

Aus der Klinik für Urologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. A. S. Merseburger

---

**Kombinierte trimodale Therapie bei  
Prostatakarzinom mit intermediärem und hohem Risiko**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Katharina Katic  
aus Lübeck

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Böhle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Eckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.12.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 2.12.2020

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms.....	1
1.2 Diagnostik und Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	2
1.3 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms .....	6
1.3.1 Allgemeine Therapieoptionen .....	6
1.3.2 Spezielle Therapieoptionen bei günstiger Risikokonstellation .....	8
1.3.3 Spezielle Therapieoptionen bei ungünstiger Risikokonstellation .....	9
1.4 Nebenwirkungen der Therapie.....	11
1.4.1 Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie.....	11
1.4.2 Nebenwirkungen der Radiatio.....	12
1.4.3 Nebenwirkungen der Antihormontherapie.....	12
1.5 Rezidiv-Definition nach Radiatio und radikaler Prostatektomie .....	13
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Patienten und Methoden .....</b>	<b>15</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	15
3.2 Kombiniertes trimodales Therapiekonzept (CRT) .....	15
3.2.1 Antihormontherapie .....	15
3.2.2 Externe Bestrahlung .....	16
3.2.3 Interne Bestrahlung .....	17
3.3 Datenerhebung und Nachsorge .....	17
3.4 Therapieerfolg der CRT .....	18
3.4.1 Endpunkte .....	19
3.4.2 Subgruppen.....	19
3.5 Nebenwirkungen der CRT.....	20
3.6 Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT .....	22
3.7 Statistische Analyse .....	22

<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
4.1	Patientenkollektiv .....	24
4.2	Therapieerfolg der CRT .....	26
4.2.1	Tumorprogress und Mortalität des Gesamtkollektivs .....	26
4.2.2	Tumorprogress und Mortalität in Abhängigkeit der Risikogruppen .....	26
4.2.3	Tumorprogress und Mortalität in Abhängigkeit des initialen PSA .....	28
4.2.4	Mortalität in Abhängigkeit des Alters.....	29
4.2.5	Prädiktoren für ein Therapieversagen.....	29
4.3	Nebenwirkungen der CRT.....	30
4.3.1	Akute Nebenwirkungen.....	30
4.3.2	Späte Nebenwirkungen .....	31
4.3.3	Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls .....	32
4.4	Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT .....	34
4.4.1	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition .....	34
4.4.2	Metastasen-freies und tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition .....	35
4.4.3	Validität der Rezidiv-Definitionen im Vergleich.....	36
4.4.4	PSA-Bounce.....	37
4.5	Vergleich der Rezidivraten nach CRT und radikaler Prostatektomie.....	39
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1	Therapieerfolg der CRT .....	41
5.1.1	Abhängigkeit von Risikogruppe und initialem PSA.....	41
5.1.2	Prädiktoren für ein ungünstiges Therapieergebnis.....	42
5.1.3	Limitationen .....	43
5.2	Nebenwirkungen der CRT.....	44
5.2.1	Akute Nebenwirkungen.....	44
5.2.2	Späte Nebenwirkungen .....	45
5.2.3	Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls .....	46
5.2.4	Limitationen .....	46
5.3	Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT .....	47
5.3.1	Tumorprogress und Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition .....	48
5.3.2	Validität der Rezidiv-Definitionen im Vergleich.....	49
5.3.3	PSA-Bounce.....	49
5.4	Therapieerfolg der CRT im Vergleich mit radikaler Prostatektomie und Radiatio .....	50

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>71</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieerfolg abhängig von der NCCN Risikogruppe.....	27
Abbildung 2: Therapieerfolg abhängig von dem initialen PSA.....	28
Abbildung 3: Kumulative Inzidenz der späten Nebenwirkungen.....	32
Abbildung 4: Prävalenz der Nebenwirkungen .....	32
Abbildung 5: Vergleich des BRFS in Abhängigkeit der Rezidiv-Definitionen.....	35
Abbildung 6: Vergleich MFS und CSS in Abhängigkeit der Rezidiv-Definitionen .	36
Abbildung 7: MFS und CSS in Abhängigkeit eines PSA-Bounce in der sBR Gruppe.....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neues Grading-System des Gleason Scores .....	3
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	4
Tabelle 3: Risikoeinteilung nach EAU und NCCN .....	5
Tabelle 4: Nebenwirkungen nach der CTCAE Klassifizierung.....	21
Tabelle 5: Patientencharakteristika .....	25
Tabelle 6: Übersicht der primären Endpunkte .....	26
Tabelle 7: Inzidenz der akuten Nebenwirkungen.....	31
Tabelle 8: Errechnete Strahlendosis der Prostata, der Harnröhre und des Rektums während der Seed-Implantation. ....	33
Tabelle 9: Validität der Rezidiv-Definitionen .....	37
Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit chirurgischem Rezidiv mit oder ohne PSA-Bounce.....	39
Tabelle 11: Vergleich BRFS nach CRT und RP .....	40

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgen deprivation therapy
AE	adverse events
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AS	Active Surveillance
BRFS	biochemical recurrence-free survival
BT	Brachytherapie
CRT	Combined-modality radiation treatment
CSS	cancer-spezifische survival
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DE-EBRT	dose-escalated external beam radiotherapy
DRU	Digital rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiation therapy
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GI	gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GS	Gleason Score
GU	genitourinary
Gy	Gray
HDR-BT	high-dose-rate Brachytherapy
HR	Hazard Ratio
IGRT	image guided radiotherapy
IMRT	intensitäts-modulierte Radiotherapie
iPSA	initiales Prostata-spezifisches Antigen
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LDR-BT	low-dose-rate Brachytherapy
LH	Luteinisierendes Hormon
MFS	metastasis-free survival
MRT	Magnetresonanztomographie

MVA	multivariate Analyse
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NNS	Number needed to screen
NPV	negative predictive value
OS	overall survival
PNI	perineurale Infiltration
PPV	positive predictive value
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
rBR	radio-oncological biochemical recurrence
rBRFS	radio-oncological biochemical recurrence-free survival
RKI	Robert-Koch-Institut
RP	radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
sBR	surgical biochemical recurrence
sBRFS	surgical biochemical recurrence-free survival
SD	standard deviation
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
UVA	univariate Analyse
VMAT	volumetric modulated arc therapy
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Weltweit ist das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung des Mannes. 2012 ergaben epidemiologische Schätzungen, dass insgesamt 15 % aller Krebsdiagnosen auf diese Entität zurückzuführen sind. Auffällig ist eine global unterschiedliche Verteilung der altersstandardisierten Inzidenzen. 70 % aller Diagnosen werden in den hoch entwickelten Ländern gestellt [26]. Weltweit lässt sich ein Gefälle der Inzidenz von Nord nach Süd sowie von West nach Ost feststellen. Dementsprechend ist in den asiatischen Ländern die niedrigste altersstandardisierte Inzidenz dokumentiert, die höchste in den USA.

In Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste maligne Tumorentität beim Mann und macht rund ein Viertel aller diagnostizierten Krebserkrankungen aus [64]. Nach der letzten Datenveröffentlichung 2019 vom Robert-Koch-Institut (RKI) erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 ungefähr 58.800 Männer neu an Prostatakrebs, verstorben daran sind etwa 14.400. Damit nimmt das Prostatakarzinom den zweiten Platz aller tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen in Deutschland ein. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ungefähr 70 Jahre. Das Lebenszeitrisiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt ungefähr 11 %. In den letzten Jahren hat eine Verschiebung der Stadienverteilung bei Erstdiagnose stattgefunden. So wurden laut RKI 2014 in Deutschland zwei Drittel der Diagnosen in frühen Stadien gestellt [64].

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bisher ungeklärt, offensichtlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Es konnten bisher drei Risikofaktoren mit einer hohen Evidenz belegt werden:

Als Erstes zeigt eine positive Familienanamnese einen Zusammenhang. Zeegers et al. bestimmten in ihrer Metaanalyse 2003 ein relatives Risiko (RR) von 2,6 bei einem betroffenen Verwandten ersten Grades, bei zwei betroffenen Familienmitgliedern sogar ein RR von 5,1 [90]. Das RR sinkt mit steigendem Verwandtschaftsgrad und steigt je jünger das Erkrankungsalter des Betroffenen ist [38].

Als Zweites ist die ethnische Zugehörigkeit als Risikofaktor zu sehen. So weisen Afroamerikaner im Vergleich zu kaukasischen Männern eine höhere Inzidenz auf. Zudem ist die Tumorerkrankung in dieser Population in der Regel durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet [79].

Als Drittes zeigen die Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms eine deutliche Korrelation mit zunehmendem Alter: Das Risiko für einen 45-jährigen Mann in den nächsten 10 Jahren an Prostatakarzinom zu erkranken beträgt lediglich 0,4 %, wohingegen das Risiko für einen 65-Jährigen schon auf 5,1 % steigt.

Die demographische Entwicklung in Deutschland hat eine Erhöhung der Anteile der Älteren zur Folge und damit auch eine deutlich steigende Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms [64]. Schätzungen nach steigt bis zum Jahr 2050 der Anteil der über 60-Jährigen auf ungefähr 28 Millionen Männer (37 % der Gesamtheit) [47]. Das würde nach der oben genannten Statistik bedeuten, dass weit über 1 Million Männern am Prostatakarzinom erkrankt wären.

## 1.2 Diagnostik und Klassifikation des Prostatakarzinoms

In den frühen, organbegrenzten Stadien verhält sich der Tumor meist asymptomatisch. Die Früherkennung des Prostatakarzinoms fußt auf zwei Säulen: die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) im Blut und der Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung (DRU). Hinsichtlich des PSA-Screenings liegt derzeit eine kontroverse Studienlage vor. Die multizentrische europäische Studie ERSPC konnte nach 13 Jahren Beobachtungszeit eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität durch das PSA-Screening zeigen (relative Risikoreduktion von 21 %) [71]. Die Anzahl der notwendigen Screening-Vorgänge, um einen Todesfall durch Prostatakarzinom zu verhindern (Number needed to screen, NNS), war nach 13 Jahren sogar niedriger als die NNS für das Brustkrebscreening [37]. In Hinblick auf Gesamtmortalität wurde jedoch kein Unterschied nachgewiesen und die Autoren der ERSPC gaben einen Schätzwert von 50 % bezüglich Überdiagnose und Übertherapie durch die Screening-Methode an. Daher weist die S3-Leitlinie gezielt auf eine Aufklärung des Patienten durch den Arzt bezüglich der PSA-gesteuerten Früherkennung sowie Nutzen und Schaden des PSA-Testergebnisses hin [47].

Jeder erstmalig gemessene, auffällige PSA-Wert sollte in einer Kontrollabnahme verifiziert werden. Der PSA-Wert ist zwar Prostata-spezifisch, aber nicht Karzinom-spezifisch. So gibt es zahlreiche Faktoren (z. B. Prostatitis, Manipulationen durch z.B. eine DRU an der Prostata), die den Wert beeinflussen.

Ergibt sich in der DRU und/oder im PSA-Befund ein Verdacht auf ein Prostatakarzinom, wird die Diagnose histologisch gestellt. Hierfür wird eine Stanzbiopsie unter

transrektaler Ultraschallkontrolle durchgeführt. Nach festem Schema sollten systematisch zehn bis zwölf Stenzen entnommen werden, welche das beste Verhältnis von Detektion- und Nebenwirkungsrate erzielen [21]. Zusätzlich können diese durch gezielte Gewebezyylinder suspekter Areale ergänzt werden.

In den meisten Fällen handelt es sich um Adenokarzinome, die vor allem in der Peripheriezone der Prostata entstehen. Erstmals 1966 beschrieb der Pathologie Donald F. Gleason die Drüsenmorphologie [31]. Er definierte 5 Grade, wobei Grad 1 einer kaum entarteten Drüse entspricht und Grad 5 am schlechtesten differenziert ist. Zur histopathologischen Einschätzung des Tumors wird der sogenannte Gleason-Score (GS) errechnet. Liegt Biopsiematerial vor, wird dieser durch die Addition des häufigsten und des am schlechtesten differenzierten Gleason-Grades bestimmt, sodass ein GS zwischen 2 und 10 erreicht werden kann. Im klinischen Alltag verschwindet das Bild eines GS 2-5 [27, 35]. Das Grading-System wurde durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 und zuletzt 2014 modifiziert und die Einteilung verschiedener Drüsenmorphologien bearbeitet [23, 24]. Zusätzlich erfolgte 2014 noch eine Erweiterung der Nomenklatur (siehe Tabelle 1).

ISUP/WHO-Grad	GS
1	6
2	7a
3	7b
4	8
5	9-10

*Tabelle 1: Neues Grading-System des Gleason Scores (GS) nach der International Society of Urological Pathology (ISUP).*

Nach der histologischen Sicherung erfolgt ein Staging. Die TNM-Klassifikation ist in Tabelle 2 zu sehen. Anhand dieser lässt sich das Prostatakarzinom in das lokal begrenzte (T1-2 N0 M0), das lokal fortgeschrittene (T3-4 N0 M0) und das fortgeschrittene bzw. metastasierte (N1 und/oder M1) Prostatakarzinom unterteilen [47].

<b>TNM</b>	<b>Ausdehnung</b>	<b>klinische Einteilung</b>
<b>T1</b> a b c	klinisch nicht erkennbar <5% des untersuchten Präparates >5% des untersuchten Präparates in Stanzbiopsie	<b>lokal begrenzt</b>
<b>T2</b> a b c	beschränkt auf die Prostata <50% eines Seitenlappen >50% eines Seitenlappen Befall beider Seitenlappen	
<b>T3</b> a b	Durchbruch Prostatakapsel Extrakapsuläre Ausbreitung Infiltration Samenblase	<b>lokal fortgeschritten</b>
<b>T4</b>	Infiltration Nachbarorgane	
<b>N1</b>	regionärer Lymphknotenbefall	<b>fortgeschritten</b>
<b>M1</b> a b c	Fernmetastasen extraregionäre Lymphknoten Knochen andere	

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom lässt sich grundsätzlich wiederum in verschiedene Risikogruppen (niedrig, intermediär und hoch) unterteilen. Hierfür bestehen zahlreiche Definitionen – alle mit dem Ziel, nach Diagnosestellung eine Prognose einzuschätzen und somit die Indikation zur geeigneten Therapie zu stellen. Als entscheidende Parameter werden das Tumorstadium, der initiale PSA-Wert und der GS betrachtet.

In der deutschen Leitlinie wird die Klassifikation nach D'Amico verwendet [16]. Dieser sehr ähnlich ist die Einteilung der europäischen Leitlinie (European Association of Urology, EAU), welche in Tabelle 3 dargestellt ist [50]. Allerdings zeigen Studien vor allem in der intermediären Risikogruppe eine starke Heterogenität [25]. In den genannten Klassifikationen ist ein GS=7 ein Kriterium für die interme-

diäre Risikogruppe. Jedoch wird hierbei nicht der quantitative Anteil von Gleason Grad 4 berücksichtigt. Das hat zur Folge, dass ein Gleason 4er-Anteil von 5 % (GS 7a, WHO-Grad 2) mit einem Gleason 4er-Anteil von 90 % (GS 7b, WHO-Grad 3) prognostisch in die gleiche Risikogruppe gezählt wird. Dass dies problematisch ist, zeigen Sauter et al. in einer Veröffentlichung von 2015: Hier wurden aus der Datenbank der Martini-Klinik über 12 000 Patienten eingeschlossen und retrospektiv hinsichtlich ihres GS analysiert. Dabei zeigt sich ein starker Unterschied zwischen 7a und 7b hinsichtlich des biochemisch-rezidivfreiem Überleben nach 5 Jahren (in der 7a-Gruppe 85 % vs. in der 7b-Gruppe 50 %). Bei weiterer Aufteilung anhand des quantitativen Gleason 4er-Anteil lässt sich erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv stufenweise mit Erhöhung des 4er-Anteils ansteigt [69].

Auch in der amerikanischen Leitlinie (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ist der quantitative GS nicht enthalten. Allerdings erfolgt eine zusätzliche Unterteilung der intermediären Risikogruppe in günstig („favorable“) und ungünstig („unfavorable“), welche zumindest die Unterscheidung von 7a („favorable“) und 7b („unfavorable“) berücksichtigt [95]. Die NCCN-Klassifikation ist ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt.

Abhängig von der Klinik und dem Risikoprofil empfehlen die Leitlinien weiterführende Diagnostik [47]. Hierzu zählen der transrektale Ultraschall, CT, MRT und eine Knochenszintigraphie.

Risikogruppe	niedrig	intermediär	hoch
<b>NCCN</b>			
Tumorstadium	T1-T2a und	T2b-2c oder	T3
PSA	≤10 ng/ml und	>10-20 ng/ml oder	>20 ng/ml
GS	<7	=7	>7
<b>EAU</b>			
Tumorstadium	T1-T2a und	T2b oder	T2c
PSA	<10 ng/ml und	10-20 ng/ml	>20 ng/ml
GS	<7	=7	>7

*Tabelle 3: Risikoeinteilung nach EAU und NCCN. Beide Klassifizierungen für das lokal begrenzte Prostatakarzinoms erfolgen anhand von dem Tumorstadium, initialen PSA (Prostata-spezifisches Antigen) und GS (Gleason Score). Ein Unterschied der beiden Einteilungen liegt in der Wichtung des Tumorstadiums.*

### 1.3 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Grundsätzlich sollte jede Entscheidung über die Therapie interdisziplinär zusammen mit dem Patienten durch Abwägen des möglichen Therapieerfolges und der Nebenwirkungen getroffen werden.

#### 1.3.1 Allgemeine Therapieoptionen

Als große Säulen der Heilungsmöglichkeiten gelten derzeit die radikale Prostatektomie (RP), die perkutane Radiatio (external beam radiation therapy, EBRT) und die Brachytherapie (BT) [47]. Zudem stellt die hormonablative Therapie (Androgen Deprivation Therapy, ADT) in einigen Therapiekonzepten eine Ergänzung dar.

Diese sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden, die konkreten, von der Risikogruppe abhängigen Therapieempfehlungen sind in 1.3.2 und 1.3.3 beschrieben.

#### Radikale Prostatektomie (RP)

Im Rahmen der RP wird die Prostata inklusive Kapsel und Samenblasen entfernt. Anhand dessen erfolgt eine histopathologische Aufarbeitung des entnommenen Präparates, sodass eine definitive Klassifikation des Prostatakarzinoms möglich ist.

Bei mittlerem und hohem Risiko werden zusätzlich noch regionale Lymphknoten zum weiteren Staging entfernt [47].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen offenen (retropubisch oder perineal) und neueren minimalinvasiven (laparoskopisch oder roboterassistiert) Operationsverfahren. In den USA ist die minimalinvasive Technik bereits weit verbreitet und auch in Deutschland gibt es einen Trend zu weniger offenen und häufiger minimalinvasiven (vor allem roboterassistierten) Eingriffen [75, 82].

#### Perkutane Strahlentherapie (EBRT)

Die zweite wichtige Säule der Therapieoptionen ist die perkutane, externe Strahlentherapie. Die Standardfraktionierung sieht eine Gesamtdosis von 74 bis ca. 80 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy vor [47].

Zur Durchführung der Radiatio wird die sogenannte intensitäts-modulierte Bestrahlungstechnik (IMRT) empfohlen [47]. Diese beruht auf dem Prinzip, dass – im Gegensatz zur konformalen Technik – während der Rotationsbewegung die Intensität der Strahlen an der Zielregion variiert werden kann. Gewährleistet wird die Umset-

zung und die Variation der Intensität durch sogenannte Multileafkollimatoren, welche einzeln bewegt werden und so dynamisch Teile des Bestrahlungsfelds abdecken. Dies ermöglicht auch in einem nicht gleichmäßig geformten Organ eine homogene Isodosen-Verteilung und eine hoch-konformale Bestrahlung des Zielvolumens.

### Brachytherapie

Im Gegensatz zu der EBRT wird die Strahlungsquelle in das Zielorgan eingebracht, sodass die BT auch als interne Bestrahlung bezeichnet wird. Grundsätzlich gibt es für die Behandlung der Prostata zwei Methoden der sogenannten interstitiellen Brachytherapie: die permanente low-dose Brachytherapie (LDR-BT) und die temporäre high-dose-Brachytherapie (HDR-BT). Letztere nutzt vorwiegend das Radionuklid Iridium<sup>192</sup> als Strahlungsquelle, welches nach kurzer Zeit wieder aus dem Körper entfernt wird. Anwendung findet sie als Kombinationstherapie meist in zwei Sitzungen in Anschluss an die EBRT.

