

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

betreut am
Zentrum der Radiologie
Klinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. Claus Rödel

**Auswertung einer 10-jährigen Erfahrung in der definitiven,
dosisintensivierten intensitätsmodulierten Radiotherapie des
Prostatakarzinoms in einem akademischen tertiären
Tumorzentrum**

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

vorgelegt von
Mirjam Dorothea Großhans

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: PD Dr. Panagiotis Balermipas
Korreferent: Prof. Dr. Felix Chun
Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2021

1 Inhaltsverzeichnis

2	Abbildungsverzeichnis.....	- 7 -
3	Abkürzungsverzeichnis.....	- 10 -
4	Einleitung	- 14 -
4.1	Epidemiologie	- 14 -
4.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	- 15 -
4.3	Anatomie und Lokalisation	- 15 -
4.4	Prävention und Symptome.....	- 16 -
4.5	Screening.....	- 17 -
4.6	Primärdiagnostik	- 18 -
4.6.1	Digital-rektale Untersuchung (DRU)	- 18 -
4.6.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	- 19 -
4.6.3	Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	- 19 -
4.7	Prostatabiopsie	- 20 -
4.7.1	Histopathologie	- 21 -
4.7.2	Gleason-Score.....	- 21 -
4.8	Tumorklassifikation und Risikostratifizierung	- 24 -
4.8.1	TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.....	- 24 -
4.8.2	Risikoklassifikation nach D'Amico.....	- 25 -
4.9	Weiterführende Diagnostik - Staging.....	- 25 -
4.9.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	- 26 -
4.9.2	Computertomographie (CT)	- 26 -
4.9.3	Skelettszintigraphie.....	- 26 -
4.9.4	PSMA-PET/CT.....	- 27 -
4.10	Therapieoptionen	- 28 -
4.10.1	Radikale Prostatektomie (RPE).....	- 29 -
4.10.2	Perkutane Radiotherapie (EBRT).....	- 30 -
4.10.3	Brachytherapie (BRT).....	- 33 -
4.10.4	Radiotherapie des LAG	- 35 -
4.11	Toxizitätsvergleich der lokalen Therapiemodalitäten	- 35 -
4.12	Antihormonelle Therapie (AHT)	- 38 -

4.13	Biochemisches Rezidiv	- 40 -
4.14	Fragestellung dieser Arbeit	- 41 -
5	Patientenkollektiv und Methodik	- 41 -
5.1	Patientenkollektiv	- 41 -
5.2	Behandlungsablauf an der Uniklinik Frankfurt.....	- 43 -
5.3	Technik	- 44 -
5.3.1	Linearbeschleuniger und Cone Beam CT (CBCT).....	- 44 -
5.3.2	Planungssystem	- 44 -
5.3.3	Definition der Zielvolumina	- 44 -
5.3.4	Dose-volume objectives (DVO).....	- 45 -
5.3.5	Fraktionierungsschemata und Gesamtherddosis.....	- 46 -
5.3.6	Virtuelle Simulation	- 47 -
5.3.7	Patientenlagerung.....	- 48 -
5.4	Neoadjuvante/Adjuvante AHT	- 48 -
5.5	Nachsorge.....	- 49 -
5.6	Datenerhebung	- 49 -
5.7	Statistik	- 50 -
6	Ergebnisse	- 51 -
6.1	Patientencharakteristika.....	- 51 -
6.2	Bestrahlungsparameter.....	- 54 -
6.3	Patienten mit Rezidiv	- 57 -
6.4	Todesfälle	- 59 -
6.5	Zweitmalignome	- 60 -
6.6	Gesamtüberleben (OS).....	- 61 -
6.6.1	Gesamtüberleben – nach Altersgruppe	- 61 -
6.6.2	Gesamtüberleben – nach D’Amico	- 62 -
6.6.3	Gesamtüberleben – nach Gleason-Score.....	- 63 -
6.6.4	Gesamtüberleben – nach initialem PSA	- 64 -
6.6.5	Gesamtüberleben – nach T-Stadium	- 65 -
6.6.6	Gesamtüberleben – nach Nodalstatus.....	- 66 -
6.6.7	Gesamtüberleben – nach klinischen Stadien.....	- 67 -
6.6.8	Gesamtüberleben – nach UICC-Stadien	- 68 -

6.7	Biochemische Tumorkontrolle (BC).....	- 69 -
6.7.1	Biochemische Tumorkontrolle – nach Altersgruppe.....	- 70 -
6.7.2	Biochemische Tumorkontrolle – nach D’Amico	- 71 -
6.7.3	Biochemische Tumorkontrolle – nach Gleason-Score	- 72 -
6.7.4	Biochemische Tumorkontrolle – nach initialem PSA.....	- 74 -
6.7.5	Biochemische Tumorkontrolle – nach T-Stadium	- 74 -
6.7.6	Biochemische Tumorkontrolle – nach Nodalstatus	- 75 -
6.7.7	Biochemische Tumorkontrolle – nach klinischen Stadien	- 76 -
6.7.8	Biochemische Tumorkontrolle – nach UICC-Stadien.....	- 77 -
6.8	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	- 78 -
6.8.1	Krankheitsfreies Überleben – nach Altersgruppe.....	- 79 -
6.8.2	Krankheitsfreies Überleben – nach D’Amico	- 80 -
6.8.3	Krankheitsfreies Überleben – nach Gleason-Score	- 81 -
6.8.4	Krankheitsfreies Überleben – nach initialem PSA.....	- 83 -
6.8.5	Krankheitsfreies Überleben – nach T-Stadium	- 83 -
6.8.6	Krankheitsfreies Überleben – nach Nodalstatus	- 84 -
6.8.7	Krankheitsfreies Überleben – nach klinischen Stadien	- 85 -
6.8.8	Krankheitsfreies Überleben – nach UICC-Stadien.....	- 86 -
6.9	Metastasenfreiheit (FFM)	- 87 -
6.9.1	Metastasenfreiheit – nach Altersgruppe	- 88 -
6.9.2	Metastasenfreiheit – nach D’Amico	- 89 -
6.9.3	Metastasenfreiheit – nach Gleason-Score	- 90 -
6.9.4	Metastasenfreiheit – nach initialem PSA	- 92 -
6.9.5	Metastasenfreiheit – nach T-Stadium	- 92 -
6.9.6	Metastasenfreiheit – nach Nodalstatus.....	- 93 -
6.9.7	Metastasenfreiheit – nach klinischen Stadien.....	- 94 -
6.9.8	Metastasenfreiheit – nach UICC-Stadien.....	- 95 -
6.10	Überlebensanalysen nach Behandlungsparametern.....	- 96 -
6.10.1	Gesamtüberleben nach AHT	- 96 -
6.10.2	Überleben nach AHT in der high-risk-Gruppe	- 97 -
6.10.3	Gesamtüberleben nach RT des LAG	- 98 -
6.10.4	Überleben nach RT des LAG in der high-risk-Gruppe.....	- 99 -

6.11	Einflussfaktoren – Gesamtüberleben	- 100 -
6.12	Einflussfaktoren – Biochemische Tumorkontrolle	- 101 -
6.13	Einflussfaktoren – Krankheitsfreies Überleben	- 101 -
6.14	Urogenitale und Gastrointestinale Toxizität.....	- 102 -
6.14.1	GU- und GI-Akuttoxizität CTC v4.0	- 102 -
6.14.2	GU- und GI-Subakuttoxizität CTC v4.0.....	- 104 -
6.14.3	GU- und GI-Spättoxizität CTC v4.0	- 106 -
6.14.4	Dosimetrische/Klinische Parameter und GU-/GI-Toxizität.....	- 108 -
6.14.5	GU- und GI-Toxizität zusammengefasst.....	- 111 -
7	Diskussion.....	- 113 -
7.1	Therapieverfahren und Dosisescalation.....	- 113 -
7.2	Strahlenbiologie des PCa.....	- 114 -
7.3	Limitationen.....	- 116 -
7.4	Moderate Hypofraktionierung in der Literatur	- 117 -
7.5	Onkologische Endpunkte im KGU-Kollektiv	- 119 -
7.6	Nutzen einer (neo)-adjuvanten AHT bzw. RT des LAG.....	- 122 -
7.7	Neue Risikostratifizierung für intermediate risk PCa	- 124 -
7.8	Toxizitätsvergleich.....	- 125 -
7.9	Zweitmalignome	- 131 -
7.10	Einzug der hypofraktionierten Radiotherapie in die Leitlinien.....	- 132 -
7.11	Strahlenbehandlung in Hoch-Volumen-Zentren	- 133 -
7.12	Schlechtere Prognose im höheren Lebensalter?	- 133 -
7.13	Fazit	- 135 -
8	Zusammenfassung	- 136 -
9	Summary	- 138 -
10	Literaturverzeichnis.....	- 140 -
11	Anhang	- 162 -
12	Danksagung	- 163 -
13	Lebenslauf.....	- 163 -
14	Schriftliche Erklärung	- 163 -

2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prostatazonen (nach McNeal 1988) ¹⁵	- 16 -
Abb. 2: Screening (mod. nach S3-Leitlinie 2019) ²	- 18 -
Abb. 3: Grundlage des Gleason-Scores (mod. nach ISUP 2005, 2014) ^{45,46}	- 22 -
Abb. 4: Gleason-Grade (nach Gleason 1992, Epstein et al. 2005, 2014) ^{49,45,46} -	- 23 -
Abb. 5: GS und Grading-Gruppen (mod. nach Epstein et al. 2014) ^{46,48}	- 23 -
Abb. 6: TNM-Klassifikation (mod. nach Brierley et al. 2017) ⁵¹	- 24 -
Abb. 7: UICC-Stadien (mod. nach Brierley et al.2017) ⁵¹	- 25 -
Abb. 8: Risikoklassifikation (mod. nach D'Amico et al. 1998) ⁵²	- 25 -
Abb. 9: Staging-Empfehlungen (mod. nach S3-Leitlinie 2019) ²	- 28 -
Abb. 10: Bestrahlungsfeld a) 3-D CRT, b) IMRT (Richter et al. 1998) ⁷⁰	- 31 -
Abb. 11: Vgl. 3D-CRT und IMRT (Richter et al. 1998) ⁷⁰	- 32 -
Abb. 12: a) Step-and-shoot, b) Sliding-window-Technik (Richter et al. 1998) ⁷⁰ -	- 32 -
Abb. 13: Erektile Dysfunktion (mod. nach S3-Leitlinie 2019) ²	- 36 -
Abb. 14: Blasenentleerungsstörungen (mod. nach S3-Leitlinie 2019) ²	- 37 -
Abb. 15: Intestinale Beschwerden (mod. nach S3-Leitlinie 2019) ²	- 38 -
Abb. 16: Patientenkollektiv	- 42 -
Abb. 17: Bestrahlungsplan mit Zielvolumina und Risikoorganen.....	- 45 -
Abb. 18: DVO der Zielvolumina	- 46 -
Abb. 19: DVO der Risikoorgane	- 46 -
Abb. 20: Übersicht Fraktionierungsschemata.....	- 47 -
Abb. 21: Lagerung mittels ProSTEP.....	- 48 -
Abb. 22: Patientencharakteristika	- 53 -
Abb. 23: Zusammenhang zwischen klinischen Parametern + Alter.....	- 54 -
Abb. 24: Bestrahlungsparameter.....	- 55 -
Abb. 25: Zusätzliche Interventionen	- 56 -
Abb. 26: Neoadjuvante/Adjuvante AHT	- 57 -
Abb. 27: Rezidive	- 58 -
Abb. 28: AHT im Rezidiv	- 59 -
Abb. 29: Todesfälle	- 60 -

Abb. 30: Zweitmalignome	- 60 -
Abb. 31: Gesamtüberleben.....	- 61 -
Abb. 32: Gesamtüberleben nach Alter	- 62 -
Abb. 33: Gesamtüberleben nach Risikogruppe (D'Amico)	- 63 -
Abb. 34: Gesamtüberleben nach Gleason-Score	- 64 -
Abb. 35: Gesamtüberleben nach iPSA.....	- 65 -
Abb. 36: Gesamtüberleben nach T-Stadium	- 66 -
Abb. 37: Gesamtüberleben nach Nodalstatus	- 67 -
Abb. 38: Gesamtüberleben nach klinischen Stadien	- 68 -
Abb. 39: Gesamtüberleben nach UICC-Stadien.....	- 69 -
Abb. 40: Biochemische Tumorkontrolle	- 70 -
Abb. 41: Biochemische Tumorkontrolle nach Alter	- 71 -
Abb. 42: Biochemische Tumorkontrolle nach Risikogruppe (D'Amico).....	- 72 -
Abb. 43: Biochemische Tumorkontrolle nach Gleason-Score <8 und ≥8	- 73 -
Abb. 44: Biochemische Tumorkontrolle nach Gleason-Score 6,7 und 8-10	- 73 -
Abb. 45: Biochemische Tumorkontrolle nach iPSA	- 74 -
Abb. 46: Biochemische Tumorkontrolle nach T-Stadium.....	- 75 -
Abb. 47: Biochemische Tumorkontrolle nach Nodalstatus	- 76 -
Abb. 48: Biochemische Kontrolle nach klinischen Stadien	- 77 -
Abb. 49: Biochemische Kontrolle nach UICC-Stadien.....	- 78 -
Abb. 50: Krankheitsfreies Überleben	- 79 -
Abb. 51: Krankheitsfreies Überleben nach Alter	- 80 -
Abb. 52: Krankheitsfreies Überleben nach D'Amico	- 81 -
Abb. 53: Krankheitsfreies Überleben nach Gleason-Score <8 und ≥8	- 82 -
Abb. 54: Krankheitsfreies Überleben nach Gleason-Score 6,7 und 8-10	- 82 -
Abb. 55: Krankheitsfreies Überleben nach iPSA	- 83 -
Abb. 56: Krankheitsfreies Überleben nach T-Stadium.....	- 84 -
Abb. 57: Krankheitsfreies Überleben nach Nodalstatus	- 85 -
Abb. 58: Krankheitsfreies Überleben nach klinischen Stadien	- 86 -
Abb. 59: Krankheitsfreies Überleben nach UICC-Stadien	- 87 -
Abb. 60: Metastasenfreiheit (FFM)	- 88 -

Abb. 61: Metastasenfreiheit nach Altersgruppe.....	- 89 -
Abb. 62: Metastasenfreiheit nach Risikogruppe (D'Amico).....	- 90 -
Abb. 63: Metastasenfreiheit nach Gleason-Score <8 und ≥8	- 91 -
Abb. 64: Metastasenfreiheit nach Gleason-Score 6,7 und 8-10	- 91 -
Abb. 65: Metastasenfreiheit nach initialem PSA.....	- 92 -
Abb. 66: Metastasenfreiheit nach T-Stadium.....	- 93 -
Abb. 67: Metastasenfreiheit nach Nodalstatus	- 94 -
Abb. 68: Metastasenfreiheit nach klinischen Stadien	- 95 -
Abb. 69: Metastasenfreiheit nach UICC-Stadien	- 96 -
Abb. 70: Gesamtüberleben nach AHT.....	- 97 -
Abb. 71: Überlebensraten nach AHT in der high-risk-Gruppe	- 98 -
Abb. 72: Gesamtüberleben nach RT des LAG	- 99 -
Abb. 73: Überlebensraten nach RT des LAG in der high-risk-Gruppe.....	- 100 -
Abb. 74: GU- und GI- Akuttoxizität nach CTC v4.0	- 102 -
Abb. 75: GU- und GI- Subakuttoxizität nach CTC v4.0	- 104 -
Abb. 76: Zusammenfassung GU-/GI-Akut-Subakuttoxizität nach CTC v4.0....	- 106 -
Abb. 77: GU- und GI- Spättoxizität nach CTC v4.0	- 107 -
Abb. 78: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-Akuttoxizität Gr. ≥2	- 109 -
Abb. 79: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-Akuttoxizität Gr. ≥2.....	- 109 -
Abb. 80: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-(Sub)akuttoxizität Gr. ≥2...-	- 110 -
Abb. 81: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-(Sub)akuttoxizität Gr. ≥2 .-	- 110 -
Abb. 82: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-Spättoxizität Gr. ≥2	- 111 -
Abb. 83: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-Spättoxizität Gr. ≥2	- 111 -
Abb. 84: GU- Akut-, Subakut- und Spättoxizität	- 112 -
Abb. 85: GI- Akut-, Subakut- und Spättoxizität	- 112 -
Abb. 86: Vergleich der onkologischen Endpunkte	- 121 -
Abb. 87: Neue Einteilung des intermediate risk PCa (mod. nach MSKCC) ¹⁵⁵ .-	- 125 -
Abb. 88: Vergleich Dosisvorgaben + applizierte Dosis	- 127 -
Abb. 89: Toxizitätsvergleich - moderate Hypofraktionierung	- 128 -
Abb. 90: Toxizitätsvergleich - ProtecT-Daten	- 130 -
Abb. 91: Toxizitätsvergleich - HDR-BRT und SBRT	- 130 -

3 Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy
ACS	American Cancer Society
AHT	Antihormonelle Therapie
AM	Aktive Überwachung (Active monitoring)
AS	Aktive Überwachung (Active surveillance)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
BC	Biochemische Tumorkontrolle (Biochemical control)
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BRT	Brachytherapie
CBCT	Cone Beam Computertomografie
CDRT	Conventional-Dose Radiotherapy
CHHiP	Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
C-RT	Konventionell fraktionierte Radiotherapie
CT	Computertomographie
CTCAE v4.0	Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.0
CTV	Clinical Target Volume
DCE	Dynamic contrast-enhanced
df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DUA	Dutch Urological Association
DVO	Dose-volume objectives
DWI	Diffusion-weighted imaging
EAU	European Association of Urology

EBRT	External Beam Radiation Therapy
ED	Erektile Dysfunktion
EQD2	Äquivalenzdosis bei 2 Gy
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
Fr.	Fraktionen
FFM	Metastasenfreiheit (Freedom from metastases)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Ga	Gallium
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GRD	Gesamtreferenzdosis
GS	Gleason-Score
GU	Genitourinary (Urogenital)
Gy	Gray (Einheit)
HDR	High-Dose-Rate
HDRT	High-Dose Radiotherapy
HR	high risk
H-RT	Hypofraktionierte Radiotherapie
HTA	Health Technology Assessment
HYPRO	Hypofractionated Irradiation for Prostate Cancer
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IIEF-5	International Index of Erectile Function
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IPSS	International Prostate Symptom Score
IR	intermediate risk
keV	Kiloelektronenvolt
KGU	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
LAE	Lymphadenektomie
LAG	Lymphabflussgebiet
LDR	Low-Dose-Rate

LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
LK	Lymphknoten
LR	low risk
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
LWK	Lendenwirbelkörper
MLC	Multileaf-Kollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MV	Megavolt
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
NCDB	National Cancer Database
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCa	Prostatakarzinom
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trials
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PROMs	Patient Reported Outcome Measures
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PTV	Planning Target Volume
R0	Entfernung des Tumors im Gesunden
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Relapse-free survival
RKI	Robert Koch-Institut
RPE	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S3	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie

SB	Samenblasen
SE	Standardfehler (Standard Error)
SIB	Simultan Integrierter Boost
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T2	Transversale Relaxationszeit (MRT)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblasenschleimhaut
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UCT	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen
UICC	Union for International Cancer Control
ÜLR	Überlebensrate(n)
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
WHO	Weltgesundheitsorganisation
χ^2	Chi-Quadrat (engl. Chi-Square)
Z.n.	Zustand nach

4 Einleitung

4.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Tumorentität des Mannes in Deutschland mit einem Anteil von 25,4% aller diagnostizierten Krebserkrankungen und ca. 60.000 neu erkrankten Männern jährlich (Stand 2016).^{1,2} Es handelt sich in den meisten Fällen um eine Tumorerkrankung des höheren Lebensalters bei einem medianen Erkrankungsalter von 69 Jahren.^{1,2} Die Inzidenz und Prävalenz sind global unterschiedlich und variieren je nach Altersgruppe. In Deutschland liegt die Inzidenz in der Altersgruppe von 45-49 Jahren bspw. bei 17,3/100.000 Männer, während sie in der Gruppe der ≥85-Jährigen bei 692,7/100.000 Männer liegt.¹ Weltweit besteht ein West-Ost-, europaweit ein Nord-Süd-Gefälle. Demnach tritt das PCa in asiatischen und südeuropäischen Ländern seltener auf als in nordeuropäischen Ländern und den USA. In den USA zeigt sich dabei die weltweit höchste Inzidenz, insbesondere bei männlichen Afroamerikanern (185,4/100.000).^{2,3} Europaweit weist Schweden die höchste Inzidenz auf mit 175,2 Erkrankten/100.000 Männer. In Deutschland sind es 107,2 Erkrankte/100.000 Männer und im Vergleich dazu in Griechenland nur rund 34,2 Erkrankte/100.000 Männer.^{2,4} Das PCa stellt die zweithäufigste Krebstodesursache (11,3%) und die sechsthäufigste aller Todesursachen (3,1%) in Deutschland dar.^{2,5} Das Lebenszeitrisiko an einem PCa zu Erkrankungen beträgt in westlichen Ländern 40%, wobei nur 10% symptomatisch werden und ca. 3 % versterben.^{2,6} Laut Schätzungen des RKI werden die Inzidenz und Prävalenz des PCa in Zukunft weiter zunehmen, die Mortalität hingegen abnehmen.¹ Hauptgründe dafür sind die immer älter werdende Bevölkerung, zunehmende Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen sowie Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Mitteln.^{1,2}

4.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind die Ursachen für die Entstehung des PCa noch weitgehend unbekannt. Den wichtigsten bekannten Risikofaktor stellt das Alter dar.^{1,2} Des Weiteren ist eine positive Familienanamnese mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert, insbesondere wenn ein Verwandter ersten Grades betroffen ist (RR 2,5-4,3%) oder ein betroffener Verwandter ein frühes Erkrankungsalter aufweist. Zudem steigt das Risiko mit der Anzahl betroffener Familienmitglieder.^{2,7,8} Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt gibt es geografische und ethnische Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines PCa. Hierbei wird vermutet, obwohl nicht ausreichend belegt, dass ein Zusammenhang zwischen länderspezifischen Ernährungsweisen und sozioökonomischen Faktoren existiert.^{2,9,10} Ebenso nicht ausreichend belegt sind die Vermutungen, dass lokal entzündliche Prozesse wie eine chronische Prostatitis und sexuell übertragbare Infektionskrankheiten das PCa-Risiko erhöhen.^{11,12} Gesichert ist, dass das PCa-Wachstum hormonell gesteuert wird und eine antihormonelle Therapie wirksam ist, die genaue Rolle der Androgene bei der PCa-Entstehung ist jedoch noch nicht geklärt.^{2,13}

4.3 Anatomie und Lokalisation

Die Prostata ist eine beim Erwachsenen ca. 30g schwere, kastaniengroße exokrine Drüse, welche einen Teil der Samenflüssigkeit bildet. Sie befindet sich im Subperitonealraum kaudal der Harnblase, kranial des Beckenbodens, dorsal der Symphysis pubica und ventral des Rektums. Die Form der Prostata ist pyramidenartig, wobei die Basis kranial und der Apex kaudal zu liegen kommt. Durchzogen wird die Prostata von der proximalen Urethra, in welche die Ductus ejaculatores der basalwärts gelegenen Samenblasen münden. Die Prostata wird unvollständig von einer derben bindegewebigen Organkapsel umschlossen, welche basal zur Harnblase und apikal zum Schließmuskel freiliegt. Dorsolateral

infiltriert das u.a. für erektile Funktion und Kontinenz verantwortliche neurovaskuläre Bündel die Prostatakapsel. ¹⁴

Die Prostata lässt sich in vier Zonen einteilen: Die anteriore, drüsenfreie Zone (Anteriores fibromuskuläres Stroma, AFS), die sich ventral der Urethra befindet, die Transitionalzone (TZ), welche paarig die Urethra umgibt und im Alter durch verstärktes Wachstum (BPH) zu Harnabflussstörungen führen kann, die zentrale Zone (CZ), welche zum Rektum hin die Ductus ejaculatores einschließt sowie die periphere Zone (PZ), welche 70% des Organvolumens ausmacht (s. Abb. 1).¹⁵

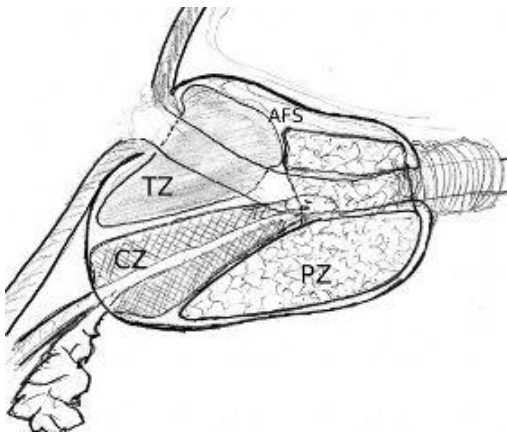


Abb. 1: Prostatazonen (nach McNeal 1988)¹⁵

Das PCa ist am häufigsten in der peripheren Zone lokalisiert (70-75%), seltener in der transitionalen (10-15%) oder zentralen Zone (10%).^{2,14}

4.4 Prävention und Symptome

Ein bewährtes Mittel zur Prävention des PCa gibt es derzeit nicht. 5-Alpha-Reduktase-Hemmer wie Finasterid senken zwar die Auftretenswahrscheinlichkeit eines PCa, werden in den aktuellen S3-Leitlinien von 2019 jedoch nicht empfohlen, da die Risiken (Erektionsstörungen, Brustdrüsenwachstum etc.) den Nutzen überwiegen.¹⁶⁻¹⁸ Zu den allgemeinen Empfehlungen der Krebsprävention, in Anlehnung an die Leitlinie der amerikanischen Krebsgesellschaft (ACS), gehören:

Einhaltung des Normalgewichts, regelmäßige körperliche Aktivität sowie gesunde, ausgewogene Ernährung und Reduktion des Alkoholkonsums.^{2,19}

Das Prostatakarzinom weist ein langsames Wachstum von ca. 10-15 Jahren auf und bleibt meist asymptomatisch. Als typische Spätsymptome gelten Miktions-, Erektionsstörungen sowie Knochenschmerzen, Frakturen und Nervenkompressionen bei ossärer Metastasierung.²⁰

4.5 Screening

Der Mehrwert von Früherkennungsuntersuchungen, insb. die PSA-Wert-Bestimmung in der PCa-Diagnostik ist umstritten. Durch das Screening werden zwar mehr PCa entdeckt und behandelt, jedoch ohne einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Es ist anzunehmen, dass viele durch das Screening früh entdeckten PCa nie oder erst spät symptomatisch geworden wären, sodass in diesen Fällen keine Therapieindikation bestanden hätte.²¹⁻²³

Wie in Abb. 2 dargestellt, wird in den aktuellen S3-Leitlinien von 2019 empfohlen, Männer ab 45 Jahren (bzw. 40 Jahren bei positiver Familienanamnese) über die Früherkennungsmaßnahmen aufzuklären und bei bestehendem Patientenwunsch einen PSA-Test sowie eine DRU (digital-rektale Untersuchung) durchzuführen.² Bildgebende Verfahren weisen im Vergleich zur PSA-Wert-Bestimmung und DRU geringere Sensitivitäten und Spezifitäten auf, sodass diese als primäre Untersuchungsmethoden nicht empfohlen werden.^{2,24-28}

Aufklärung über Screening (inkl. Vor- und Nachteile)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Männer ab 45 Jahren* ○ Männer ab 40 Jahren bei erhöhtem Risiko
Screening-Angebot bei bestehendem Wunsch nach o.g. Aufklärung
<ol style="list-style-type: none"> 1. PSA-Wert-Bestimmung ** (Intervall abhängig von PSA-Wert und Alter) und 2. DRU inkl. Tastuntersuchung des Genitals und der regionalen LK *** (jährliches Intervall)
<p><u>Erläuterungen:</u> * Voraussetzung: Lebenserwartung > 10 Jahre ** in der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung nicht enthalten *** in der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung enthalten</p>

Abb. 2: Screening (mod. nach S3-Leitlinie 2019)²

Die Durchführung einer Prostatabiopsie sollte im Rahmen der Früherkennung nur unter folgenden Gesichtspunkten erwogen werden^{2,29}:

- Überschreitung des PSA-Grenzwerts von ≥ 4 ng/ml oder
- Vorliegen eines karzinomverdächtigen Tastbefunds in der DRU oder
- Messung einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,35-0,75 ng/ml pro Jahr

4.6 Primärdiagnostik

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein PCa zählen wie bei der Früherkennung die DRU und die PSA-, bzw. iPSA-Wert-Bestimmung (iPSA: initialer PSA-Wert). Bei unklaren Befunden kann zur weiteren Abklärung eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) erfolgen. Zeigen sich Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik, erfolgt zur Diagnosesicherung die histologische Untersuchung des Prostatagewebes mittels Prostatabiopsie.²

4.6.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung ist ein vergleichsweise schnelles und bei entsprechender Qualifikation und Durchführung einfaches, für den Patienten wenig belastendes, kostengünstiges Verfahren zur Detektion eines PCa. Mittels DRU lassen sich, in Abhängigkeit von Tumorgröße und -lage sowie der Fähigkeiten des jeweiligen Untersuchers, ca. 59% (Sensitivität: 51-67 %) der PCa ermitteln. Liegt kein PCa vor, ist die DRU zu 94% unauffällig (Spezifität: 91-96 %).^{2,30} Die DRU

alleine reicht zur/m Diagnosesicherung bzw. Tumorausschluss nicht aus. Eine Kombination aus PSA-Test und DRU kann, bei einem PSA-cut-off von 4ng/ml, die Karzinomdetektionsrate erhöhen (Harris et al. von 4,6% auf 5,8%).^{2,24-29}

4.6.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das Prostataspezifische Antigen ist eine Serinprotease, welche vom Drüsenepithel der Prostata zur Verflüssigung des Ejakulats sezerniert wird.²⁵ Im Rahmen der Früherkennung, Primär- sowie Verlaufsdagnostik des PCa wird meist der Gesamt-PSA-Wert (freies und gebundenes PSA) bestimmt. Der Grenzwert, welcher derzeit als pathologisch angesehen wird liegt bei ≥ 4 ng/ml.³¹ Dieser Cut-off ist jedoch umstritten, da anhand des PSA-Werts nicht auf die Dignität der Organläsion geschlossen werden kann. Manipulationen wie eine DRU, Biopsieentnahme oder Katheterisierung sowie das Vorliegen einer/s Prostatitis, benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder Harnverhalts führen zu einer PSA-Wert-Erhöhung. Ebenso ist das Vorkommen maligner Läsionen bei PSA-Werten < 4 ng/ml nicht selten, wie die Ergebnisse der Prostate Cancer Prevention Trials (PCPT) zeigen.³²

4.6.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS kann als ergänzende Untersuchungsmethode zur PSA-Wert-Bestimmung und DRU vor allem Auskunft über die Prostatagröße und das Prostatavolumen geben. Sie eignet sich, insbesondere vor Durchführung invasiver Maßnahmen (Prostatabiopsie), zur groben Differenzierung zwischen einer BPH und eines PCa. Die zusätzliche Bestimmung der PSA-Dynamik und des freien PSA-Werts bzw. des fPSA/tPSA-Quotienten (f = frei, t= total/Gesamt) können hier ergänzend sinnvoll sein. Ein konstant erhöhter PSA-Wert (über mehrere Jahre) ohne Anstiegstendenz sowie ein erhöhter fPSA/tPSA-Quotient sprechen hierbei für das Vorliegen einer BPH und umgekehrt für das Vorliegen eines PCa.³³⁻³⁷ Eine Raumforderung mit unregelmäßiger Begrenzung, nodulärer oder cluster-Form, vermehrter Durchblutung sowie Ausbreitungstendenz in den Außenbereich der

peripheren Zone, gilt als karzinomverdächtig.^{38,39} Da die Echogenität des PCa sehr heterogen ist (iso-, hypo- bis hyperechogen) wird diese in den Malignitätskriterien nicht aufgeführt.³⁹ Als alleiniges Diagnostikum ist der TRUS nicht geeignet, die Sensitivität und Spezifität sind mit der DRU vergleichbar.²

4.7 Prostatabiopsie

Bei der Prostatabiopsie wird systematisch nach einem festen Schema Prostatagewebe entnommen und zur Dignitätsbestimmung histologisch untersucht. Die Indikationen für die Durchführung einer Prostatabiopsie sind unter 4.5 aufgeführt. Die Biopsie wird transrektal, meist unter sonographischer Kontrolle, in Einzelfällen auch digital gesteuert (z.B. bei Vorliegen palpatorisch suspekter Areale, die mittels TRUS nicht detektierbar sind) durchgeführt. Bei der systematischen Entnahme von Prostatagewebe werden standardmäßig 10-12 Gewebiszylinder aus Apex, Mitte und Basis beider Seitenlappen entnommen. In einem systematischen Review von Eichler et al. konnte nachgewiesen werden, dass bis zu einer Stanzenanzahl von 12 ca. 31% mehr PCa detektiert werden als mittels Sextantenbiopsie (Entnahme von je einem Stanzzylinder aus Apex, Mitte und Basis beider Seitenlappen). Bei Schemata mit Entnahme von mehr als 12 Stanzzylindern hingegen konnten nicht signifikant mehr PCa nachgewiesen werden, weswegen die Entnahme von 10-12 Stanzzylindern empfohlen wird.^{2,40}

In einigen Studien, in denen die MRT-Untersuchung in der Basisdiagnostik eingesetzt wurde, konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen suspekter Läsionen gemäß des Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) eine gezielte Biopsie der verdächtigen Herde zusätzlich zur systematischen Biopsie eine höhere Detektionsrate aufweist.⁴¹⁻⁴³ Daher sollten nach negativer systematischer Biopsie und weiterhin bestehendem Karzinomverdacht eine MRT-Untersuchung der Prostata und anschließend, bei auffälligem MRT-Befund, eine kombinierte gezielte und systematische Rebiopsie durchgeführt werden.²

4.7.1 Histopathologie

Das PCa geht zumeist aus den Drüsenzellen der Prostata hervor, wobei das azinäre Adenokarzinom, auch als gewöhnliches Prostatakarzinom bezeichnet, die häufigste Form mit rund 95% Häufigkeit darstellt. Seltener maligne Tumoren der Prostata sind u.a. muzinöse, pseudohyperplastische, atrophe, xanthomatöse, siegelringzellige und neuroendokrine Tumore, Urothel- und Plattenepithelkarzinome sowie Rhabdo- und Leiomyosarkome.^{2,14}

Für die histopathologische Untersuchung des azinären Adenokarzinoms ist zunächst die Betrachtung der beiden epithelialen Zelltypen der Prostata (Basalzellen und sekretorische Drüsenzellen) relevant. Charakteristisch für das PCa sind ein Basalzellverlust und zytologische Atypien der Drüsenzellen. Zur Diagnosestellung ist das Vorliegen folgender drei Kriterien erforderlich: Architekturstörung des Prostatagewebes, Zellkernatypien sowie Ausschluss einer Benignität. Immunhistochemische Färbungen (z.B. mittels Basalzellmarkern) sollten nur bei Unklarheit zum Nachweis eines Basalzellverlusts erfolgen.^{2,14}

4.7.2 Gleason-Score

Die histopathologische Einteilung des Adenokarzinoms der Prostata erfolgt anhand des Gleason-Scores. Es ist ein weltweit etabliertes Grading-System und der wichtigste bekannte Prognosefaktor des PCa. Weitere relevante Prognosefaktoren sind das TNM-Stadium sowie der postoperative R-Status (R = Residualtumor). Für die Berechnung des Gleason-Scores wird nur die Drüsenstruktur des PCa beurteilt und je nach Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe in 5 Entdifferenzierungsgrade eingeteilt. Grad 1 entspricht dabei einer gut differenzierten, Grad 5 einer schlecht differenzierten Drüse. Da das PCa in der Regel verschiedene Drüsenmuster aufweist, wird der Gleason-Score aus der Addition der zwei relevantesten Gleason-Grade gebildet (Abb. 3). Bei der ersten historischen Definition lag der Score zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) Punkten.⁴⁴

Der Gleason-Score wurde seit seiner Entwicklung 1966 von D. Gleason mehrfach modifiziert (Epstein et al., ISUP 2005 und 2014). Zu den wichtigsten Neuerungen gehörte die Differenzierung der Präparate aus Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat zur Berechnung des Gleason-Scores (s. Abb. 3), die Vergabe der Gleason-Grade nur noch von 3-5, da man herausfand, dass die Grade 1-2 vorwiegend in benignen Läsionen vorkommen sowie die Zuordnung der Drüsenmuster glomeruloid und kribriform zu Grad 4 (ehemals Grad 3), um Überschneidungen mit Grad 3 zu vermeiden (s. Abb. 4). Seit 2014 wird zusätzlich die Verwendung von Grading-Gruppen empfohlen, da dies den Patienten die Einordnung des Gleason-Scores hinsichtlich der eigenen Prognose verständlicher macht (z.B. Gleason-Score 6 = Grading-Gruppe 1: gute Prognose) und den Prognoseunterschied zwischen Gleason-Score 7a und 7b besser verdeutlicht (s. Abb. 5).⁴⁵⁻⁴⁸

Präparat	Addition der Drüsenmuster
Stanzbiopsie	Häufigstes und am schlechtesten differenziertes Drüsenmuster*
Prostatektomiepräparat	Häufigstes und zweithäufigstes Drüsenmuster**
<i>Erläuterungen:</i>	
* liegt nur ein Drüsenmuster vor, wird dieses doppelt gewertet (z.B. 3+3 = Gleason-Score von 6)	
** liegt ein Drüsenmuster vor das einen schlechteren Differenzierungsgrad als das häufigste (primäres) und zweithäufigste (sekundäres) Muster aufweist, sollte dieses zusätzlich als tertiäres Muster angegeben werden	

Abb. 3: Grundlage des Gleason-Scores (mod. nach ISUP 2005, 2014)^{45,46}

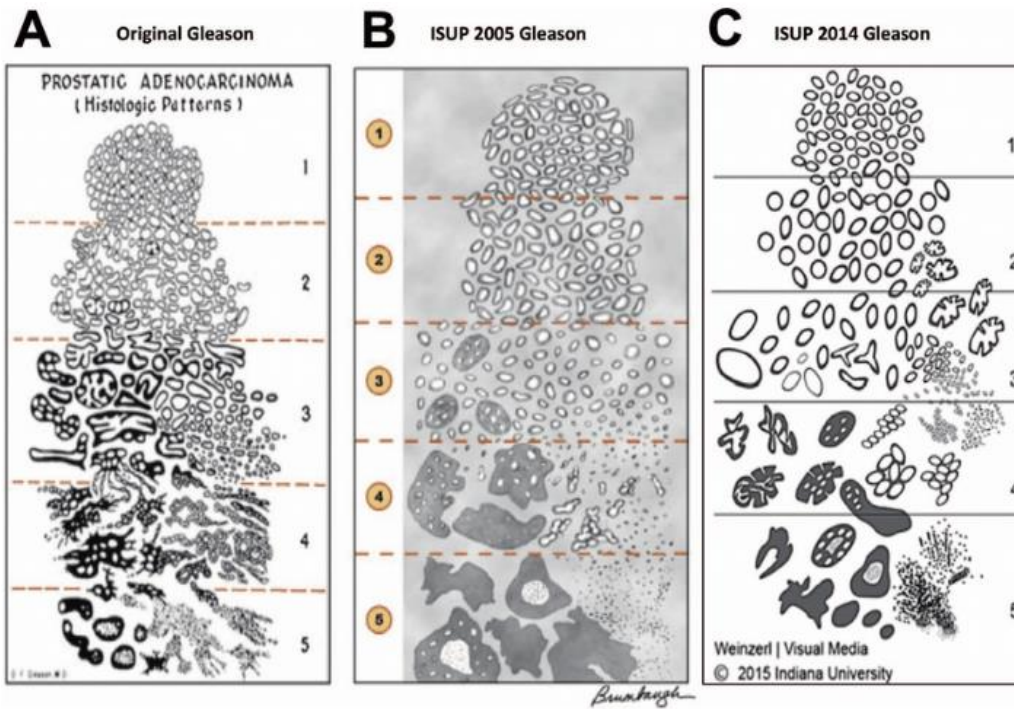


Abb. 4: Gleason-Grade (nach Gleason 1992, Epstein et al. 2005, 2014)^{49,45,46}

Drüsenmuster	Gleason-Score	Grading-Gruppen
3+3	≤6	1
3+4	7a	2
4+3	7b	3
4+4, 3+5, 5+3	8, 8a, 8b	4
4+5, 5+4, 5+5	9a, 9b, 10	5

Erläuterungen:
 Überwiegt das Drüsenmuster niedrigeren Grades wird dies durch Nachstellen eines „a“ gekennzeichnet, überwiegt das Drüsenmuster höheren Grades wird dies durch Nachstellen eines „b“ gekennzeichnet.

Abb. 5: GS und Grading-Gruppen (mod. nach Epstein et al. 2014)^{46,48}

Zur besseren Objektivierbarkeit des Gleason-Scores und Reduktion der Interobserver-Variabilität sollte zusätzlich zu den Gleason-Graden der quantitative Gleason-Score angegeben werden (prozentualer Anteil der Drüsenmuster).^{47,50}

4.8 Tumorklassifikation und Risikostratifizierung

4.8.1 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Mit der TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) wird die Ausbreitung des PCa beschrieben, wobei „T“ für die Tumorausdehnung, „N“ für den regionären Lymphknotenbefall und „M“ für die Fernmetastasierung stehen (s. Abb. 6). Aus der TNM-Klassifikation lassen sich die UICC-sowie die klinischen Stadien ableiten (s. Abb. 7).⁵¹

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger Tumor, weder tast- noch sichtbar (Bildgebung)
	T1a zufälliger histologischer Befund mit Tumoranteilen in < 5 % des resezierten Gewebes (z.B. im Rahmen einer TUR-P bei BPH)
	T1b zufälliger histologischer Befund mit Tumoranteilen in > 5 % des resezierten Gewebes
	T1c Tumordiagnose durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen (z.B. aufgrund eines abnormen PSA-Werts)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
	T2a ein Lappen ≤ 50 % betroffen
	T2b ein Lappen > 50 % betroffen
	T2c beide Lappen betroffen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	T3a uni- oder bilaterale, extraprostatiche Ausbreitung einschließlich mikroskopisch nachweisbarer Blasenhalssinfiltration
	T3b Samenblaseninfiltration
T4	Tumorinfiltration in Nachbarorgane wie Sphincter externus, Rektum, Schließmuskel oder Fixierung an die Beckenwand
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall regionärer Lymphknoten
M	Fernmetastasierung
	M1a extraregionäre Lymphknotenmetastasen
	M1b Knochenmetastasen
	M1c andere Fernmetastasen
<i>Erläuterung:</i>	
<i>Diese Einteilung gilt nur für Adenokarzinome der Prostata</i>	

Abb. 6: TNM-Klassifikation (mod. nach Brierley et al. 2017)⁵¹

UICC-Stadien	T	N	M	Klinische Stadien
Stadium I	T1-T2a	N0	M0	Lokal begrenzt
Stadium II	T2b-T2c	N0	M0	
Stadium III	T3-T4	N0	M0	Lokal fortgeschritten
Stadium IV	Jedes T	N1	M0	Fortgeschritten
	Jedes T	Jedes N	M1	Metastasiert

Abb. 7: UICC-Stadien (mod. nach Brierley et al.2017)⁵¹

4.8.2 Risikoklassifikation nach D'Amico

Die Risikoklassifikation nach D'Amico et al. teilt das lokal begrenzte PCa bezüglich des Rezidivrisikos nach radikaler Prostatektomie (RPE) bzw. definitiver Radiotherapie (RT) in drei Risikogruppen nach den drei Kriterien T-Stadium, iPSA und Gleason-Score ein (s. Abb. 8). Lokal fortgeschrittene sowie metastasierte PCa werden immer in die Hochrisikogruppe eingestuft.⁵²

Risikogruppe	Initialer PSA-Wert	Gleason Score	T-Stadium
Low risk	PSA ≤ 10 ng/ml und	Gleason-Score 6 und	cT1c - 2a
Intermediate risk	PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder	Gleason-Score 7 oder	cT2b
High risk	PSA > 20 ng/ml oder	Gleason-Score ≥ 8 oder	cT2c

Abb. 8: Risikoklassifikation (mod. nach D'Amico et al. 1998)⁵²

4.9 Weiterführende Diagnostik - Staging

Als „Staging“ wird die Stadienbestimmung bzw. Ausbreitungsdiagnostik eines malignen Tumors bezeichnet. Sie zielt darauf ab das eventuelle Vorliegen von Fernmetastasen in fortgeschrittenen Stadien zu detektieren. In den Kapiteln 4.6.1 und 4.6.3 wurden bereits die DRU und der TRUS als wichtige Hilfsmittel für das lokale Staging des PCa besprochen.

