

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
Untersuchung einer MR-basierten adaptiven bildgeführten
Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Felix Bertram

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Amend

Tag der Disputation: 24.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Behandlung des Prostatakarzinoms	1
1.2 Therapieoptimierung der perkutanen Strahlentherapie	2
1.3 Erstellung des Bestrahlungsplans auf Grundlage des Planungs-CTs	2
1.4 Relevanz einer MR-basierten adaptiven bildgeführten Strahlentherapie	3
1.5 Studienziele	4
2. Material und Methoden	5
2.1 Studiendesign	5
2.2 Studientherapie	6
2.2.1 Studieneinschluss	6
2.2.2 Neoadjuvante Diagnostik und hormonablativ Therapie	6
2.2.3. Studienspezifische Maßnahmen	7
2.2.4 Vorgaben zu den mpMRTs	8
2.2.5 Therapieplanung	8
2.2.6 Bestrahlungsdosis und Constraints	9
2.2.7 Radiotherapie	11
2.2.8 Adaptation des Bestrahlungsplans während der RT	11
2.2.9 Nachsorge	12
2.3 Datenerhebung und statistische Auswertung	13
2.3.1 Patientendaten, Therapiedaten und Fragebögen	13
2.3.2 Daten aus Bestrahlungsplänen	13
2.3.3 Statistische Auswertung	14
2.4 Nebenwirkungen	14
2.4.1 CTCAE v4.0	15
2.4.2 RTOG/EORTC-Klassifikation	16
2.4.3 Weitere Fragebögen	16
2.5 Lebensqualität	17
2.5.1 EORTC QLQ-C30	17

2.5.2 EORTC QLQ-PR25	18
2.6 Beurteilung der Studienziele	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Machbarkeit.....	20
3.2.1 Neoadjuvante und studienspezifische Diagnostik und Maßnahmen.....	20
3.2.2 Radiotherapie und Adaptation des Bestrahlungsplans	21
3.2.3 Nachsorge	21
3.3 Klinische Endpunkte.....	22
3.3.1 Gesamtüberleben.....	22
3.3.2 Tumorspezifisches Überleben.....	23
3.3.3 Metastasenfreies Überleben.....	24
3.3.4 Biochemisches Rezidiv	25
3.4 Urogenitale Akuttoxizität.....	26
3.4.1 RTOG Blase akut	26
3.4.2 CTC Miktionsfrequenz.....	27
3.4.3 CTC Harndrang.....	28
3.4.4 CTC Obstruktive Beschwerden	29
3.4.5 CTC Blaseninkontinenz.....	30
3.5 Gastrointestinale Akuttoxizität.....	31
3.5.1 RTOG Darm akut.....	31
3.5.2 CTC Diarrhoe	32
3.5.3 CTC Proktitis	33
3.5.4 CTC Rektale Blutung	34
3.6 Urogenitale Spättoxizität	35
3.6.1 RTOG Blase spät	35
3.6.2 CTC Miktionsfrequenz.....	36
3.6.3 CTC Harndrang.....	37
3.6.4 CTC Harninkontinenz	38
3.6.5 CTC Obstruktive Beschwerden	39
3.6.6 CTC Hämaturie.....	40
3.7 Gastrointestinale Spättoxizität.....	40

3.7.1 RTOG Darm spät	41
3.7.2 CTC Diarrhoe	42
3.7.3 CTC Proktitis	43
3.7.4 CTC Rektale Blutung	44
3.7.5 CTC Stuhlinkontinenz	45
3.7.6 CTC Rektale Schmerzen	46
3.8 Lebensqualität (EORTC QLQ-Pr25)	46
3.8.1 Urogenitale Beschwerden	47
3.8.2 Gastrointestinale Beschwerden	48
3.8.3 Sexuelle Beeinträchtigung	50
3.8.4 Hormontherapiebezogene Beschwerden	53
3.8.5 Funktionsscores	55
3.8.6 Symptom-Scores	58
3.9 Weitere Fragebögen	60
3.9.1 Erektionsfunktion (IIEF-5)	60
3.9.2 Obstruktion der Prostata (IPSS)	62
3.9.3 Inkontinenz (ICIQ-UI SF)	64
3.10 Bestrahlungspläne	65
3.10.1 GTV	65
3.10.2 CTV	66
3.10.3 PTV	66
3.10.4 Rektum	67
3.10.5 Blase	68
3.10.6 Urethra	69
3.10.7 Bulbus	70
4. Diskussion	71
4.1 Patientenkollektiv	71
4.2 Machbarkeit	72
4.2.1 Studienspezifische Maßnahmen	72
4.2.2 Nachsorge	72
4.3 Therapieerfolg	73
4.4 Urogenitale Akuttoxizität	73