Bei der LDR-BT handelt es sich um eine permanente Bestrahlung, wobei die Strahlungsquellen, die Seeds, dauerhaft in die Prostata eingebracht werden. Seeds sind reiskorngroße Implantate, die von einer Titankapsel umschlossene radioaktive Strahler enthalten. Zusätzlich ist in die Seeds ein Gold-Marker eingearbeitet, um eine Erkennung in der Bildgebung zu ermöglichen. Als Radionuklide finden Jod<sup>125</sup> und Palladium<sup>103</sup> Verwendung. Im Vergleich zu den Hochdosisstrahlern haben Strahler im Bereich der LDR eine geringere Dosisleistung von weniger als 2 Gy/h, womit eine dauerhafte Implantation möglich ist. Gekennzeichnet sind die Radionuklide durch ihren grundsätzlich schnellen Dosisabfall und ihre geringe Reichweite. Der Unterschied von Jod<sup>125</sup> und Palladium<sup>103</sup> liegt vor allem in der Halbwertszeit, die bei Jod<sup>125</sup> mit ungefähr 60 Tagen mehr als dreimal höher ist als bei Palladium<sup>103</sup>. Das hat zur Folge, dass Jod<sup>125</sup> eine längere Wirkungsdauer mit sich bringt, was ein möglicher Vorteil für langsam wachsende Tumoren ist. Palladium<sup>103</sup> findet vor allem im amerikanischen Raum Einsatz, bisher gibt es jedoch keine signifikanten Ergebnisse in Studien, die auf einen Vorteil zugunsten eines der beiden Isotope hindeuten [44, 60]. Die Seeds können als sogenannte Einzelseeds oder Strands, wobei die Seeds als Kette mit steifen Vicrylfäden verbunden sind, verwendet werden.

Die Methode der BT hat sich seit den 90er Jahren zunächst in den USA durchgesetzt und wird auch vermehrt in Europa angewendet.

### Hormonablative Therapie (Androgen Deprivation Therapy, ADT)

1966 mit dem Nobelpreis gewürdigt, stellte Huggins eine Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms fest.

Im Rahmen der medikamentösen Androgensuppression kommen folgende Medikamentengruppen zum Einsatz: Agonisten und Antagonisten des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH) und die Antiandrogenen.

Die GnRH-Antagonisten hemmen kompetitiv die Freisetzung von LH und FSH in der Hypophyse. Somit wird ein schneller Abfall der Androgene auf Kastrationsniveau erreicht. Die Gabe von GnRH-Agonisten führt zunächst zu einer kontinuierlichen Ausschüttung von LH und somit zu einem Anstieg des Androgenspiegels. Die Dauerstimulation bewirkt eine Downregulation der GnRH-Rezeptoren der Hypophyse, was einen Abfall des LH- und des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau nach ungefähr drei bis vier Wochen zur Folge hat. Um einen kurzfristigen Testosteronanstieg zu verhindern, kann zur Überbrückung in den ersten Wochen eine zusätzliche Gabe von Antiandrogenen erfolgen. Diese blockieren die Wirkung der Androgene durch kompetitive Hemmung am Androgenrezeptor.

Das Prostatakarzinom kann sich im Verlauf der ADT zu einem kastrationsresistenten Tumor entwickeln und trotz Androgensuppression weiter wachsen.

#### 1.3.2 Spezielle Therapieoptionen bei günstiger Risikokonstellation

Für die niedrige Risikogruppe stellen die RP, die EBRT und die LDR-BT gleichwertige Monotherapien dar [47]. Eine ergänzende ADT wird von der deutschen Leitlinie bei keiner der genannten Primärtherapie empfohlen, da der zusätzliche Nutzen gegenüber den möglichen Nebenwirkungen nicht überwiegt [47, 70]. Genauso wenig ist eine Lymphadenektomie im Rahmen einer Operation notwendig. Das onkologische Outcome ist nach jeglicher Art einer Monotherapie gut und in Studien wird ein tumorspezifisches Überleben nach 10 Jahren über 90 % beobachtet. Vor allem die LDR-BT zeigt sehr gute Langzeitergebnisse [61, 77], auch im Vergleich zur RP und EBRT [43, 56, 72].

Ergänzend sei noch das Konzept der aktiven Überwachung (Active Surveillance, AS) erwähnt. Die Grundidee ist die Vermeidung von Übertherapie, da es bei Nied-

risikoprävalenten Karzinomen einige Verläufe gibt, in denen das Prostatakarzinom sogar lebenslang asymptomatisch bleibt [7]. Als eine der großen randomisierten Studien vergleicht die britische ProtecT-Studie die AS mit der RP und der EBRT. Nach zehn Jahren zeigten alle drei Optionen ähnliche, sehr gute tumorspezifische Überlebensraten (99 %), allerdings trat signifikant häufiger ein klinisches Fortschreiten des Prostatakarzinoms nach AS auf. Insgesamt hat sich in diesem Zeitraum ungefähr jeder zweite mit initialer AS einer radikalen Therapie unterzogen [34]. Eingeschlossen wurden vor allem Patienten mit niedrigem bis maximal intermediärem Risiko, jedoch gab es keine Subgruppenanalyse. Daher soll die AS lediglich bei niedrigen Risikokonstellationen als Therapieoption mit dem Patienten diskutiert werden [47].

### 1.3.3 Spezielle Therapieoptionen bei ungünstiger Risikokonstellation

Bei steigender Risikokonstellation ( $GS \geq 7b$ /WHO-Grad  $\geq 3$ ,  $PSA \geq 20$  ng/ml) verschlechtert sich die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges.

Grundsätzlich werden ebenfalls die RP und die EBRT von der deutschen und europäischen Leitlinie empfohlen [47, 50]. Im Falle der Operation sollte eine regionale Lymphadenektomie zum Staging durchgeführt werden. Die EBRT sollte noch durch eine ADT ergänzt werden. Für die intermediäre Risikogruppe soll diese für vier bis sechs Monate erfolgen. Die Studienlage bezüglich der ADT ist bisher noch nicht hinreichend, es konnte jedoch eine signifikante Verbesserung der Rezidivfreien Zeit sowie des tumorspezifischen Überlebens gezeigt werden [8]. Bisher wurde von keiner Studie eine Unterscheidung in „favorable“ und „unfavorable“ (siehe 1.2) gemacht.

Für die Hochrisikopatienten empfiehlt die aktuelle Leitlinie je nach individuellem Profil eine Dauer der ADT von 24-36 Monate, da verglichen mit keiner ADT eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte [15, 47]. Die optimale Dauer der ADT wird in mehreren Studien untersucht. Insgesamt zeigt sich bei einer längeren Dauer gegenüber nur wenigen Monaten eine Verbesserung des klinischen Tumorprogresses [19, 93]. Allerdings konnte Nabid et al. zeigen, dass sich das Gesamtüberleben nach EBRT+36 Monate ADT im Vergleich zu EBRT+18 Monate ADT nicht signifikant unterscheidet [52].

Die europäische Leitlinie benennt für die Hochrisikogruppe ein tumorspezifisches Überleben nach 10 und 15 Jahren von 88 % und 66 % nach RP [73, 84, 88]. In

einem aktuellen systematischen Review von 2017 konnte Gandaglia et al. zeigen, dass sich ungefähr jeder fünfte Patient nach RP einer zusätzlichen adjuvanten Bestrahlung unterziehen muss, da in der finalen Pathologie aggressive Eigenschaften wie Lymphknotenbeteiligung festgestellt wurden und diese das Risiko für ein Rezidiv erhöhen [29].

Hinsichtlich der EBRT konnte in Studien gezeigt werden, dass eskalierende Dosen verglichen mit der Standarddosis von 64-72 Gy das Outcome verbessern: In einem systematischen Review 2009 wurden bis dahin alle randomisiert kontrollierten Studien zusammengefasst und es zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Dosisescalation hinsichtlich des onkologischen Outcomes [83]. Eine weitere Studie von 2011 zur Dosisescalation mit EBRT als Monotherapie hat eine Unterteilung der Risikogruppen vorgenommen. Hierbei zeigt die Gesamtdosis 75,6 Gy eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie der Fernmetastasen bei der niedrigen Risikogruppe, in der mittleren und der hohen Risikogruppe betrug die Dosisescalation mindestens 81 Gy [91]. Dies deutet darauf hin, dass mit steigendem Risikoprofil die Wahrscheinlichkeit für resistente Tumorkolonien begünstigt und eine höhere Dosis zur Abtötung aller Tumorzellen notwendig ist. Allerdings betragen selbst bei einer maximalen Dosis von  $\geq 81$  Gy die 10 Jahres-Rezidivfreien Zeiten für intermediäre Patienten lediglich 57 % und für die Hochrisikogruppe 55 % [91].

Grimm et al. publizierten 2012 eine sehr umfassende Übersichtsarbeit aller Therapieoptionen nach Risikogruppen unterteilt [33]. Hierbei haben bei der mittleren Risikogruppe eine Kombination aus EBRT+BT sowie die LDR-BT als Monotherapie etwas bessere Ergebnisse als die RP und die EBRT gezeigt. Für die am schwierigsten zu therapierende Gruppe – die Patienten mit hohem Risiko – erzielte eine Kombinationstherapie aus EBRT+BT+ADT die beste Tumorkontrolle. Der Grundgedanke dieser Kombinationstherapie liegt nahe: Die benötigte hohe Gesamtdosis für die Zerstörung aller entarteten Zellen ist durch die alleinige perkutane Bestrahlung begrenzt, da hier die Komplikationsgefahr der dicht benachbarten Risikoorgane besteht. Die BT hingegen ist aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften – der geringen Reichweite der Strahlen mit steilem Dosisabfall – in der Lage, eine hohe Dosis bei gleichzeitiger Schonung von Rektum und Blase zu er-

möglichen. So kann eine Kombination der beiden Bestrahlungsformen die Limitationen einer Monotherapie überwinden.

Diese Beobachtung wird durch die kürzlich veröffentlichte ASCENDE-RT Studie (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy) bekräftigt. Diese hat zwei Methoden der Dosisescalation verglichen, nachdem alle Patienten zunächst eine EBRT+ADT erhalten haben. In dem einen Arm wurde eine übliche Aufsättigung durch weitere Fraktionen EBRT durchgeführt und in dem experimentellen Arm erhielten die Patienten einen Boost durch LDR-BT. Hier hat sich ein signifikanter Vorteil im Rezidiv-freien Überleben nach Dosisescalation durch LDR-BT gezeigt.

Im Gegensatz zu der deutschen sowie der europäischen Leitlinie wird in der amerikanischen Leitlinie die BT bereits als Kombination mit der EBRT und der ADT für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil empfohlen.

#### 1.4 Nebenwirkungen der Therapie

Neben der Erfolgsrate einer kurativen Behandlung ist für den Patienten das Ausmaß an potenziellen Nebenwirkungen von großer Bedeutung. Diese variieren je nach Therapiemodalität und sollten stets in die Therapieplanung mit einbezogen werden.

##### 1.4.1 Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie

Zusätzlich zu den allgemeinen OP-Risiken wie Blutungen gibt es auch einige spezifische Risiken und im Rahmen des Eingriffes auftretende Nebenwirkungen. Hier spielen vor allem die Impotenz und die Harninkontinenz eine bedeutsame Rolle. Für die Potenz sind zwei Gefäß-Nerven-Bündel (die Nervi erigentes inkludierend) entscheidend, welche in anatomischer Nähe dorsolateral der Prostata verlaufen. Bei Läsionen ist die Erektionsfunktion irreversibel gestört und kann auch nicht mit Medikamenten unterstützt werden. Eine ein- oder zweiseitig nervenerhaltende Operation ist grundsätzlich möglich, muss aber gegen das dadurch möglicherweise erhöhte Risiko einer R1-Resektion abgewogen werden. In der europäischen Leitlinie werden folgende Kontraindikationen definiert:  $\geq T2c$ ,  $GS > 7$  oder mehr als eine positive Biopsie mit  $GS \geq 7$  auf der ipsilateralen Seite.

Die Raten der für den Patienten sehr einschränkenden Harninkontinenz werden in der deutschen Leitlinie wie folgt aufgelistet: eine geringgradige Belastungsinkonti-

nenz tritt in bis zu 50 % der Fälle auf, eine höhergradige wird mit einer Inzidenz bis zu 15 % beschrieben [47].

Hinsichtlich der unterschiedlichen Operationstechniken und auftretenden Nebenwirkungen gibt es bisher vorwiegend retrospektive Studien. Ein systematisches Review von 2017 konnte außer weniger Bluttransfusionen nach minimalinvasiver RP keine signifikanten Unterschiede zeigen [36]. Wichtig ist sicher auch der Einfluss von Expertise und die Erfahrung des Operateurs sowie der Klinik, welche in den Studien nicht berücksichtigt werden.

#### 1.4.2 Nebenwirkungen der Radiatio

In der Strahlentherapie unterscheidet man grundsätzlich akute und späte Gewebereaktionen. Per Definition spricht man von akuten Nebenwirkungen, wenn diese bis zum 90. Tag nach Bestrahlungsbeginn auftreten. Diese bilden sich normalerweise vollständig zurück, können jedoch bei starkem Ausmaß auch konsekutive Spätfolgen verursachen. Im Gegensatz dazu treten Spätnebenwirkungen nach Wochen, Monaten oder sogar Jahren grundsätzlich als irreversible Schädigungen auf. Als typische Nebenerscheinungen während und kurz nach der Therapie können sich Entzündungen der Blase und des Darmes als Zystitis und Proktitis äußern. Als Spätfolgen können eine chronische Proktitis oder eine Inkontinenz auftreten. Des Weiteren kann auch eine erektile Dysfunktion auftreten, welche allerdings nicht unmittelbar irreversibel sein muss.

Durch die neuere Bestrahlungstechnik können nach einer IMRT im Gegensatz zu der nicht mehr empfohlenen 3D-konformalen Bestrahlung sowohl Akut- wie auch Spätnebenwirkungen reduziert werden [78, 86, 89].

#### 1.4.3 Nebenwirkungen der Antihormontherapie

Unter einer langfristigen ADT treten ebenfalls einige Nebenwirkungen auf. Häufig sind unter anderem Hitzewallungen, erektile Dysfunktion, Libidoverlust und Gynäkomastie sowie eine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen durch Veränderungen im Stoffwechsel. So kann durch die ADT die Mortalität bei kardial vorbelasteten Patienten erhöht werden [53].

## 1.5 Rezidiv-Definition nach Radiatio und radikaler Prostatektomie

Je nach Therapiemodalität (Bestrahlung oder Operation) werden verschiedene Definitionen für ein biochemisches Rezidiv verwendet. Dafür wird im Rahmen der Tumornachsorge der PSA-Wert bestimmt. Dieser ist ein Surrogatparameter, welcher quantifizierbar, allerdings nicht karzinom-spezifisch ist.

Nach einer Operation ist im Körper kein Prostatagewebe mehr vorhanden, so dass ein postoperativ gemessener PSA-Wert  $> 0,2$  ng/ml als ein biochemisches Rezidiv definiert wird [80].

Erfolgt eine Bestrahlung verbleiben Drüsen. Daher kann ein gewisser PSA-Wert im Serum nachweisbar bleiben und es wird insgesamt ein höherer PSA-Wert toleriert. Zudem wird das Gewebe gereizt, was zur Folge hat, dass die PSA-Werte in den ersten Monaten noch nicht valide sind und sich erst nach einiger Zeit auf den sogenannten PSA-Nadir einpendeln.

Hinzu kommt noch das Phänomen des sogenannten PSA-Bounce. Dieses beschreibt einen benignen, temporären Anstieg des post-therapeutischen PSA-Wertes. Vor allem nach BT kann dieses bei bis zu 30 % aller Patienten auftreten [10, 14, 45].

Als gängige Definition für ein biochemisches Rezidiv nach Bestrahlung hat sich die sogenannte Phoenix-Definition etabliert. So wird ein Tumorprogress definiert bei: Nadir + 2 ng/ml [2]. Diese unterschiedliche Grundlage in der Definition des Tumorfortschreitens erschwert die Vergleichbarkeit der beiden Therapiesäulen. Eine kürzlich erschienene post-hoc Analyse der bereits erwähnten ASCENDE-RT Studie zeigte ein interessantes Phänomen. Es wurden die Auswertungen hinsichtlich des biochemischen Rezidivs jeweils anhand der Phoenix Definition sowie der chirurgischen Definition berechnet und verglichen. Hierbei zeigte sich keine signifikante Änderung der Rezidivraten in dem Arm der kombinierten, trimodalen Behandlung, wohingegen in dem EBRT Arm ein deutlicher Anstieg des biochemischen Tumorprogresses bei Anwendung der chirurgischen Definition berechnet wurde. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass womöglich nach kombinierter Bestrahlung ein PSA  $> 0,2$  ng/ml, nicht jedoch bei alleiniger EBRT, als Rezidiv gewertet werden kann und somit die Ergebnisse direkt vergleichbar mit der RP wären [49].

## 2 Fragestellung

Aktuelle Studien haben ergeben, dass bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil ein kombiniertes, trimodales Therapiekonzept (externe Bestrahlung, low-dose-rate Brachytherapie und Antihormontherapie) vergleichbare Langzeitergebnisse wie nach radikaler Prostatektomie oder alleiniger Bestrahlung zeigt. Der Hintergrund ist, dass durch eine kombinierte interne und externe Bestrahlung eine hohe biologisch wirksame Strahlendosis im Zielorgan erreicht wird. Gleichzeitig gewährleistet der steile Dosisabfall der Brachytherapie eine Schonung der Risikoorgane.

Des Weiteren sind unterschiedliche posttherapeutische Rezidiv-Definitionen etabliert. Diese sind abhängig davon, ob zuvor eine radikale Prostatektomie oder jedwede Art einer Bestrahlung durchgeführt wurde. Dadurch wird ein direkter Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen erschwert.

In dieser Arbeit wird die trimodale Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit intermediärem und hohem Risikoprofil untersucht. Dabei wird:

1. der Therapieerfolg mit den Endpunkten „Tumorprogress“ und „Mortalität“ berechnet.
2. der Einfluss möglicher Prädiktoren für eine ungünstige Prognose detektiert.
3. das Ausmaß von Nebenwirkungen bestimmt.
4. geprüft, ob die Rezidiv-Definition, die nach radikaler Prostatektomie genutzt wird, auch nach der trimodalen Therapie angewendet werden kann.

### 3 Patienten und Methoden

Eine Zustimmung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Zeichen: 15-167A vom 03.06.2015) lag vor.

Alle Teilnehmer wurden namentlich durch die behandelnden Ärzte (siehe 3.2) identifiziert und anonymisiert in eine gemeinsame Datenbasis eingetragen. Gleichermaßen erfolgte die statistische Auswertung anonym.

#### 3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 425 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, welche in kurativer Intention eine kombinierte trimodale Therapie erhielten, zwischen 2004 und 2017 eingeschlossen.

Jeder Patient unterzog sich im Rahmen der Tumorerkrankung einem Staging anhand der European Association of Urology (EAU) Empfehlungen [4]. So erfolgte bei allen Patienten die Diagnosesicherung durch eine Nadelbiopsie und eine histologische Begutachtung. Des Weiteren erhielt jeder Patient ein Abdomen-CT und eine Knochenszintigraphie, um eine Beteiligung der Lymphknoten sowie eine bereits bestehende Metastasierung auszuschließen.

Als Ausschlusskriterien wurde eine Nachbeobachtungszeit von weniger als zwei Jahre sowie ein initialer PSA (iPSA) von  $> 100$  ng/ml festgelegt. So wurden von den insgesamt 508 Patienten, welche in dem Zeitraum mit diesem Therapiekonzept behandelt wurden, 83 ausgeschlossen: bei 76 Patienten war die dokumentierte Nachsorgezeit unter 24 Monate und bei 7 Patienten war der iPSA  $> 100$  ng/ml.

#### 3.2 Kombiniertes trimodales Therapiekonzept (CRT)

Das Therapieprotokoll beinhaltet eine modalitätsübergreifende Kombination aus ADT, EBRT und LDR-BT (combined-modality radiation treatment, CRT).

##### 3.2.1 Antihormontherapie

Nach Diagnosestellung begann unmittelbar die ADT, welche als begleitende Therapie bis zwölf Monate nach Seed-Implantation fortgeführt wurde. Die initiale Gabe von einem nicht-steroidalen selektiven Antiandrogen wurde nach zwei bis drei Wochen von einem GnRH-Analogen abgelöst.

### 3.2.2 Externe Bestrahlung

Die EBRT erfolgte als erster Teil der Bestrahlung in insgesamt 33 Fraktionen. Das Bestrahlungsprotokoll orientierte sich stets nach dem neusten technischen Stand: Von 2004 bis 2009 wurde die 3-D-konformalen Bestrahlungstechnik verwendet und es konnte eine perkutane Dosis von 50,4 Gy in der Prostata erreicht werden. Der Austausch des Linearbeschleunigers (jetzt: Elekta Synergy) sowie die Verwendung einer verbesserten Planungs-Software (Pinnacle Planning System) 2009 ermöglichte eine Änderung des Bestrahlungsprotokolls. Durch den Gerätewechsel konnte die externe Bestrahlung als IMRT erfolgen und so perkutan eine kumulative Dosis in der Prostata sowie Samenblase von 59,4 Gy erreicht werden. Durchgeführt wurde dieses mit 28 Fraktionen à 1,8 Gy auf Prostata, Samenblase und regionale Lymphabflusswege (Lymphbahnen der A. iliaca interna) und als Dosisaufsättigung mit weiteren 5 Fraktionen à 1,8 Gy für die Zielvolumina Prostata und Samenblase.