Das PCa metastasiert i.d.R. zunächst lymphogen in regionäre, pelvine LK und später paraaortal in abdominelle sowie thorakale LK bzw. hämatogen, am häufigsten ossär in die Beckenknochen und Wirbelsäule, seltener in viszerale

Organe wie Leber, Lunge und Gehirn. Das Staging zielt primär auf diese Lokalisationen ab.²

4.9.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomografie (MRT) der Prostata wird v.a. für die lokale Ausbreitungsdiagnostik und Therapieplanung eingesetzt. Sie weist im Vergleich zum TRUS und zur Computertomographie (CT) die besten Testgütekriterien für das lokale Staging auf (Sensitivität: ~71 %, Spezifität: ~74%).^{53,54} In der Therapieplanung ist die MRT insbesondere für die Bewertung der Operabilität in fortgeschrittenen Stadien (cT3/4) und Entscheidung über den Erhalt der Nn. cavernosi (RPE) bzw. Festlegung der Zielvolumina (RT) von Bedeutung.

Die MRT der Prostata sollte wenn möglich multiparametrisch durchgeführt werden mit den drei Sequenzen T2 (Transversale Relaxationszeit), DWI (Diffusion-Weighted Imaging) und DCE (Dynamic Contrast-Enhanced), zur strukturellen Darstellung der Prostata, Bestimmung der Zelldichte und Gewebsdurchblutung.^{2,55}

Wie bereits erwähnt kann die MRT auch als ergänzende Untersuchung nach negativer Prostatabiopsie in der Primärdiagnostik eingesetzt werden (s. 4.7).

4.9.2 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) des Beckens und/oder Abdomens kommt lediglich bei der Fragestellung nach befallenen Lymphknoten zum Einsatz und weist hierbei eine vergleichbare Testgüte zur MRT auf.²

4.9.3 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist ein sensitives Verfahren zur Detektion von ossären Metastasen. Die Darstellung erfolgt über technetiummarkierte Phosphonate, die

sich über vermehrte Osteoblastenaktivität im Knochen anreichern. Zeigen sich Auffälligkeiten in der Skelettszintigraphie lassen sich zusätzlich mithilfe der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) bzw. SPECT-CT Areale mit vermehrter Anreicherung den entsprechenden anatomischen Strukturen zuordnen.^{2,56}

4.9.4 PSMA-PET/CT

Die PSMA-PET/CT ist ein relativ neues Verfahren zur Detektion von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen. PSMA steht dabei für „Prostata-spezifisches Membranantigen“, das hauptsächlich auf der Oberfläche von PCa-Zellen exprimiert wird. Bei Vorliegen von Metastasen können diese mittels des ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden, welcher PSMA bindet, im PET/CT-Scan detektiert werden. Im Vergleich zur herkömmlichen Cholin-basierten PET konnte in drei vergleichenden Studien mit PCa-Rezidiv-Patienten eine höhere Detektionsrate mittels PSMA als Tracer erzielt werden. Allerdings erfolgte nur in einer dieser Studien eine histopathologische Kontrolluntersuchung der Tracer-positiven Läsionen.⁵⁷⁻⁵⁹ Auch für das primäre Staging zeigte sich in ersten Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität für die PSMA-PET/CT, jedoch in Bezug auf geringe Fallzahlen, sodass die Anwendung im Rahmen des primären Stagings nur auf kontrollierte Studien und die Rezidivdiagnostik beschränkt bleiben sollte (S3-Leitlinie Stand 2019).^{2,60-63}

Die Indikationen für die MRT, CT und Skelettszintigraphie sind nach den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie von 2019 in Abb. 9 zusammenfassend dargestellt.

Indikationen	Staging-Empfehlung
Patienten mit gesichertem PCa und: <ul style="list-style-type: none"> - Low risk nach D'Amico oder - cT1-Stadium 	Kein Staging empfohlen
Patienten mit gesichertem PCa und: <ul style="list-style-type: none"> - Intermediate risk nach D'Amico 	Aufgrund mangelnder Datenlage keine Empfehlung möglich
Patienten mit gesichertem PCa und: <ul style="list-style-type: none"> - High risk nach D'Amico oder - Gleason-Score ≥ 8 oder - cT3/4-Stadium 	Vor Einleitung therapeutischer Maßnahmen sollte die Durchführung einer Becken-CT oder -MRT * erfolgen
Patienten mit gesichertem PCa und: <ul style="list-style-type: none"> - High risk nach D'Amico oder - Gleason-Score ≥ 8 oder - cT3/4-Stadium oder - PSA-Wert > 10 ng/ml oder - Knochenschmerzen bzw. unklarer Anstieg der alkalischen Phosphatase 	Durchführung einer Skelettszintigraphie empfohlen **
<u>Erläuterungen:</u> * je nach Fragestellung ** bei unklaren Befunden sollten bildgebende Verfahren (CT, MRT, konventionelles Röntgen) und ggf. neurologische Untersuchungen erfolgen	

Abb. 9: Staging-Empfehlungen (mod. nach S3-Leitlinie 2019)²

4.10 Therapieoptionen

Zur Behandlung des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa stehen nach aktueller Datenlage zwei kurative und in Bezug auf die Rezidivfreiheit gleichwertige Verfahren zur Verfügung: Die radikale Prostatektomie (RPE) und die Radiotherapie, welche perkutan (External Beam Radiation Therapy, EBRT) oder interstitiell (Brachytherapie, BRT) sowie mit oder ohne begleitende antihormonelle Therapie durchgeführt werden kann.

Als interstitielle Verfahren werden die Low-Dose-Rate- (LDR) bzw. High-Dose-Rate- (HDR)- Brachytherapie eingesetzt, entweder in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie oder in selektierten Fällen auch als Monotherapie (z.B. LDR-BRT als Monotherapie für die low-risk-Gruppe).

Eine systemische antihormonelle Therapie (AHT) wird in kurativer (Kombination mit RT) sowie palliativer Intention (Monotherapie) eingesetzt. Beim metastasierten

PCa stehen zusätzlich zur AHT weitere palliative Therapieoptionen wie die Chemotherapie, Watchful Waiting-Strategie sowie gezielte Behandlung von Metastasen zur Verfügung.

In sehr frühen Stadien kann vor der Durchführung therapeutischer Maßnahmen auch eine aktive Überwachung (Active surveillance/monitoring) in Betracht gezogen werden.

4.10.1 Radikale Prostatektomie (RPE)

Die radikale Prostatektomie stellt gemeinsam mit der perkutanen Radiotherapie eine der primären Behandlungsoptionen bei Patienten mit lokal begrenztem sowie lokal fortgeschrittenem PCa dar. Ziel der RPE ist es den Patienten zu heilen, d.h. eine R0-Resektion mit Entfernung des Tumors im Ganzen zu erreichen, wenn möglich, unter Erhalt der Harnkontinenz und erektilen Funktion. Für die Durchführung der RPE gibt es verschiedene Zugangswege: retropubisch (offen), perineal sowie laparoskopisch ± Roboter-assistiert (intra-/extraperitoneal), über welche die gesamte Prostata inkl. Kapsel, beide Samenblasen und der prostatanahe Anteil des Ductus deferens entfernt werden. Einen „Standardzugang“ unter den genannten Verfahren gibt es derzeit nicht, da nur unzureichend vergleichbare Studien existieren. Die roboterassistierte RPE scheint jedoch bezüglich der Nebenwirkungen (Blutungen, Krankenhausaufenthalt, Potenz- und Harnkontinenzzerhalt) die besten Resultate zu liefern.^{64,65}

Eine klare Indikation zur pelvinen Lymphadenektomie (LAE) zusätzlich zur RPE gibt es in der aktuellen S3-Leitlinie (Stand 2019) nicht. Es sollte individuell nach Nutzen-Risiko-Abwägung (Metastasennachweis mit Therapierelevanz vs. Operationsrisiken) entschieden werden. Einzig bei lokal begrenztem PCa mit niedrigem Risikoprofil kann auf eine LAE, aufgrund des sehr geringen Risikos für Lymphknotenmetastasen, verzichtet werden. Wird eine LAE im Rahmen der RPE durchgeführt, sollten mindestens 10 Lymphknoten aus den Gebieten der Fossa

obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa entnommen werden. Bei erhöhtem Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sollte eine extendierte LAE, die das Gebiet um die Arteria iliaca interna zusätzlich mit einschließt erfolgen.^{2,66,67}

4.10.2 Perkutane Radiotherapie (EBRT)

Bei der EBRT können tiefliegende Tumore wie das PCa durch die Erzeugung ultraharter Röntgen- bzw. Photonenstrahlen in einem Linearbeschleuniger oder auch schwerer Partikel wie Protonen gezielt zerstört werden. Derzeitiger Standard ist die dosiseskalierte, intensitätsmodulierte Radiotherapie (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) mit einer Gesamt- bzw. Einzeldosis von 74-80 Gy bzw. 1,8-2 Gy in 37-39 Fraktionen.²

4.10.2.1 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der 3-D konformalen Radiotherapie (3-Dimensional Conformal Radiation Therapy, 3-D CRT). Kennzeichnend sind die inverse Bestrahlungsplanung und die Modulation der Dosisverteilung innerhalb der Bestrahlungsfelder, wodurch im Vergleich zur konventionellen 3-D-CRT eine präzisere Tumorbestrahlung sowie eine geringere urogenitale und gastrointestinale Toxizität erreicht werden kann.^{68,69}

Vorwärtsplanung der 3D-CRT

Die Planungsgrundlage bildet ein 3-D-Modell der Prostata, das anhand von CT-Aufnahmen erstellt wird. Nach Einzeichnung von Zielvolumina und Risikoorganen werden Anzahl und Form der Bestrahlungsfelder sowie die Einstrahlrichtungen festgelegt. Die Dosisverteilung wird auf Grundlage dieser Parameter mittels eines entsprechenden Algorithmus berechnet. Stimmt die ermittelte Dosis mit den gewünschten Vorgaben nicht überein, wird der Vorgang wiederholt, d.h. die

Parameter wie Feldkonfiguration und Wichtung der einzelnen Felder angepasst, solange bis sich die bestmögliche Annäherung an die Zielvorgaben ergibt.

Inverse Planung der IMRT

Auch bei der inversen Planung werden zunächst die Zielvolumina und Risikoorgane in die CT-Aufnahmen eingezeichnet. Im Gegensatz zur Vorwärtsplanung werden die Feldkonfiguration und -wichtung jedoch nicht im Voraus festgelegt, sondern „invers“ durch ein computergestütztes Optimierungssystem erzeugt, nachdem die gewünschten Parameter wie Zielvolumenabdeckung, Dosishomogenität, Belastung der Risikoorgane und Wichtungsfaktoren eingegeben wurden. Anschließend werden die Bestrahlungsparameter sowie die real applizierbare Dosis in Annäherung an die gemachten Vorgaben vom Optimierungssystem berechnet. Im Falle eines nicht optimalen Plans wird die Planungsprozedur mit neuen Parametern/Wichtungsfaktoren komplett neu gestartet.

Modulation der Dosisverteilung

Während bei der 3D-CRT innerhalb eines Bestrahlungsfeldes pro Einstrahlwinkel eine homogene Dosisverteilung (kontinuierliche Intensität) erzeugt wird, wird bei der IMRT durch die Bewegung von Wolframlamellen, sog. Multileaf-Kollimatoren (MLC) die Dosisverteilung innerhalb jedes Einstrahlwinkels variiert und durch die Überlagerung dieser einzelnen „Subfelder“ steile Dosisgradienten zu den Risikoorganen hin erzeugt (s. Abb. 10). So wird eine gezieltere Bestrahlung des Tumors bei optimaler Schonung der Risikoorgane erreicht (s. Abb. 11).⁷⁰

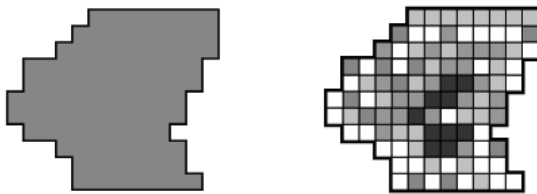


Abb. 10: Bestrahlungsfeld a) 3-D CRT, b) IMRT (Richter et al. 1998)⁷⁰

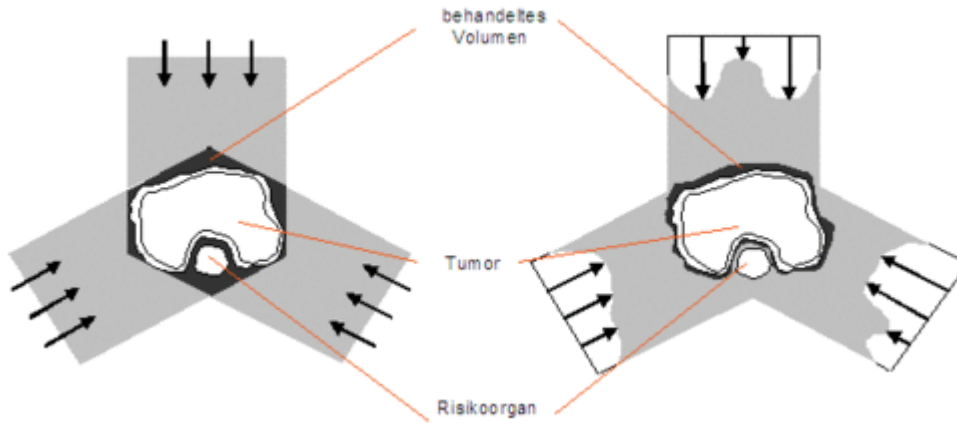


Abb. 11: Vgl. 3D-CRT und IMRT (Richter et al. 1998)⁷⁰

Für die Umsetzung der Dosismodulation stehen zwei Verfahren zur Verfügung: die step-and-shoot- und sliding-window-Technik. Bei der step-and-shoot-Technik werden die Lamellen des MLC step by step in verschiedene Positionen gebracht, wobei bei jedem Positionswechsel die Bestrahlung kurz unterbrochen wird. Der Vorgang läuft solange ab, bis alle Positionen des Bestrahlungsfeldes und Einstrahlwinkel abgefahren wurden. Die sliding-window-Technik hingegen läuft dynamisch ab, die Lamellen werden unter kontinuierlicher Bestrahlung in unterschiedlicher Geschwindigkeit und stetiger Formveränderung durch das Bestrahlungsfeld bewegt (s. Abb. 12).^{70,71}

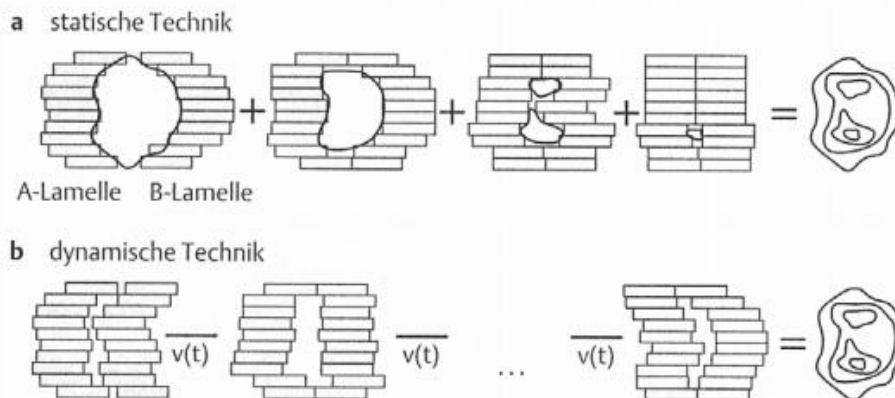


Abb. 12: a) Step-and-shoot, b) Sliding-window-Technik (Richter et al. 1998)⁷⁰

4.10.2.2 Volumenmodulierte Arc-Therapie (VMAT)

Eine Weiterentwicklung der IMRT stellt die volumetrisch modulierte Arc-Therapie (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) dar. Im Unterschied zur IMRT, bei der meist aus 5-11 Einstrahlwinkeln bestrahlt wird, rotiert bei der VMAT die Strahlenquelle in 180-360 Grad-Umdrehungen (1-2 Bestrahlungsbögen, sog. „Arcs“) unter stetiger Neuordnung der MLC um den Patienten. Das Verfahren ist deutlich schneller, wodurch insbesondere patientenbezogene Ungenauigkeiten durch Körperbewegungen während der Bestrahlung reduziert werden können.⁷¹

4.10.2.3 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT)

Die Kombination aus bildgeführter Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) und IMRT erhöht die Bestrahlungspräzision durch Erfassung der Lagevariabilität des Zielvolumens unmittelbar vor jeder Bestrahlung (interfraktionelle Variabilität). I.d.R. wird dazu ein Cone beam CT verwendet, eine am Linearbeschleuniger integrierte Röntgenröhre mit digitalem Bilddetektor, welche durch einen kegelförmigen Strahl, „cone beam“, unter 360°-Rotation des Beschleunigerarms 2-dimensionale Bilder erzeugt, die mithilfe einer Rekonstruktionssoftware in ein 3-D-Bild umgewandelt werden. Es ermöglicht die aktuelle Position des Zielvolumens zu bestimmen, mit den Planungsaufnahmen zu vergleichen und bei Unstimmigkeiten anzupassen. So können Unter- sowie Überdosierungen vermieden und die Toxizität an Risikoorganen im Vergleich zur alleinigen IMRT deutlich reduziert werden.^{2,72}

4.10.3 Brachytherapie (BRT)

Im Gegensatz zur externen, perkutanen Radiotherapie wird bei der Brachytherapie der radioaktive Strahler direkt ins Tumorgewebe (interstitiell) eingebracht. Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Verfahren: die permanente LDR-BRT (Low-Dose-Rate-Brachytherapie) und die temporäre HDR-BRT (High-Dose-Rate-

Brachytherapie). Dabei bedeutet LDR bzw. HDR, dass Strahlenquellen mit einer niedrigen Dosisleistung (bis zu 2 Gy/h, als permanentes Implantat) bzw. hohen Dosisleistung (>12 Gy/h temporär, für nur kurze Zeit) verwendet werden.⁷³

4.10.3.1 Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BRT)

Bei der LDR-BRT werden transperineal sog. Seeds, etwa reiskorngroße Metallteile, die Jod¹²⁵ oder Palladium¹⁰³ als Radionuklide enthalten, unter TRUS- und Röntgenkontrolle implantiert. Zuvor wird am Planungscomputer ein 3-D-Bild der Prostata erzeugt, ihre Größe und das Volumen sowie die nötige Strahlendosis und Anzahl der Seeds (i.d.R. 50-60) zur optimalen Abdeckung berechnet. Die Planungsdosis bzw. Verschreibungsdosis für Jod¹²⁵ beträgt dabei 145 Gy, für Palladium¹⁰³ 125 Gy. Die Seeds verbleiben auch nach der Behandlung in der Prostata. Die Strahlenwirkung nimmt mit der Zeit ab, wobei die Halbwertszeit für Jod¹²⁵ 60 Tage, für Palladium¹⁰³ 17 Tage beträgt. Beide Radionuklide besitzen eine niedrige Energie (21-28 keV), wodurch sie eine Eindringtiefe von nur wenigen Millimetern erreichen und die Nachbarorgane weitestgehend geschont werden. Vier bis sechs Wochen nach Seed-Implantation erfolgt die Lagekontrolle mittels Computertomographie und die Bestimmung der tatsächlich applizierten Strahlendosis. Dabei sollten 100% der Verschreibungsdosis \geq 90% des Prostatavolumens erreichen.^{2,74}

4.10.3.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BRT)

Bei der HDR-BRT werden transperineal mehrere Hohlnadeln, unter TRUS- und Röntgen-Kontrolle in die Prostata eingebracht. Ähnlich zur LDR-BRT wird vor Einlage ein 3-D-Bild der Prostata, samt umgebender Strukturen erstellt und anhand dessen Strahlendosis und Anzahl sowie Lage der Hohlnadeln bestimmt. Als Radionuklid wird meist Iridium¹⁹² verwendet, das eine Halbwertszeit von ca. 72 Tagen aufweist. Im Gegensatz zur LDR-BRT bleiben die Hohlnadeln bzw. das radioaktive Nuklid nicht dauerhaft in der Prostata, sondern temporär, i.d.R. für

einige Stunden. Die Strahlenquelle wird computergesteuert durch die Hohlnadeln in die Prostata eingefahren (Afterloading-Technik) und nach Bestrahlung wieder entfernt. Diese Prozedur findet i.d.R., je nach Behandlungsansatz, 1-3-mal statt. Vergleichende RCT's fehlen, jedoch können mit der LDR-BRT bzw. HDR-BRT ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der biochemisch rezidivfreien Überlebensraten erreicht werden.⁷⁵⁻⁸⁶

4.10.4 Radiotherapie des LAG

Der Nutzen einer zusätzlichen Bestrahlung des Lymphabflussgebiets (LAG) konnte bisher nicht belegt werden. In der aktuellen S3-Leitlinie (Stand 2019) wird daher keine Empfehlung für eine RT des LAG ausgesprochen.^{2,87-90}

4.11 Toxizitätsvergleich der lokalen Therapiemodalitäten

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der lokalen Therapien generell, mit jedoch unterschiedlicher Auftretenswahrscheinlichkeit, sind: Erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und gastrointestinale Beschwerden, insb. rektal. Eine vergleichende Zusammenschau der Nebenwirkungen ist in den Abb. 13 - Abb. 15 dargestellt.

Aufgrund der Seltenheit von RCT's mit diesem spezifischen Endpunkt und uneinheitlicher Toxizitätsdefinitionen gibt es wenig Vergleichsgrundlagen zwischen den einzelnen Therapiemodalitäten. Jedoch liefern Literaturdaten, u.a. Daten aus einer großen randomisierten Studie (ProtecT) mit Implementierung von sog. Patient Reported Outcomes (PROMs) Hinweise darauf, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von erektiler Dysfunktion (ED) und Harninkontinenz nach RPE höher ist als nach EBRT (erhaltene Erektionsfähigkeit (6J): 15-16,5% (RPE) vs. 27,4-29% (EBRT), Inkontinenz (6J): 17,4-21% (RPE) vs. 2,3-3,5% (EBRT)),^{91,92} wobei das Risiko für eine postinterventionelle ED nach nervenschonender RPE geringer ist als nach RPE mit Nervenentfernung (s. Abb.

13, Abb. 14). Enddarmbeschwerden scheinen häufiger nach Radiatio aufzutreten (3-43% (EBRT) vs. 1-24% (RPE), s. Abb. 15), wobei das Risiko nach einer EBRT etwas höher ist als nach einer LDR-BRT.⁹³⁻⁹⁷ Ergebnisse für die HDR-BRT zeigen vergleichbare urogenitale und gastrointestinale Toxizitätsraten.^{98,99} Eine für alle radiotherapeutischen Therapieverfahren spezifische und statistisch signifikante, jedoch deutlich seltenere Nebenwirkung ist die Entwicklung von Zweitmalignomen (RR 1-1,7 bzw. 1,7-2,34).¹⁰⁰⁻¹⁰²

Erektile Dysfunktion	RPE	EBRT	LDR-BRT	HDR-BRT
Neal et al. 2019 (RCT) ⁹²	Erektionsfähigkeit: 5,1% (6 Mon.), 15% (6 J.)	Erektionsfähigkeit: 18% (6 Mon.), 29% (6 J.)	--	--
Donovan et al. 2016 (RCT) ⁹¹	Erektionsfähigkeit: 12% (6 Mon.), 16,5% (6 J.)	Erektionsfähigkeit: 22,2% (6 Mon.) 27,4% (6 J.)	--	--
DUA 2007 (Leitlinien) ⁹³	70% *	50-70%	10-70%	k. A.
	14-56,6% **			
EAU 2007 (Leitlinien) ⁹⁶	75% *	45%	34%	40-86%
	56% **	Nach 2J: 48%	Nach 1J: 34%	Nach 2J: 40%
	Spät: 75% ***			
Wilt et al. 2008 (systematischer Review) ¹⁰³	<5-86%	77%	k. A.	k. A.
USPSTF 2002 (systematischer Review) ⁹⁴	20-70%	20-45%	45-57%	k. A.
Mambourg 2006 (HTA) ⁹⁵	76-80%	45-63,5%	36%	k. A.
Vargas 2005, Grills 2004, (Kohortenstudie) ^{99,98}	--	--	--	45-61,6%
Erläuterungen: * Nerventfernung ** Nervschonung *** Nerventfernung, und Nervschonung k.A. = keine Angabe HTA = Health Technology Assessment -- Verfahren wurden nicht miteinander verglichen				

Abb. 13: Erektile Dysfunktion (mod. nach S3-Leitlinie 2019)²

Blasentleerungsstörungen	RPE	EBRT	LDR-BRT	HDR-BRT
Neal et al. 2019 ⁹²	Inkontinenz*: 55% (6 Mon.), 21% (6 J.)	Inkontinenz*: 1,3% (6 Mon.), 2,3% (6 J.)	--	--
	Nykturie: 35% (akut), 25% (6 J.)	Nykturie: 65% (6 Mon.), 34% (6 J.)		
Donovan et al. 2016 ⁹¹	Inkontinenz*: 45,6% (6 Mon.), 17,4% (6 J.)	Inkontinenz*: 5% (6 Mon.), 3,5% (6 J.)	--	--
	Nykturie: 39,3% (6 Mon.), 27% (6 J.)	Nykturie: 59% (6 Mon.), 34,3% (6 J.)		
	Harnfrequenz↑: 45,6% (6 Mon.), 32,1% (6 J.)	Harnfrequenz↑: 55,1% (6 Mon.), 33,3% (6 J.)		
DUA 2007 (Leitlinien) ⁹³	Persistierende Inkontinenz: 5-10%	Akute Inkontinenz: 30- 40%	Akuter Harnverhalt: 5-10%	k. A.
		Spät: 1-7,2%		
EAU 2007 (Leitlinien) ⁹⁶	0-50%	15,9%	Akuter Harnverhalt: 1,2-22%	--
			Inkontinenz: 0-19%	
		Inkontinenz: 5,3%	Chronisch: ≤ 20%	
Wilt et al. 2008 (Review) ¹⁰³	5-62%	2-23,9%	2-32%	k. A.
USPSTF 2002 (Review) ⁹⁴	15-50%	2-16%	6-57%	k. A.
Mambourg 2006 (HTA) ⁹⁵	10-20%	k. A.	k. A.	k. A.
Vargas 2005, Grills 2004, (Kohortenstudie) ^{99,98}	--	--	--	13,7-32%

* Prozentzahlen beziehen sich auf die tägliche Nutzung von ≥1 Einlagen

Abb. 14: Blasentleerungsstörungen (mod. nach S3-Leitlinie 2019)²

Intestinale Beschwerden	RPE	EBRT	LDR-BRT	HDR-BRT
Neal et al. 2019 ⁹²	Blutiger Stuhl: 0,61% (6 Mon.) 1,6% (6 J.)	Blutiger Stuhl: 3,5% (6 Mon.) 5,9% (6 J.)	--	--
Donovan et al. 2016 ⁹¹	Blutiger Stuhl: 0,3% (6 Mon.) 1,1% (6 J.)	Blutiger Stuhl: 3,8% (6 Mon.) 5,6% (6 J.)	--	--
	Inkontinenz: 1,1% (6 Mon.) 1,9% (6 J.)	Inkontinenz: 5,2% (6 Mon.) 4,1% (6 J.)		
DUA 2007 (Leitlinien) ⁹³	keine	30 %	Proktitis Grad II/III: 3-21 %	k. A.
		Persistierend: 10%		
EAU 2007 (Leitlinien) ⁹⁶	keine	Persistierend: 12,4 %	--	--
Wilt et al. 2008 (Review) ¹⁰³	15 %	31,8 %	8-13 %	k. A.
USPSTF (Review) ⁹⁴	0 %	6-25 %	18 %	k. A.
Mambourg 2006 (HTA) ⁹⁵	20,9-23,9 %	26,7-43 %	k. A.	k. A.
Vargas 2005, Grills 2004, (Kohortenstudie) ^{99,98}	--	--	--	3,9-6 %

Abb. 15: Intestinale Beschwerden (mod. nach S3-Leitlinie 2019)²

4.12 Antihormonelle Therapie (AHT)

Für die Behandlung des PCa wird die antihormonelle Therapie (AHT) sowohl kurativ, in Kombination mit der EBRT bei intermediate bis high-risk-Situation, als auch palliativ (Mono- oder Kombinationstherapie) bei metastasiertem PCa eingesetzt.² Sie kann kontinuierlich oder intermittierend durchgeführt werden. Derzeit gibt es keine Belege für die Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Optionen.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Androgene werden zum überwiegenden Teil in den Leydig-Zellen des Hodens (~95%) und zu einem wesentlich geringeren Teil in der Nebennierenrinde (~5%) gebildet. Sie spielen eine wichtige Rolle für das Wachstum gesunder sowie entarteter Prostatazellen. Über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse wird die Androgensynthese reguliert. Dabei wird durch das LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon), synonym GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon),

nach Freisetzung aus dem Hypothalamus die Ausschüttung von LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) in der Hypophyse stimuliert, was wiederum im Hoden die Ausschüttung von Testosteron bewirkt. In der Prostata wird dieses durch die 5 α -Reduktase zu Dihydrotestosteron, einem aktiven Metaboliten mit 10-mal stärkerer Wirksamkeit, umgewandelt. Durch einen negativen Feedback-Mechanismus wird über die frei zirkulierenden Androgene der Regelkreis geschlossen, die Synthese über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse gehemmt.

Die antihormonelle Therapie des PCa greift an unterschiedlichen Stellen dieses Regelkreises an. Dabei werden zwei Mechanismen unterschieden: Die Unterdrückung der Testosteronsynthese bzw. Androgendeprivation, durch medikamentöse (GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten) oder operative (Orchiektomie) Kastration sowie die Blockade der intrazellulären Androgenrezeptoren durch Antiandrogene.¹⁰⁷

Die operative Kastration (bilaterale Orchiektomie) stellt ein einfaches und relativ komplikationsarmes Verfahren dar, das zu einem raschen Testosteronabfall (<15 ng/ml) führt. Aufgrund ihrer Irreversibilität und psychischen Belastung für den Patienten wird sie jedoch nur noch selten durchgeführt.¹⁰⁸

Als Standardtherapeutika werden derzeit GnRH-Analoga (wie Buserelin) eingesetzt. Sie führen über ihre agonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor der Hypophyse zu einer Freisetzung von LH und infolgedessen zu einem Anstieg des Testosteronspiegels mit vorübergehender Beschwerdezunahme (Flare-up-Phänomen). Daher wird im ersten Monat meist eine kombinierte Gabe aus GnRH-Analoga und Antiandrogenen eingesetzt. Durch die Dauerstimulation der Hypophyse kommt es nach ca. 2-4 Wochen zu einer Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren, wodurch der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (<50 ng/ml) absinkt.

Alternativ werden GnRH-Antagonisten (z.B. Abarelix, Degarelix) eingesetzt, die den GnRH-Rezeptor kompetitiv hemmen und zu einem raschen Testosteronabfall ohne Flare-up führen. Aktuelle Daten weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit zu GnRH-Analoga hin.^{108,109}

Zu den typischen Nebenwirkungen der medikamentösen und operativen Kastration zählen u.a. Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Hitzewallungen, Gynäkomastie, metabolisches Syndrom, stammbetonte Körperfettzunahme, Muskelabbau und Osteoporose.^{2,107}

Die Antiandrogene lassen sich in steroidale (z.B. Cyproteronacetat) und nicht-steroidale (z.B. Flutamid, Bicalutamid) einteilen. Während steroidale Antiandrogene zusätzlich zur intrazellulären Rezeptorblockade die LH-Freisetzung zentral hemmen und den Testosteronspiegel dadurch senken, wirken die nicht-steroidalen Antiandrogene nur peripher am intrazellulären Androgenrezeptor. Aus diesem Grund unterscheidet sich auch das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzgruppen. Die steroidalen Antiandrogene führen v.a. zu Libidoverlust und erektiler Dysfunktion, die nicht-steroidalen Antiandrogene häufiger zu Gynäkomastie und Hitzewallungen. Steroidale Antiandrogene werden aufgrund ihrer geringeren Wirksamkeit nur in Kombination mit GnRH-Analoga eingesetzt.^{13,108} Als nicht-steroidales Antiandrogen weist lediglich Bicalutamid eine vergleichbare Wirksamkeit zu GnRH-Analoga auf und kann daher im fortgeschrittenen Stadium als Monotherapie verwendet werden.¹⁰⁸

4.13 Biochemisches Rezidiv

Das biochemische Rezidiv ist je nach Lokaltherapie definiert als^{2,110,111}:

- PSA-Wert >0,2 ng/ml in ≥ 2 Messungen (RPE)
- PSA >2 ng/ml über dem PSA-Nadir in ≥ 2 Messungen (EBRT/BRT)

Dabei können zusätzliche Angaben wie die PSA-Verdopplungszeit, Latenzzeit zur definitiven Therapie sowie der Gleason-Score Hinweise darauf geben, ob ein systemisches bzw. lokales Rezidiv vorliegt. Eine PSA-Verdopplungszeit unter 3 Monaten, ein kurzer Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapie sowie ein GS >7 sprechen eher für ein systemisches, umgekehrt (PSA-Verdopplungszeit >3 Monate etc.) eher für ein lokales Rezidiv.^{112,113}

4.14 Fragestellung dieser Arbeit

Die dosiseskalierte, standardfraktionierte EBRT in IMRT-Technik ist neben der RPE derzeitiger Standard in der Behandlung des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa. Aktuelle Erkenntnisse zur Strahlenbiologie des PCa weisen außerdem auf einen möglichen Vorteil einer hypofraktionierten RT bzgl. des therapeutischen Fensters hin. Um einen Beitrag an der Überprüfung jener Erkenntnisse zu leisten werden in dieser retrospektiven Kohortenstudie die behandlungs-assoziierte Toxizität und onkologische Ergebnisse, die mittels moderat hypofraktionierter EBRT in einem erfahrenen, tertiären Tumorzentrum mit hohem Patientenvolumen generiert wurden, ausgewertet. Dabei wurden als primäre Endpunkte das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben, die biochemische Tumorkontrolle und Metastasenfreiheit sowie als sekundäre Endpunkte die urogenitale und gastrointestinale Akut-, Subakut- und Spättoxizität evaluiert.

5 Patientenkollektiv und Methodik

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit bilden insgesamt 170 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom des lokal begrenzten bis fortgeschrittenen Stadiums (T1-4, N0-1, M0), welche von 2010 bis 2016 an der Klinik für Strahlentherapie und Onkologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main mittels moderat hypofraktionierter, dosiseskaliertes, perkutaner Radiotherapie

in IMRT-/IGRT- bzw. VMAT-/IGRT-Technik mit simultan integriertem Boost (SIB), behandelt wurden. Wie in Abb. 16 dargestellt wurden von ursprünglich 218 in der Abteilung vorstellig gewordenen Patienten insg. 48 Patienten ausgeschlossen (Gründe: lost to follow up (n=42), 3-D-RT in Standardfraktionierung (n=3), RT abgelehnt (n=1), IMRT in 2,18 Gy x 33 bzw. 2,25 Gy x 32 Fr. (n=2)).

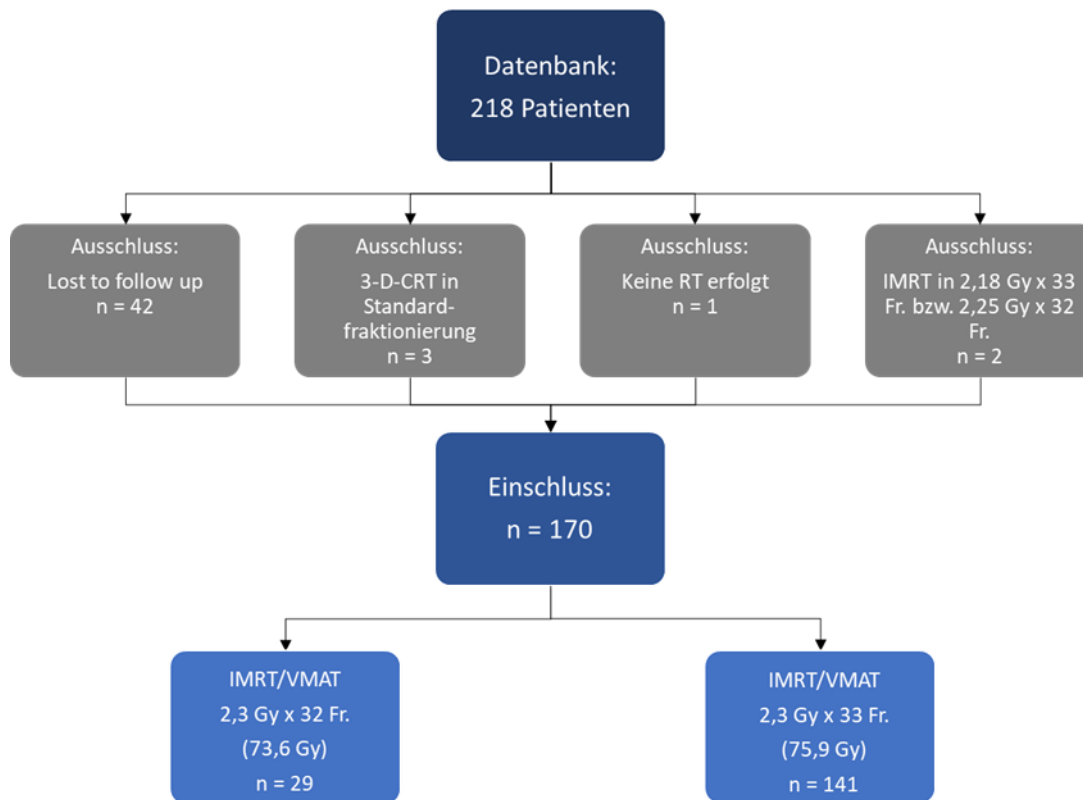


Abb. 16: Patientenkollektiv

Die prätherapeutische PCa-Erstdiagnostik erfolgte bei allen Patienten mittels histologischer Diagnosesicherung durch eine Prostatastanzbiopsie sowie einer initialen PSA-Wert-Bestimmung. Die Stratifizierung in Risikogruppen erfolgte nach D'Amico-Klassifikation in low, intermediate und high risk.⁵² Indikationsgemäß (s. Abb. 9) wurde ein Staging mittels Becken-CT und/oder -MRT sowie eine Skelettszintigrafie durchgeführt.

5.2 Behandlungsablauf an der Uniklinik Frankfurt

Nach Indikationsstellung und Entscheidung zur moderat hypofraktionierten EBRT in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurde der Patient auf das Planungs-CT und die folgenden Bestrahlungssitzungen wie folgt vorbereitet. Er erhielt ein Merkblatt, in dem er angewiesen wurde zum Planungs-CT sowie zu jeder Bestrahlungssitzung den Enddarm vollständig zu entleeren und die Harnblase gut zu füllen, um die beiden Risikoorgane weitestgehend aus den Bestrahlungsfeldern zu verlagern und das bestrahlte Volumen dieser Organe zu reduzieren.

Unmittelbar vor der Anfertigung des Planungs-CT wurde der Patient bereits exakt so gelagert wie bei jeder darauffolgenden Bestrahlungssitzung. Eingesetzt wurden hierfür Lagerungshilfen (z.B. Pro-STEP®, s. 5.3.7) und Hautmarkierungen, die als Referenzpunkte dienen. Nach Erstellung des Planungs-CT wurde dieses zusammen mit diagnostischen Aufnahmen (z.B. MRT) in das Planungssystem importiert und die Zielvolumina, Risikoorgane sowie Hilfsstrukturen konturiert.

Anhand dieser Konturen wurde unter Eingabe von Parametern (z.B. Dosisminima und -maxima bzw. Toleranzdosen) und entsprechenden Wichtungsfaktoren der Bestrahlungsplan durch inverse Planung erstellt und bei Bedarf angepasst.

Anschließend wurde der Plan am Phantom verifiziert und bei etwaigen Abweichungen neu berechnet (s. 5.3.6). Unmittelbar vor der Bestrahlung wurde nochmals mittels Kontroll-CT (Cone Beam CT, s. 5.3.1) die korrekte Lage der Zielvolumina bzw. des Patienten überprüft („virtuelle Simulation“). Dieses Vorgehen erfolgte i.d.R. für die ersten 6 Sitzungen, danach wurde eine sog. „Trend-Abweichung“ berechnet, die endgültigen Markierungen festgelegt und je nach Lagerungstrend das CBCT ca. einmal wöchentlich wiederholt. Die Bestrahlung fand insg. 5x/Woche in 32-33 Sitzungen statt. Während der Behandlung erfolgte einmal wöchentlich die Toxizitätserfassung mittels standardisierter Fragebögen (s. 5.5)

5.3 Technik

5.3.1 Linearbeschleuniger und Cone Beam CT (CBCT)

Am Universitätsklinikum Frankfurt wurde für die intensitätsmodulierte Radiotherapie des Prostatakarzinoms ein Linearbeschleuniger des Typs „Synergy®“ der Firma Elekta (Stockholm, Schweden) mit einer Photonenenergie von 6 MV sowie einem integrierten Multileaf-Kollimator „MLCi2®“ (Elekta) bestehend aus 80 Lamellen und einer Breite von 10 mm für IMRT-Technik (bis November 2011) bzw. einem „MLC Agility®“ (Elekta) bestehend aus 160 Lamellen und 5 mm Breite für VMAT-Technik (ab Dezember 2012), verwendet, für die bildgeführte Radiotherapie ein integriertes Cone beam CT.

5.3.2 Planungssystem

Die Erstellung der intensitätsmodulierten Pläne erfolgte mittels inverser Planung. Als Planungssystem diente die Software Oncentra MasterPlan® der Firma Elekta (Stockholm, Schweden) mit dem zugehörigen Optimierungsmodul der RaySearch Laboratories (Stockholm, Schweden). Die Berechnung der IMRT Pläne erfolgte im Step and Shoot Modus mit 7-9 gleichmäßig verteilten Strahlenfeldern und maximal 72 Segmenten. Zur Berechnung der VMAT Pläne wurden Dual Arcs (zwei Vollrotationen) verwendet. Die gewünschte Dosisverteilung wurde anhand von Optimierungsvorgaben, den „Dose-volume objectives (DVO)“ für die Zielvolumina und Risikoorgane definiert. Die Priorität der Umsetzung der DVOs wurde über Wichtungsfaktoren festgelegt.

5.3.3 Definition der Zielvolumina

Für alle Patienten wurden zwei Zielvolumina bestimmt: Das PTV1 und PTV2 (PTV, Planning Target Volume). Das PTV1 umfasste die Prostata und Samenblasenbasis (CTV = Clinical Target Volume) mit einem Sicherheitssaum von 5 mm zu allen

Seiten ohne Überschneidung mit dem Rektum. Das PTV2 umfasste die Prostata und Samenblasen (CTV) mit einem Sicherheitssaum von 10 mm bzw. 7 mm (dorsal). In die Sicherheitssäume CTV zu PTV wurden Lagerungsveränderungen bzw. Organbewegungen zum Schutz der Risikoorgane einkalkuliert. Als drittes Zielvolumen wurde, im Falle eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit cN1-Situation bzw. bei lokal begrenztem Stadium mit intermediate- oder high-risk-Situation und einem Lymphknoten-Befalls-Risiko >20% nach Mark-Roach-Formel ($2/3 \times \text{PSA} + 10 \times (\text{GS} - 6)$), das pelvine Lymphabflussgebiet (PTV3) bestimmt. Als Hilfsstrukturen wurden ein Differenzvolumen von PTV2 und PTV1 (PTV2-PTV1) sowie der Anteil des Rektums außerhalb des PTV2 festgelegt. Ein beispielhafter Bestrahlungsplan mit eingezeichneten Zielvolumina und Risikoorganen ist in Abb. 17 dargestellt.

