

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Sana Klinikum Offenbach
Klinik für Strahlenheilkunde und Interdisziplinäre Onkologie
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Nikolaos Zamboglou

**Wertigkeit der interstitiellen HDR-Brachytherapie bei der Behandlung des
lokalisierten Prostatakarzinoms: Offenbacher Ergebnisse mit einem
fraktionierten Monotherapieprotokoll**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Iosif Strouthos

aus Larnaca, Zypern

Frankfurt am Main, 2017

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent: PD Dr. Nikolaos Tselis
Korreferent/in: Prof. Dr. Friedhelm E. Zanella
Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie	6
1.2. Ätiologie	8
1.3. Anatomie der Prostata	8
1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms	10
1.4.1. Prostata-spezifisches Antigen	11
1.4.2. Klinische Untersuchungsmethoden	11
1.4.2.1. Digital-rektale Untersuchung	12
1.4.2.2. Transrektaler Ultraschall	12
1.4.2.3. Magnetresonanztomografie	12
1.4.2.4. Computertomografie	13
1.4.2.5. Knochenszintigrafie	13
1.4.3. Prostatastanzbiopsie und Histopathologie	13
1.4.3.1. Prostatastanzbiopsie	13
1.4.3.2. Histopathologie	14
1.4.3.3. Gleason Gradurierungssystem	14
1.5. Tumorklassifikation und Risikostadieneinteilung	15
1.5.1. TNM-Klassifikation	15
1.5.2. Risikogruppensysteme	17
1.6. Therapie des Prostatakarzinoms	19
1.6.1. Lokale Therapiemethoden	20
1.6.1.1. Radikale Prostatektomie	20
1.6.1.2. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	21
1.6.1.2.1. Perkutane Strahlentherapie	21
1.6.1.2.2. Low-Dose-Rate (LDR) – Brachytherapie	23
1.6.1.2.3. High-Dose-Rate (HDR) – Brachytherapie	26
1.6.2. Systemische Therapieansätze	28
1.6.2.1. Antihormonelle Therapie	28
1.7. Biochemisches Rezidiv	30
1.8. Fragestellung der Arbeit	30
2. Patienten und Methoden	31
2.1. Patientenkollektiv	31
2.2. Technik und Bestrahlungskonzept der interstitiellen HDR-Monotherapie	34
2.2.1. Aufklärung	34

2.2.2.	Stationäre Aufnahme und Vorbereitung für den Eingriff ...	34
2.2.3.	Implantation und Bestrahlung	35
2.2.4.	Nachsorge	37
2.3.	Statistische Auswertung	37
2.3.1.	Erfassung der onkologischen Endpunkte	37
2.3.2.	Erfassung der Langzeittoxizität	38
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Primäre Endpunkte	39
3.1.1.	Gesamtüberleben	39
3.1.1.1.	Gesamtüberleben – Gesamtkollektiv	39
3.1.1.2.	Gesamtüberleben – nach Risikogruppen	39
3.1.1.3.	Gesamtüberleben – nach initialem PSA-Wert ...	40
3.1.1.4.	Gesamtüberleben – nach Gleason-Score	41
3.1.1.5.	Gesamtüberleben – nach Tumorstadium	42
3.1.2.	Biochemische Rezidivfreiheit	43
3.1.2.1.	Biochemische Rezidivfreiheit – Gesamtkollektiv.	43
3.1.2.2.	Biochemische Rezidivfreiheit – nach Risikogruppen	44
3.1.2.3.	Biochemische Rezidivfreiheit – nach initialem PSA-Wert	45
3.1.2.4.	Biochemische Rezidivfreiheit – nach Gleason- Score	46
3.1.2.5.	Biochemische Rezidivfreiheit – nach Tumorstadium	47
3.1.3.	Fernmetastasenfreies Überleben	48
3.1.3.1.	Fernmetastasenfreies Überleben – Gesamtkollektiv	48
3.1.3.2.	Fernmetastasenfreies Überleben – nach Risikogruppen	49
3.1.3.3.	Fernmetastasenfreies Überleben – nach initialem PSA-Wert	50
3.1.3.4.	Fernmetastasenfreies Überleben – nach Gleason- Score	51
3.1.3.5.	Fernmetastasenfreies Überleben – nach Tumorstadium	52
3.1.4.	Gesamtüberleben nach Androgendeprivationstherapie	53
3.1.5.	Klinische Ergebnisse nach Androgendeprivationstherapie	

in der High-Risk-Gruppe	54
3.2. Sekundäre Endpunkte: Langzeittoxizität	55
3.2.1. Chronische urogenitale Nebenwirkungen	56
3.2.2. Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen	58
4. Diskussion	60
4.1. Prostatakarzinom und Dosisescalation	60
4.2. Radiobiologische Grundlage	61
4.3. HDR-Brachytherapie als Monotherapie	61
5. Zusammenfassung	67
6. Abkürzungsverzeichnis	70
7. Literaturverzeichnis	71
8. Lebenslauf	87
9. Schriftliche Erklärung	88
10. Danksagung	89

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die zweithäufigste Tumorentität weltweit für Männer, und insgesamt die sechsthäufigste Todesursache mit rund 92.300 Todesfällen im Jahr 2012¹. In Deutschland ist die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag 2012 bei etwa 63.710². Im Jahr 2012 sind in Deutschland, nach Daten des Robert-Koch-Institutes, 12.957 Männer an den direkten Folgen des Prostatakarzinoms verstorben. Damit ist das Prostatakarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache und die siebthäufigste Todesursache bei Männern in Deutschland.

Bei den Inzidenz- und Mortalitätsraten des PCAs finden sich erhebliche geografische sowie regionsspezifische Unterschiede. Die Inzidenzrate ist in westlichen Industrieländern höher als in Entwicklungsstaaten, wobei die Mortalität in westlichen Industrieländern abnimmt und in östlichen Entwicklungsstaaten unverändert bleibt³. Innerhalb Europas lässt sich ein Nord-Süd-Gefälle beschreiben. Skandinavien weist hier die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten auf. Für Schweden liegen Inzidenzen von 90,9 Erkrankten/100,000 Männer vor, für Griechenland werden bei ca. 35 Erkrankten/100,000 Männer angegeben.

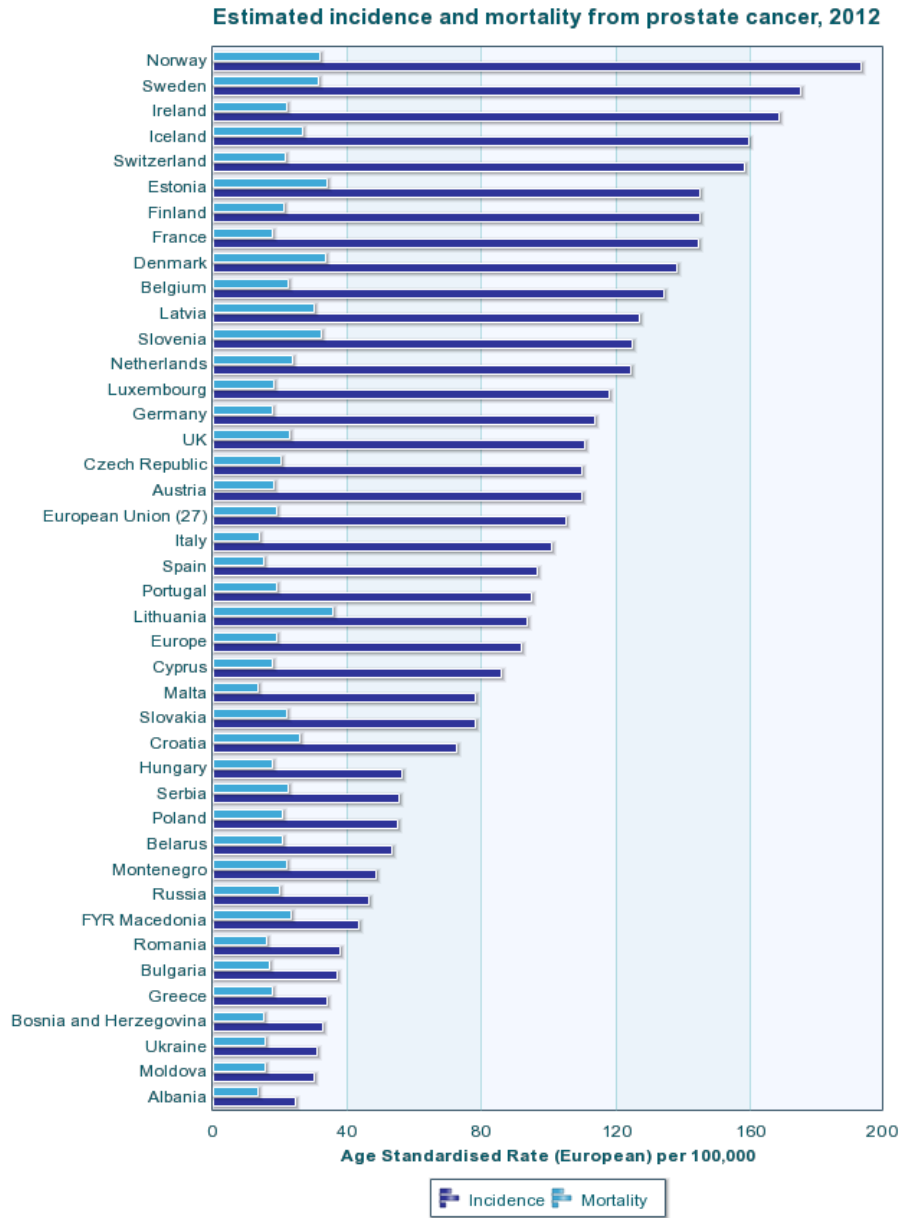


Abbildung 1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Europa im Jahr 2012 (Europäisches Krebsregister 2012, EUCAN).

In Deutschland ist die altersstandardisierte Inzidenzrate, nach einem Anstieg über fast drei Jahrzehnte, seit 2003 weitgehend konstant. Eine ähnliche Entwicklung ist in den meisten westlichen Industrienationen auch zu sehen. Als Erklärungen hierfür können die Entwicklungen des PSA-Screenings in den 1990er-Jahren, Verbesserungen in der Spezifität und Sensitivität des transrektalen Ultraschalls sowie Fortschritte in der Biopsie-Technik

angeführt werden⁴. Im Gegensatz zur Erkrankungsrate ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate seit etwa Mitte der 1990er-Jahre rückläufig. Insgesamt tragen ca. 40 % der Männer in den westlichen Entwicklungsstaaten das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein PCa zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran. Der Altersgipfel liegt in der siebten und achten Lebensdekade, wobei nach dem 50. Lebensjahr die Inzidenz- und Mortalitätsraten exponentiell ansteigen⁵.

1.2. Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung des PCas und die, den Verlauf beeinflussenden Faktoren, sind im Wesentlichen nach wie vor nicht komplett erforscht. Hohes Alter, geografische, rassische und erbliche Faktoren sind die einzigen etablierten Risikofaktoren. Eindeutig ist auch die Rolle der männlichen Geschlechtshormone (Androgene), ohne die es nicht zur Entwicklung eines PCas kommt. Das Wachstum der Prostata sowie die Entstehung des PCas sind von Androgenen abhängig⁶.

1.3. Anatomie der Prostata

Die Prostata (*griechisch* Prostátēs = Vorsteher, *deutsch* Vorsteherdrüse) gehört, zusammen mit den paarigen Vesiculae seminalis (Samenblasen) und der ebenfalls paarig angelegten Glandulae bulbourethralis (Cowpersche Drüse), zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Sie ist eine extraperitoneal gelegene exokrine Drüse, die an der Bildung der Ejakulatflüssigkeit beteiligt ist.

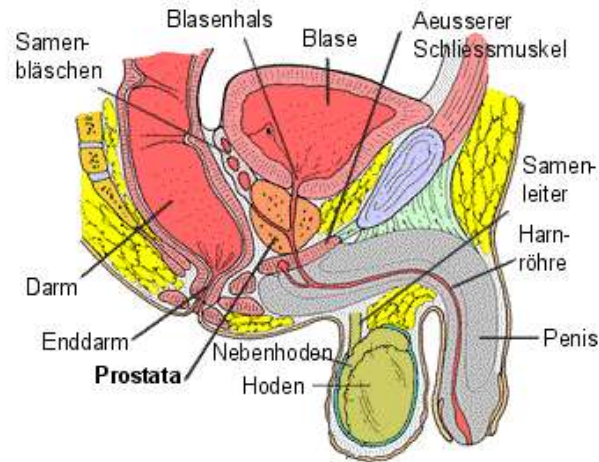


Abbildung 1.2. Anatomie des männlichen Urogenitalsystems.

Die Prostata wiegt im Normalzustand zwischen 15-30 g und hat annähernd die Größe und Gestalt einer Esskastanie, mit Apex (Übergang in die Harnröhrenschwellkörper) und Basis (Übergang in die Harnblase), und ist unterhalb der Harnblase, vor dem Rektum, lokalisiert. Die Prostata wird in einem, von ventral offenen, Winkel von etwa 140° von der prostatistischen Harnröhre (Pars prostatica urethrae) durchzogen. An der Basis der Prostata liegen die paarigen Vesiculae seminalis (ca. 6 cm lang)⁷.

Die Prostata ist unvollständig von einer Organkapsel umgeben⁸, die aus Kollagen, Elastin und glatter Muskulatur besteht. Die Kapsel fehlt basal und anterior am Übergang zur Harnblase sowie apikal am Übergang zum Schließmuskel. Seitlich wird die Prostata vom vorderen Blatt der lateralen periprostatistischen Faszie umgeben. Dorsal existiert die rektovesikale Faszie (Denovilliersche Faszie)⁹, die Prostata und Rektum voneinander trennt. Ventral, zwischen Symphyse und Prostata, finden sich erneut die periprostatistische Faszie, Fettgewebe und der Santorinsche Plexus, der vordere Anteil des periprostatistischen Venenplexus. Dorsolateral finden sich die neurovaskulären Bündel (Gefäße, Lymphgefäße und Nervenbahnen), die die Prostata kapsel penetrieren¹⁰. Diese Nerven sind für die Innervation des Musculus sphincter urethrae externus zuständig und dadurch für die erektile Funktion als auch für die Kontinenz sehr wichtig. Die Pars prostatica urethrae (prostatistischer Anteil der Harnröhre) verläuft zentral durch die Prostata und bildet

zusammen mit den Ductus ejaculatorii in der Mitte der Drüse das Verumontanum (Colliculus seminalis).

Die anatomische Einteilung der Prostata erfolgt nach McNeal¹¹ und berücksichtigt die anteriore, die periphere, die zentrale Zone sowie die Transitionalzone.

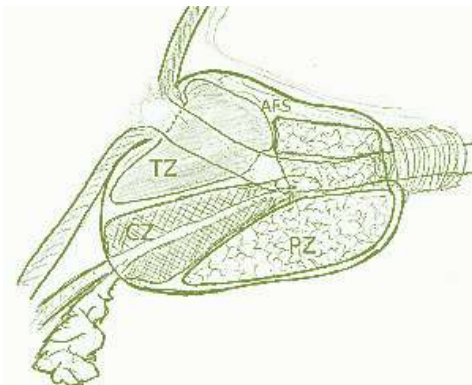


Abbildung 1.3. Prostatazonen nach McNeal in der Sagittalebene (modifiziert nach McNeal et al. ¹¹).

Die Transitionalzone umgibt die Urethra zwischen Verumontanum und Hals der Harnblase, stellt ungefähr 5-10 % des Prostatavolumens und ist bei der benignen Prostata-Hyperplasie stark vergrößert. Die zentrale Zone stellt ca. 20 % der Drüsen und umgibt die Samenwege. Die periphere Zone liegt kaudal und peripher. Sie beinhaltet den größten Teil des Drüsengewebes, und 70 % aller malignen Entartungen entstehen von den Zellen in diesem Bereich¹². Die Anteriores fibromuskuläres Stroma (Anteriore Zone) umgibt 5 % der Prostatamasse, enthält keine Prostatadrüsen und liegt ventral der Transitionalzone.

1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Diagnose des PCas sowie die Festlegung des klinischen Tumorstadiums erfolgen mithilfe der digital-rektalen Untersuchung (DRU), der Bestimmung des initialen prostataspezifischen Antigens (iPSA), des transrektalen Ultraschalls (TRUS) sowie mittels der Prostatastanziobiopsie (Diagnosesicherung durch Histologiegewinnung). Die Beurteilung des Lymphknotenstatus kann durch die Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) erfolgen. Die Umgebungsdiagnostik beinhaltet ebenfalls die Knochenszintigrafie zum Ausschluss einer ossären Filialisierung.

1.4.1. Prostata-spezifisches Antigen

PSA ist ein gewebespezifisches Protein (Glykoprotein-Serin-Protease) mit Molekulargewicht von 33 Kilodalton und wird aus Epithelzellen des Prostatadrüsenacini und -ducti sezerniert¹³. Die Hauptfunktion des PSAs besteht darin, Samen in einem fluidischen Zustand zu halten und dadurch die Spermienmotilität zu erhöhen¹⁴.

Der Nachweis eines erhöhten PSA-Serumwertes ist kein Karzinomnachweis, sondern vielmehr ein Hinweis auf organspezifische Veränderungen des Prostatagewebes, ohne deren Dignität zu spezifizieren. Manipulationen der Prostata, wie eine Prostatamassage, DRU, transurethrale Katheterisierung, Prostata-Nadelbiopsie oder eine Prostatitis, können zu falsch positiven PSA-Wertanstiegen führen¹⁵. Der PSA-Wert ist somit kein karzinomspezifischer, sondern ein organspezifischer biochemischer Marker. Aktuell wird im klinischen Alltag ein Serum-PSA-Wert von < 4 ng/ml als nicht pathologisch angesehen. Dennoch zeigen die von Thompson et al.¹⁶ publizierten Daten im Rahmen der PCPT-Studie („prostate cancer prevention trial“-Studie), dass bei PSA-Werten < 4 ng/ml die Diagnose eines PCas nicht selten ist.

Der Nutzen und die Anwendung des PSAs in der täglichen Praxis werden nach wie vor diskutiert. Im Vergleich zu früher verwendeten Markern, wie der sauren Phosphatase, weist das PSA eine höhere Sensitivität auf und vermag, den Krankheitsverlauf, nach definitiver Therapie, adäquater widerzuspiegeln¹⁷. Dennoch gilt die Effektivität des PSA-Wert-basierten Screenings beim PCa als noch nicht abschließend geklärt.

1.4.2. Klinische Untersuchungsmethoden

Neben dem PSA-Test, als biochemischem Marker, werden zur Diagnose des PCas auch andere Untersuchungsmethoden herangezogen. Dazu gehören die DRU, der TRUS sowie die MRT. Durch die ultraschall-gestützte Stanzbiopsie erfolgt letztendlich der feingewebliche Karzinomnachweis.

1.4.2.1. *Digital-rektale Untersuchung*

Die DRU spielt bei der körperlichen Untersuchung, im Rahmen der PCa-Diagnostik, eine zentrale Rolle und dient der klinischen Abschätzung der Tumor- und Prostata-Ausdehnung. Die Prostata ist im Normalfall von homogener Konsistenz. Finden sich inhomogen knotige Bezirke sowie Indurationen, muss der Verdacht auf ein PCa gestellt werden. Die DRU ist zwar untersucher-abhängig, weist jedoch trotzdem eine Spezifität zwischen 84-91 % auf. Die Sensitivität ist niedriger, mit Werten zwischen 37-53 %, steigt jedoch mit zunehmendem PSA-Wert an^{13,18}. Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht hierbei auch die Spezifität der PCa-Diagnostik¹³. Harris et al. konnten, unter Berücksichtigung eines PSA-cut-off von 4 ng/ml, eine Erhöhung der Karzinomdetektionsrate von 4,6 % auf 5,8 % in Kombination mit der DRU zeigen¹⁹. Eine alleinige DRU wird für ein adäquates Screening als nicht ausreichend angesehen.