2012 wurde die Bestrahlungstechnik nochmals durch die volumen-modulierte Strahlentherapie (VMAT) sowie die bildgestützte Bestrahlungstechnik (IGRT) optimiert. Bei der IGRT ist nicht nur eine Lagekontrolle des Patienten gewährleistet, sondern auch eine Lagekontrolle des Zielvolumens bzw. der inneren Organe. Technisch umgesetzt wird die IGRT durch eine Röntgenröhre, die im Bestrahlungsgerät integriert ist und welche vor einer Bestrahlung um den Patienten rotiert. Dieses entstandene Bild – das sogenannte Conebeam-CT – kann zur Lagekontrolle nicht nur wie bisher von Knochen, sondern auch von Weichteilen genutzt werden. Sollten bei der Überlagerung der Bilder eine mangelhafte Übereinstimmung vorliegen, kann die Abweichung durch Tischverschiebung korrigiert werden. Dadurch kommt es zur exakten Applikation der Dosis im Zielvolumen. Gerade bei der Prostata-Bestrahlung ist das von enormen Vorteil, da die beiden Risikoorgane Rektum und Blase anatomisch in unmittelbarer Nähe liegen und die Lage abhängig vom Füllungsstand maßgeblich beeinflussen können.

Seit Umbruch der Technik ist laut EAU für die perkutane Bestrahlung als primäre Monotherapie bei Prostatakarzinom die IMRT mit oder ohne IGRT als Standardtechnik einzusetzen [50]. Als Qualitätssicherung wurde das Bestrahlungsprotokoll stets durch den Verein der Strahlentherapeuten Schleswig-Holstein kontrolliert.

### 3.2.3 Interne Bestrahlung

Die LDR-BT komplettierte drei Wochen nach Abschluss der EBRT das Therapiekonzept. Der Boost durch die LDR-BT erfolgte von 2004 bis 2009 (EBRT 50,4 Gy) mit einer Verschreibungsdosis von 110 Gy, ab 2009 (EBRT 59,4 Gy) mit einer Verschreibungsdosis von 100 Gy.

Die Implantation der Seeds erfolgtenach den jährlich überprüften Richtlinien des G-BA im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts [30]. Während des Eingriffes gewährleistete ein interdisziplinäres Team; bestehend aus jeweils einem Strahlentherapeuten, Strahlenphysiker und Urologen die erfordernten Kompetenzen. Die Durchführung der Operation erfolgte stets nach folgendem Ablauf:

Der Patient befand sich in Steinschnittlage. Mittels transrektalen Ultraschalls wurden alle 5 mm Schnittbilder der Prostata erstellt und intraoperativ an eine Planungssoftware geschickt, welche eine Konstruktion des Zielorgans mit den Risikoorganen in allen drei Ebenen erstellt hat. Hierfür wurde mit der Software Varian 7.0 (Varian Medical Systems, Palo, Alto, USA) gearbeitet. Intraoperativ konnte so ein Bestrahlungsplan errechnet werden, in dem die Dosisverteilung, die Anzahl sowie die exakte Positionierung der Seeds bestimmt wurden. Anschließend wurden mithilfe eines Templates, weiter unter sonographischer Kontrolle, über Hohlnadeln die Seeds appliziert.

Der Eingriff wurde stets gemäß den Leitlinien und von nur zwei Urologen durchgeführt. [17, 85]. Daher sind keine relevanten Unterschiede durch wechselnde Operateure mit verschiedenen Erfahrungen zu erwarten.

Als Radionuklid wurde Jod<sup>125</sup> als Strahlungsquelle verwendet und es handelte sich um Einzelseeds. Die Dosiskurve ist im Anhang (Abbildung 8) zu finden.

### 3.3 Datenerhebung und Nachsorge

Von jedem Patienten wurden aus der Histologie der GS/WHO-Grad, bei einem GS 7 der jeweilige 4er-Anteil, das Vorliegen einer perineuralen Infiltration und weiter der iPSA, das T-Stadium sowie das Alter dokumentiert. So wurde eine Einteilung in Risikogruppen ermöglicht. Zudem wurden für jeden Patienten folgende Dosisparameter erhoben:

- Präoperativ: Verschreibungsdosis für perkutane und interne Bestrahlung (siehe 3.2 )
- intraoperativ: D90-Werte der Prostata, D90-Wert der Harnröhre und D30-Wert des Rektums
- postoperativ: D90-Wert der Prostata.

Der D90-Wert (D30-Wert) beschreibt die Dosis, die 90 % (30 %) des Gewebes erhalten hat. In der deutschen Leitlinie wird im Zielorgan ein posttherapeutischer D90-Wert von 100 % der Verschreibungsdosis empfohlen [47] .

Die Nachbeobachtungszeit begann jeweils nach Abschluss der Therapie (OP-Datum der Seed-Implantation) und wurde fortgeführt bis Ende 2017 oder bis Eintreten des Todes.

Die Nachsorge der Therapie fand sowohl beim Strahlentherapeuten als auch beim Urologen statt. Zeitpunkte wurden leitliniengerecht vereinbart, sodass in den ersten zwei Jahren nach Implantation alle drei Monate, die darauffolgenden zwei Jahre alle sechs Monate und ab dann im jährlichen Intervall eine Vorstellung stattfand. Es erfolgte eine körperliche Untersuchung, eine PSA-Bestimmung im Blutserum und eine Abfrage der Nebenwirkungen, welche ggf. behandelt wurden. Falls eine Indikation vorlag, wurden noch weitere Untersuchungen durchgeführt oder engmaschigere Kontrolltermine vereinbart.

Im Rahmen der Nachsorge wurde zusätzlich noch ein weiterer Termin sechs Wochen nach Abschluss der BT durchgeführt. Hier erfolgte bei jedem Patienten ein sogenanntes post-Planungs-CT. In dieser Bildgebung wurde die tatsächliche Lage der Seeds ermittelt und so die finale Strahlendosis in der Prostata sowie den Nachbarorganen berechnet. Zudem wurde noch die Anzahl der Seeds dokumentiert, mit dem Ziel mögliche postoperative Migrationen zu entdecken. Für eine suffiziente und gleichzeitig risikoorganschonende Therapie ist die Strahlendosis entscheidend und daher gilt diese Methode als Goldstandard für Evaluierung und Qualitätskontrolle [74].

### 3.4 Therapieerfolg der CRT

Um den Erfolg der Therapie auszuwerten, wurden verschiedene Endpunkte definiert sowie Subgruppen gebildet. Diese werden im Folgenden vorgestellt.

### 3.4.1 Endpunkte

Für die Beurteilung des Therapieerfolges wurden insgesamt vier primäre Endpunkte definiert:

1. biochemisch-rezidivfreies Überleben (biochemical recurrence-free survival, BRFS)
2. Metastasen-freies Überleben (metastasis-free survival, MFS)
3. tumorspezifisches Überleben (cancer-specific survival, CSS)
4. Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Für das biochemische Rezidiv wurde die bereits erwähnte Phoenix-Definition verwendet (PSA-Nadir + 2 ng/ml) [2]. Eine Wiederaufnahme und eine durchgängige Hormontherapie für länger als anderthalb Jahre nach BT wurden ebenfalls als Rezidiv definiert.

Knochen- oder organbezogene Metastasen und ein Befall von Lymphknoten als M1- Status wurden mit der geeigneten Bildgebung nachgewiesen.

Ein Versterben aufgrund des Tumors wurde angenommen, wenn vor Eintreten des Todes eins der folgenden Kriterien erfüllt wurde: Ein Nachweis von Metastasen, eine systemische Therapie (außer ADT) oder ein PSA- Wert  $\geq 10$  ng/ml. Trifft keines der genannten Kriterien auf den Patienten zu, wurde ein Tod aufgrund anderer Ursachen angenommen.

### 3.4.2 Subgruppen

Um Prädiktoren, die für die Endpunkte prognostisch relevant sind, zu detektieren, wurden Subgruppen gebildet. Dazu wurden Unterteilungen nach dem iPSA, den WHO-Graden und der Risikoeinteilung vorgenommen. Hierfür wurde die international verwendete NCCN-Klassifikation genutzt (siehe 1.2). Des Weiteren erfolgte eine Einteilung nach Beginn der Therapie und damit verbunden die Änderung im Bestrahlungsprotokoll, um einen möglichen Verzerrungseffekt der Daten zu untersuchen. Zur Evaluierung der Klassifizierung der Todesursache wurde eine mögliche Abhängigkeit der Daten bezüglich des Alters untersucht.

Einige Patienten wichen aus individuellen Gründen vom Therapiekonzept ab und haben eine ADT  $\neq$  12 Monate erhalten. Allerdings betraf das einen zu geringen Anteil des Gesamtkollektivs, um eine sinnvolle Subgruppe zu bilden.

### 3.5 Nebenwirkungen der CRT

Als Klassifizierung der Nebenwirkungen wurde die Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v.3.0) verwendet. Koordiniert und geleitet vom National Cancer Institute (NCI) wurden diese durch mehrere Fachgesellschaften entwickelt, um vor allem in Studien eine einheitliche Dokumentation von Nebenwirkungen im onkologischen Bereich zu ermöglichen.

Grundlage für dieses System sind die sogenannten unerwünschten Ereignisse (adverse events, AE). Diese sind – abhängig von ihrem anatomischen Ursprung oder der Pathophysiologie – in unterschiedlichen Kategorien sortiert und unterliegen dort wiederum einer Skala bezüglich des Schweregrades.

Ein AE ist ein ungünstiges und unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive eines abnormen Laborwertes), ein Symptom oder eine Krankheit, welche zwar im zeitlichen, allerdings nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung steht [81].

Diese Definition ermöglicht eine Gültigkeit der CTCAE v.3.0 für alle Therapiemodalitäten (z. B. Strahlentherapie, Chemotherapie). Da auch die meisten Nebenwirkungen als Zusammenschau einer multimodalen Therapie entstehen, ist das ein großer Vorteil.

Eine zweite Besonderheit dieser Klassifikation ist, dass sowohl akute wie auch chronische Nebenwirkungen erfasst werden können [81].

Um dennoch eine zeitliche Determinante zu beziffern, wurde eine Unterscheidung in akute und späte Nebenwirkungen erstellt: akute AE treten innerhalb der ersten 3 Monate (90 Tage) nach Beginn der Bestrahlung auf, als späte Nebenwirkungen werden alle anderen AE bezeichnet.

Des Weiteren erfolgte die Einteilung in die Kategorien Gastrointestinaltrakt (gastrointestinal, GI) und Urogenitaltrakt (genitourinary, GU). Tabelle 4 zeigt einen Ausschnitt der AE mit jeweiligen Schweregraden [11].

Anhand der Anamnese im Rahmen der Nachsorgetermine wurden diese dokumentiert und ausgewertet. Wenn es rückblickend nicht ersichtlich war, um welchen Schweregrad es sich handelt, wurde die Einteilung vor allem auf Grundlage der verordneten Medikation und/oder Intervention vorgenommen.

Es wurden Prävalenz und kumulative Inzidenz der Nebenwirkungen bestimmt, sowie eine mögliche Änderung durch das modifizierte Bestrahlungsprotokoll und damit einhergehend verbesserten Bestrahlungstechnik. Hierfür wurden zwei Sub-

gruppen je nach erhaltenem Bestrahlungsplan gebildet und das Auftreten von Nebenwirkungen ermittelt.

AE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Gastrointestinale Störungen</b>					
<b>Proktitis</b>	Blut und Schleim im Stuhl	medizinische Intervention	Schwere Symptome, Stuhlinkontinenz	Lebensbedrohliche Folgen	Tod
<b>Diarrhoe</b>	<4 Stühle/Tag	4-6	>6, Inkontinenz, Krankenhaus-einweisung	Lebensbedrohliche Folgen, Intervention	Tod
<b>Rektumblutung</b>	leicht	mäßig, medizinische Intervention	Transfusion, radiologische, endoskopische oder operative Intervention	Lebensbedrohliche Folgen	Tod
<b>Harnwegsstörungen</b>					
<b>Harndrang (Nykturie, Miktionsdrang, Polakisurie, Nykturie, Polyurie)</b>	vorhanden	medizinische Intervention, <3x	>2x, aber nicht stündlich	≤1x/ Stunde, Katheter notwendig	-
<b>Inkontinenz</b>	Belastungsinkontinenz	Dranginkontinenz, Vorlagen nötig	Intervention (Kollageninjektion)	operative Intervention (Zystektomie)	-
<b>Harnwegsobstruktion</b>	klinische Beobachtung	symptomatisch, Katheter	veränderte Organfunktion (z.B. Hydronephrose), radiologisch, endoskopische oder operative Intervention	Lebensbedrohliche Folgen	Tod

Tabelle 4: Nebenwirkungen nach der CTCAE Klassifizierung. Unerwünschte Ereignisse (adverse effects, AE) sind nach gastrointestinalen Beschwerden und Harnwegsstörungen sortiert und können in 5 Schweregraden auftreten. Modifizierte Tabelle nach [11].

### 3.6 Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT

Für jeden Patienten wurde zusätzlich zum strahlentherapeutischen Rezidiv (radio-oncologic biochemical recurrence, rBR) ein chirurgisches Rezidiv (surgical biochemical recurrence, sBR) bestimmt. Für das rBR wurde wie bereits erwähnt die Phoenix-Definition (PSA-Nadir + 2 ng/ml) verwendet. Für das sBR wurde ein Rezidiv bei einem postoperativen PSA-Wert > 0,2 ng/ml ab dem 24. Monat definiert (12 Monate nach Abschluss der ADT, um einen Verzerrungseffekt zu vermeiden). Ein PSA-Bounce wurde angenommen bei einem Anstieg des PSA-Wertes von mindestens 0,2 ng/ml über den Nadir gefolgt von einer Abnahme des Wertes auf oder unter den ursprünglichen Nadir.

### 3.7 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse erfolgte eine Inanspruchnahme der statistischen Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik.

Die primären Endpunkte wurden mithilfe der Kaplan-Meier Methode ausgewertet [39]. Schätzungen für die einzelnen Zeitpunkte wurden inklusive 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die verschiedenen Subgruppen wurden mit dem Log-rank-Test untersucht. Eine Signifikanz wurde bei einem  $p < 0,5$  angenommen. Mögliche Prädiktoren wurden mit der Cox-Regression (proportionales Hazard-Modell) univariat sowie multivariat beurteilt. Analog zu anderen Regressionsverfahren wird hierbei der Einfluss eines potentiellen Prognosefaktors unter gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren geschätzt [94]. Als Maß für die Stärke des Zusammenhanges wurde die Hazard Ratio (HR) mit dem 95 %-Konfidenzintervall und zugehörigem p-Wert angegeben.

Für den Vergleich der beiden Rezidiv-Definitionen wurde die Güte der diagnostischen Verfahren mittels Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert sowie der Genauigkeit bestimmt.

- Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, dass der PSA-Schwellenwert überschritten ist, wenn das Fortschreiten der Krankheit (Metastasen oder tumorspezifischer Tod) vorhanden ist.

- Spezifität: Wahrscheinlichkeit, dass der PSA-Schwellenwert nicht überschritten ist, wenn kein Fortschreiten der Krankheit (Metastasen oder tumorspezifischer Tod) vorhanden ist.
- positiver Vorhersagewert (positive predictive value, PPV): Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit fortschreitet (Metastasen oder tumorspezifischer Tod), wenn der PSA-Schwellenwert überschritten ist.
- negativer Vorhersagewert (negative predictive value, NPV): Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit nicht fortschreitet (Metastasen oder tumorspezifischer Tod), wenn der PSA-Schwellenwert nicht überschritten ist.
- Genauigkeit: Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient richtig klassifiziert wird.

Die statische Analyse wurde mit der Software SPSS v.24.0 durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 425 Patienten eingeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit der Prostatakarzinom-Patienten war 6,9 Jahre (Mittelwert: 7 Jahre; Spannweite: 2-13 Jahre).

Das mittlere Alter lag bei knapp 70 Jahren (Spannweite: 41-86 Jahre), der mediane iPSA betrug 10 ng/ml (Mittelwert: 16,01; Spannweite: 0,1-96,8). Da bei allen Patienten die Diagnose mittels Nadelbiopsie gestellt wurde, war das TNM-Stadium bei nahezu jedem Patienten ein T1c N0 M0 Stadium. Nach den Kriterien der NCCN-Klassifikation wurden ungefähr 60 % (n=258) der intermediären und 40 % (n=167) der Hochrisikogruppe zugeteilt.

Eine adjuvante ADT erhielten fast alle Patienten (92,2 %) für 12 Monate. Bei 2,5 % wurde diese länger (maximal 18 Monate), bei 5,3 % kürzer als 12 Monate durchgeführt.

Das mittlere Prostatavolumen betrug 26 ml (SD = 10,18). Die Spannweite der Anzahl an implantierten Seeds war zwischen 19 und 88, wobei durchschnittlich 46 Seeds in die Prostata eingebracht wurden.

Tabelle 5 zeigt die Beschreibung des Studienkollektivs.

Variable		n (%)
<b>Alter, Mittelwert (Spannweite)</b>		<b>69,35 (41-86)</b>
	≤70	226 (53,2 %)
	<70	199 (46,8 %)
<b>Perineurale Invasion</b>		
	ja	122 (28,7 %)
	nein	274 (64,5 %)
	unbekannt	29 (6,9 %)
<b>Gleason Score</b>	<b>WHO-Grad</b>	
6	1	34 (8,0 %)
7a	2	144 (33,9 %)
7b	3	158 (37,2 %)
8	4	63 (14,8 %)
9	5	26 (6,1 %)
<b>Quantitativer GS 4</b>		n=302
	10	21 (7,0 %)
	15	2 (0,7 %)
	20	36 (11,9 %)
	25	2 (0,7 %)
	30	35 (11,6 %)
	40	22 (7,3 %)
	60	37 (12 %)
	70	41 (13,6 %)
	80	21 (7,0 %)
	90	10 (3,3 %)
	unbekannt	75 (25 %)
<b>iPSA (ng/ml)</b>		
	Mittelwert (Spannweite)	16,01 (0,1-96,8)
	<10	207 (48,7 %)
	10-20	115 (27,1 %)
	>20	103 (24,2 %)
<b>NCCN Risikogruppe</b>		
	intermediär	258 (60,7 %)
	hoch	167 (39,3 %)

Tabelle 5: Patientencharakteristika (iPSA: initialer PSA, Quantitativer GS 4: Anteil Gleason Grad 4 bei den Gleason 7a und 7b Patienten).

## 4.2 Therapieerfolg der CRT

### 4.2.1 Tumorprogress und Mortalität des Gesamtkollektivs

Während des Beobachtungszeitraumes sind etwas mehr als 10 % verstorben, davon die Minderheit aufgrund ihres Prostatakarzinoms (30 % aller Todesfälle). Ebenfalls etwa 10 % haben einen Tumorprogress nach der Phoenix-Definition erlitten. Von diesen entwickelten ungefähr 64 % Metastasen. Eine Zusammenschau ist in Tabelle 6 dargestellt.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden Schätzungen im Zeitverlauf berechnet. Demnach betrug für das Gesamtkollektiv das BRFS nach 5 und 10 Jahren 92,8 % und 82,5 %, für MFS 95,1 % und 88,8 %. Entsprechende Zahlen für das OS waren 95,4 % und 80,1 %; und für das CSS 98,2 % und 95,1 % (siehe Anhang, Abbildung 9).

Variable	n (%)
<b>Vital Status</b>	
überlebt	378 (88,9 %)
gestorben	47 (11,1 %)
<b>Todesursache</b>	
Prostatakarzinom	14 (3,3 %)
andere Ursache	33 (7,8 %)
<b>Rezidiv nach Phoenix</b>	
aufgetreten	44 (10,4 %)
nicht aufgetreten	381 (89,6 %)
<b>Metastasen</b>	
aufgetreten	28 (6,6 %)
nicht aufgetreten	397 (93,4 %)

*Tabelle 6: Übersicht der primären Endpunkte.*

### 4.2.2 Tumorprogress und Mortalität in Abhängigkeit der Risikogruppen

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen betreffend Tumorkontrolle und Überleben signifikante Unterschiede zwischen der intermediären und der Hochrisikogruppe nach Einteilung durch die NCCN Klassifikation (siehe Abbildung 1). In allen vier Endpunkten (hier nur BRFS, MFS und CSS gezeigt) traten in der mittleren Risikogruppe eindeutig weniger Ereignisse über die Zeit auf. Es ergab sich ein BRFS nach 5

und 10 Jahren von 96,6 % und 91,0 % (intermediäre Risikogruppe) vs. 86,1 % und 66,9 % (Hochrisikogruppe), ein MFS von 97,4 % und 94,4 % (intermediäre Risikogruppe) vs. 91,0 % und 77,6 % (Hochrisikogruppe) und für CSS 99,2 % und 98 % (intermediäre Risikogruppe) vs. 96,6 % und 89,4 % (Hochrisikogruppe). Für alle 4 Endpunkte errechnete sich ein p-Wert  $<0,05$ .