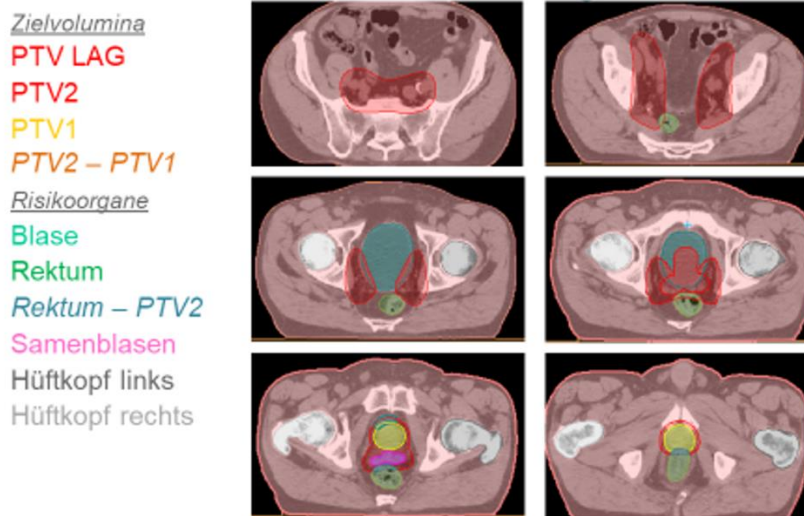


Abb. 17: Bestrahlungsplan mit Zielvolumina und Risikoorganen

5.3.4 Dose-volume objectives (DVO)

Als DVO für das PTV1 bzw. PTV2 wurde eine homogene Dosis (Duniform) von 75,90 Gy bzw. eine minimale Dosis von 57,00 Gy definiert. Für das Differenzvolumen PTV2-PTV1 wurden eine maximale Dosis von 75,90 Gy in 5% und 66,00 Gy in 50% des Volumens festgelegt, um einen Dosisabfall zwischen

PTV1 und PTV2 zu generieren. Für eine optimale Dosisabdeckung in den Zielvolumina wurden für die genannten DVOs eine 10-fache Wichtung im Vergleich zu denen der Risikoorgane gewählt (s. Abb. 18).

Als DVOs für die Harnblase wurden eine maximale Dosis von 70 Gy in 5% sowie eine maximale Dosis von 50 Gy in 25% des Volumens definiert. Für das Rektum wurde eine Maximaldosis von 75 Gy auf ein Voxel (0,027 ccm) festgelegt. Als DVOs für die Hilfsstruktur des Rektums außerhalb des PTVs wurden eine maximale Dosis von 60 Gy in 5%, 40 Gy in 20% und 20 Gy in 40% des Volumens definiert, um einen steileren Dosisabfall zum Rektum zu generieren (s. Abb. 19).

Zielvolumen	Dosis (Gy)	Volumen (%)
PTV1	Duniform 75,90 Dmin 74,40 Dmax 77,40	98 2
PTV2	Dmin 57	
PTV2-PTV1	Dmax 75,9 Dmax 66	5 50

Abb. 18: DVO der Zielvolumina

Risikoorgane	Dosis (Gy)	Volumen (%)
Harnblase	Dmax 70 Dmax 50	5 20
Rektum	Dmax 75	0
Hilfsstruktur des Rektums außerhalb des PTVs	Dmax 60 Dmax 40 Dmax 20	5 20 40

Abb. 19: DVO der Risikoorgane

5.3.5 Fraktionierungsschemata und Gesamtherddosis

Es wurden zwei Fraktionierungsschemata für low bzw. intermediate und high risk angewendet. In der low-risk-Gruppe betrug die Bestrahlungsdosis für das PTV1 73,60 Gy und für das PTV2 58,24 Gy. Die Applikation erfolgte in 32 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 2,30 Gy (SIB, simultan integrierter Boost) und 1,82 Gy. In der intermediate- bis high-risk-Gruppe betrug die Bestrahlungsdosis für das PTV1

75,90 Gy und für das PTV2 60,06 Gy. Die Applikation erfolgte in 33 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 2,30 Gy (SIB) und 1,82 Gy. Patienten mit intermediate- und high-risk-Situation und Z.n. TUR-P wurden nach dem low-risk-Schema mit 73,60 Gy behandelt. Im Falle eines Lymphknotenbefallsrisikos >20% in der intermediate-/high-risk-Gruppe bzw. bei N1-Situation wurde zusätzlich das pelvine LAG (PTV3) mit einer Dosis von 46,00 Gy in 25 Fraktionen und einer Einzeldosis von 1,84 Gy bestrahlt (s. Abb. 20).

Zielvolumina	Gesamtdosis [Gy]	Einzeldosis [Gy]	Fraktionsanzahl
Prostata mit simultan integriertem Boost (SIB) intermediate - high risk			
PTV1 (Prostata)	75,90*	2,30	33
PTV2 (Prostata + Samenblasen)	60,06	1,82	33
Prostate mit SIB low risk			
PTV1 (Prostata)	73,60**	2,30	32
PTV2 (Prostata + Samenblasen)	58,24	1,82	32
Prostata + LAG mit SIB			
PTV1 (Prostata)	57,50	2,30	25
PTV2 (Prostata + Samenblasen)	45,50	1,82	25
PTV LAG	46,00	1,84	25
PTV1 (Prostata)	18,40	2,30	8
PTV2 (Prostata + Samenblasen)	14,56	1,82	8
* entspricht 80,4 Gy nach EQD2-Formel ($\alpha\beta$ 1,5)			
** entspricht 83 Gy nach EQD2-Formel ($\alpha\beta$ 1,5)			

Abb. 20: Übersicht Fraktionierungsschemata

5.3.6 Virtuelle Simulation

Alle IMRT- und VMAT-Pläne wurden mit einem ArcCheck® Phantom der Firma SunNuclear (Florida, Vereinigte Staaten) verifiziert, einem zylinderförmigen Messphantom mit 1400 einzelnen Detektoren. Dieses Messphantom wurde vor der Behandlung anstelle des Patienten bestrahlt und die in jedem Detektor gemessene mit der berechneten Dosis verglichen.

5.3.7 Patientenlagerung

Für die exakte Lagerung des Patienten während des Planungs-CT sowie jeder einzelnen Bestrahlungssitzung wurde das ProSTEP®-System der Firma Innovative Technologie Völp (IT-V, Innsbruck, Österreich) verwendet (s. Abb. 21).



Abb. 21: Lagerung mittels ProSTEP

5.4 Neoadjuvante/Adjuvante AHT

Patienten mit lokal begrenztem PCa und intermediate-risk-Situation, die nur einen intermediate-risk-Faktor und einen GS $\leq 7a$ bzw. $< 50\%$ positive Stanzien aufwiesen, wurde gemäß MSKCC Empfehlung (s. 7.7) eine alleinige Radiotherapie ohne AHT empfohlen. Bei Vorliegen mehrerer intermediate-risk-Faktoren und/oder einem GS 7b und/oder $\geq 50\%$ positiver Stanzien wurde eine kombinierte Radiotherapie mit (neo)-adjuvanter AHT von 4-6 Monaten empfohlen, Patienten mit high-risk-Situation oder lokal fortgeschrittenem PCa eine kombinierte Radiotherapie mit (neo)-adjuvanter AHT von 2-3 Jahren (s. 7.7). Die letztendliche Durchführung, Dauer und Nachsorge der AHT wurde von den behandelnden Urologen übernommen.

5.5 Nachsorge

Die strahlentherapeutische Nachsorge erfolgte zu folgenden Zeitpunkten: 6-8 Wochen, 2-3 Monate und 6 Monate nach Radiotherapie sowie anschließend mindestens einmal jährlich bzw. vorzeitig bei Auftreten neuartiger Beschwerden. Parallel dazu erfolgte die regelmäßige Nachsorge bei dem/der betreuenden Facharzt/ärztin für Urologie gemäß der S3-Leitlinie.² Die Nebenwirkungen wurden zu jedem Nachsorgetermin anhand standardisierter Fragebögen erhoben (GU- und GI-Toxizität nach CTCAE v4.0, Lebensqualität nach IPS-Score, Erektion und Kontinenz nach IIEF-5 bzw. ICIQ).

5.6 Datenerhebung

Zunächst wurde ein Ethikantrag zur retrospektiven Auswertung der Daten an die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin des Universitätsklinikum Frankfurt gestellt und nach zustimmender Bewertung (Geschäfts-Nr. 513/16) mit der Datenerhebung begonnen. Bei den erhobenen Daten handelte es sich um Personenangaben und demographische Daten (Name, ID, Geburts- und Todesdatum), histologische Daten (Gleason-Score, Stanzenzahl, Perineuralscheideninfiltration), laborchemische Daten (PSA-Werte prätherapeutisch und im Verlauf), klinische Daten (TNM, D'Amico, Screening-Ergebnisse, Rezidive, Todesursachen, Zweitmalignome), Bestrahlungsparameter (Dosis-Angaben zu Zielvolumina, Risikoorganen, Durchführung der Radiotherapie) und Toxizitätserfassung (GI- und GU-Toxizität). Die Daten wurden im Archiv, digital über die ORBIS®- (Agfa Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) und Oncentra®-Software (Elekta, Stockholm, Schweden) sowie mittels direkter Kontaktaufnahme zu Pathologieinstituten und behandelnden Urologen erfasst und pseudonymisiert ausgewertet.

5.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, Seattle, Vereinigte Staaten) sowie der Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics® Version 25.0 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, Vereinigte Staaten). Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode erstellt und statistische Vergleiche anhand des Log-Rank-Tests gezogen. Faktoren, die statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebenszeitverläufen zeigten wurden in eine Cox-Regression-Analyse, zur Ermittlung der Hazard Ratio (HR) und des Einflusses auf die Überlebenszeit, eingeschlossen. Die Auswahl der Faktoren erfolgte unter Beachtung von Proportionalität, der one in ten rule¹¹⁴ (1 Faktor/10 Ereignisse) und Vermeidung von Multikollinearität.¹¹⁵ Für alle Regressionsmodelle wurde die Rückwärts-bedingte Methode verwendet. Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. exaktem Test nach Fisher (bei erwarteter Häufigkeit <5) wurde ein Zusammenhang zwischen dosimetrischen bzw. klinischen Parametern und GU-/GI-Akut-, Subakut- bzw. Spättoxizität geprüft. Für alle durchgeführten Analysen galt ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant.

Definition des Gesamtüberlebens (OS)

Zeitraum von der 1. Fraktion der Radiotherapie bis zum Todestag (für verstorbene Patienten), unabhängig von der Todesursache. Lebende Patienten wurden am Tag des letzten Kontakts für diesen Endpunkt zensiert.

Definition biochemische Kontrolle (BC)

Zeitraum von der 1. Fraktion der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs (PSA >2ng/ml + PSA-Nadir in mindestens 2 Messungen). Patienten ohne Rezidiv (lebend oder verstorben) wurden am Tag des letzten Kontakts bzw. Todestag für diesen Endpunkt zensiert.

Definition krankheitsfreies Überleben (DFS)

Zeitraum von der 1. Fraktion der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs (klinisch oder biochemisch) oder Todestag. Lebende Patienten ohne Rezidiv wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert.

Definition Metastasenfreiheit (FFM)

Zeitraum von der 1. Fraktion der Radiotherapie bis zum Auftreten von Fernmetastasen. Patienten ohne Fernmetastasen (lebend oder verstorben) wurden am Tag des letzten Kontakts für diesen Endpunkt zensiert.

Definition urogenitale und gastrointestinale Toxizität

Die GU- und GI-Toxizität (GU, genitourinary; GI, gastrointestinal) wurde gemäß der CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) erhoben. Als „akut“ wurde der Zeitraum während der Radiotherapie bis zu 6 Wochen danach, als „subakut“ der Zeitraum über 6 Wochen bis 3 Monate nach der Radiotherapie und als „spät“ der Zeitraum über 3 Monate bis zum letzten Kontakt oder Tod des Patienten definiert.

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

In Abb. 22 sind die Patientencharakteristika dargestellt. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren (Spannweite: 47-86 J), der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 36 Monate (Spannweite: 5-84 Monate) und der mediane iPSA-Wert lag bei 10,1 ng/ml (Spannweite: 0,46-253 ng/ml). Einen iPSA-Wert von <10ng/ml wiesen 83 Patienten (48,8%) auf, einen Wert zwischen 10 bis 20ng/ml 48 Patienten (28,2%) und >20 ng/ml 39 Patienten (22,9%). Gemäß TNM-Klassifikation wiesen 102 Patienten (60%) ein T1-, 54 Patienten (31,8%) ein T2-, 11 Patienten (6,5%) ein T3- und 3 Patienten (1,8%) ein T4-Stadium auf. Bei 156 Patienten (91,8%) lag ein negativer (N0), bei 14 Patienten (8,2%) ein positiver (N1) Nodalstatus vor. Keiner

der Patienten (n =170) wies Fernmetastasen auf. Nach dem histologischen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes gemäß Gleason-Score wiesen 33 Patienten (19,4%) einen GS von 6 auf, 69 Patienten (40,6%) einen GS von 7a, 31 Patienten (18,2%) einen GS von 7b und 37 Patienten (21,8%) einen GS von 8-10. Eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1) konnte in 35 Biopsien (20,6%) nachgewiesen werden, kein Nachweis (Pn0) fand sich in 37 Biopsien (21,8%) und in 98 Fällen (57,6%) wurde keine Angabe zum Pn-Status gemacht. Die mediane Gesamtanzahl bzw. Anzahl positiver Stanzes betrug 12 (2-68) bzw. 5 (1-20). Gemäß D'Amico Risikoklassifikation wurden 15 Patienten (8,8%) als low risk, 76 Patienten (44,7%) als intermediate risk und 79 Patienten (46,5%) als high risk eingestuft. Gemäß UICC-Stadien befanden sich 110 Patienten (64,7%) in Stadium 1, 39 Patienten (22,9%) in Stadium 2, 7 Patienten (4,1%) in Stadium 3 und 14 Patienten (8,2%) in Stadium 4. Gemäß klinischer Einteilung wiesen 149 Patienten (87,6%) ein lokal begrenztes, 7 Patienten (4,1%) ein lokal fortgeschrittenes und 14 Patienten (8,2%) ein fortgeschrittenes Stadium auf.

Patientencharakteristika	Werte
Alter (Jahre), med (Range)	73 (47-86)
Follow up (Monate), med (Range)	36 (5-84)
iPSA (ng/ml), med (Range) Verteilung, n (%)	10,1 (0,46-253)
- <10 ng/ml	83 (48,8)
- 10-20 ng/ml	48 (28,2)
- >20 ng/ml	39 (22,9)
T-Stadium (UICC, 8. Aufl.), n (%)	
- T1	102 (60)
- T2	54 (31,8)
- T3	11 (6,5)
- T4	3 (1,8)
Nodalstatus (UICC, 8. Aufl.), n (%)	
- N0	156 (91,8)
- N1	14 (8,2)
Fernmetastasen , n (%)	
- M0	170 (100)
- M1	0 (0)
Gleason-Score , n (%)	
- 6	33 (19,4)
- 7a	69 (40,6)
- 7b	31 (18,2)
- 8-10	37 (21,8)
Perineuralscheideninfiltration , n (%)	
- Pn0	35 (20,6)
- Pn1	37 (21,8)
- Unbekannt	98 (57,6)
Durchgeführte Stanzen , med (Range)	12 (2-68)
Positive Stanzen , med (Range)	5 (1-20)
D'Amico Klassifikation , n (%)	
- Low risk	15 (8,8)
- Intermediate risk	76 (44,7)
- High risk	79 (46,5)
UICC-Stadien , n (%)	
- 1	110 (64,7)
- 2	39 (22,9)
- 3	7 (4,1)
- 4	14 (8,2)
Klinische Stadien , n (%)	
- Lokal begrenzt	149 (87,6)
- Lokal fortgeschritten	7 (4,1)
- Fortgeschritten	14 (8,2)
<u>Erläuterungen:</u> med = Median, n = Anzahl, % = Angabe in Prozent	

Abb. 22: Patientencharakteristika

In Abb. 23 sind die p-Werte zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen klinischen Parametern und dem Lebensalter, iPSA-Wert bzw. Gleason-Score dargestellt. Ein positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen höherem Lebensalter (≥ 73 Jahren) und einem GS ≥ 8 (p: 0,036, Phi: 0,161), höherem Lebensalter und Auftreten eines Rezidivs (p: 0,001, Phi: 0,264), höherem Lebensalter und Auftreten von Fernmetastasen (p: 0,038, Phi: 0,161) sowie zwischen einem iPSA-Wert ≥ 10 ng/ml und N1-Situation (p: 0,007, Phi: 0,207), iPSA-Wert ≥ 10 ng/ml und lokal fortgeschrittenem bis fortgeschrittenem Stadium (p: 0,047; Phi: 0,152), GS ≥ 8 und T-Stadium $\geq T2c$ (p: $<0,001$, Phi: 0,307), GS ≥ 8 und N1-Situation (p: $<0,001$, Phi: 0,309), GS ≥ 8 und UICC-Stadium ≥ 2 (p: $<0,001$, Phi: 0,356), GS ≥ 8 und lokal fortgeschrittenem bis fortgeschrittenem Stadium (p: $<0,001$, Phi: 0,409). Für die restlichen Faktoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p $<0,05$).

Klinische Parameter	Alter p-Wert	iPSA p-Wert	Gleason-Score p-Wert
iPSA	0,889	-	0,131
T-Stadium	0,990	0,385	<0,001
Nodalstatus	0,854	0,007	<0,001
Gleason-Score	0,036	0,131	-
D'Amico	0,245	-	-
UICC-Stadien	0,895	0,168	<0,001
Klinische Stadien	0,639	0,047	<0,001
Rezidive	0,001	-	-
Fernmetastasen	0,038	-	-
Todesfälle	0,351	-	-
Erläuterungen: Alter: <73 Jahre vs. ≥ 73 Jahre iPSA: <10 ng/ml vs. ≥ 10 ng/ml T-Stadium: $\leq T2b$ vs. $\geq T2c$ Nodalstatus: N0 vs. N1 Gleason-Score: <8 vs. ≥ 8 Rezidive/Fernmetastasen/Todesfälle: ja vs. nein			

Abb. 23: Zusammenhang zwischen klinischen Parametern + Alter

6.2 Bestrahlungsparameter

In Abb. 24 sind die Bestrahlungsparameter dargestellt. 142 Patienten (83,5%) wurden mittels VMAT-Technik, 24 Patienten (14%) mittels IMRT-Technik bestrahlt.

Beide Techniken wurden bei 6 Patienten (3,5%) angewandt, da es im Behandlungsverlauf zu Gerätewartungen kam, wodurch die Modalität gewechselt werden musste. Eine Gesamtreferenzdosis (GRD) von 73,9 Gy erhielten 29 Patienten (17,1%), eine Gesamtreferenzdosis 75,9 Gy 141 Patienten (82,9%). Das mediane PTV (Planning Target Volume) und CTV (Clinical Target Volume) betragen jeweils 77 ccm (Spannweite: 20,3-187,5) bzw. 41 ccm (Spannweite: 7,4-114,4). Die mediane Maximaldosis (Dmax), die im Harnblasenvolumen appliziert wurde betrug 76,9 Gy (Spannweite: 73,6-80,9), wobei 50% des Harnblasenvolumens eine mediane Dosis (D50) von 32,7 Gy (Spannweite: 3,6-57,4) erhielten. Die mediane Maximaldosis (Dmax), die im Rektumvolumen appliziert wurde betrug 76,3 Gy (Spannweite: 68,7-80,7), wobei die mediane Dosis, die 5% des Rektumvolumens erreichte (D5) 65,2 Gy (Spannweite: 47,9-75) betrug und das mediane Rektumvolumen, das eine Dosis von ≥ 70 Gy (V70Gy) erhielt bei 1,5 ccm (Spannweite: 0-7,5) lag.

Parameter IMRT/VMAT	Werte
Bestrahlungsmodalität , n (%)	
- VMAT	142 (83,5)
- IMRT	22 (12,9)
- IMRT und VMAT	6 (3,5)
GRD Prostata (Gy), n (%)	
- 73,6 Gy	29 (17,1)
- 75,9 Gy	141 (82,9)
PTV 1 (ccm), med (Range)	77 (20,3-187,5)
CTV (ccm), med (Range)	41 (7,4-114,4)
Harnblase (Gy), med (Range)	
- Dmax	76,9 (73,6-80,9)
- D50	32,7 (3,6-57,4)
Rektum (Gy), med (Range)	
- Dmax	76,3 (68,7-80,7)
- D5	65,2 (47,9-75)
- V _{70Gy} (ccm)	1,5 (0-7,5)
Erläuterungen: n = Anzahl, % = Angabe in Prozent, med = Median D50/D5: Dosis (Gy), die 50% bzw. 5% des Volumens (des Organs) erhalten haben V70Gy = Organvolumen (ccm), das ≥ 70 Gy erhalten hat	

Abb. 24: Bestrahlungsparameter

Eine zusätzliche Bestrahlung des Lymphabflussgebietes erhielten 86 Patienten (50,6%), davon 19 Patienten (11,2%) mit intermediate risk- und 67 Patienten

(39,4%) mit high-risk-Situation. Eine neoadjuvante bzw. adjuvante AHT erhielten 95 Patienten (55,9%) bzw. 3 Patienten (1,8%), darunter 4 Patienten (2,5%) mit low risk- (nicht leitliniengemäße Therapie durch die behandelnden Urologen), 31 Patienten (19,5%) mit intermediate risk- und 63 Patienten (39,6%) mit high risk-Situation (s. Abb. 25 und Abb. 26).

Zusätzliche Interventionen	Werte
RT des Lymphabflussgebiets, n (%)	
- Ja	86 (50,6)
- Nein	84 (49,4)
RT des LAG nach D'Amico, n (%)	
- Low risk	0 (0)
- Intermediate risk	19 (11,2)
- High risk	67 (39,4)
Antihormonelle Therapie, n (%)	
- Neoadjuvant	95 (55,9)
- Adjuvant	3 (1,8)
- Keine AHT	61 (35,9)
- Unbekannt	11 (6,5)
AHT nach D'Amico, n (%)	
- Low risk	4 (2,5)
- Intermediate risk	31 (19,5)
- High risk	63 (39,6)
<u>Erläuterungen:</u> n = Anzahl, % = Angabe in Prozent	

Abb. 25: Zusätzliche Interventionen

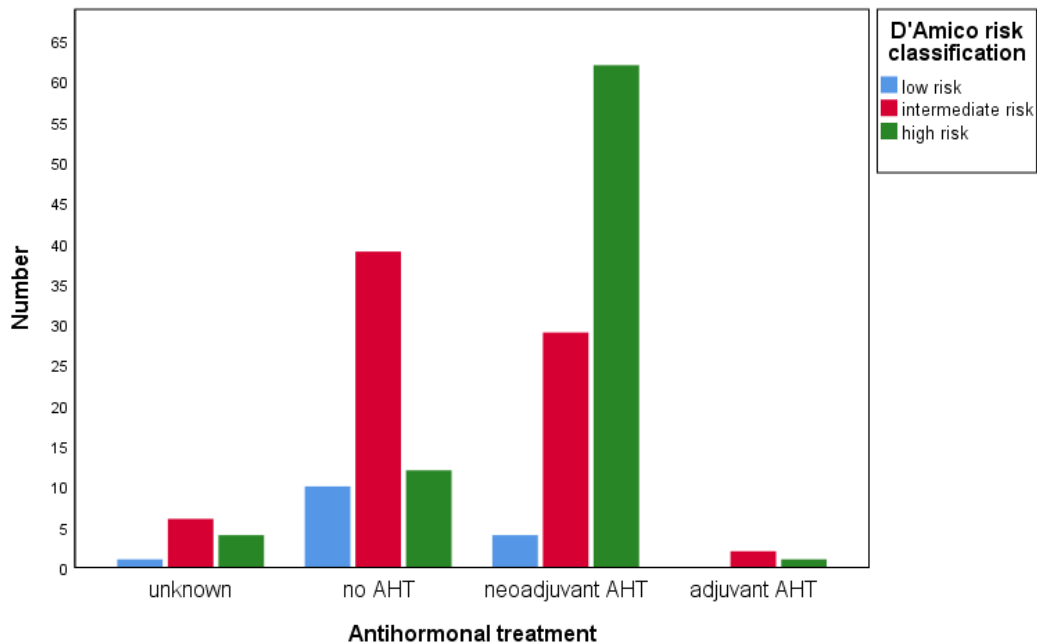


Abb. 26: Neoadjuvante/Adjuvante AHT

6.3 Patienten mit Rezidiv

Insgesamt entwickelten 19 Patienten (11,2%) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums ein PCa-Rezidiv im Sinne eines biochemischen Rezidivs (PSA-Nadir +2 ng/ml). Ein Lokalrezidiv ließ sich in 6 Fällen (3,5%) nachweisen (stanzbiologisch oder mittels PSMA-PET). Lymphknotenmetastasen konnten in 5 Fällen (2,9%) detektiert werden (PSMA-PET). Fernmetastasen entwickelten insg. 8 Patienten (4,7%), in allen 8 Fällen konnten ossäre und in 3 Fällen (1,8%) zusätzlich viszerale Metastasen nachgewiesen werden (skelettszintigrafisch, PSMA-PET oder CT-Abdomen), wobei zwei Patienten (1,2%) Leber- und ein Patient (0,6%) Lungenmetastasen aufwies/-en. Unter den Rezidiv-Patienten fanden sich 3 Patienten (1,8%) mit low risk-, 2 Patienten (1,2%) mit intermediate- und 14 Patienten (8,2%) mit high-risk-Situation (s. Abb. 27).

Rezidive	Werte
Biochemisches Rezidiv, n (%)	
- Ja	19 (11,2)
- Nein	151 (88,8)
Lokalrezidiv, n (%)	
- Ja	6 (3,5)
- Nein	9 (5,3)
- Unbekannt	4 (2,4)
Lymphknotenmetastasen, n (%)	
- Ja	5 (2,9)
- Nein	10 (5,9)
- Unbekannt	4 (2,4)
Fernmetastasen, n (%)	
- Gesamt	8 (4,7)
- Ossär	8 (4,7)
- Viszeral	3 (1,8)
- Leber	2 (1,2)
- Lunge	1 (0,6)
- Keine Fernmetastasen	7 (4,1)
- Unbekannt	4 (2,4)
Einteilung nach D'Amico, n (%)	
- Low risk	3 (1,8)
- Intermediate risk	2 (1,2)
- High risk	14 (8,2)
<u>Erläuterungen:</u> n = Anzahl, % = Angabe in Prozent	

Abb. 27: Rezidive

Insg. erhielten 14 Patienten mit PCa-Rezidiv eine Rezidivtherapie mittels AHT, davon je ein Patient aus der low- und intermediate-risk-Gruppe sowie 12 Patienten aus der high-risk-Gruppe (s. Abb. 28).

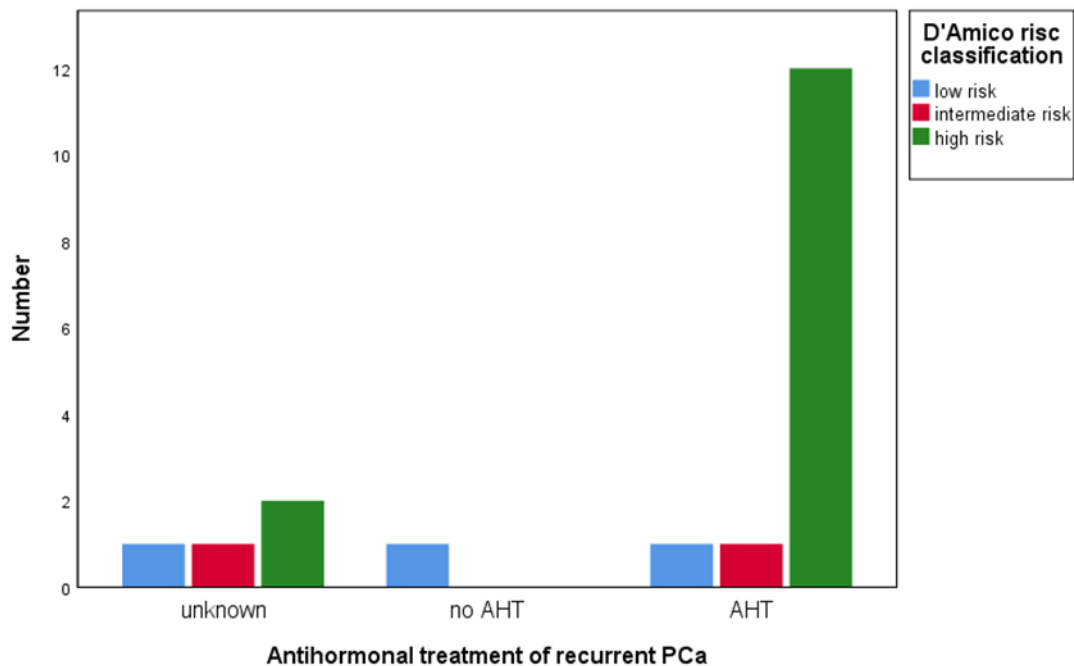


Abb. 28: AHT im Rezidiv

6.4 Todesfälle

Unter den 170 Patienten gab es insgesamt 14 (8,2%) Todesfälle, darunter ein Patient (0,6%) mit PCa-Rezidiv bzw. je 3 Patienten (1,8%) aus der low- und intermediate-risk-Gruppe sowie 8 Patienten (4,7%) aus der high-risk-Gruppe. Die Todesursache blieb in 6 Fällen (3,5%) ungeklärt. Ein Patient (0,6%) verstarb tumorbedingt, 7 Patienten (4,1%) aufgrund anderer Ursachen wie plötzlichem Herztod, Apoplex, Hirnblutung nach Schädelhirntrauma (s. Abb. 29).

Von den verstorbenen Patienten ohne gesichertes PCa-Rezidiv (n=13) hatten 6 Patienten (46,2%) eine kombinierte EBRT mit (neo-) adjuvanter AHT erhalten und 7 Patienten (53,8%) eine EBRT ohne AHT. Es zeigte sich keine Zu- oder Abnahme der Mortalität unter (neo-)adjuvanter AHT (p: 0,248).

Todesfälle	Werte
Todesfälle, n (%)	
- Ja	14 (8,2)
- Nein	156 (91,8)
Todesfälle nach Rezidiv, n (%)	
- Rezidiv	1 (0,6)
- Kein Rezidiv	13 (7,6)
Todesfälle nach D'Amico, n (%)	
- Low risk	3 (1,8)
- Intermediate risk	3 (1,8)
- High risk	8 (4,7)
Todesursachen, n (%)	
- Tumorbedingt	1 (0,6)
- Andere Ursachen	7 (4,1)
- Unbekannt	6 (3,5)
<u>Erläuterungen:</u> n = Anzahl, % = Angabe in Prozent	

Abb. 29: Todesfälle

6.5 Zweitmalignome

Wie in Abb. 30 dargestellt entwickelten insg. 4 Patienten (2,4%) nach abgeschlossener Radiotherapie ein Zweitmalignom. Beim ersten Patienten handelte es sich um ein Lungenkarzinom (7 Monate nach RT), beim zweiten um ein Ösophagus- und Lungenkarzinom (2 Jahre nach RT), beim dritten um ein B-NHL (3 Jahre nach RT) und beim letzten um ein spinozelluläres Karzinom des Gesichts (6 Jahre nach RT).

Zweitmalignome	Werte
Zweitmalignom, n (%)	
- Ja	4 (2,4)
- Nein	166 (97,6)
Malignomart und Latenzzeit, n (%)	
- Lungenkarzinom (7 Monate nach RT)	1 (0,6)
- Ösophagus- und Lungenkarzinom (2 Jahre nach RT)	1 (0,6)
- Abdominelles B-NHL (3 Jahre nach RT)	1 (0,6)
- Spinozelluläres Karzinom (6 Jahre nach RT)	1 (0,6)
<u>Erläuterungen:</u> n = Anzahl, % = Angabe in Prozent B-NHL = B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	

Abb. 30: Zweitmalignome

6.6 Gesamtüberleben (OS)

Die durchschnittliche Überlebenszeit ab der ersten Bestrahlung betrug 77,3 Monate (95% CI: 73,6 - 81,1; SE: 1,9). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten (ÜLR) lagen bei 95,3%, 92,4% bzw. 87,7%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 31 dargestellt.

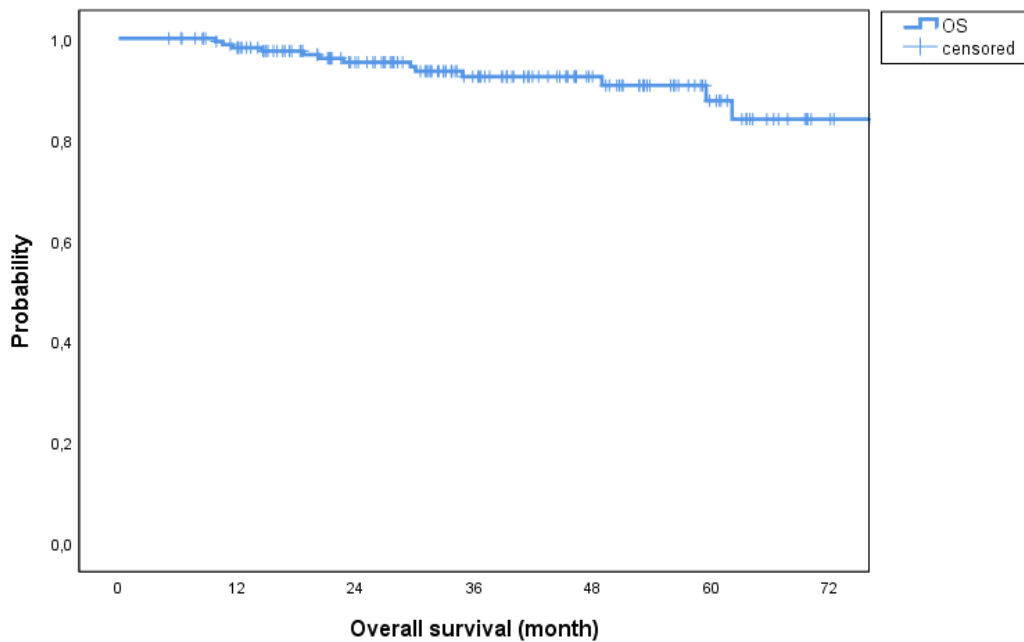


Abb. 31: Gesamtüberleben

6.6.1 Gesamtüberleben – nach Altersgruppe

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der Altersgruppe <73 Jahren 76,6 Monate (95% CI: 71,8 - 81,5; SE: 2,5) und in der Altersgruppe \geq 73 Jahren 76,9 Monate (95% CI: 71,8 - 82; SE: 2,6). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der Altersgruppe <73 Jahren bei 100%, 94,1% bzw. 87,4%, in der Altersgruppe \geq 73 Jahren bei 91% bzw. 87,7%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 32 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,587 (df 1); p: 0,444).

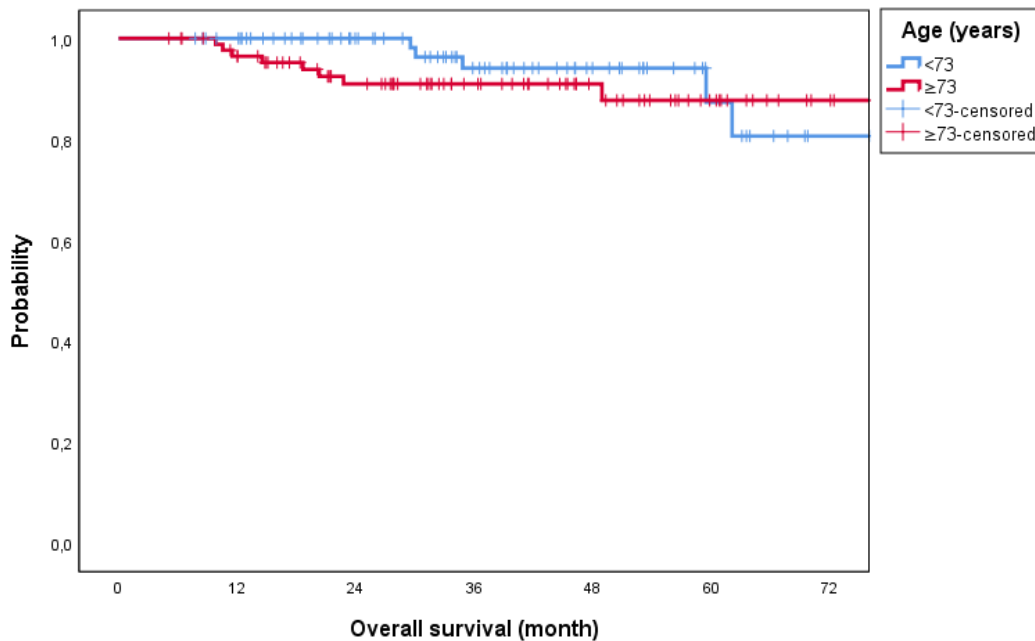


Abb. 32: Gesamtüberleben nach Alter

6.6.2 Gesamtüberleben – nach D’Amico

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der low-risk-Gruppe 73,9 Monate (95% CI: 58,1 - 89,6; SE: 8), in der intermediate-risk-Gruppe 74,4 Monate (95% CI: 71,1 - 77,8; SE: 1,7) und in der high-risk-Gruppe 73,9 Monate (95% CI: 68,3 - 79,6; SE: 2,9). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der low-risk-Gruppe bei 92,3% bzw. 76,9%, in der intermediate-risk-Gruppe bei 98,4%, 96,1% bzw. 89,7% und in der high-risk-Gruppe bei 93,1% bzw. 88,8%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 33 dargestellt. Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 2,768 (df 2); p: 0,251).

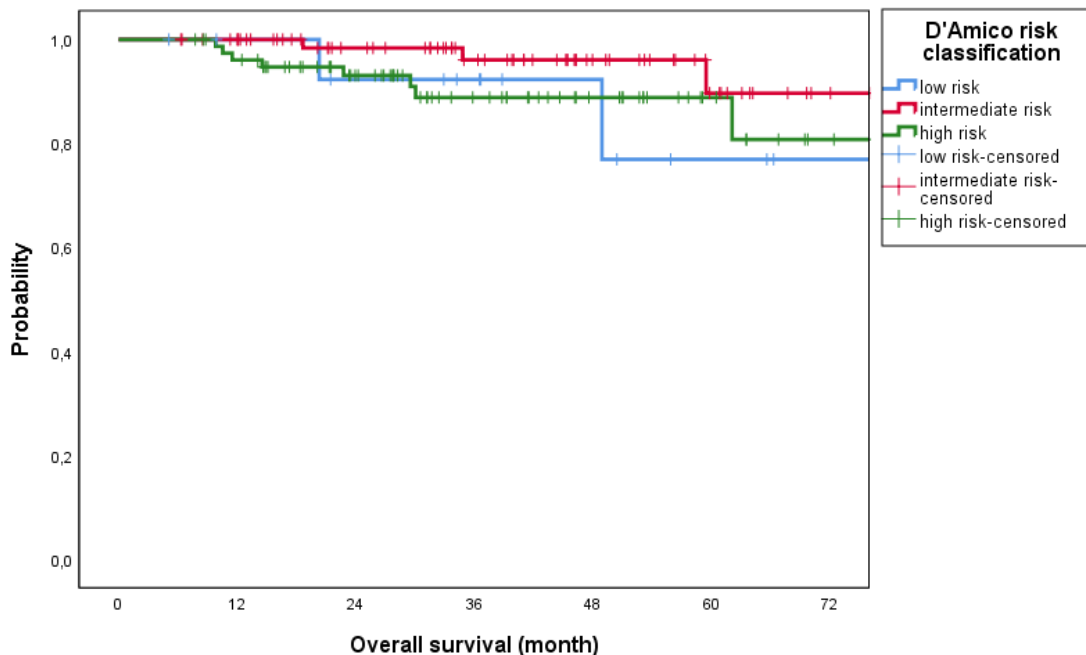


Abb. 33: Gesamtüberleben nach Risikogruppe (D'Amico)

6.6.3 Gesamtüberleben – nach Gleason-Score

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der GS-<8-Gruppe 79 Monate (95% CI: 75,3 - 82,7; SE: 1,9) und in der GS-≥8-Gruppe 65,6 Monate (95% CI: 57 - 74,3; SE: 4,4). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der GS-<8-Gruppe bei 97,4%, 93,9% bzw. 88,3% und in der GS-≥8-Gruppe bei 87,1% bzw. 65,3%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 34 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 3,627 (df 1); p: 0,057). Ebenso zeigte sich für die Einteilung in die drei Gruppen 1) GS 6, 7 und 8-10, 2) GS 6 und 7-10 sowie 3) GS 6-7a und 7b-10 kein signifikanter Unterschied im Überlebensverlauf (Einteilung 1) Log Rank Chi Square: 5,236 (df 2); p: 0,073, Einteilung 2) Log Rank Chi Square: 0,571 (df 1); p: 0,450, Einteilung 3) Log Rank Chi Square: 0,568 (df 1); p: 0,451).

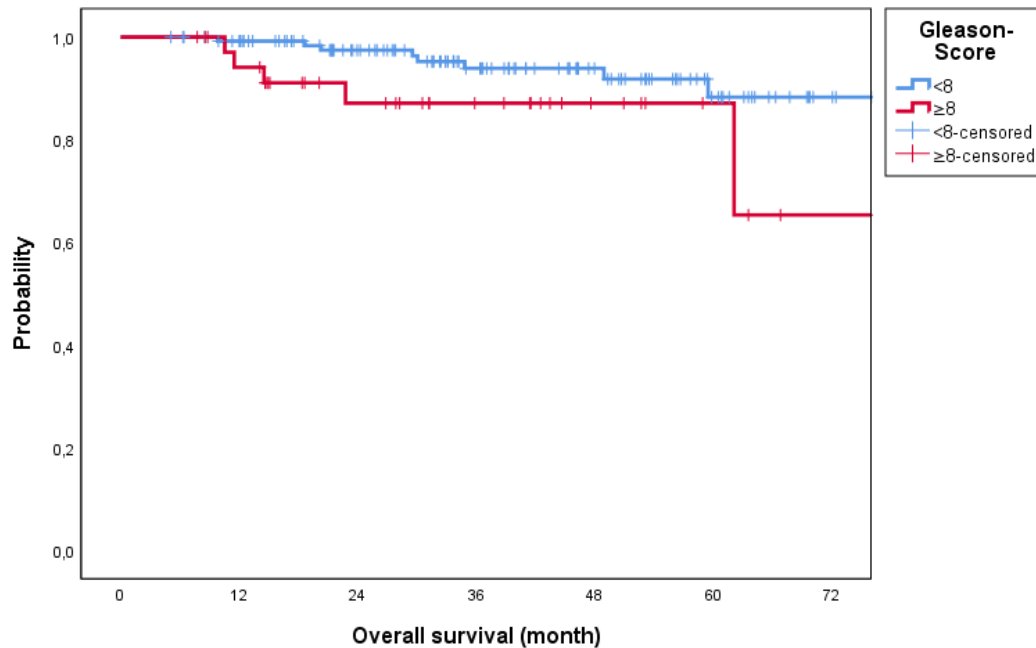


Abb. 34: Gesamtüberleben nach Gleason-Score

6.6.4 Gesamtüberleben – nach initialem PSA

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der iPSA<10-Gruppe 73,4 Monate (95% CI: 66,6 - 80,3; SE: 3,5) und in der iPSA≥10-Gruppe 78,3 Monate (95% CI: 75 - 81,6; SE: 1,7). Die 24-, 36 und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der iPSA<10-Gruppe bei 95,6%, 90,1% bzw. 79% und in der iPSA≥10-Gruppe bei 95,1%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 35 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 2,324 (df 1); p: 0,127).

