

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie
mit Poliklinik Tübingen

**Intensitätsmodulierte Radiotherapie der Prostata -
Relevanz der Dosis in der dominanten Läsion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Eisenmann, Raphael Christian
2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A.-C. Müller

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Rausch

Tag der Disputation: 20.11.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	10
1.1 PROSTATAKARZINOM	10
1.2 STAGING UND GRADING BEIM PROSTATAKARZINOM	12
1.2.1 <i>Staging</i>	12
1.2.2 <i>Grading</i>	14
1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES PROSTATAKARZINOMS	15
1.4 AUSBLICK	16
1.5 DOMINANTE INTRAPROSTATISCHE LÄSION (DIL) – EIN POTENZIELLER PROGNOSEMARKER?	16
1.6 FRAGESTELLUNG	17
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	18
2.2 FLOW-CHART	19
2.2.1 <i>Datenerhebung</i>	19
2.2.2 <i>Bildgebung mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT)</i>	20
2.2.3 <i>Bestrahlungsplanung</i>	20
2.3 RADIOONKOLOGISCHE BEHANDLUNG	22
2.4 NACHSORGESTRATEGIEN	23
2.4.1 <i>Klinische Endpunkte</i>	24
2.5 ANALYSE	26
3 ERGEBNISSE	27
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND RISIKOPROFIL/-STADIEN	27
3.2 ANTIHORMONELLE THERAPIE (AHT)	28
3.2.1 <i>PSA-Wert-Entwicklung und AHT</i>	30
3.2.2 <i>Statistische Auswertung AHT</i>	31
3.3 GTV / DIL UND iPSA VOR THERAPIE	32
3.3.1 <i>GTV / DIL</i>	32
3.3.2 <i>iPSA vor Therapie</i>	33
3.3.3 <i>iPSA und DIL bezogen auf das Gesamtvolumen der Prostata (CTV)</i>	34
3.3.4 <i>iPSA und DIL bezogen auf das Risikoprofil und den Gleason-Score</i>	39
3.3.5 <i>Bestrahlungsdosis</i>	42
3.4 BIOCHEMISCHE KONTROLLE	44
3.4.1 <i>Biochemisch-rezidivfreies Überleben nach ASTRO-Kriterien</i>	44
3.4.2 <i>Biochemisch-rezidivfreies Überleben nach Phoenix-Kriterien</i>	45
3.4.3 <i>Deskriptive Verteilung der Rezidive</i>	46
3.4.4 <i>PSA-Dichte</i>	48
3.4.5 <i>Erster PSA-Wert nach Therapie</i>	49
3.5 KLINISCHE ENDPUNKTE	50
3.5.1 <i>Dauer bis zur letzten Nachsorge</i>	50
3.5.2 <i>Dauer bis zum letzten Vitalstatus</i>	50
3.6 GESAMTÜBERLEBEN	51
3.6.1 <i>Gesamtüberleben der Rezidivpatienten</i>	52
3.6.2 <i>Lokalrezidivfreies Überleben</i>	55
3.6.3 <i>Prostatakarzinomspezifisches Überleben</i>	56
3.6.4 <i>Metastasenfreies Überleben</i>	57
3.7 TOXIZITÄT	58
3.7.1 <i>CTC Miktionsfrequenz</i>	58
3.7.2 <i>CTC Blasenblutung/Hämaturie</i>	59

3.7.3	CTC Rektale Blutung.....	60
3.7.4	CTC Proktitis.....	61
4	DISKUSSION.....	62
4.1	DIL-RELEVANZ.....	62
4.1.1	Antihormonelle Therapie (AHT).....	65
4.1.2	Bildgebung.....	66
4.2	BESTRAHLUNGSKONZEPTE, „COVERAGE-PROBABILITY-KONZEPT“ (COVP).....	68
4.3	BIOMARKER.....	70
4.4	GESAMTÜBERLEBEN, KLINISCHE ENDPUNKTE.....	72
4.5	TOXIZITÄT, NACHSORGESTRATEGIEN.....	74
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	78
6	LIMITATIONEN.....	80
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	82
8	ANHANG.....	88
8.1	PARAMETER DER PATIENTENAUSWERTUNG.....	88
8.2	LINAC-GERÄTE.....	89
8.3	KORRELATIONEN AHT.....	90
8.3.1	AHT - GTV.....	90
8.3.2	AHT – ASTRO-Rezidiv.....	91
8.3.3	AHT – Phoenix-Rezidiv.....	92
8.4	KORRELATIONEN MIT DER PSA-DICHTE.....	93
8.5	ETHIK-VOTUM.....	94
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT.....	95
10	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	96
11	DANKSAGUNG.....	97

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE ZONENEINTEILUNG DER PROSTATA NACH Mc NEAL [5]	10
ABBILDUNG 2: COVP – EXEMPLARISCHE DOSISVERTEILUNG EINES STUDIENPATIENTEN (AXIAL). PROSTATA, REKTUM, HÜFTKÖPFE SIND KONTURIERT UND IN PINK DAS PTV. DIE REKTUMSCHONUNG IST GUT AN DER 95% (74,1 Gy) ISODOSE ZU ERKENNEN.	21
ABBILDUNG 3: COVP – EXEMPLARISCHE DOSISVERTEILUNG EINES STUDIENPATIENTEN (SAGITTAL). PROSTATA, REKTUM UND HARNBLASE SIND KONTURIERT UND IN PINK DAS PTV. DIE REKTUMSCHONUNG IST GUT AN DER 95% (74,1 Gy) ISODOSE ZU ERKENNEN.	21
ABBILDUNG 4: DAUER AHT IN MONATEN NACH RISIKOEINTEILUNG D'AMICO	29
ABBILDUNG 5: DAUER AHT IN MONATEN NACH RISIKOEINTEILUNG NCCN.....	29
ABBILDUNG 6: PSA-VERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT ZUR AHT-DAUER	30
ABBILDUNG 7: GRÖÖE GTV PATIENTENKOLLEKTIV.....	32
ABBILDUNG 8: iPSA-WERTE ALLER PATIENTEN	33
ABBILDUNG 9: VERGLEICH DIL MIT DEM iPSA	34
ABBILDUNG 10: VERGLEICH DIL MIT DEM GRUPPIERTEM PSA-WERT	34
ABBILDUNG 11: VERGLEICH CTV1 MIT DEM iPSA.....	36
ABBILDUNG 12: VERGLEICH CTV1 MIT DEM GRUPPIERTEM PSA-WERT	36
ABBILDUNG 13: ZUSAMMENHANG iPSA ZU CTV1 UND DIL	37
ABBILDUNG 14: ZUSAMMENHANG DIL AN DER PROSTATA ZU iPSA.....	37
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DIL MIT DEM iPSA NACH RISIKO D'AMICO	39
ABBILDUNG 16: VERANSCHAULICHUNG GRÖÖE DIL NACH GLEASON-SCORE	40
ABBILDUNG 17: VERANSCHAULICHUNG GRÖÖE DIL NACH D'AMICO-RISIKO	40
ABBILDUNG 18: VERGLEICH DMAX DER DIL MIT DER GRÖÖE DER DIL	42
ABBILDUNG 19: VERGLEICH DMAX DER DIL MIT DER GRÖÖE DER DIL AUFGETEILT NACH D'AMICO RISIKO	43
ABBILDUNG 20: KAPLAN-MEIER-KURVE BIOCHEMISCH-REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN BIS FU NACH ASTRO.....	44
ABBILDUNG 21: KAPLAN-MEIER-KURVE BIOCHEMISCH-REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN BIS FU NACH PHOENIX.....	45
ABBILDUNG 22: BOXPLOT iPSA ASTRO-REZIDIV-PATIENTEN	46
ABBILDUNG 23: BOXPLOT iPSA PHOENIX-REZIDIV-PATIENTEN	46
ABBILDUNG 24: PSA-DICHTE NACH D'AMICO RISIKO	48
ABBILDUNG 25: PSA-WERT NACH THERAPIE ALLER PATIENTEN MIT/OHNE AHT	49
ABBILDUNG 26: KAPLAN-MEIER-KURVE GESAMTÜBERLEBEN.....	51
ABBILDUNG 27: KAPLAN-MEIER-KURVE GESAMTÜBERLEBEN REZIDIVPATIENTEN NACHBEOBACHTUNGSZEIT FU	52
ABBILDUNG 28: KAPLAN-MEIER-KURVE NACHSORGE ANHAND DES D'AMICO-RISIKO.....	53
ABBILDUNG 29: KAPLAN-MEIER-KURVE NACHSORGE ANHAND DES NCCN-RISIKOS	54
ABBILDUNG 30: KAPLAN-MEIER-KURVE LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN.....	55
ABBILDUNG 31: PROSTATAKARZINOMSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN BIS LETZTES FU.....	56
ABBILDUNG 32: METASTASENFREIES ÜBERLEBEN BIS LETZTES FU.....	57
ABBILDUNG 33: BALKENDIAGRAMM CTC MIKTIONSFREQUENZ	58
ABBILDUNG 34: BALKENDIAGRAMM CTC BLASENBLUTUNG/HÄMATURIE.....	59
ABBILDUNG 35: BALKENDIAGRAMM CTC REKTALE BLUTUNG.....	60
ABBILDUNG 36: BALKENDIAGRAMM CTC PROKTITIS	61
ABBILDUNG 37: ETHIK-VOTUM.....	94

Abkürzungsverzeichnis

-	ADC	Apparent Diffusion Coefficient
-	ADT	Androgendeprivationstherapie
-	AHT	Antihormonelle Therapie
-	AJCC	„American Joint Commission on Cancer“
-	ASTRO	“American Society for Therapeutic Radiology and Oncology”
-	AUA	“American Urological Association“
-	BCR	Biochemisches Rezidiv
-	BPH	Benigne Prostatahyperplasie
-	BRFÜ	Biochemisch-rezidivfreies Überleben
-	bspw.	Beispielsweise
-	bzw.	Beziehungsweise
-	cm ³	Kubikzentimeter
-	CovP	Coverage-Probability-Konzept
-	CT	Computertomographie
-	CTC	“Common Terminology Criteria“
-	CTV	Clinical Target Volume = Volumen der Prostata, in dem sich das Karzinom befindet
-	DIL	Dominante Intraprostatische Läsion
-	DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
-	DRU	Digital-rektale Untersuchung
-	DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
-	EBRT	External Beam Radiotherapy (= perkutane Bestrahlung)
-	EORTC(C)	„European Organisation for Research and Treatment of Cancer“
-	FU	Follow-Up
-	GS	Gleason-Score
-	GI	Gastrointestinal
-	GTV	Gross Tumor Volume = Tumolvolumen
-	GU	Genitourinary (englisch) = urogenital
-	iADL	„Index of Independence in Activities of Daily Living“
-	IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
-	iPSA	Initialer PSA-Wert
-	ISUP	„International Society of Urological Pathology“
-	K-AHT	Kurzzeitantihormontherapie
-	KMK	Kaplan-Meier-Kurve
-	L-AHT	Langzeitantihormontherapie
-	LENT	„Late Effects of Cancer Treatment on Normal Treatment“
-	LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
-	Max.	Maximum
-	Min.	Minimum
-	MRT	Magnetresonanztomographie
-	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
-	OAR	Organ-At-Risk
-	Pat.	Patient

- PD Privatdozent
- Prof. Professor
- PSA Prostata Spezifisches Antigen
- PET-CT Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie kombiniert
- PTV Planning Target Volume = Prostata Volumen mit Sicherheitsabstand
- sADL "Self-care Activities of Daily Living"
- SV Subtraktionsvolumen = Prostata Volumen minus Tumolvolumen
- RT Radiotherapie
- RTOG „Radiation Therapy Oncology Group“
- T Tesla
- TRUS Transrektaler Ultraschall
- UICC „Union für International Cancer Control“
- UKT Universitätsklinik Tübingen
- VMAT „Volume-Modulated Arc-Therapy“ = volumenmodulierte Strahlentherapie
- vgl. vergleiche
- 2D Zweidimensional
- 3D Dreidimensional
- 3DCRT "Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy" = dreidimensionale Konformationsbestrahlung

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PI-RADS WAHRSCHEINLICHKEIT FÜR PROSTATAKARZINOM [21].....	11
TABELLE 2: TNM-KLASSIFIZIERUNG [26]	13
TABELLE 3: ISUP-GRADE PROSTATAKARZINOM [29]	14
TABELLE 4: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	18
TABELLE 5: RISIKOGRUPPEN PROSTATAKARZINOM NACH NCCN UND D'AMICO [43].....	19
TABELLE 6: ANPASSUNG DER CTV ANHAND DER RISIKOEINTEILUNG.....	20
TABELLE 7: SCHWEREGRADE CTC VERSION 4.0 [49].....	23
TABELLE 8: CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS	27
TABELLE 9: PSA-VERLAUF MIT AHT	31
TABELLE 10: PSA-VERLAUF OHNE AHT	31
TABELLE 11: BESTRAHLUNGSDOSEN GTV	42
TABELLE 12: PSA-DICHTE IN NG/ML/CM ³	48
TABELLE 13: GESAMTÜBERLEBEN (MITTLERES FU FÜR VITALSTATUS: 48 MONATE).....	51
TABELLE 14: VERGLEICH FREIBURG / NIEDERLANDE / TÜBINGEN	63
TABELLE 15: ERWEITERTER VERGLEICH DER ERGEBNISSE NACH OUTAGGARTS ZUR BLASEN- SPÄTTOXIZITÄT BEI MIT 74/78 GY BESTRAHLTEN INTERMEDIATE RISK PATIENTEN. L.NS = LETZTE NACHSORGE. N=ANZAHL DER PATIENTEN. [83-86].....	76
TABELLE 16: ERWEITERTER VERGLEICH DER ERGEBNISSE NACH OUTAGGARTS ZUR REKTUM- SPÄTTOXIZITÄT BEI MIT 74/78 GY BESTRAHLTEN INTERMEDIATE RISK PATIENTEN. L.NS = LETZTE NACHSORGE. N=ANZAHL DER PATIENTEN. [83-86].....	77
TABELLE 17: PARAMETER, DIE FÜR DIE PROSTATA-KARZINOM-STUDIE AUSGEWERTET WURDEN	88
TABELLE 18: LINAC-GERÄTE RADIOONKOLOGIE UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN, STAND 2017.....	89
TABELLE 19: KORRELATION AHT - GTV.....	90
TABELLE 20: KORRELATION AHT - ASTRO-REZIDIV	91
TABELLE 21: KORRELATION AHT - ASTRO-REZIDIV	92
TABELLE 22: KORRELATIONEN PSA-DICHTE	93

1 Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung beim männlichen Geschlecht. Es ist in Deutschland für mehr als zwölf Prozent der männlichen Krebssterblichkeit verantwortlich und ist damit die zweithäufigste Todesursache [1].

In Deutschland beträgt der Anteil des Prostatakarzinoms bezogen auf alle malignen Neuerkrankungen männlicher Patienten über 20% (65820 im Jahr 2020) [2].

Die Prostata (Vorsteherdrüse) liegt direkt unterhalb der Harnblase und vereinigt Harn- und Samenwege. Bis zu 50 tubulo-alveolären Einzeldrüsen produzieren ein leicht säuerliches Sekret, welches anteilig ca. 30% des Ejakulats ausmacht und einen wesentlichen Teil zur Fortbewegungsfähigkeit der Spermien beiträgt [3].

Unterteilt wird die Prostata in fünf Zonen, Abb. 1 [4].

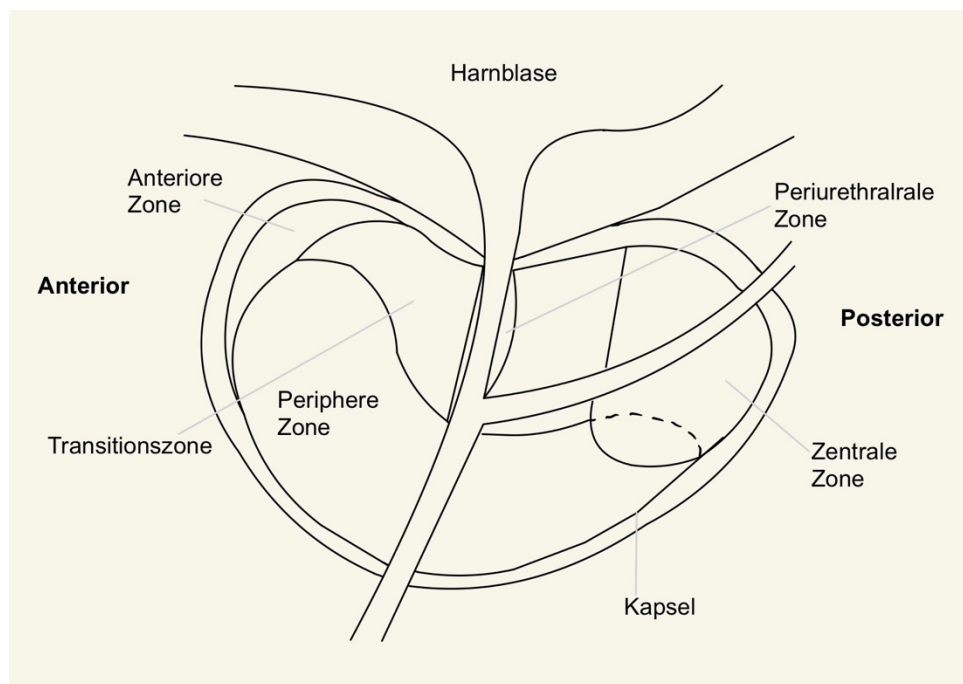


Abbildung 1: Schematische Zoneneinteilung der Prostata nach Mc Neal [5]

Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom umfassen unter anderem Genomvarianten, das Patientenalter, Entzündungen der Prostata sowie sexuell übertragbare Erkrankungen [1, 6, 7].

Ab einem Alter von 45 Jahren besteht in Deutschland die Möglichkeit bei einem/r niedergelassenen Arzt/Ärztin eine jährliche Tastuntersuchung der Prostata durch das Rektum in Anspruch zu nehmen. Des Weiteren können sich Patienten als Privatleistung mittels einer Blutentnahme das Prostata-spezifische Antigen (PSA) abnehmen lassen. Dieser Laborwert wird zum Tumormarker im Falle eines nachgewiesenen Prostatakarzinoms und spielt eine wichtige Rolle bei der Risikoeinteilung und Behandlung der Erkrankung [8].

Bei auffälligen Befunden im Rahmen der Früherkennung – beispielsweise einem über der Norm von 4 ng/ml [9] befindlichen PSA-Wert – sollte entsprechend der S3-Leitlinie bei Patienten eine sonographiegesteuerte transrektale Prostatastanziopsie durchgeführt werden [9, 10]. Bei dieser Untersuchung werden in der Regel zehn bis zwölf Gewebeproben aus verschiedenen Bereichen der Prostata entnommen und in der Pathologie histologisch auf krankhafte Veränderungen untersucht [11]. Durch die Vorsorge und darüber hinausgehende Untersuchungen z.B. im Rahmen von Check-Ups (PSA-Bestimmung) sowie durch den Einsatz präbiopischer Bildgebungen (Fusionsbiopsie), kommt es immer häufiger zur Erkennung von malignen Prostatakarzinomen in den Anfangsstadien [12]. So ist beispielsweise die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) seit 2021 gemäß der S3-Leitlinie fester Bestandteil der Diagnostik beim Prostatakarzinom [13, 14].

Viele Studien empfehlen bei Auffälligkeiten, die auf ein Prostatakarzinom hinweisen, eine Risikobewertung mittels MRT [15, 16]. Dadurch erhofft man sich eine Biopsie entweder vermeiden oder eine gezieltere Biopsie ermöglichen zu können. [17] Durch die mpMRT-Bilder besteht weiterhin die Möglichkeit, signifikante Prostatakarzinome zu erkennen [18, 19].

Die jeweiligen MRT-Bilder können mittels des „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS) (Tabelle 1) analysiert werden. Dafür werden beim PI-RADS 2.1 Score hochauflösende T2-gewichtete (T2w), diffusionsgewichtete („diffusion-weighted imaging“, DWI) und dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen (DCE) verwendet, Tab. 1 [14, 20].

PI-RADS Klassifikation	Definition
1	höchstwahrscheinlich benigne
2	wahrscheinlich benigne
3	unklarer Befund
4	wahrscheinlich maligne
5	hochwahrscheinlich maligne

Tabelle 1: PI-RADS Wahrscheinlichkeit für Prostatakarzinom [21]

1.2 Staging und Grading beim Prostatakarzinom

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach d'Amico in drei Schweregrade eingeteilt: „Low-Risk“ (LR), „Intermediate-Risk“ (IR) und „High-Risk“ (HR) [22]. (vgl. Tabelle 5). Das „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) unterteilt darüber hinaus noch in „very High-Risk“ [23].

1.2.1 Staging

Zum Ausschluss von Metastasen wird ab dem PSA-Wert von 10 oder höherem Gleason-Score ein Skelettszintigramm empfohlen. Ein CT- oder MRT-Abdomen/Becken wird ab einem Gleason-Score von ≥ 8 vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung nahegelegt [12].

Anhand dieser Ausbreitungsdiagnostik wird der Tumor entsprechend der TNM-Klassifikation eingeteilt [24]. Die „Union für International Cancer Control“ (UICC) sowie die „American Joint Commission on Cancer“ (AJCC) teilen dabei wie folgt ein.

Das „T“ steht für Tumor, „N“ gibt die betroffenen Lymphknoten (Nodus) an und „M“ ist die Abkürzung für Metastasen.

Bei der Klassifizierung der American Urological Association (AUA) wird nach Buchstaben unterteilt (A, B, usw.; vgl. Tabelle 2).

In Tabelle 2 wird die TNM-Klassifizierung der Prostata dargestellt [25].

Klassifizierung	Charakteristika	
UICC/AJCC	AUA	
T0		
T1	A	Mikroskopischer Tumor (inzidentell, nicht tastbar oder sichtbar)
T1a	A1	< 5% des z.B. bei TUR gewonnenen Gewebes
T1b	A2	> 5% des z.B. bei TUR gewonnenen Gewebes
T1c	A2	kein palpabler Tumor; Nadelbiopsie wegen erhöhtem PSA (kann aus beiden Lappen sein)
T2	B	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	B1	Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen
T2b	B1	Mehr als die Hälfte eines Lappens betroffen, aber nicht beide Lappen
T2c	B2	Beide Lappen betroffen
T3	C	Kapseldurchbruch (Apex- oder Kapselinfiltration sind T2)
T3a	C1	Unilateral oder bilateral extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	C2	Ausbreitung in die Samenblase
T4	C2	Infiltration der Nachbarorgane (andere als Samenblase)
N0		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1		Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen nachweisbar
M1a		Nichtregionale Lymphknoten betroffen
M1b		Knochenmetastasen nachweisbar
M1c		Andere Organe betroffen

Tabelle 2: TNM-Klassifizierung [26]

1.2.2 Grading

Die Gradeinteilung der histologischen Auswertung basiert auf dem Gleason Score. Beim Gleason Score werden die beiden am häufigsten vorkommenden histologischen Wachstumsmuster beim Prostatakarzinom addiert [27]. Mit ihm lässt sich eine Aussage über die Differenzierung bzw. Bösartigkeit des jeweiligen Tumorgewebes treffen. Man unterscheidet hierbei die prognostisch günstigeren „Gleason-Scores“ zwei bis sechs von den prognostisch deutlich ungünstigeren „Gleason-Scores“ sieben bis zehn [28].

Entsprechend der aktuellen ISUP-Klassifikation („International Society of Urological Pathology“) in Tabelle 3 wird das Gleason-Grading vereinfacht in folgende Grade eingestuft [29].

Grad	Gleason-Score	Gleason-Muster
1	<6	<3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4,3+5,5+3
5	9 oder 10	4+5,5+4,5+5

Tabelle 3: ISUP-Grade Prostatakarzinom [29]

1.3 Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms

Je nach Risikogruppe, Stadium der Erkrankung und unter Einbezug von Alter, Gesundheitszustand und Lebenserwartung des Patienten wird therapeutisch unterschiedlich verfahren. Bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom erhalten Patienten mit weniger als zwei befallenen Stenzen (< 50% Tumoranteil) und einem PSA < 10 ng/ml sowie einem Gleason Score von 6 die Möglichkeit einer „Active Surveillance“, welches eine engmaschige Kontrolle des PSA-Werts alle drei Monate sowie Wiederholungs-Biopsien beinhaltet [12, 30].

Ein weiterer, optionaler Behandlungsansatz ist das „Watchful Waiting“. Im Unterschied zu einer „Active Surveillance“ handelt es sich allerdings hierbei um einen symptomorientierten, palliativen Ansatz [31]. Diese Therapieform wird vor allem bei älteren Männern mit einer geschätzten Lebenserwartung von unter zehn Jahren angeboten oder bei Patienten, bei denen keine Aussichten auf eine Heilung bestehen [32]. Weitere palliative Optionen sind die Hormontherapie, Chemotherapie oder nuklearmedizinische Verfahren (z.B. PSMA-Ligandentherapie). Als kurative Therapieoptionen stehen die radikale Prostatektomie oder die Radiotherapie der Prostata +/- ADT (Androgendeprivation) zur Verfügung [33, 34].

1.4 Ausblick

Abhängig vom Tumorstadium/Risikogruppeneinteilung verhalten sich die Heilungschancen der Erkrankung. Insgesamt lag die Fünfjahres-Überlebensrate des Prostatakarzinoms im Jahr 2019 bei 89%, die Zehnjahres-Überlebensrate bei 88% [2]. Mehrere Studien zeigen, dass das Tumorstadium mit der Häufigkeit eines Biochemischen Rezidivs (BCR) assoziiert ist und dieses einen unabhängigen Prognosefaktor darstellen könnte [35-37].

1.5 Dominante intraprostatistische Läsion (DIL) – Ein potenzieller Prognosemarker?

Der Stellenwert der dominanten Läsion wird in dieser Studie als Prognosemarker untersucht.

Frühere Studien führten zu der Annahme, dass die DIL in der Prostata für metastasierende bzw. auch rezidivierende Erkrankungen verantwortlich ist. Diese DIL lässt sich in der Regel gut mit der Magnetresonanztomographie (MRT) darstellen und könnte somit radiotherapeutisch gezielt höher dosiert werden [38-41].

1.6 Fragestellung

Thema dieser Arbeit ist es, die MRTs von Patienten, die eine dosisesskalierte Bestrahlung mit 78 Gy erhielten, retrospektiv zu analysieren. In Zusammenarbeit mit der Radioonkologie der Universitätsklinik Freiburg unter der Studienleitung von Herrn Prof. Dr. Zamboglou wurden die MRTs bzw. die intraprostatischen Läsionen und andere potenzielle Einflussgrößen untersucht.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Korreliert die Größe (in ml) der dominanten intraprostatischen Läsion (DIL) in der Prostata mit den klinischen Endpunkten (z.B. biochemische Kontrolle) der Erkrankung?
2. Hat die Dosisverteilung in der DIL bei der Radiotherapie der Prostata einen Einfluss auf die klinischen Endpunkte?
3. Korreliert die Größe der DIL mit anderen Patientencharakteristika?
4. Ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen der Radiotherapie (CTC-Blase/Rektum) mit der Größe der Prostata, der DIL oder anderen Faktoren assoziiert?
5. Hat eine begleitende ADT (Androgen-Deprivations-Therapie) einen Einfluss auf die klinischen Endpunkte in Abhängigkeit der DIL-Größe?