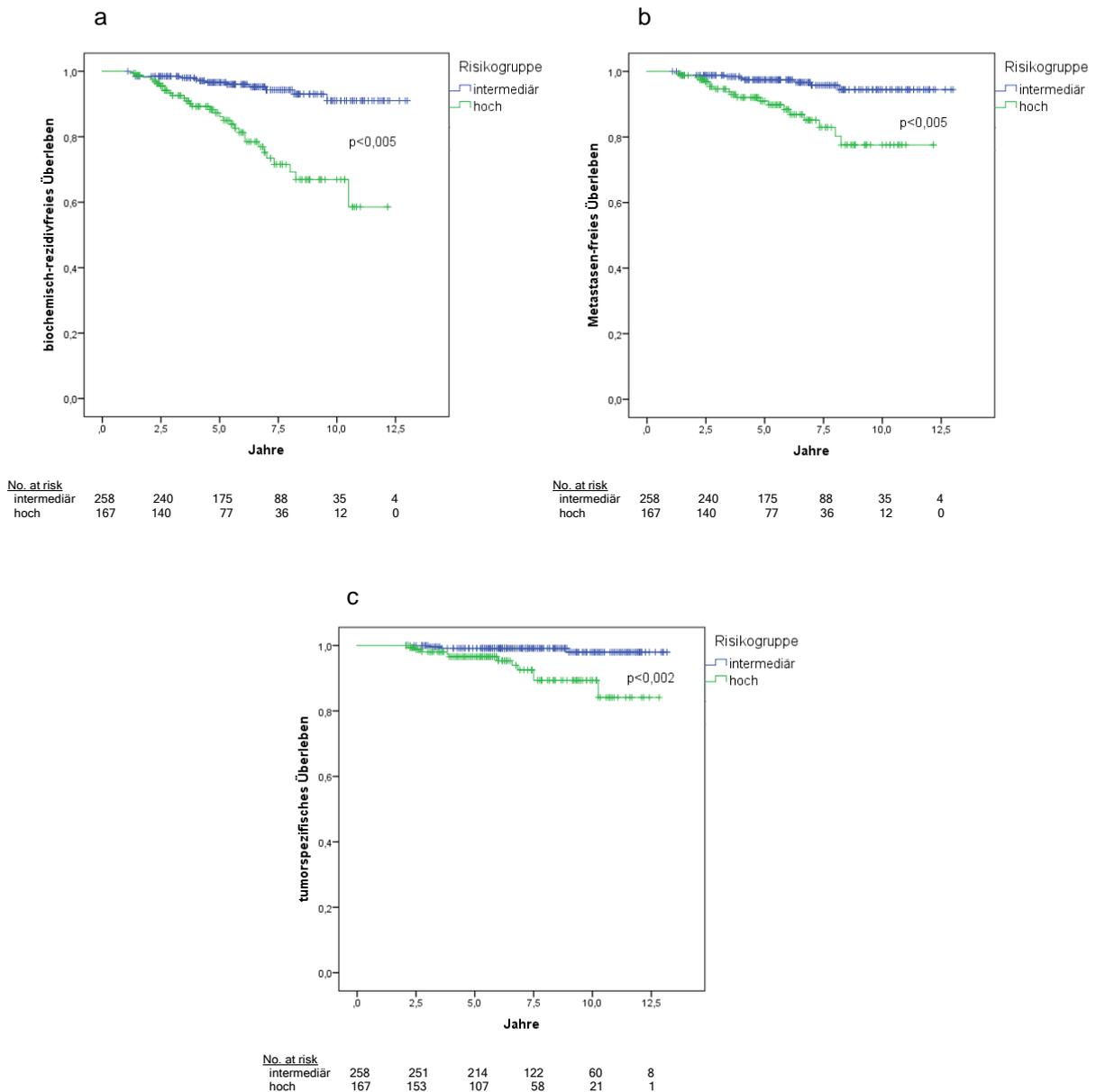


Abbildung 1: Therapieerfolg abhängig von der NCCN Risikogruppe nach CRT (combined-modality radiation treatment), a biochemisch-rezidivfreies Überleben, b Metastasen-freies Überleben, c tumorspezifisches Überleben. Bei allen 3 Endpunkten zeigt sich ein signifikanter Vorteil in der intermediären Risikogruppe im Vergleich zur Hochrisikogruppe.

### 4.2.3 Tumorprogress und Mortalität in Abhängigkeit des initialen PSA

Ein iPSA >20 ng/ml zeigt sich als prognostisch ungünstig. Abbildung 2 stellt die Kaplan-Meier Kurven für die Subgruppen iPSA <10 ng/ml, iPSA 10-20 ng/ml und iPSA >20 ng/ml dar.

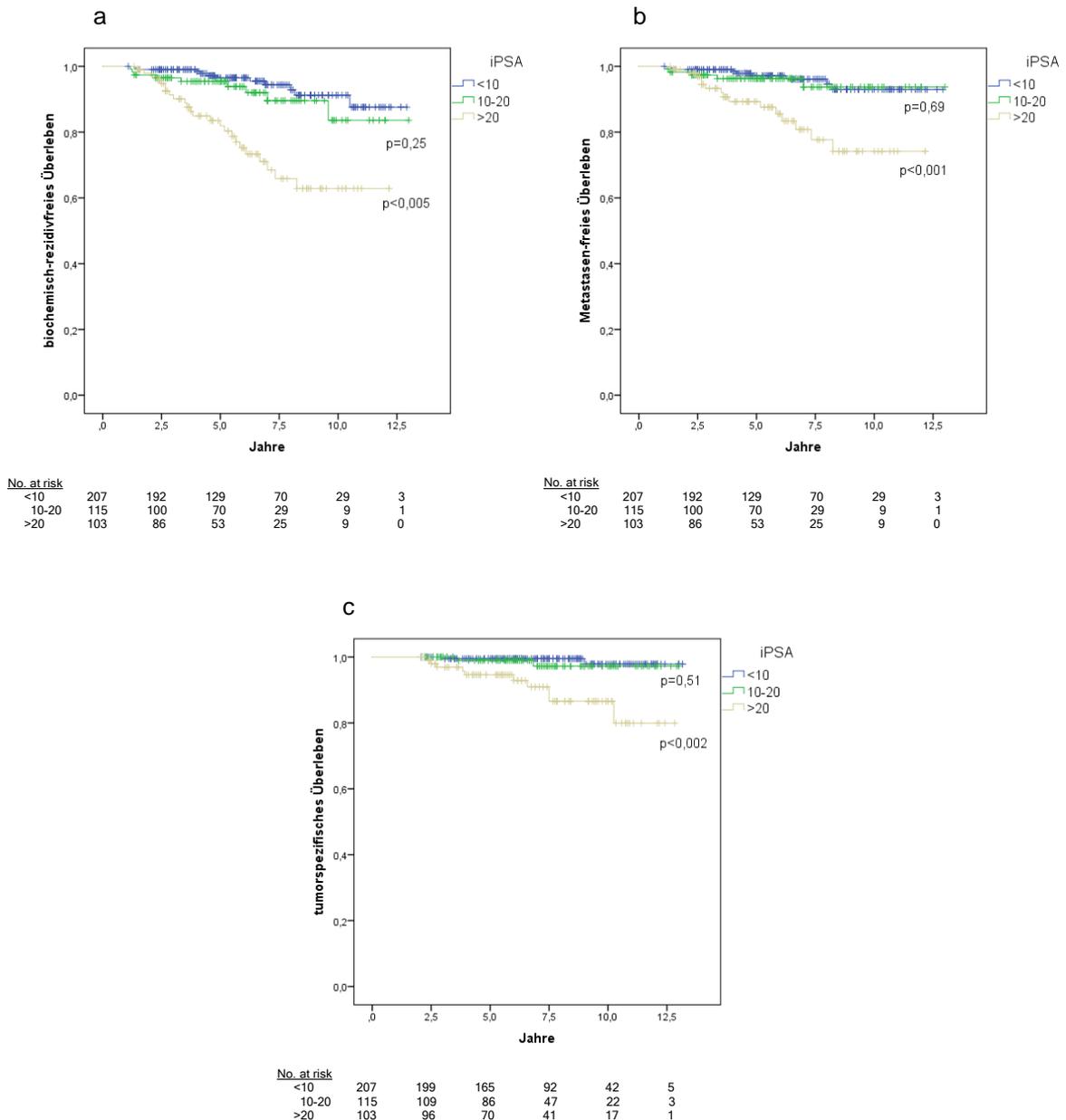


Abbildung 2: Therapieerfolg abhängig von dem initialen PSA nach CRT (combined-modality radiation treatment), a biochemisch-rezidivfreies Überleben, b Metastasen-freies Überleben, c tumorspezifisches Überleben. Bei allen 3 Endpunkten zeigt sich ein signifikanter Vorteil in der intermediären Risikogruppe im Vergleich zur Hochrisikogruppe.

Sowohl für das BRFS, wie auch MFS, CSS und OS weist die Gruppe mit hohem PSA im Vergleich zu der Gruppe mit einem iPSA <10 ng/ml signifikant schlechtere Daten auf. Im zeitlichen Verlauf ist zu erkennen, dass sich die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis (Rezidiv, Metastasen oder tumorspezifischer Tod) vor allem ab dem dritten Jahr nach Seed-Implantation in der Patientengruppe mit iPSA >20 ng/ml deutlich erhöht. Nach 10 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit ohne Rezidiv zu überleben für diese Gruppe bei lediglich 63 %. Im Gegensatz dazu betragen die Berechnungen für das 10-Jahres BRFS in der Gruppe iPSA <10 ng/ml 91 % und in der Gruppe iPSA 10-20 ng/ml 84 %.

Im Vergleich der beiden Subgruppen iPSA <10 ng/ml und iPSA 10-20 ng/ml stellt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich BRFS, MFS, CSS und OS dar.

Obwohl die Gruppe mit dem höchsten iPSA nur knapp ein Viertel des Gesamtkollektivs ausmacht, sind in dieser Subgruppe die meisten Ereignisse aufgetreten: So hatten 55 % aller Patienten mit Rezidiv, 54 % mit Fernmetastasen und 71 % der Patienten, die infolge des Prostatakarzinom verstorben sind, einen iPSA >20 ng/ml.

#### 4.2.4 Mortalität in Abhängigkeit des Alters

Die beiden Überlebensparameter wurden weiter in Abhängigkeit des Alters untersucht. Orientierend am Median als Cut-off-Wert wurde das Gesamtkollektiv in zwei altersabhängige Subgruppen geteilt: <70 Jahre und >70 Jahre. Es lässt sich ein signifikanter, altersabhängiger Unterschied im OS erkennen. Für das CSS zeigte sich kein solcher Unterschied, was darauf hindeutet, dass hier der Tod durch Komorbiditäten bedingt ist (siehe Anhang, Abbildung 10).

#### 4.2.5 Prädiktoren für ein Therapieversagen

Die Detektion und Auswertung der Prädiktoren für BRFS, MFS und CSS wurde mithilfe der Cox-Regression untersucht. Hierbei erfolgte sowohl eine univariate Analyse (Einschluss nur eines potenziellen Prädiktors) sowie eine multivariate Analyse (Einschluss mehrerer potentieller Prädiktoren). Letztere ist vor allem hilfreich, um einen gegenseitigen Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren zu berücksichtigen.

### Univariate Analyse (UVA)

Die Analyse wurde für folgende mögliche Einflussfaktoren auf das BRFS, MFS und CSS durchgeführt: Beginn der Therapie, der iPSA und die NCCN Risikogruppe als kategoriale Variablen sowie das Alter als stetige Variable. Es zeigte sich, dass ein iPSA >20 ng/ml sowie die Hochrisikogruppe mit einem schlechterem BRFS, MFS und CSS assoziiert sind. Das Alter sowie der Beginn der Therapie zeigten keinen Einfluss (siehe Anhang, Tabelle 12).

### Multivariate Analyse (MVA)

Die untersuchten Einflussfaktoren entsprachen grundsätzlich denen der UVA. Aufgrund der Tatsache, dass die iPSA >20 ng/ml eine Teilmenge der NCCN Hochrisikogruppe ist, wurden allerdings 2 verschiedene MVA durchgeführt: In der ersten wurde die NCCN-Einteilung exkludiert, in der zweiten die Variable iPSA.

Es zeigten sich ebenfalls ein iPSA >20 ng/ml (in der ersten MVA) und eine NCCN-Einteilung in die Hochrisikogruppe (in der zweiten MVA) als Prädiktoren, sowohl für die Tumorkontrolle als auch für das tumorspezifische Überleben. Die HR als Maß für die Stärke des Einflusses beträgt für ein Rezidiv für beide ungefähr 5 und für das Überleben sogar 12 für iPSA >20 ng/ml und 8 für Hochrisiko. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit in diesen Gruppen fünfmal so groß ist, ein Rezidiv zu entwickeln. Auch die Wahrscheinlichkeit infolge des Prostatakarzinoms zu versterben ist zwölfmal bzw. achtmal so groß (siehe Anhang, Tabelle 12).

## 4.3 Nebenwirkungen der CRT

### 4.3.1 Akute Nebenwirkungen

Tabelle 7 zeigt die Inzidenz der akuten GU und GI Nebenwirkungen jeweils nach Schweregraden unterteilt. Es ist zu erkennen, dass sich Nebenwirkungen mit CTCAE 1-3 deutlich häufiger an der Harnblase als am Rektum manifestierten. Hier traten am häufigsten die Symptome Nykturie (37 %) und Pollakisurie (26 %) auf. Eine für den Patienten sehr belastende, neu aufgetretene Harninkontinenz und ein Harnverhalt sind nur bei 2 % der Patienten aufgetreten. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren insgesamt deutlich weniger und wurden vor allem durch erhöhten Stuhldrang, Diarrhoe und perianale Blut-/Schleimabgänge als Symptome gekennzeichnet (jeweils 2 %). Zum Tode führende Ereignisse (CTCAE 5) und CTCAE 4 kamen nicht vor.

Per definitionem handelt es sich innerhalb der ersten 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn um akute Nebenwirkungen. Im Rahmen der Nachsorge fand innerhalb diesen Zeitraumes nur einen Termin statt, sodass zusätzlich keine kumulativen Berechnungen durchgeführt werden konnten.

CTCAE-Grad	GU (%)	GI (%)
0	48	95
1	36	3
2	15	2
3	1	0
4/5	0	0

*Tabelle 7: Inzidenz der akuten Nebenwirkungen. Dargestellt sind die Schweregrade nach der CTCAE Klassifizierung 0-4 jeweils für Symptome im urogenitalen (GU) und im gastrointestinalen (GI) Bereich.*

#### 4.3.2 Späte Nebenwirkungen

Auch bei Betrachtung der späten Nebenwirkungen der Therapie kam es weder zu schwerwiegenden Ereignissen, welche eine dringende Intervention zur Folge gehabt hätten (CTCAE 4), noch zu unerwarteten Ereignissen, die zum Tode geführt haben (CTCAE 5). Die kumulative Inzidenz von CTCAE  $\geq 2$  ist als Kaplan-Meier-Kurve jeweils für GU und GI Nebenwirkungen in Abbildung 3 dargestellt. Wie auch bei den akuten Nebenwirkungen zeigte sich ein signifikant höheres Auftreten von Komplikationen an den Harnwegen (log rank  $p=0,01$ ).

Kumulativ betrug die Inzidenz für GU und GI Nebenwirkungen mit einem Schweregrad  $\geq 2$  nach 1 Jahr 8,2 % und 3,7 %, nach 5 Jahren 15,6 % und 9,7 %. Dass die meisten unerwünschten Ereignisse im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung temporär sind, zeigt Abbildung 4. Hier sind die Nebenwirkungen zu festgelegten Zeitpunkten (1,2 und 5 Jahre) nach Beendigung der Therapie dargestellt. Nach 1 Jahr hatten noch ungefähr  $\frac{1}{4}$  aller Patienten GU Nebenwirkungen und nur 4 % auffällige GI Nebenwirkungen. Nach 5 Jahren waren kaum noch Komplikationen vorhanden- weder GU noch GI. Lediglich knapp 3 % aller Patienten klagten über bestehende Nykturie und nur bei je nur einem Patienten manifestierte sich eine Harninkontinenz bzw. eine radiogene Proktitis.

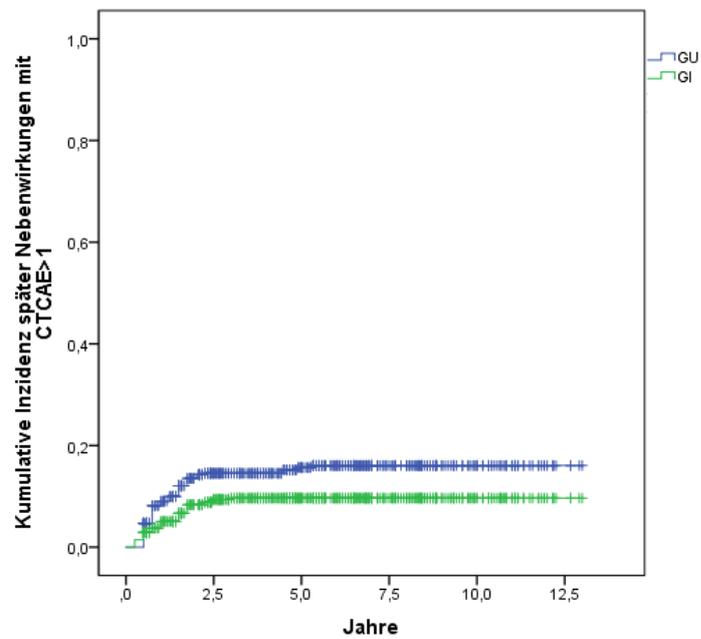


Abbildung 3: Kumulative Inzidenz der späten Nebenwirkungen mit Schweregrad CTCAE 2 oder schwerwiegender. Blau: Urogenitaltrakt (GU), grün: Gastrointestinaltrakt (GI).

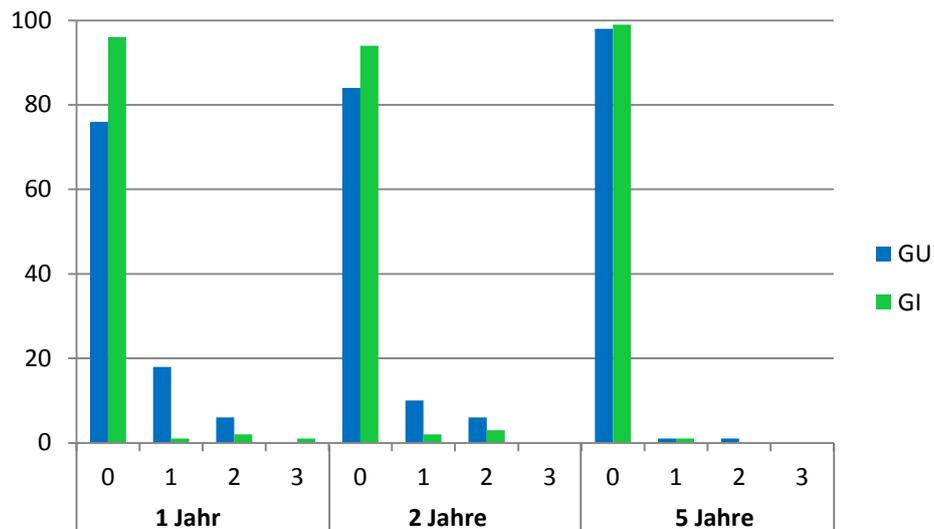


Abbildung 4: Prävalenz der Nebenwirkungen zu den Zeitpunkten 1, 2 und 5 Jahren nach Seed-Implantation. Jeweils geordnet nach Schweregrad, blaue Balken entsprechen den GU-Nebenwirkungen (Urogenitaltrakt), grüne Balken den GI (Gastrointestinaltrakt).

#### 4.3.3 Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls

Die Implantation der Seeds erfolgte wie in 3.2 erwähnt in den Jahren 2004-2009 mit einer Verschreibungsdosis (VD) von 110 Gy und ab 2009 mit 100 Gy. Gleichzeitig wurde die externe Bestrahlungstechnik von zunächst 3D-konformal auf IMRT geändert. Ob dieses auch zu einer Änderung der Inzidenz der Nebenwirkungen geführt hat, soll im Folgenden analysiert werden. Dafür wurden als Erstes

die Auswirkungen auf die Strahlendosen in den jeweiligen Organen (Prostata, Harnröhre und Rektum) untersucht (siehe Tabelle 8). Aufgrund der nicht-normalverteilten Varianzen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Bei Verwendung der geringeren VD von 100 Gy kam es in den Risikoorganen zu einer signifikanten Senkung der Strahlendosis, wobei die Strahlendosis im Zielorgan erhalten werden konnte. Für den D90-Wert in der Harnröhre und den D30-Wert des Rektums ist ein signifikanter mittlerer Abfall von fast 10 Gy ( $p < 0,005$ ) erkennbar. In der Prostata hingegen ist keine Änderung des post-Planung D90-Wertes zu verzeichnen (für beide VD 116 Gy).