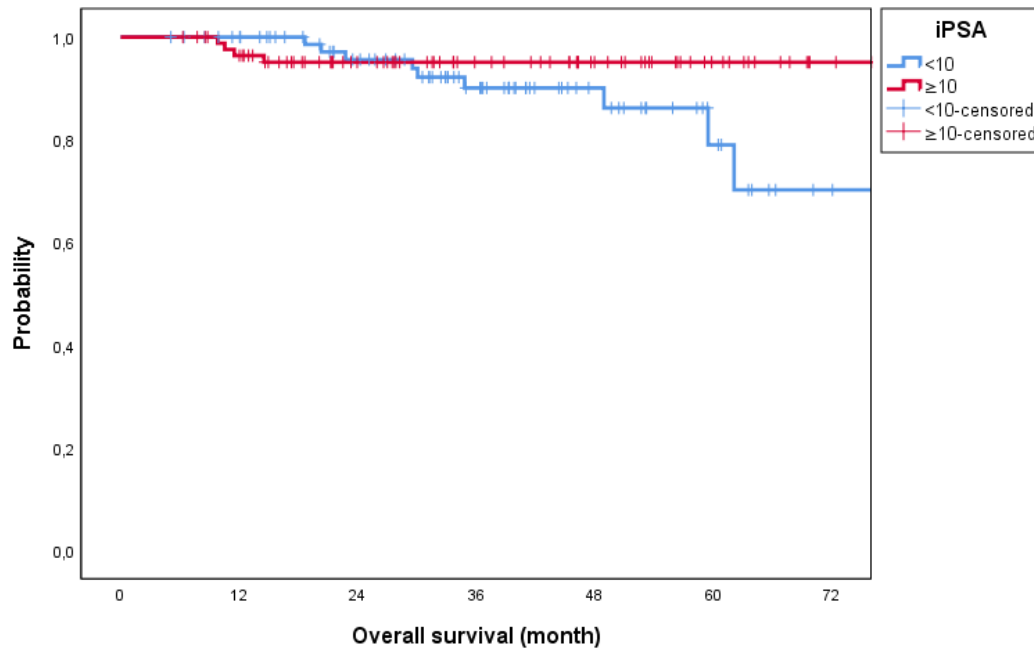


Abb. 35: Gesamtüberleben nach iPSA

6.6.5 Gesamtüberleben – nach T-Stadium

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der $\leq T2b$ -Gruppe 79,8 Monate (95% CI: 76,1 - 83,5; SE: 1,9) und in der $\geq T2c$ -Gruppe 68,7 Monate (95% CI: 59,4 - 78; SE: 4,8). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der $\leq T2b$ -Gruppe bei 97,1%, 95,6% bzw. 89,5% und in der $\geq T2c$ -Gruppe bei 90,4%, 83,1% bzw. 66,5%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 36 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 6,027 (df 1); **p: 0,014**).

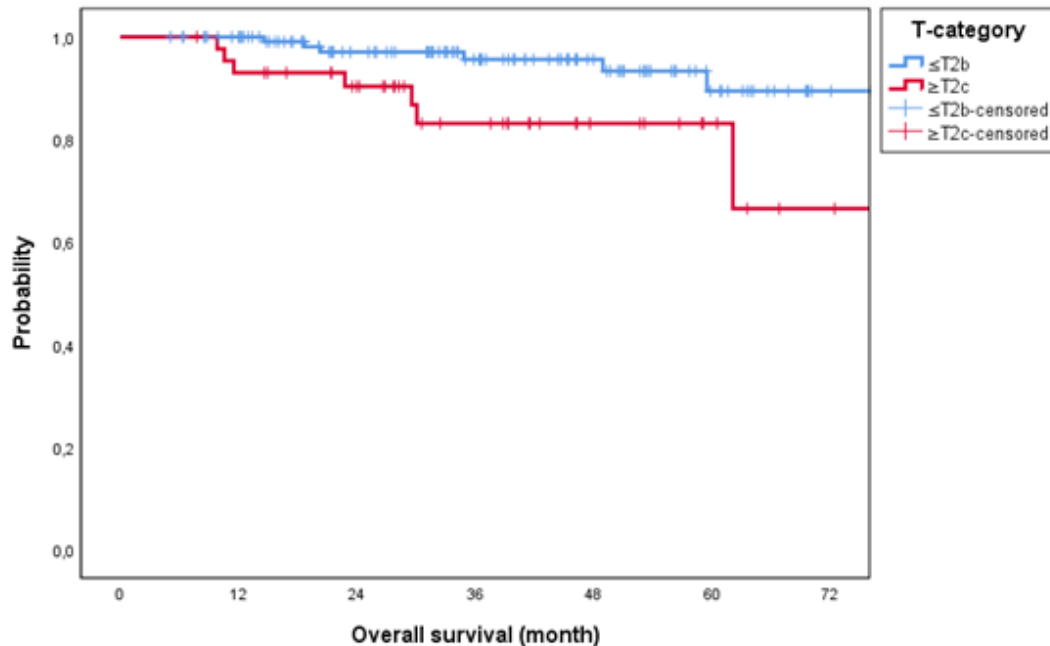


Abb. 36: Gesamtüberleben nach T-Stadium

6.6.6 Gesamtüberleben – nach Nodalstatus

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der N0-Gruppe 77,8 Monate (95% CI: 74 - 81,6; SE: 1,9) und in der N1-Gruppe 66,6 Monate (95% CI: 53,7 - 79,4; SE: 6,6). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der N0-Gruppe bei 96,4%, 93,3% bzw. 88,3% und in der N1-Gruppe bei 83,1%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 37 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 1,612 (df 1); p: 0,204).

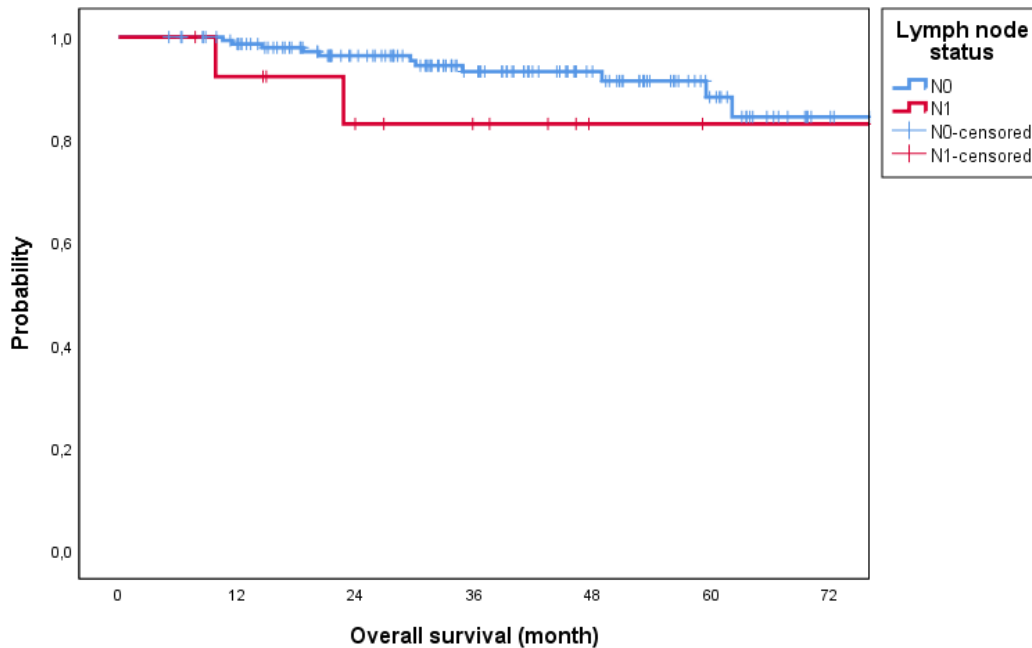


Abb. 37: Gesamtüberleben nach Nodalstatus

6.6.7 Gesamtüberleben – nach klinischen Stadien

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der lokal-begrenzten Gruppe 78,6 Monate (95% CI: 74,9 - 82,3; SE: 1,9) und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe 63,7 Monate (95% CI: 52,4 - 75,1; SE: 5,8). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der lokal-begrenzten Gruppe bei 97,6%, 94,3% bzw. 89,3% und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe bei 79,3%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 38 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 6,832 (df 1); **p: 0,009**).

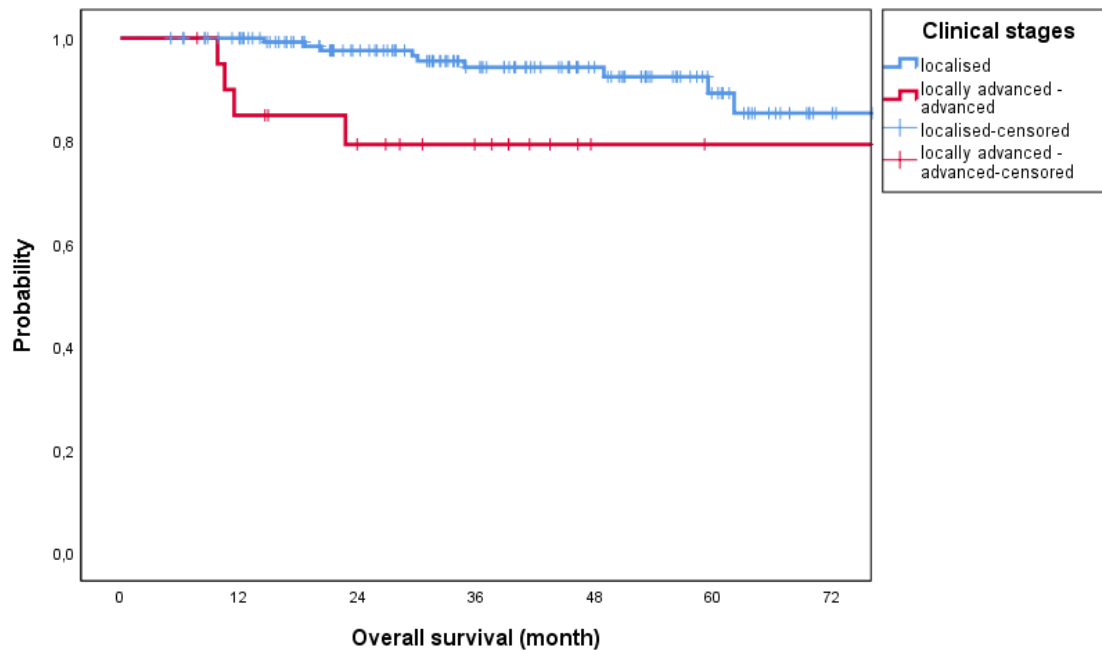


Abb. 38: Gesamtüberleben nach klinischen Stadien

6.6.8 Gesamtüberleben – nach UICC-Stadien

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der UICC-<2-Gruppe 79 Monate (95% CI: 74,7 - 83,3; SE: 2,2) und in der UICC-≥2-Gruppe 72,7 Monate (95% CI: 65,8 - 79,5; SE: 3,5). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der UICC-<2-Gruppe bei 96,6%, 94,9% bzw. 87,6% und in der UICC-≥2-Gruppe bei 92,9%, 87,7% bzw. 76,7%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 39 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 1,937 (df 1); p: 0,164).

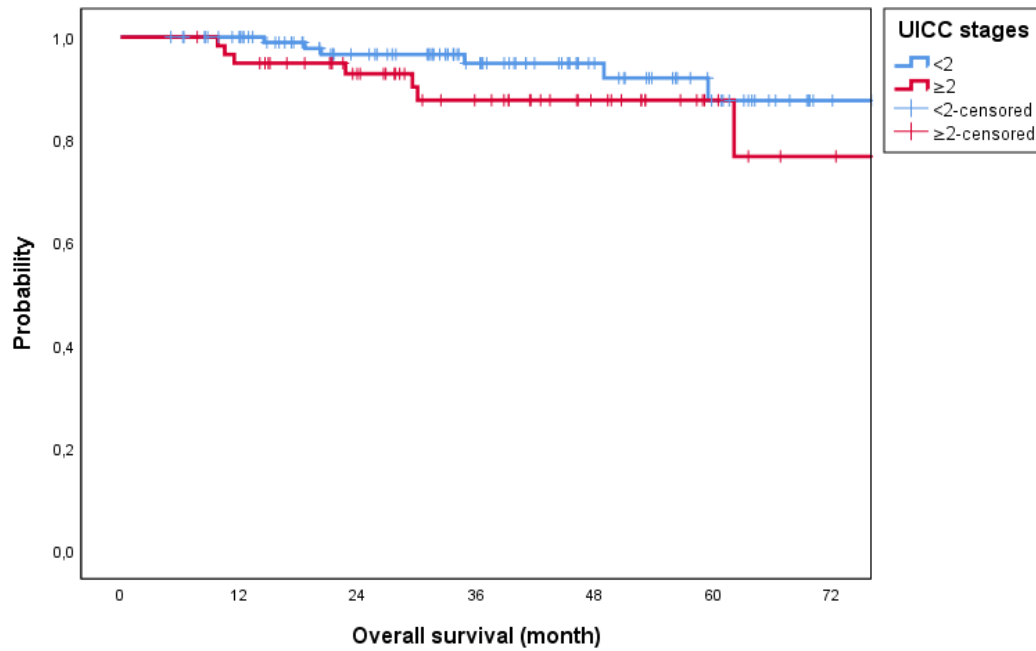


Abb. 39: Gesamtüberleben nach UICC-Stadien

6.7 Biochemische Tumorkontrolle (BC)

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug 70,9 Monate (95% CI: 66,1 - 75,7; SE: 2,5). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen bei 93,1%, 90,5% bzw. 84,6%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 40 dargestellt.

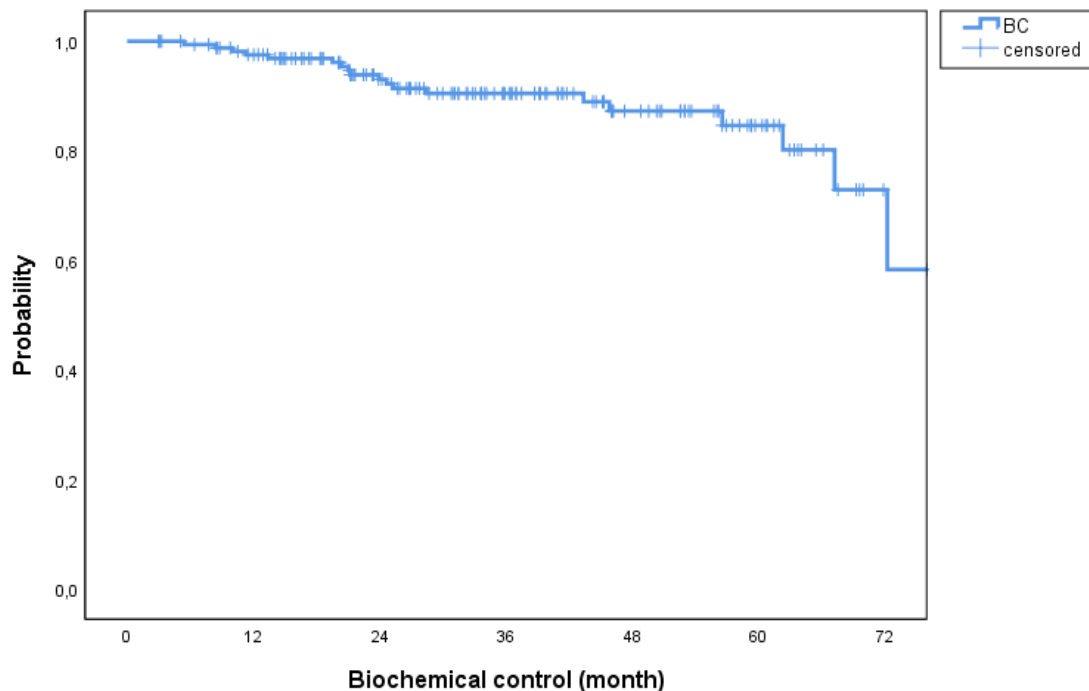


Abb. 40: Biochemische Tumorkontrolle

6.7.1 Biochemische Tumorkontrolle – nach Altersgruppe

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der Altersgruppe < 73 Jahre 79,5 Monate (95% CI: 75,6 - 83,3; SE: 2) und in der Altersgruppe \geq 73 Jahre 59,6 Monate (95% CI: 54,1 - 65,1; SE: 2,8). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der Altersgruppe < 73 Jahre bei 98,7% und in der Altersgruppe \geq 73 Jahre bei 87,6%, 82,4% bzw. 71,6%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 41 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 14,909 (df 1); **p: <0,001**).

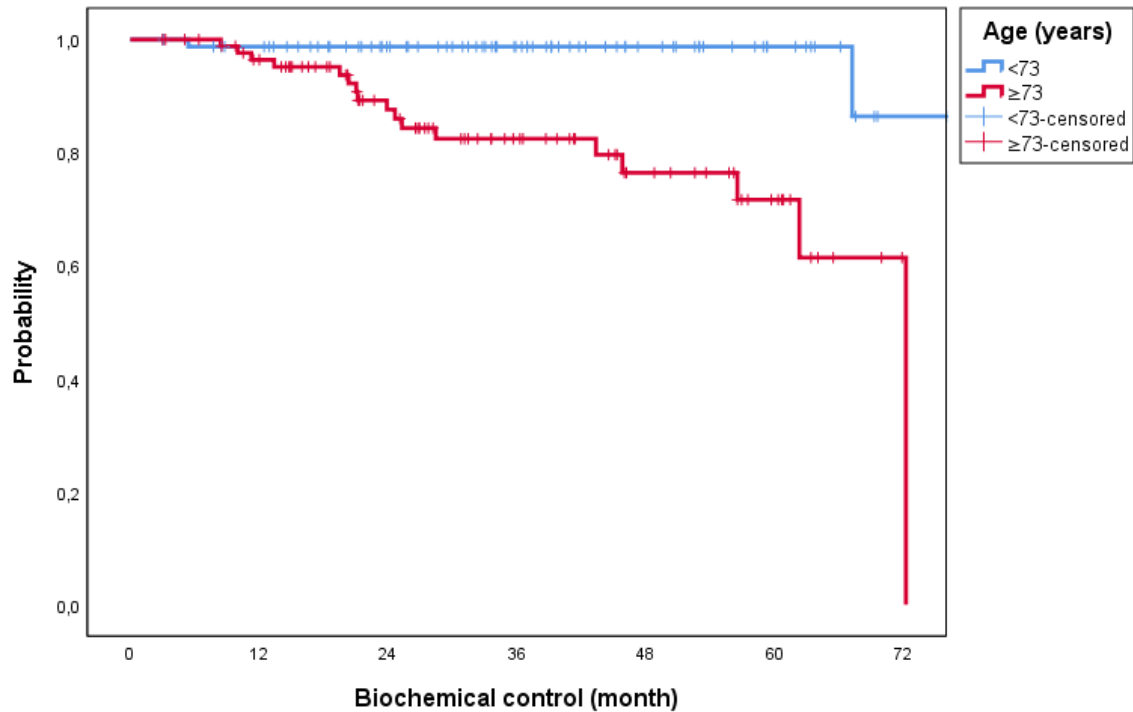


Abb. 41: Biochemische Tumorkontrolle nach Alter

6.7.2 Biochemische Tumorkontrolle – nach D’Amico

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der low-risk-Gruppe 54,8 Monate (95% CI: 43,4 - 66,3,6; SE: 5,9), in der intermediate-risk-Gruppe 75,2 Monate (95% CI: 72,4 - 78,1; SE: 1,5) und in der high-risk-Gruppe 63,5 Monate (95% CI: 56,2 - 70,8; SE: 3,7). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der low-risk-Gruppe bei 85,7% bzw. 77,9%, in der intermediate-risk-Gruppe bei 98,6% bzw. 94,9% und in der high-risk-Gruppe bei 89%, 84,7% bzw. 75,3%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 42 dargestellt. **Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square: 11,160 (df 2); p: 0,004).**

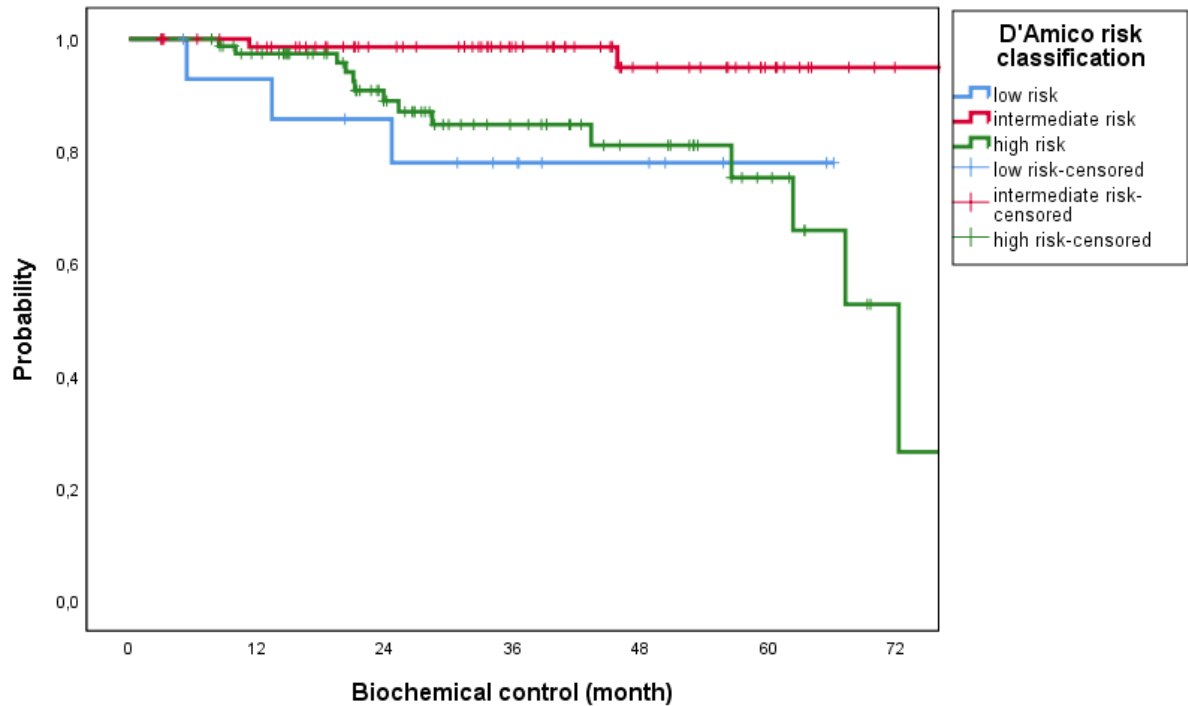


Abb. 42: Biochemische Tumorkontrolle nach Risikogruppe (D'Amico)

6.7.3 Biochemische Tumorkontrolle – nach Gleason-Score

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der GS-<8-Gruppe 74 Monate (95% CI: 69,2 - 78,7; SE: 2,4) und in der GS-≥8-Gruppe 50,6 Monate (95% CI: 42,9 - 58,4; SE: 3,9). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der GS-<8-Gruppe bei 94,9%, 93,9% bzw. 88,8% und in der GS-≥8-Gruppe bei 85,3%, 75,2% bzw. 65,8%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 43 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 11,818 (df 1); **p: 0,001**). Ebenso zeigte sich für die Einteilung in die drei Gruppen GS 6, 7 und 8-10 ein **signifikanter Unterschied** im Kontrollverlauf (Log Rank Chi Square: 12,758 (df 2); **p: 0,002**). Die entsprechenden Kontrollraten sind in Abb. 44 dargestellt. Für die Einteilungen in 1) GS 6 und 7-10 sowie 2) GS 6-7a und 7b-10 hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Einteilung 1) Log Rank Chi Square: 0,052 (df 1); p: 0,819, Einteilung 2) Log Rank Chi Square: 3,120 (df 1); p: 0,077).

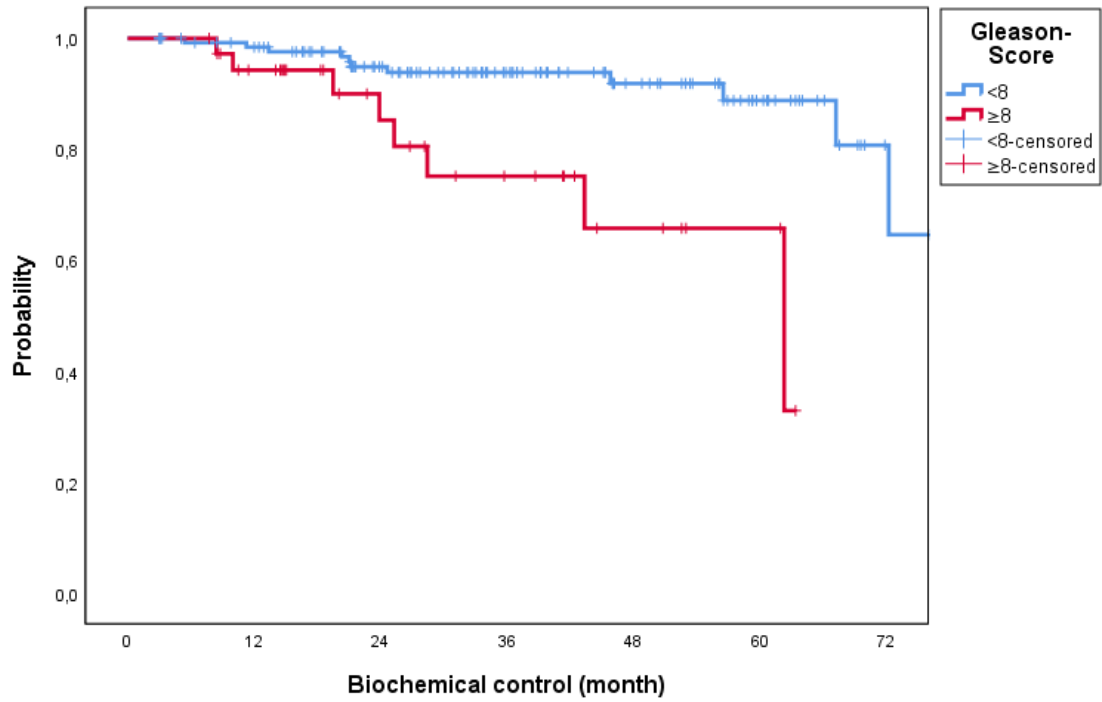


Abb. 43: Biochemische Tumorkontrolle nach Gleason-Score <8 und ≥8

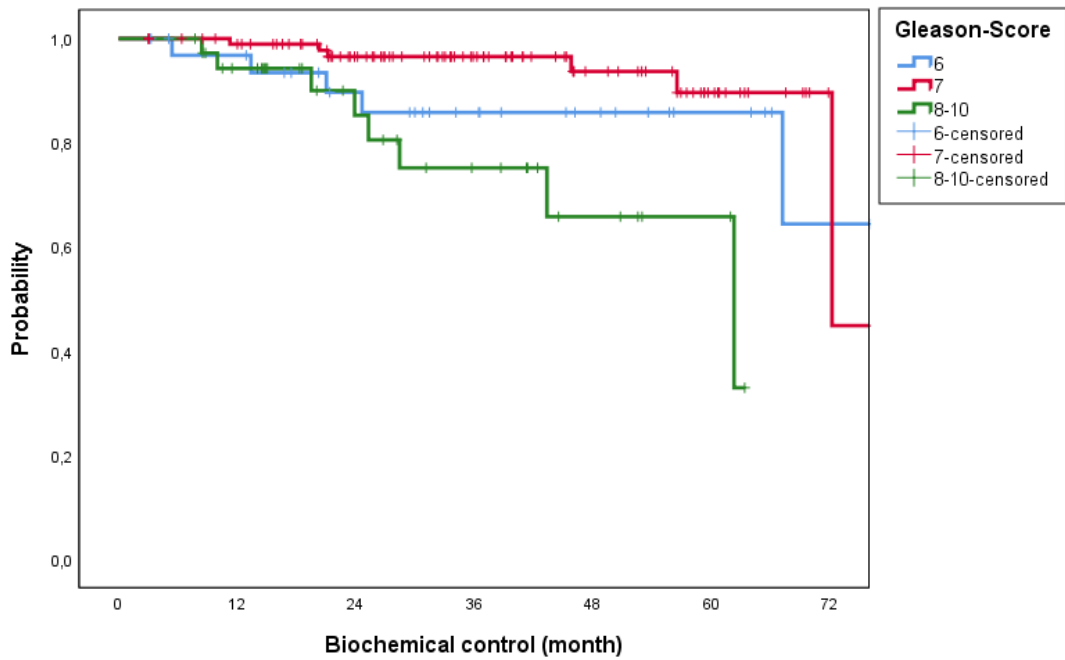


Abb. 44: Biochemische Tumorkontrolle nach Gleason-Score 6,7 und 8-10

6.7.4 Biochemische Tumorkontrolle – nach initialem PSA

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der iPSA<10-Gruppe 75,9 Monate (95% CI: 71,4 - 80,4; SE: 2,3) und in der iPSA≥10-Gruppe 66,7 Monate (95% CI: 61,5 - 71,8; SE: 2,6). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der iPSA<10-Gruppe bei 94,7% bzw. 89,8% und in der iPSA≥10-Gruppe bei 91,4% bzw. 81,5%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 45 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,691 (df 1); p: 0,406).

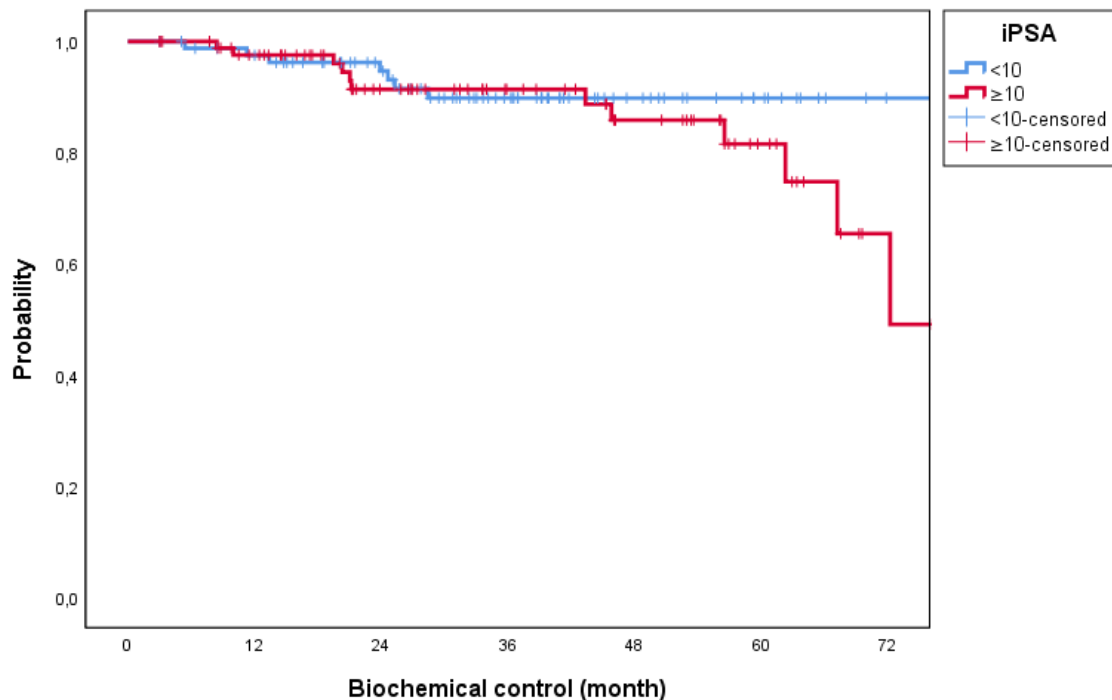


Abb. 45: Biochemische Tumorkontrolle nach iPSA

6.7.5 Biochemische Tumorkontrolle – nach T-Stadium

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der ≤T2b-Gruppe 69 Monate (95% CI: 64,9 - 73,1; SE: 2,1) und in der ≥T2c-Gruppe 69,1 Monate (95% CI: 60,1 - 78,1; SE: 4,6). Die rezidivfreien 24-, 36-

und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der $\leq T2b$ -Gruppe bei 94,5%, 92,2% bzw. 84,4% und in der $\geq T2c$ -Gruppe bei 89,1% bzw. 85,6%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 46 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,536 (df 1); p: 0,464).

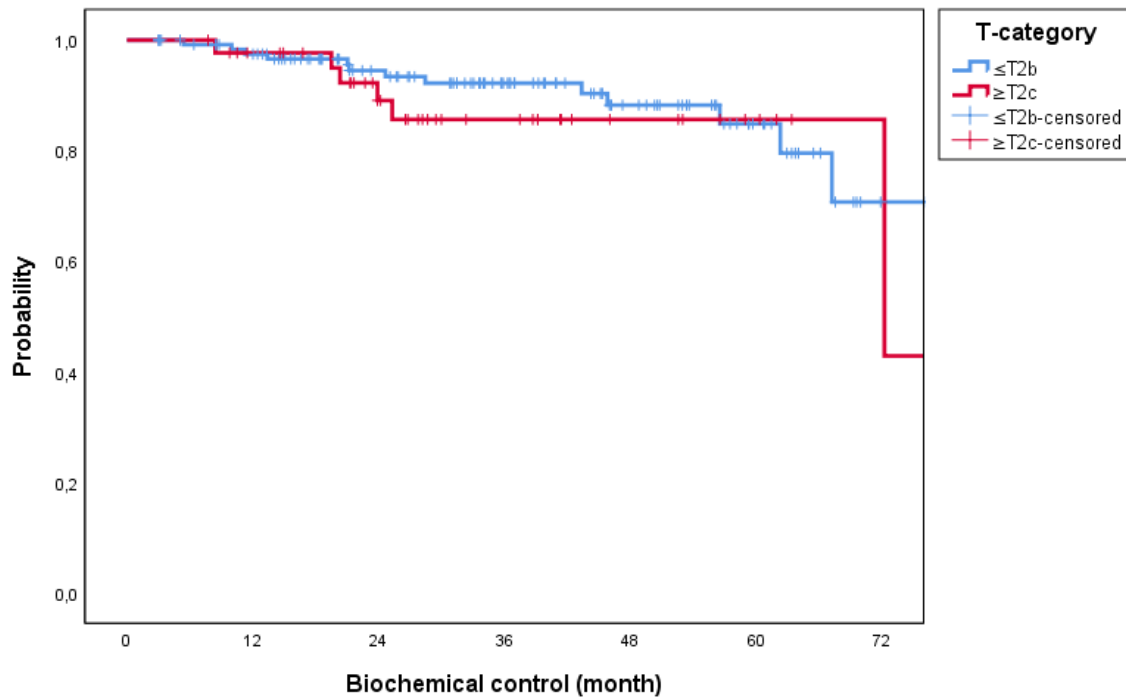


Abb. 46: Biochemische Tumorkontrolle nach T-Stadium

6.7.6 Biochemische Tumorkontrolle – nach Nodalstatus

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der N0-Gruppe 72,6 Monate (95% CI: 67,9 - 77,4; SE: 2,4) und in der N1-Gruppe 48,8 Monate (95% CI: 34,9 - 62,7; SE: 7,1). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der N0-Gruppe bei 94,1%, 91,3% bzw. 86,7% und in der N1-Gruppe bei 80% bzw. 53,3%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 47 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 8,282 (df 1); p: **0,004**).

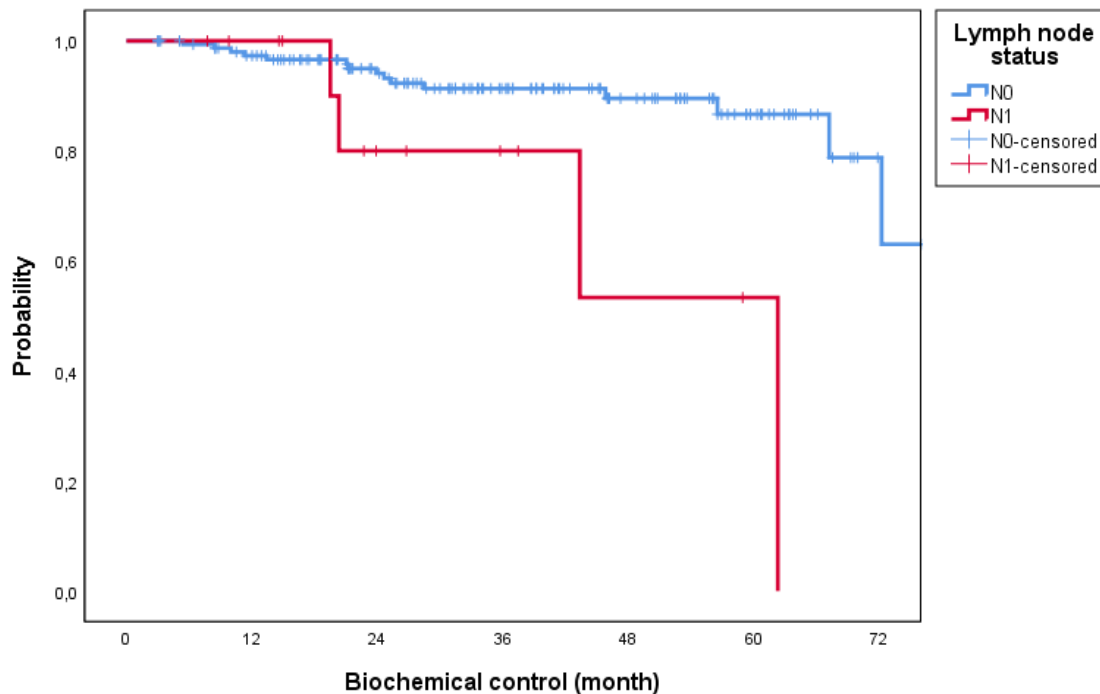


Abb. 47: Biochemische Tumorkontrolle nach Nodalstatus

6.7.7 Biochemische Tumorkontrolle – nach klinischen Stadien

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der lokal-begrenzten Gruppe 72,9 Monate (95% CI: 68,1 - 77,7,3; SE: 2,4) und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe 48,8 Monate (95% CI: 36,7 - 60,9; SE: 6,2). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der lokal-begrenzten Gruppe bei 93,8%, 91,9% bzw. 87,2% und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe bei 86,7%, 78,8% bzw. 52,5%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 48 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 7,901 (df 1); **p: 0,005**).

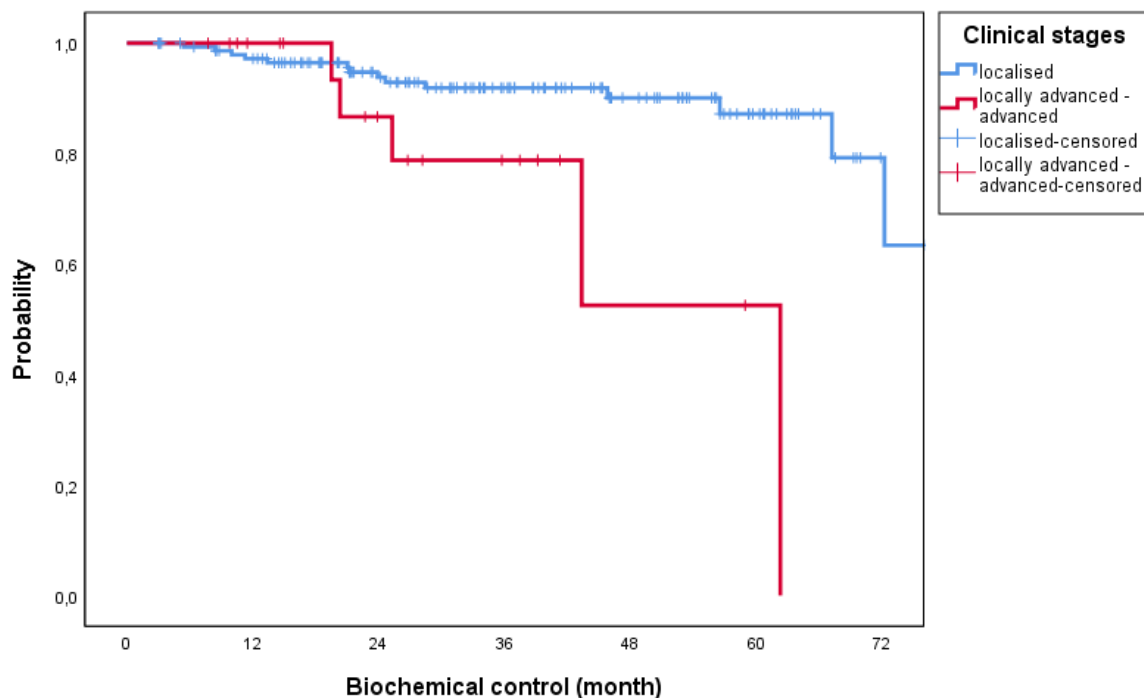


Abb. 48: Biochemische Kontrolle nach klinischen Stadien

6.7.8 Biochemische Tumorkontrolle – nach UICC-Stadien

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug in der UICC-<2-Gruppe 70,8 Monate (95% CI: 66,8 - 74,9; SE: 2,1) und in der UICC-≥2-Gruppe 65,6 Monate (95% CI: 57,5 - 73,8; SE: 4,2). Die rezidivfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der UICC-<2-Gruppe bei 93,6% bzw. 91% und in der UICC-≥2-Gruppe bei 91,9%, 89,5% bzw. 73,2%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 49. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 2,377 (df 1); p: 0,123).

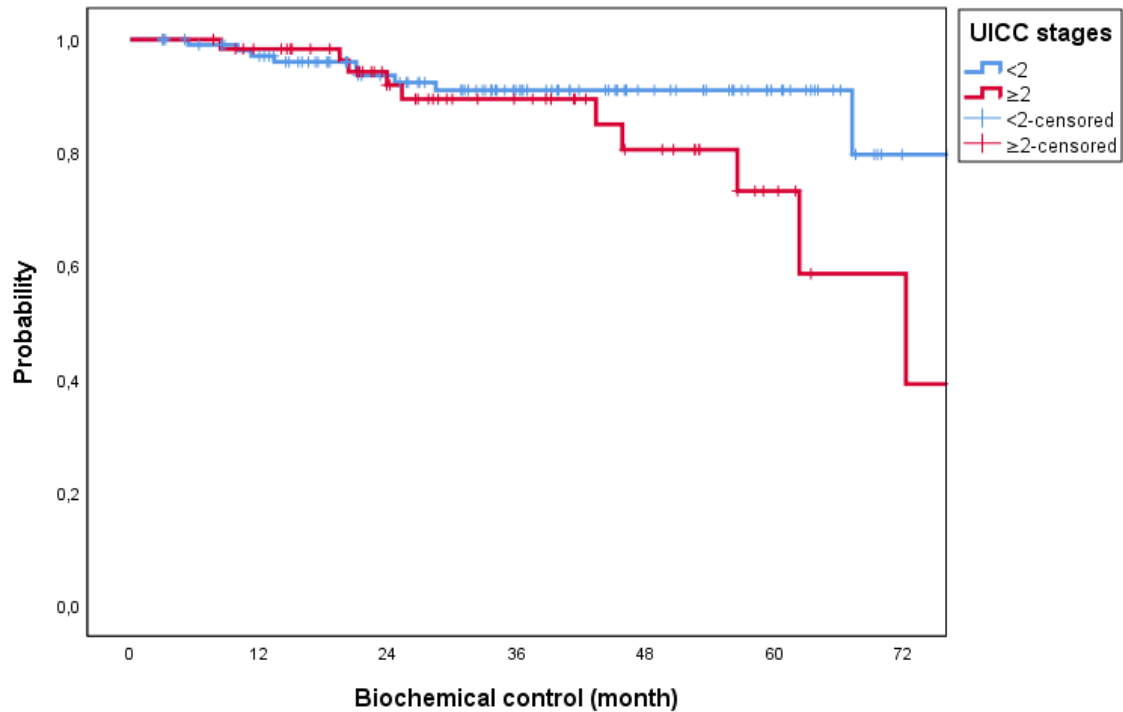


Abb. 49: Biochemische Kontrolle nach UICC-Stadien

6.8 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug 65,3 Monate (95% CI: 60,3 - 70,3; SE: 2,6). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen bei 88,5%, 84,3% bzw. 73,2%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 50 dargestellt.

