sechs Wochen nach der Radiotherapie mindestens einmal an mildem Durchfall. Auch eine Proctitis trat im akuten Zeitraum häufig auf (Grad 1: 24,6 %). Hier gibt es zudem einen nennenswerten Anteil an Grad 2 Toxizitäten (8,7 %). Im späten Nachbeobachtungszeitraum dominieren ebenfalls milde Diarrhoen von Grad 1 (11,3 %). Auch Proctitiden von Grad 2 finden sich noch relativ häufig (6,7 %). Gegenüber dem Akutzeitraum finden sich im späten Intervall genauso viele GI-Blutungen von Grad 1, jedoch vergleichsweise mehr des Schweregrades 2 (3,5 %). Zudem finden sich nun bei 7,8 % Grad 1, und bei 2,3 % Grad 2 Stuhlinkontinenz, was einer Steigerung gegenüber dem Akutzeitraum entspricht.

4.2. Urogenitale Toxizität

Nebenwirkungen im Bereich des Urogenitaltraktes finden sich wesentlich häufiger als jene des GI-Traktes, wie *Abbildung 4* verdeutlicht. Sechs Wochen nach Behandlungsbeginn berichteten 79,5 % der Patienten über therapieassoziierte Nebenwirkungen, bei 20 % Grad 2 oder höher. Ein Jahr nach Therapieabschluss klagten nur noch 29,7 % über GU-Nebenwirkungen. Auch bei den urogenitalen Nebenwirkungen blieben die Toxizitätsraten in der Spätbeobachtung bis 6 Jahre nach Therapieabschluss mit GU > 1 Werten von 24,4 % (nach 60 Monaten) bis 31,9 % (nach 36 Monaten) weitgehend konstant. Die höchste GU > 2 Toxizität im späten Beobachtungszeitraum bis 60 Monate Nachbeobachtung belief sich auf 12,2 % (48 Monate). Erneut hat sich die Toxizitätsrate nach 72 Monaten gegenüber 60 Monaten halbiert, um dann zum Ende des Gesamtbeobachtungszeitraumes anzusteigen. Nach 96 Monaten waren mit 98,1 % nahezu

alle Patienten beschwerdefrei. Im darauffolgenden Zeitraum bis 150 Monate stieg die urogenitale Toxizität erneut an. Die Ausführungen zur Stichprobengröße in Abschnitt 4.1. gelten jedoch auch hier entsprechend.

Abbildung 4: Therapieassoziierte urogenitale Toxizität der Gesamtpopulation



Die nachfolgende *Tabelle 5* schlüsselt die GU-Toxizität genauer auf:

Tabelle 5: Aufschlüsselung der urogenitalen Toxizitäten der Gesamtpopulation

GU-Toxizität (%)															
	Miktionsfrequenz			Dysurie			Hämaturie			Urininkontinenz			Cystitis		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Akut	63,3	22,8	0,0	38,4	12,4	0,0	4,9	1,2	0,9	23,4	5,5	2,0	60,7	27,5	2,6
spät	37,6	14,2	0,0	13,3	3,2	0,0	11,3	4,3	3,5	17,1	18,8	3,2	33,8	27,7	6,6

Im akuten Beobachtungszeitraum stellen der Anstieg der Miktionsfrequenz von Grad 1 mit 63,3 %, sowie die radiogene Cystitis Grad 1 (60,7 %) und milde Dysurie (38,4 %) die häufigsten Nebenwirkungen dar. Auch Grad 2 Cystitiden (27,5 %) und milde Urininkontinenz (23,4 %) zeigten sich häufig. In der Spätbeobachtung imponierten erhöhte Miktionsfrequenzen (37,6 %) sowie Cystitiden von Grad 1 (33,8 %) und Grad 2 (27,7 %).

4.3. Erhöhte Toxizitäten und schwere Nebenwirkungen

Insgesamt fanden sich häufiger höhergradige urogenitale als gastrointestinale Nebenwirkungen, wie ein Blick auf *Tabelle 6* zeigt.

Tabelle 6: Toxizitäten \geq Grad 2

Patienten mit Toxizitäten \geq 2 (%)		
	GU	GI
Akut	30,1	13,0
Spät (kumuliert bis 5 Jahre post Radiotherapie)	26,3	12,1
Spät (kumuliert bis last seen)	34,4	13,3

In beiden Gruppen traten Toxizitäten \geq Grad 2 insbesondere im Akutzeitraum auf und waren danach seltener. Gegenüber dem 5-Jahreszeitraum post Radiatio können bei den GU-Nebenwirkungen höhere Werte für die kumulierte Toxizität bis zum last-seen Zeitraum beobachtet werden. So hatten 34,4 % der Patienten im Zeitraum bis last seen mindestens einmal eine GU-Toxizität \geq 2, im Zeitraum bis 5 Jahre post Radiotherapie hingegen nur 26,3 %. Dies lässt sich mit einem augenfälligen Wiederanstieg von GU \geq 2 Toxizitäten im Zeitraum zwischen 6 und 48 Monaten Post-Radiatio erklären, was sich für die GI \geq 2 Toxizitäten hingegen nicht in dem Maße findet. Darüber hinaus ist der Zeitraum bis last seen in den meisten Fällen selbstredend deutlich länger als jener bis 5-Jahre post Radiatio. Der späte Wiederanstieg der GU $>$ 2 Toxizität war nach 60 Monaten rückläufig. Insbesondere für die sehr langen Nachsorgeintervalle müssen die erhobenen Daten der dann noch verbliebenen Nachsorgepopulation von $<$ 30 % der Ausgangspopulation, als statistisch wenig aussagekräftig angesehen werden.

Schwere GI-Nebenwirkungen von Grad 3 fanden sich bei 7 Patienten (2,0 %), häufiger waren Grad 3 Toxizitäten im urogenitalen Bereich (n = 30; 8,6 %). Insgesamt klagten 35 Patienten (10,1 %) zu irgendeinem Zeitpunkt unserer Betrachtung über Toxizitäten vom Schweregrad 3.

4.4. Gesamtüberleben

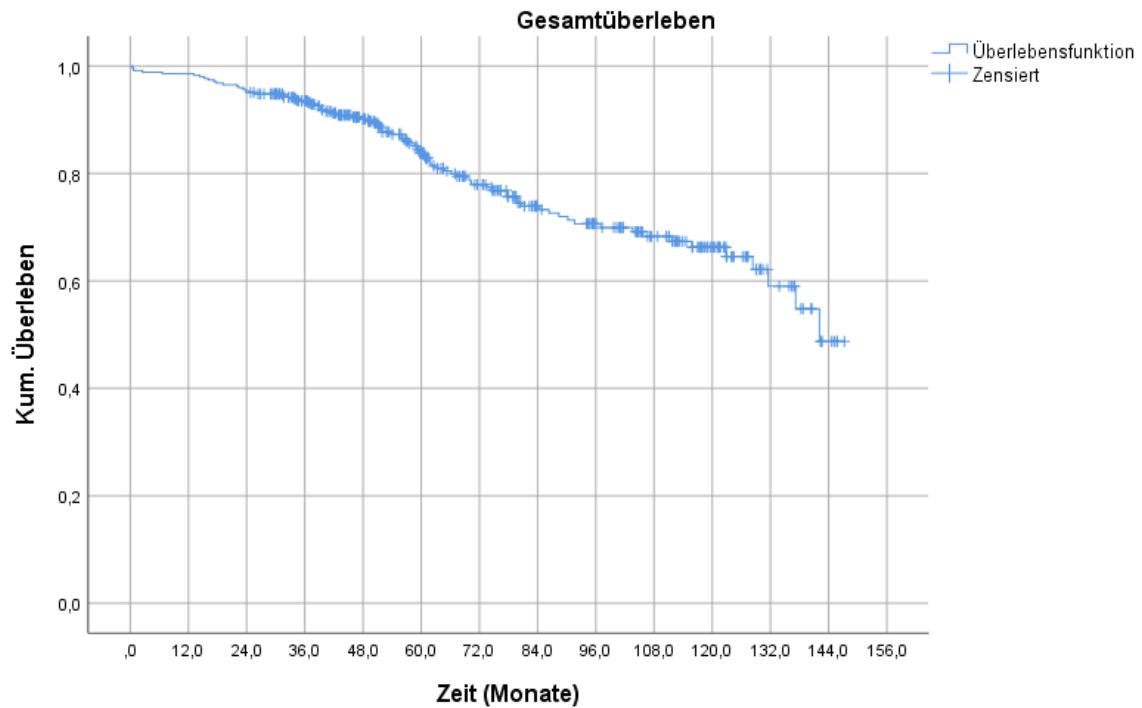


Abbildung 5: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation in Monaten

Wie aus der Kaplan-Meier Kurve in *Abbildung 5* ersichtlich, beträgt das 5-Jahres-Gesamtüberleben 83,8 %, mit 47 Todesfällen. Der Mediane Nachbeobachtungszeitraum für die Gesamtkohorte beträgt 61,75 Monate. Nach 10 Jahren beträgt das Gesamtüberleben noch 66,3 % mit 76 verstorbenen Patienten. Absolut waren nach 147 Monaten 81 Patienten verstorben.

4.5. Tumorspezifisches Überleben

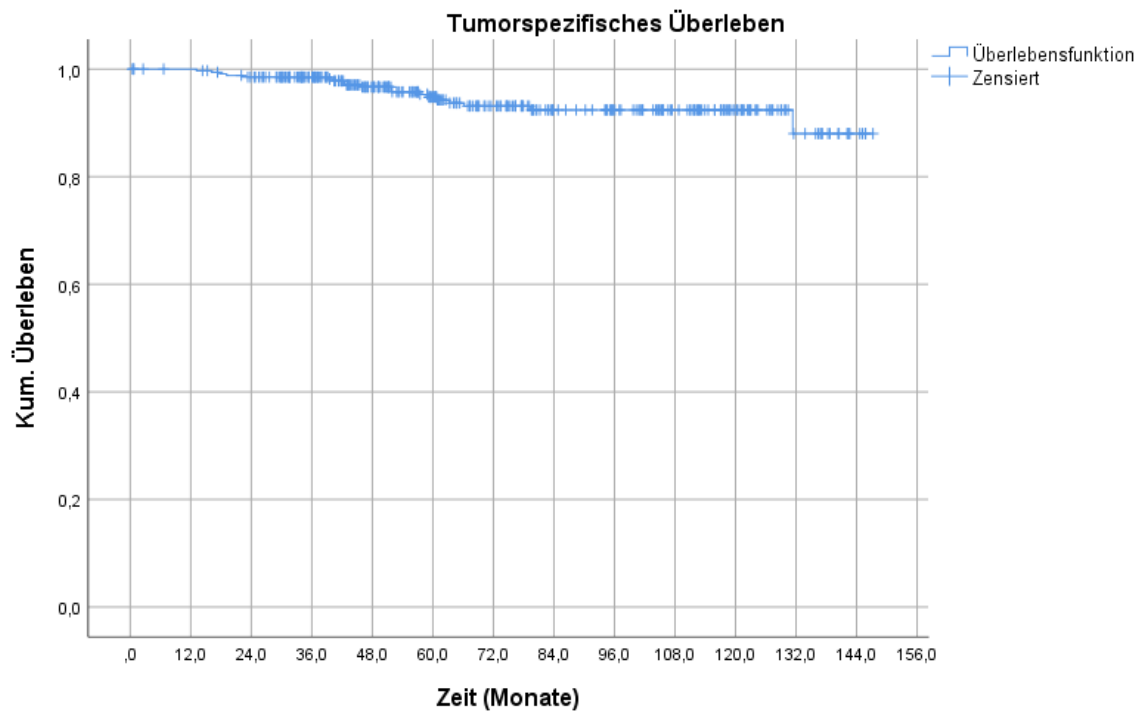


Abbildung 6: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtpopulation in Monaten

Mithilfe einer Analyse des tumorspezifischen Überlebens, welches in *Abbildung 6* dargestellt ist, kann eine Aussage dahingehend getroffen werden, wie viele Patienten im beobachteten Zeitraum am Prostatakarzinom verstorben sind. Patienten bei denen andere Todesursachen zugrunde liegen, bleiben bei dieser Betrachtung also unberücksichtigt. Nach 5 Jahren betrug das tumorspezifische Überleben 94,8 % bei 14 tumorbedingten Todesfällen. Die 10 Jahres Rate betrug 92,4 % (18 tumorbedingte Todesfälle), absolut waren zum Ende der Beobachtung nach 147 Monaten 19 Patienten an Prostatakrebs verstorben. Aus *Abbildung 7* ergibt sich die Aufschlüsselung des tumorspezifischen Überlebens entsprechend den Risikogruppen nach D'Amico:

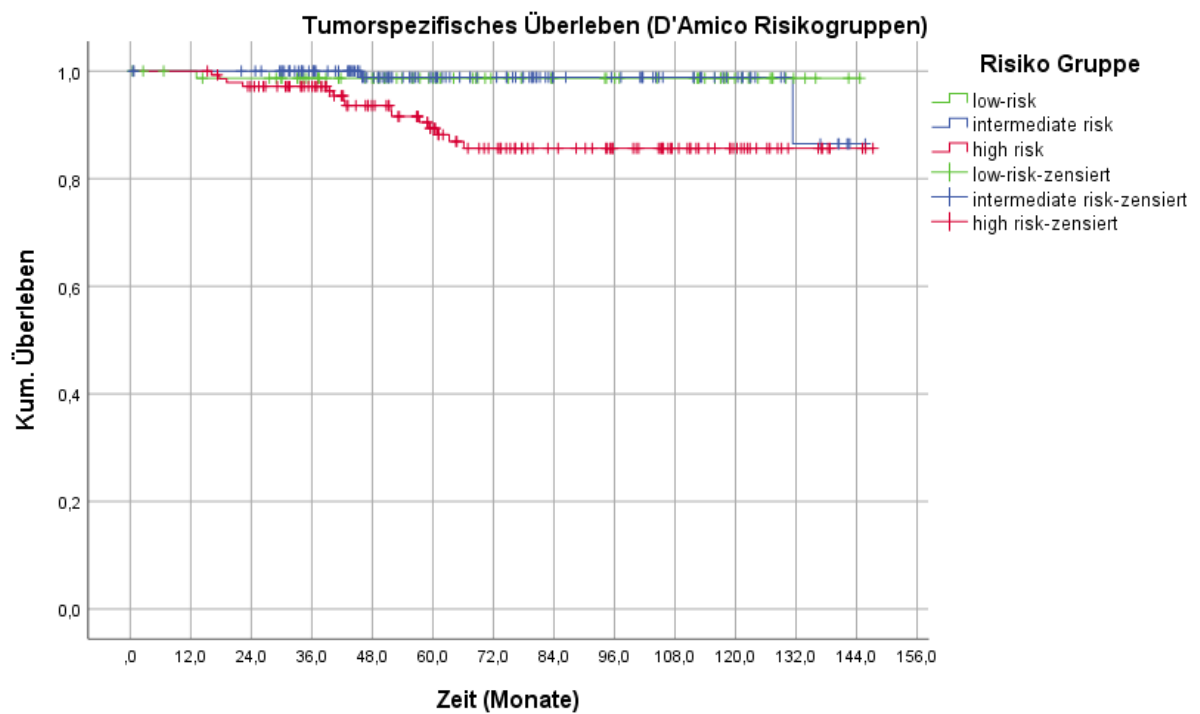


Abbildung 7: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtpopulation nach D'Amico Risikogruppen

Für die Gruppe niedrigen Risikos betragen die tumorspezifische 5 Jahres-Überlebensrate 98,7 % (1 Todesfall), für die Gruppe mit intermediärem Risiko 98,9 % (1 Todesfall) und für die Hochrisikogruppe 89,3 % (12 Todesfälle). Damit ist das tumorspezifische Überleben der High-Risk Patienten signifikant schlechter verglichen mit dem der Intermediate-Risk ($p = 0,005$) und dem der Low-Risk ($p = 0,015$) Patienten.