2 Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv der retrospektiven Studie besteht aus Patienten mit einem nachgewiesenen primären Prostatakarzinom, welche zwischen den Jahren 2010 und 2017 eine Strahlentherapie mit kurativer Intention erhielten.

Alle Studienteilnehmer haben die derzeitige Routinediagnostik an der Universitätsklinik Tübingen oder einem zuweisenden Krankenhaus erhalten. Neben einer ausführlichen Anamnese besteht diese Diagnostik aus einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) und einem PSA-Serumtest. Die Patienten bekamen ergänzend eine MRT der Prostata oder des Beckens sowie eine mittels transrektalen Ultraschalles (TRUS) oder MRT gesteuerte Biopsie der Prostata [42].

In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Ahmed Othman von der Tübinger Universitätsklinik für Radiologie wurden die MRTs der Patienten ausgewertet.

Des Weiteren wurden mit der kooperierenden Abteilung der Universitätsklinik Freiburg folgende aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien abgestimmt.

EINSCHLUSSKRITERIEN	AUSSCHLUSSKRITERIEN
Histologisch gesichertes primäres Prostatakarzinom	Bestehende Lymphknoten- oder Fernmetastasen bereits vor Beginn der Bestrahlung
Vorhandene Patientendaten	Kleinzelliges oder neuroendokrines Prostatakarzinom
Im Idealfall sechs Monate vor Strahlentherapie stattgefundenen Bildgebung mittels MRT	Keine intraprostatatischen Läsionen im prätherapeutischen MRT trotz eines histologisch gesicherten Befundes
Tumorstadium cT2-3 cN0 cM0 mittels MRT	
iPSA unter 50 ng/ml	
Verabreichte Strahlendosis von 78Gy; davon sollte das PTV zu mindestens 95% im Strahlengebiet liegen	

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

2.2 Flow-Chart

2.2.1 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus den Behandlungsjahren 2010 bis 2017 (Ethikvotum vom 20. Dezember 2018 mit der Nummer 882/2018B02) mittels „Microsoft Excel® 2019 Microsoft Office (Version 16.0.10373.20050) 32-Bit“ pseudonymisiert ausgewertet.

In Zusammenarbeit mit der Radioonkologie der Universitätsklinik Freiburg, welche zum gleichen Thema sowohl Positronen-Emissions-Tomographien (PET-CTs) als auch MRTs ausgewertet hat, wurden die auszuwertenden Parameter abgeglichen, um im weiteren Verlauf die Kollektive vergleichen zu können [38]. Jeder Patient erhielt im Rahmen der Tumordiagnostik eine Stanzbiopsie (10-12 PE) zur histologischen Untersuchung des Gewebes und Erhebung des Gleason-Scores (GS) [27].

Die Patienten wurden entsprechend der Risikogruppen nach d'Amico und NCCN eingeteilt (Tabelle 5).

Risikogruppe	Niedriges Rezidivrisiko	Mittleres Rezidivrisiko	Hohes Rezidivrisiko
NCCN			
Tumorstadium	cT1c-cT2a <i>und</i>	cT2b-2c <i>und/oder</i>	cT3 <i>oder</i>
PSA-Wert (ng/ml)	< 10,0 <i>und</i>	> 10,0-20,0 <i>und/oder</i>	> 20,0 <i>oder</i>
Gleason-Score	< 7	= 7	8-10
D'Amico			
Tumorstadium	cT1c-2a <i>und</i>	cT2b <i>und/oder</i>	cT2c-cT3 <i>oder</i>
PSA-Wert (ng/ml)	< 10,0 <i>und</i>	> 10,0-20,0 <i>und/oder</i>	> 20,0 <i>oder</i>
Gleason-Score	< 7	= 7	8-10

Tabelle 5: Risikogruppen Prostatakarzinom nach NCCN und d'Amico [43]

2.2.2 Bildgebung mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT)

Grundlage für die MRT-Bilder waren MRT-Geräte (1,5- und 3 Tesla) der Universitätsklinik Tübingen, einem ihrer Lehrkrankenhäuser oder externe Geräte. Zur Detektion des Tumoranteils (dominante Läsion) wurden die T2w- und ADC-Sequenz verwendet. Bei der T2w-Sequenz wurde die axiale „T2“-gewichtete „Spin-Echo“ („T2w-TSE“) mit drei Millimeter-Schichtdicke gewählt. Bei der ADC handelt es sich um eine diffusionsgewichtete „apparent diffusion coefficient“(ADC)-Sequenz.

2.2.3 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit der Planungssoftware „Monaco Hyperion®“ (Version 2.2.5, 2.2.6 und 2.3, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland).

Dabei wurde bei allen Patienten das „coverage probability“ (CovP)-Konzept genutzt. Hierbei bekommen die Patienten mehrere CTs, welche dann miteinander fusioniert werden.

Das Referenz-CT (welches Grundlage der CovP-Planung war) wurde mit dem vorhandenen MRT fusioniert und für die Bestrahlungsplanung verwendet. So konnte bspw. durch die Fusion von CT und MRT das Volumen des GTVs („Gross-Tumor-Volume“) konturiert werden.

Dabei handelt es sich um das eigentliche Tumolvolumen der dominanten intraprostatistischen Läsion (DIL) [44].

Das „Clinical Target Volume“ (CTV) beinhaltet beim Prostatakarzinom das klinische Zielvolumen der gesamten Prostata, in der sich das zu bestrahlende Karzinom befindet. Bei dieser Studie wurde das „CTV1“ zur Bestimmung des Prostata Volumens gewählt. Hierbei handelt es sich um die Definition des CTV im ersten der drei Planungs-CTs.

Ein weiteres Volumen in der Bestrahlungsplanung ist das „Planning Target Volume“ (PTV). Dabei handelt es sich um das Bestrahlungsgebiet, welches zum einen das Prostata Volumen (CTV) nebst Tumor (GTV) einschließt, zum anderen aber auch einen Sicherheitssaum beinhaltet, um die täglich möglichen Schwankungen sowie Ungenauigkeiten/Organbewegungen bei der Bestrahlung abzudecken [45]. Dieser Sicherheitssaum betrug an der Universitätsklinik Tübingen im Studienzeitraum 7mm in alle Richtungen um das CTV [44, 46].

Zusätzlich werden risikoabhängig, wie in Tabelle 6 aufgeführt, ggf. weitere Bereiche um die Prostata einbezogen, welche die Samenblase bzw. deren Basis einschließen [47].

Low Risk	+ 0 cm
Intermediate Risk	+ 1 cm
High Risk	+ 2 cm
Samenblasenbefall	gesamte Samenblase

Tabelle 6: Anpassung der CTV anhand der Risikoeinteilung

In folgenden Abbildungen ist beispielhaft eine Bestrahlungsplanung der Prostata mit den jeweiligen Risikoorganen (Blase, Rektum, Femurköpfe) aufgeführt.

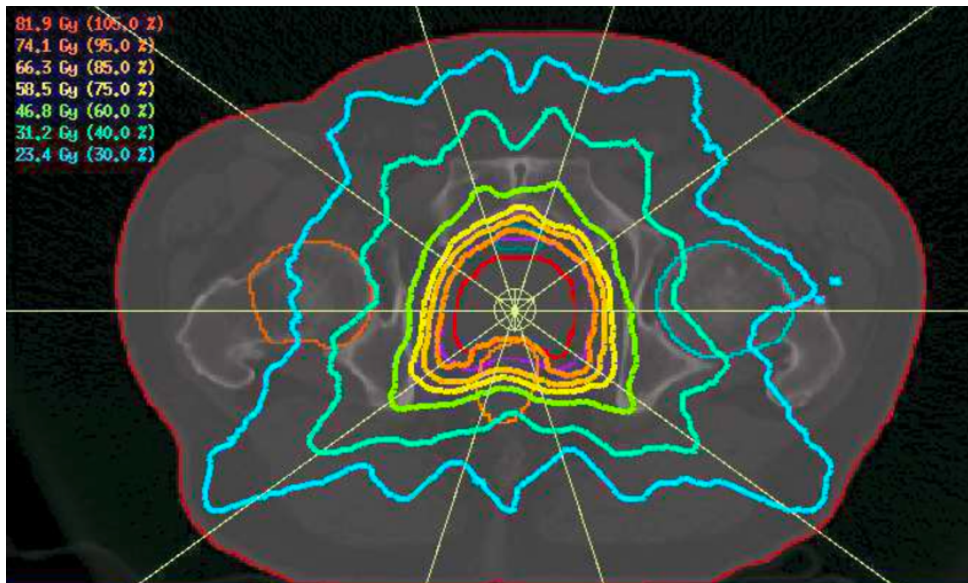


Abbildung 2: CovP – exemplarische Dosisverteilung eines Studienpatienten (axial). Prostata, Rektum, Hüftköpfe sind konturiert und in pink das PTV. Die Rektumschonung ist gut an der 95% (74,1 Gy) Isodose zu erkennen.

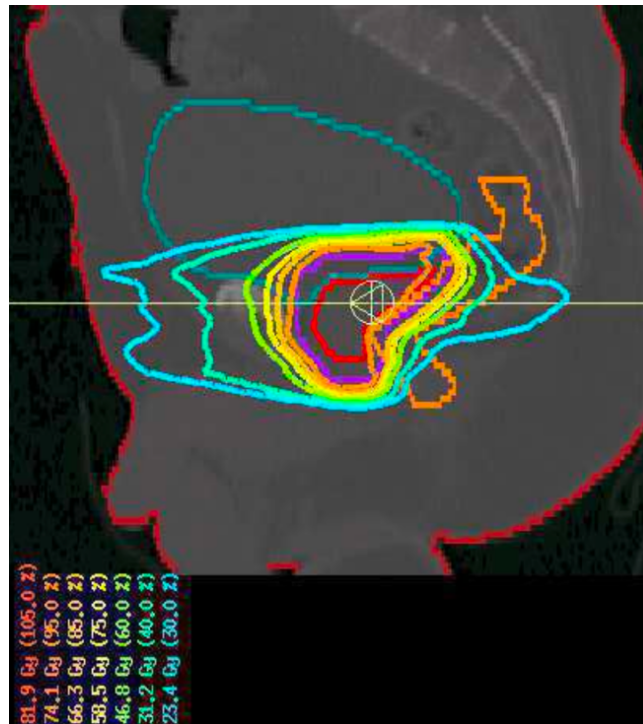


Abbildung 3: CovP – exemplarische Dosisverteilung eines Studienpatienten (sagittal). Prostata, Rektum und Harnblase sind konturiert und in pink das PTV. Die Rektumschonung ist gut an der 95% (74,1 Gy) Isodose zu erkennen.

Die MR-fusionierte Bestrahlungsplanung nach dem CovP-Konzept war seit vielen Jahren an der Universitätsklinik Tübingen etabliert und wurde beim vorliegenden Patientenkollektiv angewandt.

2.3 Radioonkologische Behandlung

Alle Patienten dieser Studie wurden nach dem „Coverage-Probability“-Konzept (CovP) mit einer Gesamtdosis von 78 Gray bestrahlt (5 x 2 Gy pro Woche). Als Bestrahlungstechnik kam die „intensitätsmodulierte Bestrahlung“ (IMRT) zum Einsatz. Es wurde entweder die „Volume-Modulated-Arc-Therapy“ (VMAT) oder die „Step-and-shoot“-IMRT gewählt. Bei der neueren VMAT werden während der Bestrahlung und der gleichzeitigen Rotation der Gantry (Beschleunigertragarm) die Segmente (durch sich bewegende Bleilamellen) und damit die Bestrahlungsfeldform kontinuierlich angepasst [48]. Zum Einsatz kamen Photonenenergien von 6 oder 15 Megavolt (MV).

Als weiterer Parameter der radioonkologischen Behandlung des Prostatakarzinoms ist die antihormonelle Therapie (AHT) bereits seit langem ein wichtiger Eckpfeiler. Laut aktueller S3-Leitlinie sollen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitende/adjuvante hormonablativ Therapie von 3 bis 6 Monaten erhalten. Dabei gibt es auch die Möglichkeit, dass die AHT vor der Bestrahlungsbehandlung begonnen wird. Beim hohen Risikoprofil soll die AHT mindestens 24 Monate, besser aber 36 Monate andauern. Patienten des niedrigen Risikoprofils sollen keine zusätzliche AHT zur Strahlentherapie erhalten [9]. Entsprechend der Leitlinie erhielt ein Großteil der Patienten der aktuellen Studie eine AHT.

2.4 Nachsorgestrategien

Die Daten für die Auswertung wurden entweder durch Nachsorgeuntersuchungen an der Universitätsklinik Tübingen oder bei Untersuchungen durch niedergelassene/n Ärztin/Arzt (Urologe/Hausarzt) erhoben. Fragebögen (einschließlich des DKG-Bogens für das Prostatakarzinomzentrum) an der Universitätsklinik Tübingen beinhalten unter anderem standardisierte Fragen der „Common Terminology Criteria“ (CTC) und fragten die jeweiligen PSA-Verläufe ab.

In dieser retrospektiven Studie wurden die CTC-Nebenwirkungen (Version 4.0) für Proktitis, Blutungen von Blase oder Darm sowie die Miktionsfrequenz ausgewertet. Verglichen wurden die Ergebnisse zu folgenden Zeitpunkten: Drei Monate, ein Jahr, drei Jahre sowie fünf Jahre nach Therapieende.

Die Nebenwirkungen nach CTC werden wie folgt eingeteilt:

Schweregrad	Nebenwirkung
G0	keine
G1	geringe/leichte Nebenwirkungen
G2	mäßige/deutliche Nebenwirkungen
G3	starke/ausgeprägte Nebenwirkungen
G4	lebensbedrohliche Nebenwirkungen
G5	organspezifische Nebenwirkungen, die zum Tod führen

Tabelle 7: Schweregrade CTC Version 4.0 [49]

Es wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden, wobei die Grenze bei 90 Tagen definiert ist [50].

2.4.1 Klinische Endpunkte

Die Definition der klinischen Endpunkte ist ab 2.4.1.1. dargestellt. Bei der Auswertung der jeweiligen Endpunkte wurde als Startzeitraum das Datum der ersten Radiotherapie gewählt.

Allen Endpunkten ist gemeinsam, dass sich der Vitalstatus (Überleben) und das letzte Nachsorge („Follow-up“) hinsichtlich der erhobenen Parameter unterscheiden und damit die Länge der Nachbeobachtungsdauer abhängig vom Endpunkt unterschiedlich definieren. Als letztes „Follow-Up“ (FU) wurde die Untersuchung/Arztvorstellung festgelegt, in der auch die biochemische Kontrolle (d.h. der jeweils aktuelle PSA-Wert) erhoben wurde. Der letzte Vitalstatus beinhaltet nur die Information über das Überleben, ohne eine Aussage über die Krankheitsaktivität zu machen.

2.4.1.1 Primärer Endpunkt

Entsprechend dem Freiburger Protokoll [38] wurde in dieser Studie als primärer Endpunkt das rezidivfreie Überleben nach Phoenix-Kriterien ausgewertet. Zusätzlich wurde in der Tübinger Studie das rezidivfreie Überleben nach ASTRO-Kriterien ausgewertet.

Phoenix-Rezidiv: Bei einem Anstieg von 2 ng/ml über dem nach der Strahlenbehandlung gemessenen Nadir-Wert (tiefster Wert) in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen spricht man von einem biochemischen Rezidiv nach Phoenix [27].

ASTRO-Rezidiv: Die “American Society for Therapeutic Radiology and Oncology” (ASTRO) definiert ein Rezidiv bei drei aufeinander folgenden PSA-Anstiegen. Der Zeitpunkt dieses ASTRO-Rezidivs ist der Mittelpunkt zwischen dem Nadir-Wert und dem ersten PSA-Anstieg (sogenanntes „backdating“) [51].

Lokalrezidivfreies Überleben: Das lokalrezidivfreie Überleben wurde in dieser Studie als Zeitraum zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs definiert.

Fernmetastasenfreies Überleben: Als fernmetastasenfreies Überleben wurde der Zeitraum zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen gewertet.

2.4.1.2 Weitere Endpunkte

Sowohl das Gesamtüberleben und das prostatakrebspezifische wurden ausgewertet.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum zwischen Beginn der Radiotherapie und Ergebnis des letzten Vitalstatus oder letztem FU.

Prostatakrebspezifische Überleben: Als prostatakrebspezifisches Überleben wurde der Zeitraum zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Versterben eines Studienpatienten aufgrund des Prostatakarzinoms gewertet.

Die Daten wurden mittels Kaplan-Maier-Überlebenskurven veranschaulicht.

2.5 Analyse

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Statistiksoftware „IBM® SPSS® Statistics“ (Version 24.0.0.0. und 26.0.0.0, 64-Bit-Version) sowie dem Programm Excel®. Mit Hilfe von Herrn Dr. Jacoby vom „Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie“ der Universität Tübingen wurde eine „Syntax®“-Datei generiert, um die jeweiligen Parameter einfacher statistisch darzustellen. Es wurden verschiedene Korrelationen zwischen Parametern (z.B. dem Tumolvolumen der DIL (GTV) und dem PSA-Wert) analysiert und das Verhältnis von Subvolumina (z.B. das Tumolvolumen zum jeweiligen Prostatavolumen), die zeitlich ggf. in Zusammenhang mit biochemischen Veränderungen stehen konnten, untersucht.

Die Korrelationen der normalverteilten Daten wurden mit den Koeffizienten „Pearson“, „Kendall-Tau-b“ sowie „Spearman-Rho“ ausgewertet und bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und $p < 0,01$ analysiert.

Im Falle von nicht signifikanten Korrelationswerten wurden die jeweiligen Parameter deskriptiv dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Risikoprofil/-stadien

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden die Daten von insgesamt 100 Patienten mit Prostatakarzinom ausgewertet. Die Behandlung der Patienten erfolgte in den Jahrgängen 2010-2017. Insgesamt 97 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Drei Patienten wurden aufgrund unzureichender Nachsorgedaten ausgeschlossen. Im Durchschnitt waren die Patienten zum Behandlungsbeginn 73 Jahre alt.

Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung der Prostata mit 78 Gy nach dem CovP-Konzept [52].

In der folgenden Tabelle ist deskriptiv die Charakteristik des Studienkollektivs aufgeführt.

Parameter	n (%)
cTNM (alle N0 und M0)	
cT1c, cT2a, cT2b	36 (37,1%)
cT2c	45 (46,4%)
cT3a, cT3b	16 (16,5%)
Gleason-Score	
<7 (=6)	16 (16,5%)
7a	20 (20,6%)
7b	18 (18,6%)
7 (unspezifisch)	25 (25,8%)
>7	18 (18,6%)
PSA-Peak gruppiert	
<10 ng/ml	60 (61,9%)
10-20 ng/ml	35 (36,1%)
>20 ng/ml	2 (2,1%)
Risikogruppe nach d'Amico	
Low-Risk	2 (2,1%)
Intermediate-Risk	26 (26,8%)
High-Risk	69 (71,1%)
Risikogruppe nach NCCN	
Low-Risk	2 (2,1%)
Intermediate-Risk	64 (66%)
High-Risk	31 (32%)

Tabelle 8: Charakteristika des Patientenkollektivs

3.2 Antihormonelle Therapie (AHT)

Eine AHT wurde im Studienzeitraum erst ab einem Prostatakarzinom des mittleren Risikos (IR) für 3-6 Monate [53, 54] und bei Patienten mit hohem Risikoprofil (HR) für 24- bis 36 Monate [9] empfohlen.

Parallel zur Radiotherapie erhielten 85 von 97 Patienten (87,6%) eine antihormonelle Therapie (AHT) entsprechend des Risikoprofils nach d'Amico. [43]. Mit IR-Profil erhielten 80,8% die indizierte AHT (n=21/26). Mit HR-Profil erhielten 92,8% die indizierte AHT (n=64/69).

Der Zeitraum der antihormonellen Therapie betrug zwischen 3 und 48 Monaten mit einem Median von 6 Monaten. In den aufgeführten Balkendiagrammen (Abbildung 4 + Abbildung 5) ragen die 56 Patienten mit einer AHT von bis zu sechs Monaten im Sinne einer Kurzzeit-AHT (K-AHT) deutlich hervor. 15 Patienten hatten eine drei Jahre andauernde AHT.

Keine AHT erhielten die Low-Risk Patienten (n=2). Zehn Patienten lehnten diese entweder ab bzw. sollten die AHT aus anderen Gründen nicht erhalten [9].

Zur Unterscheidung einer Kurzzeit-/ von einer Langzeit AHT(L-AHT) wurde der Grenzwert auf größer als 6,9 Monate festgelegt, da die AHT oft für 2-4 Wochen mit Bicalutamid eingeleitet wurde. Annähernd ein Drittel der Patienten (29 von 97 (29,9%)) erhielten eine L-AHT.

Der Verlauf des PSA-Wertes je nach Dauer der AHT war unterschiedlich (vgl. 3.2.1 PSA-Wert-Entwicklung und AHT).

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der Risikoeinteilungen nach d'Amico und NCCN (vgl. Tabelle 5) variieren in den Diagrammen (Abbildung 4 + Abbildung 5) die Zugehörigkeit der jeweiligen Dauer der AHT.

Folgend sind die jeweilige Dauer der Hormontherapie mit den Risikoprofilen nach d'Amico und NCCN dargestellt.

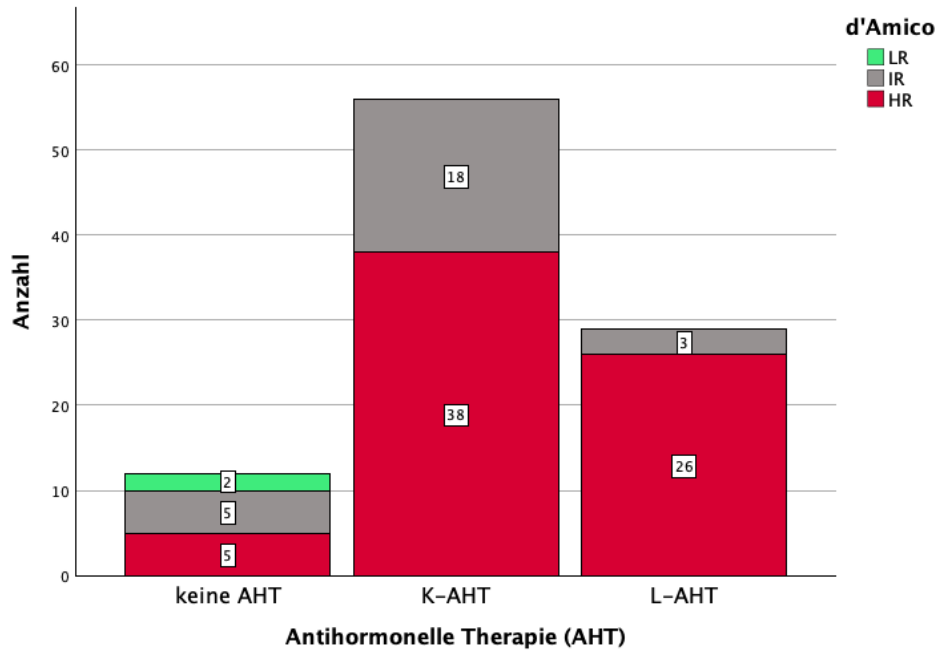


Abbildung 4: Dauer AHT in Monaten nach Risikoeinteilung d'Amico

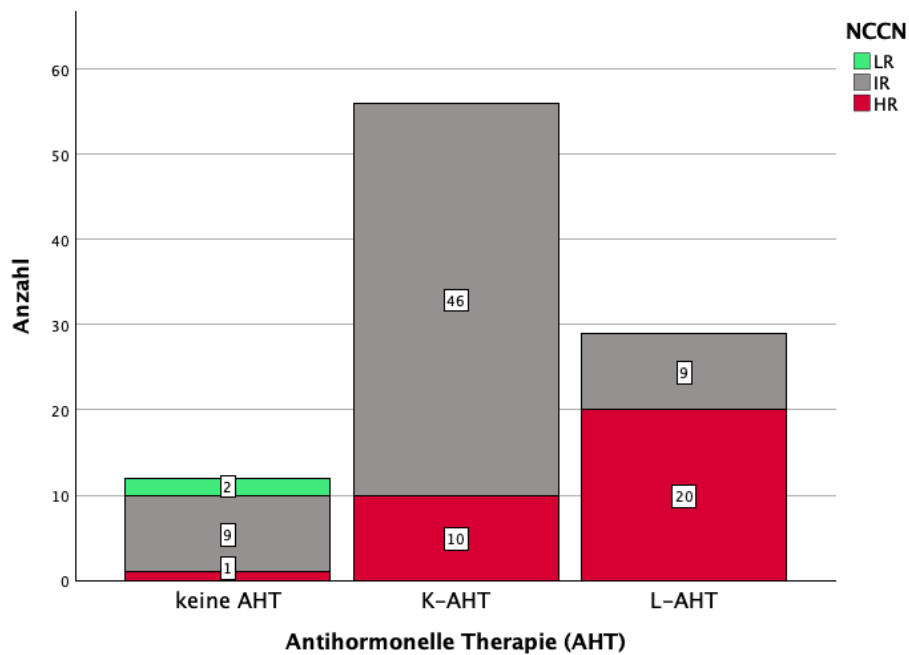


Abbildung 5: Dauer AHT in Monaten nach Risikoeinteilung NCCN

3.2.1 PSA-Wert-Entwicklung und AHT

In der Kohorte wurde untersucht, inwiefern sich die AHT (L-AHT: 29; K-AHT: 56; keine AHT: 12) auf die Höhe des ursprünglich gemessenen PSA-Wertes (iPSA) ausgewirkt hat.

In der folgenden Abbildung 6 sowie in den Tabelle 9 und 10 ist der PSA-Wert-Verlauf bei Patienten mit und ohne AHT in den Nachbeobachtungsjahren nach Radiotherapie aufgeführt. Es lässt sich erkennen, dass bei Patienten ohne AHT der PSA-Wert zu Beginn der Nachbeobachtungszeit geringer abfällt als bei Patienten mit AHT.