4.5 Gastrointestinale Akuttoxizität.....	75
4.6 Urogenitale Spättoxizität	76
4.7 Gastrointestinale Spättoxizität.....	78
4.8 Lebensqualität	79
4.8.1 EORTC QLQ-PR25	79
4.8.2 Funktionsscores.....	83
4.8.3 Symptom-Scores	85
4.9 Weitere Fragebögen.....	86
4.9.1 Potenz (IIEF-5)	86
4.9.2 IPSS	87
4.9.3 Inkontinenz (ICIQ-UI SF)	88
4.10 Bestrahlungsplan und Constraints	89
4.11 Limitationen	91
5. Zusammenfassung.....	93
6. Literaturverzeichnis.....	94
7. Erklärung zum Eigenanteil	103
8. Veröffentlichung.....	104
9. Anhang	105
9.1 Protokoll der studienspezifischen 1.5 T und 3 T mpMRTs	105
9.2 Fragebögen.....	106
9.2.1 CTC AE 4.0 bei Studieneinschluss, vor RT und bei den Nachsorgen ab 6 Monaten.....	106
9.2.2 CTC AE v4.0 während der Strahlentherapie	109
9.2.3 ICIQ-UI SF	111
9.2.4 IIEF-5	112
9.2.5 EORTC QLQ-C30	113
9.2.6 EORTC QLQ-PR25	115
9.2.7 IPSS.....	117
Danksagungen	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nach Müller et al. [1]; ¹ Eastern Cooperative Oncology Group; ² transurethrale Resektion der Prostata; ³ hochintensiver fokussierter Ultraschall	5
Tabelle 2: Constraints der OAR nach Müller et al. [1].....	10
Tabelle 3: CTCAE v4.0 nach der deutschen Version des DKFZ Heidelberg. [55].....	15
Tabelle 4: Charakteristika des Patientenkollektivs; *bis einschließlich 05/20	19
Tabelle 5: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des GTV der Studienpatienten.	65
Tabelle 6: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des CTV der Studienpatienten.	66
Tabelle 7: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des PTV der Studienpatienten .	67
Tabelle 8: Volumen und Bestrahlungsdosen des Rektums der Studienpatienten	67
Tabelle 9: Isodosen des Rektums der Studienpatienten.....	68
Tabelle 10: Volumen und Bestrahlungsdosen der Blase der Studienpatienten.....	69
Tabelle 11: Isodosen der Blase der Studienpatienten	69
Tabelle 12: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen der Urethra der Studienpatienten	70
Tabelle 13: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des Bulbus der Studienpatienten	70
Tabelle 14: Vergleich der kumulativen Toxizitätsgrade G1 und G2+ der akuten Blasen- und Darmtoxizität in unterschiedlichen Studien mit Angabe der Toxizitätskriterien	75
Tabelle 15 Auswahl der Sequenzen nach Wichtung der Studienziele für 1.5T und 3T mpMRT	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema der Studie nach Müller et al. [1]	8
Abbildung 2: Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode.....	22
Abbildung 3: Prostatakarzinomspezifisches Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier Methode.....	23
Abbildung 4: Metastasenfreies Überleben nach der Kaplan-Meier-Methode.....	24
Abbildung 5: Biochemisches Rezidiv nach der Kaplan-Meier-Methode.	25

Abbildung 6: Akute Blasentoxizität nach RTOG zum Studieneinschluss, vor der Strahlentherapie, während der 0. - 8. Woche der Strahlentherapie und bei der ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität (rechts) über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	26
Abbildung 7: Miktionsfrequenz nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	27
Abbildung 8: Harndrang nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	28
Abbildung 9: Obstruktive Beschwerden nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	29
Abbildung 10: Blaseninkontinenz nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	30
Abbildung 11: Akute Rektumtoxizität nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	31
Abbildung 12: Diarrhoe nach CTCAE-v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	32
Abbildung 13: Proktitis nach CTCAE-v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum	

(rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	33
Abbildung 14: Rektale Blutung nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	34
Abbildung 15: Späte Blasentoxizität nach RTOG bei der Nachsorge sechs, zwölf, 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	35
Abbildung 16: Miktionsfrequenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	36
Abbildung 17: Harndrang nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	37
Abbildung 18: Harninkontinenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	38
Abbildung 19: Obstruktive Beschwerden nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	39
Abbildung 20: Hämaturie nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	40
Abbildung 21: Späte Darmtoxizität nach RTOG bei der Nachsorge sechs, zwölf, 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und	

kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)	41
Abbildung 22: Diarrhoe nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)	42
Abbildung 23: Proktitis nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)	43
Abbildung 24: Rektale Blutung nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)	44
Abbildung 25: Stuhlinkontinenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)	45
Abbildung 26: Rektale Schmerzen nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität).....	46
Abbildung 27: Links: Durchschnittliche Blasensymptomatik nach EORTC QLQ-PR25 bei Studieneinschluss, vor Radiotherapie, in der achten Bestrahlungswoche bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline bei Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)	47
Abbildung 28: Links: Durchschnittliche gastrointestinale Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie). Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	48

Abbildung 29 Links: Durchschnittliche sexuelle Beeinträchtigung nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	50
Abbildung 30: Links: Durchschnittliche sexuelle Beeinträchtigung der 11 Patienten mit ADT von maximal sechs Monaten und IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline bei den Patienten mit ADT von maximal sechs Monaten und IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	51
Abbildung 31: Links: Durchschnittliche hormontherapiebezogene Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	53
Abbildung 32: Durchschnittlicher Funktionswert nach EORTC QLQ-C30 in den Funktionsscores von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	55
Abbildung 33: Durchschnittlicher Symptomwert nach EORTC QLQ-C30 in den Symptomscores von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl).....	58
Abbildung 34: Anteil der Patienten mit Potenzeinschränkungen nach Schweregrad nach IIEF-5. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge).....	60
Abbildung 35: Potenzeinschränkungen nach Schweregrad nach IIEF-5 der 12 Patienten mit maximal 6 Monaten ADT und ohne anfängliche schwere Potenzeinschränkung. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge).....	61
Abbildung 36: Anteil der Patienten mit schwerer, mittlerer oder leichter Symptomatik nach IPSS von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge).....	62

Abbildung 37: Durchschnittlicher IPSS aller Patienten und nach vorbestehender Symptomatik mit Patientenzahl. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Pat. Patientenzahl)	63
Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Inkontinenz unterschiedlicher Schweregrade nach ICIQ-UI. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge).....	64