Variabel	Mittelwert (SD)	Spannweite	p-Wert
<b>D90 Prostata [Gy]</b>			<0,005
VD 110 Gy	133 (7,4)	112-166	
VD 100 Gy	122 (5,5)	104-140	
<b>D90 Harnröhre [Gy]</b>			<0,005
VD 110 Gy	104 (15,2)	54-139	
VD 100 Gy	95 (13,1)	52-129	
<b>D30 Rektum [Gy]</b>			<0,005
VD 110 Gy	53 (11,9)	22-89	
VD 100 Gy	45 (9,5)	26-98	
<b>D90 Post-Planung [Gy]</b>			0,57
VD 110 Gy	116 (16,4)	73-163	
VD 100 Gy	116 (12,4)	74-150	

*Tabelle 8: Errechnete Strahlendosis der Prostata, der Harnröhre und des Rektums während der Seed-Implantation. Jeweils dargestellt sind die intraoperativen Werte D90 Prostata, D90 der Harnröhre, D30 Rektum und der postoperative Wert D90 der Prostata in Abhängigkeit der festgelegten Verschreibungsdosis (VD). Ein signifikanter Unterschied ist durch den p-Wert gezeit.*

Die Analyse auf einen möglichen Einfluss auf die Nebenwirkungen wurde für die akuten und die späten Nebenwirkungen durchgeführt:

Für die akuten Ereignisse wurden die absoluten Zahlen aller Schweregrade in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion im Auftreten der Nebenwirkungen mit VD 100 Gy durch die BT+ Verwendung der IMRT im Vergleich zur VD 110 Gy durch die BT+ konformalen Technik ( $p=0,004$ ).

Die späten Nebenwirkungen wurden separiert für GU und GI über die Zeit mithilfe des lok-rang Tests untersucht. Hierbei wurde keine signifikante Abweichung festgestellt ( $p=0,15$  für GU,  $p=0,95$  für GI).

#### 4.4 Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT

Alle 425 Patienten wurden jeweils einmal anhand der Phoenix-Definition (PSA-Nadir  $+2$  ng/ml) und ein weiteres Mal anhand der chirurgischen Kriterien (PSA  $>0,2$  ng/ml) für einen biochemischen Progress untersucht, um eine mögliche Übertragbarkeit der chirurgischen Definition nach CRT zu ermitteln.

##### 4.4.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition

Wie bereits in 4.2.1 erwähnt, haben im Gesamtkollektiv etwas mehr als 10 % der Patienten ein rBR entwickelt. Bei Anwendung der chirurgischen Definition (sBR) erhöhte sich diese Zahl auf ungefähr 29%.

##### Intermediäre Risikogruppe

Die Ergebnisse beider Definitionen wurden über die Zeit vergleichend dargestellt. Wie in den Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 5 zu sehen, verhalten sich die Definitionen unterschiedlich. Bei Verwendung der sBR Definition ist eine signifikante Reduktion des 5- und des 10-Jahres BRFS (5 Jahre: 72 % und 10 Jahre: 68 %) im Vergleich zu der rBR Definition (5 Jahre: 97% und 10 Jahre: 91 %,  $p<0,005$ ) zu erkennen. So zeigt sich in dieser Subgruppe eine Überschätzung der Rezidiv-Raten bei Anwendung der chirurgischen Definition.

##### Hochrisikogruppe

Auch für die Subgruppe der Hochrisikopatienten wurden die beiden Definitionen über die Zeit untersucht (siehe Abbildung 5). Hier zeigt sich, ähnlich wie in der intermediären Gruppe, dass nach sBR Definition zu einem frühen Zeitpunkt viele Rezidive erkannt werden, gefolgt von wenigen zusätzlichen Rezidiv-Ereignissen im weiteren zeitlichen Verlauf. Dem Gegenüber werden die Rezidive nach rBR Definition eher kontinuierlich über die Zeit detektiert. Nach 5 Jahren erkennt man einen Unterschied der beiden Rezidiv-Definitionen (sBR: 63 %, rBR: 86%). Allerdings zeigen sich nach 10 Jahren ähnliche Berechnungen für ein BRFS und beträgt nach beiden Definitionen etwas über 60 %. Dies zeigt, dass die Wahrschein-

lichkeit ein Rezidiv zu entwickeln nach 10 Jahren unabhängig von der Definition als annähernd gleich zu betrachten ist.

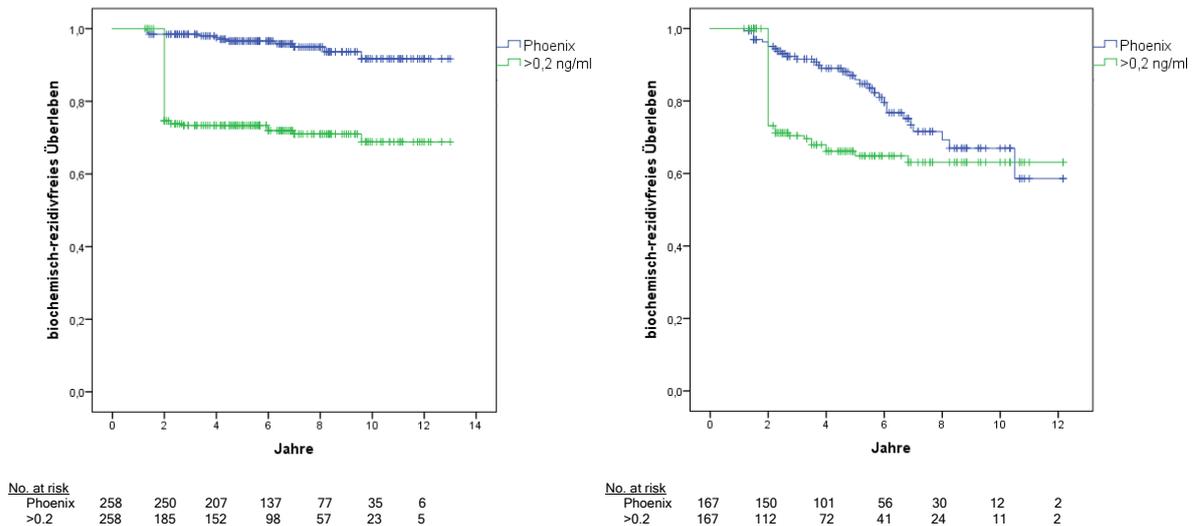


Abbildung 5: Vergleich des BRFs in Abhängigkeit der Rezidiv-Definitionen. blau: rBR (radio-oncologic biochemical recurrence) nach Phoenix-Definition und grün: sBR (surgical biochemical recurrence) mit PSA >0,2 ng/ml, links: intermediäre Risikogruppe, rechts: Hochrisikogruppe.

#### 4.4.2 Metastasen-freies und tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition

Entscheidend für eine geeignete biochemische Rezidiv-Definition ist, dass diese einen Tumorprogress frühzeitig erkennt. Daher wurden die Entwicklung von Metastasen und das tumorspezifische Versterben über die Zeit untersucht und hierbei eine Unterteilung der Subgruppen sBR/rBR vorhanden oder nicht vorhanden vorgenommen (siehe Abbildung 6). Es ist zu erkennen, dass bei Vorliegen eines rBR am Ende der Beobachtungszeit die Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln bei rund 90 % liegt. Bei fehlendem rBR traten auch keine Metastasen auf. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe mit sBR lediglich eine Wahrscheinlichkeit von 40 %, nach 10 Jahren Metastasen zu entwickeln (siehe Abbildung 6).

In Analogie dazu belaufen sich am Ende der Beobachtungszeit die Wahrscheinlichkeit an der Tumorerkrankung zu versterben bei rBR auf rund 50 % und für sBR lediglich 20 % (siehe Abbildung 6). Zusammenfassend treten demnach bei Feststellung eines Rezidivs anhand der Phoenix-Definition häufiger Metastasen und tumorspezifisches Versterben als dies im Vergleich zur chirurgischen Definition der Fall ist.

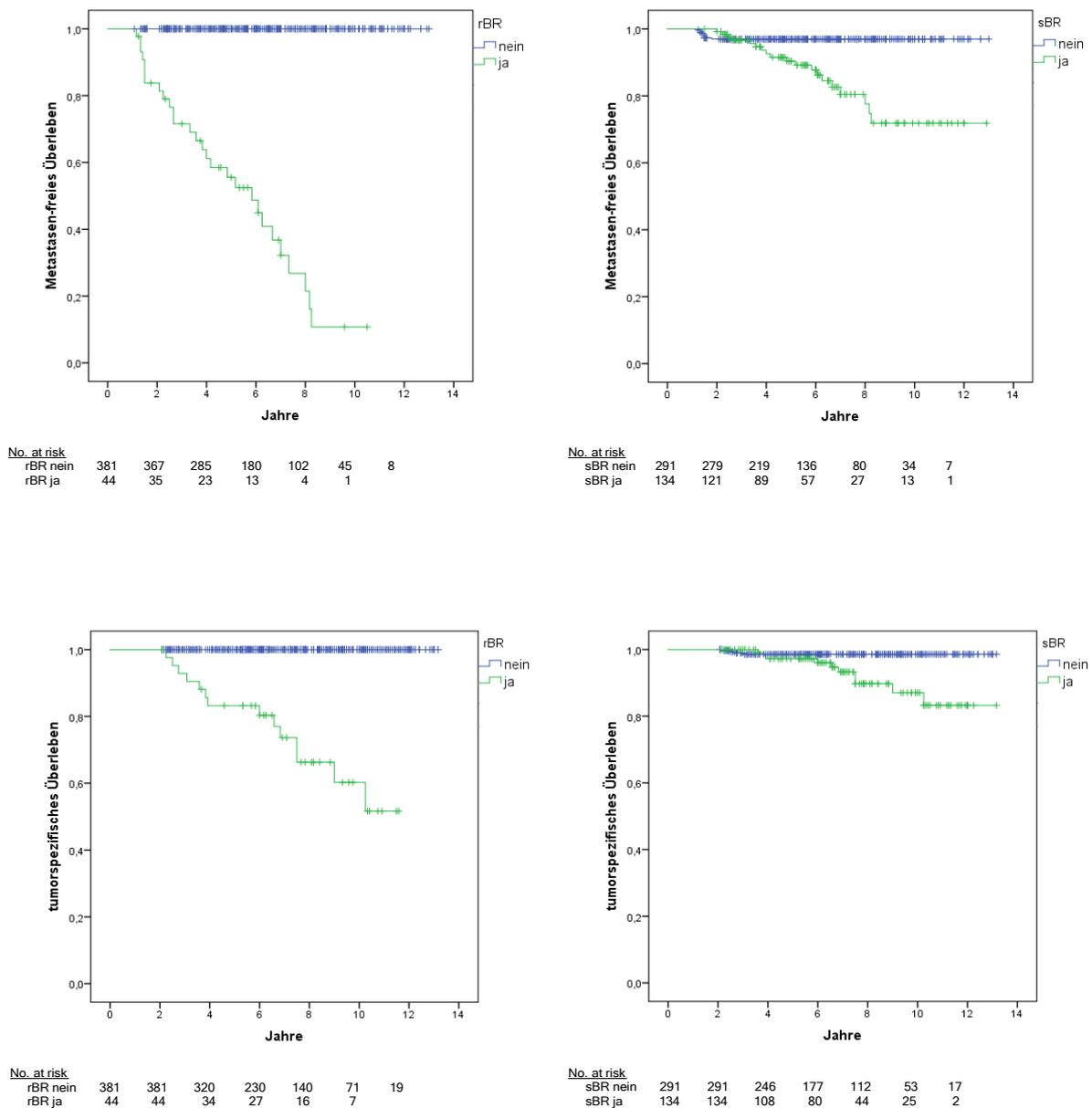


Abbildung 6: Vergleich MFS und CSS in Abhängigkeit der Rezidiv-Definitionen. oben: Metastasen-freies Überleben (MFS) jeweils in Abhängigkeit, ob ein strahlentherapeutisches Rezidiv (radio-oncologic biochemical recurrence, rBR) bzw. ein chirurgisches Rezidiv (surgical biochemical recurrence, sBR) vorliegt oder nicht. Unten: tumorspezifisches Überleben (CSS) jeweils in Abhängigkeit, ob ein strahlentherapeutisches Rezidiv (radio-oncologic biochemical recurrence, rBR) bzw. ein chirurgisches Rezidiv (surgical biochemical recurrence, sBR) vorliegt oder nicht.

#### 4.4.3 Validität der Rezidiv-Definitionen im Vergleich

Als Nächstes wurden nun für die beiden Definitionen die Standardberechnungen für diagnostische Tests vergleichend durchgeführt (siehe Tabelle 9, absolute Zahlen im Anhang, Tabelle 13).

Für das rBR zeigte sich hier eine Überlegenheit der Sensitivität sowie Spezifität im Vergleich zu den Werten für das sBR (Entwicklung Metastasen: 100 % vs. 68 %

Sensitivität und 96 % vs. 74 % Spezifität; tumorspezifischer Tod: 100 % vs. 71 % Sensitivität und 93 % vs. 72 % Spezifität).

Beide Definitionen erreichen zuverlässige NPV für Metastasen (rBR 100 % und sBR 97 %) und tumorspezifischen Tod (rBR 100 % und sBR 99 %). Der PPV zeigte insgesamt niedrigere Prozentzahlen bei einem deutlichen Vorteil nach Phoenix-Definition (Entwicklung Metastasen: rBR 64 % und sBR 15 %), tumorspezifischer Tod: rBR 32 % und sBR 8 %).

Zusammenfassend zeigt sich eine höhere Genauigkeit sowohl für die Vorhersage hinsichtlich von Metastasen sowie tumorspezifischem Tod bei Anwendung der Phoenix-Definition. Hierbei zeigt sich die Überlegenheit vor allem in der Sensitivität, Spezifität und PPV.

	<b>Sensitivität (95 % KI)</b>	<b>Spezifität (95 % KI)</b>	<b>PPV (95 % KI)</b>	<b>NPV (95 % KI)</b>	<b>Genauigkeit (95 % KI)</b>
<b>Metastasen</b>					
<b>sBR</b>	68 % (48% - 84%)	74 % (69% - 78%)	15 % (12% - 20%)	97 % (95% - 98%)	73 % (69% - 77%)
<b>rBR</b>	100 %	96 % (94% - 98%)	64 % (52% - 74%)	100 %	96 % (94% - 98%)
<b>Tumorspezifischer Tod</b>					
<b>sBR</b>	71 % (42% - 92%)	72 % (68% - 77%)	8 % (6% - 11%)	99 % (97% - 99%)	72 % (68% - 76%)
<b>rBR</b>	100 %	93 % (90% - 95%)	32 % (25% - 40%)	100 %	93 % (90% - 95%)

*Tabelle 9: Validität der Rezidiv-Definitionen Die diagnostische Qualität für die Endpunkte Metastasen und Tumorspezifischen Tod von der chirurgischen Rezidiv-Defintion (sBR: surgical biochemical recurrence) sowie von der strahlentherapeutischen Rezidiv-Definition (rBR: radio-oncological biochemical recurrence) für Metastasen und tumorspezifischen Tod dargestellt. Als Maße der Validität wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive Vorhersagewert (PPV), der negative Vorhersagewert (NPV) und die Genauigkeit bestimmt. KI: Konfidenzintervall.*

#### 4.4.4 PSA-Bounce

Um einen potenziellen Grund für die niedrige Validität der sBR-Definition zu untersuchen, wurde in der Gruppe mit sBR das Ausmaß von benignen PSA-Anstiegen (PSA-Bounce) bestimmt. Bei mehr als der Hälfte (56 %) der 124 Patienten waren die PSA-Werte >0,2 ng/ml nur temporär, sodass davon auszugehen ist, dass es sich um einen PSA-Bounce handelt. Diese PSA-Bounces traten signifikant häufi-

ger in der intermediären Risikogruppe auf (53 von 71 Patienten, 75 %) im Vergleich zu 16 von 53 (30 %) in der Hochrisikogruppe.

Bei weiterer Betrachtung zeigte sich, dass die Patienten mit einem PSA-Bounce eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, keinen Tumorprogress zu entwickeln als Patienten ohne PSA-Bounce (siehe Abbildung 7): Nur 1 von 69 Patienten mit PSA-Bounce entwickelte im Verlauf Metastasen und keiner verstarb aufgrund des Prostatakarzinoms (siehe Tabelle 10).

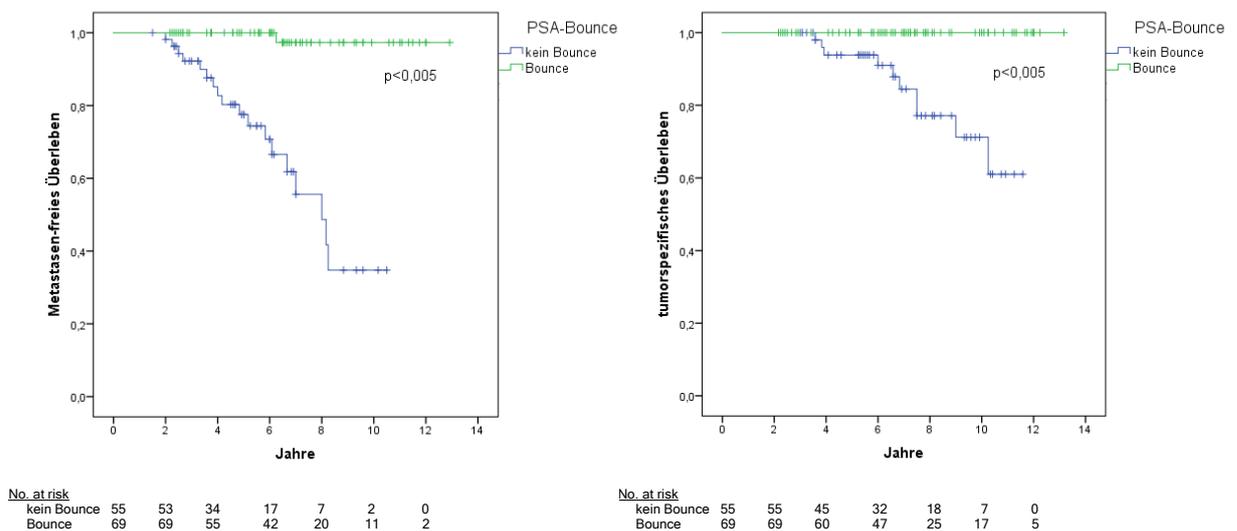


Abbildung 7: MFS und CSS in Abhängigkeit eines PSA-Bounce in der sBR Gruppe. MFS: Metastasen-freies Überleben, CSS: tumorspezifisches Überleben, sBR: surgical biochemical-recurrence.

<b>sBR</b>	<b>keine Metastasen</b>	<b>Metastasen</b>	<b>gesamt</b>
<b>kein Bounce</b>	37	18	55
<b>Bounce</b>	68	1	69
<b>gesamt</b>	105	19	124
	<b>kein tumorspezifisches Versterben</b>	<b>tumorspezifisches Versterben</b>	<b>gesamt</b>
<b>kein Bounce</b>	45	10	55
<b>Bounce</b>	69	0	69
<b>gesamt</b>	114	10	124

*Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit chirurgischem Rezidiv mit oder ohne PSA-Bounce. sBR: surgical biochemical-recurrence.*

#### 4.5 Vergleich der Rezidivraten nach CRT und radikaler Prostatektomie

Um die Ergebnisse mit denen nach RP zu diskutieren wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hier wurde nach vergleichbaren Studien gesucht und mit den Ergebnissen unserer Arbeit (sowohl nach Phoenix-Definition als auch nach chirurgischer Definition) in Tabelle 11 dargestellt.

In der intermediären Risikogruppe zeigt sich hierbei nach CRT ein 5-Jahres-rBRFS von 97 % und ein 5-Jahres-sBRFS von 72 %. Entsprechende Werte nach RP variieren von ungefähr 50 % bis 83 %. Bei Betrachtung des 10-Jahres BRFS ergibt sich ein rBRFS von über 90 %, wohingegen das sBRFS mit 68 % nach CRT ähnlich ist zu dem sBRFS nach RP (31 % bis 68 %).

In der Hochrisikogruppe sind die BRFS insgesamt niedriger. Nach CRT zeigte sich ein 5-Jahres rBRFS von 86 % sowie ein 5-Jahres-sBRFS von 63 %. Nach 10 Jahren sind die entsprechende Werte annähernd gleich (67 % und 61 %) und im Vergleich zu dem sBRFS nach RP etwas höher. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren ein Rezidiv zu entwickeln zwischen 31 % und 55 %. Insgesamt kann aufgrund der hohen Rate an PSA-Bounce in der Gruppe der Patienten mit sBR angenommen werden, dass sich die Ergebnisse nach CRT deutlich unterschätzt zeigen, also unter Berücksichtigung des Bounce Phänomen insgesamt besser als RPE-Ergebnisse wären.

