

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie  
der Universität zu Köln

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas

# **Dosiseskalierte definitive Strahlentherapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Marius Kreis

promoviert am 23. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druck- und Erstellungsjahr 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Baues

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. P. Linde

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Johannes Rosenbrock, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universität zu Köln.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir persönlich erhoben. Die Gesamtheit aller behandelten Personen wurde von mir auf die Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und somit das Patientenkollektiv für diese Studie abgesteckt.

In der Folge habe ich die verschiedenen Parameter aus den elektronischen Patientenakten (ORBIS) und Papierakten (Archiv) erhoben und via Excel zu einem Datensatz zusammengefügt, welcher anschließend mit Hilfe meines Zweitbetreuers Herrn Dr. med. Johannes Rosenbrock durch das Statistikprogramm SPSS statistisch ausgewertet wurde.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.06.2024

Unterschrift:

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Baues und Frau Prof. Dr. med. Simone Marnitz für die Erstbetreuung und Herrn Dr. med. Johannes Rosenbrock für die enge Betreuung während der Datenerhebung, Datenauswertung und meiner Dissertation. Ebenso danke ich meiner Familie und meiner Freundin, welche mich in der Zeit meines Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit stets unterstützt haben und mir somit einen erfolgreichen Abschluss ermöglicht haben.

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meiner verstorbenen Mutter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>13</b>
2.1 Epidemiologie	13
2.2 Ätiologie	13
2.2.1. Pathogenese und Risikofaktoren	13
2.2.2. Prävention	14
2.3 Screeningverfahren	14
2.3.1. PSA-Wert Bestimmung	14
2.3.2. DRU und Bildgebung	15
2.4 Primärdiagnostik	15
2.4.1. DRU	16
2.4.2. Bildgebende Verfahren	16
2.4.3. Biopsie	16
2.5 Klassifikation	17
2.5.1. Staging	17
2.5.2. Grading	19
2.5.3. Prognostische Faktoren	20
2.5.4. Bildgebende Verfahren	20
2.6 Therapieoptionen	21
2.6.1. Watchful Waiting	21
2.6.2. Active Surveillance	21
2.6.3. Radikale Prostatektomie	22
2.6.4. Perkutane Strahlentherapie	23

2.6.5.	Brachytherapie	24
2.6.6.	Androgendeprivation	24
2.6.7.	Fokale Therapien	25
2.7	Entscheidungsfindung	25
2.8	Ziel der Arbeit	26
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>27</b>
3.1	Studiendesign	27
3.2	Datenerhebung	27
3.3	Datenanalyse	28
3.4	Therapieplanung	28
3.5	Bestrahlungstechnik	29
3.6	Literaturrecherche	30
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Progression-free Survival	33
4.3	Local recurrence-free Survival	33
4.4	Distant metastasis-free Survival	33
4.5	Akute Toxizität	33
4.6	Chronische Toxizität	34
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>35</b>
5.1	Historische Einordnung der Ergebnisse	35
5.2	Alternative Arten der Dosisescalation	39
5.3	Conclusio	40



<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>50</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	50
7.2	Tabellenverzeichnis	50
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie, Hormon(entzugs)therapie
AS	Active Surveillance
ASA	American Society of Anesthesiologists
BDR	Berufsverbands Deutscher Radiologen eV
BFFS	Biochemical Failure-free Survival
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume, Zielvolumen
DCE	Dynamic Contrast-enhanced
DFS	Disease-free Survival
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie eV
DMFS	Distant Metastasis-free Survival
DRG	Deutschen Röntgengesellschaft
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted Imaging
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy, Perkutane Strahlentherapie
GI	Gastrointestinal
GTV	Gross Tumor Volume
GU	Urogenital/Genitourinary
Gy	Gray, Maßeinheit der Energiedosis
HDR	High-dose Rate
HIFU	hochintensive fokussierte Ultraschallablation
IGRT	Image-guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity-modulated Radiation Therapy
ISUP	International Society of Urological Pathology
LAG	Lymphabflussgebiet
LDR	Low-Dose Rate
LENT-SOMA	Late Effects on Normal Tissue, Subjective Objective Management Analysis
LRFS	Local Recurrence-free Survival
(mp)MRT	(Multiparametrische) Magnetresonanztomografie
OS	Overall Survival
PET	Positronenemissionstomografie

PFS	Progression-free Survival
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA	Prostata spezifisches Membranantigen
PTV	Planning Target Volume
RPE	Radikale Prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SFRO	Société Française de Radiothérapie Oncologique
SIB	Simultan integrierter Boost
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
VTP	vascular targeted photodynamic Therapy

# 1. Zusammenfassung

Einleitung: Um Patienten mit Prostatakarzinom die jeweils beste Therapieoption anzubieten, müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Neben den entsprechenden medizinischen Scores muss auch die persönliche Situation des Patienten in die Entscheidungsfindung miteinfließen. Ergibt sich nun eine Situation, in welcher eine eskalierte Therapie angewandt werden soll, ist die definitive dosiseskalierte perkutane Bestrahlung eine mögliche Therapieoption.

Methoden: Das Ziel unserer retrospektiven Studie war die sichere Durchführbarkeit einer Dosisescalation bis 84 Gray (Gy), appliziert mittels Simultan-Integrierten-Boost (SIB) Konzeptes, mit besonderem Blick auf die akuten gastrointestinalen (GI) und urogenitalen (GU) Nebenwirkungen der Bestrahlung zu untersuchen. Der Bestrahlungsplan wurde mittels Image-guided Radiation Therapy (IGRT) und Image-guided Radiation Therapy (IMRT), beziehungsweise Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT) ausgeführt und umfasste eine Gesamtdosis von 80 Gy in Gruppe A, 84 Gy in Gruppe B und 84 Gy mit zusätzlicher Bestrahlung des Lymphabflussgebietes (LAG) in Gruppe C. Insgesamt wurden in unserer Studie 86 Patienten, welche zwischen 2016 und 2021 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universität zu Köln bestrahlt wurden, mittels Studiums der elektronischen Akten und handschriftlichen Aufzeichnungen untersucht. Der entstandene Datensatz wurde anschließend mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistica Version 28.0.1.0 ausgewertet.

Ergebnisse: Bezogen auf die akute GU-Toxizität konnte zwischen Gruppe A und B kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Verglichen mit Gruppe B zeigte sich jedoch bei Gruppe C eine signifikant höhere Rate von Grad  $\geq 2$  Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu konnte bezüglich der akuten GI-Toxizität zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied detektiert werden. Bezogen auf die chronischen Toxizitäten konnten die Daten von 74 Patienten untersucht werden. So traten in Gruppe A' bei 4,17%, in Gruppe B' bei 7,14% und in Gruppe C' bei 18,18% der Patienten chronischen GU-Toxizität Grad  $\geq 2$  auf. Dem gegenüber wiesen 8,33% der Patienten in Gruppe A', 3,57% der Gruppe B' und 0% der Patienten der Gruppe C' chronische GI-Toxizität Grad  $\geq 2$  auf. Es traten insgesamt 4 Endpunkte bezogen auf das Progression-free Survival (PFS) auf.

Diskussion: Eine eskalierte Therapie des Prostatakarzinoms kann mittels zusätzlicher Androgendeprivationstherapie (ADT) oder erhöhter Gesamtdosis bei einer Bestrahlung erzielt werden. Neben der in unserer Studie vorgestellten Möglichkeit mittels SIB eine erhöhte Gesamtdosis durch alleinige perkutane Bestrahlung (EBRT) zu erzielen, gibt es innerhalb der

Strahlentherapie weitere Eskalationsoptionen. Eine stereotaktische Bestrahlung der intraprostatischen Läsionen ist ebenso eine Option, sowie die zusätzliche Aufsättigung mittels High-dose Rate (HDR) Brachytherapie in Kombination mit EBRT. Die Ergebnisse unserer Studie erscheinen trotz der recht kurzen Nachbeobachtungszeit und der damit verbundenen noch nicht abschließend geklärten Ergebnisse bezüglich der chronischen Toxizitäten und der Überlebensraten positiv. Die in unserer Studie angewandten Techniken zur Dosisescalation folgen den aktuellen Empfehlungen und resultieren, verglichen mit aktuellen Studien ohne Dosisescalation, in vergleichbaren Nebenwirkungsraten. Zur Klärung ob sich diese positiven Ergebnisse bestätigen, benötigt es eine längere Nachbeobachtungszeit. Die Beantwortung der Frage, welche Patienten von welcher Art der Dosisescalation profitieren, benötigt prospektiv angelegte Studien.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des Alters, was sich im mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren (Median) im Jahr 2018 widerspiegelt.<sup>1</sup> Nur selten tritt die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr auf, demnach liegt auch das mittlere Sterbealter mit 81 Jahren (Median) in 2019 bereits über der durchschnittlichen Lebenserwartung.<sup>1</sup>

Der demografische Wandel wird die Medizin der nächsten Jahrzehnte bestimmen. Eine immer älter werdende Gesellschaft geht mit sich ändernden Inzidenzen und Prävalenzen von Krankheiten einher. Von 1990 bis 2018 stieg die Anzahl der über 67-jährigen um 5,5 Millionen auf 15,9 Millionen. Prognostiziert werden für das Jahr 2039 mehr als 21 Millionen über 67-jährige und in der Folge bis etwa 2060 weitestgehend konstante Zahlen.<sup>2</sup>

Zwischen 2008 und 2018 erhielten 474.000 Männer in Deutschland die Diagnose Prostatakarzinom, allein 65.200 im Jahr 2018. Die Prognose für 2022 beläuft sich auf über 70.000 Neuerkrankungen.<sup>1</sup> Seit 2013 verläuft die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland stabil und auch die Prognose für den Zeitraum bis 2022 scheint diesem Trend zu folgen.<sup>1</sup> Mit dieser Entwicklung bestätigt Deutschland den Trend Mitteleuropas, der möglicherweise auf der bis zum Jahr 2007 stark angestiegenen und zuletzt wieder sinkenden Zahl an Screenings anhand des Prostata spezifischen Antigens (PSA) zurückzuführen sein könnte.

Trotz aktuellen Empfehlungen zur Prävention sind Krebserkrankungen heute die zweithäufigste Todesursache in Deutschland.<sup>3</sup> Unter Ihnen ist das Prostatakarzinom die häufigste maligne Entität in der männlichen Bevölkerung und stellt mit 15.040 Todesfällen im Jahr 2019 die zweithäufigste Entität unter den Krebstodesfällen der Männer dar.<sup>1</sup>

### **2.2 Ätiologie**

#### **2.2.1. Pathogenese und Risikofaktoren**

Die Entstehung von Krebs generell und somit auch eines Prostatakarzinoms basiert auf der Annahme, dass chronische Entzündungen die Entstehung von malignen Entartungen fördern. Diese können unter anderem durch Geschlechtskrankheiten oder weitere Karzinogene, wie beispielsweise Viren, bedingt sein.<sup>4</sup>

Das Erkrankungsrisiko ist auch genetisch bedingt. Wenn Verwandte ersten Grades die Diagnose eines Prostatakarzinoms erhalten haben, ist das lebenslange Erkrankungsrisiko für betroffene Männer mehr als doppelt so hoch.<sup>5</sup>

Ebenso erwähnenswert ist es, dass innerhalb Europas ein Nord-Süd Gefälle zu beobachten ist. Demnach weisen nördlicher gelegene Staaten eine erhöhte Inzidenz auf.<sup>1</sup> Ursache dafür könnten die schützende Wirkung von Vitamin D aus der verstärkten UV-Strahlung in Südeuropa oder die mediterrane Ernährung sein.