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
ClinRO	Clinician-reported Outcome
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	Disease-free survival
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EBRT	External beam radiation therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
EQD2	Equivalent Dose in 2 Gy fractions
G	Grad
ggf.	gegebenenfalls
GTV	Gross Tumor Volume
HDR	High-Dose-Rate
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
ICRU-50	International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50

ICIQ-UI SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire- Urinary Incontinence Short Form
IGRT	image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IIEF-5	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR	Low-Dose-Rate
LINAC	linear accelerator
M	Monat
M-Base Pro	MR-basierte adaptive IGRT des Prostatakarzinoms
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NS	Nachsorge
OAR	Organs at Risk
Pat.	Patienten
PRO	Patient-reported Outcome
ProtecT	Prostate Testing for Cancer and Treatment
PTV	Planning Target Volume
Quantec	quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer
UCLA	University of California, Los Angeles
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
W	Woche

1. Einleitung

1.1 Behandlung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom war 2018 mit 65.200 Neuerkrankungen der häufigste neu diagnostizierte Tumor aller Männer, wenn der nicht-melanotische Hautkrebs nicht gewertet wird, und die zweithäufigste Tumorlokalisation aller Krebssterbefälle des Mannes in Deutschland [2]. Allerdings konnte die altersspezifische Sterberate beim Prostatakarzinom von 1999 bis 2007 kontinuierlich bis auf 20% abgesenkt werden und bis 2018 in etwa auf diesem Niveau gehalten werden.

Einen großen Stellenwert dabei haben die radikale Prostatektomie und die primäre Strahlentherapie als primäre Therapieoptionen nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom [3]. Das prostatakarzinom-spezifische und das metastasenfremie Überleben sind beim lokal begrenzten Prostatakarzinom bei beiden Therapieoptionen in etwa gleich [4]. Ebenfalls einen großen Stellenwert hat die Hemmung der Bildung und Wirkung männlicher Geschlechtshormone durch die Androgendeprivationstherapie (ADT). Vor allem bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und Hochrisiko-Prostatakarzinom nach D'Amico-Klassifikation [5] kann durch diese Therapie begleitend zur Radiotherapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden [6], sodass entsprechend der Leitlinie bei diesen Patienten eine ADT empfohlen wird.

Die perkutane Standardstrahlentherapie erfolgt normfraktioniert mit 5 x 1,8 - 2,0 Gy pro Woche bis mindestens 74 Gy oder mit Dosis-Eskalation bis circa maximal 80 Gy Gesamtdosis (nach S3-Leitlinie 6.2, Stand 27.11.2021). Zudem soll die Therapie als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) unter Einsatz von bildgeführten Techniken im Sinne einer *image-guided radiotherapy* (IGRT) stattfinden. Die Genauigkeit der Behandlung sollte durch tägliche Prostatalokalisationen mit Computertomographie (CT), Ultraschall, implantierten Markern, Tracking oder der Verwendung eines endorektalen Ballons [7] verbessert werden, um Nebenwirkungen zu verringern und onkologische Heilungsraten zu steigern.

1.2 Therapieoptimierung der perkutanen Strahlentherapie

Gegenwärtige Strategien der Therapieoptimierung der Radiotherapie beinhalten sowohl die Erhöhung der Tumorkontrolle und des krankheits- und symptomfreien Überlebens - das *disease-free survival* (DFS) - als auch Verfahren zur Toxizitätssenkung.

Methoden zur Nebenwirkungsminderung bei gleichzeitiger Erhöhung der Tumorkontrolle können beispielsweise in der Begrenzung einer Dosisescalation nur auf die dominante Region im Sinne einer fokalen Dosisescalation bestehen [8]. Des Weiteren wird nach S3-Leitlinie die Kombination der IMRT bzw. der externen Strahlentherapie - der *external beam radiotherapy* (EBRT) - mit einem Brachytherapieboost mit unterschiedlichen Strahlendosen untersucht [9, 10]. Eine andere Möglichkeit ist die mechanische Distanzierung der Risikoorgane bei gleichzeitig verbesserter Abdeckung des Zielvolumens [11], oder die Verifizierung der Dosisapplikation online mit MRT oder Ultraschall im Sinne einer Präzisionsbestrahlung [12]. Außerdem können Füllungszustände umgebender Risikoorgane im Vorhinein [13] oder online [14] mit einbezogen werden. Im Idealfall kann der Plan online an die Gegebenheiten adaptiert bzw. neu berechnet werden, wie zum Beispiel in Therapiekonzepten mit dem MR-Linac (*linear accelerator*) [15].

1.3 Erstellung des Bestrahlungsplans auf Grundlage des Planungs-CTs

Bei der Erstellung von Bestrahlungsplänen auf Grundlage von (nativen) CT-Untersuchungen, welche die exakte Geometrie auf einem planen Tisch sowie Hounsfield-Einheiten für die Planberechnung (Dosisabsorption) generieren, ist zu berücksichtigen, dass die Prostata aufgrund des geringen Weichteilkontrastes anatomisch schlecht von den umgebenden anatomischen Strukturen wie Levatorschenkeln, Rektum, Nerven- und Gefäßplexus abgrenzbar ist. Dies führt im Vergleich zur Planung auf Basis von Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRTs) zu einer volumenmäßigen Größenüberschätzung der Prostata [14]. So kann nach Gao et al. [16] das Prostatavolumen auf CT-Untersuchungen 30% größer als das eigentliche Prostatavolumen sein, das als Goldstandardvolumen aus anatomischen fotografischen Bildern des Visible Human Projekt [17] bestimmt wurde. Dabei wird gleichzeitig nicht das gesamte Goldstandardvolumen begrenzt [16]. Das wiederum kann zu einer höheren Strahlenbelastung umgebender Risikoorgane und

somit zu vermehrten und stärkeren Akut- und Spättoxizitäten an zum Beispiel Blase und Darm führen.

