

Aus dem
Charité Centrum 14 für Tumormedizin
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach

Habilitationsschrift

Dosiseskalierte Strahlentherapie bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom: Klinische Anwendung, Tumorkontrolle und Nebenwirkungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Pirus Ghadjar
geboren am 03.05.1978 in Berlin

Eingereicht: Februar 2014

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 23.06.2014

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Stuschke

2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Belka

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1. EINLEITUNG	4
1.1. Charakteristika des Prostatakarzinoms.....	4
1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsmodalitäten des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms	5
1.3. Dosisescalation beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom	5
1.4. Zielsetzung	7
1.5. Methodische Grundlagen.....	7
2. EIGENE ARBEITEN	9
2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Nebenwirkungen und Tumorkontrolle nach alleiniger HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom mit niedrigem und mittlerem Risiko	9
2.2. Zusammenfassung Publikation 2: HDR-Brachytherapie in Kombination mit bildgestützter IMRT beim Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risiko, Dosisbelastung und Nebenwirkungen.....	18
2.3. Zusammenfassung Publikation 3: Dosiseskalierte Strahlentherapie (80 Gy) mittels bildgestützter IMRT	25
2.4. Zusammenfassung Publikation 4: Urogenitale Nebenwirkungen und deren Besserung nach dosiseskaliertem Strahlentherapie mittels IMRT	33
2.5. Zusammenfassung Publikation 5: Dosisbelastung des Trigonum der Harnblase und urogenitale Spätnebenwirkungen nach dosiseskaliertem Strahlentherapie mittels IMRT.....	43
3. DISKUSSION	51
4. ZUSAMMENFASSUNG	61
5. LITERATURVERZEICHNIS	63
Danksagungen.....	73
Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité	74

Abkürzungen

CI	Confidence interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate brachytherapy
IGRT	Image guided radiation therapy
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
IPSS	International Prostate Symptom Score
LDR	Low-dose-rate brachytherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds ratio
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SIB	Simultan-integrierter Boost
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer

1. EINLEITUNG

1.1. Charakteristika des Prostatakarzinoms

In Deutschland erkranken jährlich etwa 58.000 Männer an einem Prostatakarzinom, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Europa beträgt die Inzidenz des Prostatakarzinoms 214 Fälle pro 1000 Männer. Das Prostatakarzinom ist damit die häufigste Tumorerkrankung des Mannes und der zweithäufigste Grund für krebisbedingte Todesfälle [2, 3]. Neben einer positiven Familienanamnese ist ein fortgeschrittenes Alter wichtigster Risikofaktor für sein Auftreten [4, 5]. Der zu erwartende demographische Wandel, welcher den Anteil der über 60-jährigen in der Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten vergrößern wird, bedingt, dass die Optimierung der Prostatakarzinomtherapie auch in Zukunft seine Wichtigkeit behält [5]. Einschränkend muss ergänzt werden, dass es durch die Bestimmung des organspezifischen, aber nicht prostatakrebspezifischen Tumormarkers PSA [6] zu einer Verschiebung der Stadien gekommen ist, sodass insbesondere der Anteil der frühen Stadien steigt. Außerdem ist bekannt, dass Prostatakarzinome auch ohne Behandlung häufig nur langsam wachsen, sodass in den meisten Fällen die Lebenserwartung nicht vom Prostatakarzinom selbst, sondern von den vorhandenen Nebenerkrankungen begrenzt wird, d.h. dass der überwiegende Teil der Patienten mit weniger aggressiven Tumoren selbst ohne Behandlung nicht am Prostatakarzinom stirbt [7, 8]. Daher ist zur Festlegung der Behandlungsstrategie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom sowohl die Berücksichtigung der Lebenserwartung wichtig als auch die Abschätzung der Erkrankungsaggressivität anhand des Risikos für ein Rezidiv nach Behandlung [5, 9, 10].

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach UICC-Klassifikation [11]. Die Stadien T1-2 N0 M0 und T3-4 N0 M0 werden als lokal begrenztes bzw. lokal fortgeschrittenes (extrakapsuläres) Prostatakarzinom bezeichnet und können als lokalisierte nicht-metastasierte Stadien zusammengefasst werden. Demgegenüber stehen die weiter fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadien mit vorliegender Lymphknoten- oder Fernmetastasierung (N1, M1).

Die nicht-metastasierten Stadien können anhand der T-Klassifizierung, des initialen PSA-Wertes sowie der Tumordifferenzierung (Gleason Score) in drei Gruppen eingeteilt werden, um das Risiko für ein Rezidiv abzuschätzen. Die häufig verwendete Einteilung gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lautet: Niedriges Risiko: T1-2a, Gleason Score ≤ 6 , PSA < 10 ng/mL; Mittleres Risiko: T2b-2c, Gleason Score 7, PSA 10-20 ng/mL; Hohes Risiko: $\geq T3$, Gleason Score 8-10, PSA > 20 ng/mL [10].

1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsmodalitäten des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms

Gemäß geltenden nationalen und internationalen Leitlinien ist die Strahlentherapie, neben der radikalen Prostatektomie, ein Standardverfahren zur Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms [5, 9, 10]. Bei den strahlentherapeutischen Verfahren wird die interstitielle Brachytherapie einerseits mittels low-dose-rate (LDR)-Brachytherapie, andererseits mittels high-dose-rate (HDR)-Brachytherapie von der perkutanen Strahlentherapie unterschieden. Eine alleinige Brachytherapie wird in Deutschland nur beim Vorliegen einer Niedrigrisiko-Konstellation empfohlen und stellt in dieser Situation eine Alternative zum verzögerten Vorgehen (Active Surveillance), der perkutanen Strahlentherapie und der radikalen Prostatektomie dar. Die Kombination zwischen Brachytherapie und zusätzlicher perkutaner Strahlentherapie ist ebenso wie die alleinige perkutane Strahlentherapie bei allen Risikokonstellationen durchführbar [5, 9, 10].

Beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom des mittleren Risikos sollte eine neoadjuvante und/oder adjuvante, kurzzeitige drei- bis sechsmonatige zusätzliche hormonablative Therapie erfolgen um das Gesamtüberleben zu verbessern [12]. Bei Patienten mit hohem Risikoprofil wird parallel zur Strahlentherapie eine zusätzliche 2-3 Jahre dauernde hormonablative Therapie aus gleichen Gründen empfohlen [13-14]. Da die genannten Studien zur Kombination aus hormonablativer Therapie und Strahlentherapie eine vergleichsweise niedrig dosierte Strahlentherapie verwendet haben (≤ 70 Gy), ist nicht abschließend geklärt, ob die hormonablative Therapie zur Verbesserung des Gesamtergebnisses auch benötigt wird, wenn eine dosisintensivierte Bestrahlung (≥ 74 Gy) durchgeführt wird. Obwohl in den vorliegenden positiven Studien zur hormonablativen Therapie bei Patienten mit Hochrisikoprofil jeweils eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege erfolgt ist [13-14], zeigte sich für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in vorliegenden randomisierten Studien kein Vorteil im Vergleich zur alleinigen Prostatabestrahlung [15-16]. Daher wird die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in der Regel als nicht indiziert angesehen.

1.3. Dosisescalation beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom

In mehreren randomisierten Studien konnte unter Verwendung einer 3D-konformalen perkutanen Strahlentherapie durch eine Erhöhung der Gesamtdosis (Dosisescalation ≥ 74 Gy) ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das biochemisch und klinisch progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [17-21]. Allerdings war nach Dosisescalation mittels

konventioneller Technik auch eine höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen [17-20] und teilweise auch eine Erhöhung der urogenitalen Nebenwirkungen zu verzeichnen [21]. Eine Metaanalyse konnte die signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle nach Dosisescalation für alle Risikogruppen bestätigen, jedoch entsprechend nur unter Inkaufnahme von signifikant häufigeren gastrointestinalen Spätnebenwirkungen [22].

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) generiert durch Verwendung vieler kleiner Felder aus möglichst unterschiedlichen Einstrahlrichtungen irreguläre Strahlintensitäten, welche in der dreidimensionalen Überlagerung dann eine möglichst konformale Dosisverteilung erzeugen. Dadurch wird eine effektivere Schonung der Risikoorgane wie Rektum und Harnblase erreicht [23], und die Rate der gastrointestinalen Spätnebenwirkungen konnte durch die Verwendung einer IMRT deutlich gesenkt werden [24]. Für urogenitale Risikoorgane wie der Harnblase und der Harnröhre ist der Zusammenhang zwischen Dosisbelastung und Entstehung von Nebenwirkungen allerdings viel weniger aufgeklärt [25]. So konnte durch die Einführung der IMRT Technik auch nicht die Rate der urogenitalen Spätnebenwirkungen reduziert werden [24].