1.4.2.2. *Transrektaler Ultraschall*

Der TRUS der Prostata stellt eine weitere Untersuchungsmodalität der PCa-Diagnostik dar. Er wurde in den frühen 1980er-Jahren klinisch implementiert²⁰ und bleibt die Methode der Wahl zur Echtzeit-Abbildung der Prostata. Der TRUS ermöglicht eine detaillierte Bildgebung der Prostata sowie der benachbarten Strukturen/Organe, wie beispielsweise der Samenblasen oder des Rektums. Das Verfahren ermöglicht die Detektion von Läsionen mit unterschiedlicher Echogenität, wobei fortgeschrittene Karzinome oft als echoreiche und frühe Tumore, aufgrund einer ausgeprägten Neovaskularisation/Angiogenese, als echoarme Areale zu unterscheiden sind. Aufgrund einer Sensitivität von 37-57 % und einer beschriebenen Spezifität von 40-88 % wird der TRUS in der Früherkennung vorrangig in Kombination mit weiteren Methoden durchgeführt²¹⁻²³.

1.4.2.3. *Magnetresonanztomografie*

Die Magnetresonanztomografie (MRT) der Prostata wird seit Mitte der 1980er-Jahre im Rahmen der PCa-Diagnostik durchgeführt²⁴, wobei insbesondere MRT-Techniken, wie

Diffusion-Weighted Imaging (DWI-MRT), Dynamic Contrast-Enhanced MRT (DCE-MRT) sowie die MRT-Spektroskopie unter Verwendung von Cholin, eine deutliche Verbesserung der Spezifität und Sensitivität erreichen konnten^{25,26}. Tamada et al. verglichen hierbei einzelne MRT-Techniken und deren Kombination bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml und konnten zeigen, dass die Kombination von verschiedenen Techniken mit einer Erhöhung der Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität gegenüber den alleinigen Techniken einhergeht²⁷.

1.4.2.4. Computertomografie

Die Computertomografie (CT) dient letztendlich nicht zur Diagnosesicherung eines PCas²⁸, sondern wird eher im Rahmen des Tumorstaging genutzt, wobei dort heutzutage die Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie eine größere Rolle übernimmt.

1.4.2.5. Knochenszintigrafie

Die Knochenszintigrafie wird ausschließlich bei Verdacht auf eine Ausbreitung des Tumors, bzw. Metastasensuche, im Rahmen des prätherapeutischen Stagings durchgeführt.

1.4.3. Prostatastanzbiopsie und Histopathologie

1.4.3.1. Prostatastanzbiopsie

Die Indikation zur Prostatastanzbiopsie wird bei einem suspekten Tastbefund im Rahmen der DRU und/oder einem erhöhten PSA-Wert (> 4,0 ng/ml) gestellt. Der TRUS ist die Modalität der Wahl als Bildgebungsverfahren bei der Durchführung der Biopsiegewinnung, und die systematische Sextantenbiopsie nach Hodge et al. galt für lange als Goldstandard der Biopsieentnahme²⁹. Bei diesem Verfahren werden je drei Zylinder pro Seitenlappen aus Basis, Mitte und Apex der Prostata entnommen. Die Methodik der Sextantenbiopsie wurde kontinuierlich modifiziert, zumal gezeigt werden konnte, dass die Zahl positiver Befunde mit der Menge der entnommenen Stanzzyylinder steigt³⁰⁻³⁵. Die TRUS-gesteuerte 10-12 Kern-Biopsie gilt mittlerweile europaweit als

Standard. Auch hier werden nach einem festen Schema Biopsiepräparate aus allen Regionen und Zonen der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) entnommen^{36,37}.

Bei hohem Verdacht auf ein PCa (erhöhter PSA-Wert, Tastbefund bei DRU) und negativer Stanze sollte diese, mit Einbeziehung der Transitionalzone, wiederholt werden. Fällt auch die zweite Prostatastanzbiopsie (Wiederholungsbioptie) negativ aus, so kann die sogenannte Saturationsbiopsie (Sättigungsbiopsie) erfolgen³⁶. Die Sättigungsbiopsieprozedur beinhaltet mindestens 20 Prostatastanzbiopsien, welche nicht nur in den verschiedenen Zonen der Prostata entnommen werden, sondern das ganze Organ systematisch erfassen³⁸.

1.4.3.2. Histopathologie

Das Adenokarzinom ist der prädominante Typ des PCAs und stellt zu mehr als 95 % alle diagnostizierten Tumore dar. Andere histopathologische Entitäten sind deutlich seltener und beinhalten Transitionalzellkarzinome, Karzinoide, kleinzellige Karzinome, sarkomatoide Karzinome, muzinöse/papillär-duktales oder adenoid-zystische Karzinome sowie Plattenepithelkarzinome. Am häufigsten sind die periphere Zone (ca. 79 %), gefolgt von der Transitionalzone (16 %) sowie der zentralen Zone (5 %) betroffen.

1.4.3.3. Gleason Graduierungssystem

Aktuell stehen für das histopathologische Grading des Prostata-Adenokarzinoms verschiedene Systeme zur Verfügung. Das Gleason Graduierungssystem ist hierbei weltweit das meist verwendete Grading-System und hat sich als Goldstandard in der Forschung und täglichen Praxis etabliert³⁹. Das System basiert auf histologischen Architekturmustern von Hämatoxylin- und Eosin-gefärbten Prostatagewebeschnitten und reicht von gut differenzierten glandulären Atypien (Gleason-Grad 1) über tubuläre und kribriiforme mäßig differenzierte Wachstumsformen bis zu schlecht differenzierten oder anaplastischen Karzinommustern (Gleason-Grad 5). Neun Wachstumsmuster sind hierbei

in fünf Stufen konsolidiert und die Addition der zwei ausgeprägtesten Wachstumsmuster ergeben den summierten Gleason-Score, sodass ein Wert zwischen 2-10 entsteht⁴⁰. Je niedriger der summierte Wert desto höher der Karzinomdifferenzierungsgrad. Auf Betreiben der „International Society of Urological Pathology“ liegt seit 2005 eine Modifikation des Gleason-Grading-Systems vor^{41,42}. Diese erhöht den Grad der Übereinstimmung des Gleason-Scores zwischen Biopsie- und Prostatektomiepräparaten um mehr als 80 %.

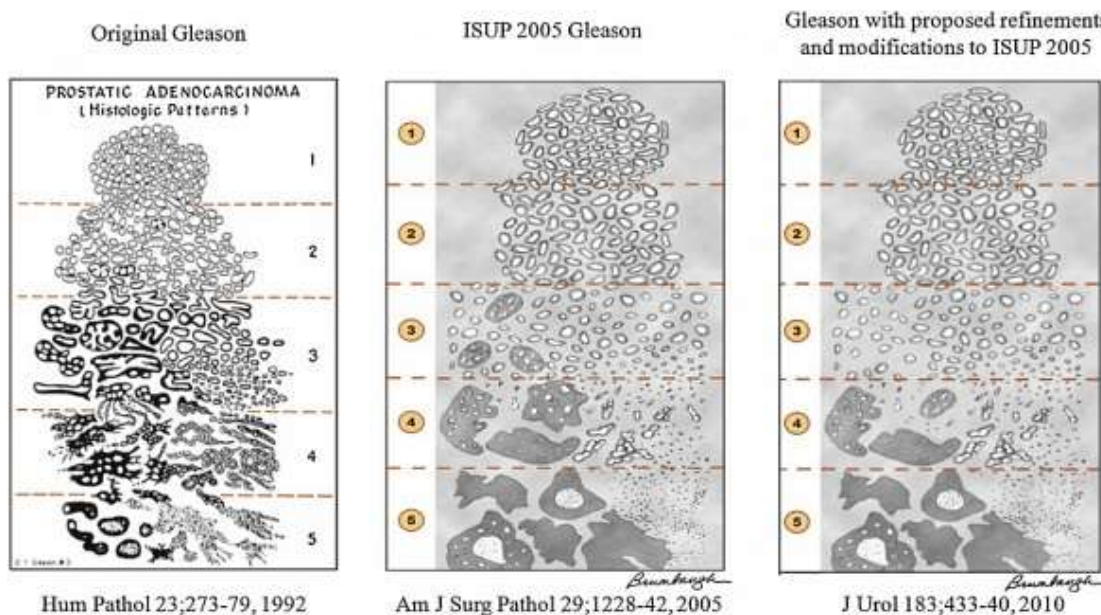


Abbildung 1.4. Gleason Graduierungssystem und Modifikationen (nach Epstein et al.⁴¹).

1.5. Tumorklassifikation und Risikostadieneinteilung

1.5.1. TNM-Klassifikation

Die klinische und pathologische Stadieneinteilung des PCas erfolgt nach dem TNM-Schema der Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC). Die lokale Tumorausdehnung (T-Stadium, T1-T4), der regionäre Lymphknotenbefall (N-Stadium, N0-N1) sowie das Vorhandensein und die Verteilung von Fernmetastasen (M-Stadium, M0-M1c) werden hierbei beurteilt. Der Differenzierungsgrad wird nach dem WHO-System, mit Grad 1 – gut differenziert – bis Grad 4 – undifferenziert – und entsprechend dem

sogenannten Gleason-Score (GS) bestimmt. Das UICC-Schema existiert weltweit seit 1987 und wurde zuletzt 2009 (Tabelle 1.1.) in der 7. Auflage modifiziert⁴³.

Tabelle 1.1. Stadieneinteilung nach TNM Klassifikation, 7. Auflage 2009.

TNM	
Stadium	Beschreibung
T1	weder tast- noch sichtbar (Zufallsbefund)
T1a	Tumoranteile < 5 %
T1b	Tumoranteile > 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumordiagnose durch Nadelbiopsie (ein oder beide Lappen)
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata
T2a	ein Lappen ≤ 50 %
T2b	ein Lappen > 50 %
T2c	beide Lappen betroffen
T3	Tumordurchbruch durch die Prostatakapsel
T3a	uni- oder bilateral
T3b	Einbruch in die Samenblase
T4	Tumorinfiltration in andere Nachbarstrukturen als Samenblasen: Blasenhal, Sphincter externus, Rektum, in Levatormuskel, Beckenwand
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in regionäre Lymphknoten
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M1a	nicht regionäre Lk-Met.
M1b	Knochen-Metastasen
M1c	andere Organ-Metastasierung.

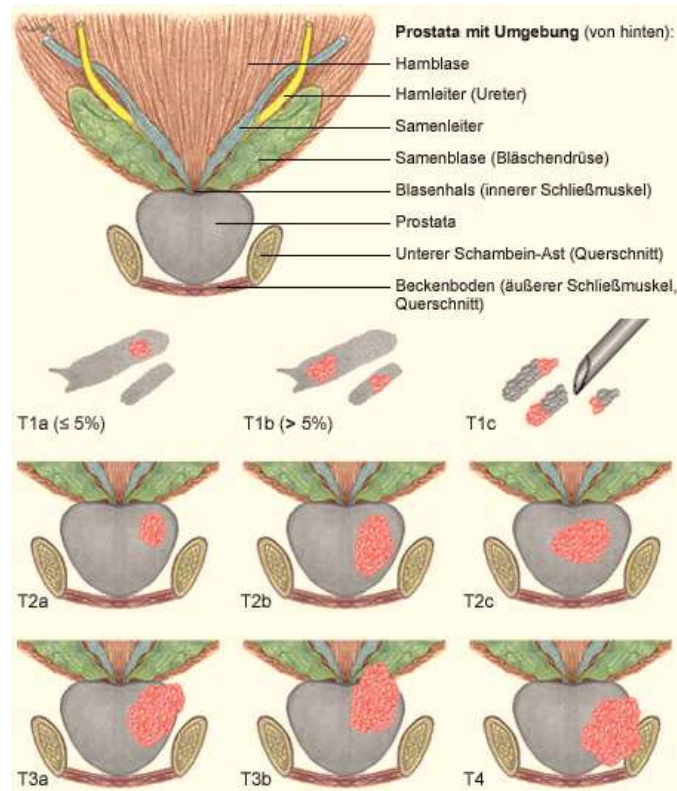


Abbildung 1.5. T-Kategorie des PCas nach TNM-Klassifikation.

1.5.2. Risikogruppensysteme

Anhand des initialen PSAs, des klinischen Tumorstadiums und des GSs sind in den letzten drei Jahrzehnten Risikogruppen definiert und verschiedene Risikogruppensysteme entwickelt worden. Die Implementierung dieser Risikostratifizierungsgruppen hilft hierbei zur Einschätzung der biologischen Aggressivität eines PCas und des Risikos einer frühzeitigen Metastasierung.

Nach D'Amico et al. ist ein Drei-Gruppen-Risikostratifizierungssystem benannt, welches entwickelt wurde, um die Prognose eines biochemischen Versagens nach RPE und externer Radiotherapie zu ermöglichen. Dieses System unterteilt nicht-metastasierte Patienten in Low-, Intermediate- und High-Risk-Gruppen bezogen auf den iPSA-Wert, das klinische T-Stadium und den GS⁴⁴.

Andere Klassifikationssysteme wurden von verschiedenen Fachorganisationen entwickelt, einschließlich dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA)⁴⁵, dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Großbritannien)⁴⁶, der American Urological Association (AUA)⁴⁷ und der European Association of Urology (EAU)⁴⁸. Am weitesten verbreitet ist hierbei das NCCN-Klassifikationssystem, welches zuletzt aktualisiert wurde und zu den traditionellen Drei-Gruppen-Einstufungen, analog D'Amico et al., auch zusätzliche Risikogruppen auflistet⁴⁵.

Letztendlich sind auch institutionelle Risikostratifizierungssysteme, basierend auf den klinischen Ergebnissen der definitiven Strahlentherapie, bei der Behandlung des lokalisierten PCas klinisch etabliert worden. Charakteristisch ist diesbezüglich die Memorial Sloan-Kettering-Cancer-Center (MSKCC)-Definition⁴⁹. Tabelle 1.2. listet unterschiedliche Risikostratifizierungssysteme mitsamt den definierenden Klassifikationsmerkmalen.

Tabelle 1.2. Prätherapeutische Risikostratifizierungssysteme des Prostatakarzinoms
(modifiziert nach Rodrigues et al., Can Urol Assoc J 2012).

Institution/Organization	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk
Harvard (D'Amico)	T1-T2a und GS ≤ 6 und	T2b und/oder GS = 7	≥ T2c oder PSA > 20 oder GS
AUA	PSA ≤ 10	und/oder PSA > 10-20	8-10
EAU		nicht Low-risk	
NICE			
GUROC (Kanada)	T1-T2a und GS ≤ 6 und	T1-T2 und/oder Gleason	≥ T3a oder PSA > 20 oder GS
	PSA ≤ 10	≤ 7 und/oder PSA ≤ 20	8-10
		nicht Low-risk	

MSKCC (USA)	T1c-T2a und GS \leq 6 und PSA \leq 10	T2b und/oder GS = 7 und/oder PSA > 10-20 nicht Low-risk	\geq T2c oder PSA > 20 oder GS 8-10 oder 2 Intermediate- Risk-Kriterien
NCCN	T1-T2a und GS 2-6 und PSA \leq 10 nicht Very-low- risk UND Very-low-risk Klassifikation: T1c und GS \leq 6 und PSA < 10 und weniger als 3 positiven Biopsiestanzen und \leq 50 % Tumor in jedem Stanz	T2b oder T2c und/oder GS = 7 und/oder PSA > 10-20 nicht Low-risk	T3a oder PSA > 20 oder GS 8-10 nicht Very-high-risk UND Very-high-risk Klassifikation: T3b-4
ESMO	T1-T2a und GS \leq 6 und PSA < 10	nicht High-risk und nicht Low-risk (die Reste)	T3-4 oder PSA > 20 oder GS 8-10

AUA: American Urological Association; EAU: European Association of Urology; GUROC: Genitourinary Radiation Oncologists of Canada; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre; ESMO: European Association of Urology

Therapie des Prostatakarzinoms

Als gesicherte kurative Therapiemodalitäten stehen für die Behandlung des lokal-begrenzten PCas die radikale Prostatektomie (RPE) sowie die Strahlentherapie. Bei der Strahlentherapie steht, neben der perkutanen Radiotherapie (Teletherapie), auch die Brachytherapie zur Verfügung. Die Brachytherapie kann entweder als monotherapeutisches Konzept oder in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie zur interstitiellen Dosisaufsättigung angewendet werden. Eine systemische

Androgendeprivationstherapie kann hierbei simultan mit einer Radiotherapie im kurativen Ansatz bzw. alleinig in palliativer Intention implementiert werden.

1.6.1. Lokale Therapiemethoden

1.6.1.1. Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist eine gesicherte Therapiemethode zur Behandlung des lokalisierten PCas und stellt zusammen mit der Radiotherapie eine leitlinien-konforme Behandlungsmodalität im kurativen Setting dar. Die RPE kann durch verschiedene Techniken und Zugangswege durchgeführt werden. Entfernt werden die Prostata, die Samenblasen mit einem Teil der Samenleiter sowie pelvine Lymphknoten. Nach den aktuellen deutschen S3-Leitlinien sollten während der RPE mindestens 10 pelvine Lymphknoten entfernt werden⁴. Das Prostatektomiepräparat ist hierbei der aussagekräftigste Prädiktor bezüglich des Rezidivrisikos nach RPE⁵⁰. Prognostisch relevant sind neben dem präoperativen PSA-Wert insbesondere der histopathologisch determinierte Lymphknotenstatus mitsamt lokalem Tumorstadium und Status der operativen Absetzungsränder. Die restlose Entfernung von Tumorgewebe (R0-Resektion) stellt in diesem Punkt das primäre Ziel der RPE dar, welches als standardisiertes Operationsverfahren eine perioperative Mortalität zwischen 0,2-5,0 % aufweist⁵¹.

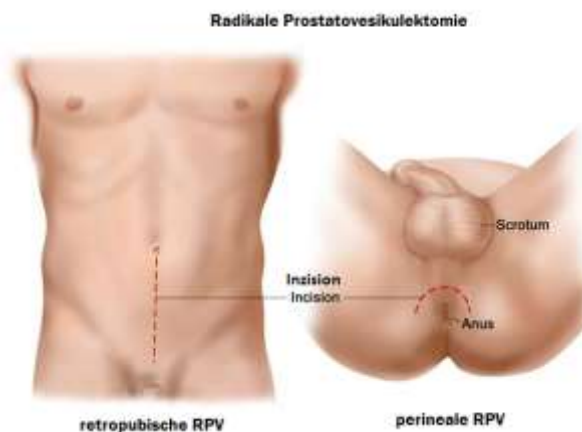


Abbildung 1.6. Offene radikale Prostatovesikulektomie – Techniken und Zugangswege (Quelle: National Cancer Institute).

Harninkontinenz und erektile Dysfunktion gelten als häufigste Toxizitäten der RPE. Die besten prospektiven Studienergebnisse geben eine Harninkontinenzrate von ca. 10 % nach 24 Monaten bzw. eine erektile Dysfunktionsrate von 28 % nach 60 Monaten an^{52,53}. Dennoch gibt es keine randomisierte kontrollierte Studie, welche chirurgische Verfahren der RPE direkt miteinander vergleicht. Auf der Basis von komparativen Literaturanalysen scheint die roboterassistierte RPE, bezüglich des Kontinenz- und Potenserhalts, jedoch die besten Ergebnisse vorweisen zu können. Im direkten Literaturdatenvergleich weisen die offene, laparoskopische und roboterassistierte RPE jeweils Langzeitkontinenzraten von 81 % (60-93 %), 87 % (82-95 %) und 91 % (84-98 %) auf. Bezüglich der erektilen Funktion 12 Monate nach RPE können analoge Potenzraten von 68 % (62-75 %), 69 % (52-78 %) und 60 % (20-97 %) angegeben werden⁵⁴.

Die Nachsorge nach RPE findet mittels engmaschiger PSA-Wert-Kontrollen statt. Nach R0-Resektion fällt der PSA-Wert dauerhaft in den Nullbereich. Ein nachweisbares PSA (> 0,2 ng/ml) nach RPE gilt als biochemisches Rezidiv⁵⁵.

1.6.1.2. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Die Strahlentherapie wird zur Behandlung des PCas seit dem frühen zwanzigsten Jahrhundert verwendet und konnte infolge technischer Fortschritte und positiver Ergebnisse in klinischen Studien sich als iso-effektive Therapie neben der RPE etablieren. Als radiotherapeutische Modalitäten stehen für die kurative Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms die perkutane Strahlentherapie (engl. External Beam Radiotherapy, EBRT) sowie die interstitielle Brachytherapie (BRT) zur Verfügung.