### **2.2.2. Prävention**

Präventive Maßnahmen umfassen die Verhinderung von Geschlechtskrankheiten, sowie die Umstellung der Ernährung. Es wurden sowohl mit Phytoöstrogenen<sup>6</sup> als auch Lycopin<sup>7,8</sup> mögliche Inhaltsstoffe von Nahrung gefunden, welche sich positiv auf die Rate der Neuerkrankungen auswirken. Phytoöstrogene sind in fast allen Gemüsesorten, besonders jedoch in Soja und Tofu, enthalten. Das Carotinoid Lycopin wiederum gibt allen Gemüsesorten ihre rote Farbe und ist in besonders hohen Maßen in Tomaten und Tomatenprodukten enthalten.

## **2.3 Screeningverfahren**

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom sollen bei gegebenem Anlass Männern ab 45 Lebensjahren und mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren neutral über das Für und Wider einer Früherkennungsmaßnahme informiert werden. Des Weiteren soll bereits bei der Aufklärung über mögliche weitergehende Diagnostik aufgeklärt werden.<sup>9</sup> Ab einem Alter von 45 Jahren gehört die einmal jährliche Untersuchung des äußeren Genitals, eine gezielte Anamneseerhebung sowie die Tastuntersuchung der Prostata mittels Digital-rektaler Untersuchung (DRU) und der Lymphknoten zum gesetzlichen Früherkennungsprogramm in Deutschland.<sup>10</sup>

### **2.3.1. PSA-Wert Bestimmung**

Wenn die Entscheidung für die Durchführung einer Früherkennungsmaßnahme getroffen wird, ist das Verfahren der Wahl die quantitative Bestimmung des Serum-PSA Spiegels.

Der Wert erweist sich als geeignetster Parameter zur Bestimmung des spezifischen Erkrankungsrisikos eines Prostatakarzinoms. Es gibt Hinweise, dass die prostatakrebspezifische Mortalität mit Hilfe des PSA-Screeningverfahrens signifikant gesenkt werden kann.<sup>11,12</sup> Der Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität ist jedoch unklar, aufgrund dessen der Report des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine Empfehlung für die Bestimmung des PSA-Wertes als Screeningverfahren ausspricht.<sup>13</sup> Die Durchführung der PSA-Wert Bestimmung erfolgt als individuelle Gesundheitsleistung außerhalb des Früherkennungsprogramms in Deutschland und ist in der Regel zuzahlungspflichtig.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollen sich die Intervalle zur erneuten Vorstellung am jeweiligen PSA-Spiegel orientieren. Bei PSA-Werten  $<1$  ng/ml soll die nächste Untersuchung in 4 Jahren stattfinden. In einem Korridor zwischen 1-2 ng/ml soll die nächste Vorstellung nach zwei Jahren erfolgen. Bei Werten  $>2$  sollte die Wiedervorstellung bereits nach 12 Monaten erfolgen. Die Indikation zu weiterführender Diagnostik soll ab einem PSA-Wert von 4 ng/ml gestellt werden.<sup>9</sup> Die aktuelle Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt ähnlich dazu eine Bestimmung der individuellen PSA-Baseline ab 40 Lebensjahren.<sup>14</sup> Ziel dieser Strategie ist es zum einen die Zahl der unnötigen Biopsien zu verringern, und zum anderen frühzeitig Risikogruppen zu identifizieren. Somit würde man der Vielzahl der Männer mit niedrigem Risiko häufigere Bluttests ersparen und diese auf die Hochrisiko-Gruppe reduzieren, um insgesamt das Kosten-Nutzen-Verhältnis positiv zu beeinflussen. Diese Theorie wird durch die Studienergebnisse von Lilja et al. gestützt, wonach eine detektierte einmalige und frühzeitige PSA-Wert Erhöhung die spätere Diagnose von fortgeschrittenem Prostatakrebs vorhersagen kann.<sup>15</sup>

Die Werte unterliegen jedoch individuellen Schwankungen und Einflussfaktoren. Zu diesen gehören das Volumen der Prostata, akute Entzündungen, wie beispielsweise eine Prostatitis oder eine erfolgte Manipulation durch DRU oder Katheterisierung.<sup>9,16,17</sup>

Neben der absoluten Höhe dient auch der PSA-Anstieg als weiteres Kriterium. Verschiedene Studien legen Werte zwischen 0,4 ng/ml/Jahr<sup>18</sup> und 0,53 ng/ml/Jahr<sup>19</sup> als cut-off Werte zur Indikation für weitere Diagnostik nahe. Diesen Ergebnissen folgt die aktuelle S3-Leitlinie, welche den Korridor zwischen 0,35 ng/ml/Jahr bis 0,75 ng/ml/Jahr empfiehlt.<sup>9</sup>

### **2.3.2. DRU und Bildgebung**

Die Durchführung einer DRU zur Früherkennung kann zusätzlich erwogen werden, jedoch nicht als alleinige Maßnahme, da sie alleine keine ausreichende Sensitivität aufweist und der PSA-Wert Bestimmung diesbezüglich unterlegen ist.<sup>20,21</sup>

Nichtsdestotrotz sollte jede auffällige DRU durch eine Biopsie abgeklärt werden.<sup>9</sup>

Bildgebende Verfahren werden laut der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht empfohlen.<sup>9</sup>

## **2.4 Primärdiagnostik**

Besteht nach einer suspekten PSA-Wert Bestimmung der Verdacht auf ein Prostatakarzinom muss dieser in der Folge bestätigt werden. Zur Abklärung, ob die Durchführung einer bioptischen Kontrolle zur Diagnosestellung angezeigt ist, können zuvor weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Mit diesem Zwischenschritt sollen unnötige Biopsien und die damit verbundenen Risiken minimiert werden.



### **2.4.1. DRU**

Die DRU besitzt eine hohe Spezifität (94%) und einen hohen negativen Prädiktionwert (99%), jedoch eine geringe Sensitivität (59%).<sup>22</sup> Man kann sich diese Eigenschaft zu Nutze machen, indem man die DRU als nachfolgende Untersuchung bei Personen mit suspektem PSA-Wert durchführt.

### **2.4.2. Bildgebende Verfahren**

Wenn der Entschluss für eine bioptische Sicherung gefallen ist, kann die Person zuvor durch die Durchführung einer Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) auf Karzinomsuspekte Herde untersucht werden.

Die Bildgebung kann mit Hilfe des Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1 (PI-RADS v2.1) analysiert und interpretiert werden. Einflussgrößen sind Lage und Größe der Läsionen, sowie deren Eigenschaften in der T2-Gewichtung, diffusion weighted imaging (DWI) und Dynamic Contrast-enhanced (DCE), sowie die Lage der Läsion zu extrakapsulären Regionen, der Samenblase und regionären Lymphknoten.<sup>23</sup>

Die Richtlinie ermöglicht durch die Erstellung eines Scores, PI-RADS 1 bis 5, die Risikostratifizierung des suspekten Herdes zwischen einem sehr niedrigem (PI-RADS 1), einem niedrigem (PI-RADS 2), einem mittleren (PI-RADS 3), einem hohen (PI-RADS 4) und einem sehr hohen (PI-RADS 5) Risiko zum Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms.<sup>23</sup> Eine auf dem Ergebnis der mpMRT beruhende Triage könnte die Zahl von unnötigen Biopsien reduzieren, sowie die Zahl der Diagnosen von klinisch nicht signifikanten Karzinomen minimieren.<sup>24</sup> Dem gegenüber dienen bildgebende Verfahren auch als Staging Methode und finden somit sowohl in der Primärdiagnostik, als auch in der Klassifikation ihren Nutzen.

Die aktuelle S3-Leitlinie<sup>9</sup> empfiehlt die Qualitätsstandards der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und des Berufsverbands Deutscher Radiologen eV (BDR)<sup>25</sup> als Voraussetzung.

### **2.4.3. Biopsie**

Die Biopsie ist das Verfahren der Wahl zur Abklärung einer suspekten Primärdiagnostik.

Die als Stanzzyylinder entnommenen Gewebeproben werden auf Architekturstörungen und Kernatypien, sowie bei unklarer Morphologie immunhistochemisch auf ihre Dignität untersucht um die Diagnose eines Prostatakarzinoms stellen zu können.<sup>9</sup>

Durch den Einsatz von Antibiotikaprophylaxe und Lokalanästhesie können mit der Entnahme assoziierte unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden.<sup>26,27</sup>

Die systematische Probeentnahme erfolgt in der Regel durch transrektalen Ultraschall (TRUS) gesteuert. Zusätzlich zur systematischen ist auch die Hinzunahme von gezielten Biopsien

möglich. Diese zielen auf zuvor palpatorisch oder in bildgebenden Verfahren suspekte Areale ab.

Die MRT-gesteuerte gezielte Probeentnahme scheint der systematischen insoweit überlegen zu sein, dass sie die Detektionsrate der signifikanten Karzinome erhöht und zusätzlich die Anzahl der diagnostizierten nicht-signifikanten Karzinome reduziert.<sup>28</sup> Beide Verfahren detektieren singular deutlich weniger Karzinome als die Kombination aus beiden Verfahren. Die MRT-gesteuerte gezielte Biopsie detektiert nach der Studie von Siddiqui et al. 30% mehr hoch-Risiko und 17% weniger niedrig-Risiko Karzinome als die systematische.<sup>29</sup>

Die Kombination beider Verfahren scheint eine verbesserte Detektionsrate des Prostatakarzinoms vorweisen zu können.<sup>29,30</sup>

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Kombination aus der TRUS-gesteuerten systematischen Entnahme von 10 bis 12 Stanzzyllindern und der jeweils mehrfachen Probeentnahme von im MRT suspekten Läsionen.<sup>9</sup>

## **2.5 Klassifikation**

### **2.5.1. Staging**

Die aktuelle Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) gilt als Grundlage aller klinischen Studien.<sup>31</sup> Sie dient anhand des jeweiligen TNM-Status zur Stadieneinteilung aller Krebsarten und wird als Grundlage aller klinischer Studien anerkannt. Der T-Status definiert die lokale Tumorausbreitung, der N-Status die Situation regionärer Lymphknoten und der M-Status das Vorliegen von Fernmetastasen.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst die TNM Stadien T1 bis 2 N0 M0 und das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom die TNM Stadien T3 bis 4 N0 M0. Unabhängig vom T-Status werden N1 und M1 Tumore als fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom charakterisiert.<sup>9</sup>

Tabelle 1: TNM-Status

<b>T0</b>	<b>Kein Hinweis auf Tumorwachstum</b>
<b>T1</b>	<b>Klinisch nicht erkennbarer Tumor</b>
T1a	Tumornachweis im Resektionspräparat, Vorkommen in <5% des Gewebes
T1b	Tumornachweis im Resektionspräparat, Vorkommen in >5% des Gewebes
T1c	Tumornachweis mittels Stanzbiopsie
<b>T2</b>	<b>Tumorwachstum in Prostata, die Prostatakapsel nicht durchbrechend</b>
T2a	Tumornachweis in <50% eines Seitenlappens
T2b	Tumornachweis in >50% eines Seitenlappens
T2c	Tumornachweis in beiden Seitenlappen
<b>T3</b>	<b>Tumorwachstum, die Prostatakapsel durchbrechend</b>
T3a	Extrakapsuläres Tumorwachstum
T3b	Infiltration der Samenblase
<b>T4</b>	<b>Tumorwachstum in Nachbarorganen, über die Samenblase hinaus</b>
<b>N0</b>	<b>Kein Hinweis auf Infiltration regionärer Lymphknoten</b>
<b>N1</b>	<b>Infiltration regionärer Lymphknoten</b>
<b>M0</b>	<b>Kein Hinweis auf Fernmetastasen</b>
<b>M1</b>	<b>Nachweis von Fernmetastasen</b>
M1a	Infiltration nicht-regionärer Lymphknoten
M1b	Nachweis von Knochenmetastasen
M1c	Nachweis anderer Fernmetastasen