Bei der bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) wird die durch wechselnde Harnblasen- und Rektumfüllungszustände bedingte Beweglichkeit der Prostata bei der täglichen Bestrahlung mitberücksichtigt, wodurch auf die Verwendung von größeren Sicherheitsabständen verzichtet werden kann [26]. Dass die IGRT zu niedrigeren Nebenwirkungsraten bei vergleichbarer Tumorkontrolle führt, wird erwartet, ist aber noch nicht abschließend erwiesen. Es ist allerdings auch beschrieben worden, dass die Anwendung einer markerbasierten IGRT, vermutlich aufgrund von konsekutiv zu klein gewählten Sicherheitsabständen, mit einer schlechteren biochemischen Kontrollrate einhergehen kann [27].

Eine weitere Möglichkeit der Dosisescalation ist die Anwendung der HDR-Brachytherapie. Durch die intraprostatiche Einbringung der Strahlenquelle und den steilen Dosisabfall der verwendeten Strahlung können insgesamt weit höhere Bestrahlungsdosen erreicht werden, als dies durch eine perkutane Strahlentherapie möglich ist. Hierbei wird bei jeder Bestrahlungssitzung eine höhere Einzeldosis gegeben, während die Anzahl der Sitzungen reduziert wird (Hypofraktionierung), was die Gesamtbehandlungsdauer verkürzt. Aus radiobiologischer Sicht scheint die Anwendung einer Hypofraktionierung sinnvoll zu sein, da vermutet wird, dass Prostatakarzinomzellen eine niedrige α/β Ratio (etwa 1.5 Gy) haben, was nach dem Linear-Quadratischen Gesetz eine besonders gute Wirkung der Hypofraktionierung erwarten lässt (zumindest unter der Annahme, dass der Formalismus des Linear-Quadratischen Gesetzes bei hohen Einzeldosen anwendbar ist) [28]. Viele

Daten liegen zur Kombination von HDR-Brachytherapie und 3D-konformaler Strahlentherapie vor [29, 30]. Deutlich weniger ist bekannt über Behandlungsergebnisse nach Durchführung einer alleinigen HDR-Brachytherapie oder nach der Kombinationsbehandlung aus HDR-Brachytherapie und IMRT. Die Anwendung dieser Techniken und die entsprechenden Behandlungsergebnisse sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.4. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Tumorkontrollraten sowie Nebenwirkungen bei Patientenkollektiven mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom retrospektiv zu analysieren, welche am Inselspital Bern/Universitätsspital Bern, Schweiz, sowie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), New York, USA, mittels moderner, dosiseskaliertem Strahlentherapie behandelt wurden. Hierbei wurde ein besonderer Fokus auf die Untersuchung der urogenitalen Nebenwirkungen gelegt, unter Berücksichtigung von klinischen und dosimetrischen Prognosefaktoren.

Folgende Themen wurden im Einzelnen behandelt:

- Nebenwirkungen und Tumorkontrolle nach alleiniger HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom mit niedrigem und mittlerem Risiko
- HDR-Brachytherapie in Kombination mit bildgestützter IMRT beim Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risiko, Dosisbelastung und Nebenwirkungen
- Dosiseskalierte Strahlentherapie (80 Gy) mittels bildgestützter IMRT
- Urogenitale Nebenwirkungen und deren Besserung nach dosiseskaliertem Strahlentherapie mittels IMRT
- Dosisbelastung des Trigonum der Harnblase und urogenitale Spätnebenwirkungen nach dosiseskaliertem Strahlentherapie mittels IMRT

1.5. Methodische Grundlagen

Die genaue Beschreibung der für die jeweilige Untersuchung verwendeten Methoden findet sich im entsprechenden Methodenteil der einzelnen Publikationen. Im Allgemeinen sind jedoch vergleichbare Methoden in allen Untersuchungen angewendet worden. Eine begleitende hormonablative Therapie wurde risikoadaptiert durchgeführt. Bei der Beschreibung von Variablen wurden je nach Untersuchung Mediane, Mittelwerte, Interquartilenbereiche, die Spannweite und das 95% Konfidenzintervall angegeben.

Alle verwendeten p-Werte sind zweiwertig. Ab $p < 0,05$ wurde ein Unterschied als signifikant angenommen.

Zur Beurteilung der biochemischen Rezidivfreiheit sowie der Zeit bis zum Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen wurde in den vorliegenden Untersuchungen die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zum Vergleich zweier Gruppen diente der log-rank Test. Weiter wurden univariate und multivariate Cox-Regressions-Modelle berechnet, um Prognosefaktoren für die jeweiligen Endpunkte zu ermitteln.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS Versionen 15.0-19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Die Arbeiten wurden jeweils von einem Statistiker beratend ausgewertet.

Nebenwirkungen, die bis 3 Monate nach Abschluss der Therapie auftraten, wurden als Akutnebenwirkungen definiert, als Spätnebenwirkungen solche, die 3 Monate nach Behandlungsabschluss und später auftraten. Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen wurden mit dem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) vom National Cancer Institute graduiert, wobei Version 3 [31] oder 4 [32] verwendet wurden. Zur weiteren Charakterisierung der urogenitalen Nebenwirkungen wurde teilweise auch der validierte International Prostate Symptom Score (IPSS) verwendet [33].

Die Erektionsfähigkeit wurde gemäß der klinischen Symptomatik wie folgt graduiert: Grad 0=keine Beschwerden; Grad 1 = eingeschränkte Funktion, aber ausreichend für Geschlechtsverkehr; Grad 2 = eingeschränkte Funktion und nicht ausreichend für Geschlechtsverkehr; Grad 3 = keine Erektionen.

Zur Beurteilung der Tumorkontrolle wurde die biochemische Rezidivfreiheit analysiert, wobei ein biochemisches Rezidiv nach Prostatabestrahlung gemäß Phoenix-Kriterien als PSA Anstieg von $\geq 2\text{ng/mL}$ über dem PSA Nadir definiert wurde [34].

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Nebenwirkungen und Tumorkontrolle nach alleiniger HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom mit niedrigem und mittlerem Risiko

Ghadjar P, Keller T, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, Thalmann GN, Aebersold DM.

Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. Brachytherapy 2009;8(1):45-51.

<http://doi.org/10.1016/j.brachy.2008.09.004>

Ziel dieser Untersuchung war, die Durchführbarkeit, Nebenwirkungsrate und die Tumorkontrolle nach einer alleinigen HDR-Brachytherapie zu prüfen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen hierfür nur wenige Daten vor [35, 36]. Neu kam bei dieser Untersuchung ein Verfahren zur Anwendung, welches die interfraktionelle Positionsüberprüfung der Applikatoren ermöglichte und später gesondert beschrieben wurde [37].

Es wurden insgesamt 36 Patienten untersucht, welche ein Prostatakarzinom mit niedrigem (n=28) und mittlerem Risiko (n=8) nach NCCN Kriterien hatten und zwischen Oktober 2003 und Juni 2006 mittels alleiniger HDR-Brachytherapie am Inselspital Bern/Universitätsspital Bern, Schweiz behandelt wurden. Die Prostata wurde ohne Sicherheitsabstand als Zielvolumen definiert. Ein Bestrahlungsplan wurde erstellt und jeweils 4 Fraktionen von je 9,5 Gy innerhalb von 48 Stunden bis zur Gesamtdosis von 38 Gy appliziert. Fünf Patienten erhielten für den Zeitraum von median 7 Monaten (Spannweite, 3-33 Monate) eine zusätzliche hormonablative Therapie. Das mediane Alter betrug 63,5 Jahre und die mediane Nachbeobachtungszeit 3 Jahre (Spannweite, 0,4-4 Jahre). Die Nebenwirkungen wurden mittels CTCAE Version 3 erfasst, ein biochemisches Rezidiv wurde gemäß Phoenix Kriterien definiert.

Akute und späte urogenitale Grad 3 Nebenwirkungen wurden bei 1 (3%) und 4 (11%) der Patienten beobachtet. Die mediane Zeit vom Bestrahlungsabschluss bis zum Auftreten einer urogenitalen Grad 3 Spätnebenwirkung betrug 20 Monate (Spannweite, 18-36 Monate). Bei allen 4 beobachteten urogenitalen Grad 3 Spätnebenwirkungen handelte es sich um bulbäre Harnröhrenstrikturen, welche eine urologische Intervention erforderlich machten. Gastrointestinale Grad 3 Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Während

der Behandlung wurden bei 32 Patienten (89%) Verschiebungen der Applikatorenposition festgestellt, was korrigiert wurde.