1.6.1.2.1. Perkutane Strahlentherapie

Bei der EBRT wird mit einem Linearbeschleuniger energiereiche, ionisierende Strahlung direkt auf die Prostata gerichtet. Die EBRT hat sich als kurative Therapieoption beim lokal begrenzten sowie lokal fortgeschrittenen PCa etabliert.

Konventionelle EBRT

Vor der Entwicklung der dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (engl. 3-dimensional conformal radiation therapy = 3-D CRT) wurde die zweidimensionale perkutane Strahlentherapie (engl. 2-dimensional external beam radiation therapy = 2-D EBRT) für die Behandlung des PCas angewendet. Dadurch konnten Dosen im Bereich von 60-68 Gy appliziert werden. Das behandelte Volumen umfasste in der Regel die Prostata mit oder ohne Samenblasen. Um die Abdeckung des Zielvolumens sowie die Drüsen-Mobilität sicherzustellen und von Tag zu Tag Positionierungsvariationen zu kompensieren wurden rechteckige Felddimension in der Größenordnung von 8-12 cm verwendet, welche dadurch jedoch ein unnötig großes Volumen von normalem Geweben umfassten. Hierzu gehörten beispielsweise größere oder kleinere Teile des Rektums und des Harnblasenhalses, was mit einem Anstieg der urogenitalen (engl. Genitourinary – GU) sowie gastrointestinalen (engl. Gastrointestinal – GI) Toxizität einherging.

3-D CRT

3-D-Dosisplanungssysteme und Linearbeschleuniger mit „Multi-Leaf“-Kollimatoren (engl. Multi-leaf collimator = MLC)⁵⁶ waren Entwicklungsschritte, welche die Implementierung der 3-D CRT ermöglicht haben. Bei dieser Methode wird auf der Basis einer Planungs-Computertomografie des kleinen Beckens eine dreidimensionale Ansicht der Prostata sowie deren Nachbarorgane errechnet. Auf dieser Basis werden die Strahlenfelder sowie deren Form kalkuliert und entsprechend des vorgegebenen Zielvolumens adaptiert. Das zu behandelnde Volumen wird über mehrere Strahlenfelder aus unterschiedlichen Richtungen behandelt. Risikoorgane, wie die Rektumhinterwand und Blasenwandvorderwand, können hierbei individuell ausgeblendet werden. Mit der Anwendung der 3-D CRT konnte das Volumen vom Normalgewebe, welches Maximaldosen ausgesetzt wurde, um 30-40 % im Vergleich zur konventionellen 2-D-Strahlentherapie reduziert werden⁵⁷, was auch zu einer deutlichen Reduzierung der GI-Toxizität beitrug^{58,59}. Die Lagerungsreproduzierbarkeit sowie der definierte Füllungszustand der Hohlorgane (Blasen-, Rektumfüllung) spielen eine zentrale Rolle für

die sichere Applikation der geplanten Dosis im Rahmen der EBRT. Der Zustand der Organe und die assoziierte Position der Prostata müssen deswegen während der Therapie engmaschig kontrolliert werden und hierfür mithilfe von Positions-/Verifikations-Aufnahmen überprüft werden.

Alles in allem konnte gezeigt werden, dass die 3-D CRT eine Dosisescalation ermöglichen kann, dies jedoch in Begleitung eines signifikanten (dosisabhängigem) Anstiegs der Nebenwirkungsrate an benachbarten Organen, vorrangig nach 76 Gy^{60,61}.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (engl. intensity modulated radiation therapy - IMRT) stellt eine technische Weiterentwicklung der 3-D CRT dar und ermöglicht eine genauere Bestrahlung von komplexer Zielvolumina. Wie in der konformalen Technik wird das Zielvolumen aus verschiedenen Einstrahlrichtungen bestrahlt, jedoch wird nunmehr auch die Strahlintensität innerhalb jedes einzelnen Bestrahlungsfeldes während der Bestrahlung individuell variiert. Die Intensität der Photonenfluenz ist nicht mehr homogen über die gesamte Querschnittsfläche des Feldes wie bei der 3-D CRT, sondern variiert von Ort zu Ort. Die Variation der Intensität erfolgt mithilfe von MLC, dessen einzeln steuerbare Wolfram-Lamellen während der Bestrahlung Teile des Bestrahlungsgebietes abdecken oder freigeben. Damit lässt sich die Dosis für eine bestimmte Strahlrichtung dort reduzieren, wo eine Risikostruktur innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt⁶². Die vorläufige Toxizitätsanalyse der RTOG 0126 Prostatakrebs-Studie, welche die 3-D CRT mit der IMRT verglich, zeigte, dass die IMRT mit einer signifikanten Reduktion der akuten sowie späten Grad-2-GI-/GU-Toxizität verbunden ist⁶³.

1.6.1.2.2. Low-Dose-Rate-Brachytherapie

Brachytherapie (griechisch „brachys“ – kurz, nah) ist eine Form der Radiotherapie, bei der mithilfe spezieller Applikatoren radioaktive Strahler direkt in das Tumorgewebe eingebracht werden. Die grundlegenden physikalischen Eigenschaften der Strahlung

kommen mit diesem Verfahren ins Spiel, in denen die Strahlenwirkung nur ein sehr begrenztes Gebiet um die Strahlenquelle betrifft und wobei ein steiler Dosisabfall mit zunehmender Entfernung von der radioaktiven Quelle zu erwarten ist.

Vorteil dieser Art von lokaler Strahlentherapie ist, dass die Gesamtbelastung für den Körper und die umliegenden Risikostrukturen sehr gering ist, jedoch das Zielgewebe mit einer sehr hohen und somit sehr effektiven Dosis bestrahlt werden kann.

Bei der BRT des PCas unterscheidet man zwischen zwei Techniken: der temporären HDR-BRT (engl. High-Dose-Rate-Brachytherapy) und der permanenten LDR-BRT (engl. Low-Dose-Rate-Brachytherapy). Die am häufigsten verwendeten Radionuklide für die LDR-BRT sind Jod-125 (I^{125}) und Palladium-103 (Pd^{103}) mit einer Halbwertszeit von 17 beziehungsweise 59 Tagen⁶⁴, wobei die Wahl des optimalen Radionuklids nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Die Bestrahlungsdosis, welche mit der permanenten Implantation von I^{125} und Pd^{103} generiert werden kann, liegt im Bereich von 120-160 Gy⁶⁵. Diese LDR-Dosen korrelieren mit 70-72 Gy mit einer konventionellen EBRT⁶⁵. Die LDR-BRT, als Monotherapie, ist nach den aktuellen interdisziplinären Leitlinien bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des niedrigen Risikoprofils als gleichwertiges kuratives Verfahren zur RPE und EBRT anzusehen⁴. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. höherem Risikoprofil ist sie nicht indiziert^{44,66,67}.

Die erste medizinische Dokumentation über den Einsatz der BRT zur Behandlung des PCas stammt aus dem Jahr 1911 von Pasteau⁶⁸. Die Einführung des TRUS der Prostata durch Watanabe im Jahr 1974⁶⁹ und die Durchführung der ersten TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsien an der Universität Kopenhagen durch Holm und Gamelgaard⁷⁰ ermöglichten letztendlich die klinische Implementierung der permanenten TRUS-gesteuerten Jod-125-Seedimplantation⁷¹. Die Durchführung der LDR-BRT erfolgt heutzutage mittels transperinealer Seedimplantation in Steinschnittlage unter TRUS- oder Computertomografiekontrolle. Eine Bestimmung der Seed-Lage sowie gleichzeitig der Postimplantationsdosimetrie erfolgt 4-6 Wochen nach dem Eingriff mittels einer

Computertomografie. Dabei wird die Verschreibungsdosis, die D90 (applizierte Dosis auf 90 % der Prostata), die > 100 % der Verschreibungsdosis sein sollte, und das V100 (Volumen der Prostata, das 100 % der Verschreibungsdosis erhält), das > 95 % sein sollte, berechnet. Die empfohlene Verschreibungsdosis bei der LDR-BRT ist 145 Gy für die I¹²⁵ und 115-125 Gy im Falle einer Pd¹⁰³-Implantation. Tabelle 1.3. zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung einer LDR-Monotherapie.

Tabelle 1.3. Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung einer LDR-Monotherapie.

Einschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> - Lebenserwartung > 5 years - Klinisches Stadium T1b-T2c und selected T3 - Gleason-Score 2-10 - PSA ≤ 50 ng/mL - Kein Nachweis auf Befall von pelvinen Lymphknoten - Keine Fernmetastasen
Ausschlusskriterien: Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> - Schwerer Harnreiz/obstruktive Symptomatik - Umfangreicher TURP-Defekt - Wesentliche mediane Lappenhyperplasie - Vorherige Becken-Strahlentherapie - Entzündliche Darmerkrankung - Pathologische Beteiligung der Becken-Lymphknoten - Prostata-Abmessungen größer als das Template (d.h. > 60 mm in der Breite und > 50 mm in der Höhe) - Starke Schamgelenkstörungen - Samenbläschen-Beteiligung
Ausschlusskriterien: Absolute Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasierung - Lebenserwartung < 5 years

Beschwerden des unteren Harntraktes (LUTS - engl. lower urinary tract symptoms) nach LDR-BRT treten in der Regel 2-3 Wochen nach Intervention mit höchstem Ausprägungsgrad nach 8-10 Wochen auf. Etwa 90 % der Patienten erfahren Grad 1-2 akute LUTS, < 10 % Grad 3 und < 2 % leiden an Grad-4-Toxizitäten während der ersten 12 Monate nach permanenter Implantation⁷². Beschwerden des unteren Harntraktes (LUTS – engl. lower urinary tract symptoms) nach LDR-BRT treten in der Regel 2-3 Wochen nach Intervention mit höchstem Ausprägungsgrad nach 8-10 Wochen auf. Etwa 90 % der Patienten erfahren Grad 1-2 akute LUTS, < 10 % Grad 3 und < 2 % leiden an Grad-4-Toxizitäten während der ersten 12 Monate nach permanenter Implantation⁷².

Die GI-Toxizität nach LDR-BRT entwickelt sich verzögert ca. 12 Monate nach Intervention und persistiert bis zu 2 Jahre mit Grad 3 rektaler Toxizität in der Regel < 15 % und Grad-4-Toxizität < 3 %⁷³. Die erektile Dysfunktionsrate wird 2 Jahre nach dem Eingriff in ausgewählten Serien mit < 30 % und nach 5 Jahren mit < 45 % angegeben^{74,75}.

Für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. Tumoren mit höherem Risikoprofil kann die LDR-BRT mit der EBRT und/oder ADT kombiniert werden⁷⁶⁻⁷⁸. In der Regel wird hierbei eine LDR-BRT mit einer Verschreibungsdosis von 100-120 Gy mit einer zusätzlichen EBRT über 40-45 Gy kombiniert^{79,80}.

1.6.1.2.3. High-Dose-Rate-Brachytherapie

Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BRT), auch „Afterloading“ genannt, ist eine weitere interstitielle Radiotherapiemethode mit kurativem Potenzial für die Behandlung des lokalisierten PCas. Die HDR-BRT unterscheidet sich von der LDR-BRT in Bezug auf den Behandlungsprozess und die Gesamtbehandlungszeit.

Die HDR-BRT, meist mit 192-Iridium (Halbwertszeit 72,4 Tage), wurde Mitte der 1980er-Jahre eingeführt⁸¹. Hierbei erfolgt eine TRUS-geführte transperineale Applikation von Hohlnadeln unter Verwendung einer kontinuierlichen TRUS-Sondenbewegungstechnik⁸².

Für den Präplan (engl. preplan) werden transversale Ultraschallbilder der Prostata, der Harnröhre und der anterioren Rektumwand in Echtzeit registriert und anschließend werden dreidimensionale Volumina auf einer Bilddistanz von 1,0 mm rekonstruiert. Basierend auf der erworbenen 3-D-Anatomie werden die entsprechenden „virtuellen“ Nadelpositionen erstellt. Danach werden intraoperativ die Haltepunkte und Haltezeiten der radioaktiven Quelle von einem anatomiebasierten Optimierungsalgorithmus berechnet, wodurch die Dosisverteilung in der Prostata während des Eingriffes optimiert werden kann⁸³. Für die Auswertung der anatomischen Dosisoptimierung werden Dosisvolumenhistogramme (DVHs) für Prostata, Harnröhre und Rektum kalkuliert. Die TRUS-gestützte transperineale Applikation von Stahlnadeln erfolgt nach Erfüllung des dosimetrischen Protokolls ggf. der Parameter an den zuvor bestimmten Positionen. Normalerweise sind etwa 18 Nadeln erforderlich, aber der Anzahl der Nadeln ist von Prostata-Form/-Volumen abhängig. Als nächstes wird eine anatomiebasierte intraoperative Echtzeit-Bestrahlungsplanung mit dem endgültigen 3-D-Ultraschall-Datensatz erworben. Die „echten“ Nadelpositionen werden rekonstruiert und Haltepunkte sowie Haltezeiten innerhalb der Prostata aktiviert. Die implantierten Nadeln werden über Schläuche mit der Iridiumquelle (Afterloading-Gerät) verbunden und die Strahlenquellen werden aus dem abgeschirmten Tresor in das tumorbefallene Organ „geladen“. Am Ende wird die vorgeschriebene Referenzdosis appliziert⁸⁴. Dadurch entsteht ein individualisierter anatomiebasierter Bestrahlungsplan für jeden Patienten.

Im Gegensatz zur LDR-BRT liegen für die HDR-BRT extensive Erfahrungen für die Kombination mit der EBRT zur interstitiellen Dosisaufsättigung bei Intermediate-Risiko- und Hoch-Risiko-Patienten vor⁸⁵⁻⁸⁷. Die HDR-BRT, als primäre Therapieoption, ist bei diesen Risikoprofilen als gleichwertig anzusehen, was sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie zum PCa niederschlägt⁴. Es ist beachtenswert, dass in den aktualisierten NCCN-Guidelines die HDR-Monotherapie als Option erwähnt wird⁸⁸. Die HDR-Brachytherapie ist im klinischen Tumorstadium cT4 nicht mehr indiziert⁴.

1.6.2. Systemische Therapieansätze

1.6.2.1. Antihormonelle Therapie

Das Wachstum und die Funktion, sowohl normaler Prostatazellen als auch von Tumorzellen, sind von den männlichen Geschlechtshormonen Testosteron, Dihydroepiandrosterone und Androstendion abhängig. Androgene werden hierbei zum größten Teil (ca. 90 %) in den Hoden von den Leydig-Zellen unter Kontrolle des luteinisierenden Hormones (LH) und ein kleiner Teil (ca. 10 %) in der Nebennierenrinde produziert.

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) stellt die First-Line-Behandlungsoption für Patienten mit rezidivierender oder metastasierter Erkrankung dar und ist keine kurative, sondern eine palliative Therapiemodalität. Eine ADT erfolgt entweder durch Reduzierung der Androgenproduktion mittels a) Orchidektomie, b) LH-RH-Analoga, c) LH-RH-Antagonisten oder d) Antiandrogenen.

Die chirurgische Kastration mittels bilateraler subkapsulärer Orchidektomie wird heute selten praktiziert. Als größte Nachteile gelten im Vergleich zur medikamentösen Kastration die Irreversibilität der Operation und dadurch der Verlust der Möglichkeit einer intermittierenden ADT sowie die möglichen perioperativen Komplikationen. Der Testosteron-Blutwert sinkt nach einem solchen Eingriff nach 12 Stunden auf < 50 ng/dl, sodass das Kastrationsniveau per Definition bei einem Cut-off-Testosteronwert von 50 ng/dl liegt⁸⁹.

Die medikamentöse ADT erfolgt mittels LH-RH-Analoga, LH-RH-Antagonisten oder Antiandrogenen. LHRH-Analoga/Agonisten sind Medikamente, die mit ihrer kontinuierlichen Anwendung zuerst zu einem Anstieg der Androgenkonzentration führen (Flare-up-Phänomen) und danach zu einer Dauerstimulation der Hypophyse und letztendlich zur Herunterregulierung und Unterempfindlichkeit der Hypophysenrezeptoren gegenüber LH-RH führen. Der Androgenblutwert sinkt hierbei nach 2-4 Wochen auf Kastrationsniveau. LH-RH-Agonisten führen zur medikamentösen

Kastration in einem sehr hohen Prozentsatz der Patienten (87-100 %) und stellen den Standard bei der medikamentösen Hormonablation dar⁸⁹.

LH-RH-Antagonisten sind Medikamente, die zur kompetitiven Blockierung der hypophysären LH-RH-Rezeptoren eingesetzt werden. Die Folge ist ein schneller Abfall des LH und damit der Androgene, ohne zur Entstehung des Flare-up-Phänomens zu führen⁹⁰.

Die letzte Gruppe von Medikamenten, die in der ADT angewendet werden, sind die Antiandrogene. Die Antiandrogene werden in steroidale- und nichtsteroidale Antiandrogene eingeteilt. Nichtsteroidale Antiandrogene hemmen nur die Androgenwirkung und werden vor allem als Monotherapie (mit LH-RH-Analoga) verwendet. Sie hemmen die Wirkung von Testosteron und Dihydrotestosteron an der Prostatazelle durch die Bindung direkt an den Androgenrezeptoren. Der Androgenspiegel bleibt dadurch mehr oder weniger unverändert, aber eine zentrale negative Rückkopplung führt zu weniger LH-Produktion. Nichtsteroidale Antiandrogene sind sehr gut verträglich mit einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil (Erhaltung der Libido und Erektionsfähigkeit). Sie werden als gute Alternative in der ADT vor allem jüngerer Patienten angesehen⁹¹⁻⁹⁴. Die steroidalen Antiandrogene (Cyproteronacetat, Megestrolacetat) blockieren die Androgenrezeptoren und senken zusätzlich den Testosteronspiegel auf etwa ein Viertel. Sie vermindern Hitzewallungen und die Gynäkomastie kommt nur selten vor⁹⁵.

Die ADT kann als kontinuierliche oder intermittierende Therapie eingesetzt werden, wobei eine Behandlung bei Patienten ohne nachgewiesene Metastasierung mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden ist⁹⁶. Bei Patienten mit symptomatisch metastasierten PCa sollte die ADT sofort eingeleitet werden, da sie ebenfalls mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie mit einer Minimierung von assoziierten Komplikationen, wie zum Beispiel pathologische Frakturen, verbunden ist^{96,97}.

1.7. Biochemisches Rezidiv

Nach kurativer Therapie des PCas wird der Wiederanstieg des PSA-Werts nach Erfüllung bestimmter Voraussetzungen als biochemisches Rezidiv bezeichnet. Synonym mit dem Begriff BCR werden auch die Begriffe biochemisches Versagen, PSA-Rezidiv oder PSA-Relapse verwendet. Aktuell wird ein BCR nach definitiver Radiotherapie eines PCas durch den Phoenix-Konsensus definiert⁹⁸. Demnach gilt als Definition für ein BCR nach definitiver Radiotherapie mit oder ohne ADT: ein Anstieg des PSA-Werts um 2 ng/ml über den tiefsten (Nadir) nach Radiatio erreichten Wert. Die „Phoenix Definition“ gilt für Patienten mit Zustand nach Tele- sowie Brachytherapie⁹⁹.

1.8. Fragestellung der Arbeit

Für Patienten mit lokalisiertem PCa stellen die dosiseskalierte EBRT, die LDR-BRT sowie die HDR-BRT etablierte radioonkologische Therapiemöglichkeiten dar. Hierbei gibt es ein zunehmendes Interesse an der HDR-BRT, welches insbesondere auf technologische Fortschritte auf dem Gebiet der Echtzeit-Bildgebung sowie Innovationen in der 3-D-Echtzeit-Bestrahlungsplanung zurückzuführen ist. Ziel unserer Studie war daher der Beitrag zu vorhandenen klinischen Erfahrungen in der HDR-Monotherapie des PCas durch die Evaluation der onkologischen Ergebnisse, welche mit einem fraktionierten Therapieregime generiert wurden. Die untersuchte Population war hierbei ein Patientenkollektiv, welches zwischen 2008 und 2012 in der Klinik für Strahlentherapie des Sana Klinikums Offenbach nach dem „Offenbacher Protokoll“ mit 3 Fraktionen HDR-BRT zu jeweils 11,5 Gy behandelt wurde. Die primären Endpunkte der retrospektiven Analyse umfassten die Untersuchung der biochemischen Rezidivfreiheit, des Gesamtüberlebens, des tumorfreien Überlebens, des krebsspezifischen Überlebens, des lokalrezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens, jeweils stratifiziert nach Risikogruppen. Sekundäre Endpunkte waren die Ermittlung der assoziierten urogenitalen sowie gastrointestinalen Akut- und Spättoxizität.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In der Klinik für Strahlentherapie des Sana Klinikums Offenbach (KStSKO) wurden von Februar 2008 bis Dezember 2012 insgesamt 456 Patienten (im Folgenden als BRT-Patienten bezeichnet) mit einem lokal begrenzten PCa mittels HDR-Monotherapie behandelt. In diesem Zeitraum wurde das „Offenbacher Protokoll C“, bestehend aus 3 Einzelfraktionsimplantaten zu jeweils 11,5 Gy mit einer totalen physikalischen Gesamtdosis von 34,5 Gy bei einem interfraktionären Intervall von 21 Tagen, angewendet.