## 2.5.2. Grading

Die Aggressivität des Tumors wird anhand des Gleason-Scores, gemäß den aktuellen Vorgaben der International Society of Urological Pathology (ISUP) angegeben und bezieht sich auf das Drüsenmuster und Grad dessen Entdifferenzierung.<sup>32</sup>

Tabelle 2: Gleason Score

Gleason Grad 1	Physiologisches Drüsenmuster
Gleason Grad 2	Einzelne abweichende Drüsenformationen
Gleason Grad 3	Stromainvasion der Drüsenzellen, Drüsenformationen individuell abgrenzbar
Gleason Grad 4	Verwachsene Drüsengrenzen mit Prostata typischem Wachstumsmuster
Gleason Grad 5	Zellherkunft nicht identifizierbar, vollständige Entdifferenzierung

Bei Biopsien errechnet sich der finale Gleason-Score aus dem „most and worst“, also dem häufigsten und entdifferenziertesten Drüsenmuster. Bei Resektaten werden die beiden häufigsten addiert. Daraus ergibt sich ein Wert zwischen 6 und 10, da die Gleason Grade 1 und 2 aufgrund des Mangels an Aussagekraft bei der Tumordiagnostik in der Regel nicht vergeben werden. Diese Werte können in unterschiedliche prognostische Grade stratifiziert werden.<sup>32</sup>

Tabelle 3: Prognostic Grade Groups

Gleason Score 3+3=6	Prognostic Grade Group 1
Gleason Score 3+4=7a	Prognostic Grade Group 2
Gleason Score 4+3=7b	Prognostic Grade Group 3
Gleason Score 8	Prognostic Grade Group 4
Gleason Score 9 und 10	Prognostic Grade Group 5

### 2.5.3. Prognostische Faktoren

Die Prognose des Prostatakarzinoms erweist sich als abhängig vom festgestellten Gleason-Score, der TNM-Klassifikation und des PSA-Wertes.<sup>33,34</sup> Je höher die jeweiligen Werte, desto schlechter die Prognose.

Bezüglich des Rezidivrisikos wird das lokal begrenzte Prostatakarzinoms nach D'Amico et al. in drei Risikogruppen eingeteilt.<sup>35</sup>

Tabelle 4: Risikogruppen nach D'Amico

Risikoeinteilung	Kriterien
gering	PSA >10 ng/ml <b>und</b>
	Gleason Score ≤6 <b>und</b>
	≤T2a
mittel	PSA 10-20 ng/ml <b>oder</b>
	Gleason Score =7 <b>oder</b>
	T2b
hoch	PSA >20 ng/ml <b>oder</b>
	Gleason Score ≥8 <b>oder</b>
	T2c

Alle lokal fortgeschrittenen und fortgeschrittenen Prostatakarzinome werden als hochrisiko-Fälle behandelt.

### 2.5.4. Bildgebende Verfahren

Um bei Hochrisiko Karzinomen die Ausbreitung des Tumors besser einschätzen zu können, werden weiterführende bildgebende Verfahren eingesetzt.

Eine Meta-Analyse weist darauf hin, dass Männern mit einem lokal fortgeschrittenem oder Hochrisiko Prostatakarzinom eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen empfohlen werden sollte.<sup>36</sup> Dieser Empfehlung folgt die aktuelle S3-Leitlinie für Patienten mit einem PSA-Wert >10 ng/ml, einem Gleason Score >7, einem T-Status cT3/4 oder Knochenschmerzen.<sup>9</sup>

Des Weiteren sollte bei Patienten mit einem Gleason Score >7 oder lokal fortgeschrittenem Karzinom eine Bildgebung durch MRT oder Computertomografie (CT) der Beckenorgane als Hilfestellung zur Entscheidung der therapeutischen Maßnahmen erfolgen.<sup>36,9</sup>

Die womöglich genaueste Methode zum Nachweis von Fernmetastasen stellt die Positronenemissionstomografie (PET) anhand des Prostata spezifisches Membranantigen (PSMA) dar. Sie weist bei Hochrisiko Karzinomen gegenüber der Kombination aus CT und Skelettszintigraphie eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität auf und senkt zusätzlich die Strahlenbelastung.<sup>37</sup> Zugleich deuten Studiendaten aus Australien darauf hin, dass die singuläre Untersuchung mittels PSMA-PET bei Hochrisiko-Karzinomen kosteneffektiver ist.<sup>38</sup>

## **2.6 Therapieoptionen**

Wurde bei einem Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert muss in der Folge entschieden werden, ob und in welchem Umfang eine Therapie stattfinden soll. Eine Entscheidungsfindung sollte sich stets an den individuellen Bedürfnissen und Wünschen des Patienten orientieren. Um dies zu gewährleisten, sollen Ärzt:innen stets sowohl über radikale, als auch abwartende Therapieoptionen aufklären.<sup>9</sup>

Die nachfolgend aufgeführten Therapieoptionen beziehen sich primär auf das nicht-metastasierte Prostatakarzinom. Die Therapieoptionen umfassen eine palliative, symptomorientierte Behandlung (Watchful Waiting), die vorerst nicht aktive Behandlung mit engmaschigen Kontrollen (Active Surveillance, AS) und radikale Therapieoptionen. Zu diesen gehört die Therapie mittels radikaler Prostatektomie (RPE) oder der Einsatz von intra- oder extrakorporalen Strahlungsquellen (Brachytherapie oder EBRT).

### **2.6.1. Watchful Waiting**

Fällt die Behandlung des diagnostizierten Prostatakarzinoms in ein palliatives Setting, so steht die Lebensqualität und Symptomkontrolle im Vordergrund. Der (mutmaßliche) Patientenwunsch, vorhandene Komorbiditäten sowie das Tumorstadium sind maßgebliche Faktoren bei der Therapieplanung. Auch in diesem Setting können aktive Maßnahmen erfolgen, wie beispielsweise die Bestrahlung von schmerzhaften oder stabilitätsgefährdenden Metastasen, eine Ausschabung der Prostata bei Blasenentleerungsstörung oder eine medikamentöse Einflussnahme auf den Hormonhaushalt (ADT). Diese Maßnahmen erfolgen jedoch in der Regel erst nach Auftreten von Beschwerden durch die Erkrankung.<sup>9</sup>

Als Richtwert, ab wann die symptomorientierte Behandlung mit den Patienten erörtert werden soll, gibt die aktuelle S3-Leitlinie eine Lebenserwartung von unter 10 Jahren an.<sup>9</sup>

### **2.6.2. Active Surveillance**

Die engmaschige Kontrolle im Rahmen der aktiven Überwachung dient primär zur Reduktion der unnötigen radikalen Behandlung von nicht-signifikanten Karzinomen und den damit verbundenen Nebenwirkungen. Die Studienlage festigt den Stellenwert der aktiven

Überwachung bei niedrigem Risikoprofil. So wurde in der Nachbeobachtung der ProtecT-Studie kein signifikanter Unterschied des Erkrankungsspezifischen Überlebens zwischen den Therapieoptionen aktive Überwachung, RPE, oder EBRT nachgewiesen. Allerdings wurde für die Gruppe der aktiven Überwachung sowohl eine höhere Rate an Tumorprogress als auch an Metastasen beobachtet.<sup>39</sup>

Die Strategie sieht gemäß den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie eine DRU alle drei Monate und PSA-Wert Bestimmung innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnose vor. Bei nicht-progredienten Befunden soll das Intervall auf zweimal jährlich erweitert werden. Zusätzlich sollen auch MRT-Untersuchungen und eine erneute bioptische Kontrolle 12 Monate nach Diagnose erfolgen. Bleiben die Befunde in den ersten 3 Jahren bei den 12 bis 18-monatigen Biopsien stabil, soll in der Folge das Intervall auf 3 Jahre angehoben werden. Die unerwünschten Nebenwirkungen dieser häufigeren, teilweise invasiven Untersuchungen stehen denen, der radikalen Therapieoptionen gegenüber.

Sowohl der Einschluss in die aktive Überwachung als auch der Abbruch der solchen sollen sich an erhobenen Parametern orientieren. Dazu gibt die Deutsche Gesellschaft für Urologie eV (DGU) folgende Parameter als Voraussetzung vor: PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, Gleason-Score  $\leq 6$ , cT-Status 1 bis 2a, Tumornachweis in weniger als 2 Stanzten, sowie  $\leq 50\%$  Tumor pro Stanze. Falls einer der genannten Parameter die angegebenen Grenzwerte übersteigt oder sich der PSA-Wert innerhalb von weniger als drei Jahren verdoppelt, wird die Beendigung der aktiven Überwachung empfohlen.<sup>9</sup>

Der Übergang zur Watchful Waiting Strategie ist fließend.

### **2.6.3. Radikale Prostatektomie**

Die älteste Säule der aktiven Behandlung ist die operative Entfernung der gesamten Prostata (RPE). Diese umfasst sowohl die offen-chirurgischen als auch die laparoskopischen Operationsverfahren. Das offen-chirurgische Vorgehen gliedert sich in den retropubischen und perinealen Zugangsweg auf, wohingegen das laparoskopische Verfahren zusätzlich zur Unterteilung in intra- oder extraperitonealen Zugangsweg auch jeweils Roboter-assistiert verrichtet werden kann.

Die aktuelle Studienlage lässt darauf schließen, dass die verschiedenen Verfahren und Zugangswege analoge Ergebnisse bezüglich der relevanten Endpunkte liefern und sich lediglich durch die Verfahrensspezifischen Nebenwirkungen unterscheiden. Zu diesen gehören beispielsweise das erhöhte Risiko eines relevanten Blutverlustes bei offen-chirurgischen Vorgehen oder die generell längere Operationszeit bei laparoskopischen Vorgehen.<sup>9,40</sup>

Im Rahmen des 10 Jahres follow-up der dreiarmigen Protect-Studie konnte festgestellt werden, dass die RPE gegenüber der AS das Auftreten von Metastasen signifikant verringert.<sup>39</sup> Im Rahmen der RPE kann zusätzlich eine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Diesbezüglich muss die höhere diagnostische Sicherheit auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen gegen die spezifischen Risiken der erweiterten Operation abgewogen werden.<sup>9</sup>

#### **2.6.4. Perkutane Strahlentherapie**

Die zweite Säule der aktiven Behandlung umfasst das Gebiet der Strahlentherapie bestehend aus Strahlung von außerhalb (External Beam Radiation Therapy, EBRT) oder innerhalb der Körpergrenzen (Brachytherapie).

Bei der EBRT werden mithilfe eines Linearbeschleunigers Elektronen beschleunigt und auf ein Target aus Wolfram gelenkt. Die daraus resultierende Bremsstrahlung wird gezielt auf den Tumor umgeleitet. Durch den gezielten Einsatz ionisierender Strahlung werden die Tumorzellen unter größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes zerstört. Um die nötige Strahlendosis innerhalb des Tumors zu gewährleisten und gleichzeitig im gesunden Gewebe zu minimieren, kommen bei der EBRT computergesteuerte Systeme zum Einsatz. Der allgemeine Ablauf der EBRT beinhaltet ein initiales bildgebendes Verfahren zur Erfassung der Ausdehnung des Tumors und der generellen Anatomie des Patienten. Dieses bildet die Grundlage für die Zielvolumendefinition und schließlich zur Erstellung des Bestrahlungsplans. Hierzu wird zunächst das Gross Tumor Volume (GTV) festgelegt, das den makroskopischen Tumor umfasst. Das Clinical Target Volume (CTV) erweitert diesen Bereich um einen Saum, in welchem proliferierende Tumorzellen vermutet werden. Bei einem malignen Tumor innerhalb der Prostata umfasst das CTV in der Regel die gesamte Prostata.