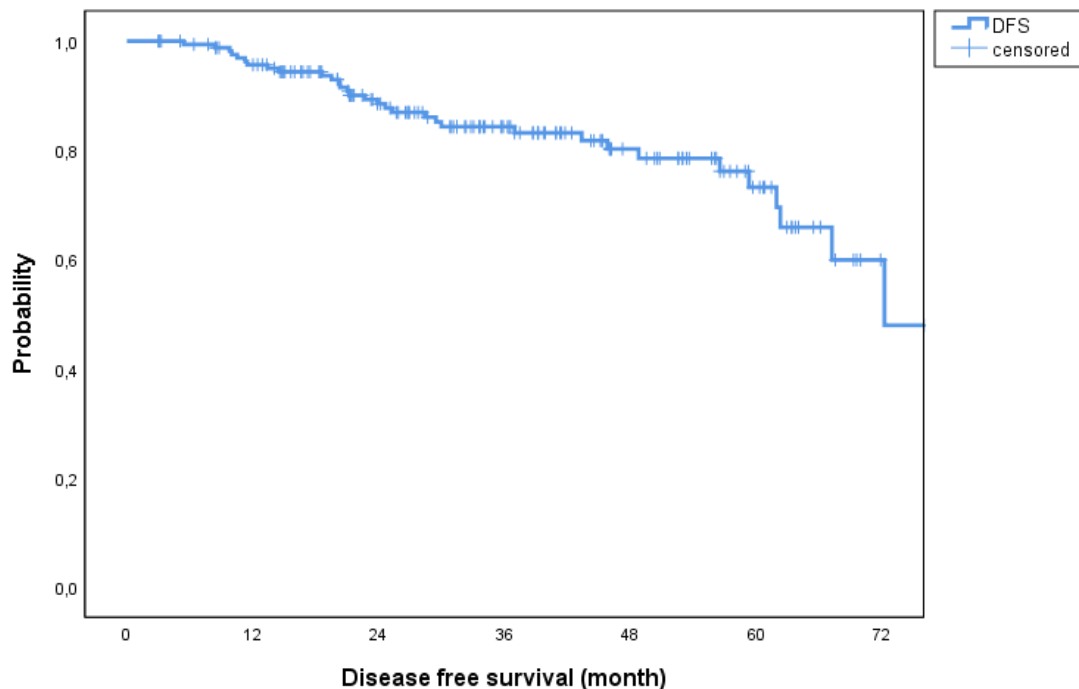


Abb. 50: Krankheitsfreies Überleben

6.8.1 Krankheitsfreies Überleben – nach Altersgruppe

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der Gruppe < 73 Jahre 74 Monate (95% CI: 68,5 - 79,5; SE: 2,8) und in der Gruppe ≥ 73 Jahre 54,8 Monate (95% CI: 49 - 60,6; SE: 3). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der Gruppe < 73 Jahre bei 96,9%, 95,1% bzw. 86,1% und in der Gruppe ≥ 73 Jahre 79,3%, 74,6% bzw. 61,9%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 51 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 13,049 (df 1); **p: <0,001**).

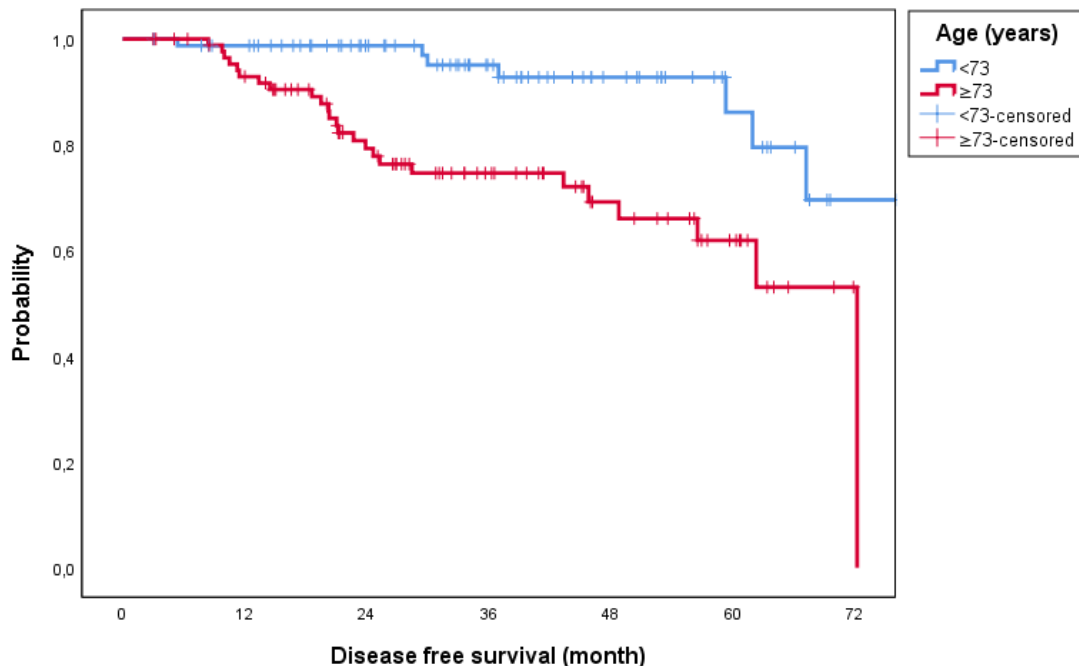


Abb. 51: Krankheitsfreies Überleben nach Alter

6.8.2 Krankheitsfreies Überleben – nach D’Amico

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der low-risk-Gruppe 49,3 Monate (95% CI: 37,3 - 61,4; SE: 6,2), in der intermediate-risk-Gruppe 72,2 Monate (95% CI: 67,9 - 76,4; SE: 2,2) und in der high-risk-Gruppe 57,3 Monate (95% CI: 50 - 64,5; SE: 3,7). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der low-risk-Gruppe bei 78,6%, 71,4% bzw. 57,1%, in der intermediate-risk-Gruppe bei 97% bzw. 84,5% und in der high-risk-Gruppe bei 82,5%, 74,2% bzw. 65,9%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 52 dargestellt.

Die Verläufe der drei Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square: 13,872 (df 2); **p: 0,001**).

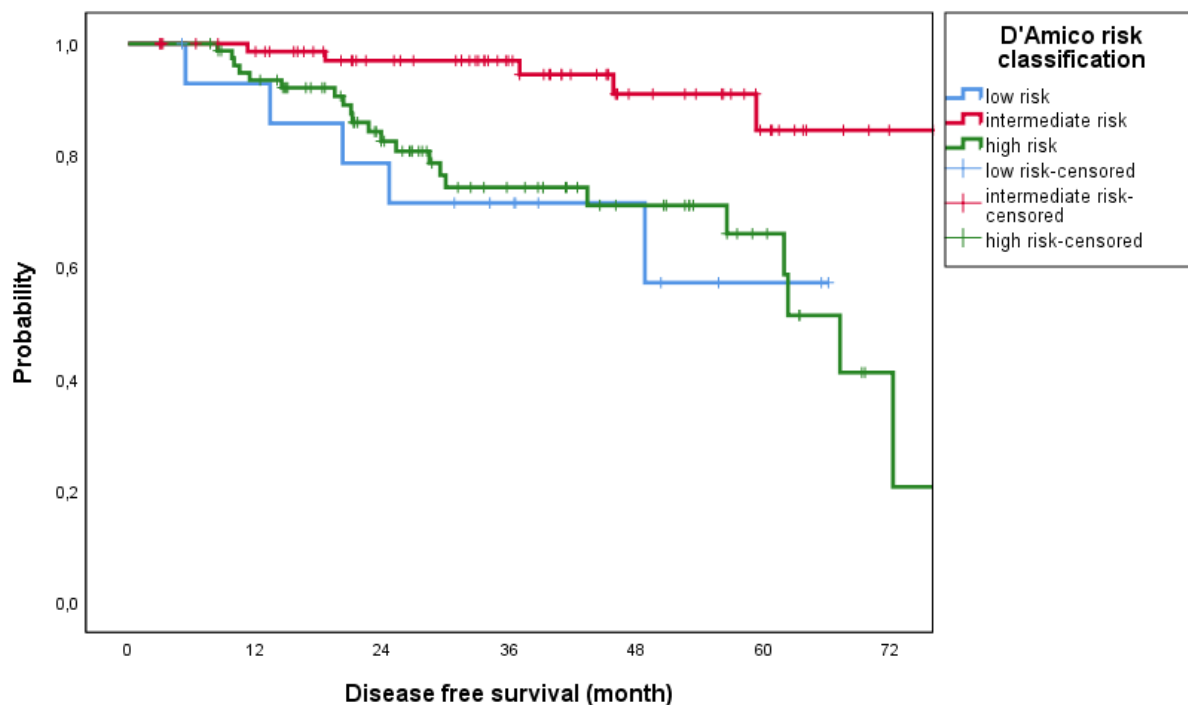


Abb. 52: Krankheitsfreies Überleben nach D'Amico

6.8.3 Krankheitsfreies Überleben – nach Gleason-Score

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der GS-<8-Gruppe 69,5 Monate (95% CI: 64,4 - 74,7; SE: 2,6) und in der GS-≥8-Gruppe 45,5 Monate (95% CI: 37,5 - 53,5; SE: 4,1). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der GS-<8-Gruppe bei 92,4%, 89,2% bzw. 77,5% und in der GS-≥8-Gruppe bei 73,3%, 64,6% bzw. 56,5%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 53 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 15,973 (df 1); **p: <0,001**). Ebenso zeigte sich für die Einteilung in die drei Gruppen GS 6, 7 und 8-10 ein **signifikanter Unterschied** im Überlebensverlauf (Log Rank Chi Square: 18,443 (df 2); **p: <0,001**). Die entsprechenden Überlebensraten sind in Abb. 54 dargestellt. Für die Einteilungen 1) GS 6 und 7-10 sowie 2) GS 6-7a und 7b-10 hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Einteilung 1) Log Rank Chi Square: 0,431 (df 1); p: 0,512, Einteilung 2) Log Rank Chi Square: 3,791 (df 1); p: 0,052).

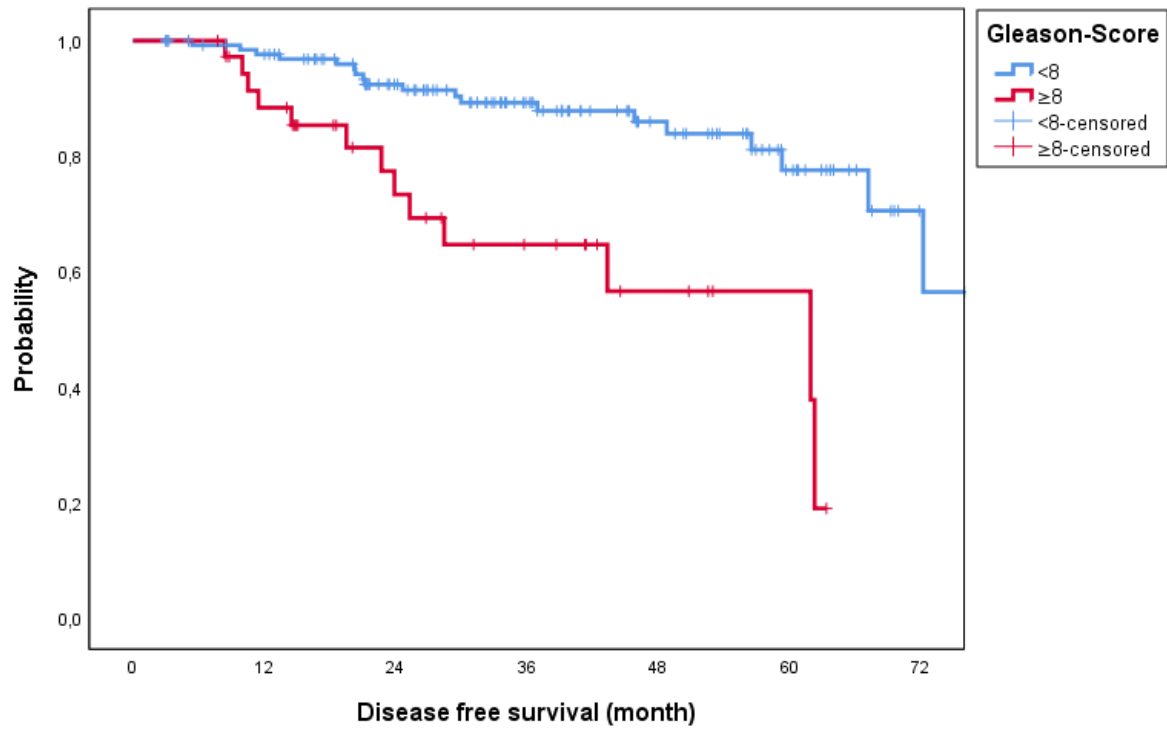


Abb. 53: Krankheitsfreies Überleben nach Gleason-Score <8 und ≥8

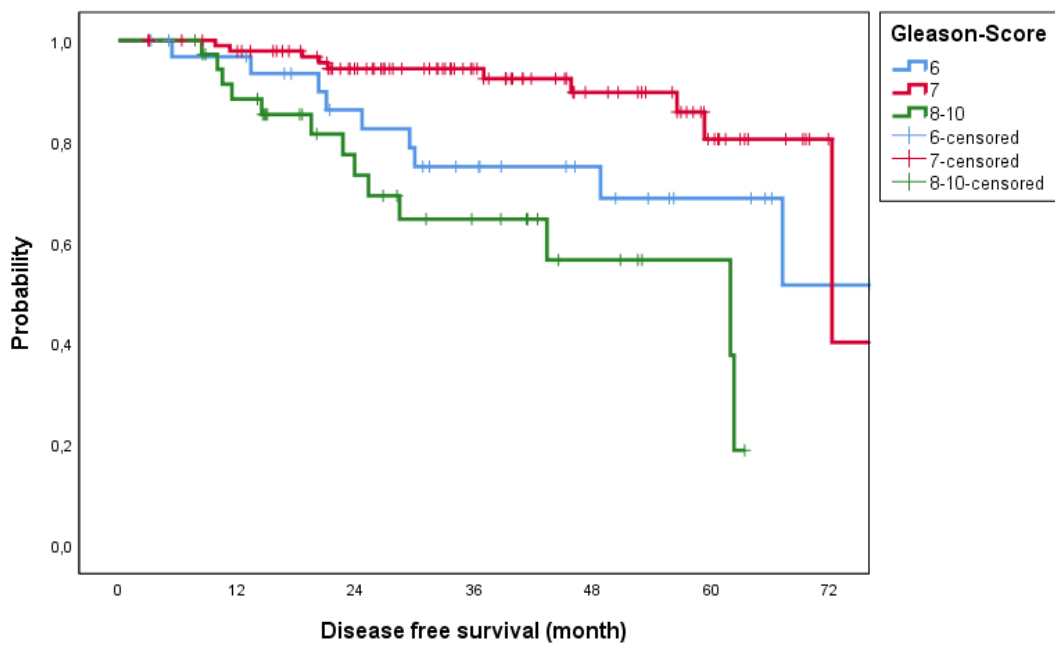


Abb. 54: Krankheitsfreies Überleben nach Gleason-Score 6,7 und 8-10

6.8.4 Krankheitsfreies Überleben – nach initialem PSA

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der iPSA<10-Gruppe 66 Monate (95% CI: 59 - 73; SE: 3,6) und in der iPSA≥10-Gruppe 63,8 Monate (95% CI: 58,3 - 69,4; SE: 2,8). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der iPSA<10-Gruppe bei 90,5%, 82,5% bzw. 69,3% und in der iPSA≥10-Gruppe bei 86,7% bzw. 77,4%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 55 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,093 (df 1); p: 0,761).

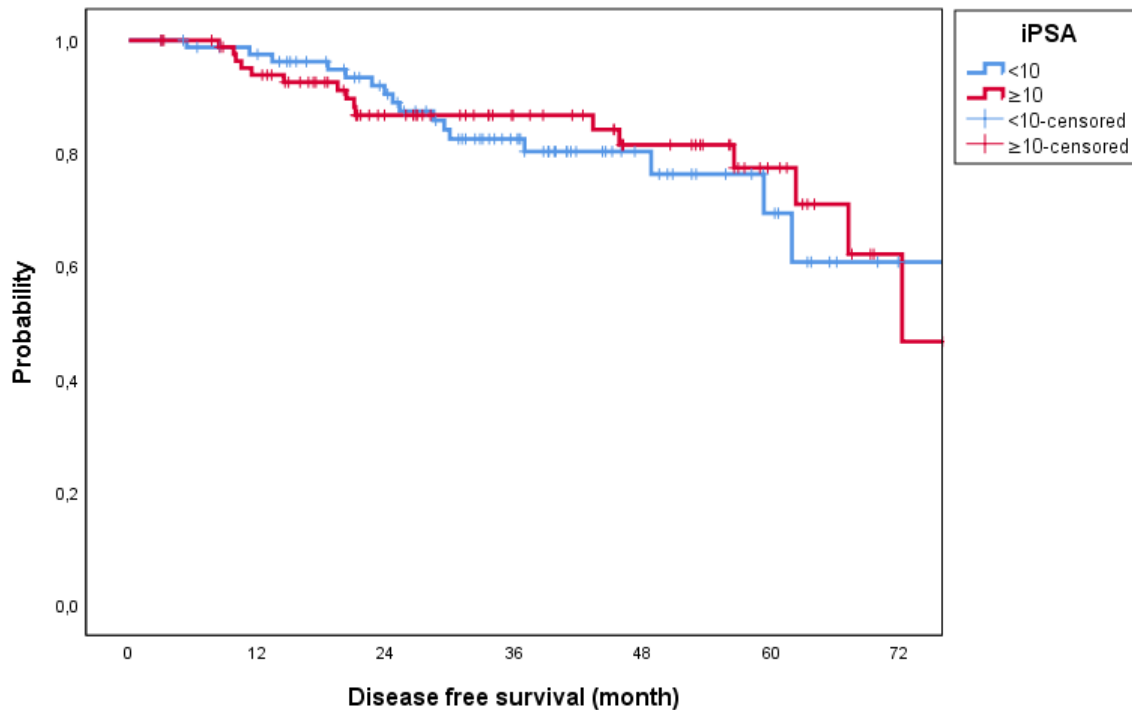


Abb. 55: Krankheitsfreies Überleben nach iPSA

6.8.5 Krankheitsfreies Überleben – nach T-Stadium

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der ≤T2b-Gruppe 65,7 Monate (95% CI: 61,2 - 70,3; SE: 2,3) und in der ≥T2c-Gruppe 57,2 Monate (95% CI: 47,2 - 67,2; SE: 5,1). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-

Überlebensraten lagen in der $\leq T2b$ -Gruppe bei 91,7%, 89,5% bzw. 75% und in der $\geq T2c$ -Gruppe bei 80% bzw. 69,3%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 56 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 4,840 (df 1); **p: 0,028**).

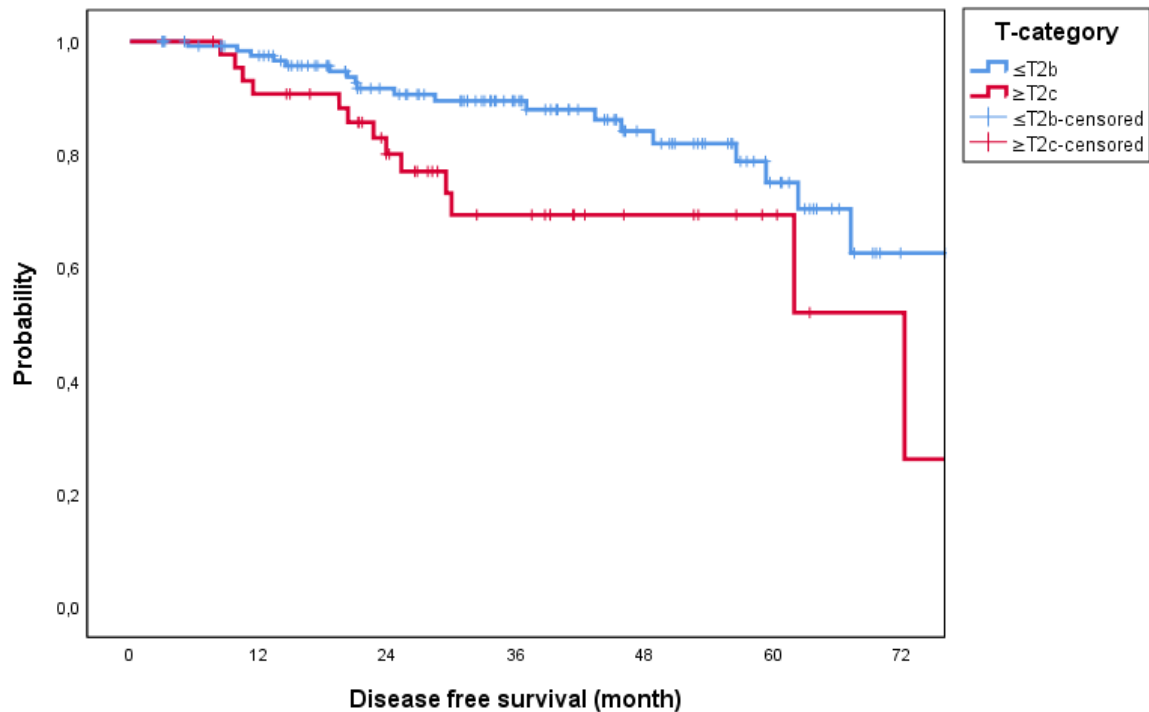


Abb. 56: Krankheitsfreies Überleben nach T-Stadium

6.8.6 Krankheitsfreies Überleben – nach Nodalstatus

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der N0-Gruppe 67,2 Monate (95% CI: 62,1 - 72,3; SE: 2,6) und in der N1-Gruppe 42,7 Monate (95% CI: 29,1 - 56,3; SE: 7). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der N0-Gruppe bei 90,6%, 86% bzw. 75,5% und in der N1-Gruppe bei 64,6% bzw. 43,1%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 57 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 9,368 (df 1); **p: 0,002**).

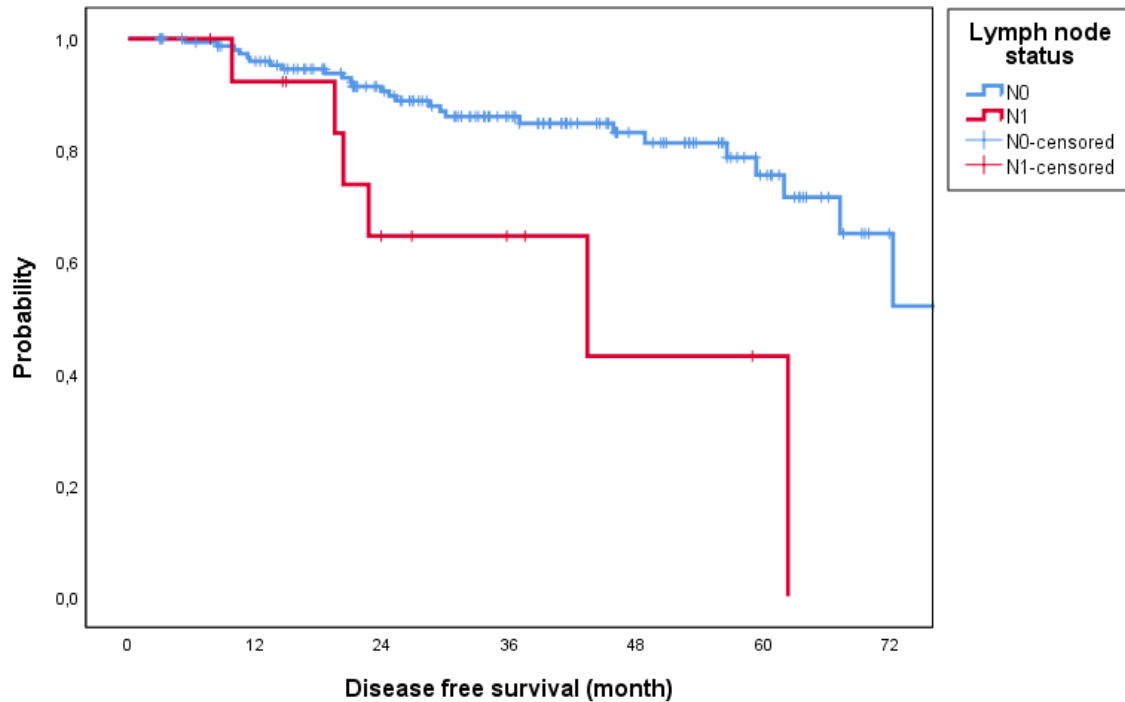


Abb. 57: Krankheitsfreies Überleben nach Nodalstatus

6.8.7 Krankheitsfreies Überleben – nach klinischen Stadien

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der lokal-begrenzten Gruppe 68,2 Monate (95% CI: 63,1 - 73,2; SE: 2,6) und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe 41,3 Monate (95% CI: 30 – 52,7; SE: 5,8). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der lokal-begrenzten Gruppe bei 91,5%, 87,6% bzw. 76,9% und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe bei 68%, 61,8% bzw. 41,2%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 58 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 15,125 (df 1); **p: <0,001**).

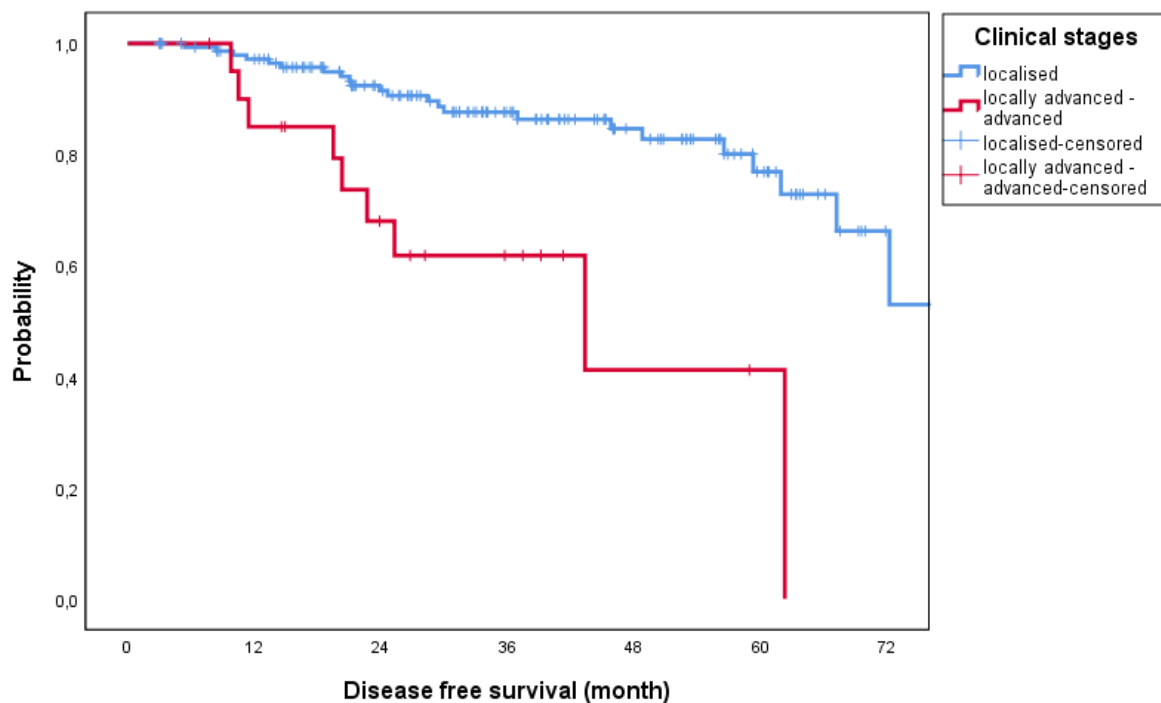


Abb. 58: Krankheitsfreies Überleben nach klinischen Stadien

6.8.8 Krankheitsfreies Überleben – nach UICC-Stadien

Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit betrug in der UICC-<2-Gruppe 66,8 Monate (95% CI: 61,9 - 71,6; SE: 2,5) und in der UICC-≥2-Gruppe 58,2 Monate (95% CI: 50 - 66,3; SE: 4,2). Die krankheitsfreien 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der UICC-<2-Gruppe bei 89,2%, 87,9% bzw. 78,8% und in der UICC-≥2-Gruppe bei 85,1%, 77,5% bzw. 63,4%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 59 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 4,533 (df 1); **p: 0,033**).

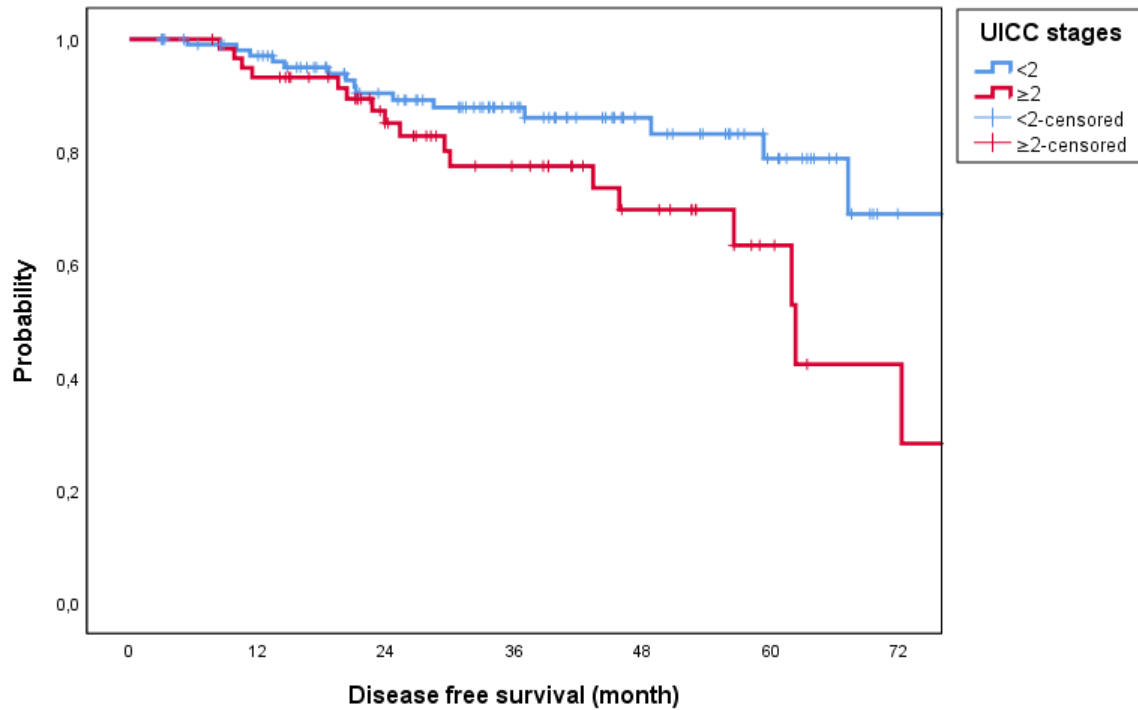


Abb. 59: Krankheitsfreies Überleben nach UICC-Stadien

6.9 Metastasenfreiheit (FFM)

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug 78,4 Monate (95% CI: 74,7 - 82,2; SE: 1,9). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen bei 99,4%, 97,6% bzw. 92,6%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 60 dargestellt.

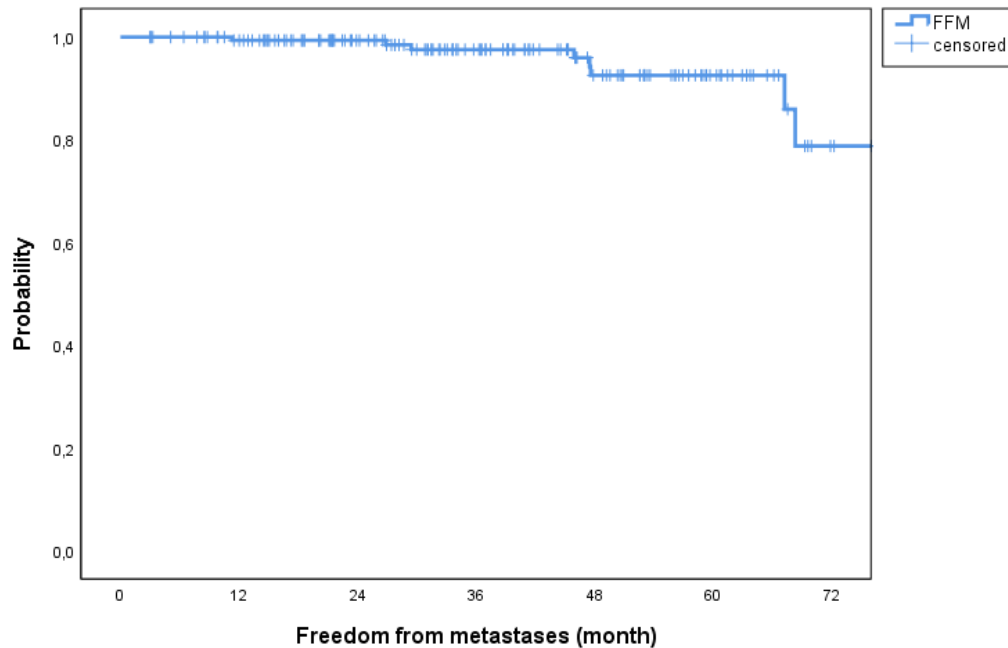


Abb. 60: Metastasenfreiheit (FFM)

6.9.1 Metastasenfreiheit – nach Altersgruppe

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der Gruppe < 73 Jahre 80,4 Monate (95% CI: 77 - 83,9; SE: 1,8) und in der Gruppe \geq 73 Jahre 75,5 Monate (95% CI: 69,5 - 81,5; SE: 3). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der Gruppe < 73 Jahre bei 100% und in der Gruppe \geq 73 Jahre bei 98,8%, 95,2% bzw. 86,2%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 61 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 4,371 (df 1); **p: 0,037**).

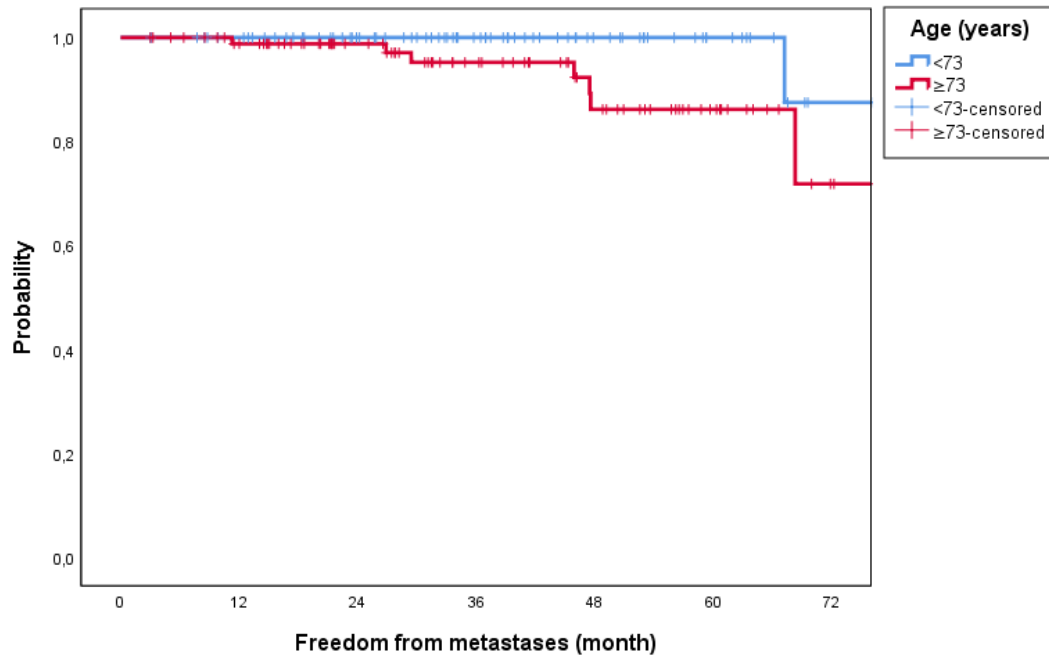


Abb. 61: Metastasenfreiheit nach Altersgruppe

6.9.2 Metastasenfreiheit – nach D’Amico

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der intermediate-risk-Gruppe 76,4 Monate (95% CI: 74,5 - 78,2; SE: 0,9) und in der high-risk-Gruppe 72,6 Monate (95% CI: 66,5 - 78,7; SE: 3,1). In der low-risk-Gruppe traten keine Metastasen auf. Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der intermediate-risk-Gruppe bei 98,6% und in der high-risk-Gruppe bei 100%, 95,7% bzw. 84,8%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 62 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 4,507 (df 1); **p: 0,034**).

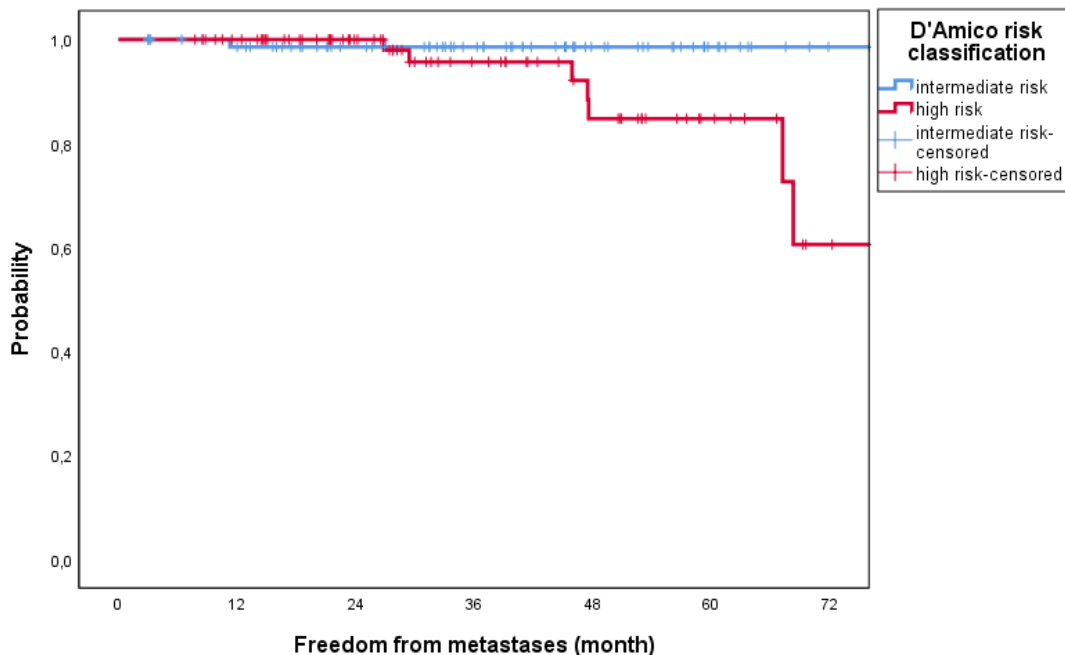


Abb. 62: Metastasenfreiheit nach Risikogruppe (D'Amico)

6.9.3 Metastasenfreiheit – nach Gleason-Score

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der GS-<8-Gruppe 81,4 Monate (95% CI: 78,4 - 84,3; SE: 1,5) und in der GS-≥8-Gruppe 60,4 Monate (95% CI: 52,9 - 68; SE: 3,9). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der GS-<8-Gruppe bei 99,2% bzw. 97,1% und in der GS-≥8-Gruppe bei 100%, 89,9% bzw. 72%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 63 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 14,597 (df 1); **p: <0,001**). Ebenso zeigte sich für die Einteilung in die drei Gruppen GS 6, 7 und 8-10 ein **signifikanter Unterschied** im Kontrollverlauf (Log Rank Chi Square: 14,598 (df 2); **p: 0,001**). Die entsprechenden Kontrollraten sind in Abb. 64 dargestellt. Für die Einteilungen 1) GS 6 und 7-10 sowie 2) GS 6-7a und 7b-10 hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Einteilung 1) Log Rank Chi Square: 0,754 (df 1); p: 0,385, Einteilung 2) Log Rank Chi Square: 3,067 (df 1); p: 0,080).

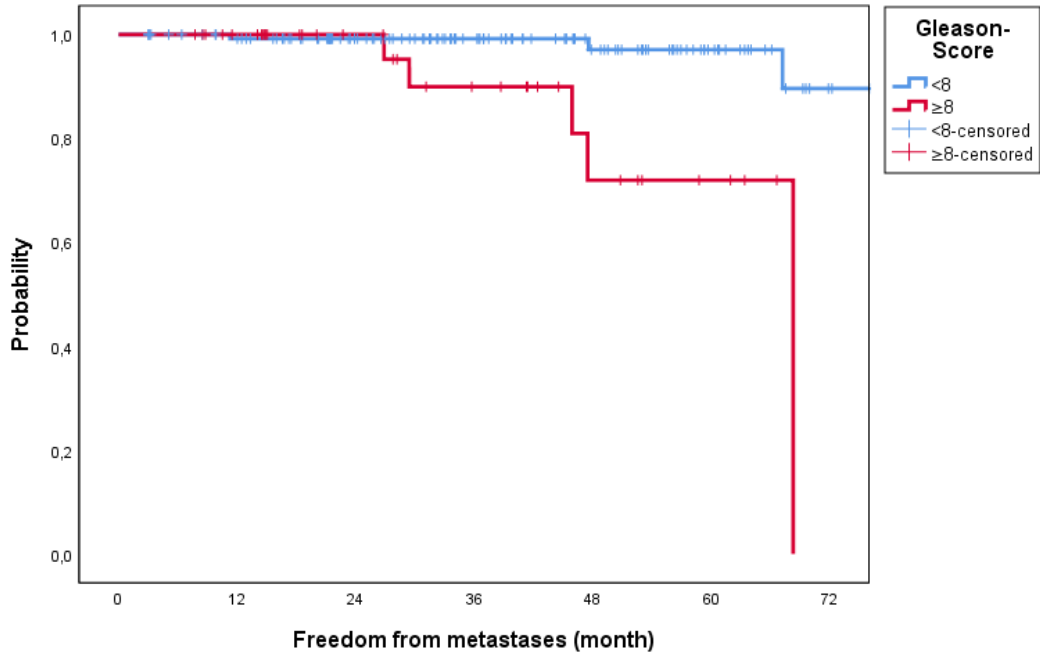


Abb. 63: Metastasenfreiheit nach Gleason-Score <8 und ≥8

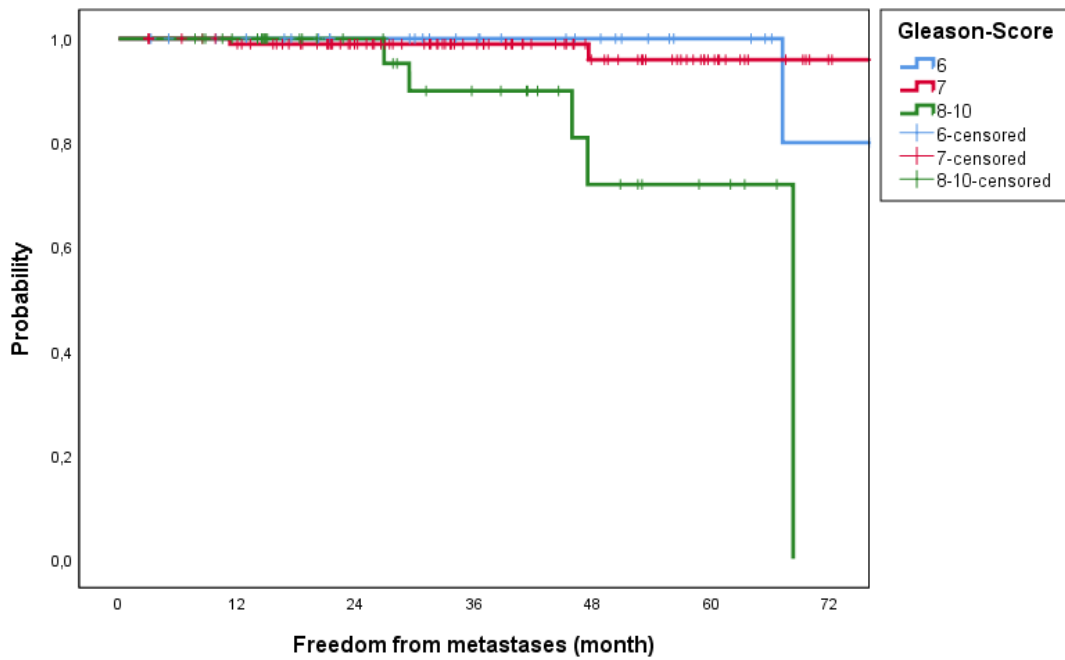


Abb. 64: Metastasenfreiheit nach Gleason-Score 6,7 und 8-10

6.9.4 Metastasenfreiheit – nach initialem PSA

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der iPSA<10-Gruppe 81,1 Monate (95% CI: 77,9 - 84,3; SE: 1,6) und in der iPSA≥10-Gruppe 72,9 Monate (95% CI: 69,4 - 76,3; SE: 1,8). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der iPSA<10-Gruppe bei 98,7% bzw. 95,3% und in der iPSA≥10-Gruppe bei 100% bzw. 91,4%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 65 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,076 (df 1); p: 0,783).