Der Anteil von Patienten, welche nach 3 Jahren ohne biochemisches Rezidiv blieben, betrug 100%. Die Erektionsfähigkeit konnte bei 75% der Patienten, die keine hormonablative Therapie bekamen, erhalten werden. Späte urogenitale Grad 3 Nebenwirkungen waren einerseits mit demjenigen Anteil des Zielvolumens assoziiert, welches $\geq 100\%$ der verschriebenen Dosis erhalten hat (PTV-V100; $p=0,036$), andererseits mit derjenigen Dosis, welche 90% des Zielvolumens erhalten hat (PTV-D90; $p=0,02$), sowie mit demjenigen Urethravolumen assoziiert, welches $\geq 120\%$ der verschriebenen Dosis erhalten hat (Urethra-V120; $p=0,043$). Das Urethra-V120 war mit einem größeren PTV-V100 ($p<0,001$) sowie einer größeren PTV-D90 ($p=0,003$) assoziiert.

Nach HDR-Brachytherapie waren späte urogenitale Grad 3 Nebenwirkungen mit dem Urethra-V120 sowie mit dem V100 und der D90 des Zielvolumens assoziiert. Eine Verkleinerung des bestrahlten Anteils der Urethra könnte die urogenitalen Spätnebenwirkungen reduzieren und die Behandlung verträglicher machen.

2.2. Zusammenfassung Publikation 2: HDR-Brachytherapie in Kombination mit bildgestützter IMRT beim Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risiko, Dosisbelastung und Nebenwirkungen

Ghadjar P, Matzinger O, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, Rentsch CA, Thalmann GN, Aebbersold DM.

Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. Radiother Oncol 2009;91(2):237-42.

<http://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.007>

Anknüpfend an die vorherige Arbeit wurde zur Behandlung von Patienten mit höherem Risikoprofil in der folgenden Arbeit die HDR-Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert, wobei eine bildgestützte IMRT zur Anwendung kam. Für diese Kombination aus HDR-Brachytherapie und IMRT lagen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine vergleichbaren Daten vor.

Zwischen März 2003 bis September 2005 wurden insgesamt 64 Männer mittels HDR-Brachytherapie (1 Implantat, 3x7 Gy), gefolgt von 50 Gy bildgestützter IMRT am Inselspital Bern/Universitätsspital Bern, Schweiz behandelt. Das mediane Alter betrug 66,1 Jahre und die Patienten hatten ein mittleres (47%) oder hohes (53%) Risikoprofil. Eine hormonablativ Therapie erhielten 69% der Patienten für einen medianen Zeitraum von 6 Monaten (Spannweite, 3-24 Monate). Die Nebenwirkungen wurden gemäß CTCAE Version 3 erfasst und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,1 Jahre. Eine Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebiets erfolgte nicht.

Akute Grad 3 urogenitale Nebenwirkungen wurden bei 7,8% und späte Grad 3 bzw. 4 urogenitale Nebenwirkungen bei 10,9% und 1,6% der Patienten beobachtet. Akute Grad 3 gastrointestinalen Nebenwirkungen traten bei 1,6% der Patienten auf, wogegen späte Grad 3 gastrointestinale Nebenwirkungen nicht beobachtet wurden. Das Urethra-V120 war mit dem Auftreten von akuten ($p=0,047$) und späten \geq Grad 2 urogenitalen Nebenwirkungen assoziiert ($p=0,049$).

Zusammenfassend traten, bei guter Verträglichkeit bzgl. gastrointestinaler Symptome, späte urogenitale Grad 3 und 4 Nebenwirkungen relativ häufig auf und waren assoziiert mit der Dosisbelastung der Harnröhre. Folglich sollte der Zusammenhang zwischen urethraler Dosisbelastung und urogenitalen Behandlungsnebenwirkungen durch weitere Studien untersucht werden.

2.3. Zusammenfassung Publikation 3: Dosiseskalierte Strahlentherapie (80 Gy) mittels bildgestützter IMRT

Ghadjar P, Gwerder N, Manser P, Vock J, Madlung A, Mini R, Aebbersold DM.

High-dose (80 Gy) intensity-modulated radiation therapy with daily image-guidance as primary treatment for localized prostate cancer. Strahlenther Onkol 2010;186(12):687-92.

<http://doi.org/10.1007/s00066-010-2180-8>

In der folgenden Arbeit wurde die Anwendung einer dosiseskalierten bildgestützten perkutanen Strahlentherapie in Form von IMRT untersucht, welche den Patienten als nicht invasive Alternative zu den beiden zuvor genannten HDR-Brachytherapie enthaltenden Ansätzen angeboten wurde. Innovativ bei dieser Behandlung war die Durchführung der bildgestützten Lagekontrolle der Prostata mittels zuvor implantierter Goldmarker und Röntgenaufnahmen vor jeder Bestrahlung [26, 38].

Insgesamt wurden 102 Patienten, welche von Juni 2004 bis März 2008 mittels 80 Gy bildgestützter IMRT am Inselspital Bern/Universitätsspital Bern, Schweiz behandelt wurden, analysiert. Die Patienten hatten ein niedriges (21%), mittleres (27%), oder hohes Risikoprofil (52%). Eine hormonablativ Therapie erhielten 65% der Patienten, die Nebenwirkungen wurden gemäß CTCAE Version 3 erfasst. Eine Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebiets erfolgte nicht. Vor Beginn der Bestrahlung wurden transrektal 3 Goldmarker pro Patient in die Prostata implantiert.

Das mediane Alter betrug 69 Jahre und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 39 Monate (Spannweite, 16-61 Monate). Akute und späte Grad 2 gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei 2% bzw. 5% der Patienten auf, während akute oder späte Grad 3 gastrointestinale Nebenwirkungen nicht auftraten. Interessanterweise waren bereits vor Behandlung bei 15% und 2% der Patienten urogenitale Grad 2 oder 3 Beschwerden feststellbar. Akute Grad 2 und 3 urogenitale Nebenwirkungen wurden bei 43% und 5% festgestellt und späte Grad 2 und 3 urogenitale Nebenwirkungen bei 21% und 1% der Patienten. Insgesamt hatten 24% der untersuchten Patienten vor Bestrahlung eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) erhalten, und die Rate an \geq Grad 2 urogenitalen Spätnebenwirkungen war nach univariater Analyse nur bei denjenigen Patienten erhöht, welche weniger als 1 Jahr Pause zwischen TUR-P und Bestrahlungsbeginn hatten. In der multivariaten Cox Regressionsanalyse stellten sich die vor Behandlungsbeginn vorliegenden urogenitalen Symptome als unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten von \geq Grad 2 urogenitalen Spätnebenwirkungen heraus

(hazard ratio=9,4 (95% confidence interval (CI): 4,1, 22,0), $p<0,001$). Am Ende der Nachbeobachtungszeit war ein Rückgang der Inzidenz von späten Grad 2 und 3 Nebenwirkungen auf jeweils 7% und 1% zu verzeichnen.

Gastrointestinale Nebenwirkungsraten nach bildgestützter IMRT sind exzellent. Urogenitale Nebenwirkungen sind im akzeptablen Bereich und hängen mit den urogenitalen Symptomen zusammen, welche häufig schon vor Beginn der Behandlung vorliegen.

2.4. Zusammenfassung Publikation 4: Urogenitale Nebenwirkungen und deren Besserung nach dosisesskalierter Strahlentherapie mittels IMRT

Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munck af Rosenschöld P, Kollmeier M, Yorke E, Hunt M, Deasy JO, Zelefsky MJ.

Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. Eur Urol 2013;64(6):931-8.

<http://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.001>

Die folgende Arbeit wurde am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), New York, USA, durchgeführt, der Institution, welche maßgeblich an der Entwicklung der IMRT beteiligt war [23] und wo bereits ab 1996 eine dosisesskalierte Strahlentherapie mittels IMRT beim Prostatakarzinom angewendet wurde.