Unter diesen Bereich fällt bei entsprechenden Gegebenheiten auch das LAG des Tumors. Durch Einbeziehung von Lagerungsungenauigkeiten ergibt sich das Planning Target Volume (PTV), auf das die Dosis verschrieben wird. Zusätzlich werden umliegende Organe, wie Harnblase, Rektum, Oberschenkelkopf und Rückenmark, beziehungsweise Cauda equina, erfasst. Anhand dieser Volumina wird nun unter Einhaltung der Dosisgrenzen für die umliegenden Organe der Bestrahlungsplan erstellt.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt standardmäßig die Applikation von 74 bis 80 Gy Gesamtdosis mit einer Standardfraktionierung von 1,8 bis 2 Gy Einzeldosis, sowie die Nutzung von IGRT und IMRT/VMAT.<sup>9</sup>

Im Falle des Prostatakarzinoms werden IGRT regelmäßig CT-Aufnahmen des Beckens gemacht und auf die ursprünglichen Aufnahmen des Bestrahlungsplans adaptiert. Durch dieses Vorgehen können mögliche Abweichungen zwischen den verschiedenen Bestrahlungstagen, wie beispielsweise leicht veränderte Liegeposition, erfasst und der



Bewegungsablauf des Bestrahlungsgerätes angepasst werden. Außerdem können Goldmarker vor Beginn der Bestrahlung in die Prostata eingesetzt werden und im Verlauf als Fixpunkte für die Strahlungsapplikation dienen.

Die Weiterentwicklung der dreidimensional konformalen Bestrahlung namens VMAT, beziehungsweise IMRT sichert die größtmögliche Schonung der den Tumor nahegelegenen Organe. Durch den Einsatz variabel formbarer Blenden, sogenannter Multi-Leaf Collimators, kann der Strahlengang spezifisch auf die Form des Tumors angepasst werden und somit besonders strahlenempfindliche Organe, wie Harnblase und Rektum, geschützt werden.

Analog zur RPE konnte auch für die EBRT in der Studie von Hamdy et al. eine signifikant niedrigere Quote von Metastasen nach 10 Jahren gegenüber der AS gezeigt werden.<sup>39</sup>

### **2.6.5. Brachytherapie**

Die Brachytherapie wird grundsätzlich in die zwei Systeme Low-Dose-Rate (LDR) und HDR unterteilt.

Bei der LDR Brachytherapie werden die Strahlungsquellen in die Prostata operativ eingesetzt. Die Strahlungsquellen, auch Seeds genannt, bestehen in der Regel aus einem der Radionukleotide Jod-125 oder Palladium-103. Die aktuelle Richtlinie der EAU, sowie die aktuelle S3-Leitlinie empfehlen die LDR Brachytherapie als Monotherapie für Karzinome des niedrigen oder mittleren Risikoprofils.<sup>14,9</sup>

Die HDR Brachytherapie wiederum beschreibt die unmittelbar reversible Positionierung der Strahlungsquelle nahe des Bestrahlungsgebiets. Dazu werden Hohlnadeln, typischerweise in Regional- beziehungsweise Spinalanästhesie, in die Prostata eingeführt. Die Hohlnadeln werden über den Damm gestochen und darüber wird die Strahlenquelle kurzzeitig eingeführt, verbleibt einige Minuten und wird dann wieder entfernt. Über das Rektum wird eine kontinuierliche Ultraschallkontrolle durchgeführt und die Applikation überwacht.

Das sogenannte Afterloading ermöglicht eine Dosisescalation und findet in der Regel in Kombination mit einer EBRT statt. Das Anwendungsgebiet der kombinierten Therapie umfasst vor allem Karzinome des mittleren und hohen Risikoprofils. Die HDR Monotherapie könnte zukünftig eine Option für niedrig-Risiko Karzinome darstellen, so deren Langzeitergebnisse diese Variante unterstützen.<sup>9</sup>

### **2.6.6. Androgendeprivation**

Um den Prostatazellen und auch dem Tumor den Wachstumsreiz zu entziehen, bieten sich grundsätzlich drei verschiedene Wege an, um die Androgenproduktion oder -wirkung zu schwächen. Die beidseitige Orchiectomie führt durch Entfernung der testosteronproduzierenden Leydig-Zellen zur gewünschten operativen Kastration. Eine medikamentöse Kastration kann sowohl über den Eingriff in die Hypothalamus-Hypophysen-

Achse mittels Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon Analoga oder Antagonisten herbeigeführt werden als auch über den Einsatz von Antiandrogenen.

Primär ist die medikamentöse ADT bei Patienten des mittleren und hohen Risikoprofils anzuwenden, welche sich für eine EBRT entschieden haben. Die Kombination aus ADT und EBRT erwies sich in mehreren Studien der alleinigen EBRT in diesen Risikokohorten überlegen.<sup>41,42,43</sup> Aus diesem Grund soll den Patienten des mittleren Risikoprofils eine vier- bis sechsmonatige ADT, den Patienten des hohen Risikoprofils respektive eine mindestens zweijährige ADT empfohlen werden.<sup>9</sup>

### **2.6.7. Fokale Therapien**

Die fokalen Therapieoptionen umfassen Behandlungen, welche lediglich auf die Tumorregion innerhalb der Prostata begrenzt sind und das Organ in Gänze schonen. Die am meisten verbreiteten Optionen sind die vaskulär-gezielten photodynamischen Therapie (VTP), die hochintensiven fokussierten Ultraschallablation (HIFU) sowie die Kryotherapie.

Bei der VTP werden durch Laserlicht gezielt Gewebnekrosen der Tumorregion erzeugt. Weitere Möglichkeiten zur gezielten Erzeugung von Nekrosen sind Hitze und Kälte. Bei der HIFU entstehen durch konvergierte Ultraschallwellen kleinvolumige Hitzeareale, welche analog zur Einbringung einer auf circa minus 40° Celsius gekühlten Nadel bei der Kryotherapie Nekrosen innerhalb der Tumorregion hervorrufen.

Zur Zeit weist keine fokale Therapie ausreichende Studienergebnisse vor, um eine ähnliche Evidenz wie die EBRT zu erreichen.<sup>9</sup>

## **2.7 Entscheidungsfindung**

Da keine der genannten Therapieoptionen den anderen in allen Situationen eindeutig überlegen ist, werden zur Entscheidungsfindung die Komorbiditäten und persönlichen Präferenzen der Patienten hinzugezogen. Jede der genannten Optionen bedingt jeweils Nebenwirkungen, die bei einer anderen Option stärker oder schwächer ausgeprägt sind.

Innerhalb der aktiven Behandlung ist beispielsweise für die strahlentherapeutischen Optionen eine höhere Inzidenz von Rektumbeschwerden, wie Tenesmen und Blutungen bekannt, sowie ein erhöhtes Risiko von Zweitmalignomen im Bestrahlungsgebiet. Die RPE wiederum hat eine erhöhte Inzidenz von Harninkontinenz zur Folge. Hinzu kommt das generelle OP-Risiko abhängig der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA). Sexualstörungen, wie beispielsweise erektile Dysfunktion, kommen bei allen aktiven Behandlung gehäuft vor.<sup>9,44,45,46,47</sup>

Ferner ergeben sich mit Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen Kombination der verschiedenen aktiven Behandlungsoptionen unterschiedlichste

Nebenwirkungsprofile, welche eine Ursachenuntersuchung im Studienformat nur schwer ermöglichen. Typische Behandlungskonzepte wäre die Kombination aus EBRT und ADT oder HDR Brachytherapie, eine adjuvante EBRT nach RPE oder eine ADT-Monotherapie bei bedingt-palliativen Setting.<sup>9</sup>

Die strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms lässt sich auf die jeweiligen Risiko- und Vorerkrankungskonstellation eines Patienten anpassen. Es eröffnen sich verschiedene Möglichkeiten innerhalb der Strahlentherapie eine intensiverte beziehungsweise dosiseskalierte Therapie durchzuführen, um eine höhere Tumorkontrolle zu erreichen. Ebenso ist es möglich hypofraktionierte und damit zeitsparende Konzepte zu wählen.

## **2.8 Ziel der Arbeit**

Diese retrospektive Arbeit soll untersuchen, ob eine Dosiseskulation der EBRT im Anbetracht des Risikoprofils zur besseren Tumorkontrolle im gegebenen Setting sicher durchgeführt werden kann.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive statistische Analyse. Es wurden Daten von Patienten, welche an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universität zu Köln behandelt wurden, erhoben. Es wurden alle Patienten zwischen 2016 und 2021 in die Studie aufgenommen, deren Prostatakarzinom mit einer normofraktionierten primären definitiven EBRT behandelt wurde.

Aufgrund des retrospektiven Charakters war eine Genehmigung durch das Ethik-Komitee nicht notwendig.

Alle Patienten wurden vor Therapiebeginn im interdisziplinären Tumorboard besprochen und gemäß ihres Risikoprofils über die unterschiedlichen aktiven und passiven Therapieoptionen aufgeklärt.

Im Falle des Entschlusses zur EBRT wurde gemäß den Empfehlungen der EAU-Leitlinie eine neoadjuvante oder adjuvante ADT für eine Dauer von 18, respektive 36 Monaten eingeleitet.<sup>14</sup>

#### **3.2 Datenerhebung**

Aus der Auflistung der im passenden Zeitraum behandelten Patienten wurden retrospektiv mittels Studium der elektronischen und physischen Patientenakten die benötigten Informationen ersucht. Die elektronischen Patientenakten lagen über das ORBIS-System der Uniklinik Köln vor, die physischen Patientenakten im Archiv der Strahlentherapie.

Zur Erfassung der akuten GI und GU Nebenwirkungen der EBRT innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn wurde die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 benutzt.<sup>48</sup> Anhand der gegebenen Standards wurde das Ausmaß der Nebenwirkungen in die Grade 1 bis 5 eingeteilt. Analog dazu wurden für chronische Nebenwirkungen, welche über 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn auftraten, die Standards der Late Effects on Normal Tissue, Subjective Objective Management Analysis (LENT-SOMA) Scale angewendet.<sup>49</sup>

Desweiteren wurden die Größen PFS, Local-Recurrence-free-Survival (LRFS) und Distant-Metastasis-free-Survival (DMFS) zur Untersuchung der Vergleichbarkeit des Studienergebnissen erfasst. PFS beinhaltet den Tod des Patienten, das Fortschreiten der Tumorerkrankung, Rezidive und das Auftreten von Metastasen, LRFS analog dazu ein durch die Phoenix-Kriterien oder histologisch bestätigtes Rezidiv.

### **3.3 Datenanalyse**

Die akuten Nebenwirkungen wurden mittels exaktem Fisher Test und die chronischen Nebenwirkungen mittels log-rank Test untersucht. PFS, LRFS und DMFS wurden mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistica Version 28.0.1.0 durchgeführt.