	CRT		Radikale Prostatektomie (sBRFS)							
	rBRFS (n=425)	sBRFS (n=425)	Nguyen [54] (n=4059)	Spahn [73] (n=684)	Ploussard [58] (n=813)	Briganti [9] (n=1366)	Yamamoto [87] (n=99)	Walz [84] (n=4760)	Abdollah [1] (n=1100)	Pompe [59] (n=4041)
<b>f/u (Jahre)</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
alle	92.8%	68,7%		65%		69.4%		71.1%	62.3% <sup>§</sup>	47.8% <sup>*</sup>
intermediäres Risiko	96,6% (n=258)	72,2% (n=258)		70%		82.7% (n=381)	66.3% (n=33)	65% <sup>†</sup> 55% <sup>††</sup>	49.2% (n=114)	
hoch	86,1% (n=167)	62,5% (n=167)	51% (n=354) 48% <sup>§§</sup> (n=228)	60%	74.1%	69.4% (n=89)	45.4% (n=48)	47.4% <sup>§</sup> (n=887) 35.4% <sup>§§</sup> (n=269)	26.2% (n=145)	50.9% (n=2672)
<b>f/u (Jahre)</b>	<b>10</b>		<b>10</b>	<b>10</b>		<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>8</b>
alle	82,5%	65,1%		52%		53.8%		59.9%	52% <sup>§</sup>	39.6% <sup>*</sup>
intermediäres Risiko	91,0%	67,8%		55%		68.2%	58.5%	55% <sup>†</sup> 45% <sup>††</sup>	30.6% <sup>†</sup>	
Hochrisiko	66,9%	60,8%	39% 43% <sup>§§</sup>	48%		56.8%	39.9%	35.7% <sup>§</sup> 24.1% <sup>§§</sup>	26.2% <sup>††</sup>	43.1%

(CRT: kombinierte trimodale Therapie; rBRFS: biochemisch-rezidivfreies Überleben survival anhand der Phoenix-Definition (PSA nadir +2ng/ml); sBRFS: biochemisch-rezidivfreies Überleben anhand der chirurgischen Definition (PSA >0.2 ng/ml); f/u: follow-up).

<sup>\*</sup> hohes Risiko und sehr-hohes Risiko nach NCCN; <sup>†</sup>WHO-Grad 4; <sup>††</sup>WHO-Grad 5; <sup>‡</sup>Gleason 7; <sup>††</sup> intermediäres Risiko nach D'Amico; <sup>§</sup> hohes Risiko nach D'Amico; <sup>§§</sup> WHO-Grad ≥4

Tabelle 11: Vergleich BRFS nach CRT und RP.

## 5 Diskussion

Eine CRT ist bislang nur in den USA in den Leitlinien für die ungünstige Risikogruppe verankert. In Deutschland und Europa soll dieses Therapiekonzept vorerst in Studien durchgeführt werden [47]. In dieser Arbeit wurden daher Patienten ausgewertet, die eine solche CRT als individuelles Therapiekonzept erhalten haben und zeigen Ergebnisse aus der klinischen Anwendung.

### 5.1 Therapieerfolg der CRT

#### 5.1.1 Abhängigkeit von Risikogruppe und initialem PSA

Unsere Daten zeigten für das Gesamtkollektiv bei einer medianen Beobachtungszeit von 7 Jahren jeweils nach 10 Jahren ein BRFS von 83 %, ein MFS von 89 %, ein CSS von 95 % und ein OS von 80 %.

Von allen Patienten waren 61 % nach der NCCN-Definition der intermediäre Risikogruppe zugeteilt und 39 % der Hochrisikogruppe. Für die intermediäre Risikogruppe berechneten sich nach 10 Jahren ein BRFS von 91 %, ein MFS von 94 % und ein CSS von 98 %. Entsprechende Wahrscheinlichkeiten für die Hochrisikogruppe lagen bei 67 %, 78 % und 89 %.

Ungefähr ein Viertel des Kollektivs hatte einen iPSA >20 ng/ml. Diese Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren PSA-Wert ein signifikant schlechteres BRFS von 63 %, ein MFS von 74 % und ein CSS von 87 % nach jeweils 10 Jahren.

Die bereits erwähnte ASCENDE-RT Studie hat erstmalig randomisiert eine Dosisescalation als perkutane Bestrahlung (dose-escalated, DE-EBRT, kumulativ 78 Gy) mit einem Boost als LDR-BT (46 Gy perkutan + 115 Gy BT) verglichen. Zuvor haben alle Teilnehmer der Studie eine EBRT erhalten sowie eine ADT für zwölf Monate. Eingeschlossen wurden Patienten der intermediären- und der Hochrisikogruppe. Dieses analysierte Therapiekonzept ist dem in unserer Studie verwendeten Konzept sehr ähnlich und mit einer Beobachtungszeit von sechseinhalb Jahren vergleichbar.

Unsere Berechnungen hinsichtlich des BRFS stimmen mit den Ergebnissen der ASCENDE-RT Studie vergleichbar überein (89 % und 83 % nach 5 und 9 Jahren). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (93 % und 89 % nach 5 und 9 Jahren) ähneln

sich in dem Endpunkt MFS, genauso wie die Berechnungen für das CSS (5 % nach 9 Jahren).

Das Verhältnis von intermediärer und hoher Risikogruppe in der ASCENDE-RT Studie fiel im Vergleich zu unserer Studie zugunsten des hohen Risikos aus (intermediärer Anteil: 31 %, hohes Risiko: 69 %). Betrachtet man die beiden Subgruppen getrennt, zeigen die Daten ähnlich gute Ergebnisse für die intermediäre Risikogruppe (nach 6,5 Jahren bzw. 7 Jahren bei uns jeweils 94 % BRFS). In der NCCN Hochrisikogruppe sind unsere Schätzungen etwas geringer als in der ASCENDE-RT Studie (73 % vs. 83 %). Allerdings wurden in der ASCENDE-RT Studie Patienten mit einem iPSA >40 ng/ml ausgeschlossen, wohingegen in unserer Arbeit Patienten mit einem iPSA bis zu 100 ng/ml eingeschlossen wurden.

#### 5.1.2 Prädiktoren für ein ungünstiges Therapieergebnis

In der UVA und MVA zeigte sich die hohe NCCN-Risikogruppe als signifikanter Prädiktor für ein Therapieversagen. Diese wird vom Tumorstadium, dem GS und dem iPSA definiert. Von diesen drei Kriterien stellte sich in unseren Ergebnissen ein iPSA >20 ng/ml als starker Prädiktor für alle Endpunkte dar. Das Tumorstadium war bei unserem Kollektiv einheitlich, sodass für dieses Kriterium keine prognostische Analyse durchgeführt werden konnte. Auch die alleinige Betrachtung der einzelnen GS-Subgruppe, welche lediglich aus Biopsiematerial bestimmt werden konnte, lässt sich kritisch betrachten: Untersuchungen von Prostatektomie-Präparaten zeigten eine Unterschätzung der Differenzierung des Tumors in den vorausgegangenen Stanzbiopsiematerialien. Unterschiedliche Studien stellten ein „Undergrading“ in nahezu 40 % der Fälle fest [41, 42, 57]. Zudem waren in unserer Arbeit die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen zu klein, um eine valide MVA durchzuführen.

Unsere Feststellung korreliert mit Ergebnissen aus anderen Studien: Nach EBRT war der iPSA  $\geq 40$  ng/ml der einzige prädiktiver Risikofaktor für das Therapieversagen und die Entstehung von Metastasen [68]. Auch nach RP zeigt ein höherer iPSA bei Diagnosestellung einen ungünstigerem Tumorprogress [32]. Die Relevanz dieser Ergebnisse spiegelt sich darin wider, dass kürzlich ein iPSA >20 ng/ml in die WHO Gruppe III des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Version 8 mitaufgenommen wurde [6].

Ein Grund für ein Therapieversagen stellt eine bereits bei Diagnosestellung bestehende Mikro-Metastasierung dar. Ein mikroskopisches Überschreiten der Kapsel reicht aus, dass Tumorzellen nach lokaler Therapie überleben können und eine Tumorprogression begünstigt wird. Eine extraprostatiche Extension mit einer Distanz von wenigen Millimetern ist mit steigender Risikoeinstufung des Karzinoms ein häufiges Phänomen [18]. Briganti et al. zeigte, dass – nach RP beobachtet – gute 60 % der Patienten mit einem Hochrisikokarzinom einen nicht -organ begrenzten Tumor hatten [9]. Das bekräftigt die Annahme, dass in solchen Fällen eine lokale Therapie mit Dosisescalation und vergrößertem Sicherheitsabstand der Zielregion bessere Vernichtungschancen aller Tumorzellen hat und somit eine bessere Tumorkontrolle gewährleistet werden könnte. Dieses kann zum Einen durch eine Erweiterung des Strahlenfeldes, wie bei der CRT, erreicht werden und zum Anderen durch eine zusätzlich systemisch wirkende Chemotherapie. So gibt es aktuelle Studien, die eine Chemotherapie bei Hochrisikopatienten einen Vorteil im Gesamtüberleben und Tumorprogress im Vergleich zu einer Behandlung ohne Chemotherapie zeigen konnten [28, 67].

### 5.1.3 Limitationen

Ein Dilemma unserer retrospektiven Langzeitauswertung ist, dass es hinsichtlich der Risikoeinschätzung im Laufe der Jahre, in denen unsere Patienten eingeschlossen wurden, Änderungen gab:

Wie bereits erwähnt, wurde 2005 und zuletzt 2014 die Eingruppierung verschiedener Drüsenmorphologien neu bewertet und neu eingeordnet [23, 24]: z. B. sah die ursprüngliche Definition von Gleason vor, dass eine Einbeziehung der einzelnen Grade erst ab einem Schwellenwert von über 5 % erfolgt. So wird nach heutigen Kriterien ein Tumor, der aus 60 % Gleason-3-, 35 % Gleason-4- und 5 % Gleason-5-Anteilen besteht -nicht mehr wie früher als Gleason 3+4 -sondern als Gleason 3+5 deklariert. Als zweites Beispiel wurden kleine, unregelmäßige, aber deutlich voneinander getrennte Drüsenverbände mit nicht immer eindeutigen Lumina früher dem Grad 3 zugeordnet, nach heutigen Empfehlungen dem Grad 4 [42].

Des Weiteren steht als ungünstiger Prädiktor und die damit verbundene Einschätzung in ein höheres Risikoprofil die PNI in Diskussion. Diese wird ebenfalls in der Histologie bestimmt. Es wurde gezeigt, dass ein Einwachsen in die Nervenscheiden eine entscheidende Rolle in der Ausbreitung und letztendlich auch im Kapsel-

durchbruch spielt [5]. Dieser Mechanismus zum extraprostatischem Wachstum ist als wahrscheinlich anzusehen, allerdings herrscht eine kontroverse Studienlage, inwieweit das für den Progress und vor allem die Prognose relevant sein könnte [46, 48, 92]. So wurde in dieser Arbeit im Verlauf des Einschlusszeitraumes der positive Nachweis einer PNI zum Teil als ungünstiger Risikofaktor gewertet.

Des Weiteren zeigen, wie bereits erwähnt, zahlreiche Studien eine starke Inhomogenität bei einem GS=7 (WHO-Grad 2 und 3), welches nach EAU und NCCN ein Kriterium für die intermediäre Risikogruppe ist. So ist bei einem GS 7b/WHO-Grad 3 im Vergleich zu einem GS 7a/WHO-Grad 2 ein deutlich schlechterer Therapieerfolg zu erwarten. Daher wurde diese Gruppe als ungünstig eingeschätzt und die Indikation zur kombinierten Therapie gestellt.

Um eine einheitliche Analyse nach heutigem Standard durchzuführen, wurden die Patienten soweit wie möglich reklassifiziert und nach aktuellen Kriterien der NCCN-Klassifikation in die Risikogruppen eingeteilt. Das hat aber auch zur Folge, dass nach derzeitigem Standpunkt einige Patienten vermutlich übertherapiert wurden.

## 5.2 Nebenwirkungen der CRT

Gute Ergebnisse in der Tumorkontrolle sollten bei jeder Therapiemöglichkeit gegen die potenziellen Nebenwirkungen und das Ausmaß dieser abgewogen werden.

Schwerwiegende oder zum Tode führende AE (CTC 4 und 5) kamen in unserer Analyse weder akut noch im Verlauf vor.

### 5.2.1 Akute Nebenwirkungen

Unmittelbar nach und bis zu drei Monate nach Bestrahlungsbeginn waren vor allem Reizungszustände der Blase für die Mehrzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen verantwortlich. Als Symptome sind Nykturie, Pollakisurie und Dysurie zu nennen. Diese Entleerungsstörungen werden durch eine Irritation an der Harnblase/Harnröhre verursacht, welche mit Medikamenten, wie z. B. Alpha-Rezeptorblocker (z. B. Tamsulosin) gut behandelt werden können. Gerade im Alter treten die genannten Symptome häufig im Rahmen benigner Erkrankungen auf und der Einsatz dieser Medikamente ist keine Seltenheit. Für den Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen wie ein Harnverhalt oder eine Harninkontinenz ka-

men nur bei 2 % der Patienten vor. Gastrointestinale Ereignisse traten insgesamt noch seltener auf als Harnwegsstörungen.

### 5.2.2 Späte Nebenwirkungen

Auch bei den späten Nebenwirkungen überwiegt deutlich die Anzahl an Ereignissen mit Schweregrad CTC 1. Auch hier kommen die Harnwegsstörungen häufiger vor als gastrointestinale Beschwerden.

Kumulative Inzidenzen für CTC >1 waren nach fünf Jahren weniger als 10 % für Beschwerden des Gastrointestinaltraktes und etwas mehr als 15 % für Harnwegsbeschwerden. Unseren Daten nach ist vor allem in den ersten zwei Jahren eine Erhöhung der kumulativen Inzidenz zu beobachten und nach fünf Jahren bleibt die Kurve fast annähernd auf gleichem Niveau. Das bedeutet, dass nach zwei Jahren die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von Spätfolgen eher gering ist. Dies bestätigt die Prävalenz der Nebenwirkungen. Fünf Jahre nach Bestrahlungsbeginn war ein fast kompletter Rückgang aller Beschwerden zu sehen. Ein ähnlicher Verlauf wird in anderen Studien nach LDR-BT dokumentiert [76].

In der ASCENDE-RT Studie wurden ebenfalls die Nebenwirkungen der beiden Behandlungsoptionen untersucht [65]. Hier wurde zwar eine andere Skala zur Dokumentation verwendet (LENT-SOMA), wobei aber auch eine Einteilung in fünf Grade erfolgt. Grad 4 und 5 stellen dabei schwerwiegende bzw. zum Tode führende Ereignisse darstellen. Es wurden ebenfalls die kumulative Inzidenz sowie Prävalenzen zu den festgelegten Zeitpunkten bestimmt. Diese waren für den experimentellen Arm mit LDR-BT Boost etwas höher als in unseren Ergebnissen. Ein möglicher Einflussfaktor könnte die Abweichung der jeweiligen Verschreibungsdosen der externen und internen Bestrahlung sein. Sowohl in der ASCENDE-RT Studie wie auch bei uns wurde zwar eine kumulative Gesamtdosis von ungefähr 160 Gy verwendet, allerdings unterschiedlich aufgeteilt: in der ASCENDE-RT Studie 46 Gy + 115 Gy vs. in unserer Studie 59,4 Gy + 100 Gy.

Die Ergebnisse lassen sich gut in die aktuelle Studienlage eingliedern. Die randomisierte ProtecT-Studie hat neben der Tumorkontrolle nach EBRT und RP die Nebenwirkungen ausgewertet [20]. Hierbei zeigt die EBRT Nachteile hinsichtlich leichter Irritationssymptomatik der Blase wie Harnentleerungsstörungen und Nykturie. Diese sind am höchsten nach sechs Monaten und regenerieren sich dann wieder fast vollständig, sodass nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede

mehr zur RP festzustellen waren. Auch Beschwerden den Darm betreffend treten nach der EBRT häufiger auf. Diese Symptome sind temporär, vor allem in den ersten zwölf Monaten nachweisbar. In dem Arm der RP war zu beobachten, dass sich bei erheblich mehr Patienten eine Harninkontinenz zeigte. Nach sechs Monaten mussten fast 50 % dieser Gruppe Inkontinenzvorlagen tragen, in der EBRT Gruppe waren es nur 5 %. Auch nach sechs Jahren war noch ein beträchtlicher Teil betroffen und so mussten noch 17 % Inkontinenzvorlagen tragen vs. 4 % nach EBRT [20]. Ähnliche Ergebnisse zeigen Resnick et al. [63]. Auch hier traten bei EBRT-Patienten signifikant weniger Harninkontinenz nach zwei und fünf Jahren auf. Im Gegensatz dazu zeigen sich gastrointestinale Beschwerden nach Bestrahlung häufiger als nach der RP.

Kim et al. haben die durch die Bestrahlung bedingten Darmstörungen abhängig von der Bestrahlungstechnik und Art untersucht. Wie erwartet zeigte hier die 3D-konformale Bestrahlung die schlechtesten und die BT im Vergleich die günstigsten Ergebnisse [40].

Hinsichtlich der Sexualfunktion könnte sich ein leichter Vorteil nach EBRT ergeben, allerdings sind Erektionsprobleme nach jeglicher Art von Therapie tendenziell eher hoch [20, 63, 65, 76].

### 5.2.3 Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls

Betrachtet man die akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Bestrahlungsprotokolls, sieht man einen signifikanten Abfall im Auftreten zugunsten der Patienten, die 2009 und später therapiert worden sind. In der Untersuchung der D30 für das Rektum und D90 für die Blase ist zu erkennen, dass sich diese beiden Werte bei Änderung der Verschreibungsdosis von 110 Gy (2004-2009) auf 100 Gy (ab 2009) ebenfalls signifikant verringert haben. Neben den geringeren Strahlungs Dosen ist sicherlich auch der zeitgleich stattgefundenen Änderung der perkutanen Bestrahlungstechnik (von 3D-konformal auf IMRT) ein bedeutsamer Effekt zuzuschreiben. Dass mithilfe der IMRT Risikoorgane schonender bestrahlt werden, ist in mehreren Studien beschrieben (siehe 1.3.1).

### 5.2.4 Limitationen

Limitationen unserer Auswertung von begleitenden Nebenwirkungen sind der Durchführung der Datenerhebung geschuldet. Zum Einen wurde kein einheitlicher

Status von bereits vor Therapiebeginn bestehenden Symptomen erstellt. Insbesondere bei einem mittleren Alter von fast 70 Jahren, sind Beschwerden wie Nykturie und Pollakisurie vermehrt vorzufinden und stehen nicht unmittelbar in Verbindung mit der Bestrahlung. Zum Anderen wurden keine standardisierten Fragebögen zur Erhebung verwendet. So lässt sich eine Verzerrung der wirklich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht ausschließen, auch wenn die Nachsorge von zwei unterschiedlichen Institutionen (Urologe und Strahlentherapeut) durchgeführt wurde. Die Validität und Objektivität der Auswertung der Begleiterscheinungen durch die Therapie sind kritisch zu betrachten. Zudem wurde auf eine Erhebung von Erektionsstörungen verzichtet, da bezüglich dieses intimen Themas keine validen, verwendbaren, retrospektiven Daten vorhanden waren.

### 5.3 Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition nach CRT

Wie bei allen malignen Tumorerkrankungen, ist das primäre Ziel der Nachsorge ein potenzielles Fortschreiten des Karzinoms zeitig aufzudecken. Nur so besteht noch die Möglichkeit, die derzeitige Therapie zu verändern und weitere Maßnahmen einzuleiten. Genauso ist auf wissenschaftlicher Seite ein Festlegen des Tumorprogresses notwendig, um Ergebnisse verschiedener Therapieoptionen aus Studien miteinander zu vergleichen.

Die RP und die Bestrahlung haben einen jeweils anderen Schwellenwert als verwendete Definitionen integriert, was einen Vergleich der beiden großen Therapie-säulen erschwert.

Im Gegensatz dazu sind die primären Endpunkte, die für einen eindeutigen Progress sprechen, nämlich der Nachweis von Metastasen und die Mortalität unbestritten. Diese gewährleisten einen einfachen direkten Vergleich. Dennoch sind diese Endpunkte problematisch zu erheben, da für eine valide Aussage eine sehr lange Nachbeobachtungszeit von Nöten ist, damit statistisch ausreichend viele Ereignisse eintreffen. Die mediane Zeit vom PSA-Anstieg, also dem biochemischen Rezidiv, bis zum Auftreten von metastatischem Geschehen wird auf fünf bis sieben Jahre geschätzt [62]. Aus diesem Grund hat die Erhebung des BRFS eine hohe Relevanz.

### 5.3.1 Tumorprogress und Überleben in Abhängigkeit der Rezidiv-Definition

Unsere Ergebnisse zeigen für das Gesamtkollektiv einen signifikanten Abfall des BRFS bei Anwendung der chirurgischen Definition.

Betrachtet man die beiden NCCN-Risikogruppen getrennt voneinander, verhalten sich die BRFS-Kurven über die Zeit unterschiedlich. In der intermediären Gruppe kommt es konstant zu einer Überschätzung der Raten. Nach zehn Jahren belaufen sich die Schätzungen auf 96 % rBRFS und lediglich 73 % sBRFS. In der Hochrisikogruppe hingegen sieht man einen interessanten Verlauf. Hier treffen sich die beiden Kurven nach zehn Jahren. Nach fünf Jahren liegt noch eine Differenz der BRFS von ebenfalls knapp 20 % vor, nach zehn Jahren sind diese beide bei etwas unter 70 % BRFS. Für die statistische Analyse mittels log-Rank Test und Cox-Regression ist eine Proportionalitätsannahme Voraussetzung. Aufgrund des Verlaufes der beiden Kurven davon ausgegangen werden, dass diese Voraussetzung nicht gegeben ist.