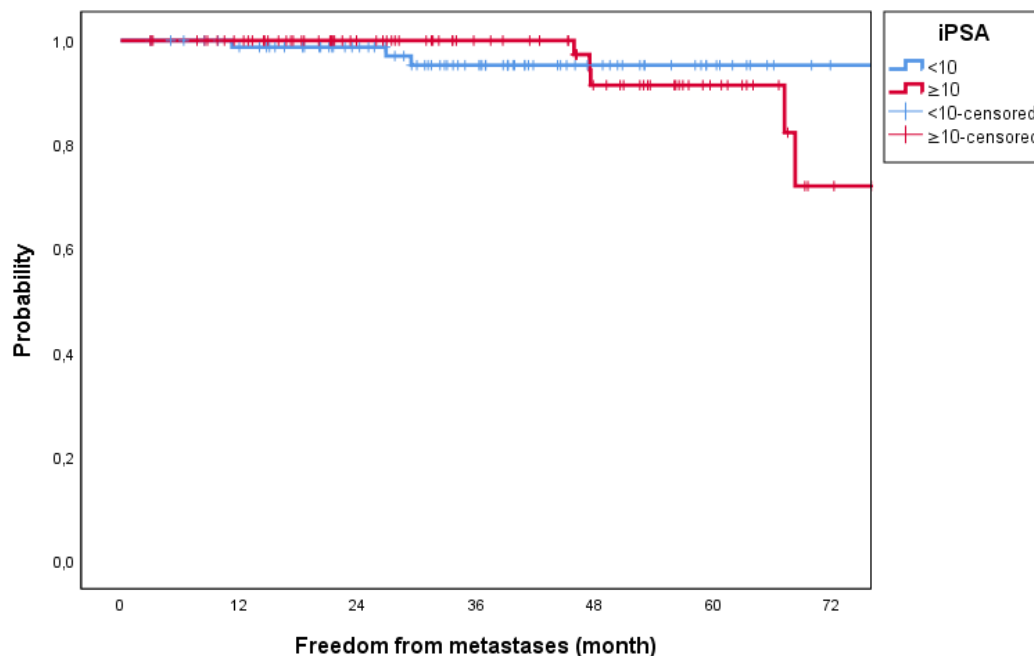


Abb. 65: Metastasenfreiheit nach initialem PSA

6.9.5 Metastasenfreiheit – nach T-Stadium

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der ≤T2b-Gruppe 79,2 Monate (95% CI: 75,2 - 83,3; SE: 2,1) und in der ≥T2c-Gruppe 75,2 Monate (95% CI: 67,8 - 82,6; SE: 3,8). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der ≤T2b-Gruppe bei 99,1%, 97,7% bzw. 95,9% und in der ≥T2c-Gruppe bei

100%, 96,4% bzw. 81,6%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 66 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 1,221 (df 1); p: 0,269).

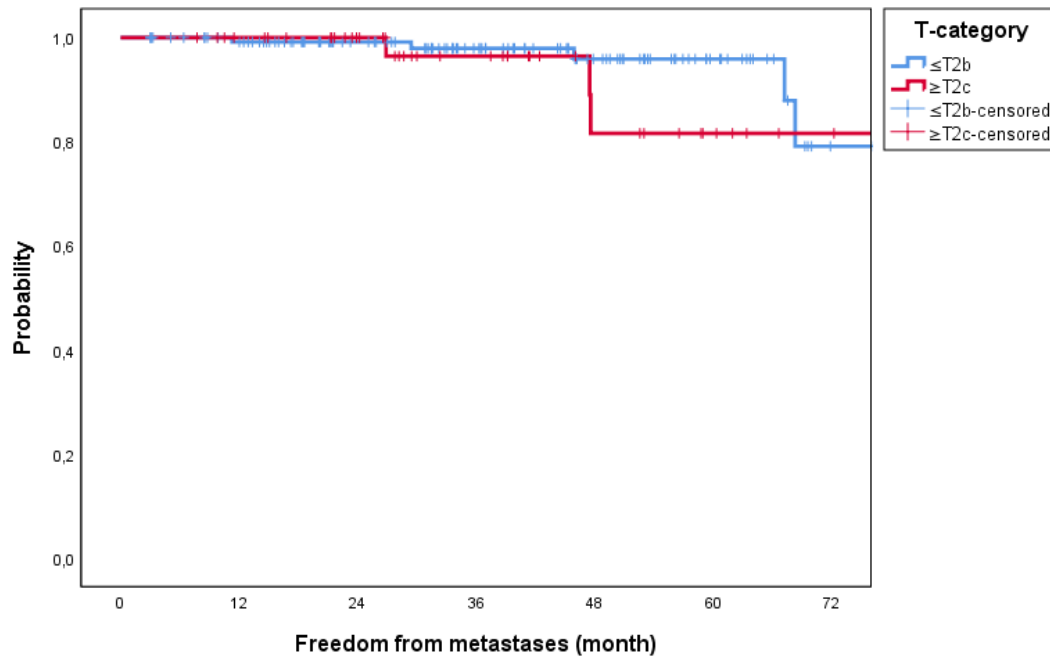


Abb. 66: Metastasenfreiheit nach T-Stadium

6.9.6 Metastasenfreiheit – nach Nodalstatus

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der N0-Gruppe 81,1 Monate (95% CI: 78,2 - 84,1; SE: 1,5) und in der N1-Gruppe 55,5 Monate (95% CI: 45 - 66,1; SE: 5,4). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der N0-Gruppe bei 99,3% bzw. 97,4% und in der N1-Gruppe bei 100% bzw. 40%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 67 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 22,459 (df 1); p: <0,001).

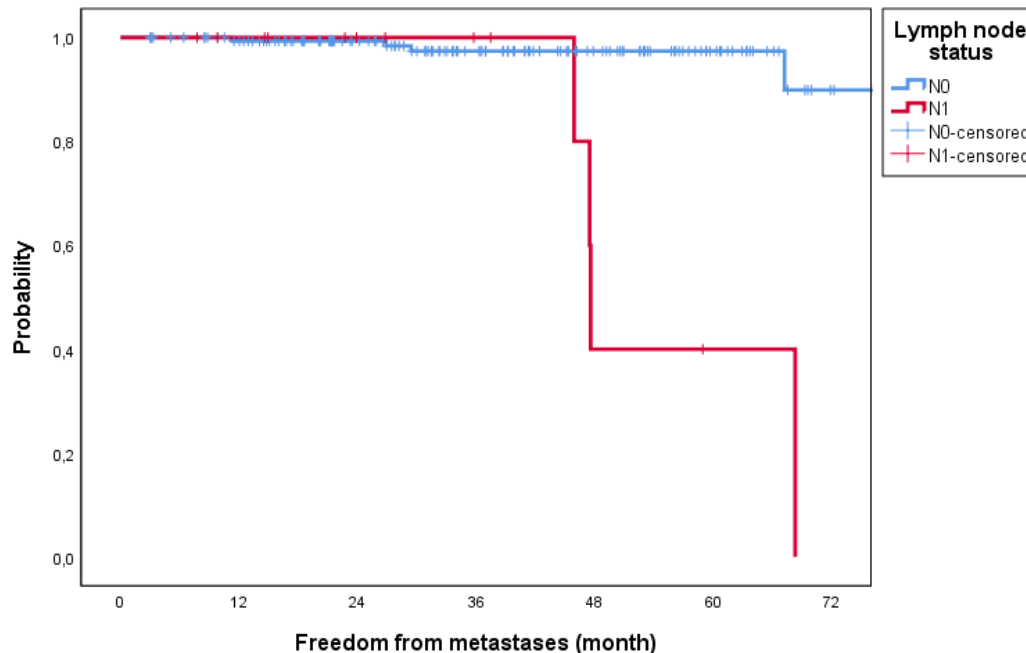


Abb. 67: Metastasenfreiheit nach Nodalstatus

6.9.7 Metastasenfreiheit – nach klinischen Stadien

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der lokal-begrenzten Gruppe 81,6 Monate (95% CI: 78,8 - 84,4; SE: 1,4) und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe 53,2 Monate (95% CI: 42,5 - 63,8; SE: 5,4). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der lokal-begrenzten Gruppe bei 99,3% bzw. 98,2% und in der lokal-fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe bei 100%, 91,7% bzw. 36,7%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 68 dargestellt. **Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant** (Log Rank Chi Square: 30,314 (df 1); **p: <0,001**).

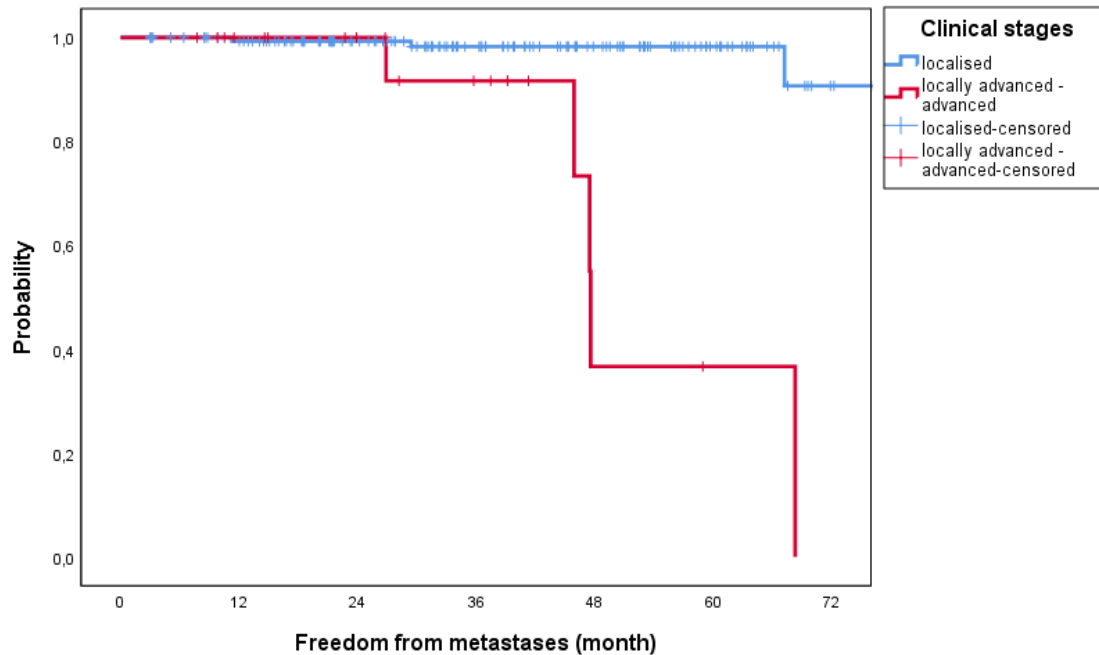


Abb. 68: Metastasenfreiheit nach klinischen Stadien

6.9.8 Metastasenfreiheit – nach UICC-Stadien

Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug in der UICC-<2-Gruppe 80,7 Monate (95% CI: 76,8 - 84,6; SE: 2) und in der UICC-≥2-Gruppe 74,1 Monate (95% CI: 67,6 - 80,5; SE: 3,3). Die metastasenfreien 24-, 36- und 60-Monate-Kontrollraten lagen in der UICC-<2-Gruppe bei 99% bzw. 97,6% und in der UICC-≥2-Gruppe bei 100%, 97,4% bzw. 84,9%. Weitere Kontrollraten sind in Abb. 69 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 2,203 (df 1); p: 0,138).

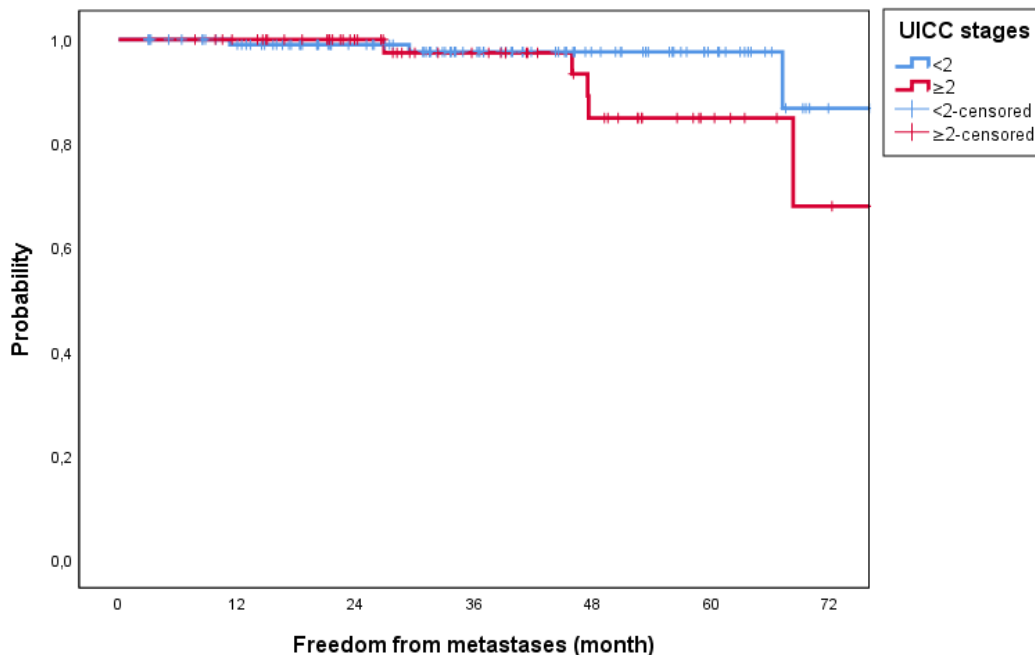


Abb. 69: Metastasenfreiheit nach UICC-Stadien

6.10 Überlebensanalysen nach Behandlungsparametern

6.10.1 Gesamtüberleben nach AHT

Die Analyse zum Gesamtüberleben nach AHT erfolgte für alle Patienten mit einem GS von 6 bis 10 (in der Gruppe ≥ 7 trat kein Ereignis (Tod) auf). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der Gruppe ohne AHT 75,6 Monate (95% CI: 68,7 - 82,6; SE: 3,6) und in der Gruppe mit neoadjuvanter/adjuvanter AHT 76,6 Monate (95% CI: 72,6 - 80,6; SE: 2). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der Gruppe ohne AHT bei 98,2%, 91,4% bzw. 78% und in der Gruppe mit neoadjuvanter/adjuvanter AHT bei 94,1%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 70 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi Square: 0,445 (df 1); p: 0,504).

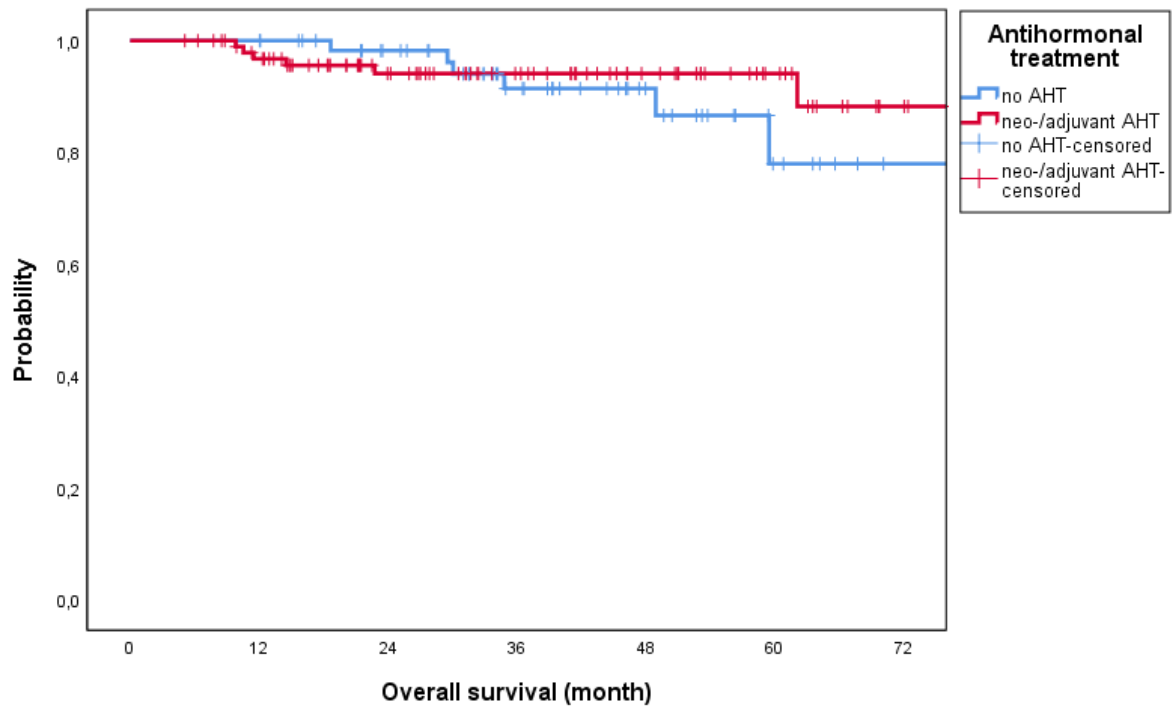


Abb. 70: Gesamtüberleben nach AHT

6.10.2 Überleben nach AHT in der high-risk-Gruppe

Die durchschnittliche Überlebenszeit - bezogen auf das Gesamt- bzw. krankheitsfreie Überleben - betrug in der Gruppe ohne AHT 67,5 Monate (95% CI: 49,8 - 85,1; SE: 9) bzw. 67,3 Monate (95% CI: 49,7 – 84,9; SE: 9) und in der Gruppe mit neoadjuvanter/adjuvanter AHT 73,9 Monate (95% CI: 67,9 - 79,9; SE: 3,1) bzw. 53,5 Monate (95% CI: 46,8 – 60,2; SE: 3,5). Die 24-, 36- und 60-Monate-Gesamt-, rezidivfreien, krankheitsfreien und metastasenfremen Überlebens-/Kontrollraten lagen in der Gruppe ohne AHT bei 100% bzw. 71,4% (OS), 100% (BC), 100% bzw. 71,4% (DFS) und 100% (FFM). In der Gruppe mit neoadjuvanter/adjuvanter AHT lagen sie bei 91,3% (OS), 86,1%, 80,8% bzw. 69,6% (BC), 78,2%, 73,4% bzw. 63,2% (DFS) und 100%, 94,7% bzw. 82,3% (FFM). Die Überlebens-/Kontrollraten sind in Abb. 71 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank χ^2 für OS: 0,363 (df

1); p: 0,547, χ^2 für BC: 3,839 (df 1); p: 0,050, χ^2 für DFS: 1,688 (df 1); p: 0,194, χ^2 für FFM: 1,087 (df 1); p: 0,297).

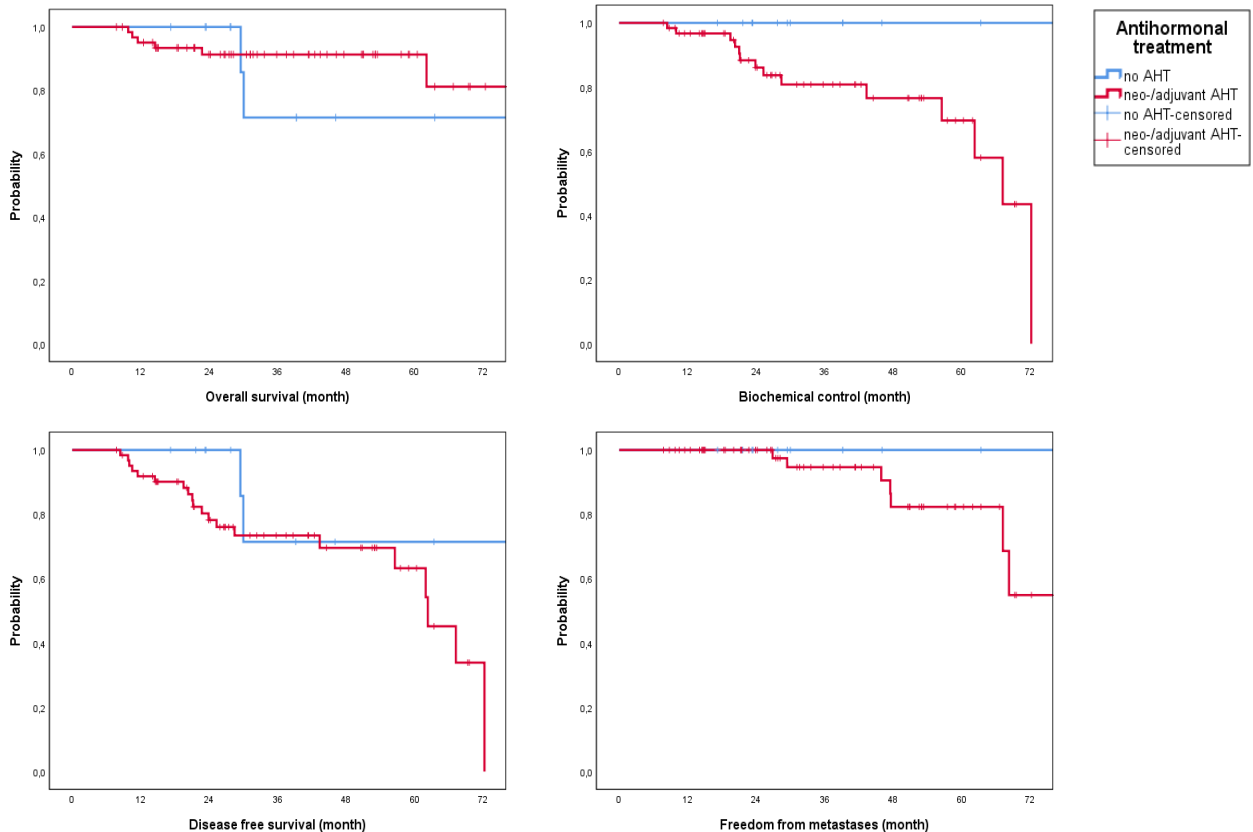


Abb. 71: Überlebensraten nach AHT in der high-risk-Gruppe

6.10.3 Gesamtüberleben nach RT des LAG

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der Gruppe ohne RT des LAG 77,1 Monate (95% CI: 71,8 - 82,4; SE: 2,7) und in der Gruppe mit RT des LAG 75,6 Monate (95% CI: 70,8 - 80,4; SE: 2,5). Die 24-, 36- und 60-Monate-Überlebensraten lagen in der Gruppe ohne RT des LAG bei 97,2%, 93,7% bzw. 83,5% und in der Gruppe mit RT des LAG bei 93,4%. Weitere Überlebensraten sind in Abb. 72 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log-Rank Chi Square: 0,013 (df 1); p: 0,910).

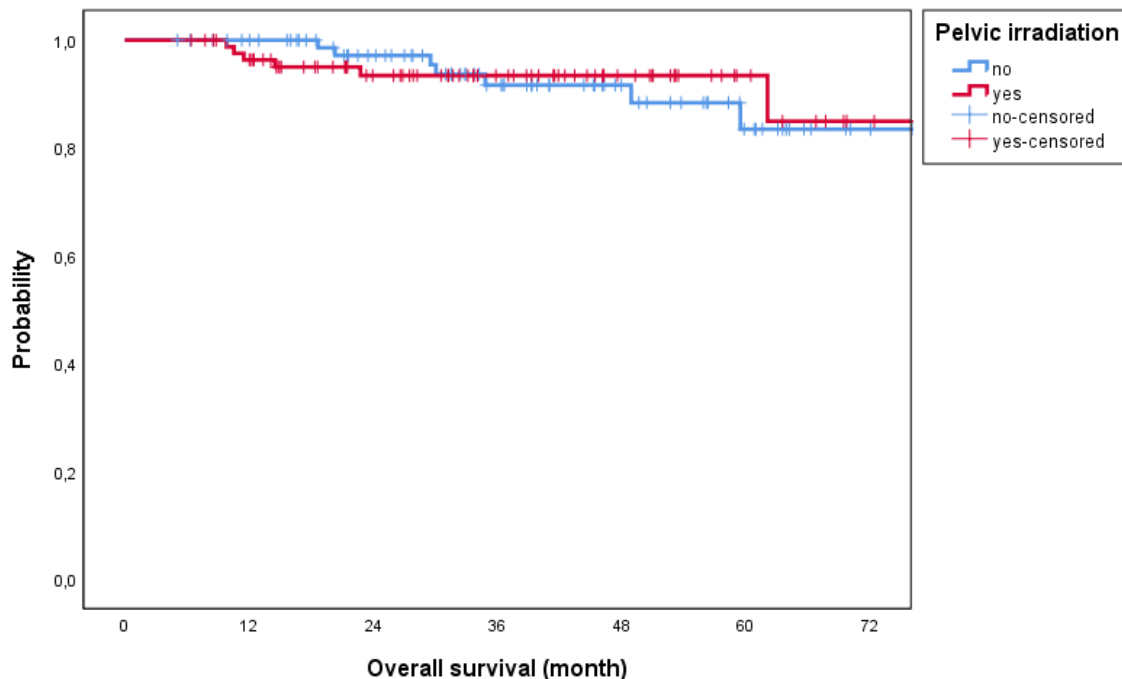


Abb. 72: Gesamtüberleben nach RT des LAG

6.10.4 Überleben nach RT des LAG in der high-risk-Gruppe

Die durchschnittliche Überlebenszeit - bezogen auf das Gesamt- bzw. krankheitsfreie Überleben - betrug in der Gruppe ohne RT des LAG 65 Monate (95% CI: 45,1 – 84,8; SE: 10,1) bzw. 64,8 Monate (95% CI: 45 – 84,6; SE: 10,1) und in der Gruppe mit RT des LAG 74,1 Monate (95% CI: 68,3 - 80; SE: 3) bzw. 54,2 Monate (95% CI: 47,7 - 60,7; SE: 3,3). Die 24-, 36- und 60-Monate-Gesamt-, rezidivfreien, krankheitsfreien und metastasenfremen Überlebens-/Kontrollraten lagen in der Gruppe ohne RT des LAG bei 100% bzw. 66,7% (OS), 100% (BC), 100% bzw. 66,7% (DFS), 100% (FFM). In der Gruppe mit RT des LAG lagen sie bei 91,7% (OS), 86,6%, 81,6% bzw. 71,3% (BC), 79,1%, 74,5% bzw. 65,1% (DFS) und 100%, 94,4% bzw. 83,2% (FFM). Die Überlebens-/Kontrollraten sind in Abb. 73 dargestellt. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank χ^2 für OS: 0,495 (df 1); p: 0,482, χ^2 für BC: 3,687 (df 1); p: 0,055, χ^2 für DFS: 1,465 (df 1); p: 0,226, χ^2 für FFM: 0,980 (df 1); p: 0,322).

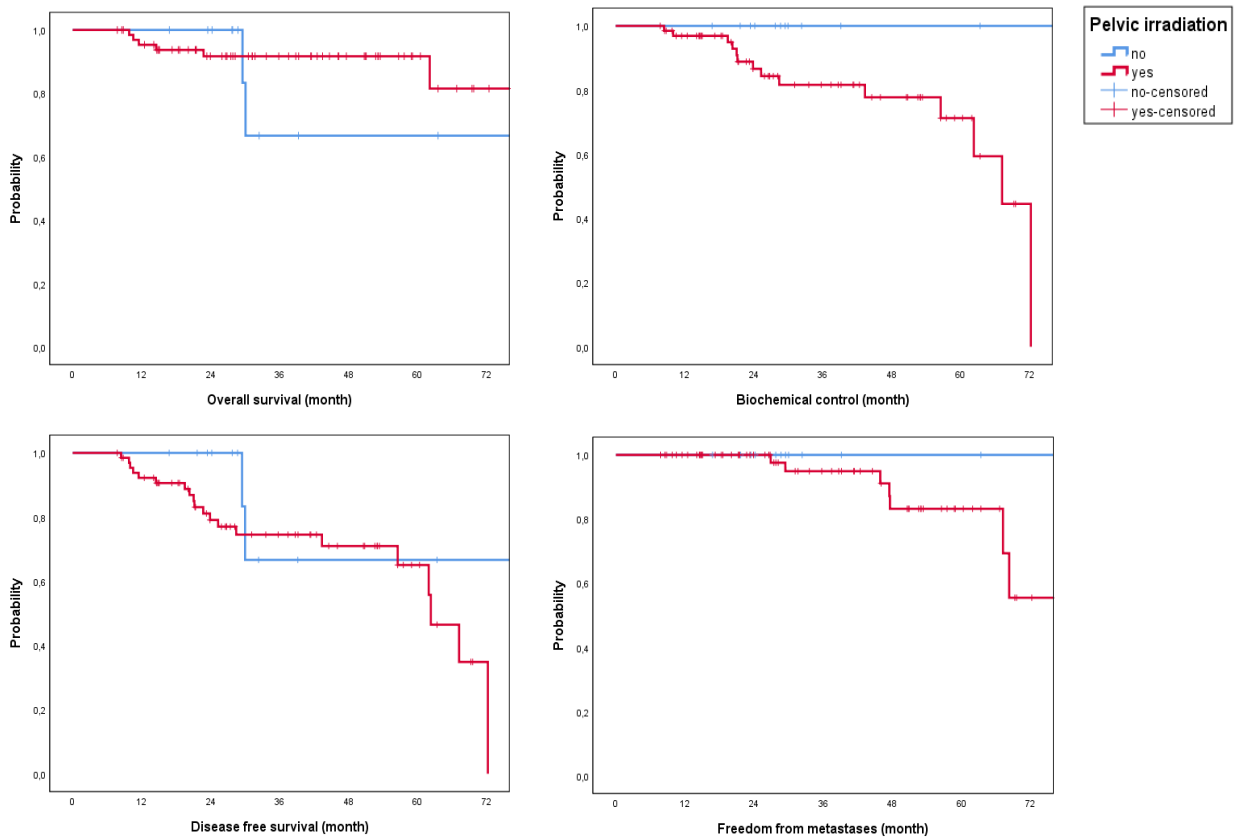


Abb. 73: Überlebensraten nach RT des LAG in der high-risk-Gruppe

6.11 Einflussfaktoren – Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier; Log Rank-Test) zeigte sich für die Faktoren „T-Stadium“ und „Klinische Stadien“ ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen. Da die beiden Faktoren jedoch miteinander korrelieren (Multikollinearität liegt vor) und die Anzahl an Ereignissen nur $n = 14$ betrug („one in ten rule“ für zwei Faktoren nicht erfüllt) wurde keine multivariate Analyse durchgeführt. In der Cox-Regression-Analyse (univariat) ließ sich für beide Faktoren ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisen ($p: 0,024$ (T-Stadium); $p: 0,032$ (Klinische Stadien)). **Die Hazard Ratio (HR) für „T-Stadium“ betrug 0,278 (95% CI: 0,093 - 0,829; $p: 0,022$) in der Gruppe $\leq T2b$ im Vergleich zur Gruppe $\geq T2c$. Die Hazard Ratio (HR) für „Klinische Stadien“**

betrug 0,230 (95% CI: 0,069 - 0,765; p: 0,016) in der lokal begrenzten Gruppe im Vergleich zur lokal fortgeschrittenen bis fortgeschrittenen Gruppe.

6.12 Einflussfaktoren – Biochemische Tumorkontrolle

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier; Log Rank-Test) zeigte sich für die Faktoren „Alter“, „D’Amico“, „Gleason-Score“, „Klinische Stadien“ und „Nodalstatus“ ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen. Da die beiden Faktoren „Gleason-Score“ und „D’Amico“ jedoch miteinander korrelieren (Multikollinearität liegt vor) wurden in die multivariate Analyse (Cox-Regression) nur die Faktoren „Alter“ und „D’Amico“ eingeschlossen. Die Anzahl an Ereignissen betrug $n = 19$ („one in ten rule“ für zwei Faktoren erfüllt). **Für beide Faktoren ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die biochemische Kontrolle, $p: <0,001$ (Alter), $p: 0,001$ (D’Amico). Die Hazard Ratio (HR) für „D’Amico“ betrug 0,133 (95% CI: 0,030 - 0,593; $p: 0,008$) in der intermediate-risk-Gruppe im Vergleich zur high-risk-Gruppe. Die Hazard Ratio (HR) für „Alter“ betrug 19,582 (95% CI: 2,554 - 150,122; $p: 0,004$) in der Gruppe ≥ 73 Jahre im Vergleich zur Gruppe < 73 Jahre.**

6.13 Einflussfaktoren – Krankheitsfreies Überleben

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier; Log Rank-Test) zeigte sich für die Faktoren „Alter“, „D’Amico“, „Gleason-Score“, „Klinische Stadien“, „Nodalstatus“ und „T-Stadium“ ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen. Da die Faktoren „D’Amico“ und „Gleason-Score“ bzw. „T-Stadium“ jedoch miteinander korrelieren (Multikollinearität liegt vor), wurden in die multivariate Analyse (Cox-Regression) nur die Faktoren „Alter“, „Gleason-Score“ und „Klinische Stadien“ eingeschlossen. Die Anzahl an Ereignissen betrug $n = 32$ („one in ten rule“ für drei Faktoren erfüllt). Für die Faktoren „Alter“ und „Gleason-Score“ ergab sich ein signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben, $p: 0,001$ (Alter),

p: 0,001 (GS). Der Einfluss von „Klinische Stadien“ war nicht signifikant, p: 0,140. Die Hazard Ratio (HR) für „Alter“ betrug 3,937 (95% CI: 1,677 - 9,245; p: 0,002) in der Gruppe ≥ 73 Jahre im Vergleich zur Gruppe < 73 Jahre. Die Hazard Ratio (HR) für „Gleason-Score“ betrug 0,276 (95% CI: 0,132 - 0,578; p: 0,001) in der Gruppe $GS < 8$ im Vergleich zur Gruppe $GS \geq 8$.

Für die Metastasenfreiheit wurde keine multivariate Analyse (Cox-Regression) durchgeführt, da die Anzahl an Ereignissen nur $n = 8$ betrug („one in ten rule“ nicht erfüllt).

6.14 Urogenitale und Gastrointestinale Toxizität

6.14.1 GU- und GI-Akuttoxizität CTC v4.0

In Abb. 74 sind die GU- und GI-Akuttoxizität nach CTC v4.0 dargestellt. Die Gesamtanzahl der befragten Patienten betrug $n = 170$.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Cystitis noninfective	83	48,8	77	45,3	10	5,9	0	0,0	0	0,0
Hematuria	165	97,1	5	2,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Urinary frequency	59	34,7	98	57,6	13	7,6	0	0,0	0	0,0
Urinary incontinence	143	84,1	23	13,5	4	2,4	0	0,0	0	0,0
Urinary urgency	96	56,5	70	41,2	4	2,4	0	0,0	0	0,0
Urinary tract pain	131	77,1	37	21,8	2	1,2	0	0,0	0	0,0
Abdominal pain	149	87,6	20	11,8	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Diarrhea	125	73,5	37	21,8	8	4,7	0	0,0	0	0,0
Proctitis	155	91,2	10	5,9	4	2,4	1	0,6	0	0,0

Abb. 74: GU- und GI- Akuttoxizität nach CTC v4.0

Nichtinfektiöse Zystitis (Cystitis noninfective)

Eine nichtinfektiöse Zystitis Grad 1 trat bei 77 Patienten (45,3%) auf, Grad 2 bei 10 Patienten (5,9%). Die restlichen 83 Patienten (48,8%) wiesen keine zystitischen Beschwerden auf.

Hämaturie (Hematuria)

Eine Hämaturie Grad 1 trat bei 5 Patienten (2,9%) auf. Die restlichen 165 Patienten (97,1%) wiesen keine Hämaturie auf.

Erhöhte Harnfrequenz (Urinary frequency)

Eine erhöhte Harnfrequenz Grad 1 trat bei 98 Patienten (57,6%) auf, Grad 2 bei 13 Patienten (7,6%). Die restlichen 59 Patienten (34,7%) wiesen keine erhöhte Harnfrequenz auf.

Urininkontinenz (Urinary incontinence)

Eine Urininkontinenz Grad 1 trat bei 23 Patienten (13,5%) auf, Grad 2 bei 4 Patienten (2,4%). Die restlichen 143 Patienten (84,1%) wiesen keine Urininkontinenz auf.

Harndrang (Urinary urgency)

Ein vermehrter Harndrang Grad 1 trat bei 70 Patienten (41,2%) auf, Grad 2 bei 4 Patienten (2,4%). Die restlichen 96 Patienten (56,5%) wiesen keinen vermehrten Harndrang auf.

Schmerzen im Bereich der Harnwege (Urinary tract pain)

Schmerzen im Bereich der Harnwege Grad 1 traten bei 37 Patienten (21,8%) auf, Grad 2 bei 2 Patienten (1,2%). Die restlichen 131 Patienten (77,1%) wiesen keine Schmerzen im Bereich der Harnwege auf.

Unterleibsschmerzen (Abdominal pain)

Unterleibsschmerzen Grad 1 traten bei 20 Patienten (11,8%) auf, Grad 2 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 149 Patienten (87,6%) wiesen keine Unterleibsschmerzen auf.

Diarrhoe (Diarrhea)

Eine Diarrhoe Grad 1 trat bei 37 Patienten (21,8%) auf, Grad 2 bei 8 Patienten (4,7%). Die restlichen 125 Patienten (73,5%) wiesen keine Diarrhoe auf.

Proktitis (Proctitis)

Eine Proktitis Grad 1 trat bei 10 Patienten (5,9%) auf, Grad 2 bei 4 Patienten (2,4%) und Grad 3 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 155 Patienten (91,2%) wiesen keine proktitischen Beschwerden auf.

6.14.2 GU- und GI-Subakuttoxizität CTC v4.0

In Abb. 75 sind die GU- und GI-Subakuttoxizität nach CTC v4.0 dargestellt. Die Gesamtanzahl der befragten Patienten betrug $n = 162$ (95,3%), von 8 Patienten (4,7%) fehlen die Angaben.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Cystitis noninfective	130	76,5	30	17,6	2	1,2	0	0,0	0	0,0
Hematuria	161	94,7	1	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Urinary frequency	62	36,5	97	57,1	3	1,8	0	0,0	0	0,0
Urinary incontinence	121	71,2	33	19,4	8	4,7	0	0,0	0	0,0
Urinary urgency	107	62,9	54	31,8	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Urinary tract pain	143	84,1	19	11,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Abdominal pain	151	88,8	11	6,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diarrhea	139	81,8	17	10,0	5	2,9	1	0,6	0	0,0
Proctitis	156	91,8	5	2,9	0	0,0	1	0,6	0	0,0

Abb. 75: GU- und GI- Subakuttoxizität nach CTC v4.0

Nichtinfektiöse Zystitis (Cystitis noninfective)

Eine nichtinfektiöse Zystitis Grad 1 trat bei 30 Patienten (17,6%) auf, Grad 2 bei 2 Patienten (1,2%). Die restlichen 130 Patienten (76,5%) wiesen keine zystitischen Beschwerden auf.

Hämaturie (Hematuria)

Eine Hämaturie Grad 1 trat bei einem Patienten (0,6%) auf. Die restlichen 161 Patienten (94,7%) wiesen keine Hämaturie auf.

Erhöhte Harnfrequenz (Urinary frequency)

Eine erhöhte Harnfrequenz Grad 1 trat bei 97 Patienten (57,1%) auf, Grad 2 bei 3 Patienten (1,8%). Die restlichen 62 Patienten (36,5%) wiesen keine erhöhte Harnfrequenz auf.

Urininkontinenz (Urinary incontinence)

Eine Urininkontinenz Grad 1 trat bei 33 Patienten (19,4%) auf, Grad 2 bei 8 Patienten (4,7%). Die restlichen 121 Patienten (71,2%) wiesen keine Urininkontinenz auf.

Harndrang (Urinary urgency)

Ein vermehrter Harndrang Grad 1 trat bei 54 Patienten (31,8%) auf, Grad 2 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 107 Patienten (62,9%) wiesen keinen vermehrten Harndrang auf.

Schmerzen im Bereich der Harnwege (Urinary tract pain)

Schmerzen im Bereich der Harnwege Grad 1 traten bei 19 Patienten (11,2%) auf. Die restlichen 143 Patienten (84,1%) wiesen keine Schmerzen im Bereich der Harnwege auf.

Unterleibsschmerzen (Abdominal pain)

Unterleibsschmerzen Grad 1 traten bei 11 Patienten (6,5%) auf. Die restlichen 151 Patienten (88,8%) wiesen keine Unterleibsschmerzen auf.

Diarrhoe (Diarrhea)

Eine Diarrhoe Grad 1 trat bei 17 Patienten (10%) auf, Grad 2 bei 5 Patienten (2,9%) und Grad 3 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 139 Patienten (81,8%) wiesen keine Diarrhoe auf.

Proktitis (Proctitis)

Eine Proktitis Grad 1 trat bei 5 Patienten (2,9%) auf, Grad 2 bei keinem Patienten und Grad 3 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 156 Patienten (91,8%) wiesen keine proktitischen Beschwerden auf.

In Abb. 76 sind zusammenfassend die GU- und GI- Akut- bis Subakuttoxizität nach CTC v4.0 dargestellt.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Cystitis noninfective	72	42,4	87	51,2	11	6,5	0	0,0	0	0,0
Hematuria	164	96,5	6	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Urinary frequency	31	18,2	123	72,4	16	9,4	0	0,0	0	0,0
Urinary incontinence	118	69,4	41	24,1	11	6,5	0	0,0	0	0,0
Urinary urgency	74	43,5	91	53,5	5	2,9	0	0,0	0	0,0
Urinary tract pain	118	69,4	50	29,4	2	1,2	0	0,0	0	0,0
Abdominal pain	141	82,9	28	16,5	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Diarrhea	112	65,9	44	25,9	13	7,6	1	0,6	0	0,0
Proctitis	150	88,2	14	8,2	4	2,4	2	1,2	0	0,0

Abb. 76: Zusammenfassung GU-/GI-Akut-Subakuttoxizität nach CTC v4.0

6.14.3 GU- und GI-Spättoxizität CTC v4.0

In Abb. 77 sind die GU- und GI-Spättoxizität nach CTC v4.0 dargestellt. Die Gesamtanzahl der befragten Patienten betrug n = 164 (96,5%), von 6 Patienten (3,5%) fehlen die Angaben.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Cystitis noninfective	128	75,3	33	19,4	3	1,8	0	0,0	0	0,0
Hematuria	158	92,9	5	2,9	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Urinary frequency	68	40,0	88	51,8	8	4,7	0	0,0	0	0,0
Urinary incontinence	111	65,3	40	23,5	11	6,5	2	1,2	0	0,0
Urinary urgency	96	56,5	63	37,1	5	2,9	0	0,0	0	0,0
Urinary tract pain	145	85,3	15	8,8	4	2,4	0	0,0	0	0,0
Abdominal pain	154	90,6	8	4,7	1	0,6	1	0,6	0	0,0
Diarrhea	143	84,1	21	12,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Proctitis	146	85,9	14	8,2	4	2,4	0	0,0	0	0,0

Abb. 77: GU- und GI- Spättoxizität nach CTC v4.0

Nichtinfektiöse Zystitis (Cystitis noninfective)

Eine nichtinfektiöse Zystitis Grad 1 trat bei 33 Patienten (19,4%) auf, Grad 2 bei 3 Patienten (1,8%). Die restlichen 128 Patienten (75,3%) wiesen keine zystitischen Beschwerden auf.

Hämaturie (Hematuria)

Eine Hämaturie Grad 1 trat bei 5 Patienten (2,9%) auf, Grad 2 bei einem Patienten (0,6%). Die restlichen 158 Patienten (92,9%) wiesen keine Hämaturie auf.

Erhöhte Harnfrequenz (Urinary frequency)

Eine erhöhte Harnfrequenz Grad 1 trat bei 88 Patienten (51,8%) auf, Grad 2 bei 8 Patienten (4,7%). Die restlichen 68 Patienten (40,0%) wiesen keine erhöhte Harnfrequenz auf.

Urininkontinenz (Urinary incontinence)

Eine Urininkontinenz Grad 1 trat bei 40 Patienten (23,5%) auf, Grad 2 bei 11 Patienten (6,5%), Grad 3 bei 2 Patienten (1,2%). Die restlichen 111 Patienten (65,3%) wiesen keine Urininkontinenz auf.

Harndrang (Urinary urgency)

Ein vermehrter Harndrang Grad 1 trat bei 63 Patienten (37,1%) auf, Grad 2 bei 5 Patienten (2,9%). Die restlichen 96 Patienten (56,5%) wiesen keinen vermehrten Harndrang auf.

Schmerzen im Bereich der Harnwege (Urinary tract pain)

Schmerzen im Bereich der Harnwege Grad 1 traten bei 15 Patienten (8,8%) auf, Grad 2 bei 4 Patienten (2,4%). Die restlichen 145 Patienten (85,3%) wiesen keine Schmerzen im Bereich der Harnwege auf.