### **3.4 Therapieplanung**

Die Patienten wurden gemäß des Klinikstandards vor Beginn der Bestrahlung mit Rücksicht auf ihr Risikoprofil in drei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe umfasste das CTV1 die Prostata und 5mm des periprostatatischen Raumes. Das PTV1 umfasste das CTV1 zuzüglich eines Randsaumes von 5-8mm, je nachdem ob vorab Marker eingesetzt wurden, beziehungsweise 3-6mm in dorsaler Richtung. Im ersten Schritt wurde das PTV mit 50,4 Gy mit 1,8 Gy Einzeldosis mit einem SIB auf das CTV bis 56 Gy in 2 Gy Einzeldosis bestrahlt. Im folgenden sequenziellen Boost beschränkte sich das CTV2 auf die Prostata. Das PTV2 enthielt das CTV2 und den angegebenen Randsaum. Dieses PTV2 wurde nun mit 21,6 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt, erneut mit einem SIB aufs CTV2 von 24 Gy in 2 Gy Einzeldosis. Somit ergibt sich die Gesamtdosis von 80 Gy. In diese Gruppe wurden Patienten eingeordnet, die ein Risiko von unter 30% einer extraprostatatischen Tumorausdehnung, unter 10% für Befall der Samenbläschen, sowie unter 10% eines Lymphknotenbefalls haben.<sup>50</sup> In Ausnahmefällen wurde auf ein SIB-Konzept verzichtet und die Gesamtdosis von 80 Gy in 2 Gy Einzeldosis auf das CTV, bestehend aus der Prostata, und das PTV, bestehend aus dem CTV und einem Randsaum von 5mm, respektive 3mm dorsal appliziert.

Lag das Risiko für extraprostatatische Tumorausdehnung über 30%, das Risiko für Befall der Samenbläschen über 10%, aber das Risiko für Lymphknotenbefall unter 10% so wurden die Patienten mit 84 Gy Gesamtdosis bestrahlt. In diesem Fall enthielt das CTV1 die Prostata, die proximalen zwei Drittel der Samenbläschen sowie den periprostatatischen Raum bis zur Beckenwand. Das PTV1 erweitert das CTV um den angegebenen Randsaum. Im ersten Schritt wurde das PTV mit 59,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis zuzüglich eines SIBs auf das CTV bis 66 Gy in 2 Gy Einzeldosis bestrahlt. Im folgenden sequenziellen Boost wurde das PTV2, bestehend aus der Prostata (CTV2) und dem angegebenen Randsaum, mit 16,2 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt. Wiederum mit einem SIB auf das CTV2 bis 18 Gy in 2 Gy Einzeldosis. Somit ergibt sich die Gesamtdosis von 84 Gy.

Bei Patienten mit einem Risiko für Lymphknotenbeteiligung von über 10% wurde die Bestrahlung des LAG empfohlen. Bei dieser Gruppe enthielt das CTV1 die Prostata, den periprostatatischen Raum bis zur Beckenwand, die proximalen zwei Drittel der Samenbläschen sowie die Lymphknoten des Beckens bis auf Höhe L5/S1. Das PTV1 erweiterte das CTV1 um

den bekannten Randsaum und wurde bis 45 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt, kombiniert mit einem SIB auf das CTV1 bis 50 Gy in 2 Gy Einzeldosis. Im zweiten Schritt enthielt das CTV2 die Prostata, einen 5mm erweiterten Bereich des periprostatichen Raumes und die proximalen 2 cm der Samenbläschen. Das PTV2 erweiterte das CTV2 um 5-8 mm, beziehungsweise 3-6 mm dorsal, je nachdem ob Marker implantiert wurden. Das PTV2 wurde bis 19,8 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt, kombiniert mit einem SIB auf das CTV2 bis 22 Gy in 2 Gy Einzeldosis. Das CTV3 des zweiten sequenziellen Boosts enthielt ausschließlich die Prostata. Das PTV3 erweiterte das CTV3 um den Randsaum analog zu PTV2. Das PTV3 wurde bis 10,8 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt, kombiniert mit einem SIB auf das CTV3 bis 12 Gy in 2 Gy Einzeldosis. Dies resultiert in der Gesamtdosis von 84 Gy dieser Gruppe.

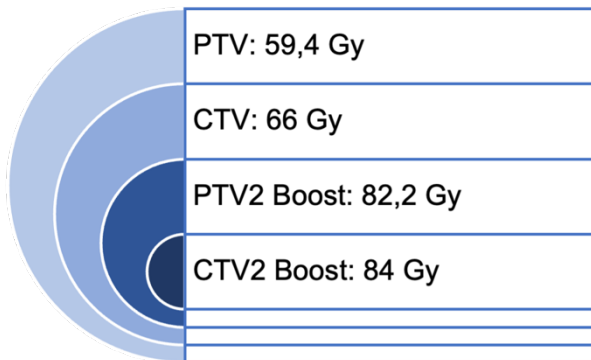


Abbildung 1: Dosisverteilung Gruppe A

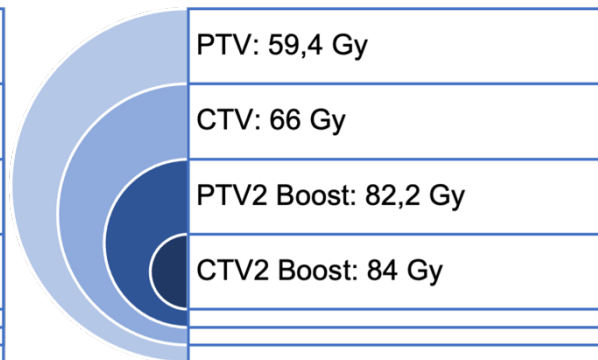


Abbildung 2: Dosisverteilung Gruppe B

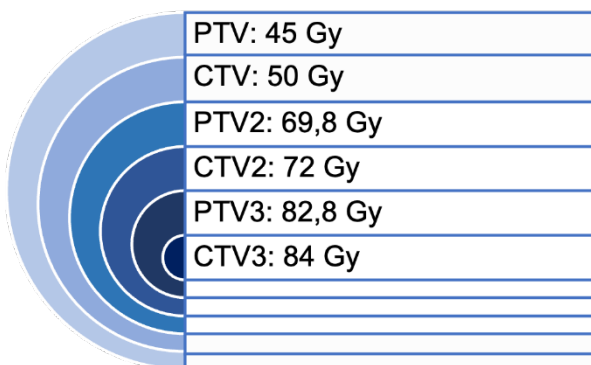


Abbildung 3: Dosisverteilung Gruppe C

### 3.5 Bestrahlungstechnik

Zur Bestrahlung wurden die Planungssysteme Eclipse (Varian Medical Systems Inc., Version 13.6) und Precision (Accuray Precision, Version 2.0.1.1) zuzüglich der Nutzung von IGRT benutzt und über RapidArc-Beschleuniger mit 2-4 Bögen in VMAT-Technik oder IMRT

durchgeführt. Als Standard wurde festgelegt, dass 95% des PTV-Volumens mit mindestens 97% der angestrebten Dosis bestrahlt werden soll.

### **3.6 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche ist primär über die Datenbank PubMed erfolgt. Ergänzend wurden aktuelle Leitlinien und Artikel aus Fachzeitschriften verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Von den 86 in die Studie integrierten Patienten erhielten 24 eine Dosis von 80 Gy (Gruppe A), 35 Patienten 84 Gy ohne Bestrahlung des LAG (Gruppe B) und 27 Patienten 84 Gy mit Bestrahlung des LAG (Gruppe C). Das durchschnittliche follow-up beträgt 13,2 Monate mit einer Spannweite von 0 bis 60 Monaten. Patienten deren follow-up unter 90 Tag lag wurden von der Analyse der späten Nebenwirkungen ausgeschlossen. Daraus ergibt sich dafür ein mittleres follow-up von 15,2 Monaten mit einer Spannweite von 3 bis 60 Monaten.

Von den 24 Patienten der Gruppe A lag bei 13 ein niedriges, bei 9 ein mittleres und bei 2 ein hohes Risikoprofil nach D'Amico vor. Bei 2 Patienten kam zusätzlich zur EBRT auch eine ADT zum Einsatz, bei 21 nicht.

Aus der Gruppe B lag bei einem der 35 Patienten ein niedriges, bei 19 ein mittleres und bei 15 ein hohes Risikoprofil vor. Bei 15 wurde zusätzlich mittels ADT therapiert, bei 20 nicht.

Bei den 27 Patienten der Gruppe C lag bei keinem ein niedriges, bei einem ein mittleres und bei 26 ein hohes Risikoprofil vor. Von diesen erhielt lediglich einer der Patienten keine ADT, 26 dagegen erhielten eine ADT.

Die drei Gruppen der Studie wurden gegeneinander nicht auf die Endpunkte PFS, LRFS und DMFS mittels log-rank Test untersucht, da sie jeweils große Unterschiede im Risikoprofil aufwiesen.



Tabelle 5: Patientenkollektiv

		80 Gy		84 Gy ohne LAG		84 Gy mit LAG	
<b>Tumor-stadium</b>		n	%	n	%	n	%
	1a	1	4,2	0	0	0	0
	1b	0	0	0	0	0	0
	1c	20	83,3	21	60	13	48,1
	2a	2	8,3	3	8,6	2	7,4
	2b	0	0	1	2,9	4	14,8
	2c	1	4,2	9	25,7	5	18,5
	3a	0	0	0	0	1	2,7
	3b	0	0	1	2,9	2	7,4
<b>Gleason-Score</b>		n	%	n	%	n	%
	6	15	62,5	5	14,3	0	0
	7a	8	33,3	17	48,6	3	11,1
	7b	1	4,2	3	6,6	4	14,8
	8	0	0	8	22,9	13	48,1
	9	0	0	2	5,7	7	25,9
<b>initialer PSA</b>		Durchschnitt ng/ml	SD ng/ml	Durchschnitt ng/ml	SD ng/ml	Durchschnitt ng/ml	SD ng/ml
		8,1	4,3	12,2	17,5	39,1	111
<b>Risiko nach D'Amico</b>		n	%	n	%	n	%
	Niedrig	13	54,2	1	2,9	0	0
	Mittel	9	37,5	19	54,3	1	3,7
	Hoch	2	8,3	15	42,9	26	96,3
<b>ADT</b>							
	Ja	3	12,5	15	42,9	26	96,3
	Nein	21	87,5	20	57,1	1	3,7

## 4.2 Progression-free Survival

Bei den Patienten der Gruppe A traten 3 Progresse auf, in Gruppe B keiner und in Gruppe C einer. Ein Patient aus Gruppe A starb unabhängig seiner Prostatatumorerkrankung und dessen Therapie.

## 4.3 Local recurrence-free Survival

Ein Patient der Gruppe A erlitt ein Lokalrezidiv. Bei diesem ist anzumerken, dass anders als beim Großteil des Patientenkollektivs, ein Bestrahlungsplan ohne SIB durchgeführt wurde. Kein weiterer Patient erlitt ein Lokalrezidiv.

## 4.4 Distant metastasis-free Survival

Bei einem Patienten der Gruppe A trat im Verlauf des follow-ups eine Knochenmetastase auf, welche vermutlich auf ein simultan entdecktes Nierenzellkarzinom zurückzuführen ist. Dieser Verdacht wurde jedoch nicht histologisch gesichert, sodass dieser Endpunkt trotzdem aufgenommen wurde. Zusätzlich trat bei einem Patienten der Gruppe C eine Knochenmetastase auf.

## 4.5 Akute Toxizität

Bezüglich der akuten Toxizität konnten alle der 86 Patienten in der bekannten Gruppeneinteilung analysiert werden.