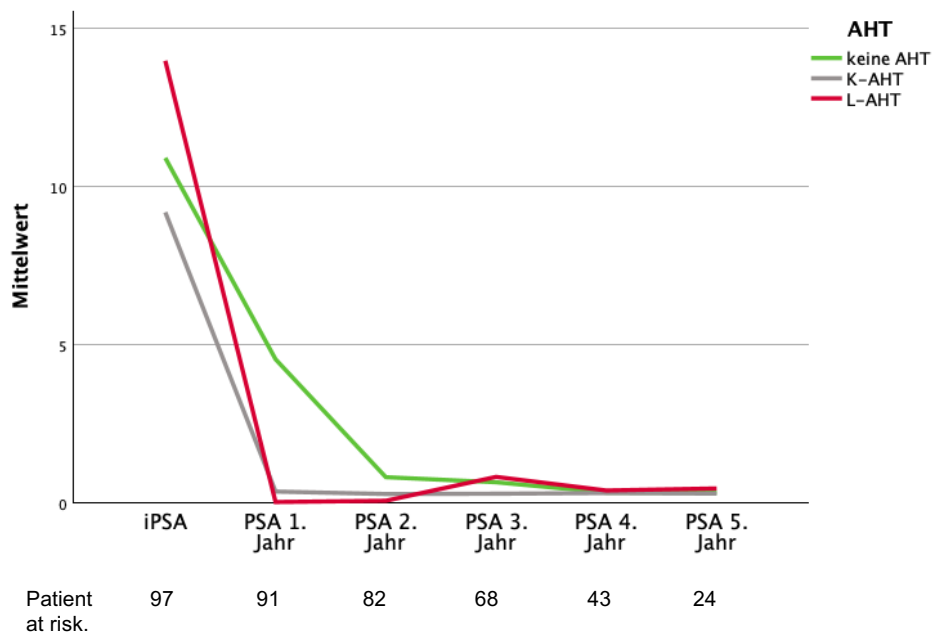


Abbildung 6: PSA-Verlauf in Abhängigkeit zur AHT-Dauer

mit AHT	iPSA	PSA 1. Jahr	PSA 2. Jahr	PSA 3. Jahr	PSA 4. Jahr	PSA 5. Jahr
Anzahl	85	80	72	61	38	22
Mittelwert (Min. - Max.)	9,18 (1,15- 36)	0,24 (0-1,4)	0,28 (0-2,4)	0,33 (0-1,6)	0,25 (0,01-0,8)	0,44 (0,03-2,38)
Median	8,24	0,09	0,16	0,24	0,21	0,30

Tabelle 9: PSA-Verlauf *mit* AHT

ohne AHT	iPSA	PSA 1. Jahr	PSA 2. Jahr	PSA 3. Jahr	PSA 4. Jahr	PSA 5. Jahr
Anzahl	12	11	10	7	5	2
Mittelwert (Min. - Max.)	8,01 (3,77- 11,1)	2,45 (0,14- 6,3)	0,68 (0,09- 1,86)	0,43 (0,04- 0,94)	0,29 (0,01- 0,54)	0,34 (0,32- 0,35)
Median	7,82	2,6	0,63	0,41	0,29	0,34

Tabelle 10: PSA-Verlauf *ohne* AHT

3.2.2 Statistische Auswertung AHT

Bei den Studienpatienten ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AHT und dem Tumolvolumen der DIL (GTV) („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,036, Sig. 2-seitig 0,640; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,045, Sig. 2-seitig 0,661).

Auch ein Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und der AHT konnte nicht dargestellt werden:

- ASTRO: („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,097, Sig. 2-seitig 0,302; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,105, Sig. 2-seitig 0,304)
- Phoenix: („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,083, Sig. 2-seitig 0,376; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,090, Sig. 2-seitig 0,379).

Fazit:

Eine Korrelation zwischen der AHT und Patientencharakteristika (Größe DIL, biochemisches Rezidiv nach ASTRO/Phoenix) konnte nicht detektiert werden (siehe auch Anhang: Tabelle 19 bis Tabelle 21).

3.3 GTV / DIL und iPSA vor Therapie

3.3.1 GTV / DIL

Beim Tumolvolumen - „Gross-Tumor-Volume“ (GTV), gleichbedeutend mit der DIL - handelt es sich um den sichtbaren Anteil, welcher durch das MRT (T2/DWI, DCE) dargestellt werden kann [44]. Die Bildgebung konnte sowohl mit 1,5- und als auch 3-Tesla MRT-Geräten durchgeführt werden.

Dem unten folgenden Histogramm (Abbildung 7) ist zu entnehmen, dass ein Großteil der Tumorkläsionen des Kollektivs eine Größe zwischen 0,108 cm³ und etwa 2 cm³ hatte. Der Mittelwert betrug 1,659 cm³ (0,108 - 14,997 cm³). Zusammenfassend ergab sich eine Spannweite von 14,889 cm³, wobei die 75. Perzentile noch ein Tumolvolumen von 2,1975 cm³ hatte. Der Median betrug 1,134 cm³.

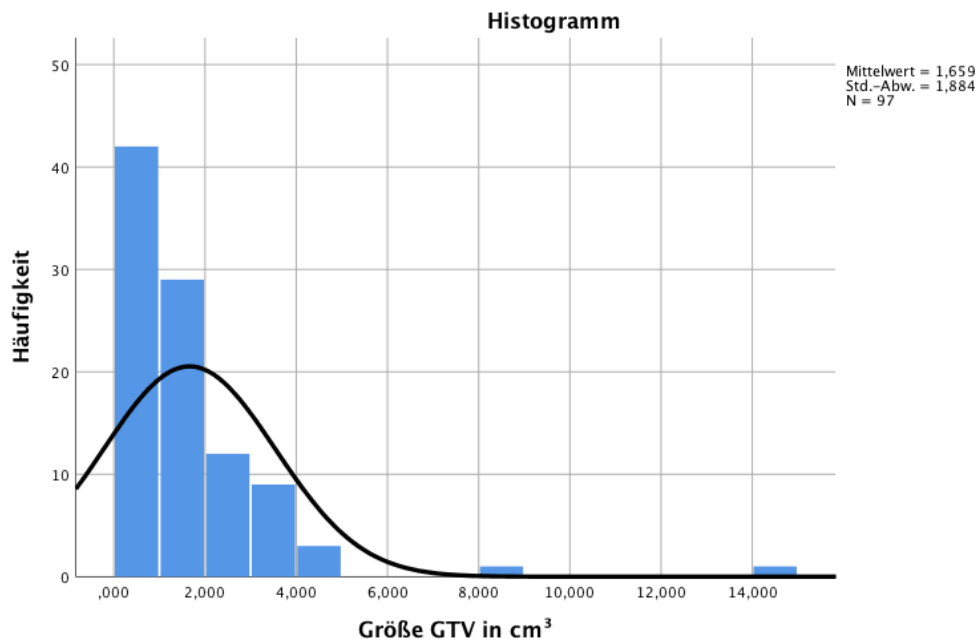


Abbildung 7: Größe GTV Patientenkollektiv

3.3.2 iPSA vor Therapie

Ein Großteil der Patienten – 60 von 97 Patienten (61,9 %) – hatte zu Beginn einen iPSA-Wert von weniger als 10 ng/ml. Die folgende Darstellung zeigt in Ergänzung zu Kapitel 3.2.1 eine Übersicht des iPSA aller Studienpatienten.

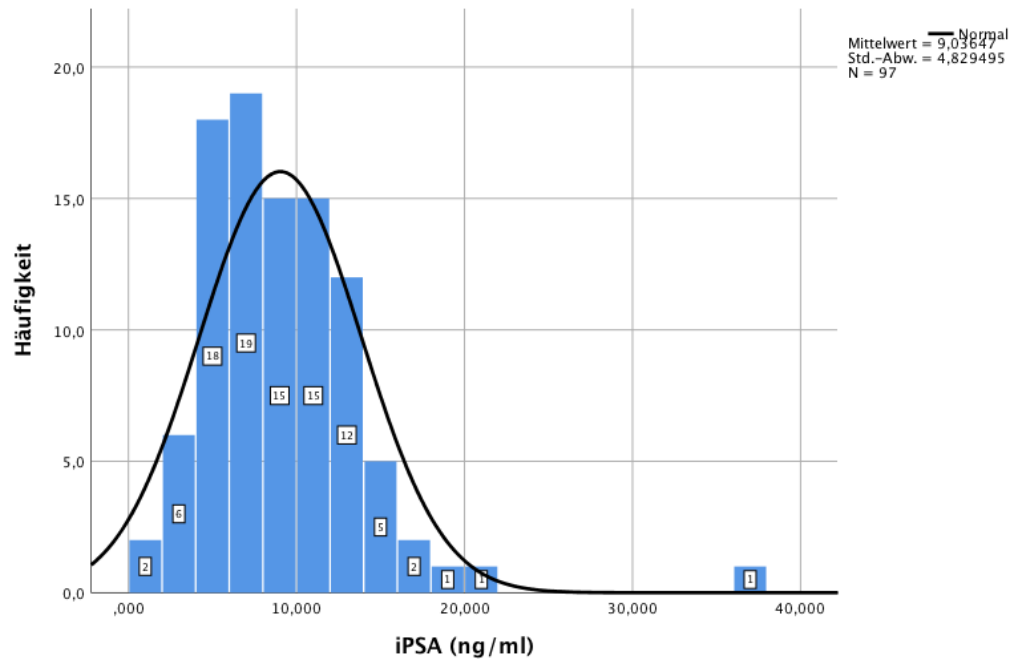


Abbildung 8: iPSA-Werte aller Patienten

3.3.3 iPSA und DIL bezogen auf das Gesamtvolumen der Prostata (CTV)

Um mögliche Zusammenhänge zwischen dem GTV (Größe, Dosis) und einzelnen klinischen Parametern ermitteln zu können, wurden die jeweiligen Größen der DIL auf dem Signifikanzniveau 0,05 und 0,01 mit anderen Patientencharakteristika korreliert und zweiseitig mit den Korrelationskoeffizienten „Kendall-Tau-b“ sowie „Spearman-Rho“ berechnet.

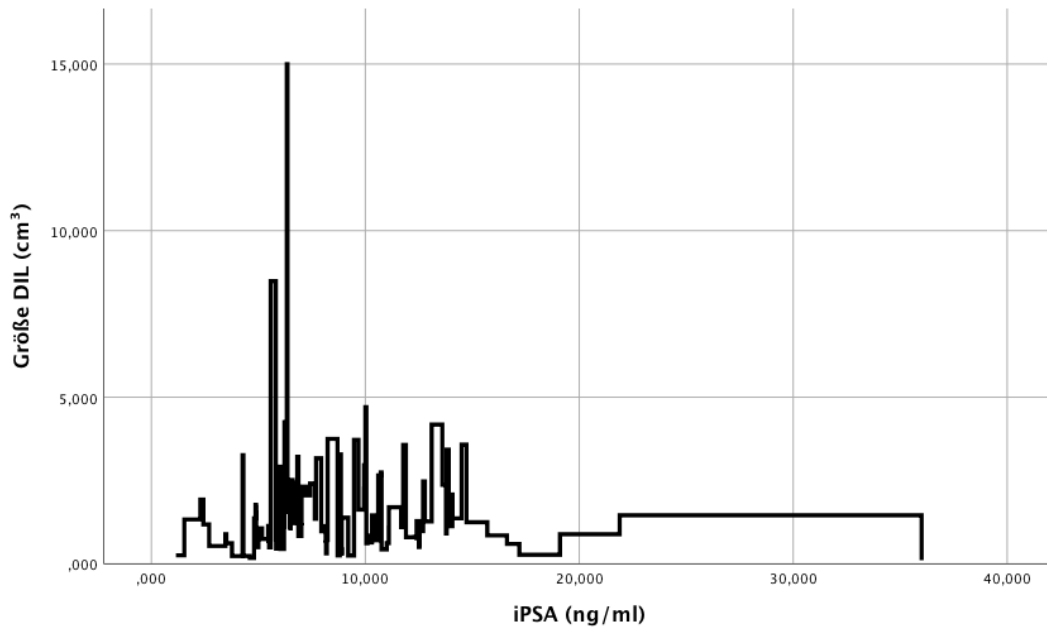


Abbildung 9: Vergleich DIL mit dem iPSA

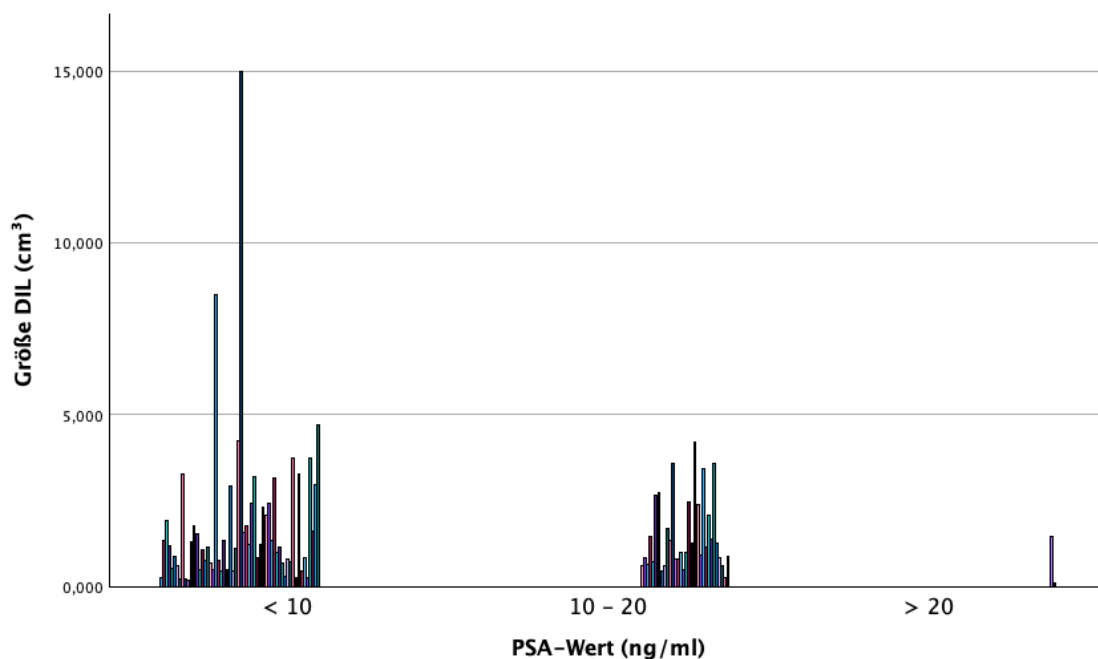


Abbildung 10: Vergleich DIL mit dem gruppiertem PSA-Wert

Fazit:

Es ergab sich bei den 97 Studienpatienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumolvolumen der DIL (GTV) und dem initialen PSA-Wert („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,54, Sig. 2-seitig 0,430; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,092, Sig. 2-seitig 0,370) (Abbildung 9 und Abbildung 10).

Vergleicht man den iPSA-Wert der einzelnen Patienten mit deren Prostatavolumen (CTV-Werten) aus den Bestrahlungsplänen, so ergeben sich signifikante Korrelationen auf einem Signifikanzniveau von 0,05 („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,174, Sig. 2-seitig 0,011; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,254, Sig. 2-seitig 0,012; Abbildung 11 und Abbildung 12).

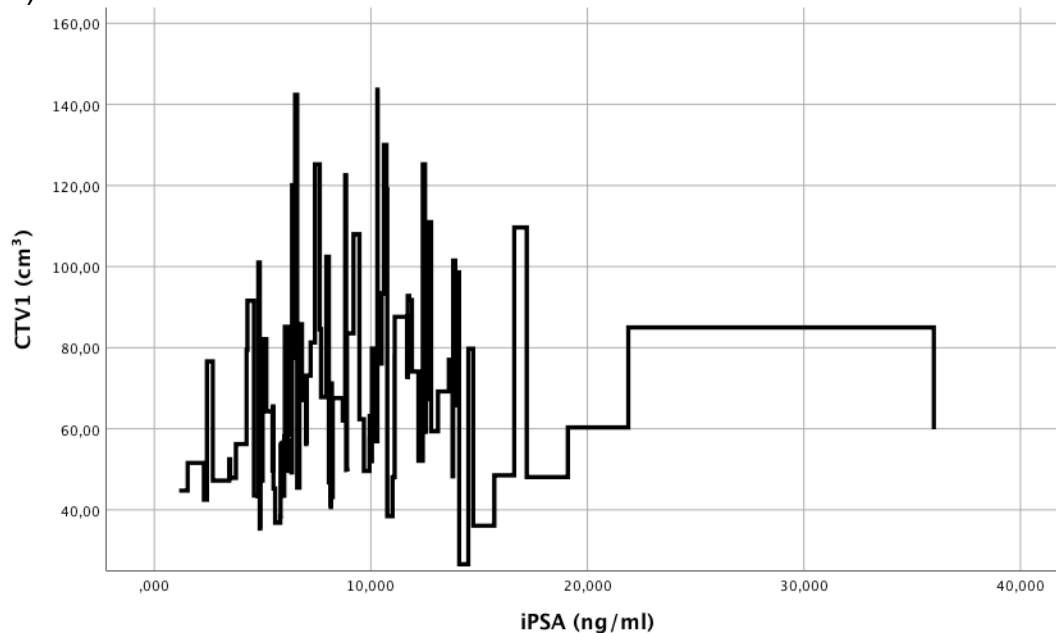


Abbildung 11: Vergleich CTV1 mit dem iPSA

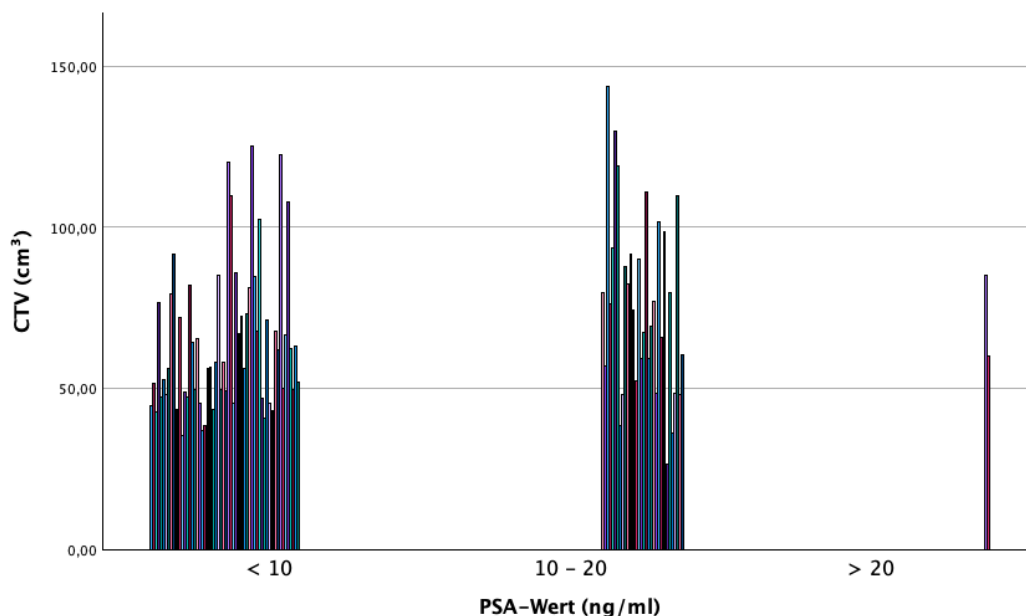


Abbildung 12: Vergleich CTV1 mit dem gruppiertem PSA-Wert

Fazit:

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen iPSA und dem gesamten Prostatavolumen (CTV1) dieses Patientenkollektivs.

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die iPSA-Werte im Verhältnis zur Größe der DIL (rot) sowie zum Prostata Volumen (Abbildung 13; blau = CTV1).

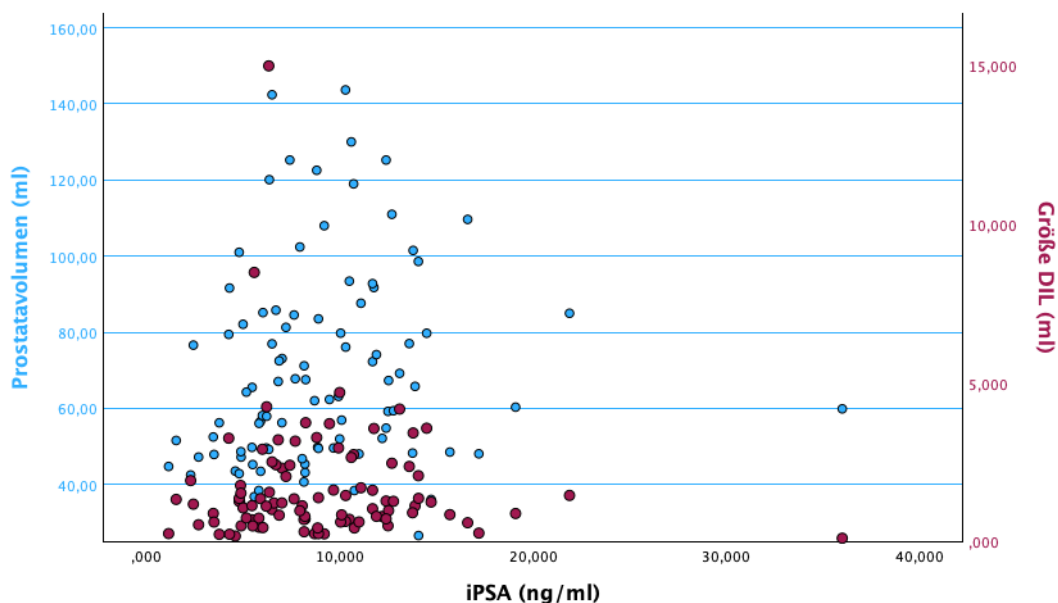


Abbildung 13: Zusammenhang iPSA zu CTV1 und DIL

Weiterhin wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem iPSA und dem Anteil der DIL an der Prostata der jeweiligen Patienten gibt (Abbildung 14).

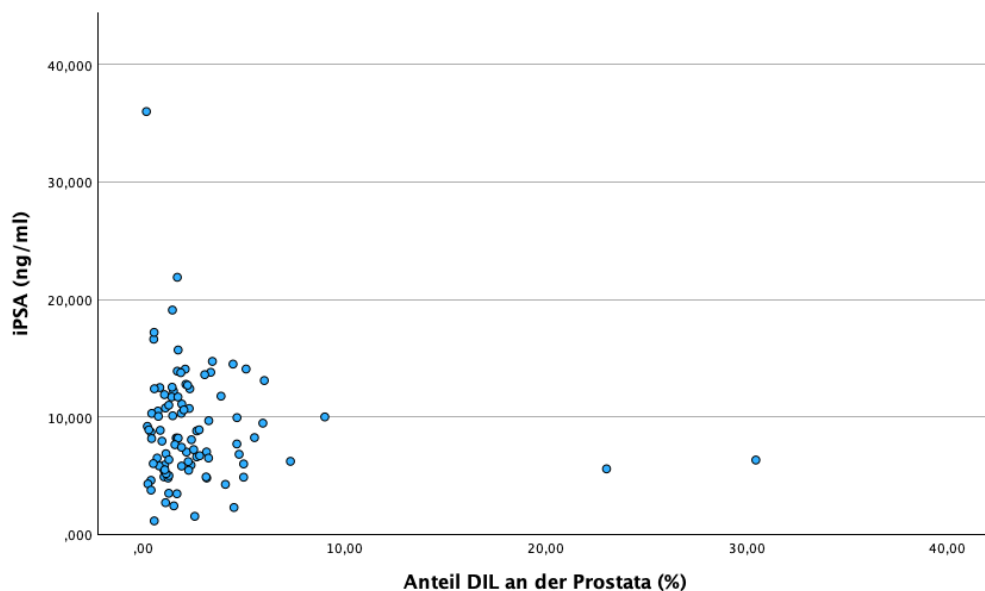


Abbildung 14: Zusammenhang DIL an der Prostata zu iPSA

Dabei ergab sich keine Korrelationen auf einem Signifikanzniveau von 0,05 bzw. 0,01 („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,006, Sig. 2-seitig 0,928; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,0,18, Sig. 2-seitig 0,864).

Fazit:

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen iPSA und prozentualem DIL-Anteil an der Prostata.

3.3.4 iPSA und DIL bezogen auf das Risikoprofil und den Gleason-Score

In Abbildung 15 wird graphisch untersucht, ob ein Zusammenhang der DIL, des iPSA mit dem d'Amico-Risiko-Profil bzw. dem Gleason-Score besteht.

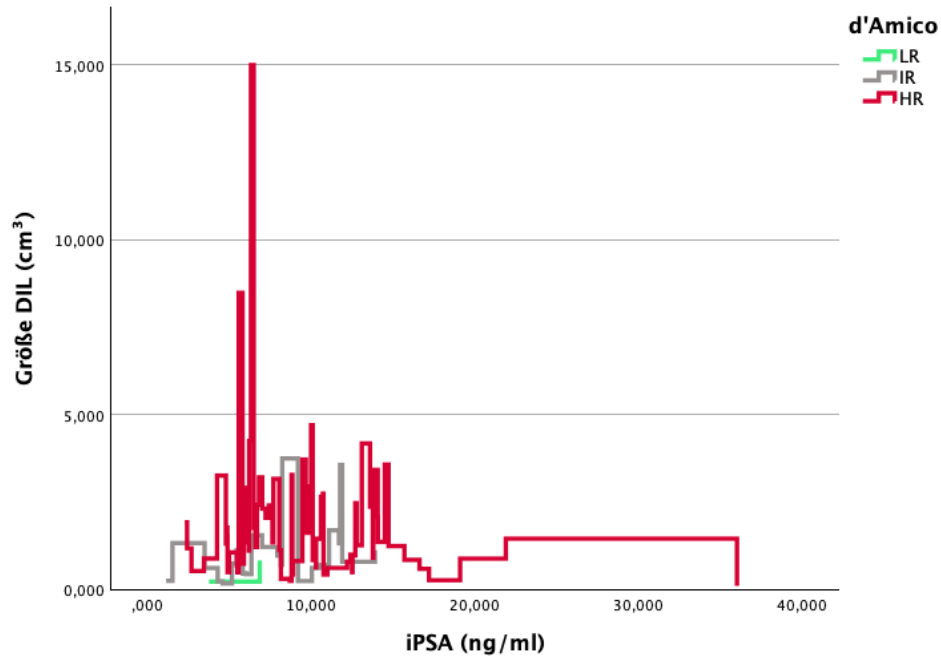


Abbildung 15: Vergleich DIL mit dem iPSA nach Risiko d'Amico

Fazit:

Es zeigt sich keine signifikante Größenzunahme der DIL mit dem PSA-Wert.