1.4 Relevanz einer MR-basierten adaptiven bildgeführten Strahlentherapie

Daher wird in nationalen und internationalen Leitlinien eine MR-basierte Bestrahlungsplanung empfohlen [3, 18].

Zum einen kann durch diagnostische MRT-Untersuchungen die Größe des Bestrahlungsfeldes beeinflusst werden, da durch genauere Detektion der extrakapsulären Ausbreitung oder der Invasion der Samenblasen im Vergleich zum CT das TNM-Stadium beeinflusst wird [19].

Zum anderen konnte man feststellen, dass das geplante Zielvolumen geringer wird, wenn man zum notwendigen Planungs-CT ein Planungs-MRT in möglichst exakt gleicher Lagerung hinzuzieht (fusioniert) [20]. In einigen Studien wurde beobachtet, dass mit dem geringeren Zielvolumen auch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie zum Beispiel die Erhöhung der Miktionsfrequenz oder die Häufigkeit der Ausprägung eines Harnverhaltes, im urogenitalen Trakt seltener auftreten [21]. Weitere Studien beschreiben zudem, dass eine *image-guided* IMRT mit MR-basierter Bestrahlungsplanung im Vergleich zu einer 3D-konformalen Strahlentherapie zu einer geringeren Toxizität in Urogenital- und Gastrointestinaltrakt führt [22].

Darüber hinaus ist es aktuell gängige Praxis, den Bestrahlungsplan einmalig vor Beginn der Radiotherapie zu generieren und dann während der Behandlungszeit nur bei sehr deutlichen Abweichungen anzupassen. Allerdings wurde nachgewiesen, dass eine ADT, die bei Patienten ab dem mittlerem Risikoprofil nach D'Amico [5] leitliniengerecht durchgeführt wird, zu einer Schrumpfung des Volumens der Prostata führen kann [23, 24]. Außerdem ist es möglich, dass es während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zu einer vorübergehenden reaktiven Schwellung der Prostata kommt [25]. Durch eine MR-basierte bildgeführte Strahlentherapie mit Adaption des Bestrahlungsplanes während der Strahlentherapie könnten diese Volumenänderungen der Prostata während der Behandlung berücksichtigt werden.

Eine weitere Möglichkeit, die das MRT bietet, ist die Evaluation des funktionellen Biomonitorings des Tumormetabolismus im Kontext der Strahlentherapie durch 3T multiparametrische (mp)MRTs mit teilweise neuen Sequenzen (CEST, DWI) [26].

Es existiert keine prospektive Untersuchung funktioneller MRT-Parameter vor, während und nach einer Radiotherapie der Prostata an einem größeren Kollektiv. Auch die Möglichkeit einer MRT-basierten Adaptation des Bestrahlungsplan anhand morphologischer (Größen)-Veränderungen von Prostata und umliegenden Organen während der achtwöchigen Radiotherapie wurde bisher nicht publiziert.

1.5 Studienziele

Zusammengefasst sollen durch diese Studie folgende Fragen untersucht werden:

1. Die Machbarkeit (*feasibility*) einer genaueren anatomischen Bestrahlungsplanung durch die Durchführung von wöchentlichen 1.5T multiparametrischen MRTs (mpMRTs) während der Radiotherapie soll überprüft werden. Außerdem soll die Machbarkeit von zusätzlichen 3T mpMRTs beim Kooperationspartner in der Radiologie vor Beginn der Hormontherapie, zur Bestrahlungsplanung, zweimal während der Radiotherapie und zur ersten Nachsorge nach 3 Monaten in der explorativen Kohorte der Studie (die ersten 25 Studienpatienten) überprüft werden.
2. Die Machbarkeit (*feasibility*) des Matches der wöchentlichen mpMRTs und der Adaptation des Bestrahlungsplanes innerhalb einer Woche bei Eintreffen bestimmter Kriterien soll evaluiert werden.
3. Es soll überprüft werden, ob bei einer genauen anatomischen Planung und Adaptation der Bestrahlung mit Anpassung an antihormonell- oder radiotherapie-bedingte Prostataveränderungen (Größe, Form, Relation zu anderen Organen/Verkippung) die Akut- und Spättoxizität nach 2 Jahren in Genitourethral- und Gastrointestinaltrakt niedrig ist.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie M-base Pro 1.0 (MR-basierte adaptive IGRT des Prostatakarzinoms 1.0, Clinical trials gov Identifier NCT02724670, Votum der Ethikkommission vom 03.02.2016 und 14.03.2016 022/2016BO01) handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte und einstufige interventionelle Phase II-Studie. In diese Studie sind die ersten 25 Studienpatienten aus dem Jahren 2016 bis 2018 eingeschlossen worden. Dabei handelt es sich um Patienten mit histologisch gesichertem und lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem bis hohem Risikoprofil nach D'Amico-Klassifikation [5], für die eine Indikation zur kurativen Radiotherapie besteht [27]. Für diese Patienten wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt [1]:

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nach Müller et al. [1]; ¹Eastern Cooperative Oncology Group; ²transurethrale Resektion der Prostata; ³hochintensiver fokussierter Ultraschall

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Histologisch gesichertes Prostatakarzinom mit Indikation zur kurativen Radiotherapie• ECOG¹-Punktescore von 0-2• Alter >18 Jahre• <i>Informed consent</i>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Kontraindikationen gegen eine kurative Radiotherapie• Kontraindikationen gegen eine mpMRT wie großflächige Metallimplantate im Hüft- und Beckenskelett, Herzschrittmacher und Kontrastmittelunverträglichkeit• Zustand nach Vorbehandlung der Prostata wie TURP² oder HIFU³• Vorbestrahlung oder geplante Bestrahlung des Beckens• Komorbiditäten, die eine IGRT unwahrscheinlich erscheinen lassen• Alter <18 Jahre

2.2 Studientherapie

2.2.1 Studieneinschluss

Patienten, die für diese Studie geeignet waren, wurden über die Ambulanz der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Zunächst wurden alle Patienten nach den aktuellen deutschen S3-Leitlinien [28] über die Therapie des Prostatakarzinoms aufgeklärt. Dabei ist über die Möglichkeit der primären Radiotherapie und der primären Prostatektomie informiert worden. Anschließend wurde allen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, die Teilnahme an der Studie angeboten.