Im Fisher-Yates-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen akuter GU-Toxizität Grad  $\geq 2$  von Patienten der Gruppe A und B gezeigt werden ( $p=0,186$ ). Vergleicht man jedoch die Gruppen B und C so zeigt sich eine signifikant höhere Quote zu Ungunsten der LAG-Bestrahlung ( $p=0,032$ ).

Tabelle 6: Akute GU-Toxizität

	80 Gy		84 Gy ohne LAG		84 Gy mit LAG	
CTCAE	n	%	n	%	n	%
Grad 0	10	41,70	10	28,57	8	29,6
Grad 1	11	45,80	16	45,71	5	18,5
Grad 2	3	12,50	9	25,72	14	51,9
Grad 3	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0	0

Dem gegenüber konnte im Fisher-Yates-Test bei Betrachtung der akuten GI-Toxizität Grad  $\geq 2$  weder zwischen Gruppe A und B ( $p=0,582$ ), noch zwischen Gruppe B und C ( $p=0,510$ ) gezeigt werden.

Tabelle 7: Akute GI-Toxizität

	80 Gy		84 Gy ohne LAG		84 Gy mit LAG	
<b>CTCAE</b>	n	%	n	%	n	%
<b>Grad 0</b>	17	70,80	18	51,43	18	66,70
<b>Grad 1</b>	4	16,70	12	34,29	6	22,20
<b>Grad 2</b>	3	12,50	5	14,29	3	11,10
<b>Grad 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Grad 4</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Grad 5</b>	0	0	0	0	0	0

#### 4.6 Chronische Toxizität

Hinsichtlich der chronischen Toxizität konnten 74 Patienten analysiert werden. 24 von ihnen wurden mit einer Gesamtdosis von 80 Gy bestrahlt (Gruppe A'), 28 mit 84 Gy ohne LAG-Bestrahlung (Gruppe B') und 22 Patienten mit 84 Gy mit LAG-Bestrahlung (Gruppe C').

Das Auftreten von chronischer GU-Toxizität Grad  $\geq 2$  kam in Gruppe A' bei 4,17%, in Gruppe B' bei 7,14% und in Gruppe C' bei 18,18% der Patienten vor. Im logrank-Test konnte für die drei Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,237$ ).

Gegensätzlich dazu trat bei 8,33% der Patienten in Gruppe A', bei 3,57% der Gruppe B' und bei 0% der Patienten der Gruppe C' chronische GI-Toxizität Grad  $\geq 2$  auf. Im logrank-Test konnte für die drei Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,358$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Historische Einordnung der Ergebnisse

Die moderne Strahlentherapie unterliegt einem ständigen Wandel. Die Entwicklung immer genauerer Techniken und Gerätschaften ermöglichen eine Dosisapplikation im Zielgebiet mit einem immer höheren Gefälle zum gesunden Gewebe. War es in der Vergangenheit lediglich möglich auch bei komplex geformten Zielvolumina eine Abdeckung mittels konventioneller Strahlentherapie zu erreichen, hat die intensive Forschung über die dreidimensional konformale Applikation bis hin zur aktuellen Form, der IMRT/VMAT geführt. Konnte man also bis vor einigen Jahren eine Schonung des gesunden Gewebes lediglich durch strahlungsdichte Blöcke erzeugen, so schafft man es heute, ohne weitere externe Hilfsmittel einen deutlich steileren Dosisgradienten vom Zielvolumen zum gesunden Gewebe zu gewährleisten.

Mit dieser technischen Weiterentwicklung entstehen auch weitere Kriterien bezogen auf die empfohlene Gesamtdosis. So lässt sich generell mit steigender Genauigkeit der Dosisapplikation auch eine höhere Gesamtdosis applizieren, bei vergleichbaren oder niedrigeren Nebenwirkungsraten.

Der Verlauf der Empfehlungen der Gesamtdosis gemäß der jeweilig aktuellen Version der deutschen S-3 Leitlinie zum Prostatakarzinom der letzten Jahre verdeutlicht eine solche Entwicklung. In der Version 1.03 aus dem Jahr 2011<sup>51</sup> wird gegenüber der bis dato aktuellen Empfehlung einer Gesamtdosis von 64 bis <72 Gy, die Applikation von 70 bis 72 Gy empfohlen. Dem gegenüber wird der Version 6.2 aus dem Jahr 2021<sup>9</sup> eine Gesamtdosis von 74 bis 80 Gy empfohlen. In einer Spanne von lediglich 10 Jahren erhöhte sich die geringste empfohlene Gesamtdosis um 10 Gy, beziehungsweise um über 15% und die höchste empfohlene Gesamtdosis um 8 Gy, beziehungsweise um über 11%. Grundlage für diese Erhöhung ist die dynamische Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung der Strahlentherapie durch die immer weiter fortschreitende technische Ausstattung. Die in dieser Studie applizierte Gesamtdosis von bis zu 84 Gy in Kombination mit der Bestrahlung des LAG wäre ohne die modernen Applikations- und Planungstechniken mit großer Wahrscheinlichkeit nicht sicher durchführbar gewesen.

Verschiedene Studien konnten bereits die Überlegenheit einer lediglich moderaten Dosisescalation bezogen auf das Biochemical Failure-free Survival (BFFS)<sup>52,53</sup> aufzeigen. So konnten Pollack et al.<sup>52</sup> bezogen auf das Prostatakarzinom eine Verbesserung des BFFS innerhalb von 6 Jahren nach dosisescalierter Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 78 Gy von 64% auf 70% zeigen, verglichen mit der standardmäßigen Bestrahlung mit einer

Gesamtdosis von 70 Gy. Dessen ungeachtet zeigten sich ebenso negative Effekte auf die Toxizitätsraten.

Ebenso scheint eine Dosisescalation über 80 Gy hinaus mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und einem besseren BFFS einherzugehen. Eade et al.<sup>54</sup> konnten in ihrer Studie ein um 2,2% verbessertes BFFS pro 1 Gy Dosisescalation zeigen. Bezogen auf das OS zeigte die Studie von Pahjalani et al.<sup>55</sup> ebenso Vorteile der Dosisescalation auf  $\geq 80$  Gy bei Patienten, die initial einen Gleason Score von  $\geq 8$  zeigten. Somit erscheint die Dosisescalation insbesondere für Patienten mit hochrisiko Konstellation als relevant.

Die Metaanalyse von Ohri et al. zeigte für dosisescaliertere Bestrahlungspläne insgesamt höhere Raten von chronischen Toxizitäten.<sup>56</sup> Es zeigten sich wiederum Zusammenhänge mit der gewählten Applikationstechnik. So konnten für Bestrahlungspläne, welche mittels IMRT und IGRT durchgeführt wurden, niedrigere Nebenwirkungsraten detektiert werden. Die Studie von Zelefsky et al.<sup>57</sup> konnte für Patienten, welche eine Gesamtdosis von 86,4 Gy erhalten haben, eine signifikante Verbesserung der chronischen GU-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  nach drei Jahren von 20% auf 10,4% durch den Einsatz von IGRT erreichen. Gemäß dieser Erkenntnisse führt die S3-Leitlinie Prostatakarzinom seit dem Jahr 2018 die Empfehlung zur Verwendung von IMRT und IGRT unabhängig von der gewählten Gesamtdosis.<sup>9</sup>

Im Vergleich zur Literatur erzeugt der in unserer Studie verwendete Bestrahlungsplan vergleichbare Raten an Toxizitäten. Bezogen auf die akuten Toxizitäten wird das Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und CTCAE System gleichgestellt, um eine Vergleichbarkeit mit mehreren verschiedenen Studien zu ermöglichen. Die Arbeit von Jolicoeur und Hill verdeutlicht die Korrelation der beiden Systeme.<sup>58</sup> Ebenso werden für die Vergleichbarkeit der chronischen Toxizitäten die Systeme der CTCAE und LENT-SOMA gleichgestellt. So berichten Pollack et al.<sup>52</sup> und Zapatero et al.<sup>59</sup> sowohl bei chronischen GI-, als auch GU-Toxizitäten von häufigeren Nebenwirkungen von Grad 2 oder höher, obwohl die Gesamtdosis in beiden Studien bei 78 Gy lag und in der Studie von Pollack et al. keine Bestrahlung des LAG durchgeführt wurde. Bei 32,2% der Patienten aus der Studie von Pollack et al. traten chronische GI-Toxizitäten von Grad 2 oder höher auf, bei Zapatero et al. lag diese Quote bei 10,1%. Bei den Patienten aus unserer Studie entwickelten 8,33% der Gruppe A', 3,57% der Gruppe B' und 0% der Gruppe C' chronische GI-Toxizitäten von Grad 2 oder höher auf. Bezüglich chronischer GU-Toxizitäten traten bei 15,5% der Patienten der Studie von Pollack et al. und bei 14,7% in der Studie von Zapatero et al. chronische Toxizitäten Grad 2 oder höher auf. Bei den Patienten aus unserer Studie entwickelten 4,17% der Gruppe A', 7,14% der Gruppe B' und 18,18% der Gruppe C' chronische GU-Toxizitäten von Grad 2 oder höher auf. Verglichen mit der Studie von Spratt et al.<sup>60</sup>, welche die Patienten mit einer Gesamtdosis von 86,4 Gy mittels IMRT bestrahlt haben, erscheinen unsere detektierten Nebenwirkungsraten

ebenfalls vergleichbar. 4,4% der Patienten wiesen chronische GI-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  vor, 21,1% chronische GU-Toxizitäten Grad  $\geq 2$ . Diese Daten erscheinen insbesondere in Hinblick auf Gruppe C' unsere Studie vergleichbar, welche zwar 2,4 Gy weniger Gesamtdosis erhielten, allerdings zusätzlich die Bestrahlung des LAG.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die von uns vorgestellte Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten keine abschließende Aussage über die chronischen Toxizitäten zulässt. Daher ist die Vergleichbarkeit der akuten Toxizitäten mit nicht dosisesskalierten Konzepten von großer Bedeutung. Das in unserer Studie angewandte Bestrahlungskonzept ähnelt mit der konventionellen Fraktionierung und der Benutzung von IGRT und IMRT dem Behandlungskonzept von Kozuka et al.<sup>61</sup> und folgt diesbezüglich den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie. Im Gegensatz zu unserer Studie folgt das Bestrahlungskonzept von Kozuka et al. mit einer applizierten Gesamtdosis von 78 Gy zusätzlich der aktuellen Dosisempfehlung. Daher können die von Kozuka et al. detektierten akuten Toxizitäten als Maßstab angesehen werden. Ebenso wurde analog zu unserer Studie das CTCAE-System zur Klassifikation von akuten Toxizitäten genutzt. Akute GI-Toxizitäten von Grad 2 oder höher traten bei dem Konzept von Kozuka et al. bei 18,6% der Patienten auf. Bei unserem Konzept traten akute GI-Toxizitäten von Grad 2 oder höher bei 12,5% der Patienten aus Gruppe A, bei 14,29% aus Gruppe B und 11,1% aus Gruppe C auf. Akute GU-Toxizitäten von Grad 2 oder höher traten bei dem Konzept von Kozuka et al. bei 51,2% der Patienten auf. Bei unserem Konzept traten akute GU-Toxizitäten von Grad 2 oder höher bei 12,5% der Patienten aus Gruppe A, bei 25,72% der Gruppe B und 51,9% der Gruppe C auf. Bezogen auf die akuten Toxizitäten lässt sich demzufolge sagen, dass die in unserer Studie detektierten Nebenwirkungen trotz der Dosisesskalation und der teilweisen Bestrahlung des LAG verglichen mit der Studie von Kozuka et al., welche analog zu den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie durchgeführten wurden, sehr ähnlich erscheinen. Ursächlich für diese positiven Erkenntnisse könnte die Nutzung des SIB-Konzeptes für die Applikation der Dosisesskalation sein. So konnten Li et al.<sup>62</sup> in ihrer Studie zum hochrisiko-Prostatakarzinom zeigen, dass die Nutzung eines SIB-Konzeptes sowohl die Anzahl der einzelnen Fraktionen gegenüber der am weitesten verbreiteten Form der Dosisesskalation, dem sequentiellen Boost, verringert, als auch die Strahlenbelastung der Risikoorgane senkt. Dies gilt auch für die in unserem Falle interessante Subgruppe, bei welcher sowohl die Bestrahlung der Prostata plus LAG (analog CTV1 der Gruppe C unserer Studie), als auch der Boost auf die Prostata im Zuge des sequentiellen Boosts in IMRT-Technik durchgeführt wurde. Ähnliche Erkenntnisse liefert die Studie von Dogan et al.<sup>63</sup> wonach die Dosisesskalation beim Prostatakarzinom mittels SIB gegenüber dem sequentiellen IMRT-Boost zu einer Abnahme der mittleren Strahlendosis von Rektum und Blase von etwa 7%, respektive etwa 10% führen. Diese Daten unterstützen die

These, dass die Dosisescalation mittels SIB mit der geringsten Strahlenbelastung der Risikoorgane einhergeht und im Falle unserer Studie in vergleichbare Toxizitätsraten mit nicht-dosiseskalierten Bestrahlungskonzepten resultiert.