Alle 456 Patienten hatten ein histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom und wurden nach dem AJCC(American Joint Committee on Cancer, 6th edition)-System¹⁰⁰ klassifiziert. Im Rahmen des prätherapeutischen Stagings beinhaltete die Umgebungsdiagnostik eine Becken-Computer- oder Magnetresonanztomografie sowie eine Skelettszintigrafie, wenn diese indiziert erschien. Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem PCa, mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen sowie mit Zustand nach Becken-EBRT für eine andere onkologische Diagnose wurden nicht behandelt. Sechs Patienten werden aufgrund eines „Lost of follow-up“ nicht in die Auswertung eingeschlossen, sodass Daten von 450 Patienten ausgewertet wurden.

Die Altersverteilung der behandelten Patienten ist in Tabelle 2.1. dargestellt.

Tabelle 2.1. Einteilung der Patienten nach Alter.

Alter in Jahren	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
< 50	2	0,4
50-59	52	11,6
60-69	160	35,6
70-79	225	50,0
≥ 80	11	2,4
Gesamt	450	100

Nach Einteilung der Patienten gemäß der TNM-Klassifikation der AJCC wiesen 151 Patienten (33,6 %) ein Tumorstadium T1, 297 Patienten (66,0 %) ein Stadium T2 und 2 Patienten ein Tumorstadium T3 (0,4 %) auf. Kein Patient zeigte eine Infiltration der Samenblasen (T3b). Allen Patienten gemeinsam war ein negativer Lymphknotenstatus (N0) sowie Metastasenfreiheit bei Diagnosestellung (M0). Die spezifische Stadienverteilung zeigt Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2. Einteilung der Patienten nach Tumorstadien (nach TNM von 2005).

Tumorgröße	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
T1b	5	1,1
T1c	146	32,4
T2a	153	34,0
T2b	80	17,8
T2c	64	14,2
T3a	2	0,4
Gesamt	450	100

Bei allen Patienten wurde die histologische Differenzierung des Tumorgewebes nach dem Gleason-Score eingestuft. Dieser lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei allen Patienten vor. Es zeigte sich bei 303 Patienten ein Gleason-Score von 2-6 (67,3 %), bei 135 Patienten ein Gleason-Score von 7 (30,0 %) und bei 12 Patienten ein Gleason-Score von 8-10 (2,7 %) (siehe Tabelle 2.3.).

Tabelle 2.3. Einteilung der Patienten nach Gleason-Score.

Gleason-Score	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
≤ 6	303	67,3
7a	102	22,7
7b	33	7,3
≥ 8	12	2,7
Gesamt	450	100

Der initiale PSA-Wert (iPSA) lag im Durchschnitt bei 7,47 ng/ml. Der Median lag bei 6,6 ng/ml (1,3-79,0 ng/ml). Tabelle 2.4. zeigt die Verteilung der iPSA-Werte.

Tabelle 2.4. Verteilung der initialen PSA-Werte.

iPSA	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
≤ 10 ng/ml	361	80,2
11-20 ng/ml	84	18,7
> 20 ng/ml	5	1,1
Gesamt	450	100

Anhand der prätherapeutischen Prognosefaktoren im Sinne des klinischen T-Stadiums, des Gleason-Scores und des iPSAs erfolgte die Einteilung in Risikogruppen nach dem MSKCC-Klassifizierungssystem. Tabelle 2.5. zeigt die Verteilung der Patienten in die entsprechenden Risikogruppen.

Tabelle 2.5. Einteilung nach MSKCC-Risikogruppen.

Risikogruppe	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
Low risk	198	44,0
Intermediate Risk	135	30,0
High risk	117	26,0
Gesamt	450	100

Insgesamt 57 (12,7 %) Patienten wurden neoadjuvant mittels ADT vorbehandelt. Tabelle 2.6. zeigt die Verteilung der Patienten nach ADT in den entsprechenden Risikogruppen

Tabelle 2.6. Einteilung der Patienten nach Risikogruppen und ADT.

Risikogruppe	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten %
Low risk	10	17,5
Intermediate Risk	16	28,1

High risk	31	54,4
Gesamt	57	100

Die Erfassung der Langzeittoxizität nach BRT erfolgte anhand eines modifizierten Dokumentationsbogens, basierend auf der Klassifikation unerwünschter Nebenwirkungen der Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (CTCAE, v3.0).

2.2. Technik und Bestrahlungskonzept der interstitiellen HDR-Monotherapie

2.2.1. Aufklärung

Jeder Patient wurde im Rahmen eines Aufklärungsgespräches über mögliche Behandlungsalternativen, den Ablauf der Therapie, die Ziele sowie über die potenziellen Komplikationen und Nebenwirkungen der Behandlung aufgeklärt.

2.2.2. Stationäre Aufnahme und Vorbereitung für den Eingriff

Hierzu wurden die Patienten am Vortag der Behandlung in der Klinik für Urologie stationär aufgenommen. In diesem Rahmen erfolgte eine hämatologische Laborkontrolle inklusive Kontrolle des Gerinnungsstatus. Bei fehlender Kontraindikation wurde eine prophylaktische Antibiose mit einem Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon) begonnen, die während der Dauer des Krankenhausaufenthaltes weitergeführt wurde. Zudem erfolgte eine anästhesiologische Aufklärung über eine Spinal- bzw. Allgemeinanästhesie für die Durchführung der BRT. Die Spinalanästhesie oder Intubationsnarkose wurde durch die Abteilung für Perioperative Medizin und Anästhesie des Sana Klinikums Offenbach durchgeführt. Ab dem Vorabend der Behandlung galt Nahrungskarenz. Am Vorabend der Intervention und morgens vor dem Eingriff wurde je ein Klysma verabreicht. Am Tag des Eingriffes wurde die perineale und skrotale Behaarung entfernt bzw. bei Epidural-/Spinalanästhesie zusätzlich auch in der Region der Lendenwirbelsäule/Os sacrum.

2.2.3. Implantation und Bestrahlung

Die Brachytherapie erfolgte in Steinschnittlage, wobei einer guten Polsterung, insbesondere der Kniegelenke und Unterschenkel, besondere Bedeutung zukommt, um keine Läsionen des Nervus Peroneus zu provozieren.

Ein transurethraler Spül-/Dauerkatheter wird angelegt. Zunächst wird ein, auf 3-D-Ultraschall-basierendem, Pre-Planning unter Live-Ultraschall-Kontrolle durchgeführt, welchem die Implantation der interstitiellen Nadeln folgt. Hierzu wird zunächst eine biplanäre Sonde in das Rektum eingeführt und möglichst parallel zur Urethra fixiert, um ausschließlich kraniokaudale Bewegungen der Sonde auf dem Stepper sicherzustellen. Ein Template wird am Perineum auf dem Stepper fixiert und das Koordinatensystem des Templates auf das Ultraschallbild der Prostata projiziert. Die optimalen Nadelpositionen in der Prostata werden intraoperativ mithilfe einer Echtzeit-HDR-Bestrahlungsplanungs-Software (Oncentra ProstateTM, Nucletron, Elekta, Sweden) berechnet. Zudem wird die Prostata durch zwei Haltenadeln (Ankernadeln) relativ zum Template fixiert, damit Verschiebungen und Verdrehungen der Prostata während der Nadelimplantation vermieden werden. Nach Einführung der etwa 10-20 Nadeln in die Prostata und deren Positionsanpassung anhand des Pre-Planning und mithilfe der Live-Ultraschall-Bildgebung erfolgt eine endgültige auf 3-D-Ultraschall-basierende Bestrahlungsplanung. Vor der Bestrahlung wird die Lage der Katheter und des Templates noch einmal genau kontrolliert. Eine Korrektur der Nadeln mit Positionsänderung ist im Verlauf noch möglich. Vor der Bestrahlung wird der Bestrahlungsplan noch einmal auf exakte Übereinstimmung verglichen. Nachdem nun die Dosisverteilung auf das Zielvolumen mithilfe der Echtzeit-HDR-Bestrahlungsplanungs-Software (Oncentra ProstateTM, Nucletron, Elekta, Sweden) optimiert und berechnet wurde, wird die Strahlenquelle computergesteuert nacheinander in alle Applikatoren (Katheternadeln) hinein- und wieder herausgefahren und damit die Prostata von innen heraus gezielt bestrahlt. Es wird eine Fraktion in Höhe von 11,5 mit Iridium 192 geplant und appliziert. Nach der Durchführung der Bestrahlung werden die zuvor implantierten Nadeln und Templates entfernt, es wird ein steriler Wundverband

angelegt. Es werden insgesamt drei Behandlungen im jeweils 21-tägigem Abstand durchgeführt. Die totale physikalische Summendosis beträgt 34,5 Gy (3 x 11,5 Gy).

Für die HDR-Monotherapie galt folgendes Dosimetrieprotokoll:

Prostata-PTV (Planning Target Volume):

Referenzdosis $D_{R,e}$: 11,5 Gy (100 %)

D_{90} : 100 % (= 11,5 Gy)

V_{100} : 90 %

V_{150} : 35 %

Risiko-Organ Urethra:

D_{10} : 13,2 Gy (115 %)

$D_{L,e}$ (max. Dosis per Fraktion) 13,8 G (120 %)

(als max. Dosis wird die $D_{0,1cc}$ betrachtet)

Risiko-Organ Rektum und Harnblase

D_{10} : 8,6 Gy (75 %)

$D_{L,e}$ (max. Dosis per Fraktion) 9,2 Gy (80 %)

(als max. Dosis wird die $D_{0,1cc}$ betrachtet)

Definitionen:

$D_1/D_{10}/D_{90}$: bedeutet die Dosis, die mindestens 1 %/10 %/90 % des jeweiligen Volumens erfasst.

$V_{100}/_{150}$: bedeutet das Volumen der, das Zielvolumen einschließenden, Dosis.

Im Rahmen der postoperativen Versorgung erfolgte am 1. postoperativen Tag, neben einer Wundkontrolle, die Entfernung des transurethralen Dauerkatheters. Bei gegebener Spontanmiktion via naturalis erfolgte die Entlassung des Patienten nach einem abschließenden Gespräch mit dem zuständigen Stationsarzt.

2.2.4. Nachsorge

Die Nachsorge wurde zu den folgenden Zeitpunkten postoperativ vorgenommen: t2 = nach 6 Wochen (= Akutphase), t3 = jeweils nach 3 Monaten bis zu 1 Jahr (= Spätphase, chronischer Verlauf), anschließend t4 = jeweils nach 6 Monaten in dem 2. Jahr und dann t5 = einmal jährlich. Bei allen Nachsorgeterminen wurde die gastrointestinale und urogenitale Toxizität nach CTCAE v3.0 erhoben und dokumentiert. Kam es zu Komplikationen oder wünschte der Patient weitere Kontrollen, so wurden diese nach Absprache realisiert.

2.3. Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden prospektiv erfasst und retrospektiv mithilfe des Datenverarbeitungs-Programmes Microsoft® Excel® (Firma Microsoft, Redmond, Seattle, Vereinigte Staaten) sowie des Statistikprogrammes WinSTAT (WinSTAT Version 2012.1, Firma R. Fitch Software, Bad Krozingen, Deutschland) pseudoanonymisiert ausgewertet, z. B. **216/2009 (laufende abteilungsinterne Nummer des Patienten im Kalenderjahr/Kalenderjahr)**. Die Datensicherheit wurde mittels Password-Speicherung gewährleistet.

2.3.1. Erfassung der onkologischen Endpunkte

Die Überlebenszeitanalyse sowie die Generierung von Überlebenskurven hinsichtlich der primären Endpunkte erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode¹⁰¹. Statistische Vergleiche wurden mit dem Long-rank-Test durchgeführt¹⁰². Ein 2-seitiger p-Wert < 0,05 definierte die statistische Signifikanz. Die biochemische Kontrolle wurde vom Datum der BRT bis zum Zeitpunkt eines biochemischen Versagen oder der Einleitung einer ADT für einen mutmaßlichen biochemischen Rückfall berechnet. Das metastasenfremde Überleben wurde ab dem Tag der BRT bis zu dem Tag, an dem Fernmetastasen diagnostiziert wurden, berechnet. Als Beobachtungszeitraum wurde hierbei der Zeitraum von der 1. BRT-Fraktion bis zu dem letzten dokumentierten Kontakt mit dem Patienten bzw. bis zu dessen Tod gewertet. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde bei Patienten, die verstarben, der

Todeszeitpunkt als Endpunkt (Ende der Studie) definiert. Lebende Patienten wurden ab dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes als zensiert betrachtet.

2.3.2. Erfassung der Langzeittoxizität

Die sekundären Endpunkte in Bezug auf GU-/GI-Toxizitäten wurden analog der Ausprägungsgrade nach CTCAE v3.0 ermittelt. Als Spättoxizität wurden alle Nebenwirkungen gewertet, die später als 90 Tage nach Therapiebeginn auftraten.

3. Ergebnisse

3.1. Primäre Endpunkte

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 56,3 Monaten (4,4-91,7 Monate).

3.1.1. Gesamtüberleben

3.1.1.1 Gesamtüberleben - Gesamtkollektiv

Das durchschnittliche Überleben, ab Beginn der BRT, betrug insgesamt 58,8 Monate. Die 60- bzw. 92-Monate-Überlebensraten lagen analog bei 96 % bzw. 94 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.1. entnommen werden.

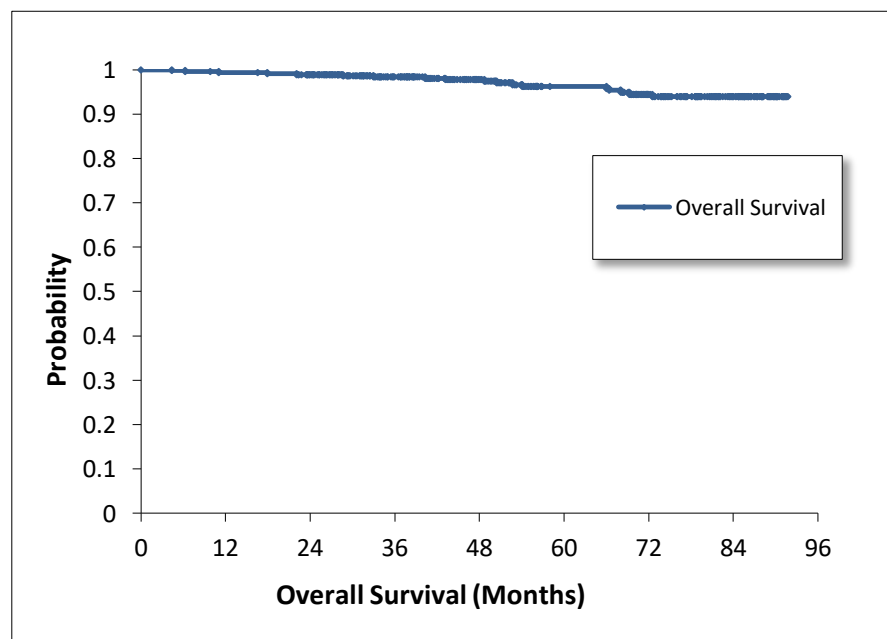


Abbildung 3.1. Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs.

3.1.1.2. Gesamtüberleben - nach Risikogruppen

Das mittlere Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der Low-Risk-Gruppe (LR) 58,5 Monate (SE = 1,6), in der Intermediate-Risk-Gruppe (IR) 60,4 Monate (SE = 2,0) und in der High-Risk-Gruppe (HR) 58,8 Monate (SE = 1,1). Die Gesamtüberlebensraten nach 5

bzw. 7,5 Jahren lagen in der LR-Gruppe gleich bei 96 %, in der IR-Gruppe bei 95 % bzw. 92 % und in der HR-Gruppe bei 98 % bzw. 92 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.2. entnommen werden. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square = 34,33; P = 0,6667).

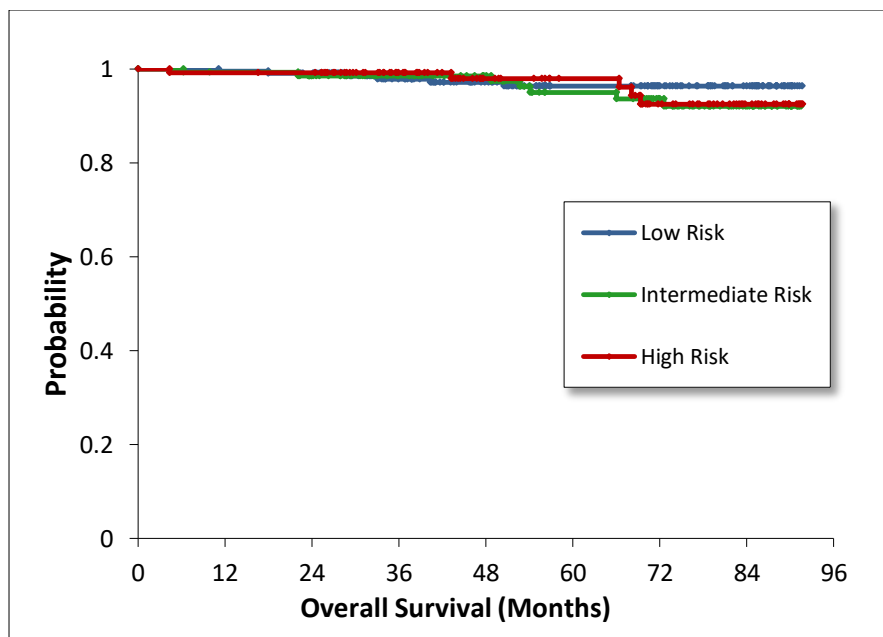


Abbildung 3.2. Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach Risikogruppe.

3.1.1.3. Gesamtüberleben - nach initialem PSA-Wert

Das mittlere Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der iPSA ≤ 10-Gruppe 59,4 Monate (SE = 1,2) und in der iPSA > 10-Gruppe 55,9 Monate (SE = 3,0). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der iPSA ≤ 10-Gruppe bei 97 % bzw. 94 % und in der iPSA > 10-Gruppe bei 96 % bzw. 94 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.3. entnommen werden. Die Verläufe der zwei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square = 0,1519; p = 0,6967).

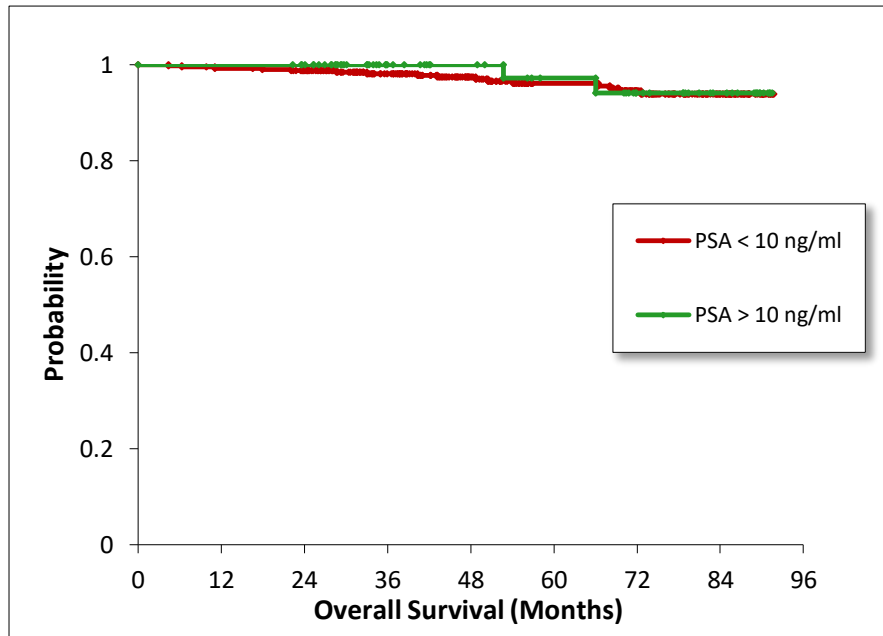


Abbildung 3.3. Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach initialem PSA-Wert.