4.6. Biochemische Kontrolle/biochemical recurrence free survival (BRFS)

Für die Gesamtkohorte ergibt sich das aus *Abbildung 8* resultierende Bild:

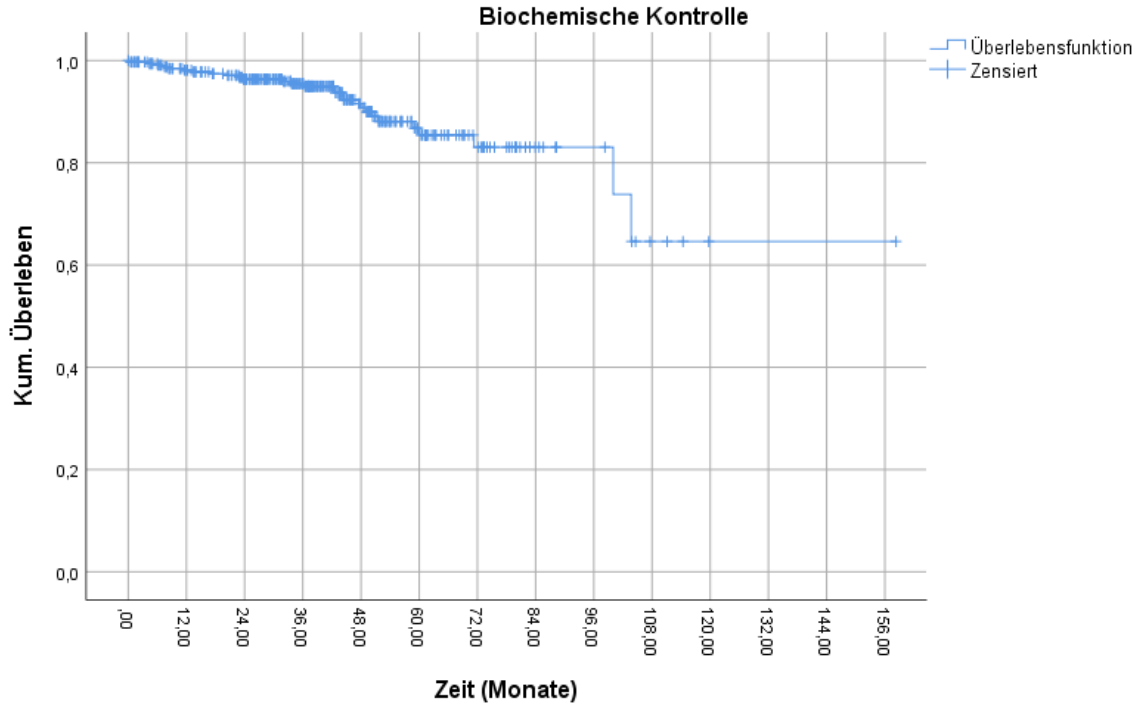


Abbildung 8: BRFS der Gesamtpopulation in Monaten

Als PSA-Rezidiv wurden entsprechend der Phoenix-Definition PSA-Werte Nadir+2 erachtet. Nach fünf Jahren waren noch 85,4 % der Patienten PSA-rezidivfrei, 25 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt ein biochemisches Rezidiv. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum ließ sich bei insgesamt 28 Patienten ein PSA-Rezidiv feststellen. Erneut erfolgte eine in *Abbildung 9* dargestellte Aufschlüsselung der biochemischen Kontrolle entsprechend der D'Amico Risikostratifizierung:

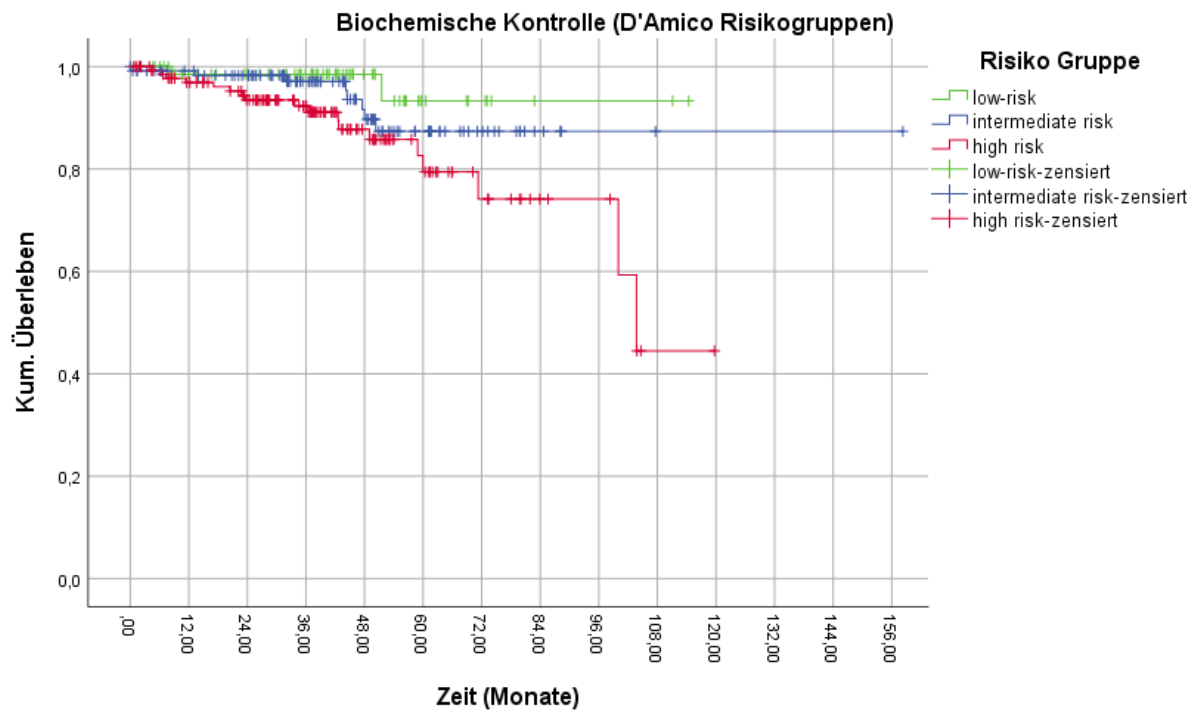


Abbildung 9: BRFS der Gesamtpopulation nach D'Amico-Risikogruppen

Nach 60 Monaten waren 93,3 % der Low-Risk Gruppe (2 Rezidive), 87,4 % der Intermediate-Risk Gruppe (8 Rezidive) und 79,4 % der High-Risk Gruppe (15 Rezidive) ohne biochemisches Rezidiv. High-Risk Patienten schneiden bezüglich der biochemischen Kontrolle im paarweisen Vergleich mit Low-Risk, nicht jedoch mit Intermediate-Risk Patienten, signifikant schlechter ab ($p = 0,026$).

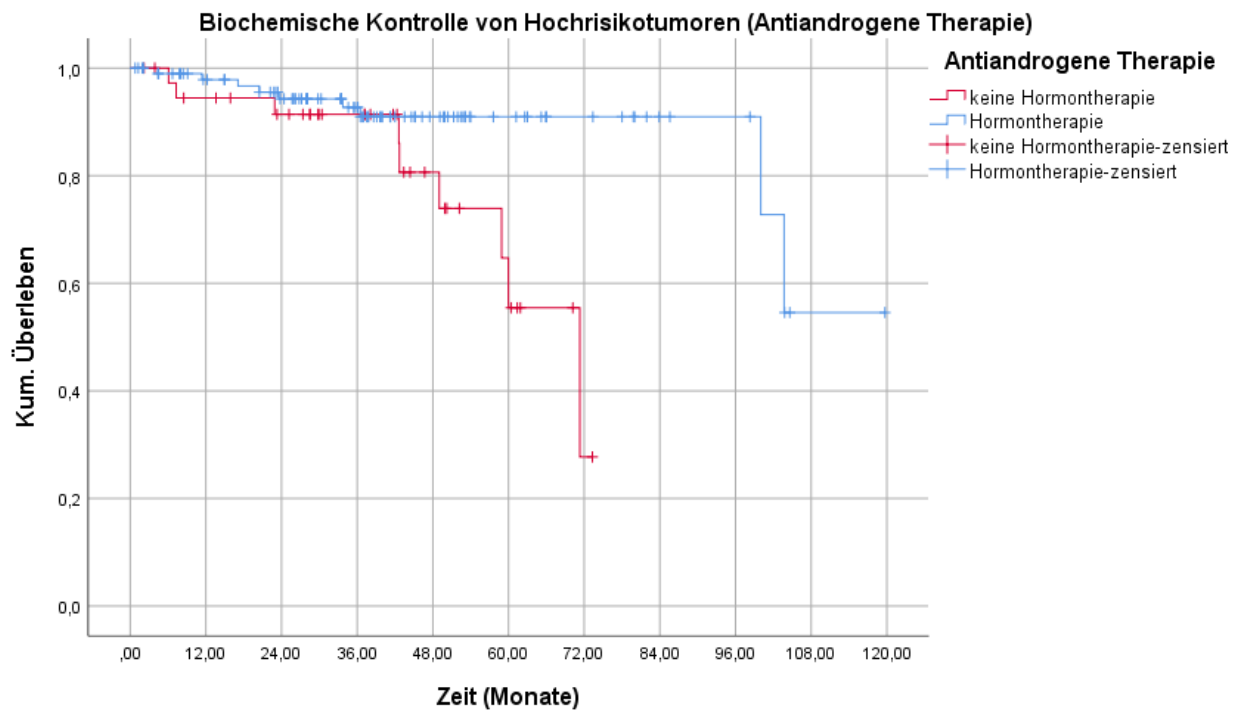


Abbildung 10: BRFS der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit vom Hormonentzug

Betrachtet man die Gruppe der Hochrisikotumoren isoliert, so zeigt sich der in *Abbildung 10* dargestellte signifikante Zusammenhang zwischen BRFS und Antihormontherapie (AHT) ($p = 0,008$). 5 Jahre nach Abschluss der Radiotherapie waren 90,9 % der Patienten die eine Antihormontherapie erhalten hatten ohne biochemisches Rezidiv (7 Rezidive) wohingegen lediglich 55,4 % PSA-rezidivfrei geblieben sind, wenn sie keine AHT erhalten haben (8 Rezidive). Dieser Zusammenhang war ausschließlich für Hochrisikotumoren nach D'Amico signifikant, weshalb die Kaplan-Meier Kurven für die Low- und Intermediate-Risk Gruppen hier nicht abgebildet sind.

4.7. Fernmetastasierung

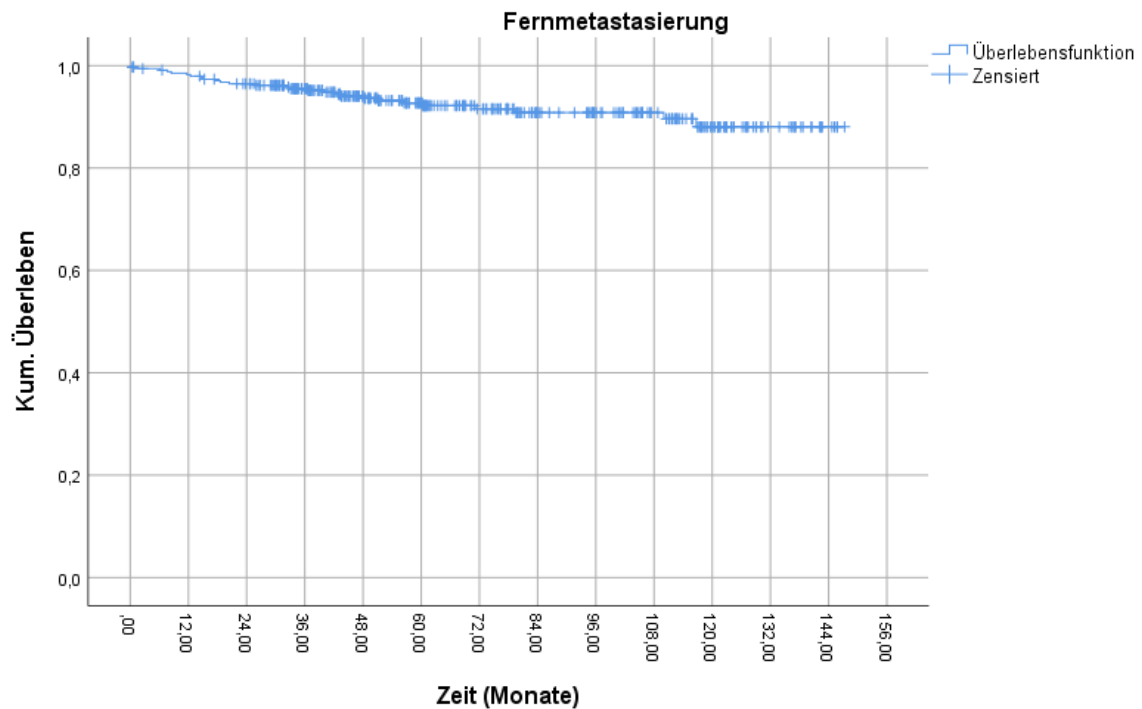


Abbildung 11: Fernmetastasenfreies Überleben der Gesamtpopulation in Monaten

Fernmetastasen wurden im Rahmen der Nachsorgen durch die betreuenden Urologen mittels Cholin- oder PSMA-PET, Skelettszintigraphisch oder durch CT festgestellt. Entsprechend *Abbildung 11* sind nach fünf Jahren 92,2 % der Gesamtkohorte ohne nachgewiesene Fernmetastasierung, bei 22 Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt eine solche stattgefunden. Nach 10 Jahren gilt dies noch für 88 % (27 Ereignisse). Insgesamt entwickelten im Auswertungszeitraum 27 Patienten Fernmetastasen. Auch hier wurde eine Aufschlüsselung nach D'Amico-Gruppen vorgenommen, welche in *Abbildung 12* dargestellt ist

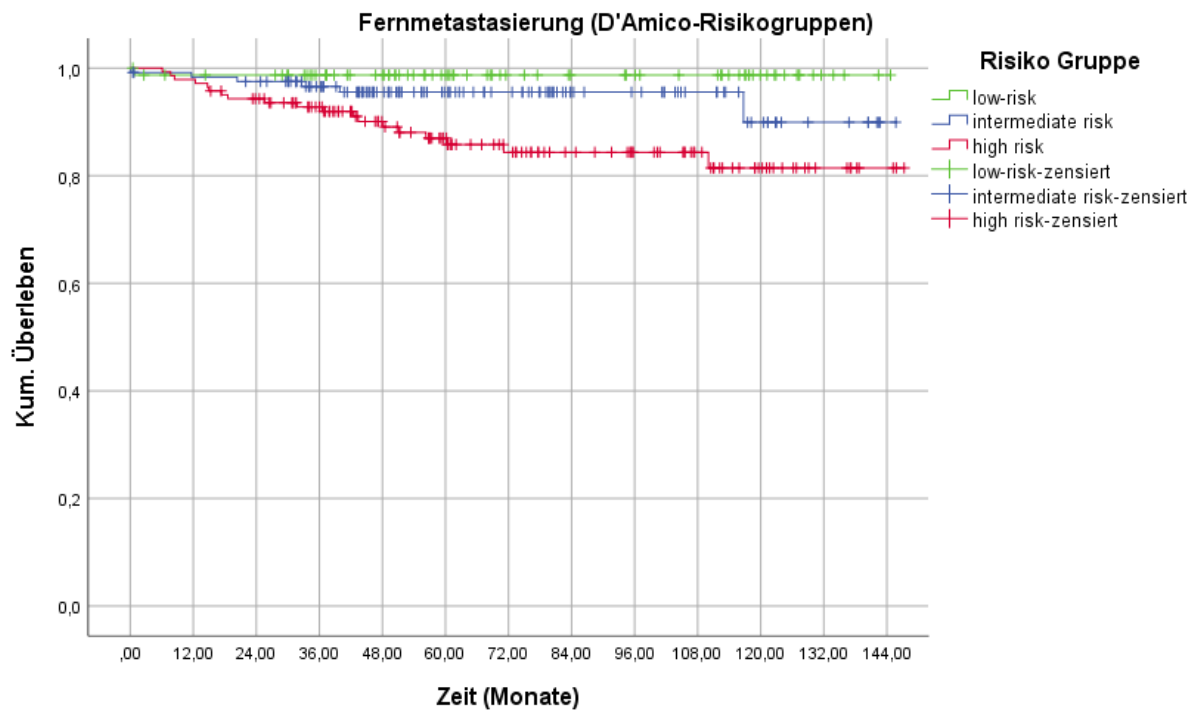


Abbildung 12: Fernmetastasenfreies Überleben der Gesamtpopulation nach D'Amico-Risikogruppen

In der Low-Risk Gruppe beträgt das metastasenfreie Überleben nach fünf Jahren 98,7 % (1 Ereignis); im Bereich der mittleren Risikogruppe 95,5 % (5 Ereignisse) und bei der High-Risk Gruppe 87 % (16 Ereignisse).

4.8. Einfluss von Patienten- und Behandlungsparametern auf die
gastrointestinale/ urogenitale Toxizität

Tabelle 7: Patientenspezifische Parameter und GU-Toxizität

	Akute GU-Toxizität ≥ 2		Späte GU-Toxizität ≥ 2	
	Univariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Multivariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Univariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Multivariates p; Odds-Ratio (95%-CI)
Art. Hypertonie	0,71; 0,92 (0,58-1,45)	0,74; 0,92 (0,55-1,53)	0,69; 0,91 (0,59-1,43)	0,57; 0,86 (0,52-1,44)
Diabetes Mellitus (Typ II)	0,85; 0,95 (0,54-1,68)	0,86; 1,06 (0,57-1,95)	0,08; 1,60 (0,94-2,72)	0,05; 1,83 (1,01-3,32)
Koronare Herzkrankheit/ Art. Verschluss- krankheit	0,63; 0,87 (0,50-1,52)	0,83; 0,94 (0,51-1,71)	0,39; 0,79 (0,46-1,36)	0,32; 0,74 (0,40-1,35)
Karnofsky-Index > 80%	0,04; 1,81 (1,04-3,18)	0,05; 1,79 (1,01-3,15)	0,13; 0,68 (0,42-1,11)	0,04; 0,58 (0,34-0,98)
Antiandrogene Therapie	0,94; 1,02 (0,64-1,62)	0,93; 1,02 (0,64-1,64)	0,54; 1,15 (0,74-1,80)	0,71; 1,09 (0,68-1,76)
Alter > Median (72,9 a)	0,85; 1,05 (0,66-1,66)	0,78-1,07 (0,67-1,71)	0,90; 1,03 (0,66-1,60)	0,98; 1,00 (0,62-1,59)
Akute GU- Toxizität ≥ 2	-	-	< 0,01; 3,32 (2,05-5,36)	< 0,01; 3,70 (2,24-6,13)
Akute GI-Toxizität ≥ 2	0,01; 2,30 (1,21-4,35)	0,01; 2,27 (1,19-4,34)	0,86; 1,06 (0,55-2,04)	0,63; 0,84 (0,42-1,69)

Die vorstehende *Tabelle 7* zeigt den Einfluss dokumentierter Vorerkrankungen beziehungsweise patientenspezifischer Parameter auf die Entstehung akuter oder später urogenitaler Nebenwirkungen der Bestrahlung. Dabei zeigt sich für die Variable „Karnofsky-Index > 80 %“ mit $p = 0,04$ beziehungsweise $p = 0,05$ sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf die akute $GU \geq 2$ -Toxizität. Ausweislich der Odds-Ratio (OR) von 1,81 bzw. 1,79 haben Patienten mit gutem Karnofsky-Index (KI) häufiger $GU \geq 2$ Akuttoxizitäten entwickelt als Patienten mit schlechterem KI. Dies könnte daran liegen, dass Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand vor Therapiebeginn beschwerdefrei waren, und die Folgen der

Bestrahlung auf ihren Gesundheitszustand stärker wahrnehmen als Patienten, welche bereits vor der Radiatio an entsprechenden Symptomen litten. Denkbar ist auch, dass begleitende Nebenerkrankungen, die einen reduzierten Allgemeinzustand bedingen, das Allgemeinbefinden derart beeinträchtigen, dass neue Beschwerden unter der Bestrahlung nicht als solche wahrgenommen werden. Dieser inverse Effekt des KI zeigte sich allerdings nur für den Akutzeitraum. Für die späte $GU \geq 2$ Toxizität zeigte die multivariate Analyse einen signifikanten ($p = 0,04$) Einfluss des KI mit einer $OR < 1$. Ergo zeigen Patienten mit keinen oder nur geringen Beeinträchtigungen durch die Tumorerkrankung in der langen Frist weniger schwere GU -Toxizitäten. Dieser Zusammenhang zeigte sich in der univariaten Analyse jedoch nicht.

Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang (je $p < 0,01$) zwischen dem Auftreten später $GU \geq 2$ -Toxizität nach vormaligem Auftreten akuter $GU \geq 2$ -Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die OR von 3,32 respektive 3,70 zeigt einen positiven Zusammenhang an. Auch besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen akuter $GU \geq 2$ und akuter $GI \geq 2$ Toxizität sowohl in der uni- und multivariaten Analyse (je $p = 0,01$) mit einer Odds Ratio von 2,30 respektive 2,27.

Der multivariat signifikante Einfluss von Diabetes Mellitus Typ II ($p = 0,05$; $OR = 1,83$) auf die späte $GU \geq 2$ Toxizität könnte auf eine diabetisch bedingte Vorschädigung des harnableitenden Systems durch häufigere Harnwegsinfektionen, und eine damit einhergehende stärkere Anfälligkeit für späte radiogene Toxizität zurückzuführen sein. [106]

In der univariaten Analyse lässt sich der Einfluss von Diabetes Mellitus Typ II auf die späte $GU \geq 2$ -Toxizität nicht reproduzieren.

Tabelle 8: Patientenspezifische Parameter und GI-Toxizität

	Akute GI-Toxizität ≥ 2		Späte GI-Toxizität ≥ 2	
	Univariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Multivariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Univariates p; Odds-Ratio (95%-CI)	Multivariates p; Odds-Ratio (95%-CI)
Art. Hypertonie	0,62; 1,17 (0,63-2,19)	0,37; 1,36 (0,69-2,68)	0,98; 1,01 (0,54-1,87)	0,91; 0,96 (0,48-1,92)
Diabetes Mellitus (Typ II)	0,59; 0,80 (0,36-1,80)	0,64; 0,82 (0,35-1,92)	0,87; 1,07 (0,50-2,27)	0,77; 1,13 (0,50-2,54)
Koronare Herzkrankheit/ Art. Verschluss- krankheit	0,22; 0,59 (0,25-1,37)	0,20; 0,56 (0,23-1,36)	0,85; 1,07 (0,52-2,22)	0,72; 1,15 (0,52-2,56)
Karnofsky-Index > 80%	0,45; 1,33 (0,63-2,81)	0,56; 1,26 (0,58-2,71)	0,23; 1,60 (0,74-3,46)	0,37; 1,43 (0,65-3,16)
Antiandrogene Therapie	0,30; 1,39 (0,74-2,61)	0,30; 1,41 (0,74-2,68)	0,70; 0,88 (0,47-1,66)	0,60; 0,84 (0,44-1,61)
Alter > Median (72,9 a)	0,24; 0,68 (0,36-1,29)	0,22; 0,66 (0,35-1,27)	0,23; 1,47 (0,78-2,74)	0,16; 1,58 (0,83-3,00)
Akute GU- Toxizität ≥ 2	0,01; 2,30 (1,21-4,35)	0,01; 2,27 (1,19-4,34)	0,08; 1,78 (0,94-3,37)	0,21; 1,53 (0,79-2,96)
Akute GI- Toxizität ≥ 2	-	-	< 0,01; 2,86 (1,35-6,05)	< 0,01; 2,84 (1,30-6,20)

Auch für die gastrointestinalen Toxizitäten konnte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter ($p < 0,01$), positiver (OR = 2,86 bzw. 2,84) Zusammenhang zwischen dem Auftreten später GI ≥ 2 -Toxizitäten nach vorherigem Auftreten von akuten GI ≥ 2 -Nebenwirkungen festgestellt werden. Wiederum beeinflusst das Auftreten von akuten GU-Nebenwirkungen \geq Grad 2 jenes von akuten GI-Nebenwirkungen ≥ 2 signifikant (univariat: $p = 0,01$ mit OR = 2,30; multivariat: $p = 0,01$ mit OR = 2,27), wie aus *Tabelle 8* hervorgeht.

5. Diskussion

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, dass sich die Ergebnisse der Auswertung der ersten 150 mit IMRT bestrahlten Patienten [102] auch in einer vergrößerten Kohorte, sowie über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 61,8 Monaten hinweg reproduzieren lassen. Dies wurde durch einheitliche Dosisverschreibung, Zielvolumenkonturierung und IMRT-Applikation, sowie die konsequente Bildführung mittels Cone-Beam-CT erreicht und begründet die Stärke der vorliegenden Analyse.

Es wurden mit einem 5-Jahres Gesamtüberleben von 83,8 % und einem tumorspezifischen Überleben von 94,8 % gute onkologische Ergebnisse erzielt. Auch die Rate von metastasierungsfreien Patienten war nach fünf Jahren mit 92,2 % erfreulich hoch.

Ferner kann hervorgehoben werden, dass diese guten Überlebenszeiten mit einer geringen Toxizität verbunden waren. Nur jeweils rund 5 % der Patienten beschrieben im 6-Monats Follow-Up urogenitale oder gastrointestinale Nebenwirkungen \geq Grad 2. Nach sechs Jahren fielen die Raten der leichten Toxizität nochmals deutlich ab. So fanden sich zu diesem Zeitpunkt bei rund 12 % der Patienten \geq Grad 1 GU-Nebenwirkungen und bei 4,4 % \geq Grad 1 GI-Nebenwirkungen. Besonders die langfristige Prävalenz von GI \geq 2-Toxizitäten konnte durch die strikte Schonung des Rektums in unserem Therapieprotokoll niedrig gehalten werden.

Außerdem zeigte sich, dass Hochrisiko-Patienten bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit von einer antiandrogenen Medikation signifikant ($p = 0,008$) profitieren. Nach 5 Jahren waren 90,9 % der Hochrisikopatienten mit antiandrogener Therapie rezidivfrei, gegenüber 55,4 % rezidivfreien High-Risk Patienten ohne AHT.

Nachstehend sollen diese Resultate einer kritischen Diskussion und wissenschaftlichen Kontextualisierung unterzogen werden.

5.1. Limitationen der Studie

Einschränkungen der Aussagekraft unserer Analyse ergeben sich aus mehreren Aspekten. So ist einerseits das Konzept einer retrospektiven Auswertung der Toxizität per se anfällig für Fehler. Hierzu können die unvollständige oder unsystematische Dokumentation von Nebenwirkungen im elektronischen Dokumentationssystem der Klinik; Erinnerungslücken der Patienten zur eigenen Krankengeschichte oder Fehlinterpretation von Fragen durch die Patienten; sowie eine erschwerte Anamneseerhebung bei Patienten, die aus gesundheitlichen Gründen nur unzureichend selbst Auskunft geben konnten, gehören.

Auch wurden nicht alle denkbaren Nebenwirkungen erfasst. Zu nennen ist hier insbesondere die therapiebedingte Impotenz, welche auch im höheren Lebensalter eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann und als mögliche Nebenwirkung infolge einer Radiatio der Prostata bekannt ist [107]. Jedoch treten Erektionsstörungen einerseits physiologisch nach der Andropause ab etwa 50 Jahren, sowie im Rahmen von Nikotinkonsum, Koronarer Herzkrankheit, Übergewicht und Diabetes mellitus gehäuft auf [108]. Andererseits kann die antihormonelle Therapie zu einem Libidoverlust führen, der nicht gleichzusetzen ist mit einer organischen erektilen Dysfunktion *sensu stricto*. Die Abgrenzung einer organischen von einer therapieassoziierten Genese ist daher schwierig und wurde aus diesem Grund in unserer Auswertung nicht erhoben.

Indikationsstellung und Durchführung der antiandrogenen Therapie erfolgten durch den überweisenden Urologen. Eine Stratifizierung der Risikogruppen nach Wirksubstanz, Dauer und Zeitpunkt des Beginns der AHT hätte ungleich große Gruppen mit unzureichender Vergleichbarkeit ergeben; daher wurden die Risikogruppen nur nach Vorhandensein einer antihormonellen Therapie stratifiziert.

Bis 2010 wurden 44 Patienten mit 32 Fx und EQD2 = 80,4 Gy behandelt, während die übrigen Patienten mit 33 Fx und EQD2 = 83 Gy bestrahlt wurden. Hinsichtlich der onkologischen Resultate ergeben sich aus diesen Fraktionierungsunterschieden jedoch keine Einschränkungen der Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten, da auch mit 32 Fx die international erforderte biologisch effektive Dosis (Biologically Effective Dose – BED) übertroffen wird.

5.2. Einordnung der Ergebnisse zur urogenitalen und gastrointestinalen Toxizität

Vergleicht man das um die Behandlungsjahrgänge 2011-2015 erweiterte Gesamtpatientenkollektiv mit jenem von 2005-2010 [102], so beläuft sich die Prävalenz der GU-Toxizität \geq Grad 2 im Akutzeitraum auf maximal 20,3 %. Die alte Kohorte wies demgegenüber bis zu 30 % aus. Die Akutdaten zum Gastrointestinaltrakt zeigen in der Gesamtkohorte hingegen höhere Toxizitätsprävalenzen. Während in der alten Kohorte zu jedem Akutzeitpunkt weniger als 30 % der Patienten über Nebenwirkungen jedweden Schweregrades klagten, wurde diese Grenze in der erweiterten Gesamtpopulation 6 Wochen nach Behandlungsbeginn leicht überschritten: lediglich 69,4 % blieben zu diesem Zeitpunkt ohne Nebenwirkungen.

Bezüglich des späten Beobachtungszeitraumes ergeben sich für das gesamte Patientenkollektiv niedrigere Toxizitätsraten als in der Betrachtung der Patienten im Zeitraum von 2005-2010. Ab 6 Monaten nach Abschluss der Bestrahlung lag die GI \geq 1 Prävalenz – abgesehen vom letzten Datenpunkt – stets \leq 12 %. Die rasche Besserung der Grad 1-Beschwerden 6 Wochen nach Therapieabschluss und das sehr seltene Auftreten von Grad 3 GI-Nebenwirkungen lassen sich reproduzieren. Im Bereich der späten GU-Toxizitäten lässt sich – wie bereits in der Kohorte 2005-2010 – ein Anstieg der \geq Grad 2 Nebenwirkungen im Zeitraum von 6-48 Monate nach RT-Abschluss beobachten, allerdings ist dieser Trend in der Gesamtkohorte bereits nach 60 und nicht erst nach 72 Monaten rückläufig. Betrug die Prävalenz von Patienten ohne GU-Nebenwirkungen im Spätzeitraum der alten Kohorte noch zu jedem Nachsorgezeitraum mindestens 50 %, so beträgt sie in der vergrößerten Kohorte mindestens 68 %.

Wie in Abschnitt 3.2. beschrieben, wurden bereits in einer früheren Auswertung Daten zur biochemischen Kontrolle und zur Toxizität erhoben. Für die Interpretation der aktuellen Daten ist folgendes zu beachten: Die Auswertung der Toxizitätsdaten der im Zeitraum von 2005-2010 bestrahlten Patienten erfolgte in einer früheren Publikation nach CTCAE 3.0. Die vorliegende Arbeit codiert jedoch nach der für die Patienten im Zeitraum 2010-2015 relevanten Version 4.0. Eine Umcodierung erfolgte nach vorstehend beschriebenem Schema. Höhergradige Toxizitäten der Version 3.0 entsprechen nach Version 4.0 zum Teil niedrigeren Graden, was Unterschiede zu genannter Publikation [102] teilweise erklärt.

Bezüglich der Einflussfaktoren auf die Toxizitätsentwicklung konnte der signifikante Zusammenhang zwischen akuten und späten GU-Nebenwirkungen \geq Grad 2 reproduziert werden. Auch der Einfluss akuter GI \geq 2 Nebenwirkungen im Hinblick auf das Auftreten später GI \geq 2 Nebenwirkungen war signifikant. Ferner beeinflussten akute GI \geq 2 Nebenwirkungen signifikant das Auftreten akuter GU \geq 2 Nebenwirkungen und vice versa. Der im Vorkollektiv beschriebene Einfluss der antiandrogenen Therapie auf die späte GU \geq 2 Toxizität konnte in der Gesamtkohorte nicht erhärtet werden. Vielmehr zeigte sich nun ein multivariat signifikanter Zusammenhang von Diabetes Mellitus und KI $>$ 80 auf die späte GU \geq 2-Toxizität; sowie ein uni- und multivariat signifikanter, inverser Einfluss von KI $>$ 80 auf die akute GU \geq 2-Toxizität.

Basierend auf den Metaanalysen von Di Franco, Borzillo et al. [109], sowie Hickey, James et al. [110] wurde in *Tabelle 9* eine Auswahl von Studien zur hypofraktionierten IMRT des PCa zusammengestellt, um unsere Toxizitätsdaten zu kontextualisieren:

Tabelle 9: Übersicht ausgewählter Hypo-IMRT Studien zum Prostata-Karzinom

Autor	Erscheinungsjahr/ Patientenzahl	Studientyp	Follow-up median [Monate]	Risk-Gruppe (L/I/H) %	Gesamtdosis [Gy]/Anzahl Fx (ED [Gy])	[EQD2] a/b 1,5 [Gy]; BED [Gy]	Kodierungssystem Toxizität	Akute GU ≥ 2 Toxizität (%)	Akute GI ≥ 2 Toxizität (%)	Späte GU ≥ 2 Toxizität (%)	Späte GI ≥ 2 Toxizität (%)
Dearnaley et al (CHHiP) [95]	2016/ 1077	Prospektiv randomisiert Phase III	62,4	L:15; I:73; H:12	57/ 19 (3)	73,3; 228	RTOG/ LENT	46	38	7,6	12,3
	2016/ 1074				60/ 20 (3)	77,1; 240		49	38	12,8	14,7
Pollack et al [111]	2013/ 151	Prospektiv randomisiert	68,4	I:65; H:35	70,2/ 26 (2,7)	84,2; 259,7	RTOG	10,6	18	15,3	18,1
Hoffman et al (MDACC) [112]	2014/ 102	Prospektiv randomisiert	72	L:28, I:71, H:1	72/ 30 (2,4)	80,2; 244,8	RTOG			15,8	10
Aluwini et al (HYPRO) [113]	2015/ 410	Prospektiv randomisiert Phase III	3	I: 25 H: 73	64,6/ 19 (3,4)	90,4; 284,2	RTOG- EORTC	23	13		
Aluwini et al (HYPRO) [98]	2016/ 395		60,4	I: 26 H: 74						41,3	21,9
Lee et al (RTOG 0415) [96]	2016/ 434	Prospektiv randomisiert Phase III	69,6	L: 100	70/ 28 (2,5)	80; 245	CTCAE 3.0	27	10,7	29,7	22,4
Catton et al (PROFIT) [114]	2017/ 608	Prospektiv randomisiert	72	I: 100	60/ 20 (3)	77,1; 240	RTOG	30,9	16,7	22,2	8,9
Eigene Daten	2019/ 327	Retrospektiv	60,5	L: 22 I: 35 H: 41	76,2/3 3 (2,3)	83; 251,5	CTCAE 4.0	30,1	13,0	34,4	13,3

Die Häufigkeit der akuten GU-Tox ≥ 2 ist mit denjenigen der zitierten Arbeiten vergleichbar. Jedoch liegt unser Wert von 30,1 % deutlich über jenem von etwa Pollack et al. oder Aluwini et al., und das bei vergleichbaren (Pollack et al. mit einer EQD2 von 84,2 Gy in 26 Fraktionen) oder gar noch ambitionierteren Regimen (Aluwini et al. mit EQD2 = 90,44 Gy in 19 Fraktionen). Aluwini et al. applizierten die Bestrahlung über einen ähnlichen Zeitraum wie wir (6,5 Wochen), jedoch lediglich alle 3 Tage. Laut Aluwini et al. sind verlängerte Pausen zwischen den Bestrahlungen ein möglicher Grund für die niedrigeren GU-Akuttoxizitäten, da hierdurch eine bessere Regeneration des Normalgewebes ermöglicht wird. Sämtliche der oben genannten Studien zeigen, dass es bei hypofraktionierten Regimen zu keinen signifikant höheren akuten GU ≥ 2 -Toxizitäten gegenüber Standardfraktionierungen kam.

Für die Akutbetrachtung zeigt unsere Auswertung – im Vergleich zu den meisten anderen betrachteten Studien – eine niedrigere Inzidenz höhergradiger GI-Toxizitäten bei gleichzeitig höherer EQD2 bzw. BED. Der Hauptgrund für dieses Resultat könnte in der in Abschnitt 3.1 ausgeführten strikten Schonung der rektalen Schleimhaut durch unser Protokoll, sowie der Bildführung der Bestrahlung gesehen werden. Lediglich Lee et al. erreichten hier mit 10,7 % ein besseres Ergebnis; allerdings wurde mit EQD2 = 80 Gy auch eine geringere Dosis appliziert; Aluwini et al. erzielten bei höheren EQD2 bzw. BED-Werten eine vergleichbare GI ≥ 2 Akuttoxizität wie wir. Sowohl Dearnaley [95] als auch Aluwini [113] berichteten – trotz SIB-Applikation und Vermeidung der Überschneidung des OAR Rektum im Planungsprotokoll – über signifikant höhere Inzidenzen akuter GI-Toxizitäten \geq Grad 2 unter Hypofraktionierung gegenüber Standardfraktionierung ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0015$). Zu berücksichtigen ist, dass sowohl in der CHHiP- als auch in der HYPRO-Studie vergleichsweise hohe Einzeldosen von 3,0 Gy bzw. 3,4 Gy verwendet wurden. Auch in der Profit-Studie zeigten sich signifikant ($p = 0,003$) mehr akute GI ≥ 2 - Toxizitäten gegenüber Standardregimen. In den anderen Arbeiten werden keine signifikant schlechteren Ergebnisse verglichen mit Standardregimen beschrieben.