In Abbildung 16 wird die DIL-Größe zur Anzahl des Vorkommens im Kollektiv gruppiert nach Gleason-Score aufgetragen:

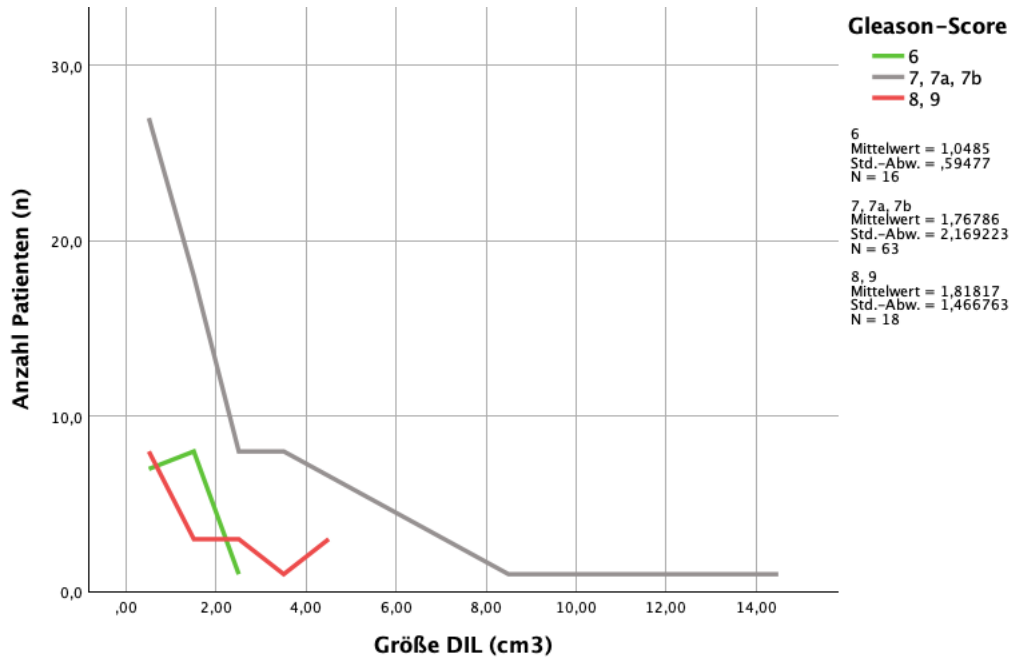


Abbildung 16: Veranschaulichung Größe DIL nach Gleason-Score

In Abbildung 17 wird die DIL-Größe zur Risikogruppenverteilung nach d'Amico aufgetragen:

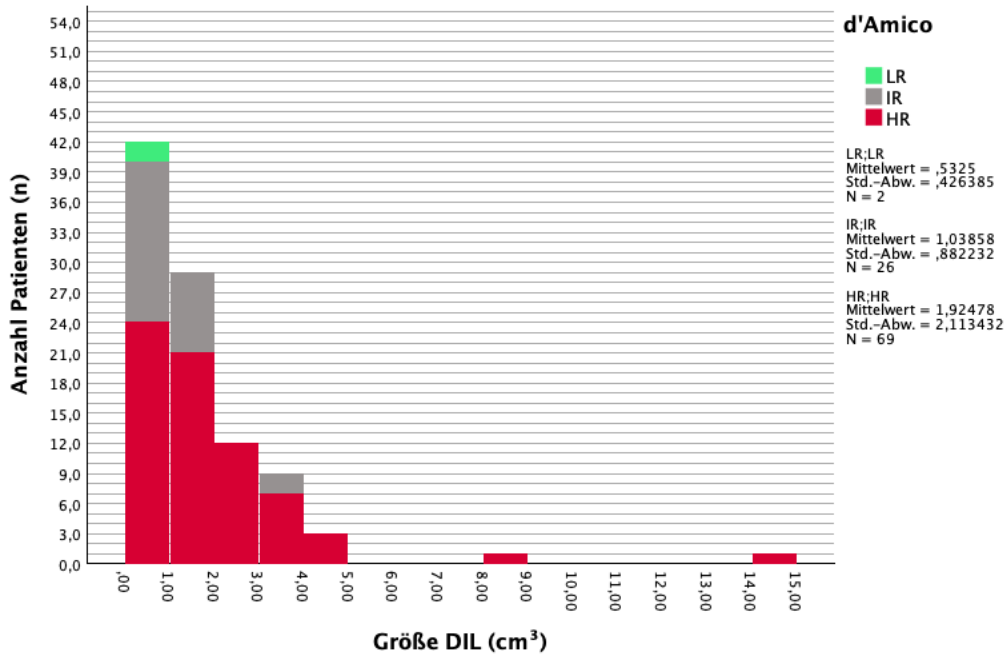


Abbildung 17: Veranschaulichung Größe DIL nach d'Amico-Risiko

Fazit:

Man erkennt, dass im Rahmen der d'Amico-Einteilung ein Großteil der Patienten im High-Risk-Bereich eingeordnet sind. Ebenfalls lässt sich aus Abbildung 15, besser aber noch aus Abbildung 17 entnehmen, dass die Patienten mit größerer DIL in der Regel dem HR-Bereich zugeordnet werden, allerdings ohne signifikant zu sein. Die PSA-Höhe korreliert nicht mit der DIL-Größe.

3.3.5 Bestrahlungsdosis

Alle Patienten des Studienkollektivs erhielten eine Bestrahlungsdosis von 78 Gray, ohne dass die Dosis im GTV verschrieben wurde.

In der folgenden Tabelle sind die Bestrahlungsdosen der GTVs, nach Dmin, Dmean und Dmax sortiert, aufgezeigt:

	Dmin (Gy)	Dmean (Gy)	Dmax (Gy)
Mittelwert	75,30	77,40	78,93
Median	75,87	77,87	79,21
Minimum	68,94	72,68	74,00
Maximum	77,90	78,73	82,01
Spannweite	8,96	6,05	8,01

Tabelle 11: Bestrahlungsdosen GTV

In den folgenden Abbildungen wird die Größe der DIL mit der jeweiligen maximalen Bestrahlungsdosis verglichen.

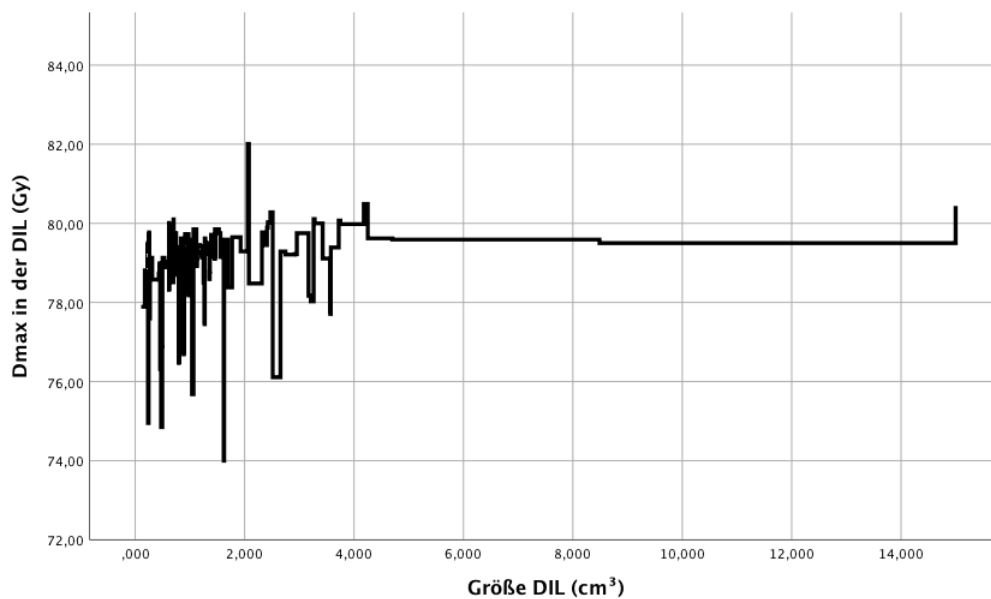


Abbildung 18: Vergleich Dmax der DIL mit der Größe der DIL

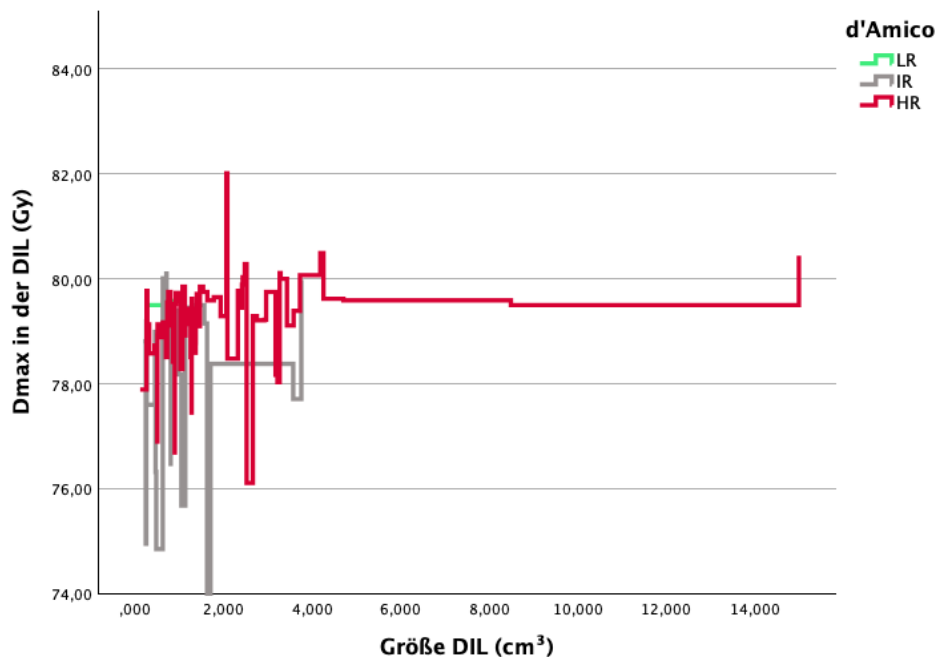


Abbildung 19: Vergleich Dmax der DIL mit der Größe der DIL aufgeteilt nach d'Amico Risiko

Bei der Untersuchung von möglichen Korrelationen ergab sich ein zweiseitig signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Bestrahlungsdosis „Dmax“ und der Größe des GTVs auf dem Signifikanzniveau 0,01. („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,267, Sig. 2-seitig 0,000; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,381, Sig. 2-seitig 0,000). Das bedeutet, dass eine größere DIL im Durchschnitt auch eine höhere maximale Bestrahlungsdosis erhielt (vgl. Abbildung 19).

Bei der mittleren und minimalen Bestrahlungsdosis hingegen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen – (GTVDMean: „Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,114, Sig. 2-seitig 0,097; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,167, Sig. 2-seitig 0,103); (GTVDMin: „Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,077, Sig. 2-seitig 0,267; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,117, Sig. 2-seitig 0,255).

Fazit:

Die Bestrahlungsdosis betrug im Mittel 77,4 Gray. Die maximal applizierte Dosis war in der im „Trend“ größeren DIL signifikant höher.

3.4 Biochemische Kontrolle

3.4.1 Biochemisch-rezidivfreies Überleben nach ASTRO-Kriterien

Es hatten sechs Patienten ein Rezidiv nach den ASTRO-Kriterien (Abbildung 20) sowie drei Patienten eines nach der Definition von Phoenix (Abbildung 21). Die Ereignisse der ASTRO-Rezidive fanden nach den Monaten 8, 12, 17, 18, 32 und 40 statt. Im Mittel ereignete sich das ASTRO-Rezidiv in etwa 1,8 Jahre nach Behandlungsbeginn.

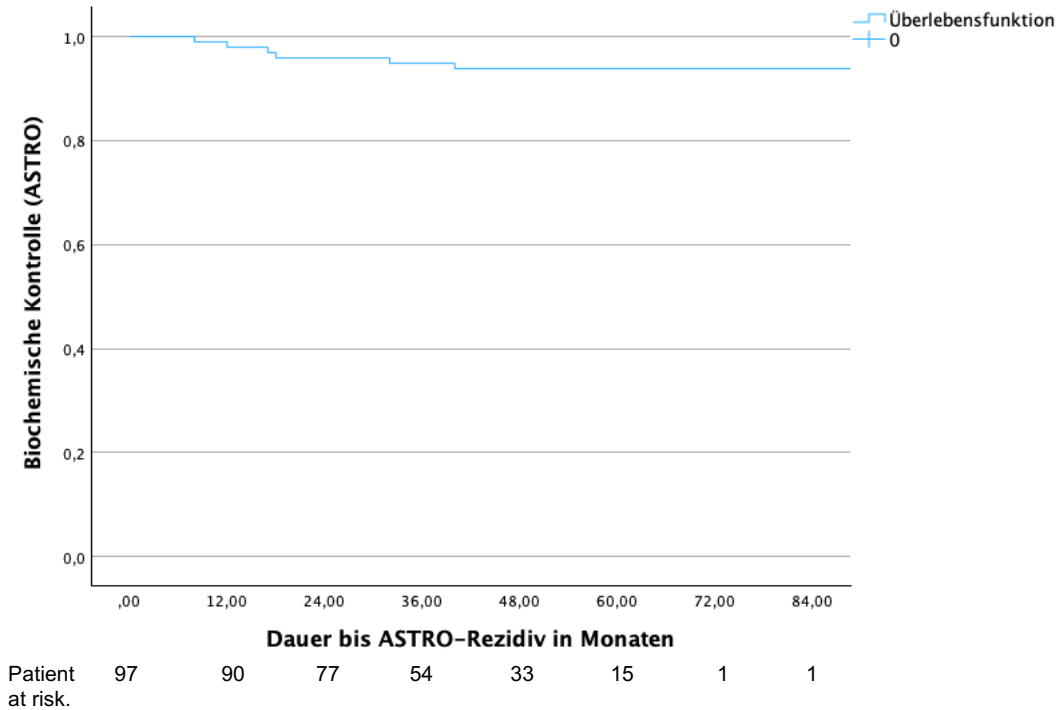


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve Biochemisch-rezidivfreies Überleben bis FU nach ASTRO

3.4.2 Biochemisch-rezidivfreies Überleben nach Phoenix-Kriterien

Hinsichtlich der Phoenix-Rezidive fanden die Ereignisse nach 17, 18 und 53 Monaten statt. Im Mittel wurde das Rezidiv nach etwa 2,4 Jahren detektiert.

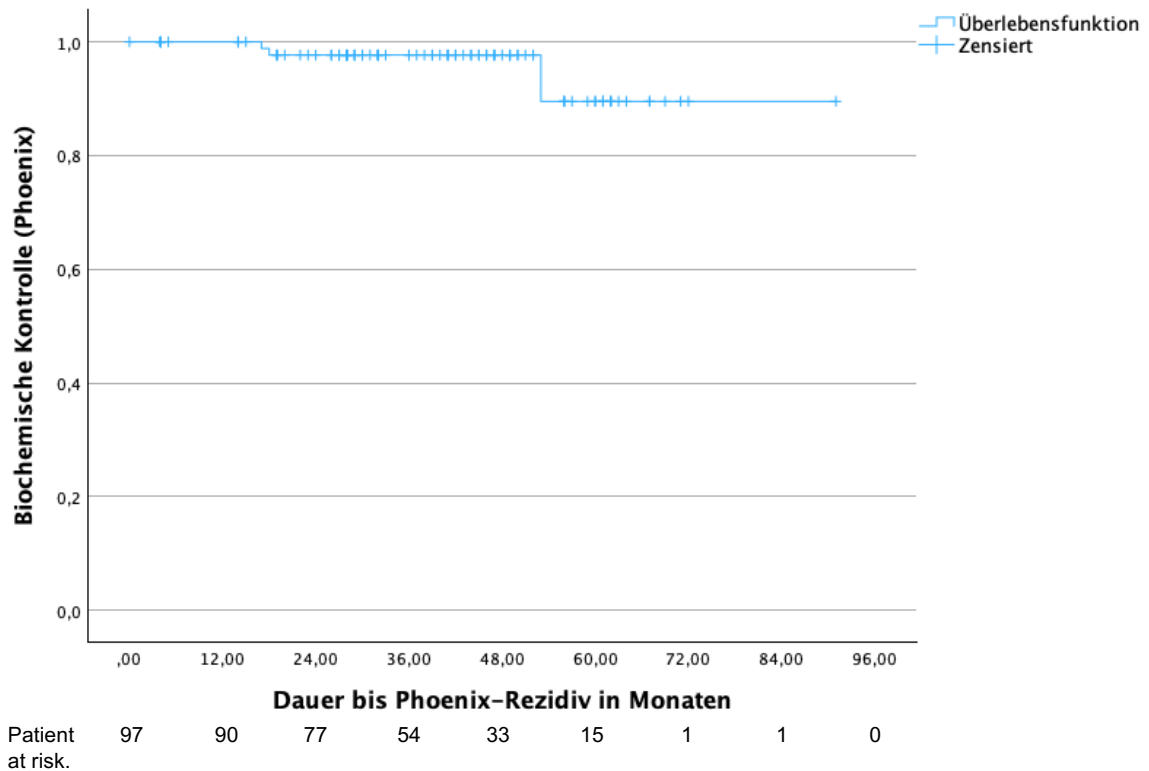


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve Biochemisch-rezidivfreies Überleben bis FU nach Phoenix

Fazit:

Die geschätzte biochemische Rezidivfreiheit betrug nach 5 Jahren 93,8% nach ASTRO-Kriterien und 96,9% nach Phoenixkriterien.

3.4.3 Deskriptive Verteilung der Rezidive

In den folgenden Boxplots (Abbildung 22+23) sind die iPSA-Werte der o.g. Patienten nach Rezidiven aufgeführt.

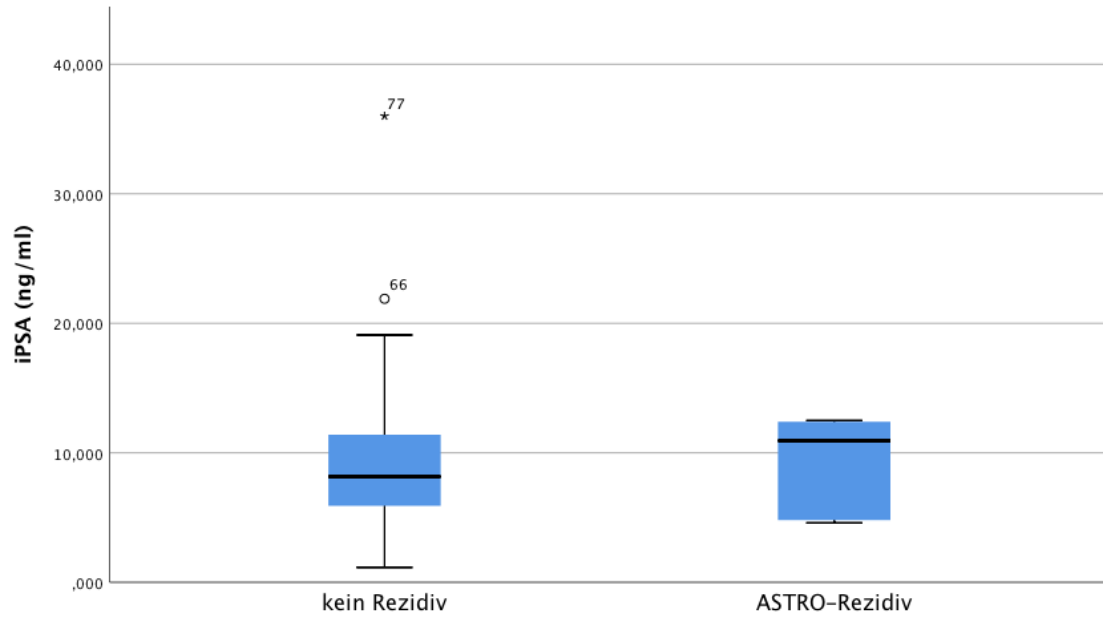


Abbildung 22: Boxplot iPSA ASTRO-Rezidiv-Patienten

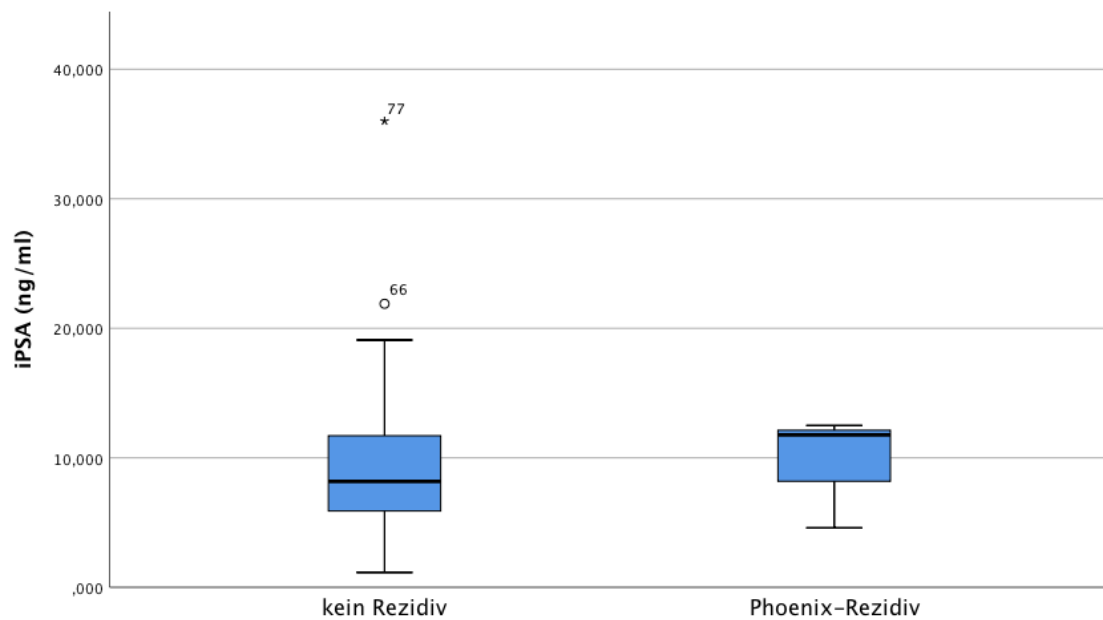


Abbildung 23: Boxplot iPSA Phoenix-Rezidiv-Patienten

Sowohl bei den 6 ASTRO-Rezidiven als auch bei den 3 Phoenix- Rezidiven liegt der Median des iPSA über dem der rezidivfreien Patienten, ohne jedoch signifikant zu sein.

Fazit:

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen iPSA und Rezidiv sowohl nach ASTRO- als auch Phoenix-Kriterien.

3.4.4 PSA-Dichte

Die PSA-Dichte wird als Quotient aus Gesamt-PSA und Prostatavolumen berechnet [55].

Das Patientenkollektiv zeigte folgende Werte bzgl. der PSA-Dichte:

Mittelwert	0,14
Median	0,12
Minimum	0,03
Maximum	0,6
Spannweite	0,58
Perzentile	
25	0,48
50	0,12
75	0,18

Tabelle 12: PSA-Dichte in ng/ml/cm³

Im folgenden Diagramm sind die PSA-Dichte nach Vorkommen im jeweiligen Risikobereich der d'Amico-Klassifikation aufgeführt.

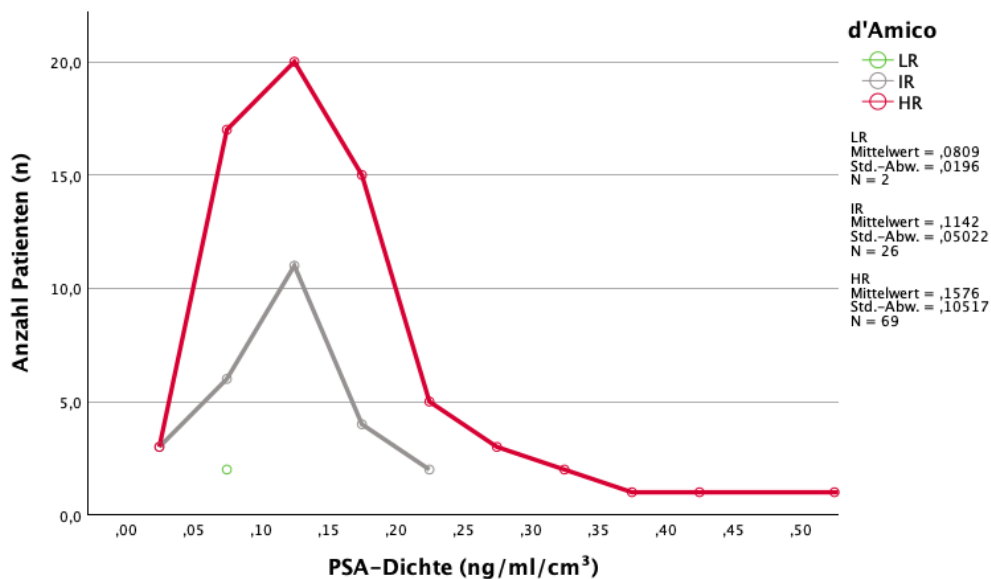


Abbildung 24: PSA-Dichte nach d'Amico Risiko

Bei der Korrelation der PSA-Dichte mit sonstigen Patientenparametern, wie bspw. dem GTV oder den verschiedenen Bestrahlungsdosen des GTVs ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (vgl. Tabelle 22 im Anhang).

3.4.5 Erster PSA-Wert nach Therapie

Im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung sollen die Patienten in der Regel innerhalb der ersten zwölf Wochen nach der Bestrahlungsbehandlung eine Abnahme des aktuellen PSA-Wertes erhalten [9]. Dieser Wert konnte beim Patientenkollektiv bei insgesamt von 96 der 97 Patienten erhoben werden. Ein Patient übermittelte in der Nachsorge keinerlei PSA-Werte mehr.

Im Mittel lag der erste PSA-Wert nach Therapie bei 0,4 ng/ml mit einem Median von 0,08 ng/ml (Spannweite 6,3 ng/ml).

Betrachtet man die PSA-Werte der Rezidiv-Patienten, so haben sowohl die ASTRO-Rezidiv-Patienten als auch die Patienten mit einem Astro- und Phoenix-Rezidiv niedrige 3-Monats-PSA-Werte. Der Mittelwert der drei Phoenix-Rezidiv-Patienten lag hier bei 0,15 ng/ml mit einem Median von 0,16 ng/ml (Spannweite 0,1 ng/ml). Bei den sechs ASTRO-Rezidiv-Patienten lag der Mittelwert bei 0,17 ng/ml, der Median betrug 0,18 ng/ml (Spannweite 0,16 ng/ml).

Unterscheidet man die Patienten nach der AHT, so betrug der Mittelwert bei Patienten mit AHT 0,16 ng/ml bei einem Median von 0,07 ng/ml. Bei den 12 Patienten ohne AHT lag der Mittelwert bei 2,37 ng/ml, der Median betrug 2,64 ng/ml (Spannweite 6,29 ng/ml).