Anknüpfend an die vorherige Arbeit sollte sehr detailliert das Auftreten sowie der zeitliche Verlauf von urogenitalen Nebenwirkungen nach dosisesskalierter IMRT untersucht werden. Hierfür wurden insgesamt 268 Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen, welche zwischen Juni 2004 und Dezember 2008 am MSKCC behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre (Spannweite, 3-7,7 Jahre). Die Patienten wurden alle mittels dosisesskalierter IMRT mit 86,4 Gy behandelt, eine Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebiets erfolgte nicht, 50% der Patienten erhielten eine zusätzliche hormonablative Therapie. Die urogenitalen Nebenwirkungen wurden einerseits mit dem validierten International Prostate Symptom Score (IPSS) Fragebogen incl. Lebensqualitätseinschätzung und andererseits mittels CTCAE Version 4 erhoben. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden nur dann als solche gewertet, wenn eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn bestand. Insgesamt betrug der mediane Anstieg der IPSS-Summe 3 Punkte und war niedriger bei Patienten mit verstärkten urogenitalen Symptomen vor Behandlungsbeginn im Vergleich zu Patienten mit milden urogenitalen Symptomen vor Behandlungsbeginn (medianer Anstieg 0 vs. 4 Punkte; $p < 0,0001$). Insgesamt war die Lebensqualität nach durchgeführter IMRT nicht verändert. Bei Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität vor Behandlungsbeginn schien sich die Lebensqualität nach IMRT jedoch zu verbessern, im Gegensatz zu Patienten mit zufriedenstellender Lebensqualität vor Behandlungsbeginn ($p < 0,0001$). Späte Grad 2 und Grad 3 urogenitale Nebenwirkungen entwickelten 55 (20%) und 2 (1%) Patienten; Allerdings besserten sich diese Nebenwirkungen bei 28 von den 57

Patienten (49%) während der Nachbeobachtung.

Zusammenfassend können die urogenitalen Spätnebenwirkungen als mild bezeichnet werden, schwere urogenitale Spätnebenwirkungen waren sehr selten. Veränderungen der IPSS-Summe und der Lebensqualität waren von den urogenitalen Beschwerden vor Behandlungsbeginn abhängig. Diese Erkenntnis kann nützlich für künftige Patientenaufklärungen sein.

2.5. Zusammenfassung Publikation 5: Dosisbelastung des Trigonum der Harnblase und urogenitale Spätnebenwirkungen nach dosisesskalierter Strahlentherapie mittels IMRT

Ghadjar P, Zelefsky MJ, Spratt DE, Munck Af Rosenschöld P, Oh JH, Hunt M, Kollmeier M, Happersett L, Yorke E, Deasy JO, Jackson A.

Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(2):339-44.

<http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.10.042>

Zum Zusammenhang zwischen Dosisbelastung der Harnblase und dem Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen bei dosisesskalierter Prostatabestrahlung ist bisher relativ wenig bekannt [25]. Dies könnte an methodischen Schwächen vieler bisheriger Analysen liegen [39].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, anknüpfend an die vorherige Arbeit, die potentiellen Zusammenhänge zwischen urogenitalen Spätnebenwirkungen und der Dosisbelastung verschiedener urogenitaler Strukturen zu untersuchen.

Insgesamt wurden erneut 286 Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen, welche zwischen Juni 2004 und Dezember 2008 am MSKCC mittels 86,4 Gy IMRT behandelt wurden und bei welchen die urogenitalen Nebenwirkungen mittels IPSS Fragebogen erfasst wurden. Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) der gesamten Harnblase, der Harnblasenwand, der Harnröhre, sowie des Trigonum der Harnblase wurden analysiert. Als primärer Endpunkt für urogenitale Spätnebenwirkungen wurde ein Anstieg der IPSS-Summe um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn definiert. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum war 5 Jahre (Spannweite, 3-7,7 Jahre). Bei 39 Patienten wurde ein IPSS-Summen Anstieg von ≥ 10 Punkten festgestellt; nach 5 Jahren blieben insgesamt 84% der Patienten ohne einen solchen Anstieg. Nach univariater Analyse waren eine niedrigere Ausgangs-IPSS-Summe ($p=0,006$), das V90 des Trigonum ($p=0,006$) und die Maximaldosis im Trigonumbereich ($p=0,003$) signifikant mit dem Auftreten eines IPSS-Summen-Anstiegs von ≥ 10 Punkten assoziiert. Nach multivariater Analyse blieben eine niedrigere Ausgangs-IPSS-Summe ($p=0,009$) und eine erhöhte Maximaldosis im Trigonumbereich ($p=0,005$) unabhängige Prognosefaktoren für das Auftreten eines IPSS-Summen Anstiegs. 72 Patienten hatten

sowohl eine niedrigere Ausgangs-IPSS-Summe sowie eine höhere Maximaldosis im Trigonumbereich und wurden als Hochrisiko-Patienten eingestuft, 68 Patienten hatten eine höhere Ausgangs-IPSS-Summe sowie eine niedrigere Maximaldosis im Trigonumbereich und wurden als Niedrigrisiko-Patienten für die Entwicklung eines IPSS-Summen-Anstiegs von ≥ 10 Punkten eingestuft. 21 der 72 Hochrisiko-Patienten (29%) und nur 5 der 68 Niedrigrisiko-Patienten (7%) entwickelten einen IPSS-Summen Anstieg von ≥ 10 Punkten ($p=0,001$; Odds ratio (OR) 5,19). Das Auftreten von Dosismaxima im Trigonum der Harnblase war signifikant mit relevanten Veränderungen der IPSS-Summe während der Nachbeobachtungszeit assoziiert. Eine Dosisreduktion im Bereich der unteren Harnblasenhälfte bzw. im Bereich des Trigonum scheint die urogenitalen Spätnebenwirkungen reduzieren zu können.

3. DISKUSSION

Im Laufe der beiden vergangenen Jahrzehnte wurde die Strahlentherapie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom zu einer immer wirksameren und verträglicheren Therapieoption. Dies ist verschiedenen technischen Neuerungen (Anwendung von IMRT und bildgestützter Strahlentherapie) sowohl als auch der Implementierung von Studienergebnissen (dosiseskalierte Strahlentherapie und begleitende hormonablative Therapie) zu verdanken.

Der heutige Standard der dosiseskalierten, bildgestützten Strahlentherapie, welche mittels IMRT (bzw. dynamischen Rotationstechniken) durchgeführt werden sollte, meist kombiniert mit hormonablativer Therapie, geht mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und sehr guten Tumorkontrollraten einher [40]. Der Wert der dosiseskalierten Strahlentherapie (≥ 74 Gy) beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom mittels einer 3D-konformalen perkutanen Strahlentherapie wurde durch verschiedene randomisierte Studien belegt [17-21]. Eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von 6 randomisierten Studien und insgesamt 2506 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren konnte dementsprechend eine signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle im Vergleich zur konventionell dosierten Bestrahlung zeigen [22]. Biochemische Rezidive traten nach dosiseskaliertem Strahlentherapie (24,8%) im Vergleich zur konventionell dosierten Strahlentherapie (34,6%) seltener auf, die OR betrug 0,60 (99% CI 0,47-0,76; $p < 0,0001$). Dieser Effekt war in allen drei Risikogruppen feststellbar. Das prostatakrebspezifische Überleben wurde anhand von 5 Studien mit insgesamt 1663 Patienten beurteilt. Prostataspezifische Todesfälle schienen nach dosiseskaliertem Strahlentherapie (4,9%) im Vergleich zur konventionell dosierten Strahlentherapie (6,1%) seltener, die OR betrug 0,81 und war nicht signifikant (99% CI 0,45-1,44; $p = 0,348$). Ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden [22].

Eine dosiseskalierte Strahlentherapie kann neben der perkutanen Strahlentherapie auch mittels Brachytherapie durchgeführt werden. Hierbei wird die LDR-Brachytherapie von der HDR-Brachytherapie unterschieden. Beide Verfahren können beim niedrigen Risikoprofil als Monotherapie durchgeführt werden. Alternativ können beide Formen der Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit höherem Risikoprofil mit zusätzlicher perkutaner Strahlentherapie kombiniert werden. Randomisierte Studien zur Vergleichsbeurteilung von LDR- vs. HDR-Brachytherapie oder randomisierte Vergleiche mit einer perkutanen Strahlentherapie liegen nicht vor. Bei der LDR-Brachytherapie werden transperineal meist Jod-125 oder Palladium-103 Implantate appliziert und die

Prostata mit 145 Gy (Jod-Seeds) oder 125 Gy (Palladium-Seeds) bestrahlt. Nach alleiniger LDR-Brachytherapie bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom konnten bei Langzeitverlaufsbeobachtungen hohe biochemische Kontrollraten beobachtet werden [41, 42]. Die HDR-Brachytherapie ist eine gute Alternative und radiobiologische Gründe sprechen für eine Hypofraktionierung mittels HDR-Brachytherapie, da Prostatakarzinomzellen vermutlich eine niedrige α/β Ratio (etwa 1,5 Gy) haben, was gemäß Linear-Quadratischem Gesetz (unter der Annahme, dass der Formalismus des Linear-Quadratischen Gesetzes bei hohen Einzeldosen anwendbar ist) eine besonders hohe Wirksamkeit bei Hypofraktionierung erwarten lässt [28]. Während zur Kombinationsbehandlung aus HDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie relativ viele Ergebnisse vorliegen [29, 30, 43-47], ist zur HDR-Brachytherapie als Monotherapie deutlich weniger untersucht worden.