Bei Interesse ist über die MR-basierte adaptive Bestrahlungsplanung und Untersuchung von Biomarkern aufgeklärt worden. Dabei wurde über den potentiellen Nutzen und über mögliche Nebenwirkungen informiert. Es wurde betont, dass die Studie auf freiwilliger Teilnahme basiert und ein Austritt aus der Studie jederzeit möglich ist. Es wurde erläutert, dass die Therapie bei Studienaustritt jederzeit leitliniengerecht fortgeführt werden kann. Diese Strahlenanwendung käme nach Art und Umfang auch außerhalb der Studie zur Anwendung und ist daher entsprechend Simon et al. unter Strahlenschutz Gesichtspunkten als nicht genehmigungsbedürftige Heilkunde einzustufen [29].

Bei Einwilligung in die Studie nach erfolgter Aufklärung (*informed consent*) wurden die Patienten registriert und pseudonymisiert.

2.2.2 Neoadjuvante Diagnostik und hormonablativ Therapie

Prätherapeutisch war entsprechend der Einschlusskriterien die Diagnostik zum Tumorstaging bei allen Patienten vorgesehen. Diese beinhaltet eine körperliche Untersuchung mit digital rektaler Untersuchung, ggf. einen transrektalen Ultraschall und eine Stanzbiopsie mit histologischer Untersuchung des Tumorgewebes zur Erhebung des Gleason-Scores [30].

Zur Einstufung des Prostatakarzinoms in der TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) [31] sollte zudem der Verlauf des PSA-Wertes der letzten Monate mit maximalem PSA-Wert erfasst und gegebenenfalls im eigenen Labor ermittelt werden. Bei PSA-Werten über 10 oder einer *high-risk*-Klassifikation nach d'Amico [5] sollte ein Skelettszintigramm zum Staging durchgeführt werden.

Das Tumorgrading des Prostatakarzinoms sollte nach UICC [31] und d'Amico [5] klassifiziert werden. Weiterhin sollte die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls nach Roach [32] bestimmt werden.

Je nach Tumorstaging und Tumorgrading wurde den Patienten eine leitliniengerechte zusätzliche hormonablativ Therapie empfohlen, die von dem betreuenden Urologen durchgeführt worden ist. Bei einer Langzeithormontherapie wurde über die Möglichkeit einer Gynäkomastieprophylaxe aufgeklärt und eine solche ggf. durchgeführt.

Zur genaueren Lokalisierung der Prostata war für alle Patienten die Implantation eines Bestrahlungsmarkers in Form von zwei Goldmarkern geplant, die in enger Kooperation mit der urologischen Abteilung durchgeführt werden sollte.

2.2.3. Studienspezifische Maßnahmen

Als studienspezifische Untersuchung wurden folgende MRT-Untersuchungen definiert:

1. Prätherapeutisch erfolgt ein 1.5 T mpMRT vor der Hormontherapie und vor der Strahlentherapie.
2. Bei den ersten 25 Patienten wird im Rahmen einer prädefinierten explorativen Kohorte ein 3.0T mpMRT vor der Hormontherapie, vor der Strahlentherapie, in der zweiten Woche und in der siebten Woche vor der Bestrahlung durchgeführt.
3. Zur studienspezifischen MR-basierten Bestimmung des Prostatavolumens werden wöchentlich 1.5 T mpMRTs durchgeführt.

Dafür sollte mit dem Patienten vor dem ersten mpMRT ein abteilungsinternes Trink- und Ernährungsprotokoll besprochen werden, um für die Bildgebung und die Bestrahlung möglichst reproduzierbare Blasen- und Darmfüllungen zu erreichen.

Zudem wurde ggf. vor der Hormontherapie und vor der Radiotherapie die Erhebung des Karnofsky-Index [33] bzw. des Performance-Status [34] geplant und die unter 2.4 Nebenwirkungen und 2.6 Lebensqualität genannten Fragebögen sollten ausgefüllt.

Zusätzlich waren studienbedingte Biomarkeruntersuchungen vorgesehen. Dabei sollten Biomarker aus dem Blut (PSA, Diff BB, SDF-1 im Plasma und andere Stromamarker, Immunmonitoring, zirkulierende DNA, RNA, Proteine) jeweils vor der Hormontherapie und vor der Radiotherapie untersucht werden. Ergänzend sollten Biomarker aus dem

Stuhl (Mikrobiomanalyse) einmalig vor der Radiotherapie und aus einer Prostatastanze (Radiosensitivitätstestung γ H2AX) einmalig bei der Goldmarkeranlage untersucht werden. In dieser Dissertation wird die Auswertung der Biomarker nicht weiter thematisiert, da die Sammlung der Daten zunächst erfolgen soll und die Auswertung der Daten nach Einschluss des letzten Studienpatienten geplant ist.

In der folgenden Abbildung wird das Therapieschema dargestellt [1].