3.1.1.4. Gesamtüberleben - nach Gleason-Score

Das mittlere Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der $GS \leq 6$ -Gruppe 59,8 Monate (SE = 1,3), in der GS 7a-Gruppe 59,0 Monate (SE = 2,2), in der $GS \geq 7b$ -Gruppe 51,4 Monate (SE = 4,0). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der $GS \leq 6$ -Gruppe bei 97 % bzw. 91 %, in der GS = 7a-Gruppe bei 93 % bzw. 87 % und in $GS \geq 7b$ -Gruppe bei 97 % bzw. 91 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.4. entnommen werden. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Log Rank Chi Square = 4,63; $p = 0,0987$).

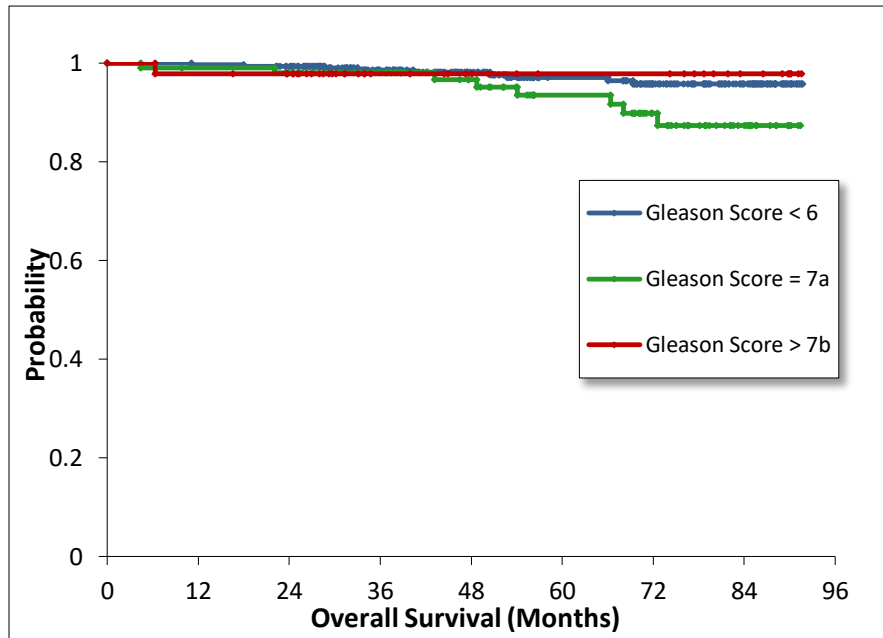


Abbildung 3.4. Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach Gleason-Score.

3.1.1.5. Gesamtüberleben - nach Tumorstadium

Das mittlere Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der Tumorstadium \leq T2a-Gruppe 57,3 Monate (SE = 1,3), in der Tumorstadium T2b-Gruppe 65,0 Monate (SE = 2,3) und in der Tumorstadium \geq T2c-Gruppe 58,5 Monate (SE = 2,9). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Tumorstadium \leq 2a-Gruppe bei 95 % bzw. 93 %, in der Tumorstadium 2b-Gruppe bei 100 % bzw. 93 % und für die Tumorstadium \geq 2c-Gruppe bei 96 % bzw. 93 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.5. entnommen werden. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Log Rank Chi Square = 0,199; $p = 0,905$).

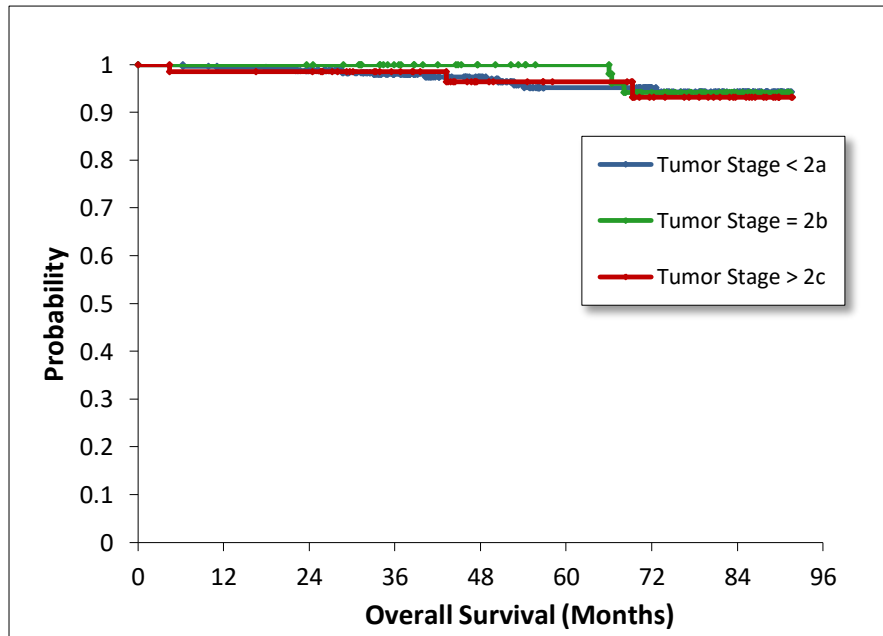


Abbildung 3.5. Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach Tumorstadium.

3.1.2. Biochemische Rezidivfreiheit

3.1.2.1. Biochemische Rezidivfreiheit - Gesamtkollektiv

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs, betrug insgesamt 54,7 Monate. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 bzw. 7,5 Jahren lag bei 95 % bzw. 92 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.6. entnommen werden.

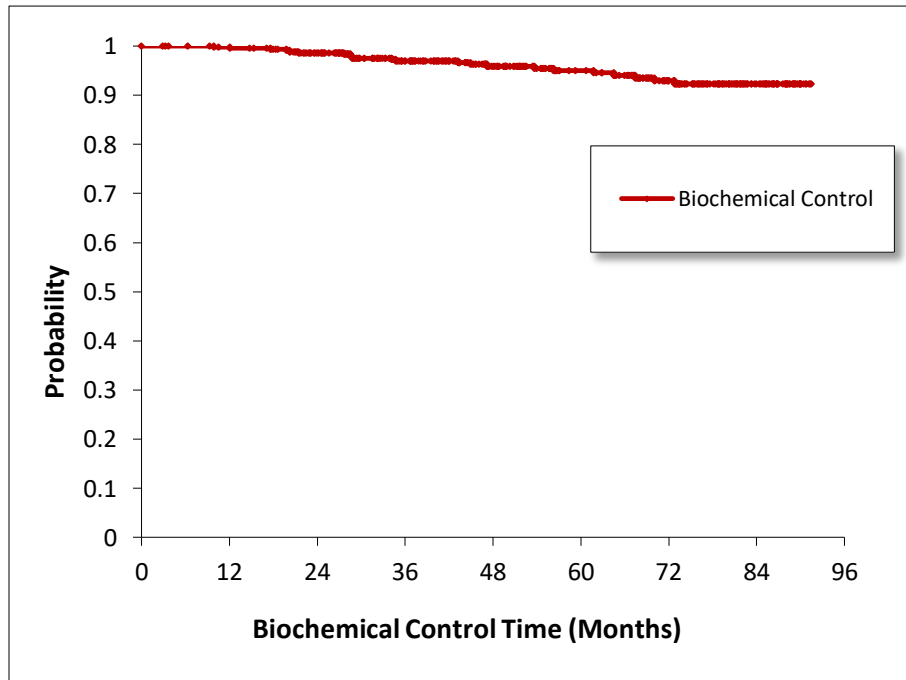


Abbildung 3.6. Biochemische Tumorkontrolle des Patientenkollektivs.

3.1.2.2. *Biochemische Rezidivfreiheit - nach Risikogruppen*

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs, betrug in der LR-Gruppe 54,6 Monate (SE = 1,6), in der IR-Gruppe 56,8 Monate (SE = 2,0) und in der HR-Gruppe 52,5 Monate (SE = 2,2). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der LR-Gruppe bei 96 % bzw. 95 %, in der IR-Gruppe bei 96 % bzw. 90 % und in der HR-Gruppe bei 92 % bzw. 92 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.7. entnommen werden. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square = 1,36; p = 0,508).

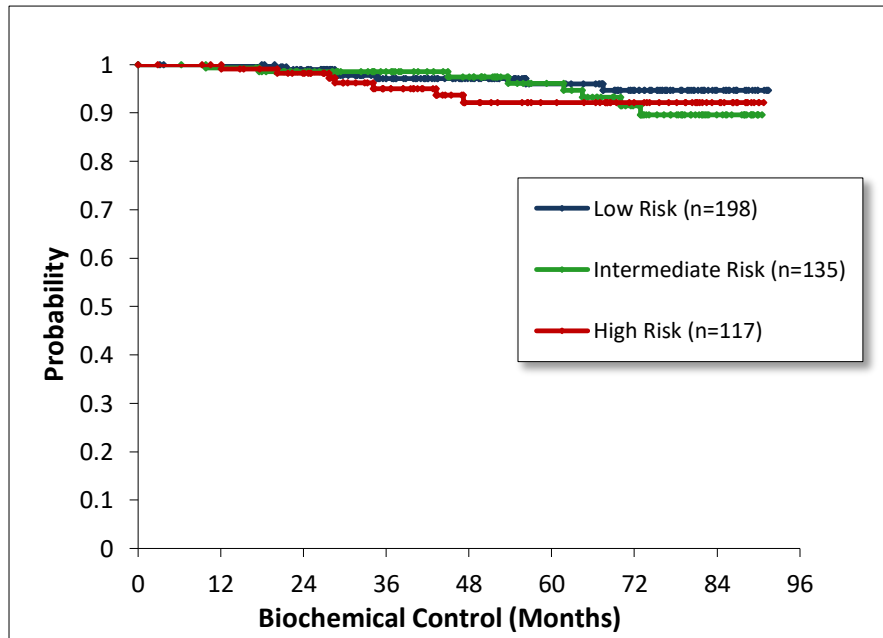


Abbildung 3.7. Biochemische Tumorkontrolle des Patientenkollektivs nach Risikogruppe.

3.1.2.3. Biochemische Rezidivfreiheit - nach initialem PSA-Wert

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit, ab Beginn der BRT, betrug in der iPSA ≤ 10 -Gruppe 55,5 Monate (SE = 1,2) und in der iPSA > 10 -Gruppe 50,6 Monate (SE = 3,0). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der iPSA ≤ 10 -Gruppe bei 96 % bzw. 93 % und in der iPSA > 10 -Gruppe bei 88 % bzw. 85 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.8. entnommen werden. Die Verläufe der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 5,833; p = 0,0157).

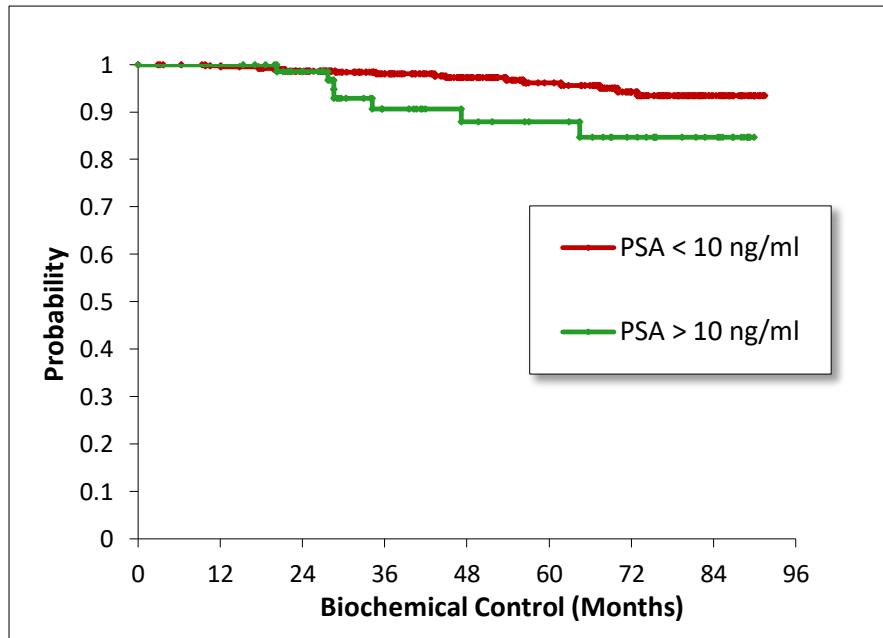


Abbildung 3.8. Biochemische Tumorkontrolle des Patientenkollektivs nach initialem PSA-Wert.

3.1.2.4. Biochemische Rezidivfreiheit - nach Gleason-Score

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs, betrug in der GS ≤ 6 -Gruppe 55,9 Monate (SE = 1,3), in der GS 7a -Gruppe 54,2 Monate (SE = 2,2) und in der GS $\geq 7b$ -Gruppe 48,1 Monate (SE = 4,2). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der GS ≤ 6 -Gruppe bei 96 % bzw. 93 %, in der GS = 7a-Gruppe bei 94 % bzw. 93 % und in GS $\geq 7b$ -Gruppe bei 87 % bzw. 87 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.9. entnommen werden. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square = 3,494; p = 0,174).

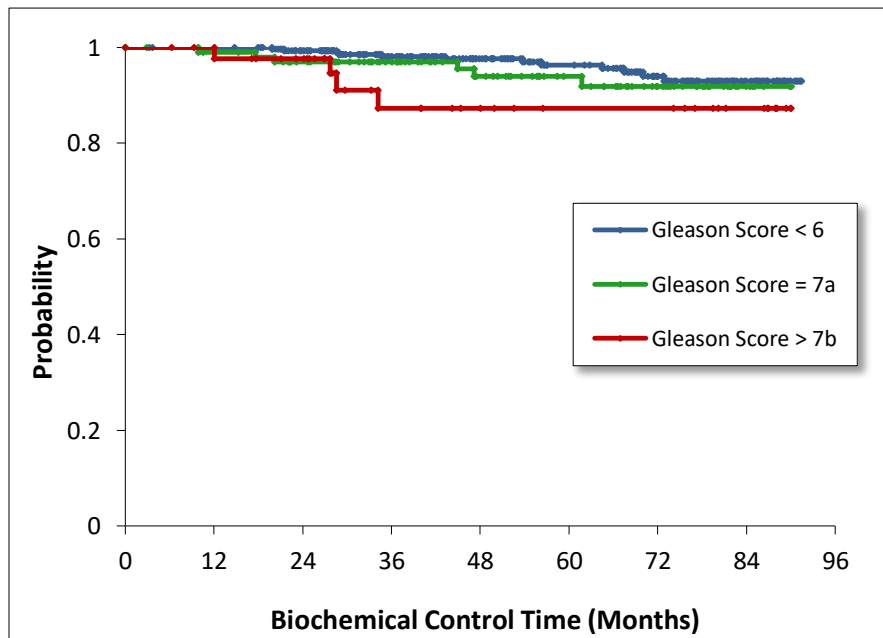


Abbildung 3.9. Biochemische Tumorkontrolle des Patientenkollektivs nach Gleason-Score.

3.1.2.5. Biochemische Rezidivfreiheit - nach Tumorstadium

Das mittlere Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der Tumorstadium \leq T2a-Gruppe 53,5 Monate (SE = 1,3), in der Tumorstadium T2b-Gruppe 60,1 Monate (SE = 2,5) und in der Tumorstadium \geq T2c -Gruppe 53,8 Monate (SE = 3,0). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Tumorstadium \leq 2a-Gruppe bei 94 % bzw. 93 %, in der Tumorstadium 2b-Gruppe bei 96 % bzw. 88 % und für die Tumorstadium \geq 2c-Gruppe bei 96 % bzw. 96 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.10. entnommen werden. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Log Rank Chi Square = 0,521; $p = 0,7706$).

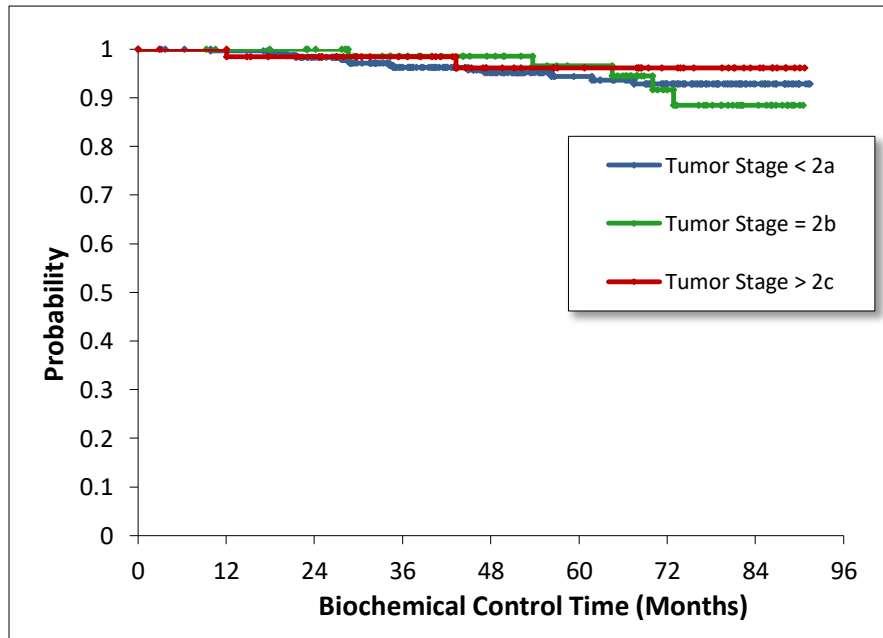


Abbildung 3.10. Biochemische Tumorkontrolle des Patientenkollektivs nach Tumorstadium.

3.1.3. Fernmetastasenfreies Überleben

3.1.3.1. Fernmetastasenfreies Überleben - Gesamtkollektiv

Das metastasenfreie Überleben reichte vom Therapiestart bis zur erstmaligen Diagnose von Fernmetastasen. Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung, betrug insgesamt 58,8 Monate. Das metastasenfreie Überleben nach 5 bzw. 7,5 Jahren lag bei 99 % bzw. 97 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.11. entnommen werden.

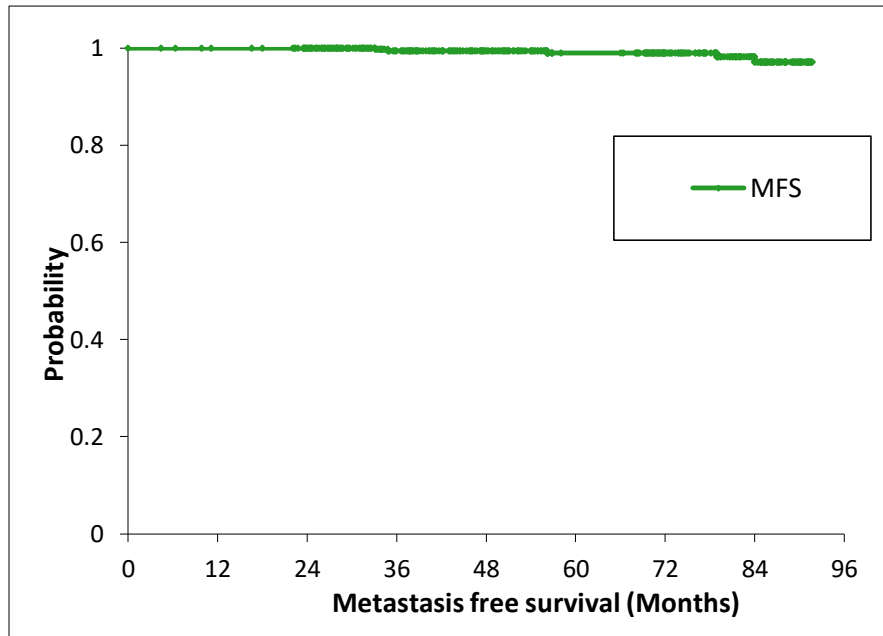


Abbildung 3.11. Fernmetastasenfreies Überleben des Patientenkollektivs.