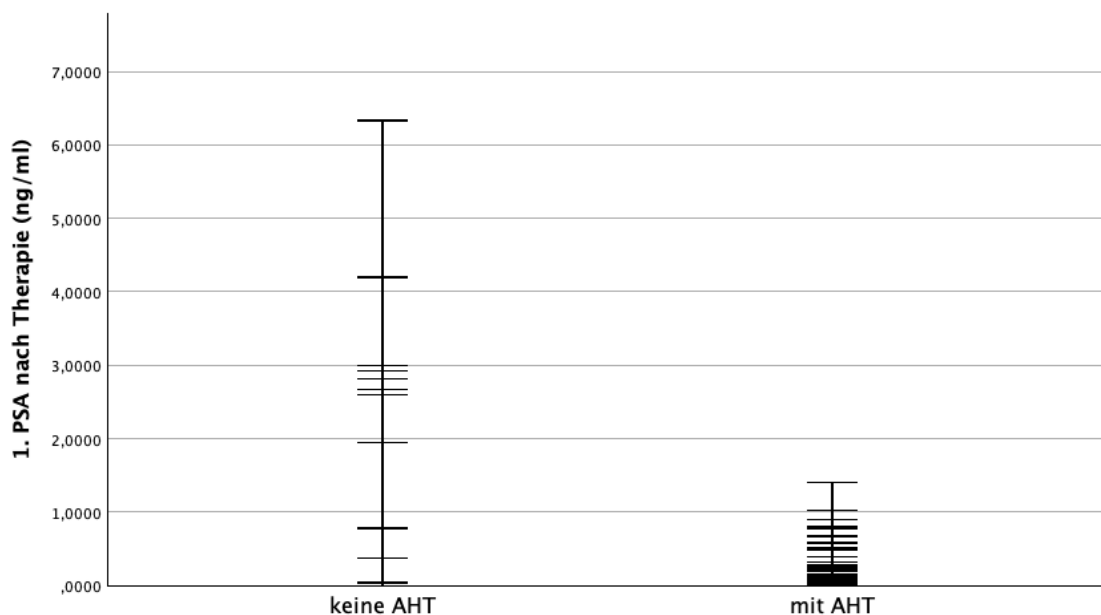


Abbildung 25: PSA-Wert nach Therapie aller Patienten mit/ohne AHT

3.5 Klinische Endpunkte

Das letzte „Follow-Up“ bzw. der letzte Vitalstatus der Patienten wurde bis einschließlich dem Jahr 2020 als Nachbeobachtungszeit ausgewertet.

3.5.1 Dauer bis zur letzten Nachsorge

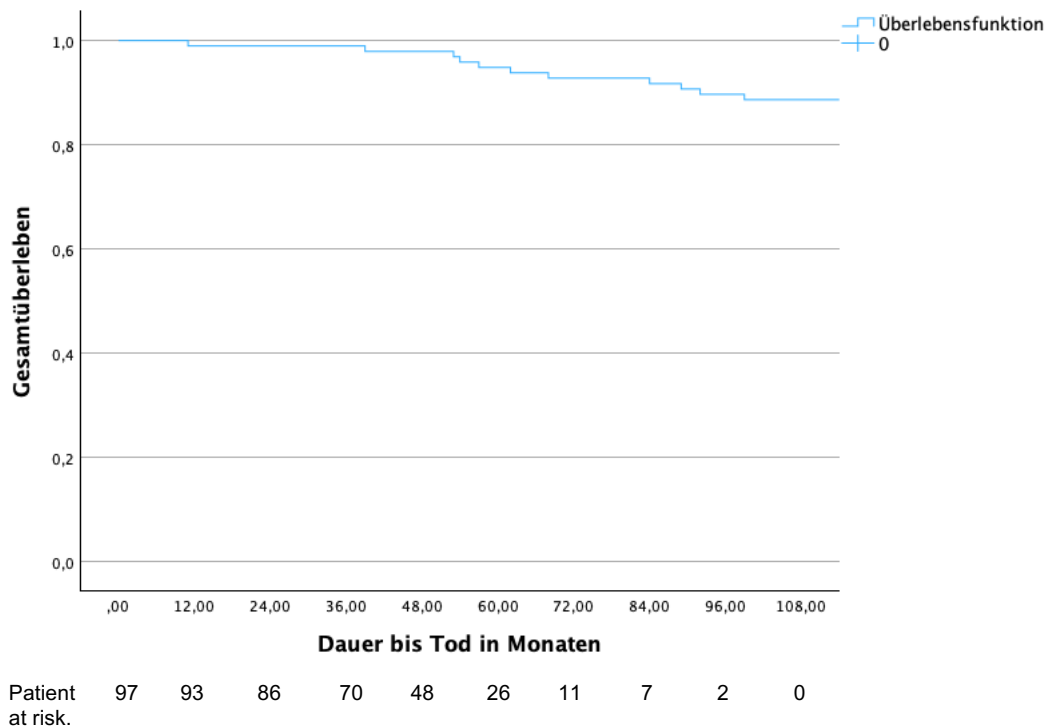
Die mittlere Nachsorgedauer (mit PSA-Wert) betrug 39 Monate (Spanne 0-91 Monate). Bei der kürzesten Zeitspanne wurde als Zeitpunkt des letzten FU der Behandlungsstart definiert, da bei diesem Patienten keine weiteren Werte erhoben werden konnten. Der Patient mit der längsten Spannweite hatte das FU nach 91 Monaten (7,5 Jahre). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 41 Monate.

3.5.2 Dauer bis zum letzten Vitalstatus

Der letzte Vitalstatus wurde für die Studienpatienten im Durchschnitt nach 48 Monaten (4-107 Monate, Median 48 Monate) erhoben.

3.6 Gesamtüberleben

Die Studiennachbeobachtungszeit endete im Jahr 2020. Insgesamt verstarben bis Ende 2020 von 97 Studienpatienten 11 Männer (11,3%). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist in Abbildung 28 visualisiert und die mittleren Überlebenszeiten sind in Tabelle 13 dargestellt.



Zeitraum nach Jahren	Anteil Gesamtüberleben in %
1	97,94
2	94,85
3	92,78
4	91,75
5	89,69

Tabelle 13: Gesamtüberleben (mittleres FU für Vitalstatus: 48 Monate)

3.6.1 Gesamtüberleben der Rezidivpatienten

In Abbildung 27 sind die Überlebensfunktionen der Patienten nach Rezidiven unterteilt aufgeführt. Es ist zu erkennen, dass keiner der Rezidivpatienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben ist. Die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten im Vergleich zum restlichen Kollektiv war allerdings etwas kürzer: So war bei den sechs „Astro-Rezidiven“ das letzte FU im Durchschnitt nach 44,7 (Spanne: 14-72 Monaten). Die drei Patienten mit einem Rezidiv nach Phoenix-Kriterien wiesen eine vergleichbare Nachsorgedauer mit der Gesamtkohorte auf (Mittelwert FU: 48,3 Monate, Spanne: 41-63 Monate).

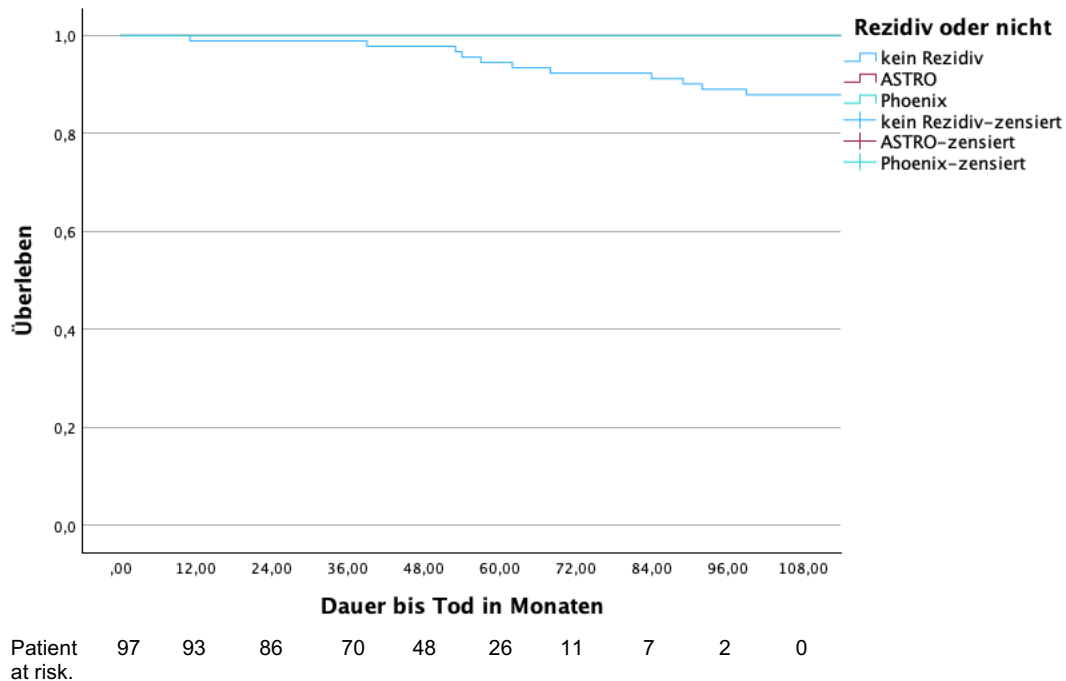


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Rezidivpatienten Nachbeobachtungszeit

Fazit:

Die Rezidivpatienten sind in der Nachbeobachtung nicht verstorben.

3.6.2 Gesamtüberleben nach Risikoprofil

Im Folgenden sind die Überlebensdaten in Abhängigkeit der Risikoeinteilungen nach d'Amico (Abbildung 28) und NCCN (Abbildung 29) dargestellt.

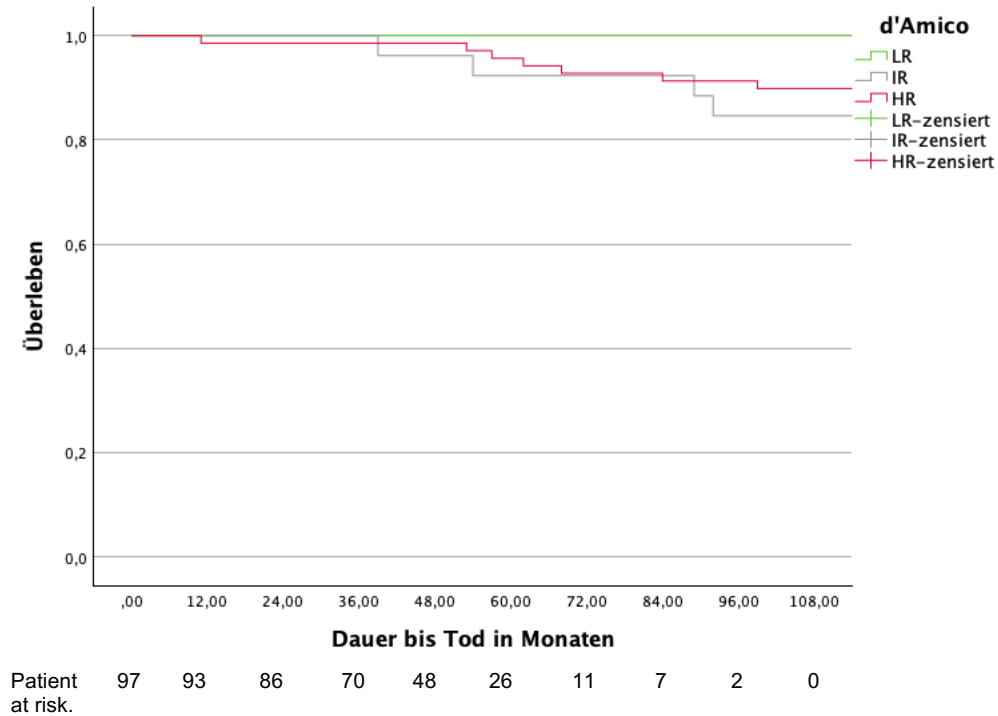


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve Nachsorge anhand des d'Amico-Risiko



Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve Nachsorge anhand des NCCN-Risikos

Fazit:

Die Patienten im niedrigen Risikobereich haben ein gleiches Gesamtüberleben. Im Bereich des mittleren und hohen Risikos gibt es Unterschiede: Bei der d’Amico-Risikoeinteilung starben 4 des mittleren Risikobereichs und 7 im hohen Bereich. Bei der NCCN-Risikoeinteilung starben 7 Patienten des mittleren Risikos und 4 im hohen Risikobereich.

3.6.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Bei einem der Studienpatienten wurde im Laufe der Nachbeobachtungszeit neben einem biochemischen Rezidiv, welches sowohl die ASTRO- als auch Phoenix-Kriterien erfüllte, zusätzlich ein Lokalrezidiv entdeckt.

In Abbildung 30 ist dies durch ein Ereignis nach 53 Monaten zu erkennen. Die Diagnostik beinhaltete in diesem Fall eine MRT-Bildgebung sowie eine PET/CT. Therapeutisch bekam der Patient eine Salvage-Brachytherapie. Bereits nach 32 Monaten waren die PSA-Werte auffällig im Sinne eines ASTRO-Rezidivs (PSA: 1,07 ng/ml).

Nach 53 Monaten hatte der Patient per Definition ein Phoenix-Rezidiv (PSA: 2,38 ng/ml). Des Weiteren wurde zu diesem Zeitpunkt das Lokalrezidiv, welches sich im ipsilateralen Prostatalappen befand, im PET-CT entdeckt.

Trotz Lokalrezidiv konnte der Patient über einen Zeitraum von 87 Monaten, also gut sieben Jahren, beobachtet werden. Nach etwa fünf Jahren (63 Monate) konnte letztmals einen PSA-Wert des Patienten ermittelt werden. Dieser war mit 0,26 ng/ml kontrolliert.

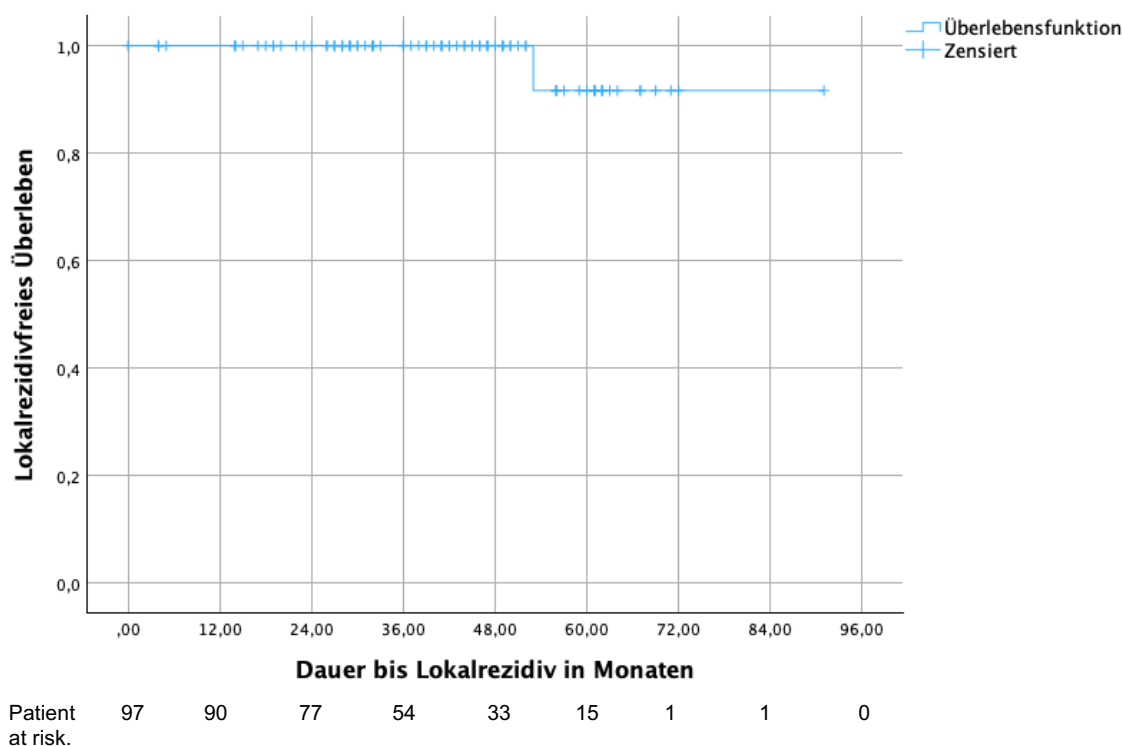


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve Lokalrezidivfreies Überleben

Fazit:

Das geschätzte 5- Jahres lokalrezidivfreie Überleben betrug 99,0%. Aufgrund erfolgreicher Salvagetherapie ist kein Patient am Lokalrezidiv verstorben.

3.6.3 Prostatakarzinomspezifisches Überleben

Es ist kein Patient im Rahmen seiner Nachbeobachtungszeit am Prostatakarzinom verstorben (vgl. Abbildung 31).

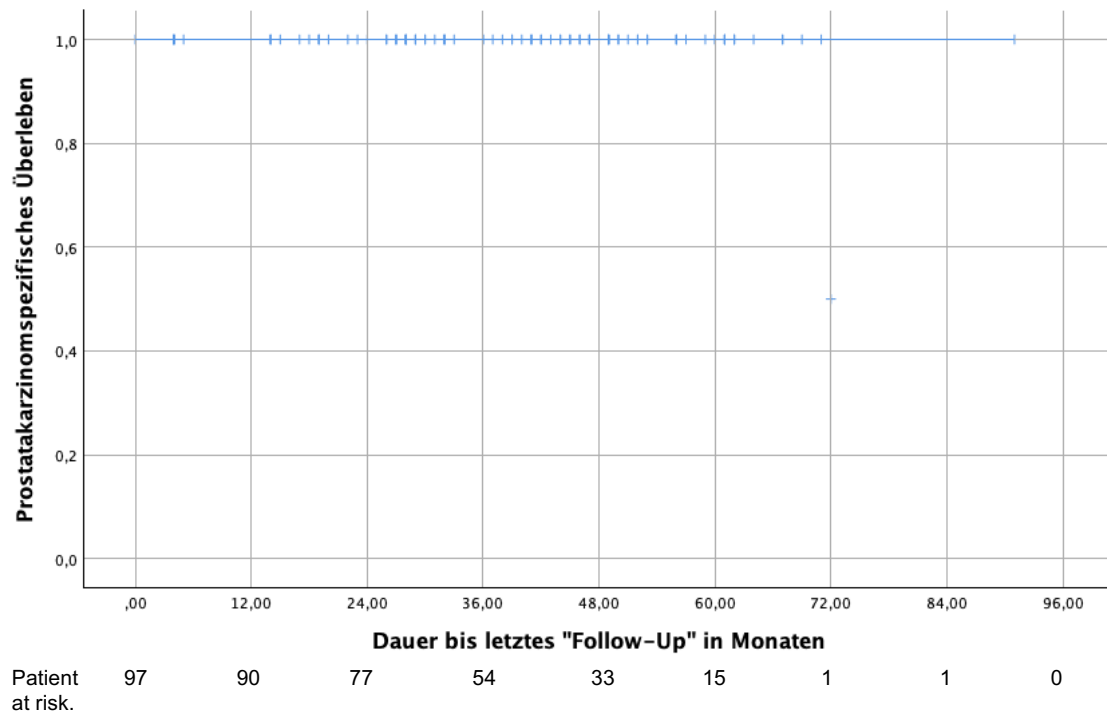


Abbildung 31: Prostatakarzinomspezifisches Überleben bis letztes FU

Fazit:

Das prostatakrebspezifische Überleben des vorliegenden Kollektivs betrug über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum 100%.

3.6.4 Metastasenfreies Überleben

Bei keinem Patienten wurde eine distante Metastasierung bildgebend nachgewiesen. Bei 4/6 Patienten mit biochemischem Rezidiv erfolgte eine entsprechende Fokussuche. Lediglich ein Lokalrezidiv, jedoch keine Fernmetastasierung wurde nachgewiesen.

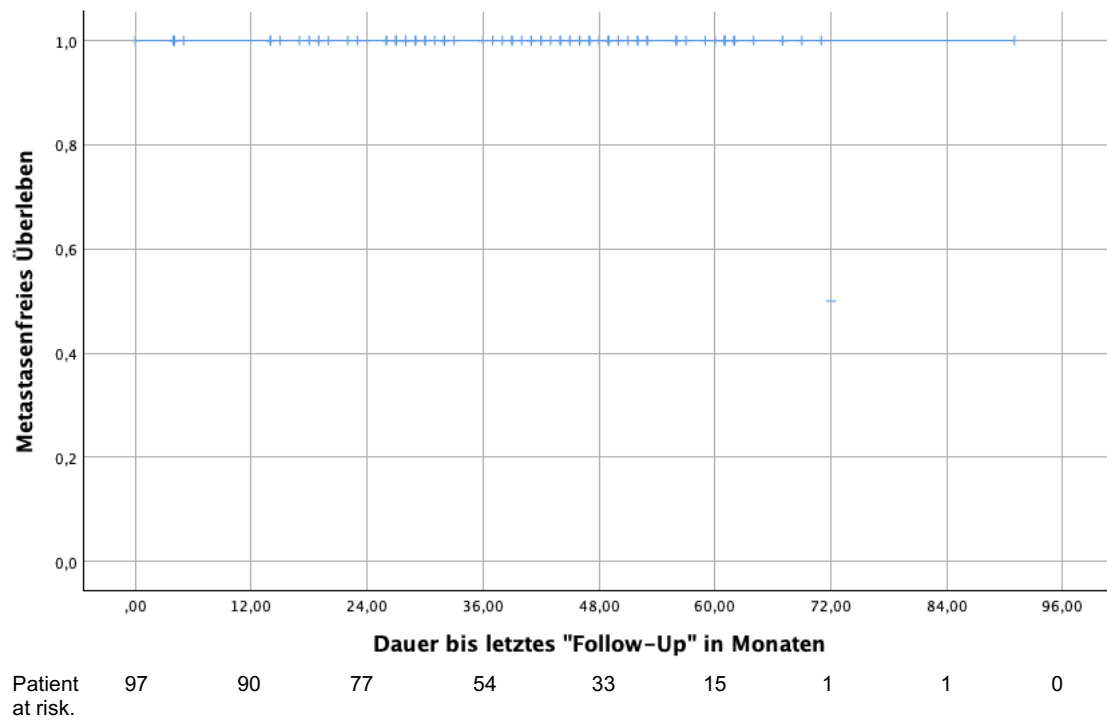


Abbildung 32: Metastasenfreies Überleben bis letztes FU

Fazit:

Das metastasenfreie Überleben betrug 100%.

3.7 Toxizität

3.7.1 CTC Miktionsfrequenz

In Abbildung 33 sind die Angaben zur Veränderung der Miktionsfrequenz des Kollektivs – soweit entsprechende Dokumentationen verfügbar waren – dargestellt. Der größte Teil der Studienpatienten hatte keine Auffälligkeiten bei der Miktion. Keine Nebenwirkung (Grad 0) trat bei einem Großteil der Patienten auf (3 Monate 44/51 (86,27%); 1. Jahr 37/42 (88,10%); 3. Jahr 49/56 (87,5%); 5. Jahr 14/15 (93,33%)). Grad 2 ließ sich nach 3 Monaten bei 2/51 der Patienten (3,92%) feststellen. 1 Jahr nach Therapie wiesen 2/42 Probanden Nebenwirkungen vom Grad 2 (4,76%) auf. Im 3. Jahr waren es insgesamt 3/56 Patienten (5,36%).

Die weiteren Veränderungen betrafen ausschließlich die Kategorie des Schweregrades 1 und waren in der Anzahl ebenfalls nur geringfügig ausgeprägt. Bezieht man die Patienten mit Rezidiv ein, so hatte ein Patient, welcher im 3. Jahr eine Nebenwirkung Grad 2 äußerte, ein Rezidiv nach der ASTRO und Phoenix-Definition.

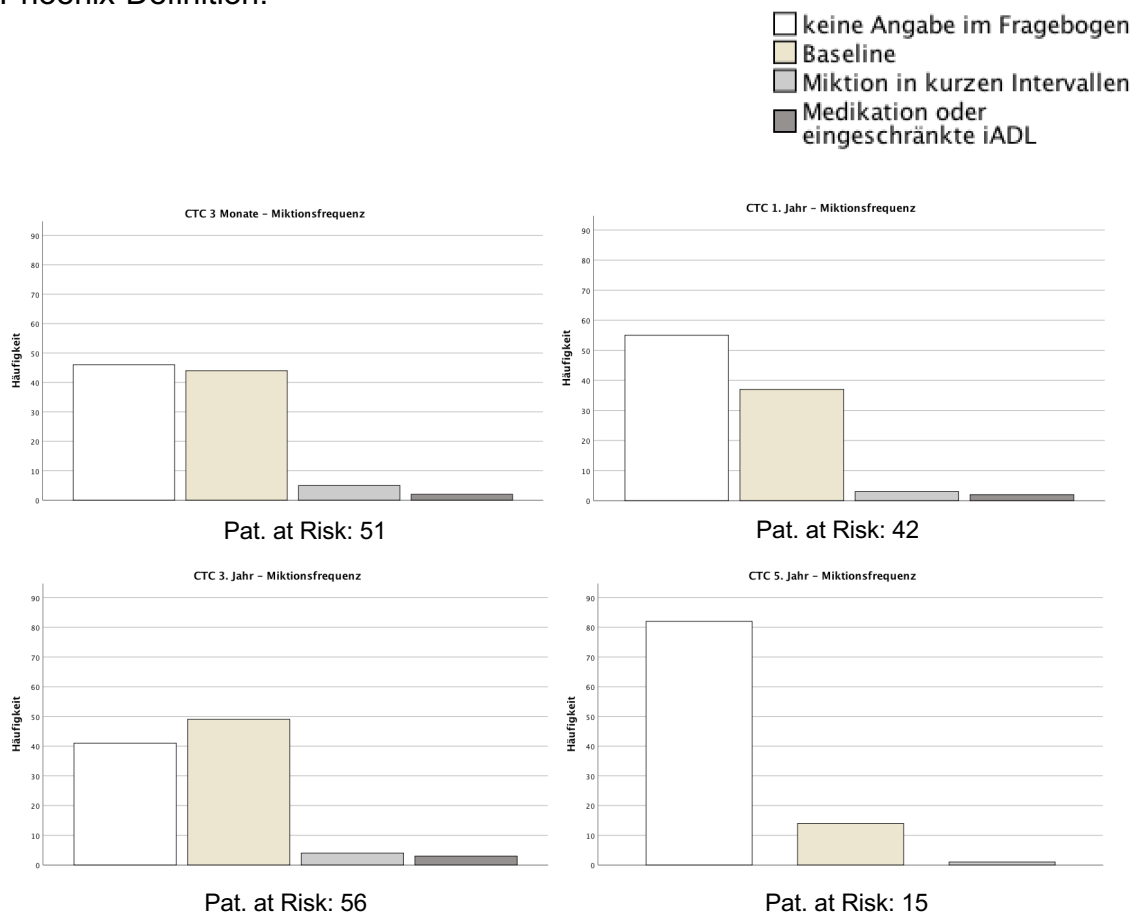


Abbildung 33: Balkendiagramm CTC Miktionsfrequenz

Fazit:

Bei eingeschränkter Datenqualität zeigt sich insgesamt eine geringe Toxizität mit unter 6% G2+-Nebenwirkungen für die Miktion.

3.7.2 CTC Blasenblutung/Hämaturie

Abbildung 34 stellt die Häufigkeit von Hämaturie dar. Der Großteil der Patienten wies keinerlei Auffälligkeiten (3 Monate 49/51 (96,08%); 1. Jahr 43/43 (100%); 3. Jahr 55/56 (98,21%); 5. Jahr 15/15 (100%)).