Diese positiven Ergebnisse der akuten Toxizitäten können als richtungsweisend bezogen auf die chronischen Toxizitäten erachtet werden, insbesondere wenn man die Schlüsse aus der Studie von Spratt et al.<sup>60</sup> anwendet. Spratt et al. konnten zeigen, dass sowohl für GI- als auch für GU-Toxizitäten ein Zusammenhang zwischen akuten und chronischen Toxizitäten besteht. Die akuten Toxizitäten konnten als prädiktiver Faktor für chronische Toxizitäten ausgemacht werden. Somit können die niedrigen Raten an akuten Toxizitäten als guter prognostischer Marker für die chronischen Toxizitäten aus unserer Studie dienen. Mit längerer Nachbeobachtungszeiten werden die chronischen Toxizitäten in unserer Studie vermutlich vermehrt auftreten, wahrscheinlich jedoch in einem vertretbaren Rahmen. Desweiteren lassen die Ergebnisse der Metaanalyse von Ohri et al. darauf schließen, dass der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer chronischen Nebenwirkung Rückschlüsse auf den zu erwartenden Schweregrad zulässt. Es konnte gezeigt werden, dass ein zeitlich späteres Auftreten einer chronischen Nebenwirkung in der Regel mit einem vergleichsweise niedrigeren Schweregrad einhergeht.<sup>56</sup> Dementsprechend kann von einer im Vergleich zur Literatur vertretbaren Rate an chronischen Toxizitäten und einer sicheren Durchführbarkeit des von uns dargestellten Bestrahlungsplans ausgegangen werden.

Eine mögliche Erklärung des nicht abschließend nachgewiesenen positiven Einflusses einer Dosisescalation auf das Overall Survival (OS) beim Prostatakarzinom ist der okkulte Befall von Lymphknoten. Wenn die befallenen Lymphknoten außerhalb des PTV liegen und in diesem Bereich dementsprechend lediglich eine Zerstörung der Tumorzellen durch die Verringerung der Tumormasse im Verlauf möglich ist, könnte dies die Erklärung für die mangelnde Wirkung der dosiseskalierten Bestrahlung sein. Die Metaanalyse von Wang et al.<sup>64</sup> konnte einen signifikant positiven Einfluss der Bestrahlung des LAG auf das BFFS und PFS zeigen, sowie zusätzlich eine Verbesserung des DMFS bei Patienten, welche zuvor keine RPE erhalten haben. Die Ergebnisse der POP-RT-Studie<sup>65</sup> unterstützen die prophylaktische Bestrahlung des LAG als Therapieescalation bei high-risk Patienten mit einem Risiko von über 20% für Lymphknotenbeteiligung. So konnte für die Gruppe, welche zusätzlich zur Gesamtdosis 68 Gy in 25 Fraktionen auf die gesamte Prostata auch eine Gesamtdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen auf die Lymphknoten des kleinen Beckens erhielten gezeigt werden, dass diese bezüglich DMFS, Disease-free Survival (DFS) und 5-Jahres-BFFS überlegen waren. Verglichen mit dem Standardarm, in welchem die Patienten lediglich 68 Gy Gesamtdosis in 25 Einzeldosen auf die Prostata erhielten, konnte das DMFS von 89,2% auf 95,9% verbessert werden, das DFS von 77,2% auf 89,5% verbessert werden und das BFFS nach 5 Jahren von 81,2% auf 95,0%

gesteigert werden. Das OS nach 5 Jahren wies mit 90,8% im Standardarm zu 92,5% im experimentellen Arm keinen signifikanten Vorteil der prophylaktischen Bestrahlung des LAG auf. Bezüglich der Nebenwirkungen konnte für akuten GI- und GU-Toxizitäten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen festgestellt werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten konnten für die chronischen GI-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  keine statistisch signifikanten Unterschiede detektiert werden, wohingegen die Rate der chronischen GU-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  in der experimentellen Gruppe (20%) gegenüber dem Standardarm (8,9%) signifikant erhöht war. In beiden Gruppen traten keine Grad 4 Toxizitäten auf.

Der Einsatz von ADT in Kombination mit EBRT in unserer Studie wurde insbesondere den Patienten mit hochrisiko Konstellation empfohlen und bei allen bis auf einen Patienten der Gruppe C' durchgeführt. Der Vorteil der Kombination konnte bezogen auf die lokale Kontrolle und das OS in verschiedenen Studien und Metaanalysen gezeigt werden. Mittels der Analyse der Cochrane Datenbank konnten Kumar et al.<sup>66</sup> einen Vorteil des adjuvanten Einsatzes von ADT nach Strahlentherapie bezogen auf DFS und OS nachweisen. Das DFS nach 5 Jahren ergab bei Patienten mit adjuvanter ADT mit einer Odds Ratio von 2,53 ebenso ein signifikant besseres Ergebnis als bei Patienten ohne, wie das OS mit einer Odds Ratio von 1,49 nach 5 Jahren und 1,44 nach 10 Jahren. Bezüglich einer neoadjuvanten ADT konnten keine eindeutigen Belege für einen positiven Einfluss auf das OS gefunden werden. Bezogen auf das BFFS konnte auch für die neoadjuvante ADT mit einer Odds Ratio von 1,93 eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Hu et al.<sup>43</sup> konnten in ihrer Metaanalyse wiederum zeigen, dass eine neoadjuvante ADT vor Bestrahlung oder RPE sowohl das BFFS mit einer Odds Ratio von 1,95 signifikant verbessert, als auch das OS mit einer Odds Ratio von 1,51 signifikante Vorteile der vorgeschalteten Behandlung besitzt.

Somit folgt der in unserer Studie gewählte Bestrahlungsplan den aktuellen Empfehlungen und wissenschaftlichen Erkenntnissen.

## **5.2 Alternative Arten der Dosisescalation**

Abgesehen von der Dosisescalation einer konventionell fraktionierten EBRT gibt es weitere Möglichkeiten zur Therapieescalation. Die Art und Weise der Dosisescalation kann mittels verschiedener Werkzeuge aus dem Repertoire der Strahlentherapie erfolgen.

Nach initialer EBRT kann mittels HDR Brachytherapie eine Aufsättigung der Prostataloge erfolgen. Die Ergebnisse der Studien der NRG Oncology und Radiation Therapy Oncology Group von Hsu et al.<sup>67</sup> sowie der Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Brachytherapy Group von Ka et al.<sup>68</sup> unterstützen die These, dass mittels des bimodalen Konzepts eine Dosisescalation sicher appliziert werden kann. Die Konzepte beinhalteten die



Kombination von EBRT mit einer Gesamtdosis von 45 Gy in 25 Fraktionen zuzüglich einer HDR Brachytherapie mit einer Gesamtdosis von 19 Gy in 2 Fraktionen der NRG Oncology/RTOG-Studie, respektive der Kombination einer EBRT-Gesamtdosis von 46 Gy (Median, 35-50 Gy) und einer HDR Brachytherapie Gesamtdosis von 14 Gy (Median, 10-20 Gy) in der bizenrischen SFRO-Studie. Die Studie von Hsu et al. zeigte, dass die Kombination von ADT, einem HDR-Boost, der EBRT und bei gegebenem Risikoprofil auch die Bestrahlung des LAG mittels EBRT sicher applizierbar ist und gute klinische Resultate erzeugt. So zeigten sich nach 10 Jahren bei lediglich 5% der Patienten GI- oder GU-Toxizitäten Grad  $\geq 3$  bei einer lokalen Kontrollrate von 98%. Hierbei ist anzumerken, dass die EBRT nicht über IMRT appliziert wurde. Die Nutzung dessen könnte die Nebenwirkungsrate zusätzlich positiv beeinflussen. Ka et al. zeigten in ihrer Studie vergleichbare Toxizitätsraten. Nach 5 Jahren wiesen 5% der Patienten GU-Toxizitäten Grad  $\geq 2$ , sowie 1,3% GI-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  auf. Die lokale Kontrollrate von 97% ist ebenso vergleichbar.

Kerkmeijer et al. konnten in der FLAME-Studie<sup>69</sup> zeigen, dass die durch einen fokalen simultan integrierten Boost erzeugte Dosisescalation bei Erkrankungen des mittleren und hohen Risikoprofils sicher appliziert werden kann. Durch das Applizieren von 77 Gy Gesamtdosis á 2,2 Gy Einzeldosis auf die gesamte Prostata zuzüglich eines SiB bis 2,7 Gy Einzeldosis auf intraprostatäre Läsionen ergibt sich eine Gesamtdosis von 95 Gy in den im mpMRT detektierten Tumoraläsionen. Verglichen mit der standardmäßigen Bestrahlung mit 77 Gy Gesamtdosis in 2,2 Gy Einzeldosis ergab sich eine signifikante Verbesserung des BFFS (Hazard Ratio 0,45), jedoch keine signifikante Verbesserung des OS. Bezüglich der Toxizitäten wiesen beiden Studienarme ähnliche Ergebnisse aus. In der Standardgruppe zeigten 23% der Patienten chronische GU-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  und 12% der Patienten chronische GI-Toxizitäten Grad  $\geq 2$  auf, verglichen mit 28%, respektive 13% in der Boost-Gruppe. Desweiteren konnten vergleichbare Ergebnisse bezogen auf die Lebensqualität detektiert werden. Die Studie zeigt, dass ein fokaler Boost auf intraprostatäre Läsionen die Tumorkontrolle verbessert und sicher appliziert werden kann. Limitationen der Studie sind zum einen der relativ hohe Anteil an fehlenden Toxizitätsangaben, dem Einschluss von sechs Patienten mit Erkrankungen des niedrigen Risikoprofils entgegen den ursprünglichen Einschlusskriterien der Studie, sowie das nicht standardisierte Vorgehen im Zuge des zeitlichen Ablaufs der Randomisierung und Bestrahlungsplanung.