3.1.3.2. Fernmetastasenfreies Überleben - nach Risikogruppen

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten einer Metastasierung, betrug in der LR-Gruppe 58,5 Monate (SE = 1,6), in der IR-Gruppe 60,4 Monate (SE = 2,0) und in der HR-Gruppe 57,6 Monate (SE = 2,1). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der LR-Gruppe bei 100 % bzw. 98 %, in der IR-Gruppe bei 100 % bzw. 100 % und in der HR-Gruppe bei 96 % bzw. 93 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.12. entnommen werden. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 8,18; p = 0,0167).

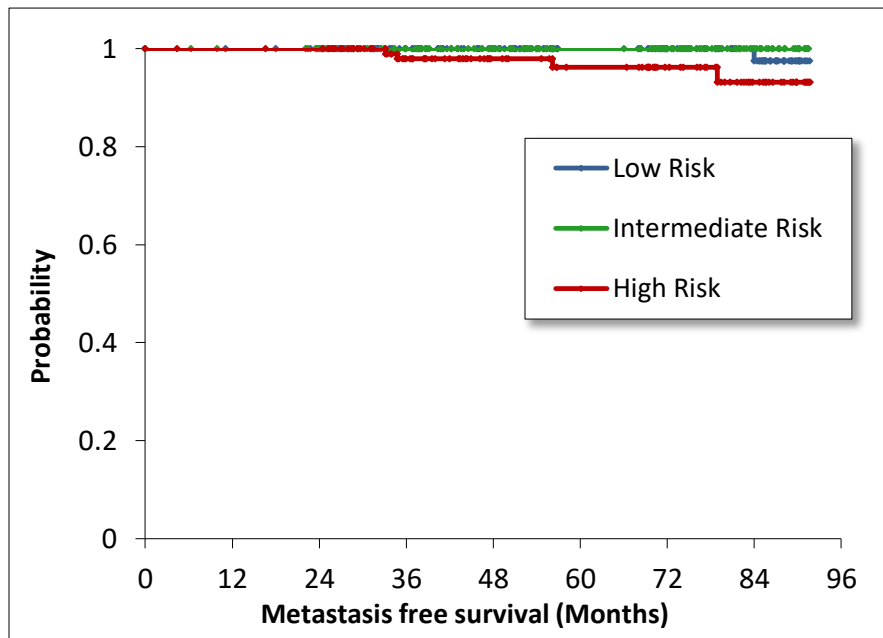


Abbildung 3.12. Fernmetastasenfreies Überleben des Patientenkollektivs nach Risikogruppe.

3.1.3.3. Fernmetastasenfreies Überleben - nach initialem PSA-Wert

Die mittlere metastasenfreie Überlebenszeit, ab Beginn der BRT, betrug in der iPSA ≤ 10 -Gruppe 59,4 Monate (SE = 1,2) und in der iPSA > 10 -Gruppe 55,9 Monate (SE = 3,0). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der iPSA ≤ 10 -Gruppe bei 100 % bzw. 98 % und in der iPSA > 10 -Gruppe bei 93 % bzw. 93 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.13. entnommen werden. Die Verläufe der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 7,891; p = 0,005).

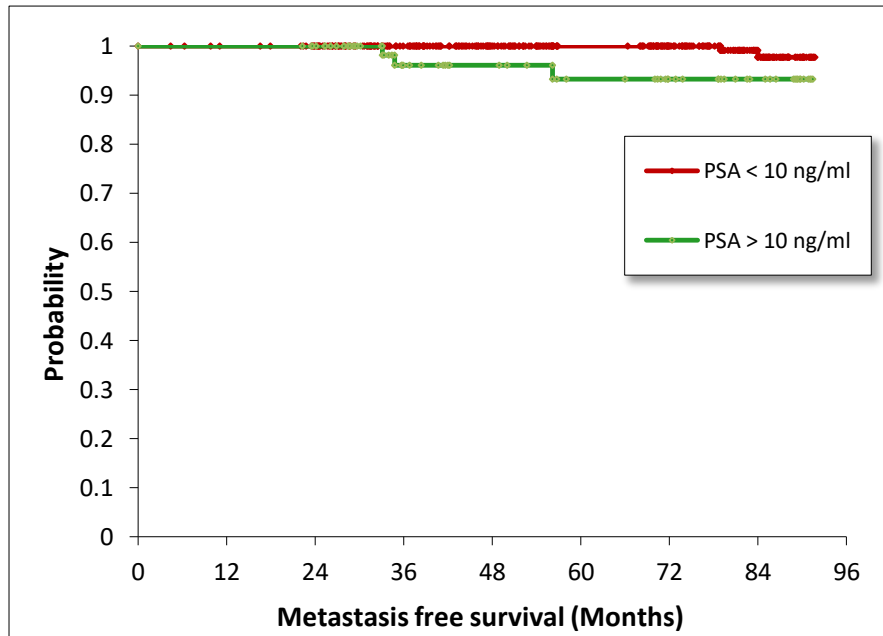


Abbildung 3.13. Fernmetastasenfreies Überleben des Patientenkollektivs nach initialem PSA-Wert.

3.1.3.4. Fernmetastasenfreies Überleben - nach Gleason-Score

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung, betrug in der $GS \leq 6$ -Gruppe 59,8 Monate (SE = 1,3), in der GS 7a-Gruppe 59,0 Monate (SE = 2,2) und in der $GS \geq 7b$ -Gruppe 51,4 Monate (SE = 4,0). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der $GS \leq 6$ -Gruppe bei 100 % bzw. 98 %, in der GS = 7a-Gruppe bei 98 % bzw. 94 % und in $GS \geq 7b$ -Gruppe bei 93 % bzw. 93 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.14. entnommen werden. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 8,425; $p = 0,0148$).

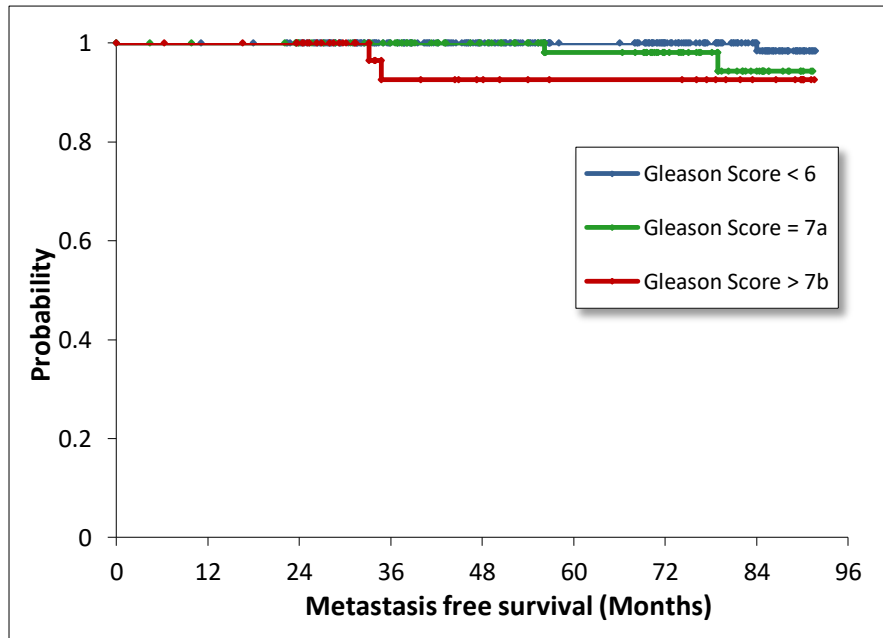


Abbildung 3.14. Fernmetastasenfreies Überleben des Patientenkollektivs nach Gleason-Score.

3.1.3.5. Fernmetastasenfreies Überleben - nach Tumorstadium

Das mittlere metastasenfreie Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der Tumorstadium \leq T2a-Gruppe 57,2 Monate (SE = 3,3), in der Tumorstadium T2b-Gruppe 65,0 Monate (SE = 2,3) und in der Tumorstadium \geq T2c-Gruppe 58,5 Monate (SE = 2,9). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Tumorstadium \leq 2a-Gruppe bei 98 % bzw. 97 %, in der Tumorstadium 2b-Gruppe bei 100 % bzw. 96 % und für die Tumorstadium \geq 2c-Gruppe bei 100 % bzw. 92 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.15. entnommen werden. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Log Rank Chi Square = 0,919; p = 0,6314).

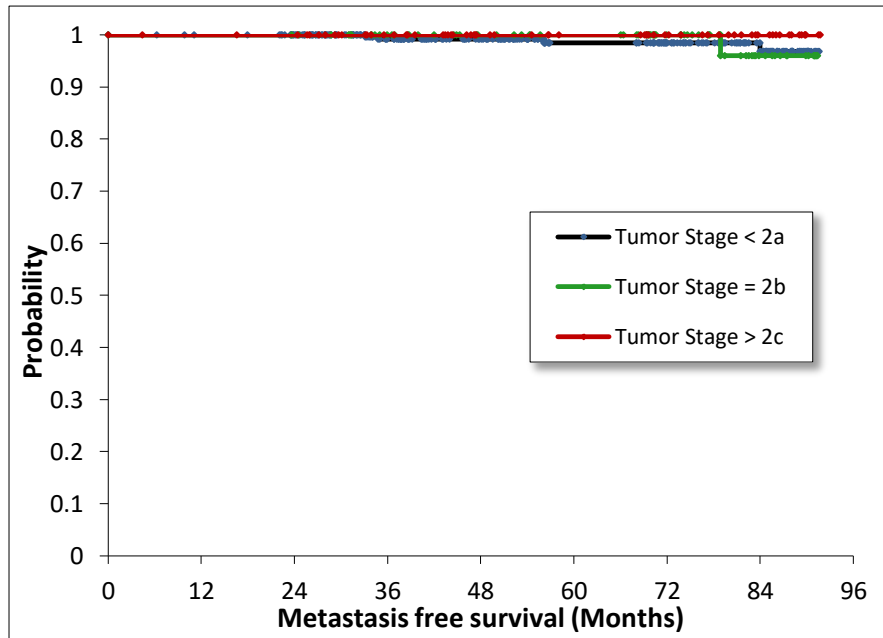


Abbildung 3.15. Fernmetastasenfreies Überleben des Patientenkollektivs nach Tumorstadium.

3.1.4. Gesamtüberleben nach Androgendeprivationstherapie

Das mittlere Gesamtüberleben, ab Beginn der BRT, betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 56,0 Monate (SE = 1,9), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten (n=58) 77,9 Monate (SE = 1,1). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 95 % bzw. 92 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 100 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.16. entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant ($p = 0,0039$).

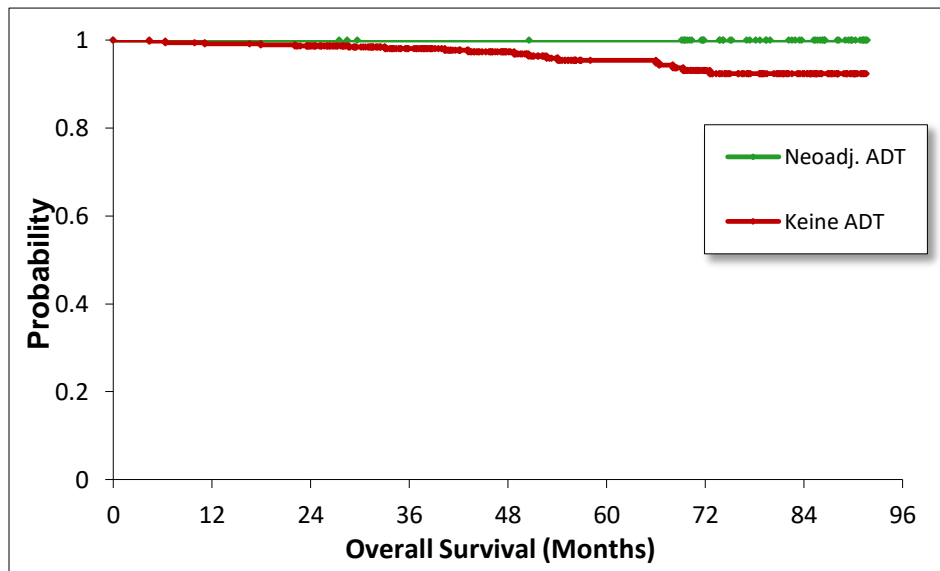


Abbildung 3.16. Gesamtüberleben des Patientenkollektivs: Einteilung nach Androgendeprivationstherapie.

3.1.5. Klinische Ergebnisse nach Androgendeprivationstherapie in der High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer des Gesamtüberlebens betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 78,8 Monate (SE = 2,7) und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 49,6 Monate (SE = 2,2). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 100 % und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 97 % bzw. 85 %. Die Verläufe der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant ($p = 0,0315$).

Die mittlere Dauer, ab Beginn der BRT bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs, betrug in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 67,9 Monate (SE = 4,5) und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 46,7 Monate (SE = 2,3). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 97 % und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 89 %. Die Unterschiede bezüglich OS sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,318$). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung

3.17. entnommen werden. Die Verläufe der zwei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,318$).

Das mittlere metastasenfreie Überleben, ab Beginn der BRT, betrug in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 78,8 Monate (SE = 2,7) und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 49,6 Monate (SE = 2,2). Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 7,5 Jahren lagen in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 100 % und in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 94 % bzw. 85 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3.17. entnommen werden. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,0616$).

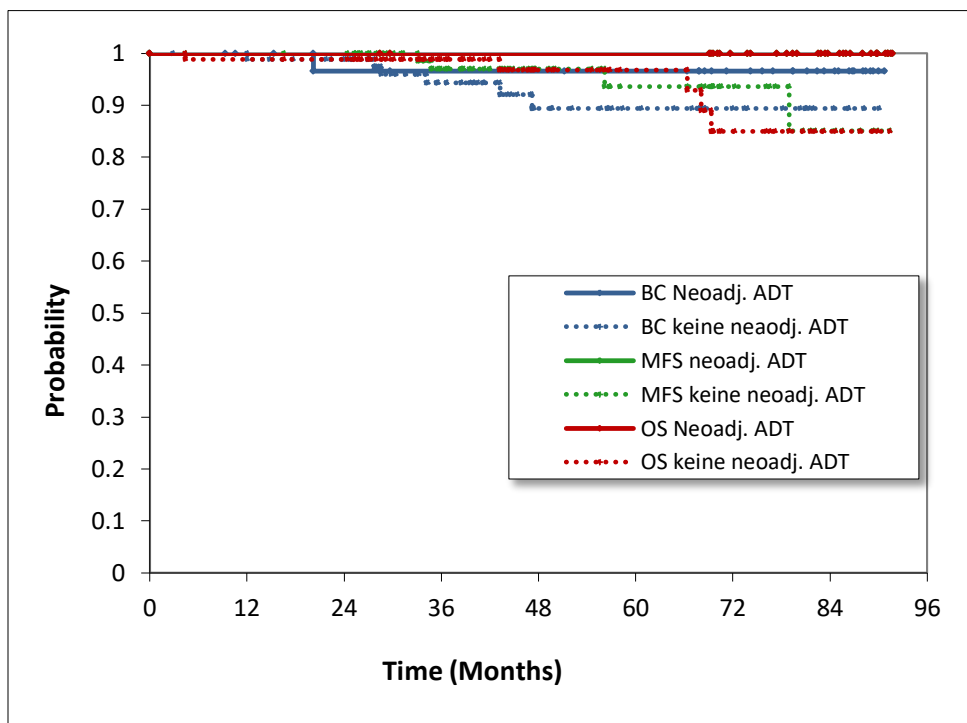


Abbildung 3.17. Gesamtüberleben, biochemische Tumorkontrolle, metastasenfreies Überleben in der High-Risk-Gruppe: Einteilung nach Androgendeprivationstherapie.

3.2. Sekundäre Endpunkte: Langzeittoxizität

Die Beurteilung der Langzeittoxizität erfolgte deskriptiv. Die untersuchten GU/GI-Spätfolgen wurden analog der CTCAE v3.0 – Gradeinteilung 1 (gering) bis 4 (stark) –

zusammengefasst. Insgesamt entwickelten 319 (70,9 %) der 450 analysierten Patienten eine oder mehrere Spättoxizitäten im Bereich des Urogenital- und/oder Gastrointestinaltraktes. Dabei kam es bei 148 (32,9 %) Patienten zu Spättoxizitäten Grad 1, 87 (19,3 %) Patienten entwickelten Spätnebenwirkungen Grad II und 84 (18,7 %) entwickelten Spätnebenwirkungen Grad III. Spätfolgen Grad 4 traten nicht auf. Die Verteilungen der Nebenwirkungen kann der Tabelle 3.1. entnommen werden.

3.2.1. Chronische urogenitale Nebenwirkungen

Tabelle 3.1. Inzidenz der urogenitalen Toxizität.

GU-Toxizität	Grad									
	0	(%)	1	(%)	2	(%)	3	(%)	4	(%)
Frequenz	280	62,2	148	32,9	21	4,7	1	0,2	-	-
Dysurie/Algurie	398	88,4	46	10,2	5	1,1	1	0,2	0	0,0
Inkontinenz	374	83,1	47	10,4	27	6,0	2	0,4	1	0,2
Harndrang	367	81,6	72	16,0	11	2,4	0	0,0	0	0,0
Erektile Dysfunktion	135	30,0	124	27,6	95	21,1	96	21,3	-	-

1) Chronische Pollakisurie (Frequenz)

Eine Pollakisurie Grad 1 kam bei 148 Patienten (32,9 %), Grad 2 bei 21 Patienten (4,7 %) und eine Grad-3-Nebenwirkung bei nur 1 Patient (0,2 %) vor.

2) Chronische Dysurie/Algurie

Brennen oder Schmerzen bei Miktio n zeigte sich bei 52 Patienten (11,6 %). Bei 46 Patienten (10,2 %) handelte es sich um geringfügige „gelegentliche“ Schmerzen und bei 5 Patienten (1,1 %) um mäßige Schmerzen, die medikamentös zu kontrollieren waren. Starke Schmerzen beim Urinieren wurden von 1 Patient beschrieben (0,2 %).

3) Chronische Nykturie

Eine Nykturie gaben 207 Patienten (46 %) an. 146 Patienten (32,4 %) mussten nachts öfters (mehr als zweimal) aufstehen und bei 60 Patienten (13,3 %) mussten \geq doppelt so oft (mehr als viermal). Ein Patient (0,2 %) musste stündlich aufstehen zum Urinieren.

4) Chronische Harninkontinenz

Bei 47 Patienten (10,4 %) lag eine Inkontinenz Grad I, bei 27 Patienten (6,0 %) eine Inkontinenz Grad 2 und bei zwei Patienten (0,4 %) eine Inkontinenz Grad 3 vor. Ein Patient zeigte Inkontinenz Grad 4, welche mittels permanenter Urostomie behandelt werden musste.

5) Chronischer Harndrang

83 Patienten (18,4 %) litten unter chronischem Harndrang. Bei 72 Patienten (16,0 %) handelte es sich um einen Harndrang Grad 1, bei 11 Patienten (2,4 %) um einen Harndrang Grad 2. Kein Patient litt an Harndrang Grad 3 oder 4.

6) Erektile Dysfunktion vor der Brachytherapie

163 Patienten (36,2 %) litten an erektiler Dysfunktion vor Beginn der BRT. Bei 98 Patienten (21,8 %) handelte es sich um eine erektile Dysfunktion Grad 1, bei 36 Patienten (8,0 %) um eine erektile Dysfunktion Grad 2 und bei 29 Patienten (6,4 %) lag eine erektile Dysfunktion Grad 3 vor.

7) Verschlechterung der Erektionsfähigkeit nach Brachytherapie

Erektile Dysfunktion lag nach BRT bei 315 Patienten (70,0 %) vor. Bei 124 Patienten (27,6 %) handelte es sich um geringfügige Störungen Grad 1, die trotzdem Geschlechtsverkehr ermöglichen und bei 95 Patienten (21,1 %) um eine Grad-2-Störung, die medikamentös behandelt wurden. Eine erektile Dysfunktion Grad 3 (Impotenz), die auch medikamentös nicht behandelbar war, wurde von 96 Patienten bemerkt (21,3 %).

Tabelle 3.2. Inzidenz der erektilen Dysfunktion.