Nach 3 Monaten hatte 1/51 der Patienten (1,96%) und nach 3 Jahren 1/56 (1,78%) der Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung vom Grad 3.

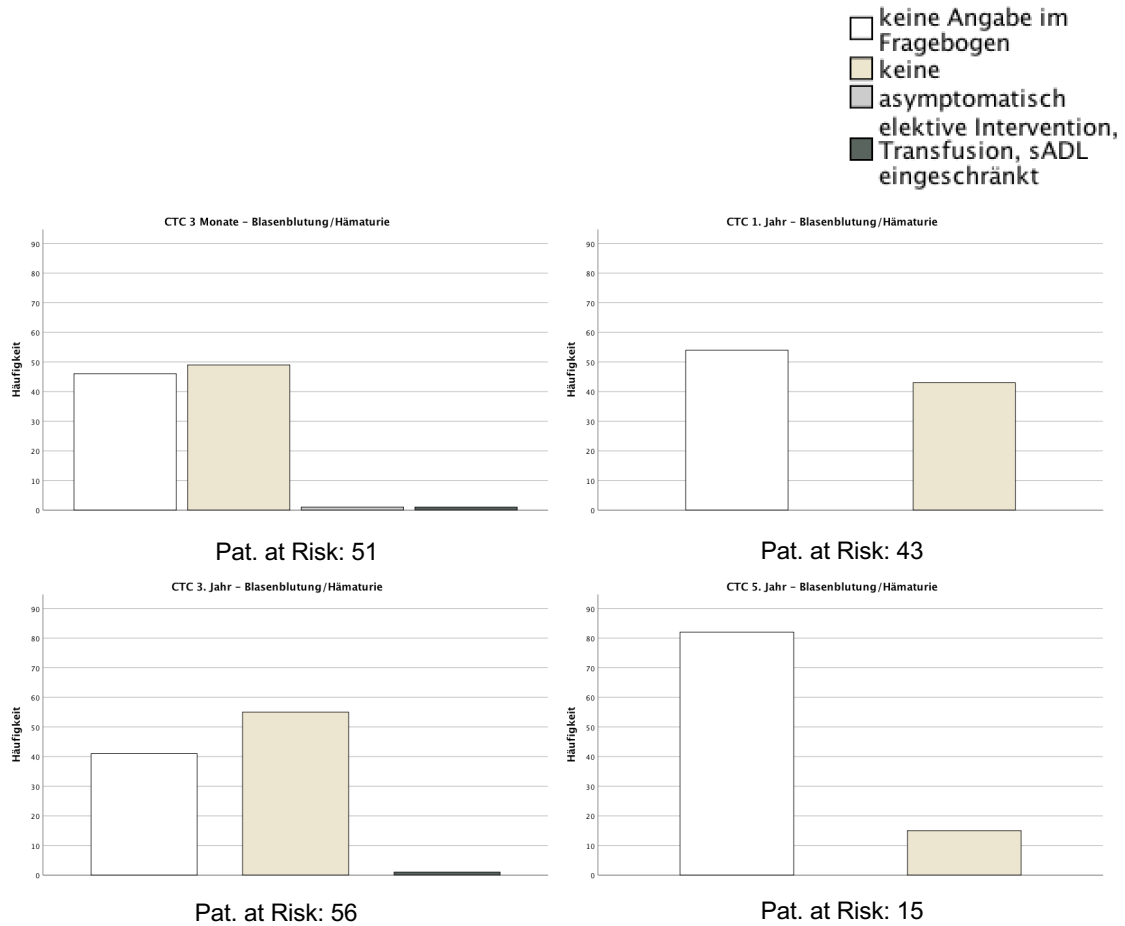


Abbildung 34: Balkendiagramm CTC Blasenblutung/Hämaturie

Fazit:

Bei eingeschränkter Datenqualität zeigt sich insgesamt eine geringe Toxizität mit unter 5% G2+-Nebenwirkungen für die akute und chronische Blasenblutung.

3.7.3 CTC Rektale Blutung

Bei der CTC-Nebenwirkung eines rektalen Blutabgangs in Abbildung 35 hatten 2/43 Probanden im 1. Jahr eine CTC 2. Grades (4,65%). Ebenfalls im ersten Jahr klagte 1/43 Patient über Nebenwirkungen vom Grad 3 (2,33%). 6/55 der Patienten im 3. Jahr hatte eine CTC Grad 2 (10,91%). Im 5. Jahr hatte ein Patient (6,67%) eine milde rektale Blutung ohne Indikation zur Intervention. Der Großteil der Patienten wies keinerlei Auffälligkeiten (3 Monate 49/49 (100%); 1. Jahr 35/43 (81,40%); 3. Jahr 42/55 (76,36%); 5. Jahr 15/16 (93,75%)).

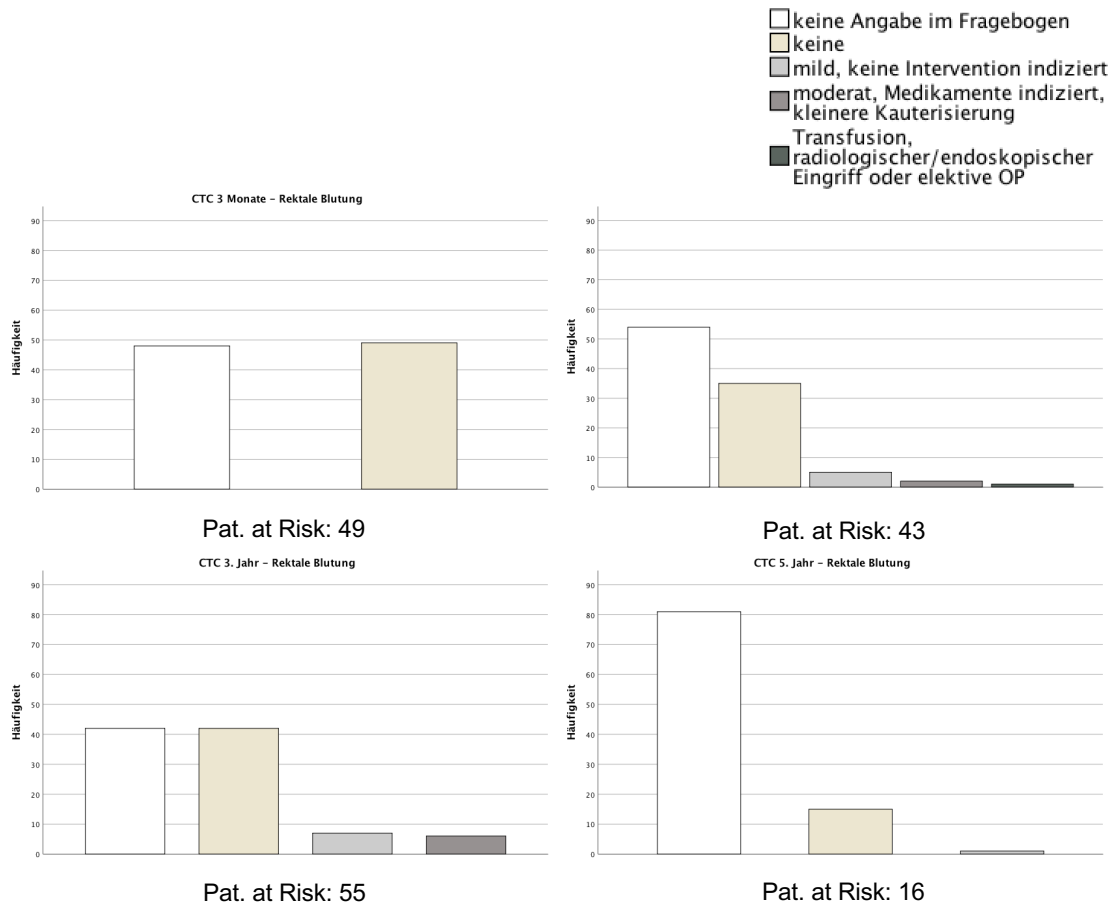


Abbildung 35: Balkendiagramm CTC Rektale Blutung

Fazit:

Bei eingeschränkter Datenqualität zeigt sich insgesamt eine mäßige Toxizität, wobei ein Peak nach 3 Jahren mit unter 11% G2+-Nebenwirkungen bzgl. rektalen Blutungen erkennbar war.

3.7.4 CTC Proktitis

Bei der CTC-Nebenwirkung Proktitis in Abbildung 36 hatte/n nach 3 Monaten 1/52 der Patienten (1,92%) eine CTC Grad 2 und 2/52 eine CTC Grad 3 (3,85%). Jeweils ein Patient hatte zu den Erhebungszeitpunkten nach 1 (1/43 (2,33%)) und 5 Jahren (1/16 (6,25%)) eine CTC vom Grad 2.

Nach 3 Jahren hatten je 5/55 Patienten (9,09%) Nebenwirkungen vom Grad 2 und 3. Ein Großteil der Patienten wies keinerlei Auffälligkeiten (3 Monate 48/52 (92,31%); 1. Jahr 38/43 (84,44%); 3. Jahr 43/55 (78,18%); 5. Jahr 13/16 (81,25%)).

Bezieht man die Patienten mit Rezidiv ein, so hatte ein Patient, welcher im 3. Jahr eine Nebenwirkung Grad 2 äußerte, ein Rezidiv nach der ASTRO und Phoenix-Definition.

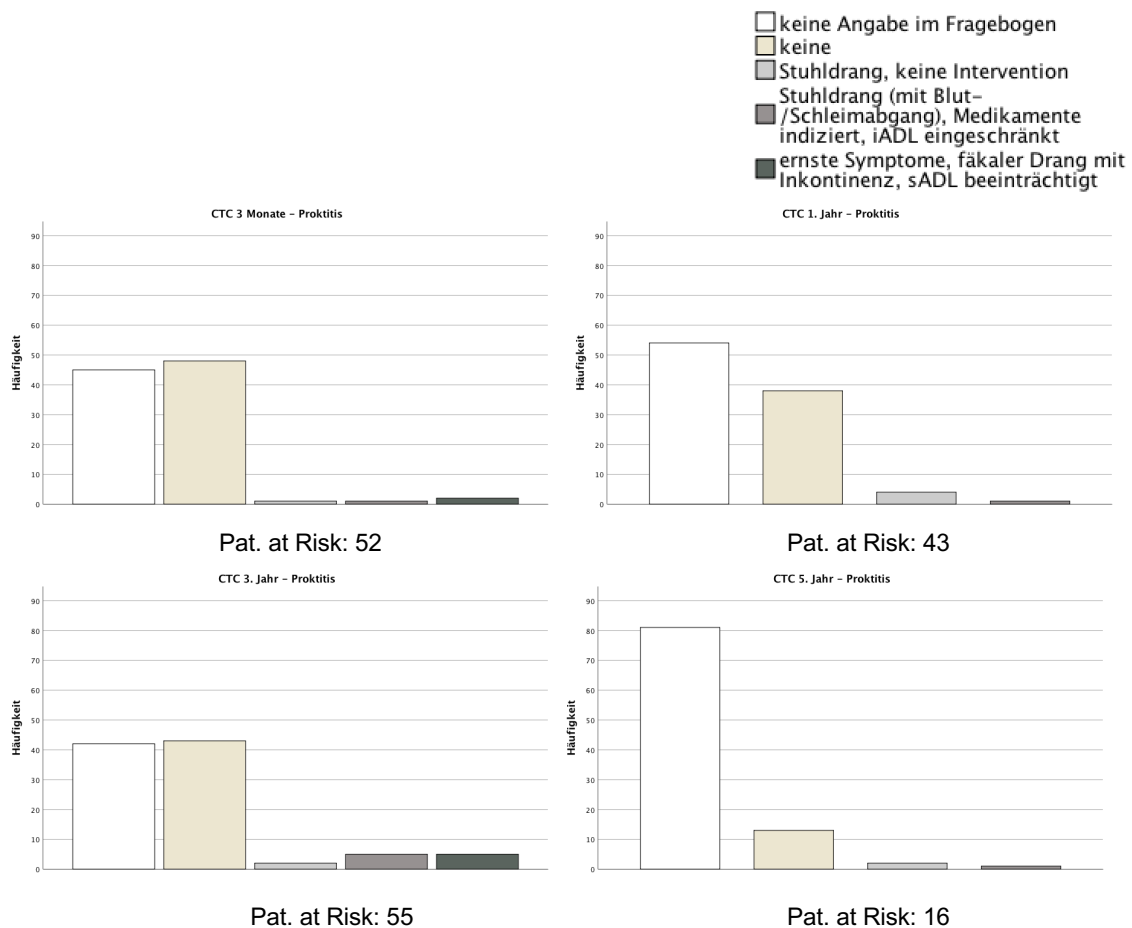


Abbildung 36: Balkendiagramm CTC Proktitis

Fazit:

Bei eingeschränkter Datenqualität zeigt sich insgesamt eine mäßige Toxizität, wobei ein Peak nach 3 Jahren mit unter 10% G2/3-Nebenwirkungen für Proktitis festzustellen war.

4 Diskussion

Für das Prostatakarzinom ist bereits aus früheren Studien bekannt, dass biochemische Rezidive sowie Metastasen meist aus einer dominanten Läsion (DIL) stammen [56]. Mittels MRT wurden die jeweiligen Läsionen detektiert. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob die Größe der DIL und die Bestrahlungsdosenverteilung in der DIL eine Rolle bezüglich biochemischer Endpunkte oder des Überlebens spielt und dies ggf. ein neuer prädiktiver Marker in der Behandlung des Prostatakarzinoms werden könnte.

Ein Zusammenhang konnte in dieser retrospektiven Studie jedoch nicht gezeigt werden, da aufgrund der sehr guten Behandlungsergebnisse kaum Rezidive aufgetreten sind.

4.1 DIL-Relevanz

Bedingt durch einen ähnlichen Forschungsansatzes werden die Ergebnisse der Tübinger Studie mit einer Studie der kooperierenden Universitätsklinik Freiburg sowie der „Flame-Studie“ aus den Niederlanden verglichen (vgl. Tabelle 14) [38, 41].

In der Freiburger Studie wurden verschiedene Bildgebungen der DIL beim Prostatakarzinom sowie die unterschiedlichen Dosisverteilungen verglichen [38]. Auch die FLAME-Studie aus den Niederlanden legte den Fokus auf die DIL und untersuchte, ob eine Erhöhung der Bestrahlungsdosen in den DIL Auswirkungen auf das Therapieergebnis hat [41, 45].

In der folgenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse der drei Studien aufgezeigt.

	Freiburg	Niederlande (FLAME) Standardarm/ Focal Boost (gesamt)	Tübingen
Anzahl Patienten	138	287/ 284 (571)	97
Durchschnittliches Erkrankungsalter	74	70/70 (70)	74
Anteil High-Risk Patienten nach d'Amico in %	75	84/84 (84)	71,1
Mittelwert (Bereich) iPSA in ng/ml	10,3 (3,1-47)	15,2/16,3 (15,75)	9,04 (1,15-36)
Mittelwert (Bereich) PSA nach 5 Jahren in ng/ml	k.A.	k.A.	0,43 (0,03 – 2,38)
GU-Toxizität ≥ Grad 3 in % (max. Spättox.)	k.A.	3,5/5,6	1,78
GI-Toxizität ≥ Grad 3 in % (max. Spättox.)	k.A.	1,4/1,4	9,1
Volumina Prostata (CTV1) Median / Mittelwert (Bereich) in ml	49,4 / 53,2 (21,9 – 187,6)	k.A.	62,35 / 69,21 (26,60 - 143,66)
Anteil Pat. mit AHT in %	54	60,6/63,0 (61,8)	87,6
Anteil Rezidive in %	15,9	13,2/7,4 (10,3) nach 5 Jahren	6,19
Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten (Min.- Max.)	45 (14-116)	72 (58-86 (Interquartile))	41 (0-91)
Mediane Bestrahlungsdosis	76	77/95	78
Bestrahlungsart	3D, IMRT	EBRT	CovP
Volumen DIL in cm ³	3,6	k.A.	1,659

Tabelle 14: Vergleich Freiburg / Niederlande / Tübingen

In dieser retrospektiven bizenrischen Analyse wurden insgesamt 97 Patienten mit einem Prostatakarzinom und primärer Radiotherapie untersucht (Freiburg 138 Patienten, Holland 571 Patienten) [38, 41].

Laut der S3-Leitlinie 2021 lag das Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom 2016 im Mittel bei etwa 72 Jahren [9].

Alle drei Vergleichsstudien liegen somit im Bereich des durchschnittlichen Erkrankungsalters deutscher Männer (Freiburg und Tübingen 74 Jahre, Holland 70 Jahre) [38, 41].

Auch beim Anteil an High-Risk Patienten im Sinne der Risikoeinteilung nach „d’Amico“ haben die Studien Ähnlichkeiten (Freiburg 75%, Tübingen 71,1%, Holland 84%) [38, 41].

Die Angaben zur Größe der jeweiligen DIL konnten in dieser Studie sowie der Freiburger Studie eruiert werden, die Daten der FLAME Studie ergaben diesbezüglich keine Angaben.

In einer systemischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von von Eyben et al. aus dem Jahr 2016 wurden unter anderem die DIL-Volumina von Prostatakarzinompatienten und mögliche Auswirkungen eines Radiotherapie-Boosts auf den Menschen untersucht. Dabei fasste von Eyben 62 Studien mit insgesamt 5000 Patienten zusammen, von denen 13 Studien die DIL-Volumina (0.9-4.4 cm³) der jeweiligen Studienpatienten angaben. Vergleicht man diese DIL-Volumina mit den DIL-Volumina der in Tabelle 14 aufgeführten Studien, so liegen die aufgeführten Volumina im Spannweitenbereich [57].

Zusammenfassend unterscheiden sich die Behandlungsergebnisse der Arbeiten insofern, dass in der Tübinger Studie ca. 5-10% weniger Rezidive auftraten. Dies kann ggf. auch am konsequenten Einsatz der AHT liegen (ca. 20-30% höherer Einsatz in der Tübinger Kohorte).

4.1.1 Antihormonelle Therapie (AHT)

Laut der Leitlinie Prostatakarzinom vom Mai 2021 sollten alle Patienten ab dem mittleren Risikoprofil eine AHT von 3-6 Monaten erhalten [9]. Beim Patientenkollektiv der Tübinger Prostatakrebsstudie hatte ein Großteil der Patienten diese AHT erhalten. Obwohl es bei den Vergleichsstudien aus Freiburg sowie den Niederlanden einen höheren Anteil an Hochrisikopatienten gab, erhielten anteilig weniger Patienten eine AHT als in der Tübinger Studie. Die Freiburger Patienten erhielten zu 54% eine AHT, bei der „FLAME-Studie“ waren es 65% [38, 41]. In der S3-Leitlinie vom Oktober 2021 bekommt die AHT beim mittleren Risikoprofil einen geringeren Stellenwert [13]. Trotz dieser Empfehlung ist die großzügige Behandlung des Tübinger Patientenkollektivs mit einer AHT (87,6%) vermutlich mitbegründend für die guten und nachhaltigen Ergebnisse. Dies wird sowohl bestärkt durch Studien von Stoyanova et al. als auch von Ross et al., bei denen ein Vorteil einer AHT in diesem Bestrahlungsdosisbereich festgestellt werden konnte [58, 59].

Stoyanova et al. untersuchte, was eine Bestrahlungsdosenerhöhung von 10 Gy (70 auf 80 Gy) im Vergleich zu einer zusätzlichen AHT über drei Monate bewirkt. Sie kam zu dem Ergebnis, dass eine AHT einen größeren Effekt als die Dosiserhöhung hatte. So würde entsprechend einer Extrapolation eine Erhöhung der Bestrahlungsdosis von 70 Gy auf 80 Gy das 8-Jahres-Risiko eines BCR von 40% auf 35% senken. Bei einer zusätzlichen AHT von 6 Monaten konnte die BCR-Rate bei 70 Gy bzw. 80 Gy von 40% bzw. 35% auf 20% bzw. 18% gesenkt werden [59].

Ross et al. untersuchte Prostatakrebspatienten mit und ohne Metastasen und verglich dabei die Auswirkungen der AHT auf die Rezidivhäufigkeit. Auch er kam zu der Schlussfolgerung, dass die AHT als Teil der lokalen Therapie mit deutlich weniger Krankheitsrückfällen verbunden ist. Beispielweise stellte er fest, dass 45% der Patienten nach Beginn der AHT PSA-Nadir-Werte unter 0,2 ng/ml erreicht hatten. Dabei war der Anteil an Patienten mit Metastasen geringer (43% gegen 55% ohne Metastasen). Die Zeit bis zum Auftreten eines Voranschreitens der Erkrankung war bei Patienten mit Nadir-Wert unter 0,2 ng/ml deutlich länger als bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall war (41 zu 13 Monaten). Dies galt sowohl für Patienten mit als auch ohne Metastasen [58].

Bezüglich der Diagnostik gab es weitere Untersuchungen zu den Auswirkungen einer AHT. So beschrieb Björelund et al. Veränderungen von multiparametrischen MRTs (mpMRTs) bei Prostatakarzinompatienten nach dreimonatiger AHT. Dabei wurden die Tumervolumina von 50 Prostatakarzinompatienten untersucht. Die Volumina wurden nach der AHT auf MRTs übertragen und nach Haralick-Merkmalen erster Ordnung sowie invarianten Merkmalen analysiert. Bezüglich der Haralick-Merkmale (Bildanalyse mittels verschiedener Graustufen [60]) konnte nach der ADT nicht zwischen im MRT definiertem Prostatakarzinom und Normalgewebe unterscheiden werden. Zudem wurde für mehrere Merkmale in der ADC ein signifikanter Unterschied zwischen dem Tumor zu Beginn und dem Tumor nach der ADT festgestellt (Merkmale erster Ordnung für Mittelwert, Median, Maximalwert, Standardabweichung und 95%-Perzentil) [61].

4.1.2 Bildgebung

Durch zahlreiche Studien hat sich in den letzten Jahren die Wichtigkeit von mpMRTs im Bereich der Prostatadiagnostik herausgestellt, weshalb das mpMRT mittlerweile in der S3-Leitlinie als Primärdiagnostik aufgeführt ist [9].

Sowohl in der Tübinger Studie als auch in der „FLAME“ aus den Niederlanden hatte die Analyse der mpMRTs der jeweiligen Patienten einen essentiellen Stellenwert [41]. Der Unterschied zur Freiburger Studie ist, dass in deren Studienkollektiv teils zusätzlich zum mpMRT PET/CTs verwendet wurden [38]. Die Kosten einer PET/CT belaufen sich in Deutschland auf 1000 € - 1700 € [62]. Im Vergleich dazu stehen beim mpMRT zwischen 500 € und 1000 € Kosten an [63].

Auch der Einsatz einer zusätzlichen Bildgebung mittels PET/CTs wurde durch mehrere Studien untersucht. Beispielsweise kam das „Department of Urology“ der Universitätsklinik Texas zu der Erkenntnis, dass die Methode mittels PET/CT bezüglich des Stagings die Nachweisgenauigkeit von primären und auch rezidivierenden Prostatatumoren erhöht hat. Im Unterschied zum Tübinger Kollektiv handelte es sich in Texas um ein Hochrisikokollektiv [64].

Stoyanova et al. stellten verschiedene Studien zum Thema Möglichkeiten und Auswirkungen von mpMRTs im Rahmen des Prostatakarzinoms zusammen. Darin kamen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass es mittels mpMRTs eine bessere Option der Unterscheidung zwischen unspezifischer und aggressiver Prostatakreberkrankung gibt. Folglich erhöht sich die Entdeckungswahrscheinlichkeit von bisher noch nicht invasiven Raumforderungen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit aggressive Tumoren beherbergen.

Es wurde in diesem Zusammenhang auch über die Einführung von computergestützten Systemen zur genauen Detektion der Tumoren diskutiert. Dabei sind moderne Methoden im Sinne der künstlichen Intelligenz (KI) immer mehr in die Erkennung von Tumormustern involviert [65].

Schelb et al. untersuchte 2019 die Detektion von klinisch relevanten Prostatakarzinomen im Vergleich KI und Radiologen/-innen. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Erkennung der Tumoren durch die KI mit 92% höher lag als die der Radiologen (88%) [66].

Weiterhin wurde in der multizentrischen Studie PROMIS aus dem Jahr 2017, aufgeführt, dass vielen Patienten mithilfe der mpMRT eine Biopsie erspart wurde (27% der Untersuchten). Gleichzeitig wurden mittels einer TRUS-Biopsie nach mpMRT 18% mehr klinisch relevante Karzinome entdeckt [39, 40, 67]. Diese Einschätzung teilt auch eine Metaanalyse von Becerra, Maria F. et al. aus dem Jahr 2020 [68].

Sie wertete 10 Studien mit insgesamt 2486 Patienten aus. Dabei hätten je nach Studie 7,4% bis 58,5% Prostatabiopsien vermieden werden können, wenn nur bei Männern mit einem malignitätsverdächtigen mpMRT eine Biopsie durchgeführt worden wäre. Im Gegensatz dazu wäre bei 2,3% bis 36% ein PCa und 0% bis 30,8% ein klinisch signifikantes PCa übersehen worden.

Schlussfolgernd deuten ihre Ergebnisse, wie bereits oben benannt, darauf hin, dass die mpMRT das PCa genauer erkennen kann und somit dazu beiträgt, unnötige Biopsien bei Patienten zu vermeiden [68].

Ein weiterer Aspekt bzgl. der flächendeckender mpMRT-Bildgebung ist der Ursprung von aufgetretenen Rezidiven. Es wurde festgestellt, dass der Ort eines Lokalrezidivs oft von der dominanten Läsion ausgeht [38, 69]. Im Tübinger Patientenkollektiv hatte lediglich ein Patient ein Lokalrezidiv (1/97; 1,03%), bei dem dies allerdings ebenfalls zutraf.

Verglichen dazu war es den Freiburger Kollegen/-innen bei zehn von 22 Rezidivpatienten gelungen, die DIL ausfindig zu machen. Zusätzlich konnte in diesem Zusammenhang bei einem Teil der Patienten der Verdacht eines intraprostatischen Lokalrezidivs mittels MRT und übereinstimmender räumlicher Position erhärtet werden [38].

In dieser Studie wurden MRTs sowohl mit 1,5T als auch mit 3T verwendet. Dies liegt zum einen daran, dass die Bildgebungen von verschiedenen Einrichtungen akzeptiert wurden. Zum anderen wurden die MRTs zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, wobei die modernen 3T-MRT-Geräte noch nicht flächendeckend verfügbar waren.

In einer Untersuchung von Kämena et al. aus dem Jahr 2005 wurde ein Vergleich von 3T-MR-Bildgebung der Prostata mit Oberflächenspule im Gegensatz zu einem 1,5T-MRT-Gerät mit Endorektalspule angefertigt. Die Studie mit 30 Patienten kam zu dem Ergebnis (Mann-Whitney-U-Test), dass die diagnostische Qualität der 3T-Bilder signifikant besser sei (3T-MRT: anatomische Details (1,95); guter Kontrast (1,92)/1,5T-MRT: anatomische Details (2,80); guter Kontrast (2,79)($p < 0,001$)) [70].