Unterleibsschmerzen (Abdominal pain)

Unterleibsschmerzen Grad 1 traten bei 8 Patienten (4,7%) auf, Grad 2 und 3 bei je einem Patienten (0,6%). Die restlichen 154 Patienten (90,6%) wiesen keine Unterleibsschmerzen auf.

Diarrhoe (Diarrhea)

Eine Diarrhoe Grad 1 trat bei 21 Patienten (12,4%) auf. Die restlichen 143 Patienten (84,1%) wiesen keine Diarrhoe auf.

Proktitis (Proctitis)

Eine Proktitis Grad 1 trat bei 14 Patienten (8,2%) auf, Grad 2 bei 4 Patienten (2,4%). Die restlichen 146 Patienten (85,9%) wiesen keine proktitischen Beschwerden auf.

6.14.4 Dosimetrische/Klinische Parameter und GU-/GI-Toxizität

In Abb. 78, Abb. 79, Abb. 80, Abb. 81, Abb. 82 und Abb. 83 sind die p-Werte zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen dosimetrischen bzw. klinischen Parametern und GU-/GI-Akut-, Akut- bis Subakut- bzw. Spättoxizität \geq Grad 2 dargestellt. Ein schwach positiver bzw. schwach negativer, statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich für die Faktoren Urininkontinenz Grad ≥ 2 (akut bis subakut) und Alter (p: 0,008, Phi: 0,203) sowie für die Faktoren nichtinfektiöse Zystitis (akut bis subakut) und Dmax Blase (p: 0,028, Phi: -0,169). Ein stark positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich für die Faktoren Urininkontinenz Grad ≥ 2 (akut bis subakut) und Urininkontinenz Grad ≥ 2 (spät)

(p: <0,001, Phi: 0,562). Für die restlichen Faktoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p<0,05).

GI-Akuttoxizität Grad ≥2	Dmax Rektum (med) p-Wert	D5 Rektum (med) p-Wert	V70 Rektum (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT p-Wert	RT des LAG p-Wert
Abdominal pain	1,000	1,000	1,000	0,476	0,384	0,494
Diarrhea	1,000	1,000	0,720	0,153	,711	1,000
Proctitis	0,368	0,368	1,000	0,670	0,638	0,368
Erläuterungen: med = Median Median Dmax Rektum: 76,26 (Gy) Median D5 Rektum: 65,17 (Gy) V _{70Gy} = Volumen, das mit 70Gy bestrahlt wurde Median V _{70Gy} : 1,47 (ccm) Median Alter: 73 (Jahre)						

Abb. 78: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-Akuttoxizität Gr. ≥2

GU- Akuttoxizität Grad ≥2	Dmax Blase (med) p-Wert	D50 Blase (med) p-Wert	PTV1 (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT (med) p-Wert	RT des LAG (med) p-Wert
Cystitis noninfective	0,057	0,211	1,000	1,000	0,742	0,329
Hematuria*	-	-	-	-	-	-
Urinary frequency	0,161	0,781	0,248	0,255	0,083	1,000
Urinary incontinence	1,000	0,621	1,000	0,622	0,286	0,621
Urinary urgency	0,368	0,121	0,621	0,622	1,000	0,621
Urinary tract pain	0,497	0,246	1,000	0,226	0,524	1,000
Erläuterungen: med = Median Median Dmax Harnblase: 76,95 (Gy) Median D50 Harnblase: 32,7 (Gy) PTV 1= Prostata + Samenblasenbasis + 5mm Median PTV1: 76,6 (Gy) Median Alter: 73 (Jahre) * für Hematuria wurden keine Statistiken berechnet, da keine Grad ≥2 Beschwerden aufgetreten sind						

Abb. 79: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-Akuttoxizität Gr. ≥2

GI-Akut- bis Subakuttoxizität Grad ≥ 2	Dmax Rektum (med) p-Wert	D5 Rektum (med) p-Wert	V70 Rektum (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT p-Wert	RT des LAG p-Wert
Abdominal pain	1,000	1,000	1,000	0,476	0,384	0,494
Diarrhea	0,264	0,546	0,982	0,265	0,831	0,609
Proctitis	0,210	0,211	1,000	0,476	1,000	0,211
<u>Erläuterungen:</u> med = Median Median Dmax Rektum: 76,26 (Gy) Median D5 Rektum: 65,17 (Gy) V _{70Gy} = Volumen, das mit 70Gy bestrahlt wurde Median V _{70Gy} : 1,47 (ccm) Median Alter: 73 (Jahre)						

Abb. 80: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-(Sub)akuttoxizität Gr. ≥ 2

GU-Akut- bis Subakuttoxizität Grad ≥ 2	Dmax Blase (med) p-Wert	D50 Blase (med) p-Wert	PTV1 (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT (med) p-Wert	RT des LAG (med) p-Wert
Cystitis noninfective	0,028	0,339	0,755	0,636	1,000	0,371
Hematuria*	-	-	-	-	-	-
Urinary frequency	0,582	0,582	0,293	0,168	0,121	0,634
Urinary incontinence	0,771	0,339	0,350	0,008	0,319	0,371
Urinary urgency	0,682	0,368	1,000	0,370	1,000	1,000
Urinary tract pain	0,497	0,246	1,000	0,226	0,524	1,000
<u>Erläuterungen:</u> med = Median Median Dmax Harnblase: 76,95 (Gy) Median D50 Harnblase: 32,7 (Gy) PTV 1= Prostata + Samenblasenbasis + 5mm Median PTV1: 76,6 (Gy) Median Alter: 73 (Jahre) * für Hematuria wurden keine Statistiken berechnet, da keine Grad ≥ 2 Beschwerden aufgetreten sind						

Abb. 81: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-(Sub)akuttoxizität Gr. ≥ 2

GI-Spättoxizität Grad ≥2	Dmax Rektum (med) p-Wert	D5 Rektum (med) p-Wert	V70 Rektum (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT p-Wert	RT des LAG p-Wert	GI-Akut-bis Subakut toxizität p-Wert
Abdominal pain	0,242	0,497	0,497	1,000	1,000	0,497	1,000
Diarrhea*	-	-	-	-	-	-	-
Proctitis	1,000	0,621	1,000	1,000	1,000	0,620	1,000
<u>Erläuterungen:</u> med = Median Median Dmax Rektum: 76,26 (Gy) Median D5 Rektum: 65,17 (Gy) V _{70Gy} = Volumen, das mit 70Gy bestrahlt wurde Median V _{70Gy} : 1,47 (ccm) Median Alter: 73 (Jahre) *für Diarrhoe wurden keine Statistiken berechnet, da keine Grad ≥2 Beschwerden aufgetreten sind							

Abb. 82: Dosimetrische/Klinische Parameter + GI-Spättoxizität Gr. ≥2

GU-Spättoxizität Grad ≥2	Dmax Blase (med) p-Wert	D50 Blase (med) p-Wert	PTV1 (med) p-Wert	Alter (med) p-Wert	AHT (med) p-Wert	RT des LAG (med) p-Wert	GU-Akut-bis Subakut toxizität p-Wert
Cystitis noninfective	0,611	0,245	0,245	0,605	0,280	0,245	0,189
Hematuria	0,485	1,000	1,000	0,476	1,000	1,000	-
Urinary frequency	1,000	1,000	0,277	1,000	1,000	1,000	0,159
Urinary incontinence	0,326	0,398	0,386	0,916	1,000	0,773	<0,001
Urinary urgency	1,000	0,682	1,000	0,669	1,000	0,367	0,118
Urinary tract pain	0,053	1,000	0,620	1,000	0,645	1,000	1,000
<u>Erläuterungen:</u> med = Median Median Dmax Harnblase: 76,95 (Gy) Median D50 Harnblase: 32,7 (Gy) PTV 1= Prostata + Samenblasenbasis + 5mm Median PTV1: 76,6 (Gy) Median Alter: 73 (Jahre)							

Abb. 83: Dosimetrische/Klinische Parameter + GU-Spättoxizität Gr. ≥2

6.14.5 GU- und GI-Toxizität zusammengefasst

In Abb. 84 und Abb. 85 sind die GU- und GI- Akut-, Subakut- und Spättoxizität zusammenfassend dargestellt. Eine GU-Akuttoxizität Grad 1 wiesen 117 Patienten

(68,8%) auf und Grad 2 28 Patienten (16,5%). Nach 12 Wochen zeigte sich eine Regredienz, 102 Patienten (60%) wiesen Grad 1 und 12 Patienten (7,1%) Grad 2 Beschwerden auf. Eine GU-Spättoxizität Grad 1 zeigte sich bei 89 Patienten (52,4%), Grad 2 bei 21 Patienten (12,4%) und Grad 3 bei 2 Patienten (1,2%).

Grad nach CTC v4.0	GU-Akuttoxizität		GU-Subakuttoxizität		GU-Akut- bis Subakuttoxizität		GU-Spättoxizität	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	25	14,7	48	28,2	14	8,2	52	30,6
1	117	68,8	102	60,0	122	71,8	89	52,4
2	28	16,5	12	7,1	34	20,0	21	12,4
3	0	0	0	0	0	0	2	1,2
4	0	0	0	0	0	0	0	0
Keine Angabe	0	0	8	4,7	0	0	6	3,5

Abb. 84: GU- Akut-, Subakut- und Spättoxizität

Eine GI-Akuttoxizität Grad 1 wiesen 48 Patienten (28,2%) auf, Grad 2 11 Patienten (6,5%) und Grad 3 ein Patient (0,6%). Nach 12 Wochen wiesen 26 Patienten (15,3%) Grad 1, 5 Patienten (2,9%) Grad 2 und 2 Patienten (1,2%) Grad 3 Beschwerden auf. Eine GI-Spättoxizität Grad 1 zeigte sich bei 28 Patienten (16,5%), Grad 2 bei 5 Patienten (2,9%) und Grad 3 Beschwerden bei einem Patienten (0,6%).

Grad nach CTC v4.0	GI-Akuttoxizität		GI-Subakuttoxizität		GI-Akut- bis Subakuttoxizität		GI-Spättoxizität	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	110	64,7	129	75,9	93	54,7	130	76,5
1	48	28,2	26	15,3	58	34,1	28	16,5
2	11	6,5	5	2,9	16	9,4	5	2,9
3	1	0,6	2	1,2	3	1,8	1	0,6
4	0	0	0	0	0	0	0	0
Keine Angabe	0	0	8	4,7	0	0	6	3,5

Abb. 85: GI- Akut-, Subakut- und Spättoxizität

7 Diskussion

Ziel dieser Studie war die Prüfung eines möglichen Vorteils der moderaten Hypofraktionierung gegenüber der standardfraktionierten RT in der Behandlung des lokal begrenzten PCa. Dazu wurden 170 Patientendaten zur moderat hypofraktionierten, intensitätsmodulierten und bildgeführten RT mit simultan integriertem Boost aus einem universitären tertiären Tumorzentrum generiert, retrospektiv ausgewertet und hinsichtlich onkologischer Endpunkte und GI-/GU-Toxizität analysiert.

7.1 Therapieverfahren und Dosisescalation

Durch den raschen Fortschritt in der Radioonkologie, insb. in den letzten 30 Jahren konnte sich die alleinige EBRT als primäre kurative Therapie des Prostatakarzinoms neben der RPE etablieren. Die Einführung von Schnittbildgebung, komplexen Planungssoftwares und MLC's führte zur Entwicklung der 3D-CRT und später IMRT, die eine präzisere Tumorbestrahlung bei gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen durch Erzeugung steiler Dosisgradienten ermöglichte. Auch die Einführung der IGRT in das Bestrahlungsprozedere konnte durch präziseres Prostata-Targeting und Reduktion der Sicherheitsmargen einen relevanten Beitrag dazu leisten.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Als Standarddosierung für die EBRT gilt derzeit eine GRD von 74-80 Gy (EQD2). Die Überlegenheit der Dosisescalation (HDRT, High-Dose Radiotherapy), hinsichtlich der biochemischen Kontrolle und Rezidivfreiheit, konnte gegenüber der konventionellen GRD von ca. 70 Gy (CDRT, Conventional-Dose Radiotherapy) in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von Hou et al., die 6 RTC's einschloss, konnte eine Reduktion der biochemischen Rezidivrate in allen Risikogruppen für die dosisescaliertere EBRT gegenüber der konventionellen RT gezeigt werden (24,7% (HDRT) vs. 34,0% (CDRT) nach 10 Jahren, OR: 0.61).¹²⁰⁻¹²⁵ Während eine Dosisescalation unter 3-D-CRT zu einem signifikanten Anstieg von GI- und GU-Toxizität führt (Hou et al. GI-Spättoxizität

Grad ≥ 2 : 28,0 % (HDRT) vs. 18,6 % (CDRT); GU-Spättoxizität Grad ≥ 2 : 22,6 % (HDRT) vs. 19,5 % (CDRT)),^{122,126,127} wird im Vergleich dazu die GI-Toxizität unter IMRT bei gleicher Strahlendosis deutlich reduziert, wie eine Metaanalyse aus 23 Studien von Yu et al. zeigen konnte (RR: 0,59 bzw. 0,54 für GI-Akut- bzw. Spättoxizität).^{69,117-119,128}

Alternativ wird bei der Behandlung des lokal begrenzten PCa die Brachytherapie (insb. die LDR-BRT als Monotherapie für low-risk Karzinome und die HDR-BRT, hpts. in Kombination mit der EBRT) eingesetzt. Aufgrund fehlender RCT's und mangelnder Vergleichbarkeit hinsichtlich der Überlebensraten und biochemischen Kontrolle bleibt die Wahl zwischen den Therapiemodalitäten weiterhin umstritten und letztendlich dem Wunsch des Patienten sowie der Expertise und Präferenz des behandelnden Arztes vorenthalten.

7.2 Strahlenbiologie des PCa

Die biologische Wirkung der Strahlentherapie ist nicht nur von der Gesamtdosis, sondern auch von der Fraktionsdosis abhängig. Dem liegt zugrunde, dass gesundes Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe meist eine höhere Erholungskapazität aufweist, was ein entsprechendes therapeutisches Fenster eröffnet. Durch die Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere Fraktionen kann sich gesundes Gewebe im bestrahlungsfreien Intervall von subletalen Strahlenschäden erholen, während die Zeit für die Regeneration des Tumorgewebes nicht ausreicht. Dieses unterschiedliche Verhalten kann anhand des α - β -Werts des Linear-quadratischen Modells beschrieben werden.¹²⁹⁻¹³¹ Dabei steht α für die lineare Komponente der radiogenen Zellschädigung (irreparabler DNA-Schaden) und β für die quadratische Komponente (reparabler DNA-Schaden). Der α - β -Wert ist gewebsspezifisch und steht für die unterschiedliche Sensitivität des jeweiligen Gewebes auf Veränderungen in der Fraktionierung. Ein niedriger Wert ist kennzeichnend für spät reagierendes Gewebe und steht für eine hohe Erholungskapazität sowie Fraktionierungsempfindlichkeit. Ein hoher Wert hingegen

ist kennzeichnend für frühreagierendes Gewebe und steht für eine niedrige Erholungskapazität sowie Fraktionierungsempfindlichkeit. Tumore weisen häufig einen hohen, Normalgewebe einen niedrigen α/β -Wert auf.¹²⁹⁻¹³¹ Mittels Fraktionierung kann das Normalgewebe also weitestgehend geschont werden. Damit die Wirkung auf das Tumorgewebe dabei unverändert bleibt, muss jedoch die Gesamtdosis erhöht werden. Andererseits gibt es auch frühreagierendes Normalgewebe (z.B. Haut, Schleimhäute, Knochenmark), dass trotz der Fraktionierung Schaden nimmt. Die Akutschäden sind meist jedoch reversibel und beeinflussbar durch die Begrenzung der Gesamtdosis. Der Fraktionierungsgewinn kommt also hauptsächlich dem spätreagierenden Gewebe zu Gute, um dem Auftreten von Spätschäden, die meist irreversibel sind, entgegen zu wirken.¹²⁹⁻¹³¹ Das Besondere an der Strahlenbiologie des PCa ist, dass es im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren, einen sehr niedrigen α/β -Wert ($\sim 1,5$ Gy) aufweist, der sogar unter dem Wert für das von der Bestrahlung besonders betroffene Normalgewebe liegt (α/β -Wert Rektum/Harnblase ~ 3 Gy).¹³²⁻¹³⁶ Für die Strahlentherapie des PCa bedeutet das konkret, dass beim Einsatz einer Hypofraktionierung (höhere Einzeldosis pro Sitzung, geringere nominelle Gesamtdosis) von einer höheren Effektivität bzw. einer mindestens genauso guten Wirksamkeit gegenüber der konventionellen Fraktionierung bei gleicher Äquivalenzdosis ausgegangen werden kann. Eine moderate Hypofraktionierung (2,2-4 Gy) wäre demnach die geeignetste Lösung, um das Toxizitätsrisiko gering zu halten und die Effektivität zu steigern.

Um die biologische Wirkung von Strahlentherapien unterschiedlicher Fraktionierungen miteinander vergleichen zu können, wurde die EQD2-Formel entwickelt¹³⁷:

$$EQD2 = D \times [(d + \alpha/\beta) / (2 \text{ Gy} + \alpha/\beta)]$$

EQD2 = Äquivalenzdosis bei 2 Gy, D = Gesamtdosis, d = Fraktionsdosis, α/β = gewebsspezifischer Wert (s.o.)

EQD2 steht hierbei für die biologisch äquivalente und damit wirkungsgleiche Dosis bei einer Standard-2-Gy-Fraktionierung zu einer Gesamtdosis D mit einer Fraktionsdosis d unter Berücksichtigung des gewebspezifischen α/β -Werts.

7.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind dadurch limitiert, dass es sich um eine retrospektive Studie mit eingeschränkter Datenvollständigkeit handelt. Das Fehlen klinischer Verlaufsparemeter führte in 42 Fällen zu einem lost to follow up und Ausschluss aus der Studie. Dies und die geringe Stichprobengröße insgesamt führten möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse. In Folge der geringen Patientenanzahl, insbesondere in der low-risk-Gruppe und verschiedener Selektionseffekte (multimorbide, ältere Patienten) zeigten sich zum Beispiel für diese Gruppe deutlich geringere Überlebensraten sowie eine schlechtere biochemische Kontrolle, die anhand der Literaturdaten implausibel erscheinen. Daher wurden die Ergebnisse für diese Gruppe als nicht repräsentativ gewertet. Des Weiteren konnten die zusätzlich von den Patienten selbst ausgefüllten PROMs-Fragebögen, in welcher die Lebensqualität, Erektions- und Kontinenzfähigkeit vor, während und nach der RT in einem Punktesystem bewertet wurden zum Zeitpunkt der Datenauswertung vom UCT der Uniklinik Frankfurt nicht übermittelt werden, sodass die Angaben hierzu in dieser Arbeit fehlen. Die in der Studie ausgewerteten Toxizitätsbögen wurden ausschließlich durch die behandelnden ÄrztInnen ausgefüllt und bewertet. Die PROMs wären insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Differenz in der Bewertung durch die Strahlentherapeuten und Patienten sowie als interne Validierung interessant gewesen.

7.4 Moderate Hypofraktionierung in der Literatur

Drei vergleichende RCT's (CHHiP, RTOG 0415, HYPRO), die eine Nichtunterlegenheit einer moderat hypofraktionierten EBRT (2,2 bis 4 Gy) in IMRT-Technik gegenüber der Standardfraktionierung (1,8-2 Gy) hinsichtlich des progressionsfreien, krankheitsfreien bzw. rückfallfreien Überlebens zeigen, demonstrieren inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf GI-/GU-Akut- und Spättoxizität.¹³⁸⁻¹⁴²

In der CHHiP-Studie, die in den Jahren 2002 bis 2011 insg. 3216 Patienten mit lokal begrenztem PCa (überwiegend intermediate risk) einschloss, wurden 3 verschiedene Fraktionierungsschemata miteinander verglichen (1074 Patienten erhielten 3 Gy x 20 Fr. (60 Gy), 1077 3 Gy x 19 Fr. (57 Gy) und 1065 2 Gy x 37 Fr. (74 Gy). 97% der Patienten erhielt eine zusätzliche AHT. Die Implementierung einer täglichen IGRT war optional. Hinsichtlich des biochemischen bzw. klinischen Versagens nach 5 Jahren zeigte sich zumindest für das erste Schema (60 Gy) im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung (74 Gy) eine Nichtunterlegenheit (90,6% (60 Gy), 85,9% (57 Gy), 88,3% (74 Gy)). Signifikant mehr GI-Akuttoxizität \geq Grad 2 zeigte sich sowohl in der 60 Gy-, als auch in der 57 Gy-, im Vergleich zur 74 Gy-Gruppe (je 38% vs. 25%). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen für die GU-Akuttoxizität \geq Grad 2: 46% (74 Gy), 49% (60 Gy) und 46% (57 Gy). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die GI- und GU-Spättoxizität zeigte sich in keiner der 3 Gruppen. Das mediane follow up lag bei 62,9 Monaten (Range: 53,9-77 Monate). Eine aktuelle Auswertung von 2019 (Dearnley et al.) zeigt für das 8 Jahre progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die GI-/GU-Toxizität konstante und insb. für das 60 Gy-Schema vielversprechende Ergebnisse. PFS: 83,7% (60 Gy), 78,5% (57 Gy) bzw. 80,6% (74 Gy). GI-Toxizität Grad \geq 2: 1,6% (74 Gy), 2% (60 Gy) bzw. 1,9% (57 Gy). GU-Toxizität \geq 2: 1,9% (74 Gy), 1,5% (60 Gy) bzw. 1,9% (57 Gy).^{138,139}

Lee et al. konnten in einer weiteren RCT (RTOG 0415), die in den Jahren 2006 bis 2009 1092 Patienten mit lokal begrenztem PCa (low-risk) in zwei verschiedene Fraktionierungsgruppen mit täglicher IGRT randomisierte (550 Patienten erhielten 2,5 Gy x 28 Fr. (70 Gy) und 542 1,8 Gy x 41 Fr. (73,8 Gy), folgende Ergebnisse liefern: Kein signifikanter Unterschied im 5 Jahre krankheitsfreien Überleben (DFS: 85,3% (73,8 Gy) vs. 86,3% (70 Gy)). Auch hinsichtlich der GI-/ und GU-Akuttoxizität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In Bezug auf die GI-/ und GU-Spättoxizität (5 Jahre nach RT) fanden sich signifikant mehr Events im Hypofraktionierungsarm im Vergleich zum konventionellen Schema (GI Grad 2: 18,3% vs. 11,4% (p: 0,005); GU Grad 2: 26,2% vs. 20,5% (p: 0,009). Das mediane follow up lag bei 5,8 Jahren.¹⁴⁰

In der HYPRO-Studie wurden zwischen 2007 und 2010 804 Patienten mit lokal begrenztem PCa und intermediate bis high risk in zwei verschiedene Fraktionierungsgruppen randomisiert (407 Patienten erhielten 3,4 Gy x19 Fr. (64,4 Gy) und 397 2,0 Gy x39 Fr. (78 Gy)). 67% der Patienten erhielt eine AHT. Über eine zusätzliche IGRT wurde nicht berichtet. Hinsichtlich des 5 Jahre rückfallfreien Überlebens (RFS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (RFS: 80,5% (64,4 Gy) vs. 77,1% (78 Gy)) und auch im Hinblick auf die GI-/GU-Akuttoxizität sowie -Spättoxizität (bis \geq Grad 2) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Fraktionierungsschemata nachweisen. Lediglich die GU-Spättoxizität \geq Grad 3 (3 Jahre nach RT) trat im Hypofraktionierungsarm signifikant höher auf als im konventionellen Therapiearm (19,0% vs. 12,9%). Das mediane follow-up lag bei 60 Monaten (51-69).^{141,142}

Nachfolgend werden zur Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse noch zwei Kohortenstudien aufgeführt, die ähnliche Patientencharakteristika und Bestrahlungsparameter aufweisen.

In einer von Guckenberger et al. 2013 publizierten Kohortenstudie wurden 150 Patienten mit lokal begrenztem PCa mittels moderat hypofraktionierter RT unter

Anwendung zweier Fraktionierungsschemata (2,31 Gy x 32 Fr. (73,6 Gy) für low risk Patienten und Z.n. TURP sowie 2,31 x 33 Fr. (76,2 Gy)) in IG-IMRT- und SIB-Technik behandelt. Es konnte eine biochemische Kontrolle von 82% erzielt werden bzw. 88%, 80% und 78% für Patienten mit low, intermediate bzw. high risk (5 Jahre nach RT). Insgesamt erhielten 78 Patienten (52,2%) eine AHT. Einen signifikanten Einfluss auf die biochemische Kontrolle ließ sich für die AHT jedoch nicht nachweisen. Die Auswertung der GI-Akut- und Spättoxizität lieferte folgende Ergebnisse: Über 80% der Patienten wiesen während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes keine gastrointestinalen Beschwerden auf und nur zwei Patienten eine GI-Spättoxizität vom Grad 3. Eine akute GU-Toxizität Grad 1-2 wiesen 85% der Patienten auf und eine GU-Spättoxizität Grad ≥ 2 22,4% der Patienten (nach 60 Monaten). Die GU-Toxizität Grad 3 lag stets unter 5%. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 50 Monate.¹⁴³

Eine weitere Studie von Guckenberger et al. mit einer Kohorte von 100 Patienten zeigte etwas höhere Akuttoxizitätsraten nach IG-IMRT mit SIB. Intermediate und high risk Patienten erhielten eine GRD von 76,23 Gy (Prostata) bzw. 60 Gy (Samenblasen) in 33 Fr. Low risk Patienten sowie Patienten mit Z.n. TURP erhielten eine GRD von 73,91 in 32 Fr. Eine zusätzliche RT des LAG mit einer GRD von 46 Gy in 25 Fr. erhielten Patienten mit hohem LK-Befallsrisiko. Eine akute GI-/GU-Toxizität Grad ≥ 2 erlitten 12% bzw. 42%. Eine akute GU-Toxizität Grad 3 4% der Patienten. Eine späte GI-/GU-Toxizität Grad ≥ 2 zeigte sich bei 1,5% bzw. 7,7% der Patienten. Das mediane follow up lag bei 26 Monaten.¹⁴⁴

7.5 Onkologische Endpunkte im KGU-Kollektiv

Die Ergebnisse für insb. die intermediate- (IR) und high-risk- (HR) Gruppe sind vergleichbar mit denen der oben genannten Studien.¹³⁸⁻¹⁴⁴

Die 24-, 36- und 60-Monate-ÜLR unseres Patientenkollektivs betragen:

Für das Gesamtüberleben 98,4%, 96,1% und 89,7% (IR) bzw. 93,1% und 88,8% (HR), für die biochemische Kontrolle 98,6% und 94,9% (IR) bzw. 89%, 84,7% und

75,3% (HR), für das krankheitsfreie Überleben 97% und 84,5% (IR) 82,5%, 74,2% und 65,9% (HR) und für die Metastasenfreiheit 98,6% (IR) bzw. 98%, 95,7% und 84,8% (HR).

Wie in Abb. 86 dargestellt differieren diese Daten nur geringfügig von den Ergebnissen der 2- und 5-Jahres-ÜLR der o.g. Studien, sowohl in Bezug auf die konventionell fraktionierte (C-RT), als auch hypofraktionierte RT (H-RT).¹³⁸⁻¹⁴⁴

Endpunkt	Studie	C-RT		H-RT	
		2 Jahre (%)	5 Jahre (%)	2 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Gesamt- überleben	Eigene Ergebnisse	-	-	95,3 98,4 (IR) 93,1 (HR)	87,7 89,7 (IR) 88,8 (HR)
	CHHiP ^{138,139}	98,2 (74 Gy)	92,8 (74 Gy)	98,7 (60 Gy) 98,5 (57 Gy)	94,7 (60 Gy) 93,9 (57 Gy)
	Lee et al. ¹⁴⁰	-	93,2	-	92,5
	HYPRO ^{141,142}	-	85,9	-	86,2
	Guckenberger et al. ¹⁴³	-	-	-	-
Biochemische Kontrolle	Eigene Ergebnisse	-	-	93,1 98,6 (IR) 89 (HR)	84,6 94,9 (IR) 75,3 (HR)
	CHHiP	97,3 (74 Gy)	88,3 (74 Gy)	98,2 (60 Gy) 96,7 (57 Gy)	90,6 (60 Gy) 85,9 (57 Gy)
	Lee et al.	-	-	-	-
	HYPRO	-	-	-	-
	Guckenberger et al.	-	-	-	82 88 (LR) 80 (IR) 78 (HR)
Krankheitsfreies Überleben	Eigene Ergebnisse	-	-	88,5 97 (IR) 82,5 (HR)	73,2 84,5 (IR) 65,9 (HR)
	CHHiP	95,5 (74 Gy)	82,3 (74 Gy)	96,9 (60 Gy) 95,4 (57 Gy)	85,3 (60 Gy) 80,1 (57 Gy)
	Lee et al.	-	85,3	-	86,3
	HYPRO	-	77,1 (78 Gy)	-	80,5 (64,4 Gy)
	Guckenberger et al.	-	-	-	-
Metastasen- freiheit	Eigene Ergebnisse	-	-	99,4 98,6 (IR) 100 (HR)	92,6 98,6 (IR) 84,8 (HR)
	CHHiP	99,4	97,5	99,4 (60 Gy) 99,2 (57 Gy)	97,9 (60 Gy) 97,4 (57 Gy)
	Lee et al.	-	-	-	-
	HYPRO	-	-	-	-
	Guckenberger et al.	-	-	-	92
Erläuterungen: C-RT: konventionell fraktionierte Radiotherapie, H-RT: hypofraktionierte Radiotherapie					

Abb. 86: Vergleich der onkologischen Endpunkte

7.6 Nutzen einer (neo)-adjuvanten AHT bzw. RT des LAG

In dieser Studie erhielten 40,8% der IR- bzw. 79,7% der HR-Patienten eine zusätzliche neoadjuvante/adjuvante AHT und 25% der IR- bzw. 84,8% der HR-Gruppe eine zusätzliche Bestrahlung des LAG. Weder für die AHT noch die RT des LAG konnte eine Verbesserung des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens sowie der biochemischen Kontrolle und Metastasenfreiheit gezeigt werden.

Der Nutzen einer AHT bzw. RT des LAG additiv zur dosisintensivierten und/oder hypofraktionierten EBRT der Prostata wird kontrovers diskutiert und besonders letztere ist umstritten. Während für die kombinierte EBRT und AHT zumindest in konventioneller GRD (65-70 Gy) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa sowie high-risk-Situation ein Vorteil im Gesamt-, biochemischen und krankheitsfreien Überleben in einigen Studien nachgewiesen werden konnte,¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ gibt es für die RT des LAG bisher keine Evidenz.⁸⁷⁻⁹⁰

In der Landmark-Studie von Bolla et al. wurden 415 Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (low bis high risk) in zwei Therapiegruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine kombinierte EBRT und AHT (207 Patienten), die zweite eine EBRT ohne AHT (208 Patienten). Beide Gruppen erhielten 5 Wochen lang eine Becken-RT mit 50 Gy und anschließend 2 Wochen einen 20 Gy-Boost auf die Prostata + Samenblasen. Das mediane follow-up lag betrug 66 Monate (Range: 1-126 Monate). Das 5 Jahre krankheitsfreie und Gesamtüberleben lag im Therapiearm ohne AHT bei 40% bzw. 62% und im Therapiearm mit kombinierter AHT bei 74% bzw. 94%. Es konnte somit ein signifikanter Überlebensvorteil hinsichtlich der Endpunkte krankheitsfreies und Gesamtüberleben für die kombinierte EBRT und AHT gezeigt werden. Die EBRT wurde allerdings nicht nach heutigem Standard durchgeführt (3-D-CRT und CDRT statt IMRT und Dosisescalation).¹⁴⁵

Der Wirkmechanismus und Nutzen einer zusätzlichen AHT ist mit einer Verbesserung der systemischen Kontrolle v.a. bei high risk-Patienten assoziiert und wird daher bei diesem Kollektiv immer noch empfohlen.

Zur EBRT ohne kombinierte AHT liefern Brachytherapie- bzw. Stereotaxie-Daten bereits gute onkologische Ergebnisse. Sowohl für die kombinierte dosiseskalierte HDR-BRT und EBRT ohne AHT^{84-86,149} als auch für die stereotaktische Strahlentherapie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) ohne zusätzliche AHT¹⁵⁰⁻¹⁵² konnten vielversprechende Resultate hinsichtlich der biochemischen Kontrolle erzielt werden. Auch die Toxizitätsraten zeigen sich für die kombinierte HDR-BRT und EBRT gering, für die SBRT jedoch teils erhöht. Für eine abschließende Bewertung und Vergleichbarkeit zu anderen Therapieverfahren fehlen derzeit noch entsprechende RCT's und Langzeitergebnisse.^{84-86,149-152}

Bezüglich der RT des LAG liegen vier gut bekannte RCT's vor, in denen für die primären onkologischen Endpunkte Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben sowie biochemische Kontrolle kein signifikanter Nutzen einer kombinierten EBRT und RT des LAG gegenüber der EBRT allein nachgewiesen werden konnte. Insg. wurden 2.695 Patienten mit lokal begrenztem (niedriges bis hohes LK-Befallsrisiko) und lokal fortgeschrittenem PCa in je zwei Therapiearme mit und ohne zusätzliche RT des LAG randomisiert. In der RTOG 75-06-Studie wurden die Patienten in einen pelvinen und paraaortalen RT-Arm randomisiert, in der RTOG 94-13-Studie in vier Therapiearme mit zusätzlicher AHT (neoadjuvante/adjuvante AHT + Becken- sowie Prostata-RT bzw. alleinige Prostata-RT). Die Prostata-GRD lag in allen Studien zwischen 66 und 70,2 Gy, die Becken-Dosis zwischen 46 bis 50,4 Gy. In der RTOG 94-13-Studie zeigte sich hinsichtlich der GI- und GU-Toxizität lediglich für die GI-Spättoxizität Grad ≥ 3 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen neoadjuvante AHT + Becken- sowie Prostata-RT (4%) bzw. neoadjuvante AHT + alleinige Prostata-RT (1%).⁸⁷⁻⁹⁰

Bezüglich der mit einer LAG-Bestrahlung assoziierten zusätzlichen Toxizität liegen aktuelle Ergebnisse einer randomisierten Studie von Murthy et al. vor, die keine signifikante Zunahme der GI-/GU-Akuttoxizität sowie GI-Spättoxizität Grad ≥ 2 unter LAG-RT im Vergleich zur Behandlung ohne LAG-RT zeigen, jedoch eine signifikante Zunahme der GU-Spättoxizität Grad ≥ 2 unter zusätzlicher LAG-RT (17,7% vs. 7,5%, $p: 0,03$). Zurückzuführen sei dies allerdings auf ein signifikant höheres Blasenvolumen im LAG-RT-Arm (V30: 60% vs. 36%, $p: < 0.001$; V40: 41% vs. 25%, $p: < 0.001$).¹⁵³

In unserer Studie war die LAG-RT auch nicht mit einer erhöhten Toxizität verbunden ($p > 0,05$, s. Abb. 78, Abb. 79, Abb. 80, Abb. 81, Abb. 82 und Abb. 83).

7.7 Neue Risikostratifizierung für intermediate risk PCa

Die D'Amico-Klassifikation, welche die PCa-Patienten in drei Risikogruppen einteilt, wird aktuell noch in der deutschen S3- sowie der europäischen EAU-ESTRO-Leitlinie vorrangig verwendet.^{2,154} Aufgrund neuerer Erkenntnisse, die eine therapie- und prognoserelevante Heterogenität innerhalb der intermediate-risk-Gruppe aufzeigen, könnte sich dies bald ändern. Gemäß der Empfehlung des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) sollten Patienten mit intermediate risk PCa in ein günstiges vs. ungünstiges intermediate risk PCa eingeteilt werden (s. Abb. 87). Die Therapieempfehlung entsprechend dieser Einteilung lautet für das günstige intermediate risk PCa: EBRT ohne AHT, alternativ alleinige BRT ohne AHT, sofern ≤ 3 positive Stenzen bzw. keine Stenzen mit $> 50\%$ Befall vorliegen und für das ungünstige intermediate risk PCa: Kombinierte EBRT und kurzzeitige AHT, alternativ kombinierte BRT und EBRT mit oder ohne temporäre AHT.¹⁵⁵ Die NCCN-Leitlinien wurden bereits dementsprechend angepasst.¹⁵⁶

In einer Studie mit 1024 intermediate-risk-PCa-Patienten, die mittels definitiver EBRT behandelt wurden, konnten Zumsteg et al. zeigen, dass ein GS 7b im

Vergleich zu einem GS 7a, eine Anzahl von $\geq 50\%$ positiver Stanzen sowie das Vorliegen multipler intermediate risk Faktoren signifikante Prädiktoren für die Entwicklung von Fernmetastasen darstellen. Zudem konnte eine signifikant schlechtere biochemische Kontrolle (HR= 2,37) sowie Fernmetastasenrate (HR= 4,34) und eine signifikant höhere prostataspezifische Mortalität (HR= 7,39) in der ungünstigen im Vergleich zur günstigen intermediate-risk-Gruppe gezeigt werden.¹⁵⁷ In einer weiteren Studie von Zumsteg et al. mit 2248 Patienten fanden sich ebenfalls signifikant schlechtere onkologische Ergebnisse für die ungünstige intermediate-risk-Gruppe (vergleichbar mit denen von high-risk Patienten) und entsprechend gute onkologische Ergebnisse für die günstige intermediate-risk-Gruppe (vergleichbar mit denen von low-risk-Patienten).¹⁵⁸

In unserer Studie wurde eine Empfehlung zur AHT je nach günstigem/ungünstigem Risikoprofil gemäß des MSKCC für Patienten mit intermediate risk PCa ausgesprochen, die Umsetzung und Durchführung der AHT oblag jedoch den behandelnden Urologen.

Günstiges intermediate risk PCa	Ungünstiges intermediate risk PCa
1 intermediate risk Faktor* +	2 bis 3 intermediate risk Faktoren* +/oder
Grading-Gruppe 1 oder 2** +	Grading-Gruppe 3** +/oder
<50% positive Stanzen	$\geq 50\%$ positive Stanzen
Erläuterungen:	
*bezieht sich auf die NCCN-Einteilung der intermediate risk Faktoren: T2b-T2c, Grading-Gruppe 2 o. 3, PSA 10-20ng/ml	
**Grading-Gruppe 1 = GS ≤ 6 , Grading-Gruppe 2 = GS 7a, Grading-Gruppe 3 = GS 7b	

Abb. 87: Neue Einteilung des intermediate risk PCa (mod. nach MSKCC)¹⁵⁵

7.8 Toxizitätsvergleich

Für die Bewertung der Akut- und Spättoxizität nach RT des PCa spielen v.a. zwei Risikoorgane eine wichtige Rolle: Die Harnblase und das Rektum, wobei v.a. die rektale Toxizität einen limitierenden Faktor für die dosisesskalierte EBRT darstellt. Zur Erfassung der GI- und GU-Toxizität gibt es verschiedene Scoring-Systeme. In dieser Arbeit wurden die CTCAE v4.0-Kriterien angewandt, welche die einzelnen Symptome nach den Graden 0 bis 4 von asymptomatisch bis lebensbedrohlich

einteilt. Während mind. 64% bzw. 14% der Pat. innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit keine GI- bzw. GU-Beschwerden zeigten, trat eine akute GI-Toxizität Grad 1 bei 48 Patienten (28,2%), Grad 2 bei 11 Patienten (6,5%) und Grad 3 bei einem Patienten (0,6%) auf. Eine späte GI-Toxizität Grad 1 zeigte sich noch bei 28 Patienten (16,5%), Grad 2 bei 5 (2,9%) und Grad 3 bei einem Patienten (0,6%). Eine akute GU-Toxizität Grad 1 wiesen 117 Patienten (68,8%) und Grad 2 28 Patienten (16,5%) auf. Eine späte GU-Toxizität Grad 1 trat bei 89 Patienten (52,4%), Grad 2 bei 21 Patienten (12,4%) und Grad 3 bei zwei Patienten (1,2%) auf. Die GI- und GU-Toxizität Grad 3 lag nie über 5%, Grad 4 trat während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums nicht auf. Die häufigsten Beschwerden waren eine erhöhte Urinfrequenz, nichtinfektiöse Zystitis und vermehrter Harndrang.

Zwischen GI-/GU-Toxizität Grad ≥ 2 und dosimetrischen Parametern (s. 6.14.4) zeigte sich kein relevanter, statistisch signifikanter Zusammenhang. Der beobachtete Zusammenhang zwischen den Faktoren Dmax Blase und nichtinfektiöser Zystitis ($p: 0,028$, $\Phi: -0,169$) war nicht relevant, da sich ein vermehrtes Auftreten von Grad ≥ 2 Beschwerden bei Patienten mit niedrigerer Dosis zeigte (Grad ≥ 2 bei 9 Patienten mit $D_{max} \text{ Blase} < 76,95 \text{ Gy}$ vs. 2 Patienten mit $D_{max} \text{ Blase} \geq 76,95 \text{ Gy}$). Dass kein Zusammenhang zwischen dosimetrischen Parametern und GI-/GU-Toxizität Grad ≥ 2 gefunden wurde kann zum einen daran liegen, dass die regelmäßige Anwendung von bildgeführter RT (CBCT) durch geringere Sicherheitsmargen die Dosisexposition für die Risikoorgane reduziert hat und zum anderen, dass ein Bias, durch fehlende PROMs-Daten und dadurch nicht repräsentative Toxizitätszahlen, vorliegt. Wobei zu erwähnen ist, dass sich auch in der Studie von Guckenberger et al., welche vom Design und den Fraktionierungsschemata her unserer Studie am ähnlichsten ist, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungsparametern (PTV1/2, AHT, LAG-RT) und GI-/GU-Akut-/Spättoxizität gezeigt hat.

Für die geringen Toxizitätszahlen und dass kein Zusammenhang zwischen dosimetrischen Parametern und GI-/GU-Toxizität gefunden wurde spricht auch, dass die tatsächlich applizierten Dosen weitestgehend mit den Dosisvorgaben für die Risikoorgane übereinstimmen (s. Abb. 88). Bspw. betrug die auf die Harnblase applizierte mediane maximale Dosis 77 Gy (Range: 73,6-80,9 Gy), wovon im Median 32 Gy (Range: 3,6-57,4 Gy) auf 50% des Harnblasenvolumens appliziert wurden. Die Dosisvorgabe schrieb max. 50 Gy in 20% des Harnblasenvolumens vor. Die Dosisvorgaben für das Rektum wurden hingegen geringfügig überschritten, jedoch ist zu berücksichtigen, dass das konturierte Rektumvolumen nicht nur die reell bestrahlte Rektumschleimhaut, sondern auch das mit luft- und stuhlgefüllte Lumen beinhaltete. Die auf das Rektum applizierte mediane maximale Dosis betrug 76,3 Gy (Range: 68,7-80,7 Gy), wovon im Median 65,2 Gy (Range: 47,9-75 Gy) auf 5 % des Rektumvolumens appliziert wurden. Die dazugehörige Dosisvorgabe schrieb max. 60 Gy vor.

Risikoorgan	Dosisvorgaben		Wert	Tatsächlich applizierte Dosis
	Dosis (Gy)	Volumen (%)		
Harnblase	Dmax 70	5	Dmax (Gy), med (Range)	77 (73,6-80,9)
	Dmax 50	20	D50 (Gy), med (Range)	32,7 (3,6-57,4)
Rektum	Dmax 75	0	Dmax (Gy), med (Range)	76,3 (68,7-80,7)
	Dmax 60	5	D5 (Gy), med (Range)	65,2 (47,9-75)
	Dmax 40	20	V70Gy (ccm)	1,5 (0-7,5)
	Dmax 20	40		

Abb. 88: Vergleich Dosisvorgaben + applizierte Dosis

In Abb. 89 werden unsere Toxizitätszahlen mit den Ergebnissen der in Kapitel 7.4 bereits aufgeführten Studien verglichen. Dabei zeigt sich, dass unsere Daten die geringsten GI-Toxizitätsraten (<10%) zu allen Zeitpunkten sowohl im Vergleich zu den C-RT-, als auch H-RT-Regimes, aufweisen. Auch die GU-Akut-Subakuttoxizitätsraten unserer Studie sind zu allen Zeitpunkten am geringsten (7,1-20%). Die GU-Spättoxizitätsrate unserer Studie ist ebenfalls vergleichsweise gering (12,4%) und liegt nur im Vergleich mit den Ergebnissen der CHHiP-Studie geringfügig höher (9,2% (C-RT) bzw. 11,7% (60 Gy) und 6,6% (57 Gy)).^{138,139}

Ein möglicher Grund für die besseren Toxizitätszahlen in unserer Studie sind die Applikation der Radiotherapie mit den modernsten Methoden wie IMRT/VMAT, IGRT sowie die nur geringfügige, vorsichtige Hypofraktionierung. Zu beachten sind jedoch auch mögliche Verzerrungen durch observer- oder selection-bias.