Es wurde die HDR-Brachytherapie als Monotherapie mit insgesamt 4 x 9,5 Gy untersucht, was einer 2 Gy Äquivalenzdosis von 119 Gy entspricht (unter Annahme einer α/β Ratio von 1,5 Gy) (Publikation 1). Es konnte gezeigt werden, dass sich die urogenitalen Akut- und Spätnebenwirkungsraten sowie die frühen biochemischen Kontrollraten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren im Rahmen der zuvor berichteten Resultate befanden [47, 48]. Interessanterweise handelte es sich bei allen beobachteten Grad 3 urogenitalen Spätnebenwirkungen um bulbäre Harnröhrenstrikturen. Das Auftreten dieser Strikturen war mit der Dosisbelastung der prostatistischen Harnröhre assoziiert. Als Ursache hierfür werden indirekte Mechanismen durch eine Schädigung der Gefäßversorgung der Harnröhre vermutet. Bei dieser Untersuchung (Publikation 1) konnte erstmals ein Verfahren zur Anwendung gebracht werden, welches bei nur einem Implantat und 4 Bestrahlungssitzungen innerhalb von 48 Stunden die interfraktionelle Positionsüberprüfung der Applikatoren ermöglichte. Kranio-kaudale Verschiebungen der röntgendichten Referenzapplikatoren konnten gegenüber intraprostatistisch implantierten Goldmarkern mittels Röntgenbildern beurteilt werden. So konnte die interfraktionelle Verschiebung der Applikatoren vor jeder Fraktion erkannt und korrigiert werden [37]. Als Limitierung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass einige Applikatorverschiebungen unerkannt geblieben sind, was zu einer Beeinträchtigung der Dosisverteilung und letztlich zu urogenitalen Nebenwirkungen geführt haben könnte. Weiter erfolgte die Brachytherapie-Planung mit rektaler Ultraschallsonde in Lithotomie-Position, während die Bestrahlung ohne Ultraschallsonde mit gestreckten Beinen erfolgte, was zu weiteren Beeinträchtigungen geführt haben könnte [50]. Durch die Anwendung von zwei separaten Implantaten und jeweils Bestrahlung in Planungsposition könnte die Rate

an urogenitalen Spätnebenwirkungen bei der HDR-Brachytherapie als Monotherapie in Zukunft vermutlich gesenkt werden.

In der Metaanalyse zur dosisesskalierten Strahlentherapie wurden basierend auf 6 randomisierten Studien und insgesamt 2708 Patienten auch urogenitale und gastrointestinale Spätnebenwirkungen berichtet. Nach dosisesskalierter Strahlentherapie war die Rate an Grad >2 gastrointestinalen Spätnebenwirkungen signifikant erhöht mit einer OR von 1,58 (99% CI 1,24-2; $p < 0,0001$), und es war ein Trend hin zu erhöhten urogenitalen Spätnebenwirkungen nach dosisesskalierter Strahlentherapie zu beobachten, mit einer OR von 1,2 (99% CI 0,93-1,54; $p = 0,054$) [22]. Die schonendere Durchführung einer dosisesskalierten Bestrahlung wurde erst durch die Entwicklung der IMRT möglich, welche insbesondere die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren konnte [23, 24].

Um eine Dosisesskalation mit einer möglichst geringen Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen zu ermöglichen, wurde in der folgenden Arbeit die Kombination aus HDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie mittels bildgestützter IMRT untersucht (Publikation 2). Es konnten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren erstmals Nebenwirkungsraten zu diesem Behandlungskonzept vorgelegt werden, wobei sich eine sehr niedrige Rate an höhergradigen gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigte. Es wurden 2% akute und keine späten Grad 3 gastrointestinalen Nebenwirkungen detektiert.

Allerdings war die urogenitale Grad 3 Akut- und Spättoxizität im Vergleich zur Literatur relativ hoch (in diesen Arbeiten wurde eine HDR-Brachytherapie mit 3D-konformaler perkutaner Strahlentherapie kombiniert) [47]. Die Durchführung einer hormonablativen Therapie war mit einer erhöhten Rate an urogenitalen Spätnebenwirkungen assoziiert.

Die Behandlungsergebnisse der Prostatabestrahlung konnten bei Patienten der mittleren und der hohen Risikogruppe durch die Kombination der Strahlentherapie mit einer begleitenden hormonablativen Therapie deutlich verbessert werden [12-14]. Bezüglich der urogenitalen und gastrointestinalen Spätnebenwirkungen konnte in einer Metaanalyse ein protektiver Effekt durch die begleitende hormonablativen Therapie festgestellt werden [51]. Weiter konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit kardialer Komorbidität im Sinne einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit bei Anwendung einer hormonablativen Therapie das Risiko zu versterben steigt [52]. Dies hat zu einem zurückhaltenden Einsatz der hormonablativen Therapie bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil geführt, wenn

gleichzeitig eine dosiseskalierte Strahlentherapie zur Anwendung kommt. Interessanterweise konnte jedoch kürzlich in einer retrospektiven Analyse von insgesamt 710 Patienten mit Prostatakarzinom mittleren Risikoprofils, welche alle eine dosiseskalierte IMRT Behandlung (≥ 81 Gy) erhalten hatten, nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7,9 Jahren gezeigt werden, dass eine zusätzliche hormonablative Therapie nicht nur die biochemische Kontrolle verbessert ($p < 0,001$), sondern auch die Metastasierungsrate ($p = 0,002$) verringern sowie das prostatakrebspezifische Überleben ($p = 0,004$) verbessern kann [53]. Die Indikation zur hormonablativen Therapie beim Prostatakarzinom der mittleren Risikogruppe sollte daher weiter individuell gestellt werden. Es bleibt abzuwarten, ob neue Formen der hormonablativen Therapie wie beispielsweise das 2. Generation Antiandrogen Enzalutamide das Nebenwirkungsprofil und auch die Effektivität der begleitenden hormonablativen Therapie weiter verbessern können. Enzalutamide bindet spezifisch an den Androgenrezeptor, inhibiert diesen kompetitiv und blockiert gleichzeitig mehrere Schritte der Signaltransduktionskaskade des Androgenrezeptors. Eine randomisierte Studie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom konnte die Wirksamkeit gegenüber einem Placebo nachweisen [54]. Studien mit Enzalutamide in Kombination mit Strahlentherapie laufen bereits oder sind geplant, die Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Der von uns beobachtete Zusammenhang zwischen hormonablativen Therapie und einer Zunahme der urogenitalen Spätnebenwirkungen (Publikation 2) wurde auch von anderen beobachtet, wobei vaskulär-bedingte Effekte als Ursache vermutet wurden [55]. Eine umfangreiche Metaanalyse kam wie beschrieben allerdings zum gegenteiligen Ergebnis [51], sodass unser Ergebnis unter Umständen durch die kleine Fallzahl mit eingeschränkter statistischer Aussagekraft zu erklären ist. Interessanterweise war das Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen, ähnlich wie bei der alleinigen HDR-Brachytherapie (Publikation 1), auch bei der Kombinationsbehandlung (Publikation 2) mit der Brachytherapie-Dosisbelastung der Harnröhre (Urethra V120) assoziiert. Als Limitationen der Studie müssen neben der kleinen Fallzahl, das retrospektive Studiendesign, die kurze Nachbeobachtungsdauer sowie die fehlende Analyse der DVH-Daten der IMRT angeführt werden. Die 2 Gy Äquivalenzdosis dieses Behandlungskonzepts entspricht 101 Gy (unter Annahme einer α/β Ratio von 1,5 Gy und unter der Annahme, dass der Formalismus des Linear-Quadratischen Gesetzes bei hohen Einzeldosen anwendbar ist). In der gesondert veröffentlichten Verlaufsbeobachtung dieser Patientenkohorte zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren

eine sehr gute biochemische Kontrolle (100% und 91% für mittleres und hohes Risiko). Schwere gastrointestinalen Spätnebenwirkungen traten weiterhin nicht auf, allerdings war die Rate an urogenitalen Grad 3 und Grad 4 Spätnebenwirkungen mit 10,9% und 3,1% inakzeptabel hoch [56]. Für die interfraktionelle Positionskontrolle der Applikatoren (1 Implantat, 3 Fraktionen innerhalb von 24 Stunden) wurde, wie auch bei der alleinigen HDR-Brachytherapie (Publikation 1), die Verschiebungen von röntgendichten Referenzapplikatoren gegenüber intraprostatischen Goldmarkern mittels Röntgenbild erfasst, wodurch Verschiebungen vor der Bestrahlung korrigiert werden konnten [37]. Verschiebungen >10 mm kamen bei 59% der Patienten vor. Alle Applikatorpositionen konnten problemlos wieder korrigiert werden und das Auftreten von Verschiebungen >10 mm stand nicht in Zusammenhang mit der biochemischen Kontrolle oder dem Auftreten von urogenitalen oder gastrointestinalen Spätnebenwirkungen [56]. Als Konsequenz unserer Analyse und der hohen Rate an urogenitalen Spättoxizitäten kommen bei der Kombinationsbehandlung am Inselspital Bern/Universitätsspital Bern, Schweiz, nun 2 separate HDR-Brachytherapie Implantate zur Anwendung, wobei jeweils eine Einzelfraktion von 9,5 Gy appliziert wird. Weiter wurde der Harnröhren-Dosisgrenzwert von Urethra V150=0 auf V120=0 angepasst.