Eine Metaanalyse von Virarkar et al. aus dem Jahr 2022 verglich ebenfalls die diagnostische Leistung von 3T- und 1,5T-MRTs. Er kam zu dem Ergebnis, dass die 3T-MRT eine etwas bessere diagnostische Leistung bei der Stadieneinteilung von Prostatakrebs hat im Vergleich zum 1,5T-MRT, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Eingeschlossen waren hier insgesamt 160 Patienten mit 3T-MRT und 139 Patienten mit 1,5T-MRT [71].

4.2 Bestrahlungskonzepte, „Coverage-Probability-Konzept“ (CovP)

Toxizitäten sind durch modernere Bestrahlungstechniken, wie bspw. dem CovP, deutlich abnehmend [52].

In einer Metaanalyse bzgl. IMRT versus 3DCRT (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy) beim Prostatakarzinom mit 23 eingeschlossenen Studien und insgesamt 9556 Patienten kamen Yu et al. zu dem Ergebnis, dass die IMRT die bessere Bestrahlungsvariante zur Behandlung des Prostatakarzinoms sei.

Der Vergleich 3DCRT zur IMRT ging signifikant mit einer Verringerung der akuten GI-Toxizität 2.-4. Grades einher. Zudem gab es bzgl. der IMRT bessere Ergebnisse bzgl. später GI-Toxizität sowie später Rektalblutungen und führte zu einer besseren biochemischen Kontrolle. Die Ergebnisse bzgl. später GU-Toxizität und Gesamtüberleben waren gleich. Einzig die Morbidität einer akuten GU-Toxizität wurden durch die IMRT leicht erhöht [72].

Auch Viani et al. untersuchten 2019 die Auswirkungen von Toxizitäten beim Vergleich IMRT versus 3DCRT und kam zu dem Ergebnis, dass die IMRT weniger schwere GI-(IMRT: 10% 3DCRT: 24%) und GU-Spättoxizitäten (IMRT: 13,1%; 3DCRT: 15,4%) hatte als die Behandlung mit 3DCRT [73].

Bzgl. der Bildgebung als Grundlage der Bestrahlungsplanung überschätzen CT-Bildgebungen in 35% der Fälle das CTV. Als Lösungsansatz kann deshalb die CT-MRT-bildfusionsbasierte Bestrahlungsplanung erfolgen [74].

Das am Universitätsklinikum Tübingen entwickelte Bestrahlungskonzept CovP wurde im Rahmen mehrerer Studien untersucht und etabliert. In einer Studie aus dem Jahr 2020 wurde der Vergleich zwischen CovP und einer konventionellen PTV-basierten (cPTV) – Prostata samt Samenblase und Sicherheitssaum – intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) gegengestellt. Es konnte eine Überlegenheit in Bezug auf die Abdeckung der zu bestrahlenden Regionen erzielt werden. Weiterhin konnte die Belastung der „Organs-at-risk“ (OAR) reduziert werden. Der rektale V70-Wert betrug bspw. im CovP-Plan 13,0% versus 17,3% im cPTV-Plan (-4,3%) [52].

Im Rahmen der gleichen Studie wurde separat auch eine Langzeitbeobachtung der Patienten analysiert. Dabei wurde festgestellt, dass eine Dosisescalation mittels „CovP-Konzept“ mit einer niedrigen Toxizitätsrate und hohen Wirksamkeit bzgl. Lokal- und Fernrezidiven einhergeht [75].

Zieht man einen Vergleich mit der Studie aus den Niederlanden sowie der Freiburger Studie, so kann man keine sichere Aussage darüber treffen, ob das Bestrahlungskonzept mit ausschlaggebend für die besseren Ergebnisse dieser Studie ist. Neben dem Bestrahlungskonzept CovP könnte auch die Höhe der Bestrahlungsdosis von 78 Gy ausschlaggebend für die guten Ergebnisse sein. Bei der Freiburger Prostatakrebsstudie erhielten alle Patienten eine Standard-IMRT mit 76 Gy. Auch die Patienten der niederländischen Studie erhielten eine Standard-IMRT mit 77 Gy, mit dem Unterschied, dass diese Dosis moderat hypofraktioniert appliziert wurde. Die 77Gy in 35 Fraktionen (Einzeldosis 2.2 Gy) entsprechen einer EQD2 (equivalent uniform dose mit 2Gy) von 80.28-81.4Gy (bei einem α/β -Wert von 1.5-2.7 für das Prostatakarzinom). Bei der „FLAME-Studie“ erhielt ein Teil der Patienten einen fokalen „Boost“ mit 95 Gy (Einzeldosis ~2.7 Gy) entsprechend einer EQD2 von 108,57-113.40 Gy [38, 41].

Auch der Unterschied der jeweiligen Risikoprofile der Studienpatienten ist möglicherweise ursächlich für die besseren Ergebnisse der Tübinger Studie (Freiburg: LR 1%, IR 24%, HR 75%; FLAME: LR 1%, IR 15%, HR 84%; Tübingen: LR 2,1%, IR 26,8%, HR 71,1%).

4.3 Biomarker

Bei den Biomarkern wird zwischen prognostischem und prädiktivem Biomarker unterschieden. Ein prognostischer Biomarker liefert Hinweise über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf, z.B. ein niedriger iPSA-Wert. Ein prädiktiver Biomarker ermöglicht eine Aussage über das Ansprechen einer Therapieoption [76].

In dieser retrospektiven Studie wurde die Wertigkeit der DIL als potenzieller neuer prädiktiver Marker untersucht. Zum einen ging es um den Einfluss der Dosisverteilung in der DIL auf die klinischen Endpunkte. Zum anderen sollte geklärt werden, ob die Größe der DIL Einfluss auf die Erkrankung und deren Verlauf hat (Patientencharakteristika).

Die Freiburger Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Dosisverteilung in der DIL als unabhängiger Risikofaktor für biochemisches Versagen nützlich ist [38].

Bereits vorherige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Bestrahlungsdosis, welche auf die gesamte Prostata wirkt, eine Auswirkung auf das biochemisch rezidivfreie Überleben hat. So fand bspw. Pollack et al. 2002 heraus, dass Bestrahlungsdosiserhöhung um 8 Gy von 70 auf 78 Gy bei IR- /HR-Patienten zu einer hochsignifikanten Verbesserung der „Freedom from Failure (FFF)“ führt (nach 6 Jahren 64% (70 Gy) versus 70% (78 Gy)) [77].

In einer weiteren Studie von Zelefsky et al. wurden insgesamt 2047 Bestrahlungspatienten (Dosis 66 - 86.4 Gy) untersucht. Ergebnis war ebenfalls, dass hohe Dosen mit einer verbesserten biochemischen Tumorkontrolle (Dosis ($p < 0,0001$); Alter ($p = 0,0005$) und neoadjuvante ADT ($p = 0,01$)) sowie einem geringeren Risiko für Fernmetastasen ($p = 0,04$) assoziiert waren [78].

Betrachtet man die Ergebnisse des Tübinger Patientenkollektivs, so ergeben sich beim PSA-Verlauf keine signifikanten Korrelationen zu den klinischen Endpunkten. Bzgl. der Dosisverteilung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Bestrahlungsdosis „Dmax“ und der Größe des GTVs auf dem Signifikanzniveau 0,01. („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,267, Sig. 2-seitig 0,000; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,381, Sig. 2-seitig 0,000). Eine größere DIL erhielt bei diesem Patientenkollektiv folglich im Durchschnitt auch eine höhere maximale Bestrahlungsdosis (vgl. Kapitel 3.3.5). Die weiteren Patientencharakteristika dieser Studie zeigten keine Korrelationen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Behandlungsergebnisse der Tübinger Patienten sehr gut sind und folglich keine relevanten Bezüge zu den Biomarkern gezogen werden konnten. Um den Stellenwert der verschiedenen Biomarker zu untersuchen, wäre bezüglich der Tübinger Studie ein höheres Risikokollektiv mit damit einhergehenden höheren Rezidivraten rückblickend sinnvoll gewesen, da nur im Fall von Rezidiven das Potential von Biomarkern in diesem Licht evaluiert werden kann.

Letztlich kann nur vermutet werden, dass die Kombination aus dem CoVP-Konzept mit weiteren Faktoren, wie z.B. zu geringer Dosisunterschied zwischen den verschiedenen DILs in der Tübinger Kohorte, in Verbindung mit der geringen Rezidivrate (3% Rezidive vs. 16% Rezidive in der Freiburger Kohorte nach Phönixkriterien) die Trennschärfe der maximalen DIL-Dosis als potentiellen

Prognosefaktor so reduziert haben, dass er in der Tübinger Kohorte ohne Relevanz blieb.

4.4 Gesamtüberleben, klinische Endpunkte

In der Tübinger Studie verstarben 11/97 Patienten (11,3%) bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Median 48 Monate). Die elf verstorbenen Studienpatienten waren im Durchschnitt 80,45 Jahr alt, was nahezu dem durchschnittlichen Sterbealter von 80 Jahren eines Prostatakarzinompatienten in Deutschland 2016 entspricht [79].

Beim Freiburger Kollektiv waren insgesamt 13/138 Patienten (9,4%) in der Nachbeobachtungszeit (Median 45 Monate) verstorben [38]. In einer Studie von Catton et al. aus dem Jahr 2017 wurde eine hypofraktionierte RT mit kürzerem Bestrahlungszeitraum und höheren Bestrahlungsdosen pro Behandlung mit einer Standard-RT (78 Gy) verglichen. Dabei verstarben 154 (78 Kurzzeitbestrahlung; 78 Standard-RT)/1206 (12,77%) der Prostatakarzinompatienten [80].

Kein Patient in der Tübinger Studie starb im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom. In der Freiburger Kohorte waren 2 Todesfälle, welche im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom standen (2/138 (1,45%)) [38]. Bei Catton et al. ergab das "Prostate Cancer Specific Survival" (PCSS) 8 Todesfälle (0,66%) [80].

Bei einem medianen letzten „Follow-Up“ von 3,5 Jahren hatte nur ein geringer Teil ein biochemisches Rezidiv bei lediglich einem Patienten mit Lokalrezidiv. Vergleicht man die Rezidivrate der mit denen anderer Studien, so hat diese Studie eine vergleichsweise geringe Anzahl an biochemischen Rezidiven (6/97 (6,19%)). Von den 6 Rezidiven nach ASTRO hatten 2/6 ein IR (33%) und 4/6 (67%) ein HR nach der Risikoeinteilung von d'Amico. Bei der Risikoeinteilung nach NCCN waren es 5/6 IR (83%) und 1/6 HR (17%).

Die Freiburger Studie 22/138 (15,94%) im Sinne der Phoenix-Definition. Eine genauere Analyse der Rezidive nach IR und HR fand nicht statt [38]. In der FLAME-Studie wurden insgesamt 95/571 Phoenix-Rezidive erkannt (16,64%). Auch hier wurde keine genauere Analyse der Rezidive nach IR oder HR getätigt [41]. Catton et al. hatte in seiner Studie (Prostatakarzinom mit 78 Gy Bestrahlungsdosis) aus dem Jahr 2017 einen Rezidivanteil von 18,74% (226 (109 Kurzzeitbestrahlung; 117 Standard-RT)/1206) [80].

Einer der Patienten dieser Studie mit biochemischem Rezidiv hatte auch ein Lokalrezidiv (1/97(1,03%)). In Freiburg waren es 16 Patienten mit Lokalrezidiv (11,59%), wobei hier noch zwischen bestätigtem Lokalrezidiv mittels Bildgebung und vermutetem Lokalrezidiv unterschieden wurde. Bei 5/16 Rezidivpatienten gab es eine große räumliche Überlappung des Rezidivs mit dem ursprünglichen Prostatakarzinom [38]. Catton et al. berichtet von insgesamt 4/1206 Patienten (0,33%) mit einem Lokalrezidiv ohne genauere Angabe des Ortes [80].

Eine Studie von Jolnerovski et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte bei 277 Prostatakarzinompatienten die Toxizitäten bei Behandlung mit verschiedenen Bestrahlungsdosen (70, 74 und 80 Gy). In ihrer Studie hatten 24/277 Patienten (8,66%) beim letzten Follow-Up (Median 77 Monate) ein Lokalrezidiv. Davon waren 9 Rezidive in der Prostata bzw. den Samenbläschen, bei 15 Patienten waren die Beckenlymphknoten betroffen. Aussagen darüber, ob die Rezidive in der Prostata mit dem Ursprungstumor überlappen, wurden nicht getroffen [81].

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Studie, auch im Vergleich zur Nachbeobachtungszeit von anderen Studien mit ähnlichem Bestrahlungskonzept und Patientenkollektiv, sehr gut.

4.5 Toxizität, Nachsorgestrategien

Bei einer perkutanen Bestrahlungsbehandlung besteht bei 1-3% der Patienten die Gefahr einer schweren akuten Nebenwirkung. Eine schwere Spättoxizität wie bspw. eine Harnröhrenstriktur ergeben sich relativ selten (0,1 bis 6%) [43].

Beim hiesigen Patientenkollektiv wurden die Miktionsfrequenz, etwaige Blutungen der Blase oder des Enddarmes sowie eine möglicherweise aufgetretene posttherapeutische Proktitis ausgewertet. Generell gesehen ist die Nebenwirkungsrate dieses Studienkollektivs mit einer Bestrahlungsdosis von 78 Gy gering. Sie betrug, je nach Zeitpunkt und dann zensierter Patientenanzahl zwischen 1-9%. Dabei waren die Nebenwirkungen der Darmblutung sowie Proktitis am häufigsten, die Blutung der Blase bzw. eine Hämaturie kamen dagegen am seltensten vor.

Als akute schwerwiegende Nebenwirkung ab Grad 3 der CTC hatten lediglich zwei Patienten innerhalb der ersten drei Monate eine Entzündung der Prostata (3,85% der angehenden Patienten) sowie ein Patient eine Blasenblutung bzw. Hämaturie (1,96%). Als schwerwiegende, später aufgetretene CTC 3. Grades ereignete sich eine rektale Blutung im ersten Jahr (2,33%). Fünf Patienten (9,09%) hatten im dritten Jahr eine Proktitis schwereren Ausmaßes sowie ein Patient eine Blasenblutung (1,78%).

Der maximale Anteil an ausgefüllten Fragebögen lag bei 55/97 Studienpatienten (56,7%).

Verglichen mit anderen Studien ist der Anteil an Toxizität ähnlich gering. Bei Patienten der „FLAME-Studie“ aus den Niederlanden hatten maximal 5,6% der Patienten eine genitourinäre Toxizität und 1,4% eine gastrointestinale Nebenwirkung [41]. Bei der Studie der Universitätsklinik Freiburg wurden keine genauen Aussagen im Sinne der CTC getroffen [38].

Weitere Studien, welche im Rahmen einer anderen Prostatakrebsstudie an der Universitätsklinik Tübingen (UKT) erhoben wurden, bestätigen die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs. Auch hier wurde die Bestrahlung der Patienten mittels des CovP-Konzeptes durchgeführt. Dies könnte – durch die Schonung von Risikoorganen – mit ursächlich für die geringen Nebenwirkungen sein.

In der Tübinger CovP-Studie wiesen bei der letzten Nachsorge nach 7,4 Jahren von 10,7% der Patienten urogenitale G2+-Toxizitäten (CTC Miktionsfrequenz) auf. Eine GU-Toxizität (CTC Hämaturie) von Grad 2+ ergab sich zu diesem Zeitpunkt bei keinem der Patienten.

G2+-Nebenwirkungen im Sinne einer GI-Toxizität (CTC Proktitis) hatten zum letzten Nachsorgezeitpunkt 7,1% der Patienten angegeben. Über eine GI-Toxizität (CTC rektale Blutung) Grad 2 oder höher klagte nach 7,4 Jahren keiner der CovP-Studienpatienten [52].

Ein Vergleich aus einer vorherigen Studienarbeit (erweitert nach Outaggarts [84]) von insgesamt elf Prostatakrebsstudien, welche alle mit einer Bestrahlungsdosis von 74 oder 78 Gy bestrahlt wurden, lagen sowohl die GU- als auch GI-Toxizität in ähnlichen Bereichen, wie die Ergebnisse dieser Studie (vgl. Tabellen 15 und 16 [82]).

In der CHHip-Studie von Dearnaley et al. wurde im Jahr 2016 bei Prostatakarzinompatienten eine konventionell-fraktionierte Strahlentherapie (74 Gy) mit zwei experimentellen Bestrahlungsschemata von 60 Gy oder 57 Gy

verglichen. Betrachtet man den Studienarm mit 74 Gy-Bestrahlungsdosis, ergab sich nach 5 Jahren eine maximale genitourinale G2+-Spättoxizität (nach RTOG) von unter 10%. Bei der gastrointestinalen G2+-Spättoxizität (nach RTOG) waren es kumulativ maximal 13,7% [83].

Van As et al. veröffentlichte 2024 die PACE-B-Studie. Bei dem Vergleich zwischen einer stereotaktischen Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten (fünf Fraktionen) und einer konventionellen Strahlentherapie mit 78 Gy hatte der Studienarm mit 78 Gy-Bestrahlungsdosis nach 5 Jahren eine maximale genitourinale G2+-Spättoxizität (nach CTC) von 1,7%. Bei der gastrointestinalen G2+-Spättoxizität (nach CTC) waren es maximal 6,7% [84].

Eine weitere Studie von Widmark et al. aus dem Jahr 2019 stellte einen Vergleich zwischen ultrahypofraktionierter Strahlentherapie und konventionell-fraktionierter Strahlentherapie bei Prostatakarzinompatienten.

Die Patienten mit konventioneller Strahlentherapie (78 Gy) hatten nach 5 Jahren eine maximale genitourinale G2+-Spättoxizität (nach RTOG) von 4%. Bei der gastrointestinalen G2+-Spättoxizität (nach RTOG) waren es maximal 5% [85].

Hier sei ergänzt, dass die Anzahl an Patienten, welche in die jeweiligen Studien eingeflossen sind, deutlich variieren. So hatte die Tübinger CovP-Studie mit 27 Patienten eine eher kleine Studienteilnehmerzahl [52].

Autor	Strahlen- dosis	Toxizität (Klassifikations- system)	G0	G1	G2	G3	G4	Mediane Nachsorge- dauer (Jahre)
CovP- Studie	78 Gy	CTC Miktions- frequenz L.NS:	75% (n=21)	14,3 % (n=4)	10,7 % (n=3)	0%	0%	7,4
		RTOG Blase spät L.NS:	85,7% (n=24)	14,3 % (n=4)	0%	0%	0%	
Catton et al., 2017	78 Gy	Urogenital (RTOG)	50 %	28%	19%	2,8%	0.2%	9
HYPRO- Studie, Aluwini et al., 2016	78 Gy	Urogenital (RTOG, EORTC)	k.A.	k.A.	≥ G2: 39%	≥ G3: 12,9%	≥ G3: 12,9%	5
Dolezel et al., 2015	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG, LENT)	k.A.	k.A.	6,2%	8,7%	0%	k.A.
Kuban et al.,2008	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG-LENT).	k.A.	k.A.	13%	4%	0%	8,7
Peeters et al., 2006	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG, EORT)	k.A.	k.A.	≥ G2: 39%	≥ G3: 13%	≥ G3: 13%	4,3
Pollack et al., 2002	78 Gy	Urogenital (mod. RTOG)	66%	22%	10%	3%	0%	5
Storey et al., 2000	78 Gy	Urogenital: (mod. RTOG)	32,8%	11,1 %	3,7%	0,5%	0%	> 2
CHHIP- Studie, Dearnaley et al., 2016	74 Gy	Blasentoxizität (RTOG) *nach 5 Jahren	> 90%	< 5%	≥ G2: 9,1%	≥ G3: < 1%	k. A.	5,2
PACE-B- Studie, van As et al., 2024	78 Gy	Urogenital (RTOG)	k.A.	k.A.	≥ G2: 4,5%	k.A.	k.A.	6,2
		CTC urogenital: *nach 5 Jahren	k.A.	k.A.	6,7%	k.A.	k.A.	
Widmark et al., 2019	78 Gy	Urogenital (RTOG) *nach 5 Jahren	k.A.	k.A.	≥ G2: 5%	k.A.	k.A.	5

Tabelle 15: Erweiterter Vergleich der Ergebnisse nach Outaggarnts zur Blasen-Spättoxizität bei mit 74/78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten. L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten. [83-86]

Autor	Strahle n-dosis	Toxizität (Klassifikations- system)	G0	G1	G2	G3	G4	Mediane Nachsorge- dauer (Jahre)
CovP- Studie	78 Gy	CTC Proktitis L.NS:	78,6% (n= 22)	10,7% (n=3)	7,1% (n=3)	0%	0%	7,4
		RTOG Blase spät L.NS:	85,7% (n=24)	7,1% (n=2)	3,6% (n=1)	0%	0%	
Catton et al., 2017	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG)	52%	34%	11%	2,7%	0,2 %	9
HYPRO- Studie, Aluwini et al., 2016	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG, EORTC)	k.A.	k.A.	≥ G2: 17,7%	≥ G3: 2,6%	≥ G3: 2,6 %	5
Dolezel et al., 2015	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG, LENT)	k.A.	k.A.	13,6%	5,9%	0%	k.A.
Kuban et al.,2008	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG- LENT)	k.A.	k.A.	26%	7%	0%	8,7
Peeters et al., 2006	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG, EORT)	k.A.	k.A.	≥ G2: 32%	≥ G3: 5%	≥ G3: 5%	4,3
Pollack et al., 2002	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG)	66%	28%	19%	7%	0%	5
Storey et al., 2000	78 Gy	Gastrointestinal (mod. RTOG)	25,9%	13,8%	6,9%	1,6%	0%	> 2
CHHIP- Studie, Dearnale y et al., 2016	74 Gy	Gastrointestinal (RTOG) *nach 5 Jahren	> 85%	< 10%	≥ G2: 13,7%	0%	0%	5,2
PACE-B- Studie, van As et al., 2024	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG)	k.A.	k.A.	≥ G2: 0,3%	k.A.	k.A.	6,2
		CTC Gastrointestinal *nach 5 Jahren	k.A.	k.A.	1,7%	k.A.	k.A.	
Widmark et al., 2019	78 Gy	Gastrointestinal (RTOG)	k.A.	k.A.	≥ G2: 4%	k.A.	k.A.	5

Tabelle 16: Erweiterter Vergleich der Ergebnisse nach Outaggarths zur Rektum-Spättoxizität bei mit 74/78 Gy bestrahlten intermediate risk Patienten. L.NS = letzte Nachsorge. n=Anzahl der Patienten. [83-86]

Intensitätsmodulierte Radiotherapie der Prostata - Relevanz der Dosis in der dominanten Läsion

Einleitung:

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung beim männlichen Geschlecht. In dieser Arbeit wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine dosiseskalierte Bestrahlung mit 78 Gy erhielten, retrospektiv die Dosis in der dominanten intraprostatischen Läsion (DIL) in der prätherapeutischen Magnetresonanztomografie (MRT) und andere potenzielle Einflussgrößen analysiert.

Material und Methoden:

Alle Patienten dieser retrospektiven Studie wurden zwischen 2010 und 2017 mit kurativer Intention in der Universitätsklinik für Radioonkologie in Tübingen bestrahlt und erhielten abhängig vom Risikoprofil zusätzlich eine antihormonelle Therapie (AHT). Die Risikoeinteilung erfolgte gemäß den Risikogruppen nach d'Amico und der NCCN-Klassifikation. Die Bestrahlungsplanung wurde mit der Software Hyperion® durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte die Bestrahlungsplanung mit dem „Coverage Probability“ (CovP)-Konzept. Die DIL und weitere Patientencharakteristika wurden auf mögliche Korrelationen untersucht. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben nach den Phoenix-Kriterien. Des Weiteren wurden im Rahmen der Nachsorge die Nebenwirkungen gemäß der CTC-Klassifikation für Proktitis, Blutung von Blase oder Darm sowie die Miktionsfrequenz erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics und Microsoft Excel®.

Ergebnisse:

Insgesamt 97 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieser Studie. 87,6% der Patienten erhielten parallel zur Radiotherapie eine antihormonelle Therapie (AHT) entsprechend des Risikoprofils nach d'Amico. Der Median der AHT-Dauer lag bei 6 Monaten (3-48 Monate). Der Mittelwert der DIL in der Prostata betrug 1,66 cm³ (0,108 - 14,997 cm³). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen AHT und klinischen Endpunkten in Abhängigkeit zur DIL-Größe. Bzgl. der Dosisverteilung in der DIL ergab sich ein zweiseitig signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Bestrahlungsdosis „Dmax“ und der Größe des GTVs auf dem Signifikanzniveau 0,01. („Kendall-Tau-b“ Korrelationskoeffizient 0,267, Sig. 2-seitig 0,000; „Spearman-Rho“ Korrelationskoeffizient 0,381, Sig. 2-seitig 0,000). Somit erhielt eine größere DIL im Durchschnitt auch eine höhere maximale Bestrahlungsdosis. Eine signifikante Korrelation zu den klinischen Endpunkten ergab sich dabei nicht. Bzgl. der Nachsorge wurde insgesamt lediglich bei einem der Patienten ein Lokalrezidiv festgestellt. Dieser Patient sowie die Patienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) hatten eine im Vergleich zum übrigen Kollektiv eine ähnlich lange Lebenserwartung. Ein Zusammenhang zwischen CTC-Toxizitäten und Patientencharakteristika konnte nicht festgestellt werden.

Diskussion:

Zusammenfassend wurde in dieser retrospektiven Studie eine mögliche Korrelationen von Tumolvolumen und Dosisverteilung auf den Verlauf der Erkrankung bei Prostatakarzinompatienten nach perkutaner Strahlentherapie untersucht. Die erhobenen Parameter der DIL zeigen bis auf die Korrelation der maximalen Bestrahlungsdosis „Dmax“ und der Größe des GTVs keine Korrelationen mit weiteren Patientencharakteristika. Die Ergebnisse der Tübinger Kohorte konnten die Ergebnisse einer nahezu gleichartig ausgewerteten Freiburger Patientengruppe, bei der die Dosis in der DIL Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hatte – nicht bestätigen. Ob dies am anderen Bestrahlungskonzept (CovP-Konzept) in Tübingen oder dem im Vergleich etwas niedrigerem Risikoprofil bei insgesamt höherem AHT-Einsatz - der den Dosiseffekt in der DIL ggf. kompensiert - oder weiteren Faktoren (z.B. zu geringem Dosisunterschied zwischen den verschiedenen DILs in der Tübinger Kohorte) lag, kann abschließend nicht geklärt werden. Die erfreulicherweise hohe Heilungsrate in der Tübinger Kohorte (3% Rezidive vs. 16% Rezidive in der Freiburger Kohorte nach Phönixkriterien) erklärt bei weniger Ereignissen die damit verbundene geringere Trennschärfe potentieller Faktoren für ein Rezidiv – wie der DIL.