Auch Metaanalysen zeigen eine erhöhte GI ≥ 2 Toxizität unter Hypofraktionierung: Royce, Lee et al. [115] beschreiben in einer Metaanalyse der PROFIT, RTOG 0415 und CCHiP Studien, dass unter Hypofraktionierung signifikant häufiger akute GI ≥ 2 Toxizitäten zu verzeichnen sind ($p = 0,002$). Datta, Stutz et al. [116] berichten in einer

Metaanalyse über signifikant ($p = 0,001$) höhere akute GI-Toxizität unter Hypofraktionierung bei Patienten mit lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem PCa. Zudem zeigt sie, dass ein Einschluss der Bläschendrüsen in das CTV mit signifikant höheren akuten Rektumtoxizitäten ($p < 0,001$) vergesellschaftet ist.

Mit Blick auf die späte $GU \geq 2$ Toxizität erzielten wir mit 34,4 % wiederum ähnliche Ergebnisse wie Lee et al. Aluwini verzeichnete mit 41,3 % deutlich schlechtere Ergebnisse, während Pollack et al., Hoffmann et al. und Dearnaley et al. jeweils um über 18 % niedrigere Toxizitäten erreichten. Während die meisten Autoren keine signifikanten Unterschiede sahen, konnten Aluwini und Lee keine Noninferiorität der Hypofraktionierung gegenüber der Standardfraktionierung bezogen auf die späte GU-Toxizität feststellen. Pollack et al. berichten über einen starken statistischen Zusammenhang zwischen der späten GU-Toxizität und bereits vor Therapiebeginn bestehenden GU-Beschwerden, die anhand eines IPSS-Fragebogens erfasst wurden [111]. Aluwini et al. beobachteten einen solchen signifikanten Zusammenhang auch für die akute $GU \geq 2$ Toxizität [98]. Wir fanden einen signifikanten direkten Zusammenhang zwischen frühen und späten GU-Toxizitäten, jedoch konnte aufgrund der lückenhaften Dokumentation keine verwertbare Baseline-Toxizität erfasst werden. Stattdessen verwendeten wir den prätherapeutischen Karnofsky-Index als Surrogatparameter, welcher jedoch sowohl uni- als auch multivariat negativ mit der akuten $GU \geq 2$ Toxizität korreliert.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass einige der erfassten Spätnebenwirkungen auch normalen Alterungsprozessen geschuldet sein könnten. Beispielhaft sei hier die Stuhlinkontinenz Grad 1 genannt, welche insbesondere im späten Nachbeobachtungszeitraum auftrat. Gleiches gilt für die GU-Toxizität, da es bei gesunden Männern ab etwa 50 Jahren gehäuft zu sogenannten Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) kommt. Darunter sind meist milde Urogenitalbeschwerden wie Nykturie, Blasenentleerungsstörungen oder Harndrang zu verstehen, die sich mit zunehmendem Alter häufig aggravierend und meist Folge einer benignen Prostatahyperplasie sind [117].

Verglichen mit den meisten der aufgeführten Phase-III-Studien ist die Häufigkeit der höhergradigen späten GI-Toxizität in unserer Auswertung geringer. Dies ist insbesondere

vor dem Hintergrund erfreulich, dass die Rektumschleimhaut aufgrund der starken räumlichen Nähe zur Prostata in besonderem Maße anfällig für therapieassoziierte Nebenwirkungen und damit dosislimitierend ist. HYPRO [98] und RTOG 0415 [96] dokumentierten höhere chronische $GI \geq 2$ Nebenwirkungen, sodass eine Non-Inferiorität für die Hypofraktionierung für die späte $GI \geq 2$ Toxizität nicht bewiesen werden konnte. Die übrigen Studien berichten über Noninferiorität, Catton et al. [114] beobachteten gar geringere GI-Spättoxizitäten im Hypofraktionierungsarm gegenüber Normofraktionierung.

Zu berücksichtigen ist, dass in den Arbeiten von Lee et al. und Catton et al. sowohl 3D-CRT als auch IMRT Techniken erlaubt waren. Wie in Abschnitt 1.4.3. ausgeführt, geht die 3D-konformale Bestrahlung aber im Gegensatz zur IMRT mit einer höheren Rektumtoxizität einher. Hierin könnte ein Grund für das vergleichsweise niedrigere Niveau der GI-Spättoxizitätsdaten unserer Arbeit, als auch für das schlechtere Abschneiden der Hypofraktionierung insbesondere bei Lee et al. liegen.

Der bereits 2008 von Zelefsky et al. [118] beschriebene direkt proportionale Zusammenhang zwischen Gesamtstrahlendosis und später GU- und GI-Toxizität konnte durch unsere Daten reproduziert werden.

Aluwini et al. sowie auch ältere Studien wie Peeters et al. beobachteten signifikante Zusammenhänge zwischen Radiotoxizität und der Verabreichung einer antiandrogenen Therapie. Während die akute GI-Toxizität durch eine neoadjuvante AHT abgemildert werden könne (Aluwini et al. [113]: $p = 0,0085$), ergäben sich durch adjuvante antiandrogene Therapien höhere akute und späte GU- (Aluwini et al. [98]: $p = 0,012$, Peeters et al. [119]: $p = 0,003$), sowie akute GI-Toxizitäten (Peeters et al.: $p < 0,001$ [119]). Diese Beobachtungen konnten wir weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse reproduzieren, allerdings differenzierten wir aus den oben genannten Gründen auch nicht zwischen adjuvanter und neoadjuvanter AHT.

Die Vergleichbarkeit der Studien wird durch den Umstand erschwert, dass die mediane Follow-Up Zeit höchst unterschiedlich ist (60,4 - 72 Monate), wobei 5 der aufgeführten Studien längere mediane FU-Zeiträume ausweisen als unsere Arbeit. Ein längeres Follow-Up führt – wie unsere Daten in Abschnitt 4.3. zeigen – zu höheren kumulativen $GU \geq 2$ Spättoxizitäten, während die $GI \geq 2$ Spättoxizitäten mit einem längeren FU nur

geringfügig anwachsen. Während unsere späten $GU \geq 2$ Daten bezogen auf einen längeren Zeitraum also tatsächlich höher ausfallen könnten, ist bei den $GI \geq 2$ Spättoxizitäten lediglich mit geringen Abweichungen zu rechnen.

Ferner ist zu beachten, dass unsere Auswertung – im Gegensatz zu einigen der aufgeführten Studien – bestimmte Nebenwirkungen nicht erfasst. Hierunter fallen beispielsweise Impotenz [95], Teleangiektasien im Urogenitaltrakt oder auch Urethrastrikturen [111]. Auch hierdurch könnten tatsächlich höhere GU-Nebenwirkungen in unserer Analyse statistisch abgemildert worden sein. Jedoch sind beispielsweise Teleangiektasien von fraglicher klinischer Relevanz und allenfalls kosmetisch problematisch. Außerdem führen Strikturen der Urethra häufig zu Harnwegsobstruktionen und machen dann typischerweise eine urologische Intervention erforderlich, welche wiederum als Grad 3 Toxizitäten in unserer Auswertung erhoben wurden.

Eine weitere Einschränkung der Vergleichbarkeit könnte sich aus unterschiedlichen Codierungssystemen ergeben. Die meisten Autoren wie z.B. Dearnaley et al. codierten nach der Systematik der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [120] und lediglich Lee et al. nach CTCAE 3.0. In unserer Arbeit wurden nach CTCAE 4.0 codiert. Bezogen auf CTCAE könnte dies zu niedrigeren $GU \geq 2$ Werten in unserer Analyse geführt haben, da nach dem vorstehend dargestellten Umcodierungssystem (siehe Tabelle 3) die Hämaturie Grad 2 nach CTCAE 3.0 aus der Teilmenge der in Rede stehenden $GU \geq 2$ Toxizitäten nach CTCAE 4.0 herausfällt und nunmehr als Grad 1 verschlüsselt wird. Grundsätzlich codiert CTCAE 4.0 die Beeinträchtigung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) mit Grad 2, während CTCAE 3.0 die ATL nicht bei allen untersuchten Toxizitätsformen als Codierungskriterium erfasst, und sie im Falle von Urininkontinenz und Proctitis gar mit Grad 3 verschlüsselt. Diese Unterschiede im Codierungsregime entsprechen jedoch nicht tatsächlich anderen Nebenwirkungsschweregraden auf Patientenseite. Unsicherheit besteht also aufgrund der nicht vollständigen Vergleichbarkeit zwischen CTCAE 3.0 und 4.0, sowie der nachträglich schwierigen Rekonstruktion der ATL-Einschränkungen bei Patienten welche eingangs nach CTCAE 3.0 nachgesorgt wurden, nun aber verstorben oder nicht mehr erreichbar waren, oder schlicht keine hinreichende Erinnerung an frühere Beschwerden hatten.

RTOG nimmt zwar ebenso wie CTCAE eine Unterteilung der Nebenwirkungen in 5 Schweregrade von leicht bis letal vor. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass RTOG weniger GU Grad 1-2 Ereignisse erfasst als CTCAE [121]. Die von uns erfassten GU \geq 2 Toxizitäten wären daher möglicherweise milder ausgefallen, hätten auch wir nach RTOG codiert.

In der Gesamtschau wird die Vergleichbarkeit der einzelnen Toxizitätsdaten mithin durch unterschiedliche Bestrahlungsregime und Kodierungssysteme erschwert, weshalb eine einheitliche, patientenbezogene und die Symptomlast berücksichtigende wissenschaftliche Standardisierung nottut. Dennoch kommen die meisten der oben genannten Studien zu dem Schluss, dass moderat hypofraktionierte IMRT-Regime zur primären Bestrahlung der Prostata gut tolerable Nebenwirkungen haben, was ausweislich unserer Daten erhärtet werden kann.

5.3. Einordnung der onkologischen Ergebnisse

Mit Blick auf die biochemische Rezidivfreiheit zeigte sich gegenüber der von 2005-2010 behandelten Gruppe eine Verbesserung von 82 % auf 85,4 % in der Gesamtgruppe. Insbesondere für die Low- und Intermediate-Risk Gruppe konnte eine Steigerung der 5-year freedom from biochemical failure (FFBF)-Rate auf jetzt 93,3 % (88 % für 2005-2010) bzw. 87,4 % (80 % für 2005-2010) beobachtet werden. Patienten der Hochrisikogruppe zeigten gegenüber dem alten Kollektiv ebenfalls eine leicht höhere FFBF-Rate von 79,4 % (78 % für 2005-2010). Arcangeli et al. berichteten 2010 in einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie mit 3D-konformaler Bestrahlung und einem Hypofraktionierungsschema von 62 Gy in 20 Fraktionen über signifikant bessere FFBF-Raten von 87 % in Hypofraktionierung gegenüber 79 % im Standardarm (80 Gy/40 Fx) im 3-Jahres Follow-up ($p = 0,035$) [122]. Studien mit vergleichbaren Regimen wie unserem, beobachteten ähnliche FFBF-Werte wie wir. So bestrahlten Kupelian et al. [123] beispielsweise mit 70 Gy zu 2,5 Gy/Fx (EQD2 = 81,67) in IMRT-Technik und beobachten für Low-, Intermediate- und High-Risk Patienten im 5-Jahres FU 94 %, 83 %, und 72 % FFBF, wobei wir bessere Raten für die High- und Intermediate-Risk Gruppe beobachteten. Auch Metaanalysen wie Hickey et al. [110] berichten über niedrigere FFBF-Raten unter Hypofraktionierung, wenngleich die Unterschiede marginal sind.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung des biochemischen Outcomes ist bekannt: Beckendorf et al. [124] verglichen im Rahmen der GTUG 06- Studie einen 70 Gy mit einem 80 Gy Arm und berichteten nach 5 Jahren über FFBF-Raten von 68 % und 76,5 % ($p = 0,09$). Dearnaley et al. [125] erreichten eine 10-Jahres FFBF Rate von 55 % bei Applikation von 74 Gy in 37 Fx, wohingegen mit 64 Gy in 32 Fx nur 43 % erreicht werden konnten ($p = 0,0003$). Zu berücksichtigen ist, dass die Dosisescalation für sich betrachtet nur um den Preis einer höheren Toxizität möglich ist. So verzeichneten beispielsweise Beckendorf et al. [124] 5,5 % höhere $GI \geq 2$ ($p = 0,22$) und 7,5 % höhere $GU \geq 2$ Raten ($p = 0,046$) unter Dosisescalation.

In unserer Arbeit wurde die Dosisescalation im Zielvolumen – wie in Abschnitt 3.1. dargelegt – durch einen SIB im Boostvolumen erreicht. Einen ähnlichen Ansatz verfolgten Schiller, Geier et al. [126]: PTV 1 entsprach der Prostata und der Basis der Samenbläschen mit einem Sicherheitssaum von 8 mm (alle Richtungen) bis 10 mm (cranio-kaudal), das PTV Boost umfasste nur die Prostata mit 3 mm (planar) bis 5 mm (kranio-caudal) Sicherheitssaum. Auf PTV1 wurden 70 Gy mit 2 Gy pro Fraktion, auf das PTV Boost 76 Gy zu je 2,17 Gy abgegeben. An der ventralen Rektumwand durften – anders als in unserem Protokoll – 76 Gy im SIB anliegen, um Unterdosierung zu vermeiden. Alle Patienten erhielten eine 6-monatige neoadjuvante Hormonentzugstherapie welche 3-4 Monate vor der eigentlichen Radiatio begonnen wurde. Hierbei konnten BRFS-Raten von 95 % erreicht werden, was seitens der Autoren insbesondere in Abgrenzung zu vormaligen Arbeiten unserer Klinik [102] auf die Abdeckung der Rektumvorderwand zurückgeführt wird. Anzumerken ist die geringe Populationsgröße von lediglich 40 Patienten, welche alle eine intermediäre Risikokonstellation hatten. Dies mindert die statistische Belastbarkeit der Ergebnisse, wie die Autoren selbst anmerken. Ferner wurden mit diesem Protokoll deutlich höhere Punktprävalenzen akuter und später Rektumtoxizität \geq Grad 2 von 25 % nach Behandlungsabschluss, bzw. 13 % nach 60 Monaten FU verzeichnet. Auch die $GU \geq 2$ Toxizitäten waren im Vergleich zu unseren Ergebnissen deutlich erhöht: 78 % der Patienten hatten im Akutzeitraum $GU \geq 2$ Nebenwirkungen, wir verzeichneten hingegen nur 30 %.

Di Muzio, Fodor et al. [127] bestrahlten in 28 Fraktionen sämtliche Intermediate und High-Risk Patienten mit 51,8 Gy (1,85 Gy Einzeldosis) auf die internen, externen und

communen iliacalen, präsakralen und obturatorischen Lymphknoten (zuzüglich 7-10 mm Sicherheitssaum in alle Richtungen), sowie einem SIB von 74,2 Gy (2,65 Gy Einzeldosis) auf das CTV Prostata (erweitert zum PTV Prostata mit 8 mm in alle Richtungen, cranio-caudal 10 mm) in 28 Fraktionen. Die Samenbläschen wurden in Gänze, jedoch in Abhängigkeit vom Risikotyp mit 61,4-74,2 Gy nach proximal ansteigend mitbestrahlt. Für das Rektum wurde eine Dosis bis 65,5 Gy durch Überlappen mit dem PTV Prostata toleriert. Low-Risk Patienten erhielten keine Bestrahlung des LAG. Hierdurch konnte eine Gesamt-BRFS-Rate von 93,7 % bezogen auf 5 Jahre erreicht werden (vgl. 85,4 % in unserer Arbeit). Die späten GU ≥ 2 Toxizitäten waren mit 26,1 % leicht niedriger, die späten GI ≥ 2 Toxizitäten mit 23,3 % jedoch gegenüber unseren Resultaten von 13,3 % deutlich erhöht. Di Muzio, Fodor et al. führen die gute biochemische Kontrolle auf die hohe EQD2 von 88 Gy im PTV Boost (vgl. EQD2 von 83 Gy in unserer Arbeit), sowie die standardmäßige Mitbestrahlung des LAG bei Intermediär- und Hochrisikopatienten zurück. Sowohl Schiller, Geier et al. als auch Di Muzio, Fodor et al. führten vor jeder Sitzung eine Megavolt-CT Bildgebung durch, um Lagerungsungenauigkeiten und damit unzureichende PTV-Abdeckung zu vermeiden.

Schild et al. [128] applizierten einen SIB auf durch Indium-111 Capromab Pendetid nuklearmedizinisch visualisiertes Prostatakarcinomgewebe und verglichen das Outcome mit einem Kontrollregime ohne SIB. Sie berichten bei 75,6 Gy/42 Fx über 5 Jahres FFBF von 86 % über alle Risikogruppen hinweg, wobei dieser Wert unter Hinzunahme des SIB signifikant von 82 Gy auf 94 % gesteigert werden konnte ($p = 0,02$), ohne jedoch die Toxizität signifikant zu erhöhen. Ein solcher simultan integrierter Boost auf nuklearmedizinisch visualisiertes Tumorgewebe scheint die biochemische Kontrolle also signifikant zu verbessern ohne die Toxizität zu erhöhen. Unserer Auswertung zufolge konnte gruppenübergreifend für 85,4 % der Patienten nach 5 Jahren eine PSA-Rezidivfreiheit festgestellt werden, allerdings hatten 40 % unserer Patienten einen initialen PSA-Wert >10 ng/mg, bei Schild et al. traf dies nur auf 10 % der Patienten zu. Verschiedene Untersuchungen wie etwa die Arbeit von Sundahl et al. [129] oder auch das FLAME-Trial [130] – in welchem 95 Gy auf das mittels mpMRT definierte makroskopische Tumolvolumen appliziert wurden – legen jedoch nahe dass ein SIB zu guten biochemischen Resultaten ohne erhöhte GU- oder GI-Toxizitäten verglichen mit Regimen ohne Boost führt. Voraussetzung dafür ist eine entsprechende Visualisierung

des makroskopischen Tumors innerhalb der Prostata. Dies basiert auf dem Erkenntnis, dass Lokalrezidive und damit auch biochemische Rezidive häufig dort entstehen, wo sich die intraprostatisch dominante Primärtumormasse befand [131].