In der nächsten Arbeit wurde die alleinige bildgestützte IMRT, welche risikoadaptiert mit hormonablativer Therapie kombiniert wurde, untersucht (Publikation 3). Hier zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten eine niedrige Rate von gastrointestinalen Akut- und Spätnebenwirkungen (keine Grad 3 Nebenwirkungen). Insgesamt hatten bereits 15% und 2% der Patienten urogenitale Grad 2 und Grad 3 Symptome vor Behandlungsbeginn. Urogenitale Grad 2 und Grad 3 Akut- bzw. Spätnebenwirkungen traten dann bei 43% und 5% bzw. bei 21% und 1% auf. Hierbei wurden die vor Behandlungsbeginn bestehenden Symptome bei der Definition der Behandlungsnebenwirkungen nicht berücksichtigt. Insgesamt lagen die beobachteten Akut- und Spätnebenwirkungen im Rahmen der vorbeschriebenen Literatur [57, 58]. Ein weiteres Ergebnis war der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Akut- und Spätnebenwirkungen, sowohl geltend für gastrointestinale als auch für urogenitale Beschwerden. Dieser Zusammenhang wurde zuvor auch schon von Anderen beschrieben [24, 59, 60]. Ebenfalls war die Rate an urogenitalen Symptomen vor Behandlungsbeginn mit dem Auftreten von urogenitalen Akut- und Spätnebenwirkungen assoziiert. Insgesamt hatten 24% der untersuchten Patienten vor Bestrahlung eine TUR-P erhalten, und die Rate an \geq Grad 2 urogenitalen Spätnebenwirkungen war nach univariater Analyse nur bei

denjenigen Patienten erhöht, welche weniger als 1 Jahr Pause zwischen TUR-P und Bestrahlungsbeginn hatten. Nach multivariater Analyse war jedoch kein Zusammenhang zwischen vorheriger TUR-P und \geq Grad 2 urogenitalen Spätnebenwirkungen festzustellen. Der Zusammenhang zwischen TUR-P und urogenitalen Nebenwirkungen ist auch von Anderen beschrieben worden [61]. Eine weitere Erkenntnis ist die Feststellung, dass die Rate an späten gastrointestinalen und vor allem auch der urogenitalen Nebenwirkungen während der Nachbeobachtungszeit sank. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren z.B. nur halb so viele urogenitale Spätnebenwirkungen vorhanden wie initial als urogenitale Beschwerden vor Behandlung vorlagen. Diese Verbesserung ist neben der körpereigenen Heilung vermutlich in erster Linie auf die Anwendung von supportiver Medikation (Alphablocker, nichtsteroidale Antirheumatika) zurückzuführen und wurde auch schon von anderen festgestellt [62]. Die kurze mediane Nachbeobachtungszeit erlaubte keine valide Beurteilung der biochemischen Kontrolle. Insgesamt war bei 12% der Patienten ein biochemisches Rezidiv festgestellt worden. Alle diese Patienten gehörten zur Hochrisikogruppe, und dieses Ergebnis schien vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Gruppen [58]. Mittlerweile existieren Daten, welche eine Reduktion der urogenitalen Spätnebenwirkungen sowie eine Verbesserung der biochemischen Kontrolle bei Patienten der Hochrisikogruppe bei Anwendung einer bildgestützten IMRT (basierend auf implantierten Goldmarkern) im Vergleich zu einer alleinigen IMRT zeigen [63]. Andere konnten zeigen, dass nach Anwendung einer markerbasierten, bildgestützten perkutanen Strahlentherapie mit 78 Gy die Rate an gastrointestinalen Spätnebenwirkungen sowie die Dauer der urogenitalen Spätnebenwirkungen im Vergleich zur Anwendung einer mit 74 Gy niedriger dosierten nicht-markerbasierten perkutanen Strahlentherapie deutlich reduziert waren [64]. Allerdings gab es auch Hinweise für eine schlechtere biochemische Kontrolle nach Anwendung einer markerbasierten, bildgestützten Strahlentherapie [27].

Im Gegensatz zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist für urogenitale Risikoorgane wie der Harnblase und der Harnröhre der Zusammenhang zwischen Dosisbelastung und Entstehung von Nebenwirkungen deutlich weniger geklärt [25]. So konnten durch die Einführung der IMRT Technik zwar die gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich reduziert werden, die urogenitalen Spätnebenwirkungen dagegen konnten nicht signifikant reduziert werden [22, 24].

Anknüpfend an die Publikation 3 wurde in der nachfolgenden Arbeit festgestellt, dass eine dosiseskalierte perkutane Strahlentherapie mittels IMRT nur geringe Auswirkungen auf die zeitliche Veränderung der IPSS-Summe sowie auf die Lebensqualität hat und die

Behandlung somit als sehr verträglich eingestuft werden kann (Publikation 4). Späte urogenitale Grad 2 und Grad 3 Nebenwirkungen nach CTCAE traten bei 20% und 1% der Patienten auf, wobei diese Raten bis auf 10% und 1% bei der letzten Nachbeobachtung sanken, was zu einer Vorarbeit (Publikation 3) und zur Beobachtung anderer Gruppen passt [62].

Diese Feststellung widerspricht der breit akzeptierten Annahme, dass die Rate an urogenitalen Spätnebenwirkungen im Verlauf, sogar 10 Jahre nach Behandlungsende, weiter ansteigt [24]. Die Besserung der Symptome während der Nachbeobachtungszeit wird in Kaplan-Meier-Kurven nicht berücksichtigt, dies sollte bei der Analyse von nebenwirkungsfreien Überlebenszeiten entsprechend bedacht werden [65]. Erwähnenswert ist, dass bei der vorliegenden Studie die urogenitalen Symptome (gemäß CTCAE bzw. IPSS) vor Behandlungsbeginn nicht nur erfasst, sondern auch in die Definition von Behandlungsnebenwirkungen einbezogen wurden (Nebenwirkungen nur dann als solche gewertet wenn ein Anstieg über den Ausgangswert vorlag). Wenn die zeitliche Veränderung der IPSS-Summe sowie der Lebensqualität in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn analysiert wurde, zeigte sich, dass der Anstieg der IPSS-Summe und die Verschlechterung der Lebensqualität vor allem bei Patienten mit günstigen Ausgangswerten auftraten, während bei Patienten mit ungünstigen Ausgangswerten eher eine Verbesserung der Werte bzw. Symptome nach der Behandlung zu verzeichnen war. Dies passt zu den Beobachtungen von Chen et al., welche die Wichtigkeit einer Stratifizierung für die Symptome vor Behandlungsbeginn beweisen konnten [66], sowie den Ergebnissen von Malik et al. zum IPSS-Summen-Verlauf bei Patienten mit $IPSS \geq 15$ vor Behandlung [67]. Unsere Ergebnisse widersprechen der bisherigen Annahme, dass vermehrte urogenitale Ausgangssymptome vor Behandlungsbeginn mit dem verstärkten Auftreten von späten urogenitalen Nebenwirkungen assoziiert sind [61, 68]. Hierbei handelt es sich vermutlich um einen Artefakt in der berichteten Literatur aufgrund der Nichtberücksichtigung von Symptomen vor Behandlungsbeginn bei der Definition von Behandlungsnebenwirkungen. Es erscheint plausibel, dass bei Patienten ohne nennenswerte urogenitale Symptome vor Behandlungsbeginn verstärkt urogenitale Spätnebenwirkungen auftreten, weil ihr beschwerdefreier Ausgangszustand ein hohes Potential für Verschlechterung birgt. Diese Erkenntnisse können für künftige Patientenberatungsgespräche nützlich sein, insbesondere wenn es darum geht, ob Patienten mit Miktionsbeschwerden vor Behandlungsbeginn einer Strahlentherapie zugeführt werden sollten.