Studie	RT	Toxizitätsgrade	GI-Toxizität				GU-Toxizität			
			Akut (%)	Sub-Akut (%)	Akut-Subakut (%)	Spät (%)	Akut (%)	Sub-Akut (%)	Akut-Subakut (%)	Spät (%)
Eigene Ergebnisse	H-RT	Grad 2	6,5	2,9	9,4	2,9	16,5	7,1	20	12,4
		Grad 3	0,6	1,2	1,8	0,6	0	0	0	1,2
CHHiP ^{138,139}	C-RT 60 Gy 57 Gy	Grad ≥2	25	-	-	13,7	46	-	-	9,2
		Grad ≥2	38			12	49			11,7
		Grad ≥2	38			11,2	46			6,6
Lee et al. ¹⁴⁰	C-RT	Grad 2	9,7	-	-	11,4	24,7	-	-	20,5
		Grad 3	0,6			2,4	2,4			2,1
		Grad 4	0			0,2	0			0,2
	H-RT	Grad 2	9,9			18,3	23,7			26,2
		Grad 3	0,6			4,1	3,3			3,5
		Grad 4	0,2			0	0			0
HYPRO ^{141,142}	C-RT	Grad ≥2	13	-	-	17,7	22	-	-	39
		Grad 4	0				<1			
	H-RT	Grad ≥2	13			21,9	23			41,3
		Grad 4	0				<1			
Guckenberger et al. ^{143,144} 2013 2010	H-RT	Grad ≥2	<10	<10	-	<10	34	<10	<5	22,4
	H-RT	Grad ≥2	12			1,5	42			7,7

Erläuterungen:

H-RT: hypofraktionierte RT, C-RT, konventionell fraktionierte RT
Zeiträume

Eigene Ergebnisse: akut (während bis 6 Wochen nach RT), subakut (6 Wo-3 Monate nach RT), akut-subakut (während bis 3 Monate nach RT), spät (>3 Monate bis 7 Jahre)

CHHiP: akut (während bis 18 Wochen nach RT), spät (26 Wochen nach RT bis 5 Jahre)

Lee et al.: akut (bis 90 Tage nach RT)

HYPRO: akut (3 Monate nach RT), spät (3 Jahre nach RT)

Guckenberger et al. akut (während bis 6 Wochen nach RT), intermediär (6 Mon. bis 24 Monate), spät (36-72 Monate)

Abb. 89: Toxizitätsvergleich - moderate Hypofraktionierung

In Abb. 90 werden ausgewählte Toxizitätszahlen unserer Studie den PROMs-Daten der ProtecT-Studie,^{91,92} in welcher die RPE und RT (konformale EBRT in Standardfraktionierung + (neo-)adjuvante AHT) mit der aktiven Überwachung (AM, active monitoring) verglichen wurden, gegenübergestellt. Für den Vergleich der „Urininkontinenz“ wurde aus unseren Daten der Grad 2 nach CTC V4.0

ausgewählt, da dieser der Definition nach Neal et al. und Donovan et al. - ein oder mehr Pads pro Tag in den letzten 4 Wochen - am ehesten entspricht. Für den Vergleich der „Harnfrequenzrate“ wurde aus unseren Daten der Grad 1 nach CTC V4.0 ausgewählt, da dieser der Definition nach Neal et al. und Donovan et al. - >1x alle 3h - am ehesten entspricht. Für „Nykturie“ gab es keine Vergleichsgrundlage, da das Symptom nicht in den CTC-Kriterien enthalten ist. Für den Vergleich „blutiger Stuhl“ wurde aus unseren Daten „Proktitis“ Grad 2 nach CTC V4.0 ausgewählt und für den Vergleich „Stuhlinkontinenz“ entsprechend „Proktitis“ Grad 3. Die Urininkontinenzraten (Spättoxizität) unserer Studie (6,5%) lagen im Vergleich zu den RT- (2,3-3,5%) und AM-Daten (7-8,4%) geringfügig höher, im Vergleich zu den RPE-Daten (17,4-21%) deutlich niedriger. Die Harnfrequenzraten (Spättoxizität) unserer Studie (51,8%) lagen im Vergleich zu allen drei Verfahren etwas höher (32,5% (RPE), 33,3% (RT), 35,2% (AM)). Die GI-Toxizitätsraten unserer Studie, in Bezug auf „blutiger Stuhl“ und „Stuhlinkontinenz“ (Spättoxizität), lagen vergleichbar gering, insb. im Vergleich zu den RT-Daten (blutiger Stuhl: 2,4% (eigene Ergebnisse) vs. 5,6-5,9% (RT, ProtecT), Stuhlinkontinenz: 0% (eigene Ergebnisse) vs. 4,1% (RT, ProtecT)). Zu beachten ist, dass in unserer Studie die PROMs-Daten fehlen, sodass der Vergleich nur eine Annäherung darstellt. Relevant ist dies insb. in Bezug auf den Vergleich der Blasenentleerungsstörungen, da von unserem Kollektiv zumindest 44 von 170 Patienten (25,9%), unabhängig von den PROMs, angegeben haben, dass sie bereits vor der RT unter starken Miktionsbeschwerden litten.

Studien	Urin-inkontinenz (%)		Harnfrequenz↑ (%)		Nykturie (%)		Blutiger Stuhl (%)		Stuhl-inkontinenz (%)	
	Akut	Spät	Akut	Spät	Akut	Spät	Akut	Spät	Akut	Spät
Eigene Ergebnisse	6,5	6,5	72,4	51,8	-	-	2,4	2,4	1,2	0
Neal et al. ⁹²										
RT	1,3	2,3	-	-	65	34	3,5	5,9	-	-
RPE	55	21	-	-	35	25	0,61	1,6	-	-
AM*	0,28	7	-	-	24	38	1,2	1,1	-	-
Donovan et al. ⁹¹										
RT	5	3,5	55,1	33,3	59	34,3	3,8	5,6	5,2	4,1
RPE	45,6	17,4	45,6	32,5	39,3	27	0,3	1,1	1,1	1,9
AM*	4,3	8,4	34,9	35,2	30,6	40,5	2	1,3	1,7	2,6
Erläuterungen:										
*AM = Aktive Überwachung (engl. active monitoring)										
Zeiträume:										
Eigene Ergebnisse: akut-subakut (während bis 3 Monate nach RT), spät (>3 Monate bis 7 Jahre)										
Neal und Donovan et al.: akut (6 Monate nach RT), Spät (6 Jahre nach RT)										

Abb. 90: Toxizitätsvergleich - ProtecT-Daten

Wie in Abb. 91 dargestellt, schneiden unsere GI- und GU-Toxizitätsraten auch im Vergleich mit Hochpräzisions-Methoden wie der HDR-BRT und SBRT entsprechend gut ab (GI Grad 3: 0,6% (eigene Ergebnisse) vs. 0-2% (HDR-BRT und SBRT), GU Grad 3: 1,2% (eigene Ergebnisse) vs. 0-16% (HDR-BRT) bzw. 2-3% (SBRT)).

Studie	RT	Toxizitätsgrade	GI-Spättoxizität (%)	GU-Spättoxizität (%)
Eigene Ergebnisse	H-RT	Grad 2 Grad 3 Grad 4	2,9 0,6 0	12,4 1,2 0
Nagore et al. ¹⁵⁹	HDR-BRT	Grad 2 Grad 3 Grad 4	-	18 1 0
Strouthos et al. ¹⁶⁰	HDR-BRT	Grad 2 Grad 3 Grad 4	0,4 0 0	14,2 0,8 0,2
Tselis et al. (review) ¹⁶¹	HDR-BRT	Grad 3	0-2	0-16
Aktuelle Datenlage ^{152,162-174}	SBRT	Grad 2 Grad 3	2-4 0-2	4-10 2-3
Erläuterungen:				
H-RT: hypofraktionierte RT, HDR-BRT: High-dose-rate-Brachytherapie, SBRT: Stereotaktische Radiotherapie				

Abb. 91: Toxizitätsvergleich - HDR-BRT und SBRT

7.9 Zweitmalignome

Das Risiko für Zweitmalignome nach EBRT des PCa scheint in der Literatur signifikant erhöht zu sein. Die Häufigkeit im Vergleich zum Auftreten von Rezidiven und anderen Nebenwirkungen ist jedoch deutlich geringer und mit einer Latenzzeit von ~5-20 Jahren assoziiert, was für viele Patienten aufgrund des hohen Alters nicht mehr relevant und damit vernachlässigbar ist. Bei den Zweitmalignomen handelt es sich meist um Harnblasen- und Rektumkarzinome.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit in unserer Kohorte ist das Auftreten von Sekundärmalignomen nur sehr schwer zu bewerten.

Insgesamt ließ sich bei 4 unserer Patienten (2,4%) nach abgeschlossener Radiotherapie ein Zweitmalignom nachweisen. Bei lediglich einem Patienten (0,6%), der 3 Jahre nach kombinierter EBRT und RT des LAG ein abdominelles diffus großzelliges B-NHL entwickelte, zeigt sich dabei, aufgrund der anatomischen Lokalisation und des Zeitpunktes des Auftretens, ein möglicher Zusammenhang zur RT im Sinne eines therapiebedingten Malignoms. Das B-NHL konnte tief paraaortal auf Höhe von LWK 1/2 nachgewiesen werden. Zeitlich gesehen trat das B-NHL relativ früh nach RT auf (Latenzzeit i.d.R. 5-20 Jahre). Jedoch ist es nicht per se als Radiotherapiefolge auszuschließen, da hämatologische Zweitmalignome durchaus auch früher auftreten können. Bei den anderen 3 Patienten wurden Ösophagus- und Lungenkarzinome sowie ein spinozelluläres Karzinom im Gesicht nachgewiesen. Weder von der Lokalisation noch vom zeitlichen Aspekt her ist hier ein Zusammenhang zur EBRT zu vermuten.

Interessanterweise konnte in einer aktuellen prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden, dass die tägliche Strahlendosis durch zusätzliche CBCT-Bildgebung im Rahmen der IGRT auch mit einer erhöhten Rate an Sekundärmalignomen und ggf. sogar einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert sein kann und das trotz verbesserter biochemischer Kontrollraten und

reduzierter rektaler Toxizität.¹⁷⁵ Unter diesem Aspekt ist es relevant, dass die Nutzung der CBCT-Bildgebung in unserer Klinik moderat reduziert wurde. Eine tägliche Anwendung erfolgte nur für die ersten 6 Sitzungen und danach, falls möglich, nur noch einmal wöchentlich (abhängig vom Lagerungstrend).

7.10 Einzug der hypofraktionierten Radiotherapie in die Leitlinien

In den letzten Jahren hat die hypofraktionierte EBRT und insbesondere die moderate Hypofraktionierung zunehmend Akzeptanz in den nationalen und internationalen Leitlinien gefunden. Während diese Arbeit durchgeführt wurde, wurden 2018 die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaften ASTRO, ASCO und AUA publiziert, die zusammenfassend folgendes empfehlen: Patienten mit low-, intermediate- und high-risk-PCa, die eine EBRT mit oder ohne RT der Samenblasen erhalten und eine aktive Überwachung ablehnen (low risk) bzw. keine zusätzliche LAG-RT erhalten (high-risk), sollte eine moderate Hypofraktionierung unter Einbezug der begrenzten Datenlage (Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre) angeboten werden und über das gering erhöhte Risiko einer akuten GI-Toxizität im Vergleich zur standardfraktionierten EBRT aufgeklärt werden. Vorgeschlagen werden zwei Regimes mit der größten Evidenzbasis: 60 Gy in 3 Gy x 20 Fraktionen und 70 Gy in 2,5 Gy x 28 Fraktionen. Eine Präferenz gebe es laut Leitlinie nicht, da die meisten Mehrfachfraktionierungsschemata in den klinischen Studien nicht direkt miteinander verglichen worden sind.¹⁷⁶

In der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie von 2019 hat die Hypofraktionierung bisher noch keinen Einzug gefunden, der Expertenkonsens hat die Datenlage in Bezug auf die Nachbeobachtungszeiten als nicht ausreichend bewertet.² Eine moderate Hypofraktionierung kann jedoch laut Konsens durchgeführt werden, wenn sie in IMRT- und IGRT-Technik, wie in der hier vorliegenden Kohorte sowie mittels ausgewählter Fraktionierungsschemata erfolgt, für die in den Phase-3-Studien eine Nichtunterlegenheit in Effektivität und Toxizität zur

Standardfraktionierung gezeigt werden konnte. Diese offene Empfehlung gilt nur für das lokal begrenzte PCa, für das lokal fortgeschrittene PCa wird generell keine hypofraktionierte RT empfohlen.²

7.11 Strahlenbehandlung in Hoch-Volumen-Zentren

Dass es einen Zusammenhang zwischen hohem Patientenvolumen eines Zentrums und besseren Patientenoutcomes gibt, ist für operative Verfahren bereits bekannt. Für radiotherapeutische Verfahren ist dies ebenfalls denkbar, die Datenlage jedoch noch sehr gering. Die Daten einer 2015 publizierten Studie von Chen et al., die insgesamt 19.565 radiotherapierte Patienten mit high-risk-PCa aus den Jahren 2004 bis 2006 der National Cancer Database (NCDB) untersuchte, weisen darauf hin, dass es diesen positiven Zusammenhang auch für radiotherapeutische Verfahren gibt. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 81 Monaten konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für jedes Inkrement von 100 Patienten (HR: 0,97; 95%CI: 0,95-0,98; p: <0,001) gezeigt werden.¹⁷⁷

Wenn man die Zahlen der Klinik für Strahlentherapie und Onkologie der Uniklinik Frankfurt vergleichend pro Jahr betrachtet (ca. 50 Patienten/Jahr), lässt sich die Klinik derzeit noch nicht als ein Hoch-Volumen-Zentrum für PCa-Patienten bezeichnen.

7.12 Schlechtere Prognose im höheren Lebensalter?

Ein Zusammenhang zwischen einer/m schlechten Prognose und höheren Lebensalter bei PCa-Erstdiagnose ist zu vermuten, da im höheren Alter tendenziell weniger gescreent wird, Symptome erst in fortgeschrittenen Stadien auftreten, sodass die Diagnosestellung erst spät erfolgt und radikale Therapien (RPE und RT) bei älteren Patienten zugunsten der Lebensqualität seltener durchgeführt werden. Aktuelle Daten zeigen differente Ergebnisse bezüglich dieser Theorie, da

viele Studien ausgewählte Kohorten mit eher jüngeren Patienten umfassen und detaillierte Angaben zu klinischen Faktoren sowie Komorbiditäten fehlen.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

In einer Kohortenstudien von 2015 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Gleason-Score ≥ 8 und einem Lebensalter von >80 Jahren bei kaukasischen Patienten nachgewiesen werden (p: 0,0001).¹⁸¹ Eine weitere Studie mit koreanischen Patienten fand heraus, dass $>50\%$ der Patienten im Alter zwischen 70-79 Jahren und einem PSA-Wert >10 ng/ml einen GS ≥ 7 aufwiesen.¹⁸²

Auch in unserer Kohorte ließ sich diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang finden (GS ≥ 8 : 12/81 Patienten (<73 J) vs. 25/89 (≥ 73 J); p: 0,036; Phi: 0,160). Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rezidivrate und höherem Lebensalter (2/81 (<73 J) vs. 17/89 (≥ 73 J), p: 0,001) sowie Auftreten von Fernmetastasen und höherem Lebensalter (1/80 (<73 J) vs. 7/86 (≥ 73 J), p: 0,038). Diese Beobachtungen spiegelten sich ebenso in den Überlebensraten wider (p: 0,444 (OS), p: $<0,001$ (BC), p: $<0,001$ (DFS), p: 0,037 (FFM)).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im höheren Lebensalter tendenziell mehr aggressive PCa gefunden werden. Jedoch ist zu beachten, dass ältere Patienten häufig erst eine aktive Überwachungsstrategie erhalten, bevor sie sich aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung einer radikalen Therapie unterziehen.

7.13 Fazit

Die Effektivität der moderat hypofraktionierten, dosiseskalierten RT als definitive Behandlung des lokal begrenzten PCa, besonders für low-risk-Patienten, konnte in den letzten Jahren in aktuellen Studien bestätigt werden und findet zunehmend Einzug in die Leitlinien. Die Langzeitdaten zu GI- und GU-Spättoxizität sind noch begrenzt. Diese Arbeit konnte, für die in der Klinik für Strahlentherapie der J.W. Goethe Universität behandelten Patienten, vielversprechende onkologische Ergebnisse auch für intermediate und high risk Patienten bei niedrigen Akut- und Spättoxizitätsraten aufzeigen. Diese Ergebnisse sollten bei einer größeren Patientenkohorte und mit einer längeren Nachbeobachtungszeit validiert werden.

8 Zusammenfassung

Hintergrund: Den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellen die radikale Prostatektomie und perkutane Radiotherapie dar. Aufgrund der besonderen Strahlenbiologie des PCa (α -/ β -Wert 1,5 Gy) ist von einer höheren Sensitivität gegenüber einer Hypofraktionierung auszugehen. Die aktuellen Literaturdaten zeigen eine Nichtunterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung gegenüber dem konventionellen Regime, jedoch sind Langzeitergebnisse hinsichtlich der Spättoxizität noch spärlich. In dieser Arbeit werden onkologische Ergebnisse sowie GI-/ und GU-Toxizität nach moderat hypofraktionierter, intensitätsmodulierter (IMRT/VMAT) und bildgeführter (IGRT) Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (SIB) in einem universitären Tumorzentrum untersucht.

Patienten und Methoden: In den Jahren 2010 bis 2016 wurden an der Uniklinik Frankfurt 170 Patienten mit histologisch gesichertem lokal begrenzten bis fortgeschrittenen PCa (T1-4, N0-1, M0) mittels moderat hypofraktionierter EBRT in IG-IMRT- bzw. IG-VMAT- und SIB-Technik behandelt. Alle Patienten wurden nach D'Amico-Klassifikation stratifiziert und risikoadaptiert therapiert. Die GI- und GU-Toxizität wurde gemäß CTC v4.0 wöchentlich unter der Therapie und während der Nachbeobachtungszeit erfasst. Ein biochemisches Rezidiv wurde definiert als PSA-Nadir + 2 ng/ml. Die Nachbeobachtung erfolgte 6-8 Wochen, 2-3 Monate und 6 Monate nach Radiotherapie sowie anschließend mindestens einmal jährlich. Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv. Für die statistischen Analysen wurden die Software-Programme Excel und SPSS verwendet. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalysen wurden mittels Log-Rank-Test verglichen und bei signifikanten Unterschieden in eine Cox-Regression-Analyse aufgenommen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dosimetrischen/klinischen Parametern und GI-/GU-Toxizität wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Für alle durchgeführten Analysen galt ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant.

Ergebnisse: Patienten der low-risk- (n = 15) sowie intermediate- und high-risk- Gruppe mit Z.n. TURP (n= 14) erhielten eine GRD von 73,6 Gy für das PTV1 bzw. 58,24 Gy (PTV2) mit einer Einzeldosis von 2,3 Gy (SIB) bzw. 1,82 Gy in 32 Fraktionen. Patienten der intermediate- (n = 70) und high-risk- (n = 71) Gruppe erhielten eine GRD von 75,9 Gy (PTV1) bzw. 60,06 Gy (PTV2) mit einer Einzeldosis von 2,3 Gy (SIB) bzw. 1,82 Gy in 33 Fraktionen. Eine zusätzliche Bestrahlung des LAG (PTV3) mit einer GRD von 46,0 Gy und 1,84 Gy Einzeldosis in 25 Fraktionen erhielten alle Patienten mit radiologischer cN1-Situation bzw. im Falle eines LK-Befallsrisikos von >20% nach Roach-Formel (n = 86). Eine (neo-) adjuvante AHT erhielten insg. 98 Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36 Monate (Range: 5-84 Monate). Die 24-, 36-, und 60-Monate-ÜLR lagen in der IR-Gruppe bei 98,4%, 96,1% bzw. 89,7% (OS), 98,6% bzw. 94,9% (BC), 97% bzw. 84,5% (DFS) und 98,6% (FFM), in der HR-Gruppe bei 93,1% bzw. 88,8% (OS), 89%, 84,7% bzw. 75,3% (BC), 82,5%, 74,2% bzw. 65,9% (DFS) und 98%, 95,7% bzw. 84,8% (FFM). Weder für die AHT noch die RT des LAG konnte eine Verbesserung des OS, DFS, FFM sowie der BC gezeigt werden. Eine Akuttoxizität Grad 2 trat bei 6,5% (GI) bzw. 16,5% (GU) und Grad 3 bei 0,6% (GI) bzw. 0% (GU) auf. Eine Spättoxizität Grad 2 trat bei 2,9% (GI) bzw. 12,4% (GU) und Grad 3 bei 0,6% (GI) bzw. 1,2% (GU) auf.

Schlussfolgerung: Mit Implementierung der moderat hypofraktionierten EBRT nach o.g. Schema (73,6 Gy (79,9 Gy nach EQD2 ($\alpha\beta$ 1,5)) bzw. 75,9 Gy (82,4 Gy nach EQD2 ($\alpha\beta$ 1,5)) konnten im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie sehr gute Ergebnisse für intermediate- und high risk-Patienten des lokal begrenzten bis fortgeschrittenen PCa hinsichtlich der onkologischen Endpunkte sowie der GI-/GU-Toxizität, vergleichbar mit den besten Ergebnissen aktueller Publikationen, erzielt werden. Diese Ergebnisse bekräftigen die zunehmende Anwendung dieser Bestrahlungstechnik. Die Kohorte sollte zur Validierung der Ergebnisse weiter expandiert und mit einer längeren Nachbeobachtungszeit erneut ausgewertet werden.

9 Summary

Purpose: Radical prostatectomy and external beam radiation therapy are the current standard in the treatment of localised prostate cancer. Due to the special radiation biology of the PCa (α/β -ratio 1.5 Gy), a higher sensitivity to hypofractionation can be assumed. Current data show that moderate hypofractionation is not inferior to the conventional regimen, but long-term results regarding late toxicity are still sparse. In this study oncological results as well as GI and GU toxicity after moderately hypofractionated, intensity modulated (IMRT/VMAT) and image guided (IGRT) radiotherapy with simultaneously integrated boost (SIB) are examined in a university tumor center.

Patients and Methods: In the years 2010 to 2016, 170 patients with histologically confirmed localised to advanced PCa (T1-4, N0-1, M0) were treated with moderately hypofractionated EBRT using IG-IMRT or IG-VMAT and SIB technique at the Frankfurt University Hospital. All patients were stratified according to the D'Amico classification and treated according to respective risk category. GI and GU toxicity were assessed according to CTC v4.0. A biochemical failure was defined as PSA nadir + 2 ng/ml. The follow-up was done 6-8 weeks, 2-3 months and 6 months after radiotherapy and afterwards at least once a year. The data was evaluated retrospectively. The software programs Excel and SPSS were used for the statistical analyses. The Kaplan-Meier survival analyses were compared using a log-rank test and, in case of significant differences, included in a Cox regression analysis. A possible correlation between dosimetric/clinical parameters and GI/GU toxicity was checked using the Pearson Chi-Square test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant for all analyses carried out.

Results: Patients in the low-risk (n = 15) and intermediate to high-risk groups after TURP (n = 14) received a GRD of 73.6 Gy (PTV1) and 58.24 Gy (PTV2) with a single dose of 2.3 Gy (SIB) and 1.82 Gy in 32 fractions. Patients in the intermediate (n = 70) and high risk (n = 71) group received a GRD of 75.9 Gy

(PTV1) and 60.06 Gy (PTV2) with a single dose of 2.3 Gy (SIB) or 1.82 Gy in 33 fractions. Patients in the intermediate and high risk group received an additional pelvic irradiation (PTV3) with a total dose of 46.0 Gy and 1.84 Gy single dose in 25 fractions, in case of radiologically positive lymph node status or a calculated risk probability of lymph node involvement >20% according to Roach Formula (n = 86). A total of 98 patients received (neo-) adjuvant AHT. The median follow-up was 36 months (range: 5-84 month). The 24-, 36- and 60-months survival rates in the IR group were 98.4%, 96.1% and 89.7% (OS), 98.6% and 94.9% (BC), 97% and 84.5% (DFS) and 98.6% (FFM), in the HR group 93.1% and 88.8% (OS), 89%, 84.7% or 75.3% (BC), 82.5%, 74.2% or 65.9% (DFS) and 98%, 95.7% or 84.8% (FFM). An improvement in the OS, DFS, FFM and BC could not be shown for either the AHT or the pelvic irradiation. Grade 1 acute GI toxicity occurred in 48 patients (28.2%), grade 2 in 11 patients (6.5%), and grade 3 in one patient (0.6%). Only 10 patients (5.9%) had late GI toxicity (grade 1). Acute toxicity grade 2 occurred in 6.5% (GI) or 16.5% (GU) and grade 3 in 0.6% (GI) or 0% (GU). A late toxicity grade 2 occurred in 2.9% (GI) or 12.4% (GU) and grade 3 in 0.6% (GI) or 1.2% (GU).

Conclusions: With implementation of moderately hypofractionated EBRT according to the above regimen (73.6 Gy (79.9 Gy according to EQD2 ($\alpha\beta$ 1.5)) and 75.9 Gy (82.4 Gy according to EQD2 ($\alpha\beta$ 1.5)) this retrospective cohort study was able to achieve very good results for intermediate and high risk patients with localised to advanced PCa with regards to oncological endpoints and GI/GU toxicity, comparable to the best results of modern published series. These results support the increasing use of this radiation technique. The cohort should be expanded further to validate the results and re-evaluated with a longer follow-up period.

10 Literaturverzeichnis

References

1. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland: Prostata.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html. Accessed January 9, 2020.
2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Updated Mai 2019. Accessed January 8, 2020.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza, Gustavo de la. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-3871.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
5. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2019.
https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile. Accessed January 9, 2020.
6. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*. 2003;79(936):575-580. doi:10.1136/pmj.79.936.575.
7. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97(8):1894-1903. doi:10.1002/cncr.11262.
8. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91(9):789-794. doi:10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x.

9. Morton RA. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology*. 1994;44(5):637-645. doi:10.1016/S0090-4295(94)80196-7.
10. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(21):1637-1647. doi:10.1093/jnci/90.21.1637.
11. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002;13(1):72-79. doi:10.1097/00001648-200201000-00012.
12. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83. doi:10.1016/S0090-4295(02)01637-0.
13. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-1605. doi:10.1200/JCO.2006.10.1949.
14. Amann K, Kain R, Klöppel G, eds. *Pathologie: Urogenitale und endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
15. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(8):619-633. doi:10.1097/00000478-198808000-00003.
16. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD007091. doi:10.1002/14651858.CD007091.
17. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5- α -Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1502-1516. doi:10.1200/JCO.2008.16.9599.
18. Teillac P, Abrahamsson P-A. The Prostate Cancer Prevention Trial and Its Implications for Clinical Practice: A European Consensus. *European Urology Supplements*. 2006;5(9):640-646. doi:10.1016/j.eursup.2006.05.001.

19. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):30-67. doi:10.3322/caac.20140.
20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., ed. *Urologische Tumoren*. 1. Auflage. München: Elsevier; 2018.
21. 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.
22. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology.* 2010;11(8):725-732. doi:10.1016/S1470-2045(10)70146-7.
23. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.* 2017;123(4):592-599. doi:10.1002/cncr.30474.
24. 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. doi:10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00014.
25. 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. doi:10.3122/jabfm.16.2.95.
26. Auvinen A, Määttänen L, Finne P, et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer.* 2004;111(6):940-943. doi:10.1002/ijc.20352.
27. Candas B, Cusan L, Gomez J-L, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate.* 2000;45(1):19-35. doi:10.1002/1097-0045(20000915)45:1<19:AID-PROS3>3.0.CO;2-M.

28. Määttä L, Hakama M, Tammela TLJ, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2007;96(1):56-60. doi:10.1038/sj.bjc.6603522.
29. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal of Urology*. 1994;151(5):1283-1290. doi:10.1016/S0022-5347(17)35233-3.
30. Hoogendam A, Buntinx F, Vet HC de. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621-626. doi:10.1093/fampra/16.6.621.
31. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, et al. Effects of Rectal Examination, Prostatic Massage, Ultrasonography and Needle Biopsy on Serum Prostate Specific Antigen Levels. *Journal of Urology*. 1992;147(3 Part 2):810-814. doi:10.1016/S0022-5347(17)37392-5.
32. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918.
33. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal*. 1990;4(2):135-137. doi:10.1002/jcla.1860040212.
34. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol*. 1994;73(5):538-543. doi:10.1111/j.1464-410x.1994.tb07640.x.
35. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong ENP, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total psa, prostate volume, and age. *Urology*. 1996;48(6):55-61. doi:10.1016/S0090-4295(96)00611-5.
36. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from

- benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-1547. doi:10.1001/jama.279.19.1542.
37. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *Journal of Urology*. 1998;159(1):5-12. doi:10.1016/S0022-5347(01)63996-X.
38. Lee HY, Lee HJ, Byun S-S, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*. 2009;10(3):244-251. doi:10.3348/kjr.2009.10.3.244.
39. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(1):24-28. doi:10.1111/j.1440-1673.2007.01906.x.
40. 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. *Journal of Urology*. 2006;175(5):1605-1612. doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
41. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016;122(6):884-892. doi:10.1002/cncr.29874.
42. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390-397. doi:10.1001/jama.2014.17942.
43. Gorski A de, Rouprêt M, Peyronnet B, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol*. 2015;194(3):669-673. doi:10.1016/j.juro.2015.03.025.
44. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125-128.

45. 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. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
46. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
47. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(1):58-64. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.04.
48. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.
49. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-279. doi:10.1016/0046-8177(92)90108-f.
50. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*. 2016;69(4):592-598. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.029.
51. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, ed. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Chichester: John Wiley & Sons Inc; 2017.
52. 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. doi:10.1001/jama.280.11.969.
53. Sonnad SS, Langlotz CP, Sanford Schwartz J. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: A meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Academic Radiology*. 2001;8(2):149-157. doi:10.1016/S1076-6332(01)90095-9.

54. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek ALM, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002;12(9):2294-2302. doi:10.1007/s00330-002-1389-z.
55. Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse UG, et al. MRT der Prostata: Empfehlungen zur Vorbereitung und Durchführung. *Rofo*. 2017;189(1):21-28. doi:10.1055/s-0042-119451.
56. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *Journal of Urology*. 2004;171(6 Pt 1):2122-2127. doi:10.1097/01.ju.0000123981.03084.06.
57. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1410-1417. doi:10.1007/s00259-016-3366-9.
58. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-1190. doi:10.2967/jnumed.115.160382.
59. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5.
60. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-937. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.021.
61. Budäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, et al. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69(3):393-396. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.010.

62. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2017;119(2):209-215. doi:10.1111/bju.13540.
63. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;70(4):553-557. doi:10.1016/j.eururo.2015.12.051.
64. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *Journal of Urology.* 2004;172(6 Pt 1):2145-2152. doi:10.1097/01.ju.0000140257.05714.45.
65. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. *Journal of Urology.* 2006;175(6):2011-2017. doi:10.1016/S0022-5347(06)00265-5.
66. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006;49(6):1019-26; discussion 1026-7. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.043.
67. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006;68(1):121-125. doi:10.1016/j.urology.2006.01.055.
68. Bauman G, Rumble RB, Chen J, Loblaw A, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(7):461-473. doi:10.1016/j.clon.2012.05.002.
69. Yu T, Zhang Q, Zheng T, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0154499. doi:10.1371/journal.pone.0154499.

70. Richter J, Baier K, eds. *Strahlenphysik für die Radioonkologie: 17 Tabellen*. Stuttgart: Thieme; 1998.
71. Wannenmacher M, Debus J, Wenz F. *Strahlentherapie*. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag; 2006. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=417563>.
72. Hodapp N. Vergleich der Kombination aus IMRT und IGRT mit konventioneller 3D-CRT bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms : Die Untersuchung des Vorteils hängt stark von den Bedingungen ab. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(5):431-432. doi:10.1007/s00066-017-1124-y.
73. Thomadsen BR. *Brachytherapy physics*. 2. ed; 2005. Medical physics monograph.
74. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2007;83(1):3-10. doi:10.1016/j.radonc.2007.01.014.
75. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol*. 2009;327945. doi:10.1155/2009/327945.
76. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, et al. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Urologe A*. 2002;41(4):369-373. doi:10.1007/s00120-002-0198-y.
77. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2003;57(4):944-952. doi:10.1016/s0360-3016(03)00739-9.
78. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2007;67(2):327-333. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.056.
79. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an

- accelerated hypofractionated regime. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2005;62(5):1322-1331.
doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.053.
80. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2004;58(4):1048-1055.
doi:10.1016/j.ijrobp.2003.08.003.
81. 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.
82. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2005;61(5):1306-1316.
doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.014.
83. Galalae RM, Kovács 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2002;52(1):81-90. doi:10.1016/s0360-3016(01)01758-8.
84. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol*. 2006;182(3):135-141. doi:10.1007/s00066-006-1448-5.
85. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):114-120. doi:10.1016/j.radonc.2007.04.011.

86. 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.
87. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5366-5373. doi:10.1200/JCO.2006.10.5171.
88. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-655. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.003.
89. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate—analysis of RTOG 75-06. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1986;12(3):345-351. doi:10.1016/0360-3016(86)90349-4.
90. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, et al. Impact of Surgical Staging in Evaluating the Radiotherapeutic Outcome in RTOG 77-06, a phase III Study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) Prostate Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1998;40(4):769-782. doi:10.1016/S0360-3016(97)00926-7.
91. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425-1437. doi:10.1056/NEJMoa1606221.
92. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol*. 2020;77(3):320-330. doi:10.1016/j.eururo.2019.10.030.
93. Dutch Urological Association. *Prostate Cancer. Nation-wide guideline*. 1st ed. Maastricht; 2007.

94. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):915-916. doi:10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00013.
95. Mambourg, F., et al. *HTA of prostate cancer screening.* Brüssel. 2006.
96. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(1):68-80. doi:10.1016/j.eururo.2007.09.002.
97. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer.* 2003;97(7):1653-1662. doi:10.1002/cncr.11233.
98. 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. *Journal of Urology.* 2004;171(3):1098-1104. doi:10.1097/01.ju.0000113299.34404.22.
99. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *Journal of Urology.* 2005;174(3):882-887. doi:10.1097/01.ju.0000169136.55891.21.
100. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88(2):398-406. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000115)88:2<398:AID-CNCR22>3.0.CO;2-V.
101. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128(4):819-824. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.038.
102. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(3):274-278. doi:10.1016/j.canep.2010.04.003.
103. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for

- clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(6):435-448.
doi:10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00209.
104. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1261-1269.
doi:10.1001/jamaoncol.2015.2895.
105. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):2029-2036. doi:10.1200/JCO.2012.46.5492.
106. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1314-1325. doi:10.1056/NEJMoa1212299.
107. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP, eds. *Die Urologie.* Living Reference Work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. Springer Reference Medizin.
108. Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, Bartsch G. Castration-resistant prostate cancer: where we stand in 2013 and what urologists should know. *Eur Urol.* 2013;64(2):260-265. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.021.
109. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol.* 2011;186(3):889-897. doi:10.1016/j.juro.2011.04.083.
110. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The Value of Prostate Specific Antigen and Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in Detecting Prostatic Fossa Recurrences Following Radical Prostatectomy. *Journal of Urology.* 1993;149(5 Part 1):1024-1028. doi:10.1016/S0022-5347(17)36287-0.
111. Fowler JE, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Journal of Urology.* 1995;153(3 Pt 2):1011-1014.

112. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-1597. doi:10.1001/jama.281.17.1591.
113. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated 11Ccholine PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2007;52(2):423-429. doi:10.1016/j.eururo.2007.03.032.
114. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med*. 1984;3(2):143-152. doi:10.1002/sim.4780030207.
115. Schendera CFG. *Regressionsanalyse mit SPSS*. München: Oldenbourg; 2008. <http://www.oldenbourg-link.com/isbn/9783486710625>.
116. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):125-129. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.047.
117. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(2):680-689. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.031.
118. Zapatero A, Roch M, Büchser D, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(9):1161-1167. doi:10.1007/s12094-017-1655-9.
119. Sveistrup J, Rosenschöld PM af, Deasy JO, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol*. 2014;9:44. doi:10.1186/1748-717X-9-44.

120. 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.
121. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, 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.
122. 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.
123. 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.
124. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé 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.
125. 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.
126. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1998;41(3):501-510. doi:10.1016/S0360-3016(98)00089-3.
127. Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single

- Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):790-797. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.02.045.
128. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary Toxicity Analysis of 3DCRT versus IMRT on the High Dose Arm of the RTOG 0126 Prostate Cancer Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(5). doi:10.1016/j.ijrobp.2013.07.041.
129. Kellerer AM RH. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res*. 1972;8:85-158.
130. Kellerer AM, Rossi HH. A Generalized Formulation of Dual Radiation Action. *Radiation Research*. 1978;75(3):471. doi:10.2307/3574835.
131. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1982;8(11):1981-1997. doi:10.1016/0360-3016(82)90459-X.
132. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1999;43(5):1095-1101. doi:10.1016/S0360-3016(98)00438-6.
133. 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. doi:10.1016/s0360-3016(01)01607-8.
134. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2002;52(1):6-13. doi:10.1016/S0360-3016(01)02664-5.
135. 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.

136. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* 2012;51(8):963-974. doi:10.3109/0284186X.2012.719635.
137. Joiner MC BSM. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: *Basic Clinical Radiobiology*:109.
138. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(8):1047-1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
139. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(16):1605-1616. doi:10.1016/S1470-2045(15)00280-6.
140. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2325-2332. doi:10.1200/JCO.2016.67.0448.
141. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(4):464-474. doi:10.1016/S1470-2045(15)00567-7.
142. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(8):1061-1069. doi:10.1016/S1470-2045(16)30070-5.
143. Guckenberger M, Lawrenz I, Flentje M. Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: long-term outcome using IMRT and

- volumetric IGRT. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(1):48-53. doi:10.1007/s00066-013-0443-x.
144. Guckenberger M, Ok S, Polat B, Sweeney RA, Flentje M. Toxicity after intensity-modulated, image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(10):535-543. doi:10.1007/s00066-010-2144-z.
145. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet.* 2002;360(9327):103-108. doi:10.1016/S0140-6736(02)09408-4.
146. Granfors T, Modig H, Damber J-E, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *Journal of Urology.* 2006;176(2):544-547. doi:10.1016/j.juro.2006.03.092.
147. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):585-591. doi:10.1200/JCO.2007.13.9881.
148. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology.* 2010;11(11):1066-1073. doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
149. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2002;53(2):316-327. doi:10.1016/S0360-3016(02)02733-5.
150. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1043-1048. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.059.

151. King C. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: current results of a phase II trial. *Front Radiat Ther Oncol*. 2011;43:428-437.
doi:10.1159/000322507.
152. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):877-882.
doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.054.
153. Murthy V, Maitre P, Bhatia J, et al. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. *Radiother Oncol*. 2020;145:71-80.
doi:10.1016/j.radonc.2019.12.006.
154. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.
doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.
155. Beck M, Böhmer D, Aebersold DM, et al. Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer : Statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(2):109-116. doi:10.1007/s00066-019-01553-3.
156. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505. doi:10.6004/jnccn.2019.0023.
157. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013;64(6):895-902. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.033.
158. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(5B):E87-E95.
doi:10.1111/bju.13903.

159. Nagore G, Lopez Guerra JL, Krumina E, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5 Gy fractions. *Radiother Oncol*. 2018;127(2):219-224. doi:10.1016/j.radonc.2018.03.022.
160. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2018;126(2):270-277. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.038.
161. 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;29(7):401-411. doi:10.1016/j.clon.2017.02.015.
162. Lee YH, Son SH, Yoon SC, et al. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: a preliminary report. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):e46-53. doi:10.1111/j.1743-7563.2012.01589.x.
163. Townsend NC, Huth BJ, Ding W, et al. Acute toxicity after cyberknife-delivered hypofractionated radiotherapy for treatment of prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):6-10. doi:10.1097/COC.0b013e3181c4c7c4.
164. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer*. 2012;118(15):3681-3690. doi:10.1002/cncr.26699.
165. Oermann EK, Suy S, Hanscom HN, et al. Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low- to intermediate-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2011;4:12. doi:10.1186/1756-8722-4-12.
166. Hannoun-Levi J-M, Benezery K, Bondiau P-Y, Chamorey E, Marcié S, Gerard J-P. Radiothérapie robotisée des cancers de prostate par CyberKnife. *Cancer Radiother*. 2007;11(8):476-482. doi:10.1016/j.canrad.2007.07.005.
167. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1099-1105. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.050.

168. Fuller DB, Naitoh J, Lee C, Hardy S, Jin H. Virtual HDR CyberKnife treatment for localized prostatic carcinoma: dosimetry comparison with HDR brachytherapy and preliminary clinical observations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1588-1597. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.067.
169. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol.* 2011;6:3. doi:10.1186/1748-717X-6-3.
170. Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Low-Intermediate-Risk Prostate Cancer: Is there a Dose Effect? *Front Oncol.* 2011;1:49. doi:10.3389/fonc.2011.00049.
171. Lei S, Piel N, Oermann EK, et al. Six-Dimensional Correction of Intra-Fractional Prostate Motion with CyberKnife Stereotactic Body Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2011;1:48. doi:10.3389/fonc.2011.00048.
172. Marino C, Villaggi E, Maggi G, et al. A feasibility dosimetric study on prostate cancer : are we ready for a multicenter clinical trial on SBRT? *Strahlenther Onkol.* 2015;191(7):573-581. doi:10.1007/s00066-015-0822-6.
173. Rucinska M, Kieszkowska-Grudny A, Nawrocki S. Hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie SHARP ist eine gut tolerierte Behandlung beim Prostatakarzinom : Beurteilung der Toxizität und Lebensqualität. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(7):449-457. doi:10.1007/s00066-016-0971-2.
174. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Extreme Hypofractionation versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer: Early Toxicity Results from the Scandinavian Randomized Phase III Trial "HYPO-RT-PC". *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2016;96(5):938-939. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.09.049.
175. Crevoisier R de, Bayar MA, Pommier P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(5):1420-1429. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.2006.

176. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1801097. doi:10.1200/JCO.18.01097.
177. Chen Y-W, Mahal BA, Muralidhar V, et al. Association Between Treatment at a High-Volume Facility and Improved Survival for Radiation-Treated Men With High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):683-690. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.008.
178. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen M-H. Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2003;97(1):56-62. doi:10.1002/cncr.11053.
179. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. *Eur Urol*. 2011;59(1):88-95. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.003.
180. Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Ann Oncol*. 2018;29(2):377-385. doi:10.1093/annonc/mdx742.
181. Pepe P, Pennisi M. Gleason Score Stratification According to Age at Diagnosis in 1028 Men. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*. 2015;19(6). doi:10.5114/wo.2015.56654.
182. Shim HB, Lee SE, Park HK, Ku JH. Histological diagnosis of prostate cancer in Korean men aged 70-79 years. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(10):782-787. doi:10.1093/jjco/hym093.

11 Anhang

CTC V4.0

Adverse Event	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Cystitis noninfective		Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated
Hematuria		Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated
Urinary frequency		Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-
Urinary incontinence		Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.); pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-
Urinary urgency		Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-
Urinary tract pain		Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-
Abdominal pain		Mild pain	Moderate pain	Severe pain; limiting self-care ADL	-
Diarrhea		Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Proctitis		Proctitis	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

12 Danksagung

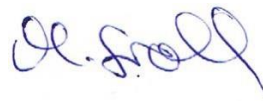
13 Lebenslauf

14 Schriftliche Erklärung

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 „Auswertung einer 10jährigen Erfahrung in der definitiven, dosisintensivierten intensitätsmodulierten Radiotherapie des Prostatakarzinoms in einem akademischen tertiären Tumorzentrum“ in der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Panagiotis Balermipas mit Unterstützung durch Dr. Georgios Chatzikonstantinou 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.



Frankfurt, den 15.10.2020

Mirjam Großhans