Insbesondere aufgrund der knappen Sicherheitsräume um die Zielvolumina, besteht eine zwingende Notwendigkeit das PTV exakt zu erfassen und Lagerungsungenauigkeiten auszugleichen. Eine Möglichkeit dies zu erreichen, stellt die IGRT dar. Dabei wird am Linearbeschleuniger vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung eine Kilo- oder Megavolt gestützte Schnittbildgebung zur Reproduktion von Organfüllung und Lage des Patienten durchgeführt. Hierdurch kann das Risiko für Schäden an Normalgeweben – und damit die Toxizität – verringert werden, wie beispielsweise Singh et al. [132] oder auch Zelefsky et al. [133] zeigen. Die früher gängige Implantation von Goldmarkern als Surrogatparameter für die 2D-Megavolt-Portal Bildgebung wurde weitgehend verlassen.

Neben der IGRT gewinnt die begleitende medikamentöse Therapie für das biochemische Outcome zunehmend an Bedeutung. In den letzten Jahren wurden zahlreiche randomisierte Arbeiten publiziert, die den Einfluss der AHT auf das bRFS gezeigt haben: Jones, Hunt et al. [134] berichten für eine neoadjuvante (4 Monate), kombinierte Hormonentzugstherapie (Flutamid und entweder Goserelin oder Leuprorelin) zusätzlich zu einer perkutanen Bestrahlung von Prostata und LAG (66,6 Gy; 1,8 Gy Einzeldosis) über signifikant bessere 10-Jahres FFBF-Raten für Niedrig- (78 %; $p < 0,001$), Intermediär- (72 %; $p < 0,001$) und Hochrisikotumoren (69 %; $p = 0,002$) gegenüber Bestrahlung ohne Hormonentzug. Bolla, Maingon et al. applizierten in der multizentrischen EORTC 22991-Studie [135] zusätzlich zu einer 70-78 Gy (2 Gy Einzeldosis) Radiatio eine therapiebegleitende und adjuvante AHT aus einem LHRH-Analagon und Bicalutamid. 5 Jahre nach Radiatio waren 82,6 % der Patienten mit kombinierter Therapie aus Radiatio und AHT biochemisch rezidivfrei, und damit signifikant mehr ($p < 0,001$) als jene Patienten, die keine Antihormontherapie erhielten (69,8 %). Wir erzielten mit 85,4 % rezidivfreier Patienten nach 5 Jahren bessere Werte, jedoch schlossen wir im Gegensatz zu EORTC 22991 zusätzlich auch Niedrigrisikotumoren ein. Auch in Meta-Analysen finden sich Belege für einen positiven Einfluss des Hormonentzuges auf die biochemische Rezidivfreiheit. So konnten Mirabell, Roberts et al. eine 5 %ige Verbesserung des biochemischen Outcomes für alle Risikogruppen unter Androgensuppression nachweisen [136]. Der Zusammenhang

zwischen BRFS und AHT war in unserer Analyse allerdings lediglich für Hochrisikopatienten signifikant. Der Nutzen einer AHT sollte daher – auch vor dem Hintergrund der oben ausgeführten möglichen Nebenwirkungen – in Abhängigkeit vom Risikoprofil stets kritisch hinterfragt werden.

Zu berücksichtigen ist die Uneinheitlichkeit der AHT in unserem Protokoll aufgrund der Verordnung durch den jeweils behandelnden Urologen. Malone, Roy et al. [137] relativierten aber zumindest die Bedeutung der zeitlichen Komponente der AHT partiell: Mit einer kombinierten Bicalutamid/Goserelin-Therapie beobachteten sie für zwei unterschiedliche Startzeitpunkte – 4 Monate vor Beginn der Radiatio vs. Beginn zeitgleich mit der Radiatio; Dauer der AHT jeweils 6 Monate – keine signifikanten Unterschiede für das BRFS. Die Bestrahlung erfolgte hier in konventioneller Fraktionierung (76 Gy, 2 Gy ED) in 3D-CRT-Technik mit IGRT.

Das metastasenfreie Überleben 5 Jahre nach Therapie betrug in unserer Analyse 92,2 %. Prospektive Arbeiten zur hypofraktionierten IMRT mit ähnlichem Therapiekonzept, wie beispielsweise jene von Schild et al., weisen mit 95 % bzw. 91 % vergleichbare Ergebnisse aus [128]. Belastbare Belege für eine Überlegenheit der IMRT mit milder Hypofraktionierung verglichen mit konventioneller IMRT bezogen auf die Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit fehlen bislang. Dearnaley, Syndikus et al. sowie Pollack, Walker et al. fanden beispielsweise keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und Fraktionierung [95, 111]. Allerdings beschreiben Phase III-Studien wie jene von Arcangeli et al. [138] für Hochrisiko-Tumoren eine Isoeffektivität der Hypofraktionierung gegenüber konventioneller Fraktionierung bezüglich FFBF und chronischer Nebenwirkungen. Zelefsky, Reuter et al. konnten zeigen, dass die durch Dosisescalation verbesserte lokale Tumorkontrolle mit einer signifikant niedrigeren Fernmetastasierungsrate und tumorspezifischen Mortalität assoziiert ist ($p = 0,003$) [139], während Romesser, Pei et al. signifikant niedrigere Fernmetastasierungsraten bei posttherapeutischem PSA-Abfall ($p = 0,04$) fanden [140].

Aus den erörterten Aspekten zum biochemische Outcome und zur Fernmetastasierung lassen sich folgende Kernaussagen ableiten: Einerseits führt die Dosisescalation mittels SIB im Zielvolumen, die konsequente Applikation einer antiandrogenen Therapie, sowie die Bestrahlung des Lymphabflussgebietes bei Intermediär- und besonders bei

Hochrisikopatienten zu verbesserter biochemischer Kontrolle. Andererseits können die ansonsten mit der Dosisescalation einhergehenden Toxizitätssteigerungen durch verschiedene Maßnahmen vermieden werden. Dazu zählt die regelmäßige Kontrolle von Patientenlage und Organfüllung mittels IGRT, insbesondere aber auch die strenge Schonung des Rektums als Risikoorgan im Bestrahlungsplan. Die Rate an Fernmetastasen steht in keinem bewiesenen Zusammenhang mit der Fraktionierung, korreliert aber mit der lokalen und biochemischen Tumorkontrolle. Damit tragen AHT, Dosisescalation mittels SIB und Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebietes zu einer niedrigeren Fernmetastasierungsrate bei.

Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate lag in unserer retrospektiven Betrachtung bei 83,8 %, das tumorspezifische Überleben bei 94,8 %. Nach 5 Jahren erlagen 14 von 47 der nach 5 Jahren verstorbenen Patienten ihrem Prostatakarzinom (29,8 %). Nach 10 Jahren betrug das Gesamtüberleben 66,3 %, und das tumorspezifische Überleben 92,4 %. 23,7 % (18 aus 76 Todesfällen) waren PCa-bedingt. Incrocci et al. [97] berichten im Rahmen der randomisierten HYPRO-Studie von weitgehend vergleichbaren Resultaten: die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 86,2 % mit 26 % tumorspezifischen Todesfällen im Hypofraktionierungsarm, wobei es keine signifikanten Differenzen ($p = 0,92$) zur Standardfraktionierung (5-Jahres Überleben: 85,9 % und tumorspezifische Mortalität 25 %) gab. Zu berücksichtigen ist, dass diese Patienten bei Diagnosestellung im Median 70 Jahre alt waren, unsere Patienten hingegen im Median ein Alter von rund 73 Jahren und eine größere PSA-Range (0,1 - 434,8 vs. 9,2 - 23,8) hatten. Ausgehend von der 5-beziehungsweise 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit der deutschen Normalbevölkerung diesen Alters und des medianen Geburtsjahres 1938 von 83,6 % respektive 61,9 %, hatten unsere Patienten eine altersadaptiert normale Überlebenswahrscheinlichkeit [141].

5.4. Ausblick

Die erzielten onkologischen Kontrollraten – insbesondere bezüglich Gesamtüberleben, biochemischer Kontrolle und Fernmetastasierung – sowie die Toxizitäten bei moderat hypofraktionierter EBRT des Prostatakarzinoms sind in der Gesamtbetrachtung also vergleichbar mit jenen bei konventioneller Fraktionierung. Insbesondere die niedrigen

Toxizitätsraten unter Hypofraktionierung stützen die Hypothese eines niedrigen α/β -Quotienten von in etwa 1,5 Gy. Hierauf basierend wurden noch stärkere Hypofraktionierungsschemata getestet: Kishan, Dang et al. führten eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse prospektiver Studien zur extremen Hypofraktionierung mit 2142 Patienten niedrigen und intermediären Risikos durch. Diese wurden mit 33,5-40 Gy in 4-5 Fraktionen bestrahlt. Hierbei konnte eine 7-Jahres BRFS von 95,5 % bzw. 89,8 % für Niedrig- bzw. Intermediärrisiko-Patienten erzielt werden. Die kumulierte 5-Jahres GU ≥ 2 Toxizität betrug 13 %, jene für GI ≥ 2 4,9 % [142]. Widmark et al. legten 2019 mit der HYPO-RT-PC-Studie [143] die erste randomisierte Studie zur extrem hypofraktionierten Bestrahlung des Prostatakarzinoms mit überwiegend intermediärem Risiko vor. Gegen eine Normofraktionierung (78 Gy, 39 Fx, 2 Gy ED) wurde eine Hypofraktionierung mit 42,7 Gy in 7 Fraktionen (Bestrahlung an 3 Tagen/Woche mit 6,1 Gy ED) verglichen. Eine AHT wurde nicht durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum biochemischen oder klinischen Rezidiv. Eingeschlossen wurden Patienten bis maximal 75 Jahre, mit lokalisiertem Intermediär- (89 % der Patienten) bis Hochrisikoprostatakarzinom (11 % der Patienten). Hierbei konnte die Noninferiorität der Ultrahypofraktionierung bezüglich des onkologischen Outcomes sowie der Spättoxizität gezeigt werden. Im extrem hypofraktionierten Arm traten jedoch stärkere Akuttoxizitäten auf. So hatten am Ende der Bestrahlung > 25 % der Patienten in Ultrahypofraktionierung eine GU ≥ 2 Toxizität, während wir diese mit moderater Hypofraktionierung nur bei 14,5 % sahen (vgl. Abb. 4). Obschon die Rate an GI ≥ 2 Nebenwirkungen am Ende der extrem hypofraktionierten Bestrahlung in etwa vergleichbar mit unseren Daten ist (< 10 %), zeigen sich doch deutlich höhere \geq Grad 1 GI-Toxizitäten. In der HYPO-RT-PC-Studie hatten ca. 55 % der Patienten im Studienarm zumindest leichte GI-Nebenwirkungen, in unserer Betrachtung nur 25,7 % (vgl. Abb. 3). Im direkten Vergleich zum Kontrollarm der HYPO-RT-PC-Studie fallen die Toxizitätsunterschiede nach Ultrahypofraktionierung jedoch weit weniger stark aus. So sind die GU und GI-Toxizitäten am Ende der Radiatio nur in der patientenbezogenen Auswertung (PCSS-Fragebogen) signifikant höher ($p = 0,0066$ bzw. $0,0001$), nicht jedoch nach der RTOG-Morbidity Scale. Ausweislich dieser vielversprechenden Ergebnisse stünde mit der Ultrahypofraktionierung eine kostensparende und noch weniger zeitaufwändige Therapiealternative zur Verfügung. Zu berücksichtigen ist der relativ kleine Anteil an Hochrisikopatienten in der HYPO-RT-PC

Studie (11 % vs. 41 % in unserer Auswertung). Da bei diesen zumeist eine Bestrahlung des pelvinen LAG erfolgen sollte um adäquate onkologische Resultate zu erzielen, könnte ein größerer Anteil an High-Risk Patienten auch deutlich höhere Toxizitätsraten im Vergleich zur Normo- oder moderaten Hypofraktionierung zutage fördern.

Verbesserungsmöglichkeiten hinsichtlich der Nebenwirkungen (NW) der primär kurativen Radiatio des PCa ergeben sich möglicherweise durch permanente Gelinjektionen in den denovillierschen Raum – zum Beispiel mit „SpaceOAR™ Hydrogel“ (Firma Augmenix Inc., Bedford Massachusetts, USA). Durch ultraschallgestützte Applikation eines resorbierbaren Polyethylenglykol-Gels in den denovillierschen Raum via perinealer Punktion, kann der Abstand zwischen Rektum und Prostata um ca. 1 cm vergrößert werden. Das Volumen des Flüssigkeitspolsters bleibt über mind. 3 Monate konstant – somit lange genug um im Therapiezeitraum ein konstant großes Polster zwischen Rektumvorderwand und Prostatabasis zu gewährleisten. Karsh, Gross et al. beobachteten signifikant weniger späte GI \geq 1-Toxizitäten bei Prostatakarzinompatienten, die eine 79,2 Gy/ 44 Fx IMRT mit Spacer durchliefen, gegenüber jenen ohne Spacer (p < 0,03). Die Unterschiede für späte GU \geq 1 Toxizität waren – bis auf weniger Urininkontinenz \geq Grad 1 im Interventionsarm (p = 0,046) – nicht signifikant. [144] Es existieren noch weitere Verfahrensvarianten zur Abstandssteigerung zwischen Rektum und Prostata. Allen Methoden ist gemein, dass sie mit einem gewissen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden sind, und nicht zuletzt einen mehr oder minder invasiven Eingriff in Allgemeinanästhesie mit den entsprechenden Risiken erforderlich machen. Dies läuft dem durch Hypofraktionierung gewonnenen zeitlichen Komfort für den Patienten, sowie den heutigen Anforderungen an radioonkologische Durchsatzzahlen zuwider.

Weiterhin ist fraglich, inwieweit die Aussparung der Rektumvorderwand im PTV Boost die biochemischen Kontrollraten kompromittiert. Zwar zeigt unsere Auswertung eine gute langfristige PSA-Kontrolle. Dosimetrische Analysen weisen allerdings darauf hin, dass durch Überschneidung der Außenkontur der Rektumvorderwand im PTV Boost eine zu geringe Dosisabdeckung in der onkologisch kritischen dorsalen Außenzone der Prostata vermieden, und ergo noch bessere BRFS-Raten erzielt werden könnten. Zu berücksichtigen ist, dass dies wahrscheinlich nur auf Kosten der Rektumtoxizität möglich ist. [145]

Wie bereits in Abschnitt 5.3. ausgeführt, gibt es Hinweise dahingehend dass eine fokussierte Applikation des SIB auf die intraprostatisch dominante Läsion (IDL) mithilfe von MRT oder PET-CT Bildgebung zu einem verbesserten biochemischen Outcome bei geringerer Toxizität führen, und die Möglichkeit weiterer Dosisescalation eröffnen könnte. Jedoch wächst das Prostatakarzinom ab Gleason Grad 3 diffus infiltrativ [39], womit der Befund in der Bildgebung den pathologischen Befund unterschätzen und die onkologische Effektivität der IDL-fokussierten Radiatio kompromittieren könnte. MRT-basierte Untersuchungen zur erzielten Strahlendosis in der IDL durch unser Bestrahlungsprotokoll sind Gegenstand aktueller Forschung an der Universitätsstrahlenklinik Würzburg. Die Ergebnisse bleiben abzuwarten.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, onkologische und toxizitätsbezogene Langzeitdaten der moderat hypofraktionierten, Cone-beam-CT geführten IMRT mit simultan integriertem Boost als primäre Therapieform beim lokalisierten Prostatakarzinom zu generieren und mithin zur Diskussion um den Stellenwert dieser Therapieform beizutragen.

Dazu wurden die Daten von 346 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, welche im Zeitraum von 2005-2015 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg in vorstehend genannter Form bestrahlt wurden, erhoben und ausgewertet. 12,7 % (n = 44) Patienten erhielten 73,9 Gy in 32 Fraktionen, alle übrigen 76,2 Gy in 33 Fraktionen. Eine Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebietes erfolgte bei 26,3 % (n = 91). Klinische und patientenbezogene Daten wurden über das klinikeigene Strahlentherapie-Informationssystem und die SAP®-Datenbank des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Die Toxizitätsdaten der Behandlung wurden mittels CTCAE 4.0 codiert, die entsprechenden Daten wurden durch die Universitätsstrahlenklinik Würzburg im Rahmen der regulären Nachsorge erhoben.

Die klinischen und onkologischen Ergebnisse aus der Analyse der ersten 150 Patienten ließen sich in der langen Frist und bezogen auf ein größeres Patientenkollektiv reproduzieren. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,75 Monaten entspricht das 5-Jahres Gesamtüberleben mit 83,8 % in etwa jenem der gleichaltrigen Normalbevölkerung. Das 5-Jahres tumorspezifische Überleben kann mit 94,8 % beziffert werden, 92,2 % sind nach diesem Zeitraum frei von Fernmetastasen. Die biochemische Kontrolle des Gesamtkollektivs lag nach 5 Jahren bei 85,4 %. Mit 79,4 % für Hochrisikopatienten war sie teilweise besser als jene vergleichbarer Studien; wenn diese eine Hormontherapie erhalten haben konnte gar ein Wert von 90,9 % erreicht werden. Für Patienten mit intermediärem beziehungsweise niedrigem Risiko betrug die biochemische Kontrolle nach 5 Jahren 87,4 % bzw. 93,3 %.

Das Toxizitätsmaximum für den Gastrointestinaltrakt wurde 6 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht. Rund ein Drittel der Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt eine GI-Toxizität \geq Grad 1. Zwischen 6 und 60 Monaten nach Bestrahlungsende waren die GI > 1 Punktprävalenzen stets < 12 %. Im Falle des Urogenitaltraktes wurde ebenfalls nach 6 Wochen das Toxizitätsmaximum erreicht, ca. 80 % litten zu diesem Zeitpunkt an

einer GU-Toxizität \geq Grad 1. Im Zeitraum zwischen 6 und 60 Monaten post-Radiotherapie betrug die GU \geq 1 Punktprävalenz stets < 32 %.