Diese Tatsache, dass sich bei unseren Ergebnissen nach zehn Jahren eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv sowohl nach strahlentherapeutischer als auch nach chirurgischer Definition gezeigt hat, deutet auf einen möglichen Lead-time Bias der Phoenix-Definition hin. Durch den höheren Schwellenwert des PSA-Wertes nach Strahlentherapie kann es sein, dass definitionsgemäß noch kein biochemisches Rezidiv vorliegt, obwohl bereits biologisch ein Tumorprogress stattfindet. Durch einen niedrigeren Schwellenwert könnte dieses bereits Jahre vorher detektiert werden.

Zudem ist zu erkennen, dass bei Betrachtung des Gesamtkollektivs die Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln bei Vorliegen eines rBR größer war, als bei Vorliegen eines sBR. Gleiches gilt für das tumorspezifische Versterben.

Die bereits aufgeführte, kürzlich veröffentlichte ASCENDE-RT Studie hat ebenfalls die Anwendung der chirurgischen Definition für die intermediären- und Hochrisikopatienten nach EBRT plus Boost entweder durch LDR-BT oder durch EBRT untersucht. Hierbei zeigte sich, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, im LDR-Arm kein signifikanter Unterschied des 7-Jahres-BRFS (88 % rBR vs. 85 % sBR,  $p=0,32$ ), wohingegen in dem DE-EBRT Arm dieses deutlich herabfiel (von 76 % rBR auf 38 % sBR) [49].

### 5.3.2 Validität der Rezidiv-Definitionen im Vergleich

Obwohl das biochemische Rezidiv ein sensibler Parameter für einen Therapieerfolg ist, ist die Korrelation mit Metastasen und vor allem Mortalität meist seltener gegeben. Das spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Der PPV betreffend Metastasen und tumorspezifischen Tod ist sowohl für die Phoenix sowie die PSA  $>0,2$  ng/ml Definition niedrig. Wie erwähnt spielt hierbei vor allem für das CSS die lange Zeitspanne bis zum Eintreten der beiden Endpunkte eine große Rolle. Allerdings zeigt sich im Vergleich ein Vorteil für die Phoenix-Definition hinsichtlich des PPV. Im Gegensatz dazu sind die NPV betreffend der Endpunkte für das sBR und rBR zuverlässig und erreichen Werte bis nahezu 100 %. Insgesamt ist die Phoenix Definition überlegen. Mit einer Genauigkeit von über 90 % für Metastasen und Mortalität ist das rBR ein guter Indikator und zuverlässiger Prädiktor. Bei den Patienten mit positivem rBR beträgt die Wahrscheinlichkeit innerhalb unserer Nachbeobachtungszeit um die 90 % Metastasen zu entwickeln, und nahe 50 % am Prostatakarzinom zu versterben.

Zusammenfassend ist das Vorliegen eines rBR ein guter Prädiktor für einen Tumorprogress, sodass die Einleitung einer sekundären Therapie sinnvoll ist.

### 5.3.3 PSA-Bounce

Ein potenzieller Grund für die niedrigere Validität und insbesondere die hohe Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen der sBR-Definition zeigt sich in der Analyse des PSA-Bounce. Ein temporärer Anstieg trat bei mehr als der Hälfte der Patienten mit sBR auf. Durchschnittlich kam es bei diesem Bounce-Phänomenen zu einem Abfall des PSA-Wertes auf oder unter den PSA-Nadir nach 40 Monaten. Es zeigte sich eine hohe Spannweite von 27 bis sogar 60 Monaten.

Vor allem nach LDR-BT wird ein PSA-Bounce häufig beobachtet und es werden bis zu 30 % in der Literatur angegeben [10, 45]. Zudem wird dieses Phänomen eher bei günstigeren Risikoeinschätzungen beobachtet [3]. Auch in unserer Arbeit trat die Mehrzahl an Bounce-Fällen in der intermediären Risikogruppe und weniger in der Hochrisikogruppe auf. Das könnte eine Erklärung dafür darstellen, dass sich vornehmlich in der mittleren Risikogruppe die chirurgische Definition als ungeeignet zeigte.

Die Patienten mit PSA-Bounce entwickelten im Vergleich zu den Patienten, bei denen keinen PSA-Bounce auftrat, deutlich weniger Metastasen (1 % vs. 33 %)

und auch hinsichtlich des tumorspezifischen Versterbens war in dieser Gruppe ein Vorteil zu erkennen (0 % vs. 18 %).

Die Literatur spiegelt ähnliche Ergebnisse wider: Romesser et al. haben einen PSA-Bounce nach DE-EBRT untersucht und gezeigt, dass in dieser Gruppe ein signifikant geringeres Risiko für ein biochemisches Rezidiv (HR 0,53), Fernmetastasen (HR 0,34) sowie ein Versterben (HR 0,53) besteht [66].

Ähnliche Ergebnisse sind auch nach anderen Bestrahlungsmodalitäten (LDR-BT und EBRT+HDR) beschrieben [3, 12, 55].

## 5.4 Therapieerfolg der CRT im Vergleich mit radikaler Prostatektomie und Radiatio

### Radikale Prostatektomie

Obwohl die Anwendung der chirurgischen Rezidiv-Definition in unserem Kollektiv mit einigen Einschränkungen hinsichtlich der Validität zu betrachten ist, lässt sich ein Vergleich des BRFS nach RP ziehen. Unsere Berechnungen lassen sich sowohl nach rBR wie auch nach sBR gut in die Literatur eingliedern und zeigen ähnliche Ergebnisse. In einer Studie 2017 von Ciezki et al. wurden 1308 Hochrisikopatienten nach RP untersucht [13]. Das BRFS nach 5 Jahren betrug hier 65 %, nach 10 Jahren 47 %. In Analogie dazu lagen die Werte in unserer Arbeit bei 65 % und 63 % sBRFS. Interessant ist noch, dass Ciezki et al. sogar einen Schwellenwert  $>0,4$  ng/ml zugelassen haben. Eine weitere Studie von Abdollah et al. hat 1100 Hochrisikopatienten nach Roboter-assistierter RP eingeschlossen [1]. Auch hier zeigte sich ein 10-Jahres BRFS von 50 %. Entsprechende Wahrscheinlichkeiten unserer Ergebnisse waren 61 % (sBR) und 68 % (rBR). Das deutet darauf hin, dass der Therapieerfolg nach CRT mindestens vergleichbar ist zu dem nach RP. Hinzu kommt noch, dass unsere Ergebnisse unter Einbeziehung des PSA-Bounces erheblich besser als hier dargestellt liegen.

### Radiatio

Die Erfolgsrate der EBRT als Monotherapie variiert sehr stark in Studien, sodass ein Vergleich mit unseren Ergebnissen erschwert wird [4].

Der erste potenzielle Grund ist, dass in den Studien keine standardisierte Strahlendosis verwendet wurde. Zusammenfassend wurden in mehreren Studien ge-

zeigt, dass die Gesamtdosis der Bestrahlung einen entscheidenden Effekt auf die Suffizienz der Behandlung hat. Zelefsky et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass eine erhöhte Gesamtdosis über alle Risikogruppen mit einem besseren Outcome verbunden ist. Dabei war das 10 Jahres-BRFS für intermediäre Patienten bei einer maximalen Dosis von  $\geq 81$  Gy 57 %, für die Hochrisikogruppe 55 % und somit deutlich niedriger als in unserer Arbeit [91].

In einer anderen retrospektiven Studie von Kupelian et. al mit einem Kollektiv von 2991 Patienten wurden folgende 3 Gruppen verglichen: RP, EBRT mit Dosis  $< 72$  Gy und EBRT mit  $\geq 72$  Gy. Die Patienten, die nur mit  $< 72$  Gy bestrahlt wurden, hatten signifikant schlechtere Ergebnisse, wohingegen das 5 Jahres-BRFS nach RP und EBRT  $\geq 72$  Gy keinen Unterschied gezeigt haben, weder für das Gesamtkollektiv noch für die unfavorable Risikogruppe. Für letztere Gruppe betrug dies etwas über 70 % [43].

Neben der nicht einheitlich verwendeten Strahlendosis kommt als zweiter möglicher Grund für die hohe Varianz in den Ergebnissen nach EBRT der Einfluss der Bestrahlungstechnik hinzu. Die Entwicklung der IMRT ermöglicht erst den Einsatz der höheren Bestrahlungsdosis und spielt sicherlich auch eine Rolle in der lokalen Tumorkontrolle. Hinzu erschweren auch die nicht einheitliche Verwendung der VMAT und der IGRT den Vergleich der Ergebnisse.

In der ASCENDE-RT- Studie wurde die CRT und die EBRT randomisiert verglichen. Hier konnte sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für Subgruppen, eingeteilt nach der NCCN-Klassifikation, eine signifikante Verbesserung der biochemischen Tumorkontrolle gezeigt werden (9-Jahres-BRFS von 83 % mit LDR-Boost versus 62 % mit DE-EBRT). Im Gesamtüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Gründe sehen die Autoren in der noch zu kurzen medianen Beobachtungszeit von sechseinhalb Jahren. Eine ebenfalls durchgeführte MVA zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rezidiv und Gesamtüberleben. Allerdings trat der Großteil der beobachteten Metastasen in den ersten Monaten nach Beginn der Nachbeobachtungszeit aus. Daher vermuten die Autoren, dass es sich bei diesen um bereits vor Therapiebeginn existierende, aber noch okkulte Metastasen handelt, welche gleichmäßig auf die beiden Therapiearme verteilt worden sind. Um nun einen Einfluss der „neu“ auftretenden Metastasen und damit verbunden einen Unterschied im Gesamtüberleben feststellen zu können, muss

die Nachbeobachtungszeit verlängert werden. Auch in unserer Arbeit traten mehr als 30 % der Metastasen innerhalb der ersten 2 Jahre auf.

Andere retrospektiven Studien konnten einen Vorteil im Überleben nach LDR-BT Boost zeigen: Ennis et al. haben 2018 in einer Auswertung von Patienten aus der National Cancer Data Base vergleichbare Ergebnisse im Gesamtüberleben nach CRT und RP ausmachen können, wohingegen die alleinige EBRT unterlegen war [22]. Eine weitere amerikanische Studie, die sich auf die SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Datenbank bezog, wertete das tumorspezifische Überleben von insgesamt über 45.000 Patienten mit intermediärem und hohem Risiko aus. Auch hier zeigte sich für ein signifikanter Vorteil der Patienten mit CRT gegenüber der EBRT [51].

## 6 Zusammenfassung

Es wurden Patienten ausgewertet, die ein kombiniertes trimodales Therapiekonzept (perkutane Bestrahlung mit 59,4 Gy, permanente Brachytherapie mit 100 Gy und 12 Monate Antihormontherapie) erhalten haben. Hierbei wurden

1. der Therapieerfolg
2. prognostisch ungünstige Prädiktoren
3. die Nebenwirkungen
4. eine Anwendbarkeit der chirurgischen Rezidiv-Definition für ein biochemisches Rezidiv nach CRT untersucht.

Insgesamt wurden 425 Patienten, davon 258 mit intermediärem und 167 mit hohem Risiko, in dem Zeitraum 2004 bis 2016 eingeschlossen. Die Nebenwirkungen wurden nach der CTCAE v.3 klassifiziert. Für das strahlentherapeutische Rezidiv wurde die Phoenix-Definition (Nadir +2 ng/ml) verwendet und für das chirurgische Rezidiv ein PSA >0,2 ng/ml.

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 6,9 Jahren waren für das Gesamtkollektiv die 5 und 10 Jahresraten 93 % und 83 % für Rezidiv-freies Überleben, 95 % und 89 % für Metastasen-freies Überleben, 98 % und 95 % für tumorspezifisches Überleben und 95 % und 80 % für das Gesamtüberleben. In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich vor allem die Subgruppe mit einem initialen PSA >20 ng/ml als prognostisch ungünstig.

Nach 5 Jahren waren bei <5 % aller Patienten Komplikationen in den Harnwegen festzustellen, über gastrointestinale Beschwerden klagten <1 %.

Bei Anwendung der chirurgischen Definition zeigte sich in der intermediären Risikogruppe eine Überschätzung der biochemischen Rezidivraten im Vergleich zur strahlentherapeutischen Definition. In der Hochrisikogruppe hingegen ergab sich nach beiden Definitionen ein annähernd gleiches biochemisch-rezidivfreies Überleben nach 10 Jahren. Im Vergleich wurde nach chirurgischer Definition ein Großteil der Rezidive innerhalb der ersten Jahre entdeckt, wohingegen nach strahlentherapeutischer die Rezidive kontinuierlich über die Zeit detektiert wurden.

Eine Erklärung der hohen Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen nach der chirurgischen Definition in der intermediären Gruppe ist auf ein PSA-Bounce Phänomen zurückzuführen, welches signifikant häufiger in dieser Risikogruppe im Vergleich zur Hochrisikogruppe aufgetreten ist.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die kombinierte trimodale Therapie

1. eine gute Behandlungsoption darstellt und mindestens einen vergleichbaren Therapieerfolg erzielt wie nach der radikalen Prostatektomie.
2. ein initialer PSA > 20 ng/ml prognostisch ungünstig ist.
3. nebenwirkungsarm und mit wenigen Spätkomplikationen für den Patienten verbunden ist.
4. in ihrer Anwendung des chirurgischen Schwellenwertes für ein biochemisches Rezidiv weiter untersucht werden sollte. Unsere Auswertungen lassen vermuten, dass in der Hochrisikogruppe durch eine Anwendung des PSA-Schwellenwertes 0,2 ng/ml ein früheres Erkennen des Tumorprogresses und ein direkter Vergleich mit der Operation möglich sein könnten.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abdollah F, Sood A, Sammon JD, Hsu L, Beyer B, Moschini M, Gandaglia G, Rogers CG, Haese A, Montorsi F, Graefen M, Briganti A, Menon M: Long-term Cancer Control Outcomes in Patients with Clinically High-risk Prostate Cancer Treated with Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Study of 1100 Patients. *Eur Urol* 68, 497-505 (2015)
2. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, Horwitz EM: The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 112, 55-60 (2008)
3. Astrom L, Sandin F, Holmberg L: Good prognosis following a PSA bounce after high dose rate brachytherapy and external radiotherapy in prostate cancer. *Radiother Oncol* 129, 561-566 (2018)
4. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F: EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 48, 546-551 (2005)
5. Ayala GE, Dai H, Ittmann M, Li R, Powell M, Frolov A, Wheeler TM, Thompson TC, Rowley D: Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. *Cancer Res* 64, 6082-6090 (2004)
6. Bhindi B, Karnes RJ, Rangel LJ, Mason RJ, Gettman MT, Frank I, Tollefson MK, Lin DW, Thompson RH, Boorjian SA: Independent Validation of the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Prostate Cancer Staging Classification. *J Urol* 198, 1286-1294 (2017)
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364, 1708-1717 (2011)
8. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Armstrong J, Bosset JF, Herrera FG, Pieters B, Slot A, Bahl A, Ben-Yosef R, Boehmer D, Scrase C, Renard L, Shash E, Coens C, van den Bergh AC, Collette L: Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 34, 1748-1756 (2016)
9. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, Marchioro G, Kneitz B, Walz J, Frohneberg D, Bangma CH, Graefen M, Tizzani A, Frea B, Karnes RJ, Montorsi F, Van Poppel H, Spahn M: Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 61, 584-592 (2012)
10. Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, Magi-Galuzzi C, Klein EA: PSA Bounce and Biochemical Failure After Brachytherapy for Prostate Cancer: A Study of 820 Patients With a Minimum of 3 Years of Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80, 735-741 (2011)

11. Cancer Therapy Evaluation Program:  
[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf) (Tag des Zugriffs: 31.12.2019).
12. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, Klein EA: PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 512-517 (2006)
13. Ciezki JP, Weller M, Reddy CA, Kittel J, Singh H, Tendulkar R, Stephans KL, Ulchaker J, Angermeier K, Stephenson A, Campbell S, Haber GP, Klein EA: A Comparison Between Low-Dose-Rate Brachytherapy With or Without Androgen Deprivation, External Beam Radiation Therapy With or Without Androgen Deprivation, and Radical Prostatectomy With or Without Adjuvant or Salvage Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97, 962-975 (2017)
14. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 163, 1085-1089 (2000)
15. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama* 299, 289-295 (2008)
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280, 969-974 (1998)
17. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ: American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 11, 6-19 (2012)
18. Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, Sargent DJ, Bostwick DG: The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 85, 2630-2637 (1999)
19. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, Atkinson C, Tai KH, Christie D, Kenny L, Turner S, Gogna NK, Diamond T, Delahunt B, Oldmeadow C, Attia J, Steigler A: Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 15, 1076-1089 (2014)

20. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE, Protec TSG: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375, 1425-1437 (2016)
21. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175, 1605-1612 (2006)
22. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M: Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 36, 1192-1198 (2018)
23. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29, 1228-1242 (2005)
24. 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. *Am J Surg Pathol* 40, 244-252 (2016)
25. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA: A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69, 428-435 (2016)
26. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, E359-386 (2015)
27. Fine SW, Epstein JI: A Contemporary Study Correlating Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *J Urol* 179, 1335-1339 (2008)
28. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, Ferrero JM, Houede N, Mourey L, Theodore C, Krakowski I, Berdah JF, Baciuchka M, Laguerre B, Flechon A, Ravaud A, Cojean-Zelek I, Oudard S, Labourey JL, Chinet-Charrot P, Legouffe E, Lagrange JL, Linassier C, Deplanque G, Beuzeboc P, Davin JL, Martin AL, Habibian M, Laplanche A, Culine S: Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16, 787-794 (2015)
29. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N, Karnes RJ, Graefen M, Ost P, Zietman AL, Roach M, 3rd: Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 72, 689-709 (2017)

30. Gemeinsamer Bundesausschuss: <https://www.g-ba.de/richtlinien/82/> (Tag des Zugriffs: 31.12.2019).
31. Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50, 125-128 (1966)
32. Gontero P, Spahn M, Tombal B, Bader P, Hsu CY, Marchioro G, Frea B, Van Der Eeckt K, Kneitz B, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H, Joniau S: Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy? *BJU Int* 108, 1093-1100 (2011)
33. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S: Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 109 22-29 (2012)
34. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group: 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375, 1415-1424 (2016)
35. Helpap B, Egevad L: The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 449, 622-627 (2006)
36. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M: Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 121, 845-853 (2018)
37. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380, 1778-1786 (2012)
38. Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 91, 789-794 (2003)
39. Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-481 (1958)
40. Kim S, Shen S, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Dolan M, Shao YH, Lu-Yao GL: Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 60, 908-916 (2011)
41. Koksall IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M: Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 37, 670-674 (2000)

42. Köllermann J, Sauter G: [Trends in prostate biopsy interpretation]. *Urologe* 48, 305-312 (2009)
43. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58, 25-33 (2004)
44. Langley SE, Laing R: Prostate brachytherapy has come of age: a review of the technique and results. *BJU Int* 89, 241-249 (2002)
45. Lee BH, Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ: Are biochemical recurrence outcomes similar after radical prostatectomy and radiation therapy? Analysis of prostate cancer-specific mortality by nomogram-predicted risks of biochemical recurrence. *Eur Urol* 67, 204-209 (2015)
46. Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM: Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68, 1059-1064 (2007)
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Tag des Zugriffes 31.12.2019).
48. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B: Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol* 21, 1095-1100 (2008)
49. Morris WJ, Pickles T, Keyes M: Using a surgical prostate-specific antigen threshold of >0.2 ng/mL to define biochemical failure for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with definitive radiation therapy in the ASCENDE-RT randomized control trial. *Brachytherapy* 17, 837-844 (2018)
50. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71, 618-629 (2017)
51. Muralidhar V, Xiang M, Orio PF, 3rd, Martin NE, Beard CJ, Feng FY, Hoffman KE, Nguyen PL: Brachytherapy boost and cancer-specific mortality in favorable high-risk versus other high-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 8, 1-6 (2016)

52. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, Bahoric B, Archambault R, Vincent F, Bettahar R, Duclos M, Garant MP, Souhami L: Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 74, 432-441 (2018)
53. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV: Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *Jama* 302, 866-873 (2009)
54. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS: The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol* 181, 75-80 (2009)
55. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, Wilkinson DA, Reddy CA, Ciezki JP: PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 63, 110-113 (2004)
56. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S: Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol* 60, 881-893 (2011)
57. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, Sweet J, Evans A, Jewett MA, Krahn M, Alibhai S, Trachtenberg J: Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J Urol* 176, 979-984 (2006)
58. Ploussard G, Masson-Lecomte A, Beauval JB, Ouzzane A, Bonniol R, Buge F, Fadli S, Roupret M, Rebillard X, Gaschignard N, Pfister C, Villers A, Soulie M, Salomon L, Prostate Cancer Committee of the French Association of U: Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer defined by preoperative criteria: oncologic follow-up in national multicenter study in 813 patients and assessment of easy-to-use prognostic substratification. *Urology* 78, 607-13 (2011)
59. Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, Mandel P, Steuber T, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, Huland H, Tilki D: Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN(R) Guideline. *J Urol* 198, 354-361 (2017)
60. Potters L, Huang D, Fearn P, Kattan MW: The effect of isotope selection on the prostate-specific antigen response in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2, 26-31 (2003)
61. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E: 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 173, 1562-1566 (2005)
62. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, 1591-1597 (1999)

63. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368, 436-445 (2013)
64. Robert-Koch Institut: <https://www.rki.de> (Tag des Zugriffes: 30.12.2019).
65. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J, Murray N: ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98, 286-295 (2017)
66. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, Zelefsky MJ: Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100, 59-67 (2018)
67. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, Michalski JM, Garzotto MG, Pervez N, Balogh AG, Rodrigues GB, Souhami L, Reaume MN, Williams SG, Hannan R, Horwitz EM, Raben A, Peters CA, Feng FY, Shipley WU, Sandler HM: Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 37, 1159-1168 (2019)
68. Saad A, Goldstein J, Lawrence YR, Spieler B, Leibowitz-Amit R, Berger R, Davidson T, Urban D, Tsang L, Alezra D, Weiss I, Symon Z: Classifying high-risk versus very high-risk prostate cancer: is it relevant to outcomes of conformal radiotherapy and androgen deprivation? *Radiat Oncol* 12, 5 (2017)
69. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, Lennartz M, Janssen T, Hakimi N, Simon R, von Petersdorff-Campen M, Jacobsen F, von Loga K, Wilczak W, Minner S, Tsourlakis MC, Chirico V, Haese A, Heinzer H, Beyer B, Graefen M, Michl U, Salomon G, Steuber T, Budaus LH, Hekeler E, Malsy-Mink J, Kutzera S, Fraune C, Gobel C, Huland H, Schlomm T: Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* 69, 592-598 (2016)
70. Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N: Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 26, 21-46 (2014)
71. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027-2035 (2014)

72. Smith GD, Pickles T, Crook J, Martin AG, Vigneault E, Cury FL, Morris J, Catton C, Lukka H, Warner A, Yang Y, Rodrigues G: Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91, 505-516 (2015)
73. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, Kneitz B, Hsu CY, Van Der Eeckt K, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H: Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 58, 1-7 (2010)
74. Stock RG, Stone NN: Importance of Post-Implant Dosimetry in Permanent Prostate Brachytherapy. *Eur Urol* 41, 434-439 (2002)
75. Stolzenburg JU, Kyriazis I, Fahlenbrach C, Gilfrich C, Gunster C, Jeschke E, Popken G, Weissbach L, von Zastrow C, Leicht H: National trends and differences in morbidity among surgical approaches for radical prostatectomy in Germany. *World J Urol* 34, 1515-1520 (2016)
76. Stone NN, Stock RG: Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology* 69, 338-342 (2007)
77. Stone NN, Stock RG, Unger P: Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 173, 803-807 (2005)
78. Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, Engelholm SA: 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* 9, 44 (2014)
79. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR: Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol* 34, 91-101 (2016)
80. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS, Jr., Faraday MM: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 190, 441-449 (2013)
81. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13, 176-181 (2003)
82. Tyson MD, 2nd, Andrews PE, Ferrigni RF, Humphreys MR, Parker AS, Castle EP: Radical Prostatectomy Trends in the United States: 1998 to 2011. *Mayo Clin Proc* 91, 10-16 (2016)

83. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74, 1405-1418 (2009)
84. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, Chao-Yu H, Klein EA, Scardino PT, Reuther A, Poppel HV, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI: Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 107, 765-770 (2011)
85. Wojcieszek P, Białas B: Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *J Contemp Brachytherapy* 4, 116-120 (2012)
86. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, Witte MG, Heemsbergen WD: 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* 95, 680-689 (2016)
87. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Urakami S, Masuda H, Numao N, Ishikawa Y, Kohno A, Fukui I: Long-term oncological outcome and risk stratification in men with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 42, 541-547 (2012)
88. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA: Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 53, 950-959 (2008)
89. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, Hao M, Ye L, Wu X, Yang C: The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. *PloS one* 11, e0154499 (2016)
90. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97, 1894-1903 (2003)
91. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z: Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 60, 1133-1139 (2011)
92. Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng YJ: Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 18, 5 (2018)
93. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, Zou ZY, Qu S, Zeng XT, Mao Z, Liang ZG: Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 139, 783-796 (2013)

94. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift 132, e42-e44 (2007)
95. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, Zelefsky MJ: A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 64, 895-902 (2013)

## 8 Anhang

**SourceEdit: RDF Graph Report [Page 1]**

Praxis fuer Strahlentherapie Luebeck:2012/02/23 05:59:51 PM

Source Name: I-125 (STM 1251)

Comment: Bard

Conversion Factor (U/mCi): 1.270

Dose Rate Constant [ $\mu\text{Gy}/(\text{h U})$ ]: 1.018

Anisotropy Constant: 0.000

Half Life (Days): 59.400

Strand: ReadyLink

Strand Properties: 10/strand - 1.000 cm spacing

Link: QuickLink

Link Properties: 0.500 cm center spacing

Physical Diameter (cm): 0.080

Physical Length (cm): 0.450

Active Length (cm): 0.381

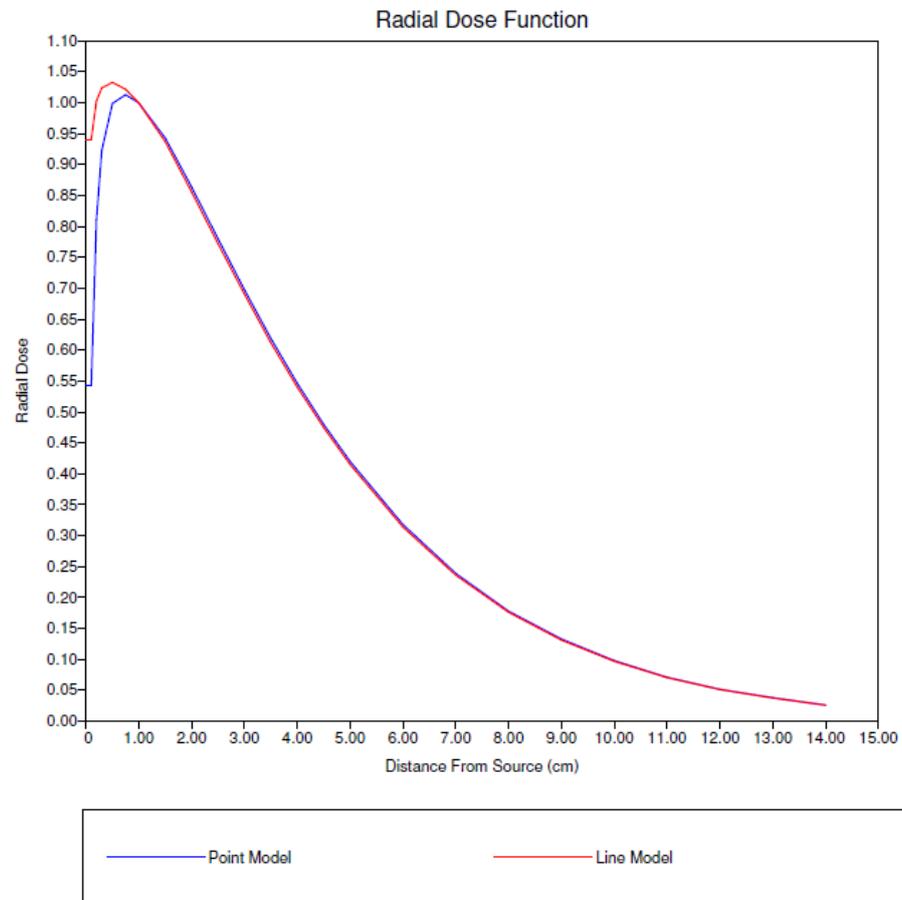


Abbildung 8: Dosis-Funktion der verwendeten Seed-Implantate.

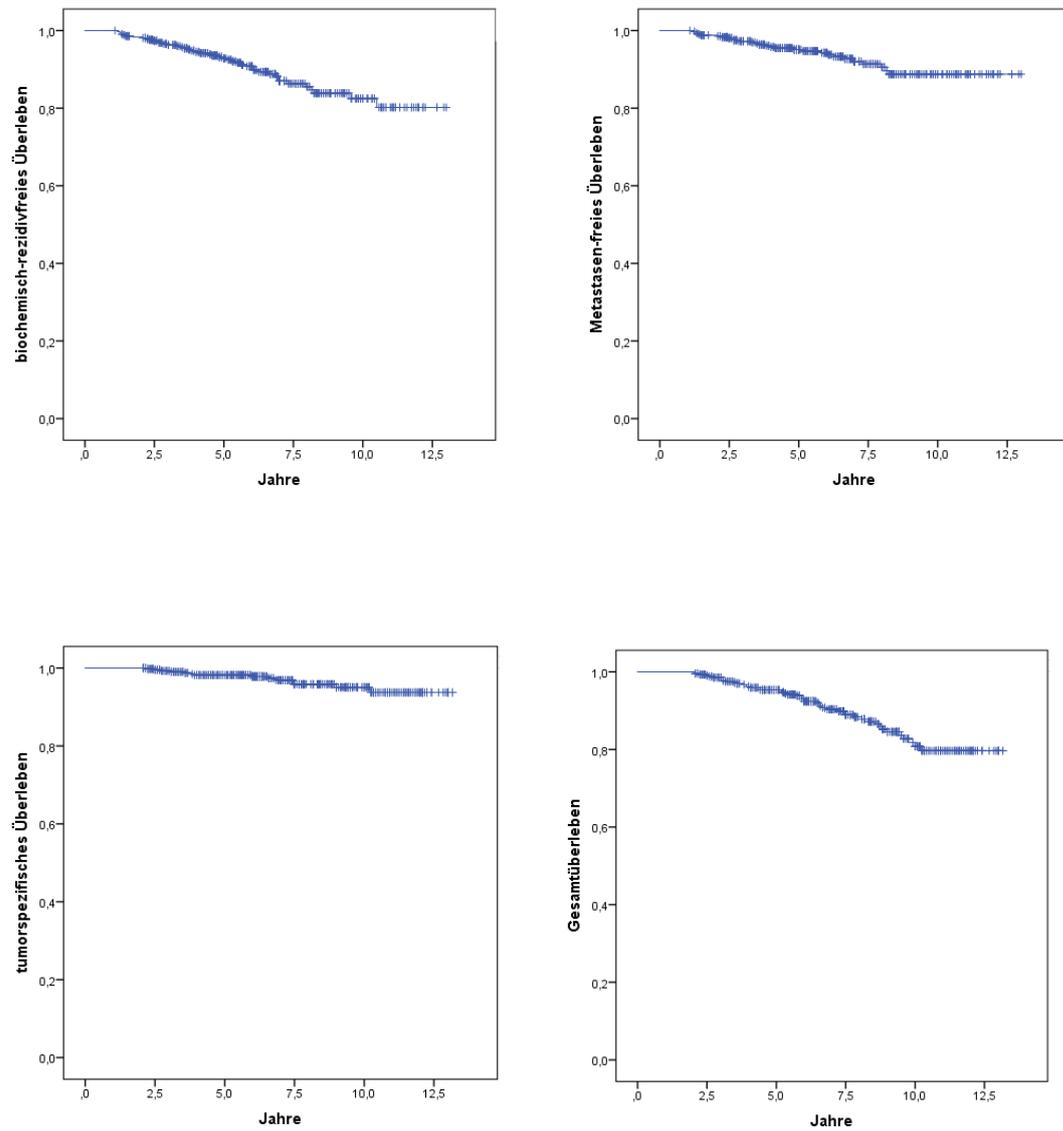


Abbildung 9: Biochemisch-rezidivfreies Überleben, Metastasen-freies Überleben, tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben des gesamten Kollektivs.

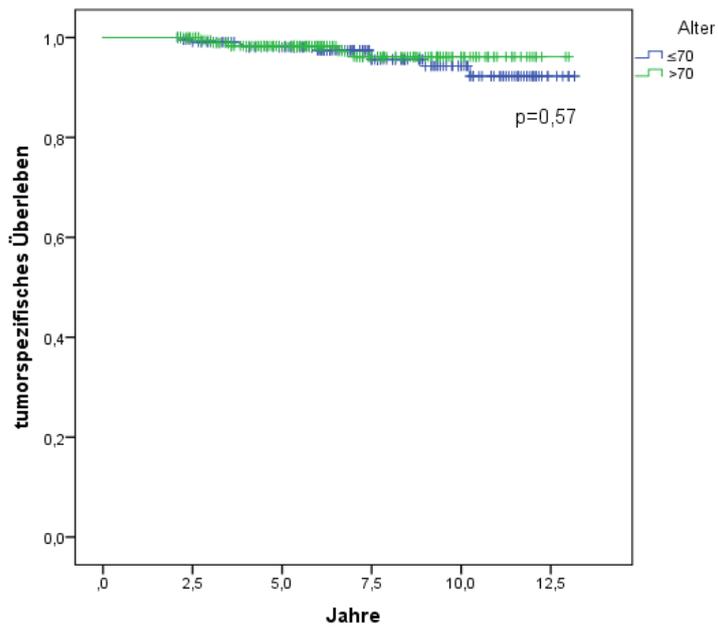
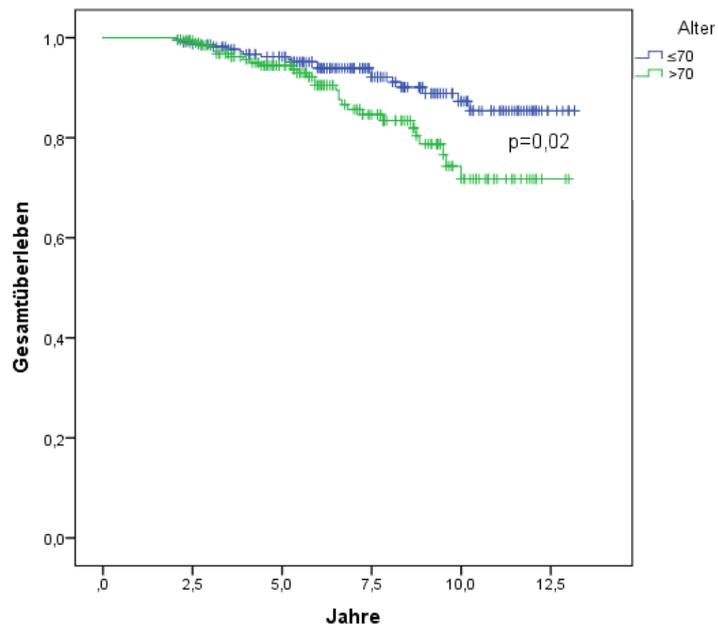


Abbildung 10: Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit des Alters. Blau:  $< 70$  Jahre, Grün:  $> 70$  Jahre.

Variable	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]
	BRFS				MFS				CSS			
Alter	0,96	1,0 [0,96; 1,05]	0,84	0,99 [0,95; 1,04]	0,70	1,0 [0,94; 1,05]	0,56	0,98 [0,93; 1,04]	0,18	0,95 [0,89; 1,02]	0,12	0,94 [0,87; 1,02]
Start Therapie	0,26	1,47 [0,75; 2,87]	0,28	1,45 [0,74; 2,86]	0,11	2,03 [0,86; 4,8]	0,11	2,05 [0,86; 4,89]	0,58	0,70 [0,2; 3,49]	0,66	0,75 [0,2; 2,69]
iPSA <10 vs. >20 ng/ml	<b>0,005</b>	5,45 [2,67; 1,14]	0,07	2,31 [0,94; 5,71]	<b>0,001</b>	4,53 [1,92; 10,69]	0,15	2,35 [0,74; 7,5]	<b>0,002</b>	11,3 [2,48; 1,71]	0,11	5,92 [0,68; 51,78]
NCCN Risikogruppe intermed. vs. hoch	<b>0,005</b>	4,90 [2,55; 9,38]	<b>0,01</b>	3,33 [1,3; 8,52]	<b>0,005</b>	4,16 [1,88; 9,22]	0,14	2,46 [0,75; 8,16]	<b>0,002</b>	7,3 [2,04; 26,38]	0,44	2,51 [0,25; 25,29]

Variable	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]	P	HR [KI]
	BRFS				MFS				CSS			
Alter	0,96	1,0 [0,96; 1,05]	0,97	0,99 [0,95; 1,04]	0,70	1,0 [0,94; 1,05]	0,63	0,99 [0,93; 1,04]	0,18	0,95 [0,89; 1,02]	0,13	0,94 [0,87; 1,02]
Start Therapie	0,26	1,47 [0,75; 2,87]	0,22	1,52 [0,77; 2,97]	0,11	2,03 [0,86; 4,8]	0,09	2,11 [0,89; 4,99]	0,58	0,70 [0,2; 3,49]	0,67	0,76 [0,21; 2,71]
iPSA <10 vs. >20 ng/ml	<b>0,005</b>	5,45 [2,67; 1,14]	<b>0,005</b>	5,48 [2,68; 11,2]	<b>0,001</b>	4,53 [1,92; 10,69]	<b>0,001</b>	4,56 [1,94; 10,84]	<b>0,002</b>	11,3 [2,48; 1,71]	<b>0,001</b>	11,87 [2,59; 54,48]

Variable	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	P	HR [KI]										
	BRFS				MFS				CSS			
Alter	0,96	1,0 [0,96; 1,05]	0,78	0,99 [0,95; 1,04]	0,70	1,0 [0,94; 1,05]	0,52	0,98 [0,93; 1,04]	0,18	0,95 [0,89; 1,02]	0,13	0,94 [0,87; 1,01]
Start Therapie	0,26	1,47 [0,75; 2,87]	0,28	1,45 [0,74; 2,85]	0,11	2,03 [0,86; 4,8]	0,11	1,00 [0,84; 4,76]	0,58	0,70 [0,2; 3,49]	0,61	0,72 [0,2; 2,59]
NCCN Risikogruppe intermed. vs. hoch	<b>0,005</b>	4,90 [2,55; 9,38]	<b>0,005</b>	4,9 [2,55; 9,4]	<b>0,005</b>	4,16 [1,88; 9,22]	<b>0,005</b>	4,18 [1,88; 9,28]	<b>0,002</b>	7,3 [2,04; 26,38]	<b>0,002</b>	7,65 [2,12; 27,56]

Tabelle 12: Univariate und multivariate Analyse der Risikofaktoren für das biochemisch-rezidivfreie Überleben (BRFS), Metastasen-freie Überleben (MFS) und tumorspezifisches Überleben (CSS), iPSA: initialer PSA, HR: Hazard Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall.

	keine Metastasen	Metastasen	Gesamt
sBR	105	19	124
kein sBR	292	9	301
<b>Gesamt</b>	397	28	425
rBR	16	28	44
kein rBR	381	0	381
<b>Gesamt</b>	397	28	425
	kein tumorspezifischer Tod	tumorspezifischer Tod	Gesamt
sBR	114	10	124
kein sBR	297	4	301
<b>Gesamt</b>	411	14	425
rBR	30	14	44
kein rBR	381	0	381
<b>Gesamt</b>	411	14	425

*Tabelle 13: Metastasen und tumorspezifischer Tod nach chirurgischem (sBR) oder strahlentherapeutischem (rBR) Rezidiv.*

## 9 Danksagung

Mein größter Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böhle für die stetige Unterstützung, das Vertrauen in meine Arbeit und das zugewandte Miteinander über die Jahre unserer Zusammenarbeit. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht erhoffen können!

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Merseburger für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Außerdem möchte ich mich bei Curavid für die tolle Zusammenarbeit bedanken, insbesondere danke ich Frau Dr. med. Irina Robrahn-Nitschke für die Ratschläge und die Unterstützung.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich auf meinem Weg stets eng begleitet und stärkt.

## 10 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE ANGABEN

Name Katharina Katic  
Geburtsdatum-/ort 03.03.1990 in Lübeck

### HOCHSCHULAUUSBILDUNG

2010-2013 Studium **Medizinische Ingenieurwissenschaft**,  
Universität Lübeck, **B. Sc.** (Abschlussnote: 2,5)  
2013-2015 Studium **Humanmedizin**, Universität Budapest  
08/2015 **Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung**  
10/2015 Hochschulwechsel an die Universität Heidelberg,  
Fakultät Mannheim  
08/2017 Beginn **Promotionsschrift**, Institut für Urologie, Uni-  
versität zu Lübeck  
04/2018 Hochschulwechsel an die Universität zu Lübeck  
10/2019 **Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung**  
2019-2020 Praktisches Jahr (Wahlfach: Pädiatrie)  
11/2020 Approbation

### PUBLIKATIONEN

Griebe M, Ebert A, Nees F, **Katic K**, Gerber B, Szabo K: Enhanced cortisol secretion in acute transient global amnesia. *Psychoneuroendocrinology* 99, 72-79 (2019)

Boehle A, **Katic K**, Koenig IR, Robrahn-Nitschke I, Renner P, Brandenburg B: Combined-modality 125J-seed-brachytherapy, external beam radiation and androgen deprivation therapy of unfavorable-risk prostate cancer: report of outcomes and side-effects. *World J Urol* 37, 2355-2363 (2019)

Boehle A, **Katic K**, Koenig IR, Robrahn-Nitschke I, Renner P, Brandenburg B: Comparison of outcome endpoints in intermediate- and high-risk prostate cancer after combined-modality radiotherapy. *Brachytherapy* 19, 24-32 (2020)

**Katic K**, Koenig IR, Robrahn-Nitschke I, Renner P, Brandenburg B, Boehle A: Comparison of outcome endpoints in intermediate- and high-risk prostate cancer after combined-modality radiotherapy. *Urotoday* (2020) (*beyond the abstract*)