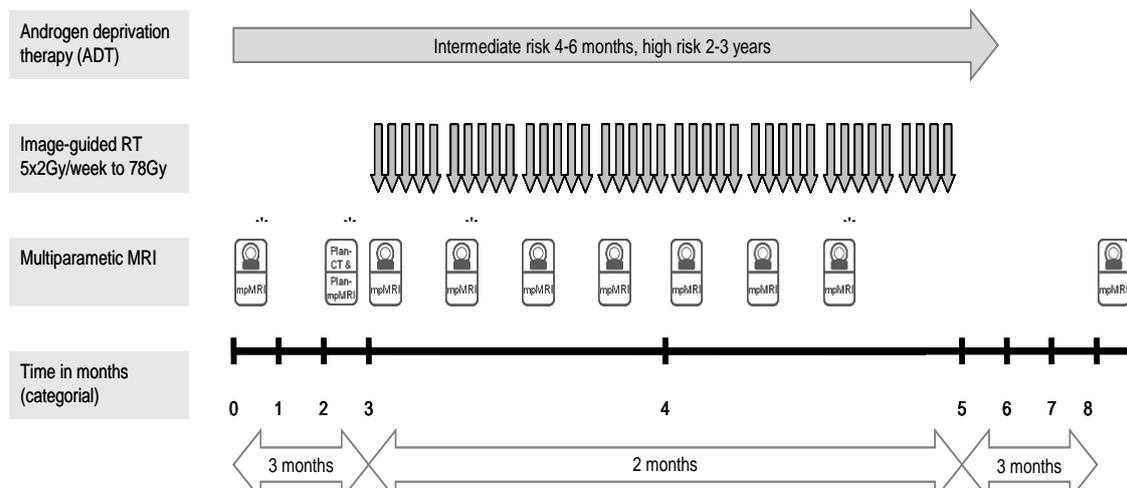


Abbildung 1: Behandlungsschema der Studie nach Müller et al. [1]

2.2.4 Vorgaben zu den mpMRTs

Für die studienspezifischen 1.5 T und 3.0 T mpMRTs wurde in enger Kooperation mit der radiologischen Abteilung ein festgelegtes Protokoll definiert, das im Anhang zu finden ist.

2.2.5 Therapieplanung

Zur Bestrahlungsplanung erfolgen am Universitätsklinikum Tübingen routinemäßig bis zu drei Planungs-CTs zur Feststellung der Mobilität und Deformität von Blase und Enddarm. Dabei werden Bilder mit einer Schichtdicke von 2-3 mm vom kleinen Becken von L5/S1 bis unterhalb der Tuberositas ischii erstellt. Die Blase sollte nach Protokoll möglichst gefüllt und der Darm möglichst entleert sein. Danach wird das anatomisch mittlere Plan-CT als Basis für die Dosiskalkulation gewählt.

Dieses CT sollte entweder mit dem 1.5 T mpMRT in der anatomischen Sequenz T2w mit dem kleinen Becken als Field-of-View oder mit dem 3.0T mpMRT in der Resolve-Sequenz oder ggf. mit der EPI-, T2w- oder ADC-Sequenz gematched werden.

Zur Definition des *gross tumor volume* (GTV) sollte die dominante Region in der mpMRT-Fusion (T2w und ADC) konturiert werden. Zur Sicherstellung einer guten Erfassung des Tumors war die Definition eines Sicherheitsrandes von 2 mm in alle Richtungen vorgesehen (=mGTV). Der Goldmarker im CT sollte zur Matchkontrolle mit dem mpMRT abgeglichen werden.

Das *clinical target volume* (CTV) sollte entsprechend der EORTC-Guideline [35] konturiert werden, wobei hinsichtlich der Samenblasendefinition entsprechend der Vorgaben der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) nach Diaz et al. abgewichen werden kann, wenn die Rektumbelastung sonst zu groß werden würde [36]. Prostata zusammen mit dem mGTV wurden als CTV definiert. Unter Berücksichtigung der Risikoklassifikation nach d'Amico wurde bei der Definition des CTVs zudem bei einer *intermediate risk* Konstellation 1 cm der Samenblasenbasis und bei einer *high risk* Konstellation 2 cm der Samenblasenbasis berücksichtigt.

Das *planning target volume* (PTV) wurde anschließend definiert als CTV + 6 mm und 5 mm nach dorsal.

Als Risikoorgane (*Organs at Risk*, OAR) wurden Blase einschließlich der Außenwand und Rektum auf Höhe der Tuberositas ischiadica bis zur cranialen Mündung ins Sigma im CT- und MRT-Sequenzen definiert. Das Rektum kann dabei ggf. ohne Sigmaanteil weiter nach oben gehen. Zudem wurden der Bulbus penis, Femurkopf rechts und links, Kolon und Dünndarm in den CT-Sequenzen definiert. Von Kolon und Dünndarm wurden Anteile innerhalb von 2 cm über der höchsten axialen PTV-Schicht berücksichtigt. Die Urethra wurde in der T2w-Sequenz von prostaticher Urethra ab der Bulbus-Oberseite bis zum Übergang in die Prostata mit Mündung in die Harnblase definiert. Die T2w Sequenz wurde auch zur Definition des Bulbus penis mit dem Anteil des Bulbus spongiosum unter dem Diaphragma urogenitale [37] verwendet.