Akute GU-Nebenwirkungen \geq Grad 2 konnten bei 30,1 %, späte bei 34,4 % der Patienten verzeichnet werden. Unter den akuten und späten GU \geq 2 Nebenwirkungen war die Zystitis am häufigsten. Akute GI \geq 2 Toxizitäten traten bei 13 % aller Patienten auf. Insbesondere späte gastrointestinale Ereignisse \geq Grad 2 sind mit 13,3 % selten, häufigstes GI \geq 2 Ereignis war im Akut- und Spätzeitraum die Proctitis. Bei 30 Patienten konnten Grad 3 GU-Nebenwirkungen beobachtet werden, 7 litten an Grad 3 GI-Toxizitäten. Es wurden keine Toxizitäten \geq Grad 4 festgestellt.

Akute GU ≥ 2 NW traten bei Patienten mit einem Karnofsky-Index > 80 signifikant häufiger auf, als bei Patienten mit niedrigerem KI. Späte GU ≥ 2 Nebenwirkungen traten vor allem bei Patienten mit akuten GU ≥ 2 Nebenwirkungen auf. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen akuten und späten GI ≥ 2 Toxizitäten. Akute GU ≥ 2 Nebenwirkungen korrelierten signifikant häufig mit dem Auftreten von akuten GI ≥ 2 Nebenwirkungen und vice versa.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die moderat hypofraktionierte bildgeführte IMRT mit 2 Gy Äquivalenzdosen von 80,4 bzw. 83 Gy eine zeit- und kostensparende Alternative zu konventionellen Fraktionierungsregimen bei guten onkologischen Ergebnissen und vertretbarer Toxizität darstellt. Verglichen mit ähnlichen Therapieprotokollen fällt insbesondere die niedrige Rate an später GI-Toxizität auf. Letztere konnten durch strikte Rektumschonung erreicht werden. Die Applikation einer antiandrogenen Therapie führt bei Hochrisiko-Patienten zu signifikant besserer biochemischer Kontrolle. Darüber hinaus könnte auch die Bildführung mittels Cone-Beam CT sowie die Applikation eines Simultan integrierten Boosts die BRFS positiv beeinflusst haben. Das in Würzburg entwickelte Zielvolumenkonzept mit simultan integriertem Boost scheint sich günstig bezüglich der Rektumtoxizität auszuwirken.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Holstein, A.-F.: Männliche Geschlechtsorgane. In: Drenckhahn, Detlev (Hrsg.): Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1, 17. A., München 2008, Elsevier, S. 824-827
- [2] Kummer, Wolfgang; Welsch, Ulrich: Männliche Geschlechtsorgane. In: Welsch, Ulrich; Kummer, Wolfgang (Hrsg.): Histologie. Das Lehrbuch. 5. A., München 2018, Elsevier, S. 511-513
- [3] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Globocan 2020. Prostate. Online verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>, zuletzt geprüft am 02.01.2021
- [4] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Globocan 2020. Germany. Online verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf>, zuletzt geprüft am 02.01.2021
- [5] Rawla, Prashanth: Epidemiology of Prostate Cancer. In: World Journal of Oncology, April 2019; 10(2): S. 63–89. doi: 10.14740/wjon1191, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [6] Ferlay J; Laversanne M; Ervik M; Lam F; Colombet M; Mery L; Piñeros M; Znaor A; Soerjomataram I; Bray F: Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2020. Online verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, zuletzt geprüft am 02.01.2021
- [7] Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. A., Berlin 2019, S. 98, Online verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 02.01.2021
- [8] Wilson, Kathryn M.; Giovannucci, Edward L.; Mucci, Lorelei A.: Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. In: Asian Journal of Andrology, Mai 2012; 14(3): S. 365–374. doi: 10.1038/aja.2011.142, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [9] Taitt, Harold E.: Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. In: American Journal of Men's Health, November 2018; 12(6): S. 1807–1823. doi: 10.1177/1557988318798279, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [10] Zeegers, Maurice P.A.; Jellema, Annemarie; Ostrer, Harry: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. In: Cancer, April 2003; 97(8): S. 1894-903. doi: 10.1002/cncr.11262, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [11] Giri, Veda N.; Beebe-Dimmer Jennifer L.: Familial prostate cancer. In: Seminars in Oncology, Oktober 2016; 43(5): S. 560-565. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.001., zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [12] Graefen, Markus: Prostatakarzinom. In: Hautmann, Richard; Gschwend, Jürgen E. (Hrsg.): Urologie. 5. A., Heidelberg 2014, Springer, S. 218f.

- [13] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 21. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [14] Hakenberg, Oliver W.: Prostatakarzinom. In: Schmelz, Hans U.; Sparwasser, Christoph; Weidner, Wolfgang (Hrsg.): Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie. 3. A., Heidelberg 2014, Springer, S. 226
- [15] Wirth, Manfred; Fröhner, Michael; Platzek, Ivan; Laniado, Michael; Kotzerke, Jörg: Prostatakarzinom: Diagnostik. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): Die Urologie, Band 2, 1. A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1305
- [16] Pokorny, Christopher S.: Digital rectal examination: indications and technique. In: Medical Journal of Australia, August 2017; 207(4): S.147-148. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.5694/mja17.00373>, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [17] Mistry, Kishor; Cable, Greg: Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. In: Journal of the American Board of Family Practice, März 2003; 16(2): S. 95-101. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.3122/jabfm.16.2.95>, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [18] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 22. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [19] Manski, Dirk: Urologielehrbuch.de. Ausgabe 2019. Online verfügbar unter: <https://www.urologielehrbuch.de/tumormarker-psa.html>, zuletzt geprüft am: 04.07.2019
- [20] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 23. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [21] Loeb, Stacy; Metter, E. Jeffrey; Kan, Donghui; Roehl, Kimberly A.; Catalona, William J.: Prostate-Specific Antigen Velocity Risk Count Improves the Specificity of Screening for Clinically Significant Prostate Cancer. In: BJU International, Februar 2012; 109(4): S. 508–514. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10900.x, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [22] Vickers, Andrew J.; Savage, Caroline; O'Brien, M.Frank; Lilja, Hans: Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. In: Journal of Clinical Oncology, Januar 2009; 27(3): S. 398–403. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1685, zuletzt geprüft am 04.07.2019

- [23] Hodge, Kathryn K.; Mc Neal, John E.; Terris, Martha K.; Stamey, Thomas A.: Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. In: *Journal of Urology*, Juli 1989; 142(1): S. 71-74. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38664-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38664-0), zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [24] Scattoni, Vincenzo; Maccagnano, Carmen; Capitano, Umberto; Gallina, Andrea; Briganti, Alberto; Montorsi, Francesco: Random biopsy: when, how many and where to take the cores? In: *World Journal of Urology*, August 2014; 32(4): S. 859–869. doi: 10.1007/s00345-014-1335-0, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [25] Steinkohl F., Luger A., Bektic J., Aigner F.: Ultraschall der Prostata Vom B-Bild über den multiparametrischen Ultraschall zur gezielten Biopsie. In: *Der Radiologe*, August 2017, 57(8): S. 615–620. doi: 10.1007/s00117-017-0274-3, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [26] Resnick, Matthew J.; Lee, Daniel J.; Magerfleisch, Laurie; Vanarsdalen, Keith N.; Tomaszewski, John E.; Wein, Alan J.; Malkowicz, S. Bruce; Guzzo, Thomas J.: Repeat Prostate Biopsy and the Incremental Risk of Clinically Insignificant Prostate Cancer. In: *Ambulatory and Office Urology*, März 2011; 77(3): S. 548-552. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.08.063>, zuletzt geprüft am 02.01.2021
- [27] Kasivisvanathan, Veeru ; Rannikko, Antti S.; Borghi, Marcelo; Panebianco, Valeria; Mynderse, Lance A.; Vaarala, Markku H.; Briganti, Alberto; Budäus, Lars; Hellawell, Giles; Hindley, Richard G.; Roobol, Monique J.; Eggener, Scott et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. In: *New England Journal of Medicine*, Mai 2018; 378(19): S. 1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [28] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 25-26. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [29] Schlemmer, Heinz-Peter.: Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. In: *Supplement: Perspektiven der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt*, November 2018; 115(47): S. 4-8. doi: 10.3238/PersOnko.2018.11.23.01, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [30] Ahmed, Hashim U.; Bosaily, Ahmed El-Shater; Brown, Louise C.; Gabe, Rhian; Kaplan, Richard; Parmar, Mahesh K.; Collaco-Moraes, Yolanda; Ward, Katie; Hindley, Richard G.; Freeman, Alex; Kirkham, Alex P.; Oldroyd, Robert; Parker, Chris; Emberton, Mark: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. In: *The Lancet*, Februar-März 2017; 389(10071): S. 815-822. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1), zuletzt geprüft am 03.01.2021
- [31] Tangel, Matthew R.; Rastinehad, Ardeshir R.: Advances in prostate cancer imaging. In: *F1000Research*, August 2018; 7(1): S. 1337. doi: 10.12688/f1000research.14498.1, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [32] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 25, 27f. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019

- [33] Wirth, Manfred; Fröhner, Michael; Platzek, Ivan; Laniado, Michael; Kotzerke, Jörg: Prostatakarzinom: Diagnostik. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): Die Urologie, Band 2, 1. A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1307
- [34] Wirth, Manfred; Fröhner, Michael; Platzek, Ivan; Laniado, Michael; Kotzerke, Jörg: Prostatakarzinom: Diagnostik. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): Die Urologie, Band 2, 1. A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1306
- [35] Hakenberg, Oliver W.: Prostatakarzinom. In: Schmelz, Hans U.; Sparwasser, Christoph; Weidner, Wolfgang (Hrsg.): Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie. 3. A., Heidelberg 2014, Springer, S. 232
- [36] Cullu, Nesat; Kantarci, Mecit; Ogul, Hayri; Adanur, Senol; Okur, Aylin; Koc, Erdem; Pirimoglu, Berhan; Karaca, Leyla; Kizrak, Yesim; Polat, Ozkan: Feasibility study of CT perfusion imaging for prostate carcinoma. In: European Radiology, September 2014; 24(9): S 2236–2244. doi: 10.1007/s00330-014-3212-z, zuletzt geprüft: 04.07.2019
- [37] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 27f. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [38] Wallitt, Kathryn L.; Khan, Sairah R.; Dubash, Suraiya; Tam, Henry H.; Khan, Sameer; Barwick, Tara D.: Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. In: RadioGraphics, September 2017; 37(5): S. 1512-1536. doi: 10.1148/rg.2017170035, zuletzt geprüft am: 04.07.2019
- [39] Gleason, Donald F.; Mellinger, George T.: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. In: Journal of Urology, Januar 1974; 111(1): S. 58-64. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [40] Hakenberg, Oliver W.: Prostatakarzinom. In: Schmelz, Hans U.; Sparwasser, Christoph; Weidner, Wolfgang (Hrsg.): Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie. 3. A., Heidelberg 2014, Springer, S. 224f.
- [41] D'Amico, Anthony V.; Whittington, Richard; Malkowicz, S. Bruce; Schultz, Delray; Blank, Kenneth; Broderick, Gregory A.; Tomaszewski, John E.; Renshaw, Andrew A.; Kaplan, Irving; Beard, Clair J.; Wein, Alan: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. In: Journal of the American Medical Association, September 1998; 280(11): S. 969-974. doi: 10.1001/jama.280.11.969, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [42] Schlomm, Thorsten; Sauter, Guido: Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016 In: Deutsches Ärzteblatt 2016; 113(33-34): S. 14-17. doi: 10.3238/PersUro.2016.08.22.03, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [43] American Joint Committee on Cancer: Prostate Cancer Staging. 7. A. 2009, online verfügbar unter: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ProstateSmall.pdf>, zuletzt geprüft am 04.07.2019

- [44] Wilt, Timothy J.; Brawer, Michael K.; Jones, Karen M.; Barry, Michael J.; Aronson, William J.; Fox, Steven; Gingrich, Jeffrey R.; Wei, John T.; Gilhooly, Patricia; Mayer Grob, B.; Nsouli, Imad; Iyer, Padmini; Cartagena, Ruben; Snider, Glenn; Roehrborn, Claus; Sharifi, Roohollah; Blank, William; Pandya, Parikshit; Andriole, Gerald L.; Culkin, Daniel; Wheeler, Thomas: Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. In: *New England Journal of Medicine*, Juli 2012; 367(39): S. 203-2013. doi: 10.1056/NEJMoa1113162, zuletzt geprüft am 04.01.2021
- [45] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 35f. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [46] Romero-Otero, Javier; García-Gómez, Borja; Duarte-Ojeda, José M.; Rodríguez-Antolín, Alfredo; Vilaseca, Antoni; Carlsson, Sigrid V.; Touijer, Karim A.: Active surveillance for prostate cancer. In: *International Journal of Urology*, März 2016; 23(3): S. 211-218. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/iju.13016>, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [47] Keegan, Kirk A.; Dall'Era, Marc A.; Durbin-Johnson, Blythe; Evans, Christopher P.: Active surveillance for prostate cancer compared with immediate treatment: an economic analysis. In: *Cancer*, Juli 2012; 118(14): S. 3512–3518. doi: 10.1002/cncr.26688, zuletzt geprüft am 04.07.2019
- [48] Schilling, David: Was ist der Unterschied zwischen Active Surveillance und Watchful Waiting? In: *Uro-News*, September 2015; 19(9): S. 35-36. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00092-015-0750-x>, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [49] Wirth, Manfred; Fröhner, Michael; Baumann, Michael; Hoelscher, Tobias: Prostatakarzinom: kurative Therapie. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): *Die Urologie*, Band 2, 1.A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1341
- [50] Heidenreich, Axel; Hammerer, Peter: Nervenschonende radikale retropubische Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. In: Albers, Peter; Heidenreich, Axel (Hrsg.): *Standardoperationen in der Urologie*, 2. A., Stuttgart 2014, Thieme, S. 225f.
- [51] Wagner, Christian; Addali, Mustapha; Witt, Jörn H.: Roboterassistierte radikale Prostatektomie. In: Albers, Peter; Heidenreich, Axel (Hrsg.): *Standardoperationen in der Urologie*, 2. A., Stuttgart 2014, Thieme, S. 244f.
- [52] Fichtner, Jan; Stackl, W.; Thüroff, Joachim W.: Radikale perineale Prostatektomie. In: Albers, Peter; Heidenreich, Axel (Hrsg.): *Standardoperationen in der Urologie*, 2. A., Stuttgart 2014, Thieme, S. 254ff.
- [53] Gasser, Thomas C.; Sulser, Tullio; Fichtner, Jan; Stief, Christian; Thüroff, Joachim W.: Radikale Prostatektomie: Welcher Zugang für welchen Patienten? In: *Deutsches Ärzteblatt*, Juli 2004; 101(28-29): S. A2055-A2057.

- [54] Tooher, Rebecca; Swindle, Peter; Woo, Henry; Miller, John; Maddern, Guy: Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. In: *Journal of Urology*, Juni 2006; 175(6): S. 2011-17. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00265-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00265-5), zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [55] Lim, Sey Kiat; Kim, Kwang Hyun; Shin, Tae-Young; Rha, Koon Ho: Current status of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: How does it compare with other surgical approaches? In: *International Journal of Urology*, October 2012; 20(3): S. 271-284. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03193.x, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [56] Seo, Hyun-Ju; Lee, Na Rae; Son, Soo Kyung; Kim, Dae Keun; Rha, Koon Ho; Lee, Seon Heui: Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Yonsei Medical Journal*, September 2016; 57(5): S. 1165-1177. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1165, zuletzt geprüft am 18.07.2019
- [57] Gainsburg D.M.: Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. In: *Minerva Anestesiologica*, Mai 2012; 78(5): S. 597. Online verfügbar unter: https://www.researchgate.net/profile/Daniel_Gainsburg/publication/221893374_Anesthetic_concerns_for_robotic-assisted_laparoscopic_radical_prostatectomy/links/54c7cb2f0cf22d626a3721d9.pdf, zuletzt geprüft am 27.05.2020
- [58] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 36, 41, 44f., 49. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [59] Zaorsky, Nicolas G.; Keith, Scott W.; Shaikh, Talha; Nguyen, Paul L.; Horwitz, Eric M.; Dicker, Adam P.; Den, Robert B.: Impact of Radiation Therapy Dose Escalation on Prostate Cancer Outcomes and Toxicities. In: *American Journal of Clinical Oncology*, April 2018; 41(4): S. 409-415. doi: 10.1097/COC.0000000000000285, zuletzt geprüft am 14.11.2019
- [60] Brahme A., Roos J.E., Lax I.: Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. In: *Physics in Medicine & Biology*, Oktober 1982; 27(10): S. 1221-1229. doi: 10.1088/0031-9155/27/10/002, zuletzt geprüft am 27.05.2020
- [61] Schulz-Ertner, Daniela; Sterzing, Florian; Karger, Christian P.: Strahlentherapie. In: Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen (Hrsg.): *Duale Reihe Radiologie*, 4. A., Stuttgart 2017, Thieme, S. 129
- [62] Flentje M., Würschmidt F., Riecken S., Frenzel Th.: Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT), DGMP & DEGRO, April 2018, S. 1-3. Online verfügbar unter: https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/06/201806_LL_IMRT_final.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [63] Otto, Karl: Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. In: *Medical Physics*, Januar 2008; 35(1): S. 310-317. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1118/1.2818738>, zuletzt geprüft am 19.07.2019