### **5.3 Conclusio**

Das Prostatakarzinom wird aufgrund der alternden Bevölkerung in Deutschland zunehmend an Relevanz gewinnen. Als Erkrankung des Alters resultiert die steigende Lebenserwartung in einer erhöhten Prävalenz des Prostatakarzinoms und führt konsekutiv auch zu einer erhöhten

Anzahl von hochrisiko Tumoren. Die steigende Lebenserwartung resultiert wiederum ebenso in einer möglichen längeren Überlebenszeit nach Erkrankung. Für eben diese Patienten, welche an einem hochrisiko Tumor erkrankt sind und von einer aktiven Therapie, unter anderem bezogen auf die Lebenserwartung, profitieren, ist eine intensiviertere Therapie eine Option. Ein mögliches Beispiel einer solchen intensivierten Therapie ist das in unserer Studie angewandte multimodale Therapiekonzept, bestehend aus einer perkutanen Bestrahlung mit bis zu 84 Gy Gesamtdosis, einer risikoadaptierten Bestrahlung des LAG und ADT.

Das in unserer Studie angewandte Therapiekonzept für die dosiseskalierte definitive Strahlentherapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms kann in vielen Aspekten positiv betrachtet werden. Durch Zuhilfenahme aller aktuell empfohlenen technischen Ausstattungen, durch die besonders schonende Applikationsweise der über die empfohlene Gesamtdosis hinausgehende Bestrahlungsdosis und der risikoadaptierten Bestrahlung des LAG konnten wir zeigen, dass das Konzept trotz der Dosiseskulation mit einer guten Verträglichkeit einhergeht. Die in dieser Studie angewandten technischen Standards, wie die konsequente Nutzung von IGRT und IMRT, resultieren in einer geringeren Strahlenbelastung der Risikoorgane und führen konsekutiv zu einer Verminderung der akuten und chronischen Nebenwirkungen, sowohl gastrointestinal als auch urogenital. Mit der Nutzung eines SIB-Konzeptes zur Dosissteigerung wurde zusätzlich das vorteilhafteste Verfahren bezogen auf die Strahlenbelastung der Risikoorgane gewählt. Die Steigerung der applizierten Gesamtdosis, im Falle unsere Studie auf bis zu 84 Gy, kann nach aktueller Studienlage in einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und einem längeren BFFS, insbesondere bei Patienten mit hochrisiko Erkrankung resultieren. Desweiteren wurde bei Patienten, welche ein hohes Risiko für Lymphknotenbeteiligung aufweisen, eine prophylaktische Bestrahlung des LAG der Prostata durchgeführt, da es auch diesbezüglich aus verschiedenen Studien Hinweise auf positive Effekte auf die Überlebensraten gibt. Als letzter, aber nicht minder wichtiger Baustein komplettiert die ADT das multimodale Therapiekonzept unserer Studie.

Die genannte Kombination dieser Systeme ermöglicht die Applikation von 84 Gy Gesamtdosis und zusätzlich die Bestrahlung des LAG bei Gruppe C unserer Studie mit gegenüber der Standardtherapie vergleichbaren Toxizitätsraten. Aufgrund der recht kurzen Nachbeobachtungszeit unserer Studie können noch keine abschließenden Aussagen über die Auswirkung der Dosiseskulation auf die chronischen Toxizitäten und das Überleben getroffen werden. Die bisherigen Daten und der Vergleich mit aktueller Literatur unterstützen jedoch die These, dass das von uns angewandte Konzept sicher durchführbar ist und bei Patienten mit hochrisiko Tumor und hohem Risiko von Lymphknotenbeteiligung eine Therapieoption darstellen kann. Zur besseren Beurteilung, ob das von uns angewandte Konzept bezogen auf die Überlebensraten die aufgrund der Studienlage zu erwartenden positiven Ergebnisse liefert,

und ob sich die chronischen Toxizitäten in den jeweils vermutlich vertretbaren Rahmen bewegen werden, benötigt es eine längere Nachbeobachtungszeit.

Andere Möglichkeiten zur Therapieeskalation können zusätzlich zur reinen Dosissteigerung mittels EBRT im Kreise der Strahlentherapie gefunden werden. So kann die Aufsättigung mittels HDR Brachytherapie in Kombination mit EBRT zur Steigerung der applizierten Gesamtdosis genutzt werden. Ebenso kann eine gesteigerte Gesamtdosis mittels SIB auf intraprostatiche Läsionen erzeugt werden.

Insgesamt lässt sich sagen, dass es prospektiv-randomisierte Studien benötigt, um den Stellenwert der dosiseskalierten definitiven Strahlentherapie mit oder ohne Bestrahlung des LAG und dessen Behandlungsalternativen beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom zu bestimmen. Weiterhin ist unklar ob es mögliche Subgruppen gibt, welche von einer spezifischen Art der Dosiseskalation profitieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin, 2021 [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html;jsessionid=6D5A9C0112AD34A1C0F1EA3863A6863C.internet061](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=6D5A9C0112AD34A1C0F1EA3863A6863C.internet061) (accessed May 6, 2022).
- 2 Statistisches Bundesamt (Destatis). Demografischer Wandel. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html) (accessed May 6, 2022).
- 3 Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland 2015. Wiesbaden, 2017 [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile) (accessed May 6, 2022).
- 4 Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; **13**: 72–9.
- 5 Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; **97**: 1894–903.
- 6 Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, *et al.* Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004; **95**: 65–71.
- 7 Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 340–5.
- 8 Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004; **430**: 127–34.
- 9 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2. 2021. AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (accessed April 26, 2022).
- 10 Gemeinsamer Bundesausschuss. Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. 2020 <https://www.g-ba.de/richtlinien/17/> (accessed May 9, 2022).

- 11 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. *Lancet* 2014; **384**: 2027–35.
- 12 Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, *et al.* Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med* 2017; **167**: 449–55.
- 13 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test, IQWiG Bericht Nr. 905. 2020; published online June 2. <https://www.iqwig.de/projekte/s19-01.html> (accessed May 9, 2022).
- 14 Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, 2022 [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP\\_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022\\_2022-04-25-063938\\_yfos.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf) (accessed April 26, 2022).
- 15 Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, *et al.* Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011; **117**: 1210–9.
- 16 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**: 538–43.
- 17 Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, *et al.* Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; **51**: 1342–51.
- 18 Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007; **177**: 899–902.
- 19 Berger AP, Deibl M, Strasak A, *et al.* Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 2007; **69**: 134–8.
- 20 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**: 95–101.
- 21 Candas B, Cusan L, Gomez JL, *et al.* Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000; **45**: 19–35.

- 22 Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999; **16**: 621–6.
- 23 Scott R, Misser SK, Cioni D, Neri E. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report. *SA J Radiol* 2021; **25**: 2062.
- 24 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, *et al.* Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; **389**: 815–22.
- 25 Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, *et al.* mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo* 2021; **193**: 763–77.
- 26 Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 2007; **69**: 520–5.
- 27 Bootsma AMJ, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008; **54**: 1270–86.
- 28 Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, *et al.* Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **4**: CD012663.
- 29 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**: 390–7.
- 30 Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, *et al.* MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2020; **382**: 917–28.
- 31 Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8th edn. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.
- 32 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, *et al.* 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**: 244–52.
- 33 Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, *et al.* Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; **69**: 1095–101.

- 34 Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, *et al.* Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124**: 995–1000.
- 35 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**: 969–74.
- 36 Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; **171**: 2122–7.
- 37 Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; **395**: 1208–16.
- 38 de Feria Cardet RE, Hofman MS, Segard T, *et al.* Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol* 2021; **79**: 413–8.
- 39 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, *et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1415–24.
- 40 Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; **175**: 2011–7.
- 41 D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**: 821–7.
- 42 D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; **299**: 289–95.
- 43 Hu J, Xu H, Zhu W, *et al.* Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol* 2015; **13**: 73.
- 44 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**: 435–48.

- 45 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**: 819–24.
- 46 van den Bergh RCN, Korfage IJ, Roobol MJ, *et al.* Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int* 2012; **110**: 1032–9.
- 47 ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (accessed Nov 9, 2022).
- 48 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf) (accessed Oct 12, 2021).
- 49 LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 1049–91.
- 50 Prostate Cancer Nomograms: Pre-Radical Prostatectomy | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre\\_op](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op) (accessed Nov 23, 2022).
- 51 Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 1.03. 2011; published online March. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/S3\\_LL\\_PCa\\_-110331\\_Version1.03.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/S3_LL_PCa_-110331_Version1.03.pdf) (accessed Oct 5, 2023).
- 52 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **53**: 1097–105.
- 53 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**: 1056–63.
- 54 Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 682–9.
- 55 Pahlajani N, Ruth KJ, Buyyounouski MK, *et al.* Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 1949–56.



- 56 Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* 2012; **19**: 6373–80.
- 57 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**: 125–9.
- 58 Jolicoeur, Hill. RTOG versus CTCAE score: reporting toxicity of HDR brachytherapy monotherapy for prostate cancer. DRAFT EDITORS S.L., 2019. <https://doi.org/10.3252/pso.eu.ESTRO38.2019> (accessed Dec 13, 2023).
- 59 Zapatero A, García-Vicente F, Martín de Vidales C, *et al.* Long-term results after high-dose radiotherapy and adjuvant hormones in prostate cancer: how curable is high-risk disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 1279–85.
- 60 Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**: 686–92.
- 61 Kozuka T, Nakano M, Hashimoto M, *et al.* Acute and late complications after hypofractionated intensity modulated radiotherapy in prostate cancer. *Jpn J Radiol* 2017; **35**: 269–78.
- 62 Li XA, Wang JZ, Jursinic PA, Lawton CA, Wang D. Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 1251–7.
- 63 Dogan N, King S, Emami B, *et al.* Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 1480–91.
- 64 Wang S, Tang W, Luo H, Jin F, Wang Y. Efficacy and Toxicity of Whole Pelvic Radiotherapy Versus Prostate-Only Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; **11**: 796907.
- 65 Murthy V, Maitre P, Kannan S, *et al.* Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 1234–42.
- 66 Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2006**: CD006019.

- 67 Hsu I-C, Rodgers JP, Shinohara K, *et al.* Long-Term Results of NRG Oncology/RTOG 0321: A Phase II Trial of Combined High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy for Adenocarcinoma of the Prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; **110**: 700–7.
- 68 Ka K, Schiappa R, Terlizzi M, *et al.* Outcomes following brachytherapy boost for intermediate- and high-risk prostate cancer: A retrospective bicenter study by the SFRO brachytherapy group. *Radiother Oncol* 2023; **180**: 109460.
- 69 Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, *et al.* Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 787–96.
- 70 Rosenbrock J, Baues C, Kreis M, *et al.* Toxicity of dose-escalated radiotherapy up to 84 Gy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2023; **199**: 574–84.

## **7. Anhang**

### **7.1 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1, Seite 29: Dosisverteilung Gruppe A

Abbildung 2, Seite 29: Dosisverteilung Gruppe B

Abbildung 3, Seite 29: Dosisverteilung Gruppe C

### **7.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1, Seite 18: TNM-Status

Tabelle 2, Seite 19: Gleason Score

Tabelle 3, Seite 19: Prognostic Grade Groups

Tabelle 4, Seite 20: Risikogruppen nach D'Amico

Tabelle 5, Seite 32: Patientenkollektiv

Tabelle 6, Seite 33: Akute GU-Toxizität

Tabelle 7, Seite 34: Akute GI-Toxizität

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Die Ergebnisse der Studie wurden vorab veröffentlicht in Strahlentherapie Onkologie: gesendet 11. August 2022, akzeptiert 12. Februar 2023, online veröffentlicht 17. März 2023.

Strahlenther Onkol. 2023 Jun;199(6):574-584. doi: 10.1007/s00066-023-02060-2.

Toxicity of dose-escalated radiotherapy up to 84 Gy for prostate cancer.<sup>70</sup>