2.2.6 Bestrahlungsdosis und Constraints

Nach der S3-Leitlinie und dem *international commission on radiation units and measurement Report 50* (ICRU-50) [38], ICRU-62 [39] und ICRU-83 [40] wurde eine

Gesamtdosis von 78 Gy in 39 Fraktionen geplant. Entsprechend der ICRU-50 kann die Dosis innerhalb des PTVs von 95 % bis 107 % variieren, also bei verschriebenen 78 Gy kann die Dosis im Zielvolumen in einem Bereich von 74,1 Gy bis 83,5 Gy liegen. Das PTV soll auf die D50 (diejenige Dosis, die 50 % der PTV-Kontur erhält) dosiert werden und die 95 % Isodose (74,1 Gy) soll das PTV umschließen. Die Maxima sollen nicht oberhalb von 107 % (83,46 Gy) liegen.

Aufgrund des Sicherheitsabstands um die Prostata überlappt das PTV mit umgebenden Risikoorganen. Für diese Organe gelten Maximaldosen unter 80 Gy. Damit durch die Einhaltung dieser Grenzdosen für OARs im Planungsalgorithmus relative Unterdosierungen im PTV vermieden bzw. ausgeglichen werden, werden bei der Planung entstehende Überdosierungen im GTV (Dmax von 83 Gy=107 %) innerhalb der ICRU-Grenzen akzeptiert [1].

Die in dieser Studie verwendeten Organ-Dosisgrenzwerte (Constraints) entsprechen der gängigen Praxis und stammen von Fiorino et al., dem *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) und von Quantec, der *quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic* [41-43].

Für das Rektum existieren Constraints, die mit der Toxizität relativ gut korrespondieren. Nach Chenupati et al. [44] sind keine Nebenwirkungen zu erwarten, wenn für das Rektum eine V70 (dasjenige Volumen, welches mindestens 70 Gy erhält) <10 %, V65<20 % und V40<40 % erreicht wird. Für die Blase ist dieser Zusammenhang variabel. Eine V50<50 % bei der postoperativen Bestrahlung [45] bzw. im Trigonum <47 Gy [41, 46] schienen günstig. Daher wurden mit V70<20 % eher engere Grenzwerte des MDACC im Vergleich zu Quantec verwendet, V65<50 % sowie Dmean <45 Gy wurden von Quantec übernommen [1].

Tabelle 2: Constraints der OAR nach Müller et al. [1]

	Dmax	Dmean	D2	V70	V65	V60	V45	V40
Rektum	<80 Gy		<78 Gy	<13,5 %	<25 %	<35 %	<50 %	<60 %
Blase	<80 Gy	<45 Gy		<18 %		<50 %		
Urethra	<80 Gy							
Femur							<50 %	

2.2.7 Radiotherapie

Bei allen Patienten wurde eine IMRT als *Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy* (VMAT) mit Dosis-Eskalation mit einer Dosis von 5 x 2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 78 Gy geplant.

Die Therapie sollte zudem im Sinne einer IGRT mit Lokalisation der Prostata am Bestrahlungstag mithilfe eines CTs und des implantierten Goldmarkers durchgeführt werden. Zur optimalen Planung und Behandlung können ggf. Hilfsmittel wie zum Beispiel ein endorektaler Ballon verwendet werden.

Zur wöchentlichen Dokumentation der Nebenwirkungen während der Bestrahlung waren ausgewählte Items der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) und der RTOG-Status vorgesehen. Diese Fragebögen sind im Anhang einsehbar.

Bei Therapieabschluss in der achten Woche wurde eine körperliche Untersuchung der Patienten geplant und unerwünschte Ereignisse und die Lebensqualität der Patienten sollten mit den Fragebögen erfasst werden.

2.2.8 Adaptation des Bestrahlungsplans während der RT

Es wurde eine zweistufige Priorisierung für die Adaptation vorgenommen, da nicht alle Constraints gleichermaßen Einfluss auf die Toxizität haben. Ziel für die Verschreibung beim Rektum war eine Dosisobergrenze der Isodose V70 < 13,5 % und damit mehr als 10 % unter der in der Literatur beschriebenen Dosisobergrenze von 15 % [43]. Für die Blase war es dementsprechend eine V70 < 18 % und damit 10 % unter der Dosisobergrenze von 20 % [42, 47].

Wurden diese Constraint-Ziele mit dem Bestrahlungsplan erreicht, wurde der Patient nur bei relevanten Volumenänderungen der Prostata (25 % oder 20 ml) oder bei deutlicher Veränderung der Füllungszustände der OARs adaptiert. Veränderte Füllungszustände können dabei beispielsweise durch Zystitis-assoziierte Dysurie oder Inkontinenz verursacht werden.

Wurden diese Ziele nicht erreicht, wurde bei jedem wöchentlichen mpMRT geprüft, ob eine Adaptation zur Erreichung dieser primären Constraints führen würde. Falls dies zutraf, wurde der Bestrahlungsplan adaptiert. Die anderen Constraints wurden so weit wie

möglich eingehalten bzw. es wurde entsprechend der Dosisgrenzwerte nach der *standard operating procedure* (SOP) der Abteilung weiter verfahren.

Damit wurde bei der Planerstellung festgelegt, ob der Patient nur volumetrisch oder auch constraint-basiert adaptiert wird. Zudem wurde festgelegt, ob er zur explorativen Subgruppe (die ersten n=25 Patienten) gehört und dementsprechend die zusätzlichen 3T mpMRTs durchgeführt werden sollten. Die Volumenbestimmung der Prostata und der OARs erfolgte im Therapieplanungssystem OMP nach Import des mpMRTs auf Basis der T2w-Sequenz. In der explorativen Subgruppe wurde zusätzlich eine Sequenz verwendet. Die prozentuale oder absolute Volumenänderung der Prostata wurde dokumentiert. Wöchentlich wurde geprüft, ob eine Planadaptation erforderlich ist. Bei Volumenänderungen um 25 % oder 20 ml, Überschreitung des Grenzwertes der Isodose des Rektums mit $V70 > 13,5 \%$ oder des Grenzwertes der Isodose der Blase mit $V70 > 18\%$ wurde der Plan anhand des wochenaktuellen MRTs adaptiert. Die neuen Zielvolumen- und OAR-Dosen wurden bestimmt und dokumentiert.