- [64] Baumert, Brigitta G.; Zagraliolglou, Oguzhan; Davis, J. Bernard; Reiner, Beatrice; Luetolf, Urs M.; Ciernik, Ilja F.: The use of a leg holder immobilisation device in 3D-conformal radiation therapy of prostate cancer. In: Radiotherapy and Oncology, Oktober 2002; 65(1): S. 47-52. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00169-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00169-X), zuletzt geprüft am 18.07.2019
- [65] Sauer, Rolf: Strahlentherapie und Onkologie. 5.A., München 2010, Elsevier, S.198
- [66] Grimm M., Wenz F.: Lokalisiertes Prostatakarzinom. In: Der Urologe, März 2016; 55(3): S. 326-332. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0042-4>, zuletzt geprüft am 19.07.2019
- [67] Yu, Ting; Zhang, Qiongwen; Zheng, Tianying; Shi, Huashan; Liu, Yang; Feng, Shijian; Hao, Meiqin; Ye, Lei; Wu, Xueqian; Yang, Cheng: The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. In: PLOS ONE, Mai 2016; 11(5): e0154499. doi: 10.1371/journal.pone.0154499, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [68] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 37f., 41f., 43f., 48f., 57. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [69] Grimm M., Wenz F.: Lokalisiertes Prostatakarzinom. In: Der Urologe, März 2016; 55(3): S. 326-332. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0042-4>, zuletzt geprüft am 19.07.2019
- [70] Deger S., Böhmer D., Roigas J., Türk I., Budach V., Loening S.A.: Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. In: Der Urologe, Mai 2001; 40(3): S. 181–184. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s001200050459>, zuletzt geprüft am 27.05.2020
- [71] Wirth M.P., Herrmann T., Alken P., Kovacs G., Müller H., Hakenberg O.W., Ahlemann L., Schalkhäuser K.: Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. In: Der Urologe, Juli 2002; 41(4): S. 371. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00120-002-0198-y>, zuletzt geprüft am 27.05.2020
- [72] Wirth, Manfred; Fröhner, Michael; Baumann, Michael; Hoelscher, Tobias: Prostatakarzinom: kurative Therapie. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): Die Urologie, Band 2, 1.A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1353
- [73] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 38f., 42. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019

- [74] Hauswald H., Kamvara M.R. Fallon J.M., Wang P.C., Park S.J., Van T., Borja L., Steinberg M.L., Demanes D.J.: High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, März 2016; 94(4): S. 667-674. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290, zuletzt geprüft am 19.07.2019
- [75] Huggins, Charles; Hodges, Clarence V.: Studies on Prostatic Cancer I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. In: *Cancer Research*, April 1941; 1(4): S. 293-297. Online verfügbar unter: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/1/4/293.full-text.pdf>, zuletzt geprüft am 05.01.2021
- [76] Bubley, Glenn J.: Is the flare phenomenon clinically significant? In: *Urology*, August 2001; 58(2 Suppl 1): S. 5-9. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01235-3, zuletzt geprüft am 17.07.2019
- [77] Wolff, Johannes M.; Börgermann, Christof; Hammerer, Peter; Heine, Karsten: Therapie des virginell metastasierten Prostatakarzinoms. In: Rübber, Herbert (Hrsg.): *Uroonkologie*, 5. A., Heidelberg 2009, Springer, S. 563-569
- [78] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 46f., 50f., Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [79] Huber, Johannes; Brogsitter, Claudia; Kotzerke, Jörg; Hoelscher, Tobias; Baumann, Michael; Fröhner, Michael; Wirth, Manfred: Prostatakarzinom: palliative Therapie. In: Michel, Maurice S.; Thüroff, Joachim W.; Janetschek, Günther; Wirth, Manfred (Hrsg.): *Die Urologie*, Band 2, 1. A., Heidelberg 2015, Springer, S. 1374-1378
- [80] Hamdy, Freddie C.; Donovan, Jenny L.; Lane, J. Athene; Mason, Malcolm; Metcalfe, Chris; Holding, Peter; Davis, Michael; Peters, Tim J.; Turner, Emma L.; Martin, Richard M.; Oxley, Jon; Robinson, Mary; Staffurth, John; Walsh, Eleanor; Bollina, Prasad; Catto, James; Doble, Andrew; Doherty, Alan; Gillatt, David; Kockelbergh, Roger; Kynaston, Howard; Paul, Alan; Powell, Philip; Prescott, Stephen; Rosario, Derek J.; Rowe, Edward; Neal, David E.: 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. In: *New England Journal of Medicine*, Oktober 2016; 375(15): S. 1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220, zuletzt geprüft am 06.0.2019
- [81] Donovan, Jenny L.; Hamdy, Freddie C.; Lane, J. Athene; Mason, Malcolm; Metcalfe, Chris; Walsh, Eleanor; Blazeby, Jane M.; Peters, Tim J.; Holding, Peter; Bonnington, Susan; Lennon, Teresa; Bradshaw, Lynne; Cooper, Deborah; Herbert, Phillipa; Howson, Joanne; Jones, Amanda; Lyons, Norma; Salter, Elizabeth; Thompson, Pauline; Tidball, Sarah; Blaikie, Jan; Gray, Catherine; Bollina, Prasad; Catto, James; Doble, Andrew; Doherty, Alan; Gillatt, David; Kockelbergh, Roger; Kynaston, Howard; Paul, Alan; Powell, Philip; Prescott, Stephen; Rosario, Derek J.; Rowe, Edward; Davis, Michael; Turner, Emma L.; Martin, Richard M.; Neal, David E.: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. In: *New England Journal of Medicine*, Oktober 2016; 375(15): S. 1425-1437. doi: 10.1056/NEJMoa1606221, zuletzt geprüft am 06.07.2019

- [82] Wilt, Timothy J.; Jones, Karen M.; Barry, Michael J.; Andriole, Gerald L.; Culin, Daniel; Wheeler, Thomas; Aronson, William J.; Brawer, Michael K.: Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. In: *New England Journal of Medicine*, Juli 2017; 377(2): S. 132-142. doi: 10.1056/NEJMoa1615869, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [83] Bill-Axelsson, Anna; Holmberg, Lars; Garmo, Hans; Rider, Jennifer R.; Taari, Kimmo; Busch, Christer; Nordling, Stig; Häggman, Michael; Andersson, Swen-Olof; Spångberg, Anders; Andrén, Ove; Palmgren, Juni; Steineck, Gunnar; Adami, Hans-Olov; Johansson, Jan-Erik: Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, März 2014; 370(10): S. 932-942. doi: 10.1056/NEJMoa1311593, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [84] Kellerer, Albrecht M.; Rossi, Harald H.: A generalized formulation of dual radiation action. In: *Radiation Research*, 1978; 75: S. 471–488. Online verfügbar unter: <https://pub.ub.uni-muenchen.de/8404/1/8404.pdf>, zuletzt geprüft am 27.05.2020
- [85] Baumann M., Krause M.: Linear-quadratisches Modell und Fraktionierung. In: Bamberg M., Molls M., Sack H. (Hrsg.): *Radioonkologie. Grundlagen*, Band 1, 2. A., Germering bei München 2009, Zuckschwerdt Verlag, S. 251–267
- [86] Fowler, Jack F.: The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. In: *Acta Oncologica*, 2005; 44(3): S. 266. doi: 10.1080/02841860410002824, zuletzt geprüft am 15.11.2019
- [87] Sauer, Rolf: *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. A., München 2010, Elsevier, S. 121
- [88] Tucker, Susan L.; Thames, Howard D.; Michalski, Jeff M.; Bosch, Walter R.; Mohan, Radhe; Winter, Kathryn; Cox, James D.; Purdy, James A.; Dong, Lei: Estimation of α/β for Late Rectal Toxicity Based on RTOG 94-06. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, Oktober 2011; 81(2): S. 600-605. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.080>, zuletzt geprüft am 18.12.2019
- [89] Brenner, David J.: Fractionation and Late Rectal Toxicity. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, April 2004; 60(4): S. 1013-1015. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.014, zuletzt geprüft am 18.12.2019
- [90] Brenner, David J.; Hall, Eric J.: Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy. In: *Translational Cancer Research*, Januar 2018; 7(6): S. 632-639. Online verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2018.01.30>, zuletzt geprüft am 14.11.2019
- [91] Haustermans, Karin M.G.; Hofland, Ingrid; Van Poppel, Hein; Oyen, Raymond; Van de Voorde, Wim; Begg, Adrian C.; Fowler, Jack F.: Cell kinetic measurements in prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, März 1997; 37(5): S. 1067-1070. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00579-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00579-2), zuletzt geprüft am 18.12.2019
- [92] Brenner, David J.; Hall, Eric J.: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, März 1999; 43(5): S. 1095–1101. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00438-6, zuletzt geprüft am 28.05.2020

[93] Dasu, Alexandru; Toma-Dasu, Iuliana: Prostate alpha/beta revisited—an analysis of clinical results from 14 168 patients. In: *Acta Oncologica*, November 2012; 51(8): S. 963–974. doi: 10.3109/0284186X.2012.719635, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[94] Benjamin, Linus C.; Tree, Alison C.; Dearnaley, David P.: The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. In: *Current Oncology Reports*, März 2017; 19(4): S. 30. doi: 10.1007/s11912-017-0584-7, zuletzt geprüft am 15.11.2019

[95] Dearnaley, David; Syndikus, Isabel; Mossop, Helen; Khoo, Vincent; Birtle, Alison; Bloomfield, David; Graham, John; Kirkbride, Peter; Logue, John; Malik, Zafar; Money-Kyrle, Julian; O'Sullivan, Joe M.; Panades, Miguel; Parker, Chris; Patterson, Helen; Scrase, Christopher; Staffurth, John; Stockdale, Andrew; Tremlett, Jean; Bidmead, Margaret; Mayles, Helen; Naismith, Olivia; South, Chris; Gao, Annie; Cruickshank, Clare; Hassan, Shama; Pugh, Julia; Griffin, Clare; Hall, Emma: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. In: *Lancet Oncology*, August 2016; 17(8): 1047–1060. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[96] Lee, W. Robert; Dignam, James J.; Amin, Mahul B.; Bruner, Deborah W.; Low, Daniel; Swanson, Gregory P.; Shah, Amit B.; D'Souza, David P.; Michalski, Jeff M.; Dayes, Ian S.; Seaward, Samantha A.; Hall, William A.; Nguyen, Paul L.; Pisansky, Thomas M.; Faria, Sergio L.; Chen, Yuhchayau; Koontz, Bridget F.; Paulus, Rebecca; Sandler, Howard M.: Randomized phase iii noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. In: *Journal of Clinical Oncology*, Juli 2016; 34(20): S. 2325–2332. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[97] Incrocci, Luca; Wortel, Ruud C.; Alemanyeh, Wendimagegn Ghidey; Aluwini, Shafak; Schimmel, Erik; Krol, Stijn; van der Toorn, Peter-Paul; de Jager, Hanja; Heemsbergen, Wilma; Heijmen, Ben; Pos, Floris: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. In: *Lancet Oncology*, August 2016; 17(8): S. 1061–69. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30070-5, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[98] Aluwini, Shafak; Pos, Floris; Schimmel, Erik; Krol, Stijn; van der Toorn, Peter Paul; de Jager, Hanja; Alemanyeh, Wendimagegn Ghidey; Heemsbergen, Wilma; Heijmen, Ben; Incrocci, Luca: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. In: *Lancet Oncology*, April 2016; 17(4): S. 464-474. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7, zuletzt geprüft: 06.07.2019

[99] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5., Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, S. 37. Online verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf, zuletzt geprüft am 23.03.2020

- [100] Roach III, Mack; Hanks, Gerald; Thames Jr., Howard; Schellhammer, Paul; Shipley, William U.; Sokol, Gerald H.; Sandler, Howard: 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. In: International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physic, Juli 2006; 65(4): S. 965-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [101] Guckenberger, Matthias; Ok, Sami; Polat, Bülent; Sweeney, Reinhart A.; Flentje, Michael: Toxicity after Intensity-Modulated, Image-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer. In: Strahlentherapie und Onkologie, Oktober 2010; 186(10): S. 535–543. doi: 10.1007/s00066-010-2144-z, zuletzt geprüft am 28.05.2020
- [102] Guckenberger, Matthias; Lawrenz, Ingulf; Flentje, Michael: Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: long-term outcome using IMRT and volumetric IGRT. In: Strahlentherapie und Onkologie, Januar 2014; 190(1): S. 48-53. doi: 10.1007/s00066-013-0443-x, zuletzt geprüft am 18.12.2019
- [103] U.S.Department of Health and Human Services: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Mai 2009, Version 4.0. Online verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [104] DCTD, NCI, NIH, DHHS, Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events, März 2003, Version 3.0. Online verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, zuletzt geprüft am 06.07.2019
- [105] Tamihardja, Jörg; Schortmann, Max; Lawrenz, Ingulf; Weick, Stefan; Bratengeier, Klaus; Flentje, Michael; Guckenberger, Matthias; Polat, Bülent: Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: updated long-term outcome and toxicity analysis. In: Strahlentherapie und Onkologie, Februar 2021; 197(2): S. 124-132. doi: 10.1007/s00066-020-01678-w, zuletzt geprüft am 31.01.2021
- [106] Wagenlehner, Florian; Pilatz, Adrian: Harnwegsinfektionen. In: Hautmann, Richard, Gschwend, Jürgen E. (Hrsg.): Urologie. 5. A., Ulm 2014, Springer, S. 133
- [107] Resnick, Matthew J.; Koyama, Tatsuki; Fan, Kang-Hsien; Albertsen, Peter C.; Goodman, Michael; Hamilton, Ann S.; Hoffman, Richard M.; Potosky, Arnold L.; Stanford, Janet L.; Stroup, Antoinette M.; Van Horn, R. Lawrence; Penson, David F.: Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. In: New England Journal of Medicine, Januar 2013; 368(5): S. 436-445. doi: 10.1056/NEJMoa1209978, zuletzt geprüft am 09.05.2020
- [108] Osmonov, Daniar K.; Naumann, Carsten Maik; Jünemann, Klaus-Peter: Erektile Dysfunktion. In: Hautmann, Richard; Gschwend, Jürgen E. (Hrsg.): Urologie. 5. A., Ulm 2014, Springer, S. 330f.

[109] Di Franco, Rosella; Borzillo, Valentina; Ravo, Vincenzo; Ametrano, Gianluca; Falivene, Sara; Cammarota, Fabrizio; Rossetti, Sabrina; Romano, Francesco Jacopo; D'Aniello, Carmine; Cavaliere, Carla; Iovane, Gelsomina; Piscitelli, Raffaele; Berretta, Massimiliano; Muto, Paolo; Facchini, Gaetano: Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs conventional radiotherapy in low/intermediate risk localized prostate cancer: systematic review and meta analysis. In: *Oncotarget*, März 2017; 8(10): S. 17383–17395. doi: 10.18632/oncotarget.14798, zuletzt geprüft am 14.08.2019

[110] Hickey, Brigid E.; James, Melissa L.; Daly, Tiffany; Soh, Feng-Yi; Jeffery, Mark: Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. Issue 9. Art. No.: CD011462. doi: 10.1002/14651858.CD011462.pub2, zuletzt geprüft am 07.12.2019

[111] Pollack, Alan; Walker, Gail; Horwitz, Eric M.; Price, Robert; Feigenberg, Steven; KonskiRadka Stoyanova, Andre A.; Movsas, Benjamin; Greenberg, Richard E.; Uzzo, Robert G.; Ma, Charlie; Buyyounouski, Mark K.: Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. In: *Journal of Clinical Oncology*, Oktober 2013; 31(31): S. 3860-3868. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1972. zuletzt geprüft am 22.07.2019

[112] Hoffman, Karen E.; Voong, K. Ranh; Pugh, Thomas J.; Skinner, Heath; Levy, Lawrence B.; Takiar, Vinita; Choi, Seungtaek; Du, Weiliang; Frank, Steven J.; Johnson, Jennifer; Kanke, James; Kudchadker, Rajat J.; Lee, Andrew K.; Mahmood, Usama; McGuire, Sean E.; Kuban, Deborah A.: Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, April 2014; 88(5): S. 1074-1084. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.015>, zuletzt geprüft am 15.08.2019

[113] Aluwini, Shafak; Pos, Floris; Schimmel, Erik; van Lin, Emile; Krol, Stijn; van der Toorn, Peter Paul; de Jager, Hanja; Dirkx, Maarten; Alemayehu, Wendimagegn Ghidey; Heijmen, Ben; Incrocci, Luca: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. In: *Lancet Oncology*, März 2015; 16(3): S. 274-283. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70482-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70482-6), zuletzt geprüft am 02.12.2019

[114] Catton, Charles N.; Lukka, Himu; Gu, Chu-Shu; Martin, Jarad M.; Supiot, Stéphane; Chung, Peter W.M.; Bauman, Glenn S.; Bahary, Jean-Paul; Ahmed, Shahida; Cheung, Patrick; Tai, Keen Hun; Wu, Jackson S.; Parliament, Matthew B.; Tsakiridis, Theodoros; Corbett, Tom B.; Tang, Colin; Dayes, Ian S.; Warde, Pdraig; Craig, Tim K.; Julian, Jim A.; Levine, Mark N.: Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. In: *Journal of Clinical Oncology*, Juni 2017; 35(17): S. 1884-1890. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7397, zuletzt geprüft am 07.12.2019

[115] Royce, Trevor Joseph; Lee, Dong Hoon; Keum, NaNa; Permpalung, Nitipong; Chiew, Calvin J; Epstein, Sherise; Pluchino, Kristen M.; D'Amico, Anthony V.: Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Noninferiority Trials. In: *European Urology Focus*, Juli 2019; 5(4): S. 577-584. doi: 10.1016/j.euf.2017.10.011, zuletzt geprüft am 28.03.2020