Limitationen des Artikels sind das retrospektive Design, außerdem wurde keine

Kontrollgruppe mit benigner Prostatahyperplasie assoziierten Symptomen untersucht, um die Spätnebenwirkungen der IMRT von alleinigen Altersbeschwerden zu unterscheiden.

Basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Publikation konnte in der nächsten Arbeit gezeigt werden, dass eine höhere Maximaldosis auf das Trigonum der Harnblase signifikant mit dem Auftreten eines Anstiegs der IPSS-Summe während der Nachbeobachtung assoziiert war (Publikation 5). Eine andere wichtige Arbeit hatte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Dosisbelastung des Trigonums sowie späten obstruktiven Miktionsbeschwerden beschrieben [69]. Über die Rolle des Trigonum der Harnblase während der Miktion ist relativ wenig bekannt. Es wird angenommen, dass das Trigonum während der Harnblasenfüllung kontrahiert, was dazu beiträgt, die Ureter-Ostien offen und den Blasenhalshals geschlossen zu halten [70]. Die Miktion wird vermutlich durch eine Entspannung des Trigonums eingeleitet [70]. Veränderungen der physiologischen Funktion des Trigonums könnten also entsprechend zu obstruktiven Miktionsproblemen führen. Ist dies der Fall, könnte eine optimalere Schonung des Trigonums während der Strahlentherapieplanung sowohl die urogenitalen Spätnebenwirkungen nach dosisesskalierter IMRT mindern, als auch der Lebensqualität der Patienten zugutekommen. Zuvor wurde bereits berichtet, dass eine markerbasierte, bildgestützte IMRT das Auftreten von späten urogenitalen Nebenwirkungen reduzieren konnte, vermutlich, weil durch das bildgestützte Verfahren weniger Blasenhalshalsvolumen bzw. Trigonum der Harnblase eine hohe Bestrahlungsdosis erhält [63].

Grundsätzlich kann eine Bestrahlung der Harnblase aufgrund der Schädigung verschiedener Gewebe (Urothel, glatte Muskulatur, Gefäße, Nerven) zu einer erhöhten Rate an urogenitalen Akut- oder Spätnebenwirkungen führen [71]. Die Daten zur Dosisbelastung der Harnblase und resultierenden urogenitalen Nebenwirkungen sind jedoch sehr widersprüchlich. Falls Zusammenhänge beschrieben wurden, konnten diese von anderen nicht bestätigt werden [25]. Potentielle Fehlerquellen bei diesen Analysen sind beispielsweise die schwierige Unterscheidung zwischen Symptomen der Harnblase und der Harnröhre, ein zu kurzer Nachbeobachtungszeitraum und die Verwendung von Nebenwirkungsskalierungen, welche nur vom Arzt und nicht vom Patienten selbst eingeschätzt bzw. ausgefüllt werden. Weiter sind der Einfluss von genetischen Variationen zur Verträglichkeit von Bestrahlung, die Abwesenheit von detaillierten DVH-Analysen, die Nichterfassung bzw. Nichtberücksichtigung von urogenitalen Symptomen vor Behandlungsbeginn, die Zusammenfassung verschiedener Symptome zu einer Gesamtvariablen sowie die zeitliche Veränderung der Spätnebenwirkungen im Verlauf zu

beachten [39]. Wie zuvor beschrieben, wurde versucht, diese potentiellen Fehlerquellen für die vorliegende Arbeit weitgehend zu berücksichtigen bzw. zu vermeiden (Publikation 5). So wurden z.B. DVH-Analysen ebenfalls für die Harnröhre durchgeführt, jedoch hierbei keine relevanten Zusammenhänge mit urogenitalen Spätnebenwirkungen festgestellt. Eine mögliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass eine markerbasierte, bildgestützte Bestrahlung nur bei 21% der Patienten zum Einsatz kam. In einer erneuten Analyse, welche nur die Patienten ohne bildgestützte Bestrahlung berücksichtigte, konnten die zuvor beschriebenen Ergebnisse jedoch bestätigt werden.

Die mediane Maximaldosis des Trigonums in unserer Kohorte entsprach 90,9 Gy (48 Fraktionen mit jeweils 1,8 Gy), gemäß des Linear-Quadratischen Gesetzes entspricht dies einer Dosis von 86,3 Gy für 40 Fraktionen mit jeweils 2 Gy (α/β Ratio von 3 Gy konservativ angenommen). Basierend auf unseren Resultaten empfehlen wir einen Dosisgrenzwert von maximal $<90,9$ Gy (oder $<86,3$ Gy wenn eine Fraktionierung mit 40×2 Gy gewählt wird) für künftige dosiseskalierte Prostatabestrahlungen. Für drei Beispielpatienten mit der höchsten Maximaldosis im Trigonumbereich wurden neue Bestrahlungspläne unter Verwendung des genannten Trigonum-Grenzwertes erstellt. Es zeigte sich, dass eine Implementierung des neuen Dosisgrenzwertes gut möglich war, ohne Kompromisse bei anderen Dosisgrenzwerten oder der Zielvolumenabdeckung machen zu müssen.

Eine weitere Möglichkeit, die Wirksamkeit der perkutanen Strahlentherapie zu erhöhen, könnte aufgrund radiobiologischer Überlegungen die hypofraktionierte Bestrahlung sein (Erhöhung der Einzeldosis pro Bestrahlung bei insgesamt weniger Bestrahlungssitzungen). Ebenfalls haben die Patienten dann den Vorteil einer verkürzten Behandlungszeit. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie konnte in mehreren Studien im Vergleich zur konventionell fraktionierten Bestrahlung die biochemische Kontrolle verbessern. Bei Einzelfraktionen von nicht größer als 3 Gy war dabei auch die Rate an Akut- und Spätnebenwirkungen nicht erhöht [72]. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse ist eine hypofraktionierte Bestrahlung derzeit noch nicht der Behandlungsstandard. Durch Verbesserung der Präzision bei der Patientenlagerung sowie Verbesserung der stetigen Kontrollbildgebung vor und auch während der Bestrahlung kann auch eine extreme Hypofraktionierung mit z.B. 5 Fraktionen von jeweils 6,7-7,25 Gy über 5-9 Tage erfolgen. Man spricht bei entsprechender Patientenlagerung auch von stereotactic body radiation therapy (SBRT). Hierzu liegen bereits erste Ergebnisse für Patienten mit Niedrigrisikokonstellation mit ausreichender Nachbeobachtungszeit vor. Sowohl die biochemischen Kontrollraten als auch die Raten an Nebenwirkungen sind vielversprechend [73]. Allerdings ist die SBRT beim Prostatakarzinom derzeit noch kein

Behandlungsstandard und seine Anwendung wird in klinischen Studien weiter geprüft. Die Beteiligung an laufenden klinischen Studien ist durch den Habilitant geplant.

Aufgrund der Erfolge der dosisesskalierten Bestrahlung bei der primären Bestrahlung des Prostatakarzinoms hat der Habilitant als Studienleiter eine internationale randomisierte Phase III Studie aufgelegt (SAKK 09/10; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01272050), welche den Wert der Dosisintensivierung bei der salvage Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie klären wird. Die Studie vergleicht eine Salvage-Bestrahlung mit 64 Gy vs. 70 Gy und wird von einer intensiven Qualitätssicherung begleitet [74]. Die Rekrutierung der insgesamt 350 Patienten wird im Frühjahr 2014 abgeschlossen sein und die primären Studienergebnisse werden für 2016 erwartet.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der hohen Inzidenz des Prostatakarzinoms ist die möglichst effektive und nebenwirkungsarme Bestrahlung bei Patienten im nicht-metastasierten Stadium sehr wichtig. Die Dosisescalation, die Anwendung von IMRT, die Verbesserung der Präzision mittels bildgestützter Strahlentherapie sowie die Durchführung einer simultanen hormonablativen Therapie spielen hierbei jeweils eine wichtige Rolle.