GU-Toxizität	Grad							
	0	(%)	1	(%)	2	(%)	3	(%)
Erektile Dysfunktion vor BRT	287	63,8	98	21,8	36	8,0	29	6,4
Verschlechterung der Erektionsfähigkeit	135	30,0	124	27,6	95	21,1	96	21,3

In Abbildung 3.18. ist die Verteilung der erektilen Dysfunktion bezüglich BRT des Gesamtkollektivs dargestellt.

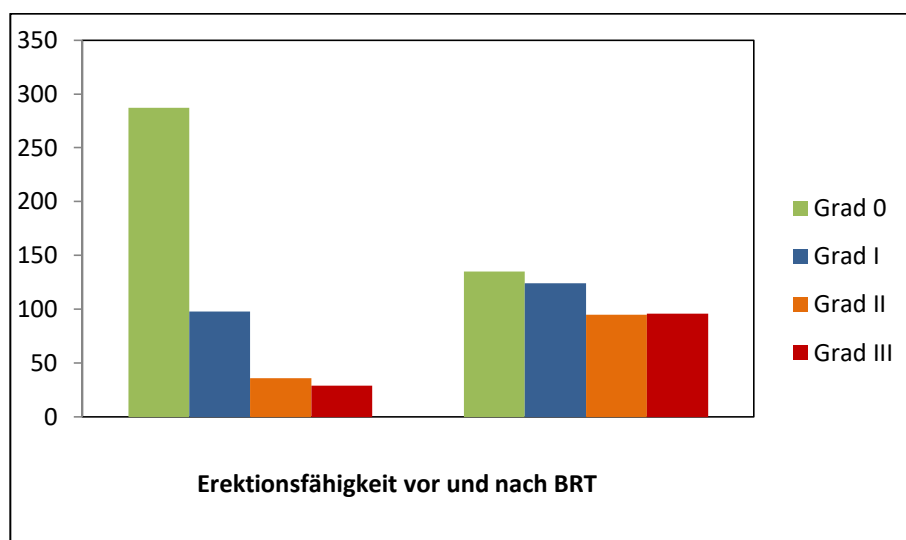


Abbildung 3.18. Erektionsfähigkeit des Gesamtkollektivs vor und nach Brachytherapie.

3.2.2. Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen

Tabelle 3.3. Inzidenz der gastrointestinalen Toxizität.

GI-Toxizität	Grad					
	0	(%)	1	(%)	2	(%)
Schmerz. Defäkation	442	98,2	7	1,6	1	0,2

Rektale Mukositis	447	99,3	3	0,7	1	0,2
Diarrhoe	445	98,9	5	1,1	0	0
Obstipation	423	94,0	27	6,0	0	0
Stuhldrang	401	89,1	43	9,6	6	1,3

1) Chronische Schmerzen bei Defäkation

Chronische Schmerzen bei Defäkation Grad 1 kamen bei 7 Patienten (1,6 %) und Grad 2 bei 1 Patient (0,2 %) vor. Starke Schmerzen beim Stuhlgang (Grad 3-4) kamen nicht vor.

2) Chronische rektale Mukositis/Nekrose

Eine rektale Mukositis Grad 1 beziehungsweise 2 kam bei 3 (0,7 %) bzw. 1 Patienten (0,2 %) vor. Nekrosen wurden nicht dokumentiert.

3) Chronische Obstipation/Diarrhoe

Chronische Obstipation während des Beobachtungszeitraumes trat bei 27 Patienten (6,0 %) auf. 5 Patienten litten an Diarrhoe Grad 1 (1,1 %).

4) Chronischer Stuhldrang

An chronischem Stuhldrang Grad 1 beziehungsweise Grad 2 litten 43 (9,6 %) bzw. 6 (1,3 %) Patienten. Ein chronischer Stuhldrang Grad 3 oder 4 wurde nicht berichtet.

4. Diskussion

Bei der Behandlung des lokal-begrenzten PCa stellen die RPE sowie die definitive Radiotherapie den aktuellen Therapiestandard dar⁴. Als radiotherapeutische Verfahren stehen sowohl die EBRT als auch die HDR-BRT bzw. die LDR-BRT zur Verfügung. In Abwesenheit von randomisierten klinischen Studien existiert keine Vergleichsbasis bezüglich Überlebensdaten und BC, sodass die optimale therapeutische Strategie für jede der drei Risikogruppen nach wie vor umstritten bleibt und die Wahl der Therapiemodalität immer noch stark beeinflusst vom Patientenwunsch und der Präferenz des Primärbehandlers erscheint. Mit diesem Hintergrund war das Ziel dieser Studie die Analyse der onkologischen Ergebnisse sowie der Langzeittoxizität, welche in der Behandlung von Patienten mit lokal-begrenztem PCa mittels alleiniger HDR-BRT generiert wurden.

4.1. Prostatakarzinom und Dosisescalation

In mehreren randomisierten Studien konnte die Überlegenheit der dosisescalierten EBRT (≥ 74 Gy) bei der Behandlung des organbegrenzten PCa gegenüber herkömmlichen Strahlendosen (70-72 Gy) bezüglich der BC und des metastasenfreien Überlebens nachgewiesen werden¹⁰³⁻¹⁰⁸. Eine Metaanalyse von Hou et al. unter Berücksichtigung von 6 randomisierten Studien, welche 2822 Patienten mit einem medianen Follow-up von 10 Jahren umfassten, zeigte dementsprechend auch die Reduktion des biochemischen Versagens in der Behandlung aller drei Risikogruppen durch die Anwendung einer dosisescalierten RT. Biochemische Rezidive traten hierbei nach dosisescalierter EBRT im Vergleich zu konventionell dosierter EBRT mit 24,7 % vs. 34,0 % deutlicher seltener auf. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des prostatakrebs-spezifischen Überlebens nach dosisescalierter EBRT konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus war die Dosisescalation mittels konventioneller Technik mit einer Erhöhung der Toxizität verbunden. Es konnte ein deutlicher Anstieg der gastrointestinalen Spätfolgen Grad 2 und 3 (28,0 % vs. 18,6 %) und eine leicht erhöhte urogenitale Toxizität Grad ≥ 2 (22,6 % vs. 19,5 %) nach dosisescalierter EBRT im Vergleich zu konventionell dosierter EBRT

verzeichnet werden¹⁰⁹. An diesem Punkt erscheint die interstitielle BRT des Prostatakarzinoms eine effektive Alternative zur EBRT darzustellen. Sie verbindet höchste Konformität mit dem Potenzial zur extremen Dosisescalation.

4.2. Radiobiologische Grundlage

Aktuelle radiobiologische Forschung bestätigt die von Brenner und Hall im Jahr 1999 publizierten Daten, wonach das PCa einen Alpha/Beta-Wert (α/β -Wert) hat, welcher kleiner oder gleich dem α/β -Wert des gesunden Gewebes der umgebenden Risikoorgane ist. Dieser wird gegenwärtig im Bereich von 1,2-3,1 Gy kalkuliert¹¹⁰⁻¹¹³ und erlaubt die Schlussfolgerung, dass das Adenokarzinom der Prostata eine hohe Empfindlichkeit gegenüber einer Hypofraktionierung und der dadurch generierten biologischen Dosisescalation aufweist. Die HDR-BRT ermöglicht eine extreme Hypofraktionierung mit analoger biologischer Dosisescalation, welche weder mit einer alleinigen EBRT noch der LDR-BRT möglich ist¹¹⁴.

4.3. HDR-Brachytherapie als Monotherapie

Die Etablierung des TRUS-gesteuerten Afterloadingverfahrens^{69,71,81} trug maßgeblich zur klinischen Implementierung der HDR-BRT bei der Behandlung des lokal-begrenzten PCa bei. Die längsten Erfahrungswerte liegen hierbei für die Kombination der HDR-BRT mit der EBRT für die Behandlung des PCas im Intermediaten- und High-Risk Stadium vor^{115,116}. Auf diesen klinischen Erfahrungen basierend konnte im Rahmen des kombinierten EBRT plus HDR-Konzeptes durch weitere Dosis-Eskalationsstudien die Sicherheit und Wirksamkeit der HDR-BRT untermauert werden^{85,117,118}. Der steile Dosisabfall sowie die Möglichkeit zur biologischen Dosisescalation durch Hypofraktionierung stellen hierbei die wichtigsten physikalischen und radiobiologischen Merkmale im Vergleich zur EBRT dar. Als logische Konsequenz folgte die Anwendung der HDR-BRT als alleinige Therapiemodalität zur Behandlung des lokalisierten PCa unter Berücksichtigung der dosimetrischen Erkenntnisse zur sicheren Anwendung der LDR-BRT sowie der Dosis-eskalierten EBRT. Die HDR-Monotherapie ermöglicht hierbei nicht nur die Applikation von höheren Dosen als bei der LDR-BRT, unter dem Aspekt einer superioren Konformität in Relation zur perkutanen

IMRT, sondern auch die Implementierung von größeren periprostatistischen „Sicherheitsabständen“ zur radiotherapeutischen Sterilisation verglichen mit der RPE. Mittlerweile liegen eine Vielzahl von klinischen Daten zur sicheren und effektiven Anwendung der HDR-Monotherapie vor. Die Mehrzahl der Studien berücksichtigt Patienten im LR- und IR-Stadium, jedoch liegen auch intermediäre sowie Langzeitergebnisse für die Behandlung von Patienten mit HR-PCa vor¹¹⁹⁻¹³⁴.

Yoshioka et al.¹¹⁹ untersuchten in einer Studie, die insgesamt 190 Patienten mit IR- und HR-PCa inkludierte, die Ergebnisse der HDR-Monotherapie unter Verwendung von drei verschiedenen Fraktionierungsschemata (48 Gy in 8 Fraktionen vs. 54 Gy in 9 Fraktionen vs. 45,5 Gy in 7 Fraktionen). Das 5-Jahres- bzw. 8-Jahres-OS, MFS sowie die BC lagen bei 96 %, 90 % und 86 % bzw. 87 %, 83 % und 83 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,7 Jahren. Hauswald et al.¹²⁰ publizierten onkologische Ergebnisse der Behandlung von 448 Patienten mit LR- und IR-PCa, welche mit median 43,5 Gy in 6 Fraktionen behandelt wurden. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 6,5 Jahren betrug das OS 76,7 %, das MFS 98,9 % und die BC 97,8 %. Jawad et al.¹²¹ verglichen analog zu Yoshioka et al.¹¹⁹ drei verschiedene Therapieschemata (38 Gy in 4 Fraktionen vs. 24 Gy in 2 Fraktionen vs. 27 Gy in 2 Fraktionen) in der Behandlung von 494 Patienten mit IR- und LR-PCa. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren betrugen die BC 97 %, 87 % und 90 % bzw. das OS 98 %, 99 % und 100 % für die 38 Gy, 24 Gy und 27 Gy Gruppe respektive. Unsere Serie konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,3 Monaten eine 5-Jahres-BC, MFS und OS von 96 %, 100 % und 96 % für LR-Patienten, 96 %, 100 %, und 95 % für IR-Patienten sowie 92 %, 96 % und 98 % für HR-Patienten zeigen. Diese Daten sind im Einklang mit den klinischen Erfahrungen anderer Gruppen für die Anwendung der HDR-Monotherapie bei der kurativen Behandlung des PCa im LR- und IR-Stadium sowie ausgewählter HR-Fälle. Tabelle 4.1. listet onkologische Ergebnisse der HDR-Monotherapie mitsamt dem applizierten Dosisregime unterschiedlicher Zentren auf. Die Inhomogenität der implementierten Fraktionierungsschemata sowie die Variabilität der Fraktionierungsdosen machen hierbei einen direkten Vergleich nur eingeschränkt möglich, jedoch zeigt sich die

Gemeinsamkeit der Protokolle in der biologischen Dosisescalation. Die BED-Werte in Tabelle 4.1. rangieren hierbei von 208-299 Gy bei einem medianen Wert von 256 Gy unter Annahme eines α/β -Wertes von 1,5 Gy. Bei einem α/β -Wert von 3,0 Gy wären die analogen Werte 123-167 Gy. Im Vergleich zur LDR-BRT, welche vorrangig in Kombination mit einer additiven EBRT in der Lage ist, BED-Werte > 200 Gy zu generieren^{135,136}, vermag die HDR-BRT als alleinige Therapiemodalität diesen Wert zu überschreiten. Die analogen EQD2-Werte in Tabelle 4.1 rangieren von 89-128 Gy für einen α/β -Wert von 1,5 Gy (77-104 Gy bei Annahme eines α/β -Wertes von 3,0 Gy), was mit einer konventionellen EBRT ebenfalls nicht erreicht werden kann¹¹⁴.

Die Spättoxizitäten unseres HDR-Monotherapieregimes wurden anhand eines, nach der CTC-Klassifikation, erstellten Fragebogens erhoben. Hierbei zeigte sich eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit der HDR-BRT. Bei 64 (14,2 %) Patienten traten urogenitale Spätnebenwirkungen Grad 2 auf, 4 Patienten (0,8 %) entwickelten Nebenwirkungen Grad 3. Ein Patient zeigte Inkontinenz Grad 4, welche mittels permanenter Urostomie behandelt werden musste. Gastrointestinale Nebenwirkungen zeigten sich bei 45 Patienten (10,0 %) (Grad 1) bzw. bei 2 Patienten (0,4 %) (Grad 2). Grad 3 oder 4 Spättoxizitäten traten nicht auf. Diese Daten sind, analog der onkologischen Ergebnisse, ebenfalls im Einklang mit den klinischen Beobachtungen anderer Gruppen. Tabelle 4.2. listet hierzu das analytische Nebenwirkungsprofil unterschiedlicher Behandlungsprotokolle mit moderater bis extremer Hypofraktionierung auf. Charakteristisch ist die sehr niedrige Rate an höhergradigen Nebenwirkungen, was mitunter auf die exzellente Konformität der anatomie-basierten 3-D-HDR-BRT zurückzuführen ist. Darüber hinaus wird die prospektive Dosimetrie der HDR-BRT im Nachladeverfahren nicht durch Setup-Fehler oder interfraktionären sowie intrafraktionären Organbewegungen wie bei der EBRT beeinflusst^{137,138}, zumal diese Fehlerquellen durch die interaktive Online-Dosimetrie während der TRUS-gestützten Implantation oder im Rahmen der finalen Behandlungsplanung vor Dosisapplikation korrigiert werden können¹³⁹⁻¹⁴¹, zumal die HDR-Dosimetrie durch Planungsbildgebung nach Abschluss der Katheterimplantation verifizierbar ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aktuelle Literaturdaten die Effektivität der HDR-BRT als Monotherapie in der kurativen Behandlung des lokalisierten PCa bekräftigen. Hierbei werden exzellente Langzeitergebnisse berichtet, welche die HDR-Monotherapie als innovative Alternative zur LDR-BRT in der Behandlung des LR- und IR-PCa untermauern. Darüber hinaus liegen auch sehr gute Intermediär- sowie Langzeitergebnisse für die Behandlung von HR-Patienten im Vergleich zu anderen lokalen Therapiemodalitäten vor^{119,127,142,143}.

Table 4.1 Klinische Ergebnisse der HDR Monotherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (modifiziert nach Tselis et al.¹¹⁴)

Studie	n	Gy/Fraktion	Fraktionen (Implant)	Total	Medianes f/u (Jahren)	Biochemische Kontrolle*	BED (Gy)	EQD2 (Gy)
Yoshioka et al., 2016 ¹¹⁹	190	6.0 Gy	8 (1 Implantat)	48.0 Gy	7.6	93% IR, 81% HR nach 5 Jahre	240-270	103-116
		6.0 Gy	9 (1 Implantat)	54.0 Gy				
		6.5 Gy	7 (1 Implantat)	45.5 Gy				
Hauswald et al., 2016 ¹²⁰	448	7.0-7.25 Gy	6 (2 Implantaten)	42-43.5 Gy	6.5	98.9% LR, 95.2% IR nach 10 Jahre	238-253	102-108
Jawad et al., 2016 ¹²¹	494	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	4.1	98% LR, 95% IR nach 5 Jahre 92% LR, 81% IR nach 5 Jahre 100% LR, 79% IR nach 5 Jahre	270-279	115-119
		12.0 Gy	2 (1-2 Implantaten)	24.0 Gy				
		13.5 Gy	2 (1-2 Implantaten)	27.0 Gy				
Prada et al., 2016 ¹²²	60	19.0 Gy	1 (1 Implantat)	19.0 Gy	6.0	66% LR, 63% IR nach 6 Jahre	260	111
Kukielka et al., 2015 ¹²³	77	15.0 Gy	3 (3 Implantaten)	45.0 Gy	4.7	96.7% all risk groups nach 5 Jahre	495	212
Komiya et al., 2013 ¹³¹	51	6.5 Gy	7 (1 Implantat)	45.5	1.4	94% all risk groups nach 17 Monaten	243	104
Hoskin et al., 2012 ¹²⁴	197	8.5-9.0 Gy	4 (1 Implantat)	34-36.0 Gy	3.1	95% IR, 87% HR nach 4 Jahre	227-252	97-108
		10.5 Gy	3 (1 Implantat)	31.5 Gy				
		13.0 Gy	2 (1 Implantat)	26.0 Gy				
Rogers et al., 2012 ¹³⁴	284	6.5 Gy	6 (2 Implantaten)	39.0 Gy	2.7	94% IR nach 5 Jahre	208	89
Zamboglou et al., 2012 ¹³²	718	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	4.4	95% LR, 93% IR 93% HR nach 5 Jahre	279-299	119-128
		9.5 Gy	4 (2 Implantaten)	38.0 Gy				
		11.5 Gy	3 (3 Implantaten)	34.5 Gy				
Barkati et al., 2011 ¹³⁰	79	10-11.5 Gy	3 (1 Implantat)	30-34.5	3.3	85.1% LR/IR nach 5 Jahre	230-299	99-128
Dermanes et al., 2011 ¹²⁹	298	7.0 Gy	6 (2 Implantaten)	42.0 Gy	5.2	97% LR/IR nach 5 Jahre	238-279	102-119
		9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy				
Mark et al., 2010 ¹²⁷	301	7.5 Gy	6 (2 Implantaten)	45.0 Gy	8.0	88% all risk groups nach 8 Jahre	270	117
Martinez et al., 2010 ¹²⁵	248	7.0 Gy	6 (2 Implantaten)	42.0 Gy	4.8	87% LR/IR nach 5 Jahre 91% LR/IR nach 5 Jahre	238-279	102-119
		9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy				
Ghadjar et al., 2009 ¹³³	36	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	3.0	100% LR/IR nach 3 Jahre	279	119
Grills et al., 2004 ¹²⁶	65	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	2.9	98% LR/IR nach 3 Jahre	279	119

Tabelle 4.2 HDR Monotherapie: Spät Toxizitätsdaten bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (modifiziert nach Tselis et al.¹¹⁴)

Studie	n	Gy/Fraktion	Fraktionen (Implantat)	Total	Toxizität			
					GU Grad 2 (%)	GU Grad 3 (%)	GI Grad 2 (%)	GI Grad 3 (%)
Yoshioka et al., 2016 ¹¹⁹	190	6.0 Gy 6.0 Gy 6.5 Gy	8 (1 Implantat) 9 (1 Implantat) 7 (1 Implantat)	48.0 Gy 54.0 Gy 45.5 Gy	6	2	4	2
Hauswald et al., 2016 ¹²⁰	448	7.0-7.25 Gy	6 (2 Implantaten)	42-43.5 Gy	-	4.7	-	0
Jawad et al., 2016 ¹²¹	494	9.5 Gy 12.0 Gy 13.5 Gy	4 (1 Implantat) 2 (1-2 Implantaten) 2 (1-2 Implantaten)	38.0 Gy 24.0 Gy 27.0 Gy	20	1	2	0
Prada et al., 2016 ¹²²	60	19.0 Gy	1 (1 Implantat)	19.0 Gy	0	0	0	0
Kukielka et al., 2015 ¹²³	77	15.0 Gy	3 (3 Implantaten)	45.0 Gy	25	0	0	0
Komiya et al., 2013 ¹³¹	51	6.5 Gy	7 (1 Implantat)	45.5				
Hoskin et al., 2012 ¹²⁴	197	8.5-9.0 Gy 10.5 Gy 13.0 Gy	4 (1 Implantat) 3 (1 Implantat) 2 (1 Implantat)	34-36.0 Gy 31.5 Gy 26.0 Gy	33-40*	3-16* 3-6 Strikturen	4-13*	0-1*
Rogers et al., 2012 ¹³⁴	284	6.5 Gy	6 (2 Implantaten)	39.0 Gy	1.5	0.6	0	0
Zamboglou et al., 2012 ¹³²	718	9.5 Gy 9.5 Gy 11.5 Gy	4 (1 Implantat) 4 (2 Implantaten) 3 (3 Implantaten)	38.0 Gy 38.0 Gy 34.5 Gy	15.6 16.5 17.6	9.2 4.8 3.9	0 1.7 3.5	0.7 0 0
Ghilezan et al., 2012 ¹²⁸	50	12.0 Gy 13.5 Gy	2 (1 Implantat) 2 (1 Implantat)	24.0 Gy 27.0 Gy	16	1	1	1
Barkati et al., 2011 ¹³⁰	79	10-11.5 Gy	3 (1 Implantat)	30-34.5	2-6	2-4	0-3	0
Dermanes et al., 2011 ¹²⁹	298	7.0 Gy 9.5 Gy	6 (2 Implantaten) 4 (1 Implantat)	42.0 Gy 38.0 Gy	10	3	1	0
Mark et al., 2010 ¹²⁷	301	7.5 Gy	6 (2 Implantaten)	45.0 Gy	3.2	0	1.3	1
Martinez et al., 2010 ¹²⁵	248	7.0 Gy 9.5 Gy	6 (2 Implantaten) 4 (1 Implantat)	42.0 Gy 38.0 Gy	0.5-13 0.5 Strikturen	0.5-3 3 Strikturen	0-1	0-0.5
Ghadjar et al., 2009 ¹³³	36	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	25	11	6	0
Grills et al., 2004 ¹²⁶	65	9.5 Gy	4 (1 Implantat)	38.0 Gy	3-15	0-3	0	0

5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Bei der Behandlung des lokal-begrenzten PCa stellen die radikale Prostatektomie sowie die definitive Radiotherapie den aktuellen Therapiestandard dar. Die Effektivität der High-Dose-Rate(HDR)-Brachytherapie (BRT) als Monotherapie in der kurativen Behandlung des lokalisierten PCa wird im Zusammenhang mit aktuellen Literaturdaten bekräftigt. Die vorliegende Arbeit berichtet die onkologischen Ergebnisse sowie der Langzeittoxizität eines 3-Implantat-Protokolls mittels alleiniger HDR-BRT in der Behandlung von Patienten mit lokal-begrenztem Prostatakarzinom.