- [116] Datta, Niloy R.; Stutz, Emanuel; Rogers, Susanne; Bodis, Stephan: Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis along with Therapeutic Implications. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, November 2017; 99(3): S. 573-589. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.021, zuletzt geprüft am 28.03.2020
- [117] Rohrman, Sabine; Katzke, Verena; Kaaks, Rudolf: Prevalence and Progression of Lower Urinary Tract Symptoms in an Aging Population. In: Urology, September 2016; Volume 95: S. 158-163. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.06.021>, zuletzt geprüft am 09.05.2020
- [118] Zelefsky, Michael J.; Levin, Emily J.; Hunt, Margie; Yamada, Yoshiya; Shippy, Alison M.; Jackson, Andrew; Amolset, Howard I.: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, März 2008; 70(4): S. 1124-1129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044, zuletzt geprüft am 07.12.2019
- [119] Peeters, Stephanie T.H.; Heemsbergen, Wilma D.; van Putten, Wim L.J.; Slot, Annerie; Tabak, Hans; Mens, Jan Willem; Lebesque, Joos V.; Koper, Peter C.M.: Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, März 2005; 61(4): S. 1019-1034. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.715>, zuletzt geprüft am 26.03.2020
- [120] Radiation Therapy Oncology Group: RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema 2019. Online verfügbar unter: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
- [121] Yoshida, Ken; Yamazaki, Hideya; Nakamura, Satoaki; Masui, Koji; Kotsuma, Tadayuki; Akiyama, Hironori; Tanaka, Eiichi; Yoshioka, Yasuo: Comparison of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 and Radiation Therapy Oncology Group Toxicity Score System After High-dose-rate Interstitial Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer. In: Anticancer Research, April 2014; 34(4): S. 2015-2018
- [122] Arcangeli, Giorgio; Saracino, Biancamaria; Gomellini, Sara; Petrongari, Maria Grazia; Arcangeli, Stefano; Sentinelli, Steno; Marzi, Simona; Landoni, Valeria; Fowler, Jack; Strigari, Lidia: A Prospective Phase III Randomized Trial of Hypofractionation Versus Conventional Fractionation in Patients With High-Risk Prostate Cancer. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, September 2010; 78(1): S. 11-18. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1691>, zuletzt geprüft am 08.12.2019
- [123] Kupelian, Patrick A.; Willoughby, Twyla R.; Reddy, Chandana A.; Klein, Eric A.; Mahadevan, Arul: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, August 2007; 68(5): S. 1424-1430. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.067, zuletzt geprüft am 20.08.2019

[124] Beckendorf, Véronique; Guerif, Stéphane; Le Prisé, Elisabeth; Cosset, Jean-Marc; Bougnoux, Agnes; Chauvet, Bruno; Salem, Najj; Chapet, Olivier; Bourdain, Sylvain; Bachaud, Jean-Marc; Maingon, Philippe; Hannoun-Levi, Jean-Michel; Malissard, Luc; Simon, Jean-Marc; Pommier, Pascal; Hay, Men; Dubray, Bernard; Lagrange, Jean-Léon; Luporsi, Elisabeth; Bey, Pierre: 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Juli 2011; 80(4): S. 1056-1063. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.049>, zuletzt geprüft am 18.12.2019

[125] Dearnaley, David P.; Jovic, Gordana; Syndikus, Isabel; Khoo, Vincent; Cowan, Richard A.; Graham, John D.; Aird, Edwin G.; Bottomley, David; Huddart, Robert A.; Jose, Chakiath C.; Matthews, John H.L.; Millar, Jeremy L.; Murphy, Claire; Russell, J. Martin; Scrase, Christopher D.; Parmar, Mahesh K.B.; Sydes, Matthew R.: Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. In: The Lancet Oncology, April 2014; 15(4): S. 464-473. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70040-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70040-3), zuletzt geprüft am 18.12.2019

[126] Schiller, Kilian; Geier, Michael; Duma, Marciana Nona; Nieder, Carsten; Molls, Michael; Combs, Stephanie E.; Geinitz, Hans: Definitive, intensity modulated tomotherapy with a simultaneous integrated boost for prostate cancer patients - Long term data on toxicity and biochemical control. In: Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, Juli 2019; 24(4): S. 315-321. doi: 10.1016/j.rpor.2019.05.004, zuletzt geprüft am 21.12.2019

[127] Di Muzio N.G., Fodor A., Noris Chiorda B., Broggi S., Mangili P., Valdagni R., Dell'Oca I., Pasetti M., Deantoni C.L., Chiara A., Berardi G., Briganti A., Calandrino R., Cozzarini C., Fiorino C.: Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost in Prostate Cancer: Long-term Results of a Phase I-II Study. In: Clinical Oncology, August 2016; 28(8): S. 490-500. Online verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26961088>, zuletzt geprüft am 21.03.2020

[128] Schild, Michael H.; Schild, Steven E.; Wong, William W.; Vora, Sujay A.; Keole, Sameer R.; Vargas, Carlos E.; Daniels, Thomas B.; Ezzell, Gary A.; Nguyen, Ba D.; Roarke, Michael C.: A Prospective Trial of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Incorporating a Simultaneous Integrated Boost for Prostate Cancer: Long-term Outcomes Compared With Standard Image Guided IMRT. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, April 2017; 97(5): S. 1021-1025. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.219>, zuletzt geprüft am 24.08.2019

[129] Sundahl, Nora; De Meerleer, Gert; Villeirs, Geert; Ost, Piet; De Neve, Wilfried; Lumen, Nicolaas; De Visschere, Pieter; Van Eijkeren, Marc; Fonteyne, Valérie: Combining high dose external beam radiotherapy with a simultaneous integrated boost to the dominant intraprostatic lesion: Analysis of genito-urinary and rectal toxicity. In: Radiotherapy and Oncology, June 2016; 119(3): S. 398-404. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.031>, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[130] Monninkhof, Evelyn M.; van Loon, Juliette W.L.; van Vulpen, Marco; Kerkmeijer, Linda G.W.; Pos, Floris J.; Haustermans, Karin; van den Bergh, Laura; Isebaert, Sofie; McColl, Gill M.; Smeenk, Robert Jan; Noteboom, Juus; Walraven, Iris; Peeters, Petra H.M.; van der Heide, Uulke A.: Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. In: Radiotherapy and Oncology, April 2018; 127(1): S. 74-80. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.022, zuletzt geprüft am 06.07.2019

[131] Arrayeh, Elnasif; Westphalen, Antonio C.; Kurhanewicz, John; Roach III, Mack; Jung, Adam J.; Carroll, Peter R.; Coakley, Fergus V.: Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, April 2012; 82(5): S. e787–e793. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.030, zuletzt geprüft am 09.12.2019

[132] Singh, Jasmeet; Greer, Peter B.; White, Martin A.; Parker, Joel; Patterson, Jackie; Tang, Colin I.; Capp, Anne; Wratten, Christopher; Denham, James W.: Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, März 2013; 85(4): S. 1018-1023. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2376, zuletzt geprüft am 17.12.2019

[133] Zelefsky, Michael J.; Kollmeier, Marisa; Cox, Brett; Fidaleo, Anthony; Sperling, Dahlia; Pei, Xin; Carver, Brett; Coleman, Jonathan; Lovelock, Michael; Hunt, Margie: Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, September 2012; 84(1): S. 125-129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.047, zuletzt geprüft am 17.12.2019

[134] Jones, Christopher U.; Hunt, Daniel; McGowan, David G.; Amin, Mahul B.; Chetner, Michael P.; Bruner, Deborah W.; Leibenhaut, Mark H.; Husain, Siraj M.; Rotman, Marvin; Souhami, Luis; Sandler, Howard M.; Shipley, William U.: Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. In: New England Journal of Medicine, Juli 2011; 365(2): S. 107-118. doi: 10.1056/NEJMoa1012348, zuletzt geprüft am 18.03.2020

[135] Bolla, Michel; Maingon, Philippe; Carrie, Christian; Villa, Salvador; Kitsios, Petros; Poortmans, Philip M.P.; Sundar, Santhanam; van der Steen-Banasik, Elzbieta M.; Armstrong, John; Bosset, Jean-François; Herrera, Fernanda G.; Pieters, Bradley; Slot, Annerie; Bahl, Amit; Ben-Yosef, Rahamim; Boehmer, Dirk; Scrase, Christopher; Renard, Laurette; Shash, Emad; Coens, Corneel; van den Bergh, Alphonsus C.M.; Collette, Laurence: Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. In: Journal of Clinical Oncology, Mai 2016; 34(15): S. 1748-1756. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8055, zuletzt geprüft am 18.03.2020

[136] Mirabell, Raymond; Roberts, Stephen A.; Zubizarreta, Eduardo; Hendry, Jolyon H.: Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. In: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Januar 2012; 82(1): S. e17-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075, zuletzt geprüft am 20.08.2019

[137] Malone, Shawn; Roy, Soumyajit; Eapen, Libni; Choan, E.; MacRae, Robert; Perry, Gad; Bowen, Julie; Samant, Rajiv; Morgan, Scott; Craig, Julia; Malone, Kyle; Grimes, Scott: Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. In: Journal of Clinical Oncology, Februar 2020; 38(6): S. 593-601. doi: 10.1200/JCO.19.01904, zuletzt geprüft am 28.03.2020

- [138] Arcangeli, Stefano; Strigari, Lidia; Gomellini, Sara; Saracino, Biancamaria; Petrongari, Maria Grazia; Pinnarò, Paola; Pinzi, Valentina; Arcangeli, Giorgio: Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, Dezember 2012; 84(5): S. 1172–1178. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.049, zuletzt geprüft am 15.09.2019
- [139] Zelefsky, Michael J.; Reuter, Victor E.; Fuks, Zvi; Scardino, Peter; Shippy, Alison: Influence of Local Tumor Control on Distant Metastases and Cancer Related Mortality After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. In: *Journal of Urology*, April 2008; 179(4): S. 1368-1373. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.063, zuletzt geprüft am 21.03.2020
- [140] Romesser, Paul B.; Pei, Xin; Shi, Weiji; Zhang, Zhigang; Kollmeier, Marisa; McBride, Sean M.; Zelefsky, Michael J.: Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, Januar 2018; 100(1): S. 59-67. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.003, zuletzt geprüft am 21.03.2020
- [141] Statistisches Bundesamt: Kohortensterbetafeln für Deutschland. Ergebnisse aus den Modellrechnungen für Sterbetafeln nach Geburtsjahrgang 1871-2017. Juni 2017, Art.-Nr.: 5126101179004. S. 380
- [142] Kishan, Amar U.; Dang, Audrey; Katz, Alan J.; Mantz, Constantine A.; Collins, Sean P.; Aghdam, Nima; Chu, Fang-I; Kaplan, Irving D.; Appelbaum, Limor; Fuller, Donald B.; Meier, Robert M.; Loblaw, D. Andrew; Cheung, Patrick; Pham, Huong T.; Shaverdian, Narek; Jiang, Naomi; Yuan, Ye; Bagshaw, Hilary; Prionas, Nicolas; Buyyounouski, Mark K.; Spratt, Daniel E.; Linson, Patrick W.; Hong, Robert L.; Nickols, Nicholas G.; Steinberg, Michael L.; Kupelian, Patrick A.; King, Christopher R.: Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. In: *JAMA Network Open*, Februar 2019; 2(2): S. e188006. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.8006, zuletzt geprüft am 22.12.2019
- [143] Widmark, Anders; Gunnlaugsson, Adalsteinn; Beckman, Lars; Thellenberg-Karlsson, Camilla; Hoyer, Morten; Lagerlund, Magnus; Kindblom, Jon; Ginman, Claes; Johansson, Bengt; Björnlinder, Kirsten; Seke, Mihajl; Agrup, Måns; Fransson, Per; Tavelin, Björn; Norman, David; Zackrisson, Björn; Anderson, Harald; Kjellén, Elisabeth; Franzén, Lars; Nilsson, Per: Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. In: *The Lancet*, August 2019; 394(10196): S. 385-395. Online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6), zuletzt geprüft am 22.12.2019
- [144] Karsh, Lawrence I.; Gross, Eric T.; Pieczonka, Christopher M.; Aliotta, Philip J.; Skomra, Christopher J.; Ponsky, Lee E.; Nieh, Peter T.; Han, Misop; Hamstra, Daniel A.; Shore, Neal D.: Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. In: *Urology*, Mai 2018; 115: S. 39-44. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.11.016>, zuletzt geprüft am 17.12.2019

[145] Kassim, Iskandar; Dirkx, Maarten L.P.; Heijmen, Ben J.M.: Evaluation of the dosimetric impact of non-exclusion of the rectum from the boost PTV in IMRT treatment plans for prostate cancer patients. In: Radiotherapy and Oncology. Juli 2009; 92(1): S. 62-67. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.02.004>, zuletzt geprüft am 22.12.2019

I. Abkürzungsverzeichnis

A – Arteria

AB – Androgenblockade

ADL – activities of daily living/Aktivitäten des täglichen Lebens

AHT – Antihormontherapie

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BED – Biologically Effective Dose

BPH – benigne Prostatahyperplasie

BRFS – Biochemical Recurrence Free Survival

B-TRUS – transrektaler B-Bild Ultraschall

CBCT – cone-beam-CT

CT – Computertomographie

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV – Clinical Target Volume/klinisches Zielvolumen

DHT – Dihydrotestosteron

DRU – digital rektale Untersuchung

ED - Einzeldosis

EQD2 – 2 Gray Äquivalentdosis

FFBF – freedom from biochemical failure

FM – Fiducial Markers

FU – follow up

Fx – Fraktion

GI – gastrointestinal

GU – urogenital

Gy – Gray

HDR Brachytherapie – high dose rate Brachytherapie

HWZ – Halbwertszeit

IGRT – Image Guided Radiotherapy

IIEF – International Index of Erectile Function

IMRT – intensitätsmodulierte Radiotherapie

IPSS – International Prostate Symptoms Score

KI – Karnofsky Index

LAG – Lymphabflussgebiet

LDR Brachytherapie – low dose rate Brachytherapie

LHRH - Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon

LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms

M – Fernmetastasen

MLC - Multi-Leaf-Collimator

mp-TRUS – multiparametrischer transrektaler Ultraschall

MRT – Magnetresonanztomographie

N – Lymphknotenmetastasen

NW – Nebenwirkung/Nebenwirkungen

OAR – organ at Risk/Risikoorgan

OP – Operation

OR – Odds Ratio

PCa – Prostatakarzinom

PET-CT – Positronenemissionstomographie – Computertomographie

PSA – Prostataspezifisches Antigen

PSMA – Prostataspezifisches Membranantigen

PTV – planning target volume/Planungszielvolumen

RT – Radiotherapie

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

SIB – simultan integrierter Boost

SIS – Strahlentherapie Informationssystem

STD – sexually transmitted disease

T-Stadium - Tumor-Stadium

TURP – transurethrale Prostatektomie

VMAT – volumetric modulated arc therapy

3D-CRT – 3D-konformale Radiotherapie

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Das linear-quadratische Modell</i>	20
<i>Abbildung 2: Zellüberlebensrate bei fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung</i>	21
<i>Abbildung 3: Therapieassoziierte gastrointestinale Toxizität der Gesamtpopulation</i>	29
<i>Abbildung 4: Therapieassoziierte urogenitale Toxizität der Gesamtpopulation</i>	31
<i>Abbildung 5: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation in Monaten</i>	33
<i>Abbildung 6: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtpopulation in Monaten</i>	34
<i>Abbildung 7: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtpopulation nach D'Amico Risikogruppen</i>	35
<i>Abbildung 8: BRFS der Gesamtpopulation in Monaten</i>	36
<i>Abbildung 9: BRFS der Gesamtpopulation nach D'Amico-Risikogruppen</i>	37

<i>Abbildung 10: BRFS der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit vom Hormonentzug</i>	38
<i>Abbildung 11: Fernmetastasenfreies Überleben der Gesamtpopulation in Monaten</i>	39
<i>Abbildung 12: Fernmetastasenfreies Überleben der Gesamtpopulation nach D'Amico-Risikogruppen</i>	40

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach AJCC</i>	9
<i>Tabelle 2: Überblick über die klinischen Charakteristika der Gesamtkohorte</i>	26
<i>Tabelle 3: Umcodierungsschema von CTCAE 3.0 auf CTCAE 4.0</i>	27
<i>Tabelle 4: Aufschlüsselung der gastrointestinalen Toxizitäten der Gesamtpopulation</i>	30
<i>Tabelle 5: Aufschlüsselung der urogenitalen Toxizitäten der Gesamtpopulation</i>	31
<i>Tabelle 6: Toxizitäten \geq Grad 2</i>	32
<i>Tabelle 7: Patientenspezifische Parameter und GU-Toxizität</i>	41
<i>Tabelle 8: Patientenspezifische Parameter und GI-Toxizität</i>	43
<i>Tabelle 9: Übersicht ausgewählter Hypo-IMRT Studien zum Prostata-Karzinom</i>	48

IV. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Flentje für die Überlassung des Promotionsthemas, die stets freundliche, konstruktive und menschlich sehr angenehme Zusammenarbeit, sowie die Zeit die er meinem Promotionsvorhaben – auch an Wochenenden – persönlich gewidmet hat.

Herzlich gedankt sei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Kübler für die Übernahme des Koreferates.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Ingulf Lawrenz bedanken für die stets kurzfristige und unkomplizierte Verfügbarkeit bei sämtlichen Fragen zur und Problemen mit der Datenerhebung und Auswertung, die geduldige Lektüre vieler Entwürfe, sowie für die Überlassung der Daten seines Patientenkollektivs, auf denen diese Arbeit teilweise aufgebaut hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. med. Jörg Tamihardja sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bülent Polat für die engagierte Durchsicht und Korrektur meiner Daten.

Bei Frau Viktoria Rücker vom Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg möchte ich mich für die schnell und unkompliziert verfügbare kompetente statistische Beratung ganz herzlich bedanken.

Auch danke ich der Studienstiftung des deutschen Volkes für die Gewährung eines Stipendiums für mein Erst- und Zweitstudium, als auch für die finanzielle Unterstützung während des für die Anfertigung dieser Arbeit erforderlichen Freisemesters.

All jenen geduldigen Menschen, welche sich Zeit für das Korrekturlesen dieser Arbeit genommen haben, möchte ich danken.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank aber meiner gesamten Familie für die emotionale, ideelle, logistische und finanzielle Unterstützung. Ohne sie wären weder mein Studienabschluss noch die vorliegende Dissertation denkbar.

V. Publikationsliste

Veröffentlichte Publikationen, die ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben:

Tamihardja, Jörg; Schortmann, Max; Lawrenz, Ingulf; Weick, Stefan; Bratengeier, Klaus; Flentje, Michael; Guckenberger, Matthias; Polat, Bülent: Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: updated long-term outcome and toxicity analysis. In: Strahlentherapie und Onkologie, Februar 2021; 197(2): S. 124-132. doi: 10.1007/s00066-020-01678-w, zuletzt geprüft am 31.01.2021