Fazit:

Die These, dass die maximale Dosisverteilung im Tumolvolumen ein neuer Vorhersageparameter auf das rezidivfreie Überleben bei Prostatakrebspatienten ist, kann in der Tübinger Patientengruppe mit hauptsächlich intermediärem Risikoprofil nach NCCN bzw. Hochrisikoprofil nach d'Amico nicht bestätigt werden.

6 Limitationen

Die in der Studie behandelte Fragestellung inklusive der erhobenen Parameter sollte sowohl in puncto Nachhaltigkeit bzgl. der Nachbeobachtung als auch bzgl. seiner Schwachstellen limitierend diskutiert werden.

- Datenerhebung

Bei der Erhebung der retrospektiven Daten wurde auf die Genauigkeit früherer Datenerhebungen sowie Studien vertraut. Die Patientengröße dieser Arbeit lag nahezu im dreistelligen Bereich und war in Anlehnung an die Freiburger Auswertung angemessen.

- Qualität Bildgebung

Bei den MRTs dieser Studie wurden vor allem axiale Schnitte und die ADC-Sequenz ausgewertet, wobei es teils deutliche Qualitätsunterschiede gab. Das hatte zur Folge, dass entweder Läsionen nicht darzustellen waren oder aber womöglich nicht so dargestellt wurden, wie es zur Diagnostik und Therapieplanung notwendig gewesen wäre. Ein Teil des Patientenkollektivs, insbesondere aus den Jahren 2010 bis 2013, erhielt ihre MRT auch in extrauniversitären Einrichtungen mit anderen Bildgebungsprotokollen. Dies hatte keinesfalls zur Folge, dass die jeweiligen Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden, sollte aber in Bezug auf eine einheitliche Datenerhebung sowie den Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien als möglicher Störfaktor beachtet werden.

- Bestrahlungsdosis

Bei diesem Kollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen der dominanten intraprostatichen Läsion (DIL) sowie der jeweiligen Dosisverteilung bzgl. der Nachbeobachtung erkannt werden. Entsprechend der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) wurde die Dosis korrekt appliziert.

- Nachbeobachtungszeit

Beim Kollektiv dieser Studie wurde als Endpunkt das Jahresende 2020 ausgewählt. Der Beginn der jeweiligen Behandlung der Patienten variierte dabei von den Jahren 2010 bis 2017, also über einen Zeitraum von sieben Jahren. Trotz eindeutig formulierter Ein- und Ausschlusskriterien bedeutet der unterschiedliche Behandlungsbeginn automatisch unterschiedliche Beobachtungszeiträume. Des Weiteren haben sich bzgl. der Diagnostik und der Therapie in diesem Zeitraum einige Dinge gewandelt. So gibt es aus den ersten Jahren um 2010 nur wenige Fälle an Patienten mit MRT, da eine MRT – insbesondere eine MRT der Prostata – noch nicht flächendeckend durchgeführt wurde. Vergleicht man die Qualität der

MRTs aus dem Jahr 2010, beispielweise mit denen aus dem Jahr 2017, so lassen sich deutliche Unterschiede auch in der Bildauflösung erkennen, welche dann auch Auswirkungen auf die Diagnostik und Behandlungsplanung hatten. Vor einigen Jahren war es noch üblich Patienten im Rahmen der Diagnostik eine Endorektalspule einzulegen. Dies gerät, auch aufgrund moderner Geräte, immer mehr in den Hintergrund [87]. Zudem wurde die Datensammlung bzgl. der Erhebung der Toxizität an der Universitätsklinik Tübingen im Jahr 2010 noch nicht so ausführlich und flächendeckend durchgeführt, wie es heute der Fall ist, was die abnehmenden Informationen bei der Toxizitätserhebung bedingt.

- Übertragungsfehler

Abschließend kann es im Rahmen des Sichtens und Zusammentragens der Patientendaten zu Übertragungsfehlern gekommen sein.

Die Daten wurden – nach bestem Wissen und Gewissen, wie bereits im Teil Material und Methoden erläutert – pseudonymisiert und im Rahmen eines Ethikvotums zusammengetragen.

- GTV-Volumen

Nichtsdestotrotz sollte in Bezug auf die Inter- und Intra-Observer-Variabilität [88] das Konturieren der GTVs limitierend betrachtet werden. Die konturierten Volumina wurden von mehreren Untersuchern gesichtet und teils auch konturiert, der Großteil des Markierens der GTVs wurde allerdings von einem Untersuchenden getätigt.

7 Literaturverzeichnis

1. Ronckers, C., et al., *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023, Robert Koch-Institut. p. 164.
2. RKI, Z.f.K. *Prostatakrebs (Prostatakarzinom)*. 2019 2022 [cited 2023 05.11.2023]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html.
3. *Innere Organe : 1352 Illustrationen, 121 Tabellen*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Prometheus : LernAtlas der Anatomie. 2012, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag. XV, 486 Seiten.
4. Singh, O. and S.R. Bolla, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
5. *Zoneneinteilung der Prostata nach Mc Neal*. Prostata, Bläschendrüse und Cowper-Drüse 2021 6.8.2021; Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/Prostata_BI%C3%A4schendr%C3%BCse_und_Cowper-Dr%C3%BCse/.
6. Platz, E.A., et al., *A Prospective Study of Chronic Inflammation in Benign Prostate Tissue and Risk of Prostate Cancer: Linked PCPT and SELECT Cohorts*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(10): p. 1549-1557.
7. Al-Monajjed, R., C. Arsov, and P. Albers, *[Risk-adapted prostate cancer screening-update 2021]*. *Urologe A*, 2021. **60**(5): p. 592-601.
8. *Prostatakrebs: Früherkennung und PSA-Test*. 09.06.2021; Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php>.
9. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.1, 2021, AWMF Registernummer:043/022OL*, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am:30.10.2021). 2021.
10. Renfer, L.G., et al., *Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy?* *J Urol*, 1995. **154**(4): p. 1390-1.
11. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. *J Urol*, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
12. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF, *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 7.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-022OL* <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>; Zugriff am [12.01.2025]. 2024.
13. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,*

- AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 17.08.2022). 2021.
14. Herrmann, J., et al., [Multiparametric MRI of the prostate]. *Urologe A*, 2022. **61**(4): p. 428-440.
 15. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
 16. Rais-Bahrami, S., et al., *Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer*. *J Urol*, 2013. **190**(5): p. 1721-1727.
 17. Drost, F.H., et al., *Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol*, 2020. **77**(1): p. 78-94.
 18. Mocikova, I., J. Babela, and V. Balaz, *Prostate cancer - the role of magnetic resonance imaging*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012. **156**(2): p. 103-7.
 19. Futterer, J.J., et al., *Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature*. *Eur Urol*, 2015. **68**(6): p. 1045-53.
 20. Hotker, A. and O.F. Donati, [PI-RADS 2.1 and structured reporting of magnetic resonance imaging of the prostate]. *Radiologe*, 2021. **61**(9): p. 802-809.
 21. Feng, Z.-Y., et al., *Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 1 versus Version 2*. *Chinese Medical Journal*, 2016. **129**(20): p. 2451-2459.
 22. *MR- und PET-Bildgebung der Prostata : Diagnostik und Therapieplanung*, in *SpringerLink. Bücher*, U. Attenberger, M. Ritter, and F. Wenz, Editors. 2017, Springer: Berlin ; Heidelberg. p. 152.
 23. Xu, H., et al., *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients*. *Asian Journal of Andrology*, 2018. **20**(6): p. 551-554.
 24. *TNM Klassifikation maligner Tumoren : UICC, International Union against Cancer*, P. Hermanek, et al., Editors. 2022, De Gruyter: Berlin ; Boston. p. S. 5.
 25. Bohrer, M., et al., *Strahlentherapie kompakt*, ed. n.b.A. 3. Vol. 1 Online-Ressource (XXVIII, 419 Seiten). 2019, München: Elsevier.
 26. Wittekind, *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Vol. 336 Seiten. Januar 2017, Wiley-VCH, Weinheim.
 27. Ahmed, K.A., et al., *Comparison of biochemical failure rates between permanent prostate brachytherapy and radical retropubic prostatectomy as a function of posttherapy PSA nadir plus 'X'*. *Radiation Oncology*, 2014. **9**(1): p. 171.

28. Pierorazio, P.M., et al., *Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system*. BJU Int, 2013. **111**(5): p. 753-60.
29. Samaratunga, H., et al., *From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer*. Scand J Urol, 2016. **50**(5): p. 325-9.
30. Garisto, J.D. and L. Klotz, *Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right*. Oncology (Williston Park), 2017. **31**(5): p. 333-40, 345.
31. Allaf, M.E. and H.B. Carter, *Update on watchful waiting for prostate cancer*. Curr Opin Urol, 2004. **14**(3): p. 171-5.
32. Bailey, J.D. and M. Kazer, *Critical Review: Is Watchful Waiting a Viable Management Option for Older Men With Prostate Cancer?* American journal of men's health, 2007. **1**: p. 18-28.
33. Chen, F.Z. and X.K. Zhao, *Prostate cancer: current treatment and prevention strategies*. Iran Red Crescent Med J, 2013. **15**(4): p. 279-84.
34. Huber, J., et al., *Prostatakarzinom: palliative Therapie*, in *Die Urologie*, M.S. Michel, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-29.
35. Kim, K.H., et al., *Tumor volume adds prognostic value in patients with organ-confined prostate cancer*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(9): p. 3133-9.
36. Meyer, C.P., et al., *Tumor volume improves the long-term prediction of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer with positive surgical margins*. World J Urol, 2017. **35**(2): p. 199-206.
37. Nelson, B.A., et al., *Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. BJU Int, 2006. **97**(6): p. 1169-72.
38. Zamboglou, C., et al., *The dose distribution in dominant intraprostatic tumour lesions defined by multiparametric MRI and PSMA PET/CT correlates with the outcome in patients treated with primary radiation therapy for prostate cancer*. Radiation Oncology, 2018. **13**(1): p. 65.
39. O'Connor, L.P., et al., *Role of multiparametric prostate MRI in the management of prostate cancer*. World J Urol, 2021. **39**(3): p. 651-659.
40. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
41. Kerkmeijer, L.G.W., et al., *Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2021. **39**(7): p. 787-796.
42. Descotes, J.L., *Diagnosis of prostate cancer*. Asian J Urol, 2019. **6**(2): p. 129-136.
43. Böhmer, D., et al., *Strahlen- und Hormontherapie des Prostatakarzinoms*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(14): p. 235-41.
44. Burnet, N.G., et al., *Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung*. Der Radiologe, 2018. **58**(8): p. 708-721.

45. Berthelsen, A.K., et al., *What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice?* *Cancer Imaging*, 2007. **7**(1): p. 104-16.
46. Burnet, N.G., et al., *Defining the tumour and target volumes for radiotherapy.* *Cancer Imaging*, 2004. **4**(2): p. 153-61.
47. *MR- und PET-Bildgebung der Prostata : Diagnostik und Therapieplanung*, in *SpringerLink. Bücher*, U. Attenberger, M. Ritter, and F. Wenz, Editors. 2017, Springer: Berlin ; Heidelberg. p. 151.
48. Samir, F., et al., *Analytical dosimetric study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer.* *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023. **149**(9): p. 6239-6246.
49. SERVICES, U.S.D.O.H.A.H., N.I.o. Health, and N.C. Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.* 2009 28.05.2009; Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
50. Seegenschmiedt, M.H., *Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Present status and perspectives.* *Strahlenther Onkol*, 1998. **174 Suppl 3**: p. 25-9.
51. Roach, M., 3rd, et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(4): p. 965-74.
52. Outaggarts, Z., et al., *Target miss using PTV-based IMRT compared to robust optimization via coverage probability concept in prostate cancer.* *Acta Oncol*, 2020: p. 1-7.
53. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* *JAMA*, 1998. **280**(11): p. 969-74.
54. 4.2018, N.G.-P.C.v. 2018; Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/urological2018/english/prostate.pdf>.
55. Loeb, S. and W.J. Catalona, *Prostate-specific antigen in clinical practice.* *Cancer Letters*, 2007. **249**(1): p. 30-39.
56. Haffner, M.C., et al., *Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer.* *J Clin Invest*, 2013. **123**(11): p. 4918-22.
57. von Eyben, F.E., et al., *Radiotherapy Boost for the Dominant Intraprostatic Cancer Lesion—A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Clinical Genitourinary Cancer*, 2016. **14**(3): p. 189-197.
58. Ross, R.W., et al., *Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect.* *Cancer*, 2008. **112**(6): p. 1247-53.
59. Stoyanova, R., et al., *The impact of dose-escalated radiotherapy plus androgen deprivation for prostate cancer using 2 linked nomograms.* *Cancer*, 2013. **119**(5): p. 1080-8.
60. Löfstedt, T., et al., *Gray-level invariant Haralick texture features.* *PLoS One*, 2019. **14**(2): p. e0212110.

61. Bjoreland, U., et al., *Impact of neoadjuvant androgen deprivation therapy on magnetic resonance imaging features in prostate cancer before radiotherapy*. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 2021. **17**: p. 117-123.
62. praktischarzt.de. *Positronen-Emissions-Tomographie (PET)*. 2022 11.09.2022 07.11.2023]; Available from: <https://www.praktischarzt.de/untersuchungen/pet-untersuchung/#:~:text=Die%20Kosten%20einer%20PET%20Untersuchung,ob%20die%20Kosten%20erstattet%20werden.>
63. prostata.de. *MRT der Prostata*. 2023 11.09.2022; Available from: <https://www.prostata.de/prostatakrebs/frueherkennung-und-diagnose-von-pca/MRT-der-Prostata#:~:text=dieser%20Methode%20f%C3%B6rdert,-.Kosten%20einer%20mpMRT,zwischen%20500%20und%201.000%20Euro.>
64. Li, R., et al., *The use of PET/CT in prostate cancer*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. **21**(1): p. 4-21.
65. Stoyanova, R., et al., *Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics*. *Translational Cancer Research*, 2016. **5**(4): p. 432-447.
66. Schelb, P., et al., *Classification of cancer at prostate MRI: Deep Learning versus Clinical PI-RADS Assessment*. *Radiology*, 2019. **293**: p. 190938.
67. Schenk, M., *Multiparametrische Magnetresonanztomografie: Wie sich ein Prostatakarzinom besser einschätzen lässt*. *Dtsch Arztebl International*, 2020. **117**(45): p. 2172-.
68. Becerra, M.F., et al., *Performance of Multiparametric MRI of the Prostate in Biopsy Negative Men: A Meta-analysis of Prospective Studies*. *Urology*, 2020. **146**: p. 189-195.
69. Bauman, G., et al., *Boosting imaging defined dominant prostatic tumors: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2013. **107**(3): p. 274-81.
70. Kämena, A., et al., *3-Tesla-MR-Bildgebung der Prostata unter Verwendung einer Oberflächenspule im Vergleich zur MR-Bildgebung bei 1.5 Tesla mit Endorektalspule*. *Rofo*, 2005. **177**(S 01): p. VO_2120.
71. Virarkar, M., et al., *Diagnostic value of 3.0 T versus 1.5 T MRI in staging prostate cancer: systematic review and meta-analysis*. *Pol J Radiol*, 2022. **87**: p. e421-e429.
72. Yu, T., et al., *The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0154499.
73. Viani, G., A.C. Hamamura, and A.C. Faustino, *Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference?* *Int Braz J Urol*, 2019. **45**(6): p. 1105-1112.
74. Hentschel, B., et al., *Definition of the CTV prostate in CT and MRI by using CT-MRI image fusion in IMRT planning for prostate cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2011. **187**(3): p. 183-90.
75. Wegener, D., et al., *Prospective evaluation of probabilistic dose-escalated IMRT in prostate cancer*. *Radiol Oncol*, 2020. **55**(1): p. 88-96.
76. Dingermann, T., *Individualisierte Medizin - Der Wert von Biomarkern*. *Pharmazeutische Zeitung* 2012.

77. Pollack, A., et al., *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2002. **53**(5): p. 1097-1105.
78. Zelefsky, M.J., et al., *Long-Term Results of Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Impact of Dose Escalation on Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2008. **71**(4): p. 1028-1033.
79. Koch-Institut, R. and G.d.e.K.i.D. e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019, Robert Koch-Institut.
80. Catton, C.N., et al., *Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(17): p. 151.
81. Jolnerovski, M., et al., *Intensity-modulated radiation therapy from 70Gy to 80Gy in prostate cancer: six- year outcomes and predictors of late toxicity*. Radiation Oncology, 2017. **12**(1): p. 99.
82. Outaggarts, Z., *Untersuchung einer dosisesskalierten Hochpräzisions-Strahlentherapie mit einem individualisierten, probabilistischen Planungskonzept*, in 4 Medizinische Fakultät. 2018, Tübingen: Tübingen.
83. Dearnaley, D., et al., *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1047-1060.
84. van As, N., et al., *Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2024. **391**(15): p. 1413-1425.
85. Widmark, A., et al., *Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet, 2019. **394**(10196): p. 385-395.
86. *Untersuchung einer dosisesskalierten Hochpräzisions-Strahlentherapie mit einem individualisierten, probabilistischen Planungskonzept*. 2018: Tübingen. p. 132 Seiten.
87. Mirak, S.A., et al., *Three Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Comparison of Performance with and without Endorectal Coil for Prostate Cancer Detection, PI-RADS version 2 Category and Staging with Whole Mount Histopathology Correlation*. J Urol, 2019. **201**(3): p. 496-502.
88. Fiorino, C., et al., *Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning*. Radiother Oncol, 1998. **47**(3): p. 285-92.

8 Anhang

8.1 Parameter der Patientenauswertung

Nachname,Vorname		D2% (Gy) PTV	
Pseudonym		D98% (Gy)	
Datum MRT		Dmedian (Gy)	
Anmerkungen		D2% (Gy) CTV-GTV	
Geburtsdatum		D98% (Gy)	
Datum erste RT		Dmedian (Gy)	
Datum letzte RT		Erster PSA nach Therapie in	
Alter bei Beginn Therapie		PSA-Nadir (ng/ml), AHT muss	
Gleason		Datum PSA Nadir	
positive Biopsieproben		Biochemisches Rezidiv	
Biopsieproben gesamt		PSA bei Rezidiv	
% positive Biopsieproben		Datum biochem. Rezidiv	
Fusion Biopsie ja/nein = 1/0		Lokalrezidiv ja/nein = 1/0	
cT-Status		LK-Rezidiv ja/nein = 1/0	
cN-Status		Fernmetastase ja/nein = 1/0	
cM-Status		Datum Fernmetastase	
iPSA (ng/ml) vor Therapie		Verstorben an PCa ja/nein =	
Ordinierte Dosis Prostata D95 (Gy)		Verstorben ja/nein = 1/0	
Fraktionen Prostata		Datum verstorben	
Technik (3D vs IMRT)		Datum letztes Follow-up	
Montecarlo		Letzter Kontakt zu Pat.	
AHT ja/nein = 1/0		Letzter Kontakt Wo?	
AHT wie lange? (Monate)		PSA letztes Follow-up(ng/ml)	
AHT vor Bildgebung begonnen ja/nein =		ADC MRT ja/nein = 1/0	
T2		ADC Tumor ja/nein = 1/0	
ADC		ADC-peripher Zone ohne	
DCE		MRRadiomics?	
mpMRT ja/nein = 1/0		Radiologen	
PSMA PET/CT ja/nein = 1/0		Prostatavolumen	
Magnetische Flussdichte in T des MRTs		PSA bei MRTI?	
CTV 1 in ml		PSA-Density	
Abstand in cm zur SB vom CTV		GTV-Density	
CTV hull in ml		basal li	
Größe GTV mpMRT (ml) ohne AHT		mittig li	
Größe GTV mpMRT (ml) unter AHT		apikal li	
Höhe		basal re	
Tiefe		mittig re	
Breite		apikal re	
Größe GTV Addition (ml) unter AHT		Periphere Zone	
D2% (Gy) GTV-MRT		Transitionszone	
D98% (Gy)		GTV-Abstand zu SB in cm	
Dmean (Gy)			

Tabelle 17: Parameter, die für die Prostata-Karzinom-Studie ausgewertet wurden

8.2 Linac-Geräte

Name intern	Typ	Beschaffung	IMRT tauglich
Linac blau	Elekta Versa HD	2015	ja
Linac rot	Elekta Synergy S**	2009	ja
Linac F	Elekta Synergy S	2011	ja
Linac orange	Elekta Synergy S	2005	ja
Linac R	Elekta Synergy S Plattform	2005	ja
Linac Z	Elekta SL 15i	2001-2017	ja
Linac Horb	Elekta SL 15i	2000	ja

Tabelle 18: Linac-Geräte Radioonkologie Universitätsklinik Tübingen, Stand 2017

8.3 Korrelationen AHT

8.3.1 AHT - GTV

			AHT (Monate)	Größe GTV (cm ³)
Kendall-Tau- b	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	1,000	,036
		Sig. (2-seitig)	.	,640
		N	97	97
	Größe GTV (cm ³)	Korrelationskoeffizient	,036	1,000
		Sig. (2-seitig)	,640	.
		N	97	97
Spearman- Rho	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	1,000	,045
		Sig. (2-seitig)	.	,661
		N	97	97
	Größe GTV (cm ³)	Korrelationskoeffizient	,045	1,000
		Sig. (2-seitig)	,661	.
		N	97	97

Tabelle 19: Korrelation AHT - GTV

8.3.2 AHT – ASTRO-Rezidiv

Korrelationen

			BiochemRezi div ASTRO	AHT (Monate)
Kendall-Tau- b	BiochemRezidiv ASTRO	Korrelationskoeffizient	1,000	,097
		Sig. (2-seitig)	.	,302
		N	97	97
	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	,097	1,000
		Sig. (2-seitig)	,302	.
		N	97	97
Spearman- Rho	BiochemRezidiv ASTRO	Korrelationskoeffizient	1,000	,105
		Sig. (2-seitig)	.	,304
		N	97	97
	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	,105	1,000
		Sig. (2-seitig)	,304	.
		N	97	97

Tabelle 20: Korrelation AHT - ASTRO-Rezidiv

8.3.3 AHT – Phoenix-Rezidiv

Korrelationen

			BiochemRez idiv Phoenix	AHT (Monate)
Kendall-Tau- b	BiochemRezidiv Phoenix	Korrelationskoeffizient	1,000	,083
		Sig. (2-seitig)	.	,376
		N	97	97
	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	,083	1,000
		Sig. (2-seitig)	,376	.
		N	97	97
Spearman- Rho	BiochemRezidiv Phoenix	Korrelationskoeffizient	1,000	,090
		Sig. (2-seitig)	.	,379
		N	97	97
	AHT (Monate)	Korrelationskoeffizient	,090	1,000
		Sig. (2-seitig)	,379	.
		N	97	97

Tabelle 21: Korrelation AHT - ASTRO-Rezidiv

8.4 Korrelationen mit der PSA-Dichte

Korrelationen			PSA-Dichte	Größe DIL	CTV1 (cm3)	Prozent GTVCT	GTV-Dmin	GTV-Dmean	GTV-Dmax	Letztes FU
Kendall-Tau-b	PSA_Dichte	Korrelationskoeffizient	1	-0,006	-,281**	0,102	0,031	-0,009	-0,015	-0,062
		Sig. (2-seitig)	.	0,926	<,001	0,14	0,649	0,896	0,827	0,368
		N	97	97	97	97	97	97	97	97
Spearman-Rho	PSA_Dichte	Korrelationskoeffizient	1	-0,014	-,399**	0,164	0,046	-0,012	-0,024	-0,092
		Sig. (2-seitig)	.	0,889	<,001	0,108	0,656	0,907	0,816	0,373
		N	97	97	97	97	97	97	97	97
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).										
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).										

Tabelle 22: Korrelationen PSA-Dichte

8.5 Ethik-Votum

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Herrn
PD Dr. med. Arndt-Christian Müller
Medizinisches Versorgungszentrum
Fachbereich Radioonkologie
Universitätsklinik für Radioonkologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Daniel Zips

882/2018BO2

unsere Projekt-Nummer

14.12.2018

eingegangen am

20.12.2018

Datum

Prädiktive Bedeutung des Tumolvolumens in der Prostata.

**Hier: ergänzende Information zum Studienprotokoll vom 19.11.2018
Anschreiben vom 14.12.2018 mit einer Begründung zu § 13(1) LDSG-Anpassungsgesetz
(Landesdatenschutz-Anpassungsgesetz)**

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Studienunterlagen sowie die ergänzende Information vom 14.12.2018 haben der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die Durchführung der geplanten retrospektiven Datenanalyse seitens der Kommission keine Bedenken, da die Voraussetzungen von § 13 (1) LDSG-Anpassungsgesetz in Verbindung mit Art. 5, 6, 9, 89 der Verordnung (EU) 2016/ 679 - Datenschutz-Grundverordnung erfüllt sind.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Seite 2: Allgemeine Hinweise

Universitätsklinikum Tübingen
Ansicht des öffentlichen Rechts
Stitz Tübingen
Geisweg 3 - 72076 Tübingen
Tel. 07071/29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86158/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Barlberg (Vorsitzender)
Gabriele Schindig (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Kai Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Aulenietz
Klaus Tischler

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 690 901 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 8095 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST3300
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 841 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 78 8415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADES11TUB

Abbildung 37: Ethik-Votum

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit der Radioonkologie der Universitätsklinik Freiburg unter der Studienleitung von Herrn Prof. Dr. Zamboglou.

Sämtliche Patientendaten sowie MRTs wurden mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller und Frau Dr. Jolanta Marzec ausgewählt.

Nach Erteilung des Ethikvotums wurden die Patientendaten eigenständig von mir gesammelt, erhoben und ausgewertet.

Eine nochmalige Sichtung der MRT-Bildgebungen wurde mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. Ahmed Othman von der Radiologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Betreuung von Herrn Dr. Jacoby vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25. Mai 2025

Raphael Eisenmann

10 Veröffentlichungen

Marzec, J., **Eisenmann, R.**, Paulsen, F., Wegener, D., Frey, B., Zamboglou, C., Othman, A., Nikolaou, K., Alber, M., Dohm, O., Thorwarth, D., Zips, D., Müller, A.-C., (2020). PO-1157: Short-term results of coverage probability radiotherapy of MRI-staged prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 152. S609. 10.1016/S0167-8140(21)01175-0.

11 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller für die Möglichkeit zur Realisierung dieser Studie sowie die gute Betreuung und Korrektur meiner Dissertation. Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Jolanta Marzec für die gute betreuende Unterstützung bedanken.

Des Weiteren herzlich bedanken möchte ich mich bzgl. des teils sehr mühevollen Einlesens sowie Sichtens der MRT-Daten bei Frau Bettina Frey und Herrn Prof. Dr. Ahmed Othman.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Jacoby vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Er stand mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite.

Meinem sehr guten Freund Oliver Kollmer danke ich für die Unterstützung und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Abschließend danke ich Amalia, meiner Familie sowie allen Weiteren, die mich in der Zeit des Verfassens dieser Arbeit begleitet haben, für ihre Unterstützung und das aufgebrachte Verständnis.