Patienten und Methoden

Von Februar 2008 bis Dezember 2012 wurden 450 konsekutive Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom mit einer HDR-Monotherapie behandelt. Alle Patienten erhielten drei transperineale Einzel-Fraktion-Implantate von 11,5 Gy, die an ein intraoperatives echtzeit-transrektale ultraschall-definiertes Planungsbehandlungsvolumen bis zu einer physikalischen Gesamtdosis von 34,5 Gy mit interfraktionärem Intervall von 21 Tagen appliziert wurden. Das biochemische Versagen wurde gemäß der Phoenix Consensus Criteria und die urogenitale/gastrointestinale Toxizität unter Verwendung der Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0 definiert.

Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 56,3 Monaten (4,4-91,7 Monate). Die 60- und 90-monatigen Gesamtüberlebensraten, die biochemische Kontrolle und die metastasenfrien Überlebensraten betragen 96 %, 95 %, 99 % bzw. 94 %, 92 % und 97 %. Die Toxizität wurde pro Ereignis erfasst. Späte Grad-2- und 3-urogenitalen Komplikationen traten bei 14,2 % bzw. 0,8 % der Patienten auf. Ein Patient zeigte Inkontinenz Grad 4, welche mittels permanenter Urostomie behandelt werden musste. Späte Grad-2-gastrointestinale Toxizität betrug 0,4 % und keine Instanzen von Grad-3 oder höherer Spätfolgen wurden gemeldet.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse bestätigen die HDR-Brachytherapie als eine sichere und effektive monotherapeutische Behandlungsmethode für klinisch lokalisierten Prostatakrebs.

Abstract

Introduction

In the treatment of locally confined Prostate carcinoma (PCa), radical prostatectomy and definite radiotherapy are currently considered as therapeutical „gold standards“. The effectiveness of the high-dose rate (HDR) -brachytherapy (BRT) in the monotherapy setting with curative intent for localized PCa is further supported from recent literature data. The present work reports the oncological outcomes as well as the long-term toxicity of a three-implant protocol by means of sole HDR-BRT in the treatment of patients with clinically localized PCa.

Methods

Between February 2008 and December 2012, 450 consecutive patients with clinically localized prostate cancer were treated with HDR monotherapy. All patients received three transperineal single-fraction implants of 11,5 Gy delivered to an intraoperative real-time, transrectal ultrasound defined planning treatment volume up to a total physical dose of 34,5 Gy with an interfractional interval of 21 days. Biochemical failure was defined according to the Phoenix Consensus Criteria and genitourinary/gastrointestinal toxicity evaluated using the Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0.

Results

The median follow-up time was 56,3 months. The 60- and 90-month overall survival, biochemical control and metastasis-free-survival rates were 96 %, 95 %, 99 % and 94 %, 92 %, and 97 %, respectively. Toxicity was scored per event with late Grade 2 and 3 genitourinary adverse events of 14,2 % and 0,8 %, respectively. A single patient presented incontinence Grade 4, which needed to be treated by means of permanent urostomy. Late Grade 2 gastrointestinal toxicity amounted 0,4 % with no instances of Grade 3 or greater late adverse events to be reported.

Conclusions

Our results confirm HDR brachytherapy to be a safe and effective monotherapeutic treatment modality for clinically localized prostate cancer.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
2-D EBRT	zweidimensionale perkutane Strahlentherapie
3-D CRT	dreidimensionale kornformale Radiotherapie
ADT	Androgendeprivationstherapie
CT	Computertomografie
CTCAE, v3.0	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.0
CTV	klinischer Zielvolumen (engl. clinical target volume)
DRU	digital-rektale Untersuchung
DVH	Dosisvolumenhistogram
EBRT	perkutane Radiotherapie (engl. external beam radiation therapy)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (engl. gross tumor volume)
HDR-BRT	High-Dose-Rate-Brachytherapie
IGRT	bildgesteuerte Radiotherapie (engl. image guided radiation therapy)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
iPSA	initialer Wert des Prostata-spezifischen Antigens
KStSKO	Klinik für Strahlentherapie – Sana Klinikum Offenbach
LDR-BRT	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
LH	luteinisierendes Hormon
LUTS	Beschwerden des unteren Harntraktes (engl. lower urinary tract symptoms)
MLC	Multi-leaf Kollimator (engl. multi-leaf collimator)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PCa	prostate cancer (Prostatakarzinom)
PTV	Planungszielvolumen (engl. planning target volume)
RPE	radikale Prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SE	Standardfehler (standard error)
SOP	standard of operations procedure
TNM	Tumor, Nodal status, Metastasis – Klassifikation
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	Weltorganisation für Gesundheit (engl. World Health Organisation)

7. Literaturverzeichnis

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):86. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html (abgerufen am 22.04.2017).
3. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur. Urol*. 2012;61(6):1079-1092. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.054.
4. Federmann J. S3-Leitlinie Prostatakarzinom.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf (abgerufen am 22.04.2017).
5. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-3871.
6. HUGGINS C. STUDIES ON PROSTATIC CANCER. *Arch Surg*. 1941;43(2):209. doi:10.1001/archsurg.1941.01210140043004.
7. Fuse H, Okumura A, Satomi S, Kazama T, Katayama T. Evaluation of seminal vesicle characteristics by ultrasonography before and after ejaculation. *Urol. Int*. 1992;49(2):110-113.
8. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol. Clin. North Am*. 2000;38(1):15-30.
9. Maio A, Rifkin MD. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: update. *Top Magn Reson Imaging*. 1995;7(1):54-68.
10. Wright JL, Newhouse JH, Laguna JL, Vecchio D, Ennis RD. Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in

- erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59(2):426-435. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.022.
11. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988;12(8):619-633.
 12. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988;12(12):897-906.
 13. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
 14. Lilja H. Structure and function of prostatic- and seminal vesicle-secreted proteins involved in the gelation and liquefaction of human semen. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1988;191:13-20.
 15. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J. Urol.* 1992;147(3 Pt 2):810-814.
 16. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(3):215-224. doi:10.1056/NEJMoa030660.
 17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet.* 2014;384(9959):2027-2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
 18. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90(23):1817-1823.
 19. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(11):917-929.

20. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J. Urol.* 2004;172(2):512-514. doi:10.1097/01.ju.0000131621.61732.6b.
21. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1989;142(4):1008-1010.
22. Pavlovich CP, Cornish TC, Mullins JK, et al. High-resolution transrectal ultrasound: pilot study of a novel technique for imaging clinically localized prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2014;32(1):34. doi:10.1016/j.urolonc.2013.01.006.
23. Lopes PM, Sepúlveda L, Ramos R, Sousa P. The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions. *Radiol Bras.* 2015;48(1):7-11. doi:10.1590/0100-3984.2013.0010.
24. Hricak H, Dooks GC, McNeal JE, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(1):51-58. doi:10.2214/ajr.148.1.51.
25. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa, C A, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology.* 1997;203(3):645-652. doi:10.1148/radiology.203.3.9169683.
26. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J. Urol.* 2000;164(2):400-404.
27. Tamada T, Sone T, Higashi H, et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(3):664-670. doi:10.2214/AJR.10.5923.
28. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28-53. doi:10.1148/radiol.2431030580.
29. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 1989;142(1):71.

30. Klein EA, Zippe CD. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy--defining a new standard. *J. Urol.* 2000;163(1):179-180.
31. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* 2000;163(1):163.
32. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J. Urol.* 2001;166(5):1679-1683.
33. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int.* 2002;89(1):33-39.
34. Guichard G, Larré S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2007;52(2):430-435. doi:10.1016/j.eururo.2007.02.062.
35. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol.* 2006;175(5):1605-1612. doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
36. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. 2007.
37. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG175>.
38. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2006;61(2):142-153. doi:10.1016/j.crad.2005.10.002.
39. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-128.
40. Gleason D. F. *Pathology of the Prostate: Histologic grading of prostatic carcinoma.* New York: Churchill Livingstone; 1990.

41. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29(9):1228-1242.
42. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 2006;449(6):622-627. doi:10.1007/s00428-006-0310-6.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
44. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-974.
45. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):162-200.
46. Patterson C, Nicol E, Bryan L, et al. The effect of applying NICE guidelines for the investigation of stable chest pain on out-patient cardiac services in the UK. *QJM.* 2011;104(7):581-588. doi:10.1093/qjmed/hcr011.
47. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J. Urol.* 2007;177(6):2106-2131. doi:10.1016/j.juro.2007.03.003.
48. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur. Urol.* 2014;65(1):124-137. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046.
49. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41(3):491-500.
50. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G. Prostate carcinoma I: prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. *BJU Int.* 2006;97(3):485-491. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05972.x.

51. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. *Urologe A*. 2003;42(9):1196-1202. doi:10.1007/s00120-003-0431-3.
52. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Urol*. 2008;179(5 Suppl):4. doi:10.1016/j.juro.2008.03.136.
53. Hoyland K, Vasdev N, Abrof A, Boustead G. Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention. *Rev Urol*. 2014;16(4):181-188.
54. Romero Otero J, Martínez-Salamanca JI. Análisis crítico comparativo de prostatectomía radical abierta retropubica, laparoscópica y robótica: resultados de continencia urinaria y función sexual (parte II). *Arch. Esp. Urol*. 2007;60(7):767-776.
55. Wirth MP, Engelhardt FM. PSA-Rezidiv nach primär kurativer Therapie - lokal oder systemisch? Wann ist eine kurative Zweittherapie noch möglich? *Urologe A*. 2005;44(9):997. doi:10.1007/s00120-005-0879-4.
56. Takahashi S. Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1965:Suppl 242:1+.
57. Lennernäs B, Rikner G, Letocha H, Nilsson S. External beam radiotherapy of localized prostatic adenocarcinoma. Evaluation of conformal therapy, field number and target margins. *Acta Oncol*. 1995;34(7):953-958.
58. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272. doi:10.1016/S0140-6736(98)05180-0.
59. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999;43(4):727-734.
60. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1998;41(3):501-510.

61. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1999;85(11):2460-2468.
62. Herfarth K, Sterzing F. Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Urologe A*. 2008;47(11):1424-1430. doi:10.1007/s00120-008-1872-5.
63. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87(5):932-938. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.07.041.
64. Herstein A, Wallner K, Merrick G, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J*. 2005;11(5):385-389.
65. Nath R, Bice WS, Butler WM, et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. *Med Phys*. 2009;36(11):5310-5322. doi:10.1118/1.3246613.
66. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy 72 Gy, external beam radiotherapy or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;58(1):25-33.
67. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):263-267.
68. Pasteau O. DP. Le traitement par radium du cancer de la prostate. *J. Urol. (Paris)*. 1913;(4):341-345.
69. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1974;2(2):91-98.
70. Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J. Urol*. 1981;125(3):385-387.

71. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 1983;130(2):283-286.
72. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(3):653-673.
73. Emara AM, Chadwick E, Nobes JP, Abdelbaky AM, Laing RW, Langley SEM. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012;109(7):994-1000. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10460.x.
74. Snyder KM, Stock RG, Buckstein M, Stone NN. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(2):221-225. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10800.x.
75. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetich RL, Abel LJ, Lief JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(4):893-902.
76. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014;114(3):360-367. doi:10.1111/bju.12514.
77. Zimmermann JS, Moustakis C, Bruns T, et al. Longterm Results 60 Months after LDR-Brachytherapy +-EBRT+-ADT for Non-Metastasized Prostate Cancer with Low, Intermediate and High Progression Risk - Evaluation for Various Risk Group Systems, I-PSA, I-Gleason and I-Stage. *Brachytherapy.* 2016;15:S180-S182. doi:10.1016/j.brachy.2016.04.332.
78. Strom TJ, Hutchinson SZ, Shrinath K, et al. External beam radiation therapy and a low-dose-rate brachytherapy boost without or with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2014;40(4):474-483. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.05.
79. Koontz BF, Chino J, Lee WR, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2009;8(2):191-196. doi:10.1016/j.brachy.2009.01.002.

80. Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer*. 2011;117(24):5579-5588. doi:10.1002/cncr.26203.
81. Martinez A, Cox RS, Edmundson GK. A multiple-site perineal applicator (MUPIT) for treatment of prostatic, anorectal, and Gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984;10(2):297-305.
82. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2001;49(1):61-69. doi:10.1016/S0360-3016(00)01463-2.
83. Martin T, Wenz F, Bohmer D, et al. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in der neuen S3-Leitlinie. Teil 2: Postoperative Strahlentherapie und Brachytherapie. *Urologe A*. 2010;49(2):216-220. doi:10.1007/s00120-010-2242-7.
84. Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol*. 2013;8:115. doi:10.1186/1748-717X-8-115.
85. Galalae RM, Zakikhany NH, Geiger F, et al. The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer - a benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone? *Brachytherapy*. 2014;13(2):117-122. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.002.
86. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol*. 2007;46(7):909-917. doi:10.1080/02841860601156140.
87. Deger S, Boehmer D, Roigas J, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;47(4):441-448. doi:10.1016/j.eururo.2004.11.014.

88. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19-30.
89. Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int*. 2009;82(3):249-255. doi:10.1159/000209352.
90. van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*. 2012;19(7):594-601. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.02997.x.
91. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2546-2553. doi:10.1200/JCO.2004.01.174.
92. Kang YJ, Kim KH, Lee KS. Efficacy of Bicalutamide 150-mg Monotherapy Compared With Combined Androgen Blockade in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. *Korean J Urol*. 2014;55(5):315-320. doi:10.4111/kju.2014.55.5.315.
93. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol*. 2005;76(1):4-10.
94. Appu S, Lawrentschuk N, Grills RJ, Neerhut G. Effectiveness of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing hormone releasing hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. *J. Urol*. 2005;174(1):140-142. doi:10.1097/01.ju.0000161591.86721.e5.
95. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-479. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.002.
96. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003506. doi:10.1002/14651858.CD003506.

97. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2927-2941. doi:10.1200/JCO.2004.04.579.
98. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. 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. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65(4):965-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
99. Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(5):1430-1439. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.024.
100. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 2002. Prostate.
101. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457. doi:10.2307/2281868.
102. Armitage P, Colton T, eds. *Encyclopedia of Biostatistics*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
103. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1233-1239. doi:10.1001/jama.294.10.1233.
104. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):475-487. doi:10.1016/S1470-2045(07)70143-2.
105. Al-Mamgani A, van Putten, Wim L J, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(4):980-988. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.073.

106. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71(4):1028-1033. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.066.
107. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Pötter R. Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy: single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(7):438-445. doi:10.1007/s00066-2009-2033-5.
108. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;80(4):1056-1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
109. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(6):1063-1071. doi:10.1007/s00432-014-1813-1.
110. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;50(4):1021-1031.
111. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(1):6-13.
112. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. 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. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(1):e17-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.
113. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43(5):1095-1101.
114. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017. doi:10.1016/j.clon.2017.02.015.

115. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(1):81-90.
116. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41(3):525-533.
117. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217-222.
118. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1192-1199. doi:10.1200/JCO.2005.06.154.
119. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.05.044.
120. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;94(4):667-674. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290.
121. Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, et al. Outcomes Associated With 3 Treatment Schedules of High-Dose-Rate Brachytherapy Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;94(4):657-666. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.10.011.
122. Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):411-416. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.006.
123. Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer--Single-institution results of the

- extreme fractionation regimen. *Brachytherapy*. 2015;14(3):359-365.
doi:10.1016/j.brachy.2015.01.004.
124. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(4):1376-1384. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.031.
125. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):481-488.
doi:10.1097/COC.0b013e3181b9cd2f.
126. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J. Urol.* 2004;171(3):1098-1104. doi:10.1097/01.ju.0000113299.34404.22.
127. Mark RJ, Anderson PJ, Akins RS, Nair M. Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Early Stage Prostate Cancer: Median 8-Year Results in 301 Patients. *Brachytherapy*. 2010;9:S76. doi:10.1016/j.brachy.2010.02.127.
128. Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(3):927-932. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.001.
129. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(5):1286-1292. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.015.
130. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(5):1889-1896. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.006.
131. Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, et al. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *Int J Urol.* 2013;20(2):185-192. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03125.x.

132. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;85(3):672-678.
doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.004.
133. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:122. doi:10.1186/1748-717X-9-122.
134. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J. Urol.* 2012;187(1):109-116.
doi:10.1016/j.juro.2011.09.050.
135. Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P. Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(2):355-360.
doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.078.
136. Stone NN, Potters L, Davis BJ, et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69(5):1472-1477. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.002.
137. Steiner E, Georg D, Goldner G, Stock M. Prostate and patient intrafraction motion: impact on treatment time-dependent planning margins for patients with endorectal balloon. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;86(4):755-761.
doi:10.1016/j.ijrobp.2013.02.035.
138. Ballhausen H, Li M, Hegemann N-S, Ganswindt U, Belka C. Intra-fraction motion of the prostate is a random walk. *Phys Med Biol.* 2015;60(2):549-563. doi:10.1088/0031-9155/60/2/549.
139. Boonsirikamchai P, Choi S, Frank SJ, et al. MR imaging of prostate cancer in radiation oncology: what radiologists need to know. *Radiographics.* 2013;33(3):741-761.
doi:10.1148/rg.333125041.

140. El-Bared N, Sebbag N, Beliveau-Nadeau D, et al. Seed-Verlust nach Prostata-Brachytherapy: Einfluss von Operateur und Dosimetrie. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(5):305-311. doi:10.1007/s00066-016-0961-4.
141. Westendorp H, Nuver TT, Hoekstra CJ, Moerland MA, Minken AW. Edema and Seed Displacements Affect Intraoperative Permanent Prostate Brachytherapy Dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96(1):197-205. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.04.015.
142. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: current status and future strategies -- can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(8):474-482. doi:10.1016/j.clon.2013.04.009.
143. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012;109 Suppl 1:22-29. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x.

8. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel „Wertigkeit der interstitiellen HDR-Brachytherapie bei der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms: Offenbacher Ergebnisse mit einem fraktionierten Monotherapieprotokoll“ in der Klinik für Strahlentherapie am Sana Klinikum Offenbach (Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main) unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. med. Nikolaos Tselis, mit Unterstützung durch Herrn Chefarzt Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Nikolaos Zamboglou, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)