Eine Form der Dosisescalation ist die HDR-Brachytherapie. Um Rückschlüsse auf Durchführbarkeit, Tumorkontrolle und Nebenwirkungsraten zu ziehen, wurde eine Patientenkohorte untersucht, welche mit alleiniger HDR-Brachytherapie behandelt wurde. Es konnten vielversprechende Nebenwirkungsraten sowie frühe biochemische Kontrollraten festgestellt werden. Da insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen mittels IMRT reduziert werden können, wurde in der Folge die Anwendung einer HDR-Brachytherapie mit einer IMRT kombiniert und es konnte erstmals eine sehr geringe gastrointestinale Nebenwirkungsrate nach dieser Kombination nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich auch eine relativ hohe Rate an relevanten urogenitalen Spätnebenwirkungen, was Konsequenzen für das empfohlene Fraktionierungsschema und die Dosisgrenzwerte der Harnröhre hatte. Bei beiden Arbeiten zur HDR-Brachytherapie konnte mittels DVH-Analyse jeweils gezeigt werden, dass die Dosisbelastung der Harnröhre mit dem Auftreten von urogenitalen Spätnebenwirkungen assoziiert war. Weiter wurde eine Analyse bei Patienten durchgeführt, welche eine hochmoderne, dosiseskalierte bildgestützte IMRT Behandlung erhielten und es konnte hier ein sehr günstiges gastrointestinales und auch urogenitales Nebenwirkungsprofil bei vielversprechender biochemischer Kontrolle festgestellt werden. Im Weiteren wurde der zeitliche Verlauf von urogenitalen Spätnebenwirkungen nach dosiseskaliertem IMRT analysiert, unter besonderer Berücksichtigung der urogenitalen Symptome vor Behandlungsbeginn. Es konnte gezeigt werden, dass die bisher geltende Annahme, dass Symptome vor Behandlungsbeginn mit Spätnebenwirkungen assoziiert sind, nicht zu stimmen scheint, wenn vor Behandlungsbeginn bestehende Symptome bei der Definition von Behandlungsnebenwirkungen berücksichtigt werden. Es konnte das Gegenteil angenommen werden, nämlich dass Patienten mit geringen Beschwerden vor der Behandlung eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, Spätnebenwirkungen zu entwickeln. Vergleichbares konnte auch für die Lebensqualität gezeigt werden. Ebenfalls zeigte sich, dass urogenitale Spätnebenwirkungen im Nachbeobachtungszeitraum nicht stetig zunehmen, sondern abnehmen, was vermutlich mit der entsprechend verordneten

supportiven Medikation zusammenhängt. Diese Erkenntnisse können für künftige Patientenberatungsgespräche nützlich sein. In derselben Patientengruppe wurde eine detaillierte DVH-Analyse durchgeführt und die Maximaldosis auf das Trigonum der Harnblase konnte als wichtiger Prognosefaktor für urogenitale Spätnebenwirkungen identifiziert und entsprechende Grenzwerte für künftige Bestrahlungsplanungen formuliert werden. Es ist davon auszugehen, dass durch diese Erkenntnisse das Auftreten von urogenitalen Spätnebenwirkungen in Zukunft weiter gesenkt werden kann.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
4. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30(2):143-8.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011. Verfügbar auf <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
6. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-16.
7. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866-71.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2013.
Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Prostate Cancer. Version 1.2014. (www.nccn.org)
11. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
12. 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* 2008;299(3):289-95.
13. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez TJ, Pfeffer JR, Lino CC, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
14. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73.
15. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le PE, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73.
16. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR, Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
17. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate

cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.

18. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.

19. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.

20. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multi center dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980-8.

21. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1056-63.

22. 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* 2009;74(5):1405-18.

23. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC. Technological advances in external beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003;30(5):596-615.

24. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124-9.

25. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S116-22.
26. Vetterli D, Thalmann S, Behrensmeier F, Kemmerling L, Born EJ, Mini R, Greiner RH, Aebbersold DM. Daily organ tracking in intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer using an electronic portal imaging device with a dose saving acquisition mode. *Radiother Oncol* 2006;79(1):101-8.
27. Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):388-91.
28. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):1095-101.
29. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9.
30. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(4):441-8.
31. CTCAE Version 3:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
32. CTCAE Version 4:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
33. Barry MJ, Fowler Jr FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148(5):1549-57, discussion 1564.

34. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
35. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, Shiomi H, Imai A, Nakamura S, Shimamoto S, Inoue T. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81.
36. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):61-9.
37. Ghadjar P, Gwerder N, Madlung A, Behrensmeier F, Thalmann GN, Mini R, Aebersold DM. Use of gold markers for setup in image-guided fractionated high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2009;185(11):731-5.
38. Ghadjar P, Vock J, Vetterli D, Manser P, Bigler R, Tille J, Madlung A, Behrensmeier F, Mini R, Aebersold DM. Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking. *Radiat Oncol* 2008;3:35.
39. Rosewall T, Catton C, Currie G, Bayley A, Chung P, Wheat J, Milosevic M. The relationship between external beam radiotherapy dose and chronic urinary dysfunction—a methodological critique. *Radiother Oncol* 2010;97(1):40-7.
40. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):686-92.
41. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate

cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):944-52.

42. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-33.

43. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, Spencer W, Stromberg J, Huang R, Vicini F. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):316-27.

44. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovács G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55.

45. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California Endocurietherapy's 10 year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306-16.

46. Aström L, Pedersen D, Mercke C, Holmäng S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):157-61.

47. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ, Gonzalez J. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):416-23.

48. Martin T, Baltas D, Kurek R, Röddiger S, Kontova M, Anagnostopoulos G, Dannenberg T, Buhleier T, Skazikis G, Tunn U, Zamboglou N. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004;180(4):225-32.

49. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171(3):1098-104.
50. Seppenwoolde Y, Kolkman-Deurloo IK, Sipkema D, de Langen M, Praag J, Jansen P, Heijmen B. HDR prostate monotherapy: dosimetric effects of implant deformation due to posture change between TRUS- and CT-imaging. *Radiother Oncol* 2008;86(1):114-9.
51. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, Hanks G, Shipley W. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):437-41.
52. 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* 2009;302(8):866-73.
53. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, Yamada Y, Kalikstein A, Kuk D, Zhang Z, Zelefsky MJ. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):1012-7.
54. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
55. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):3-11.
56. Ghadjar P, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Thalmann GN, Aebbersold DM. Urethral toxicity vs. cancer control--lessons to be learned from high-dose rate brachytherapy combined with intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2011;10(4):286-94.

57. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, Poortmans P, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Gulyban A, Collette L, Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2825-34.
58. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330-7.
59. Heemsbergen WD, Peeters STH, Koper PCM, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):3-10.
60. Schultheiss TE, Hanks GE, Hunt MA, Lee WR. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(3):643-9.
61. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019-34.
62. Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N, De Meerleer G. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;92(1):42-7.
63. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, Carver B, Coleman J, Lovelock M, Hunt M. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9.
64. Kok D, Gill S, Bressel M, Byrne K, Kron T, Fox C, Duchesne G, Tai KH, Foroudi F. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;107(2):140-6.

65. Peters LJ, Withers HR, Brown BW. Complicating issues in complication reporting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1349-51.
66. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3916-22.
67. Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1080-6.
68. Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1478-86.
69. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte MG, van Herk M, Pos FJ, Lebesque JV. Urinary obstruction in prostate cancer patients from the Dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):19-25.
70. Roosen A, Wu C, Sui G, Chowdhury RA, Patel PM, Fry CH. Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone. *Eur Urol* 2009;56(2):346-53.
71. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1257-80.
72. Wong WM, Wallner KE. The Case for Hypofractionation of Localized Prostate Cancer. *Rev Urol* 2013;15(3):113-117.
73. Buyyounouski MK, Price RA Jr, Harris EE, Miller R, Tomé W, Scheffer T, Parsai EI, Konski AA, Wallner PE. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1297-304.

74. Sassowsky M, Gut P, Hölscher T, Hildebrandt G, Müller AC, Najafi Y, Kohler G, Kranzbühler H, Guckenberger M, Zwahlen DR, Azinwi NC, Plasswilm L, Takacs I, Reuter C, Sumila M, Manser P, Ost P, Böhmer D, Pilop C, Aebbersold DM, Ghadjar P. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):534-41.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach danke ich für die Möglichkeit zur Habilitation und für seine verständnisvolle Förderung.

Mein Interesse an der Forschung verdanke ich in hohem Maße Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, der mich durch seine Anregungen sehr unterstützt hat.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold bedanke ich mich für die zahlreichen Möglichkeiten meine wissenschaftliche Tätigkeit in der Strahlentherapie zu vertiefen. Wesentliche Projekte und Teile dieser Habilitationsschrift wären ohne seine Hilfe und Unterstützung nicht möglich gewesen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Frau für Verständnis, Nachsicht und Aufmunterung.

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 19.02.2014

Dr. med. Pirus Ghadjar