2.2.9 Nachsorge

Studiennachsorgen wurden nach drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten und danach jährlich geplant. Bei dieser Nachsorge war bei jedem Patienten eine körperliche Untersuchung, die Erhebung des Gesundheitsstatus und das Ausfüllern der Fragebögen für unerwünschte Ereignisse und für die Lebensqualität, die unter 2.4 Nebenwirkungen und 2.5 Lebensqualität genauer beschrieben werden, vorgesehen. Außerdem wurde zur Erfassung des Allgemeinzustands der Patienten bei den Nachsorgeterminen der *Karnofsky-Index* [33] oder der *Performance-Status* der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [34] erhoben. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sollte das Gesamtüberleben, das Prostatakarzinom-spezifische Überleben, das rezidivfreie Überleben, das loko- und regionär-progressionsfreie Überleben, die lokale und regionäre Kontrolle, die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer Folgetherapie, die Toxizität im Verlauf bis zur Nachsorge zehn Jahren nach Therapieabschluss und das Vorkommen eines biochemischen Rezidivs dokumentiert werden. Das biochemische Rezidiv wurde dabei nach den Phoenix-Kriterien der Richtlinien der *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) [48] definiert. Zusätzlich sollten vierteljährliche Kontrollen mit PSA-Kontrollen beim niedergelassenen Urologen erfolgen.

In der Nachsorge nach drei Monaten wurde zudem noch die Durchführung eines 1.5 T mpMRTs organisiert.

2.3 Datenerhebung und statistische Auswertung

2.3.1 Patientendaten, Therapiedaten und Fragebögen

Die bei Studieneinschluss, prätherapeutisch, während der Therapie und in der Nachsorge gewonnenen Daten zu Einschlusskriterien, Nebenerkrankungen, Tumorstaging, Tumorgrading, Labordaten, Hormontherapie, Strahlentherapie und Tumorrezidiv und die aus den Fragebögen gewonnenen Daten sollten in einer pseudonymisierten Patientenakte gesammelt werden. Zur projektspezifischen Dokumentation und wissenschaftlichen Auswertung war eine pseudonymisierte *Case Report Form* (CRF, siehe Anlage) vorgesehen. So können Daten zur deskriptiven Statistik aus der Patientenakte, aus der elektronischen Patientenakte, aus den Arztbriefen und Operationsberichten, aus dem *LAURIS Order Communication System* und aus dem Behandlungsverlauf gewonnen werden.

Daten zu Akut- und Spättoxizität und zur Lebensqualität können aus der Patientenakte, der elektronischen Patientenakte und den Arztbriefen erhoben werden. Bei fehlerhaften Daten aufgrund von offensichtlicher Fehldokumentation des behandelnden Arztes wurde der Untersucher kontaktiert und die Daten nachträglich korrigiert.

Die Durchführung der 1.5 T- und 3 T mpMRT und die Adaption der Bestrahlungspläne kann in dem Behandlungsverlauf der Patienten nachvollzogen und dokumentiert werden. Die Daten wurden in Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7145.5000), Microsoft Excel 2019 MSO (Version 16.0.1037320050) und Microsoft Excel für Excel 365 MSO (Version 16.0.13801.21004) tabellarisiert.

2.3.2 Daten aus Bestrahlungsplänen

Die Daten für die geplante Strahlendosis und das Volumen der Ziel- und Risikoorgane werden aus den gespeicherten Daten im Programm Mosaicq (Version 2.60 und Version 2.65) oder aus dem Monte-Carlo-Algorithmus-basierten Bestrahlungsprogramm Hyperion (Version 2.4.5) abgelesen. Dabei sollte das Volumen, Dmin, Dmax, Dmean, D2, D98 und ggf. D50 für GTV, mGTV, CTV, PTV, Rektum, Blase, Urethra, Bulbus und linker

und rechter Hüftkopf in Exceltabellen dokumentiert werden. Zur Beurteilung der Constraint-Ziele war zudem eine Dokumentation Isodosenanteile für Ziel- und Risikoorgane vorgesehen.

Falls ein Patient mehrere dominante Läsionen aufweisen sollte, wird für jede Läsion ein GTV und mGTV bestimmt, von denen jeder Wert gleichwertig einzeln in die statistische Auswertung mit einfließt.

Wenn ein Bestrahlungsplan während der Strahlentherapie adaptiert werden sollte, werden beide Bestrahlungspläne entsprechend Anteilig mit einem Faktor, der aus dem Anteil der nach Bestrahlungsplan gegebenen Dosis an der Gesamtdosis berechnet werden kann, in den gemeinsamen Endwert verrechnet.

2.3.3 Statistische Auswertung

Die Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range (Minimum und Maximum) und den prozentualen Werten wurde mit Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7145.5000), Microsoft Excel 2019 MSO (Version 16.0.1037320050) und Microsoft Excel für Excel 365 MSO (Version 16.0.13801.21004) durchgeführt.

Balken- und Liniendiagramme für Toxizität und Lebensqualität wurden ebenfalls mit Excel erstellt. Das Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, metastasenfreies Überleben und biochemisches Rezidiv wurden nach Kaplan-Meier mit IBM SPSS Statistics Version 26 dargestellt.

2.4 Nebenwirkungen

Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen mit ihrem Schweregrad vor, während und nach der Therapie war die CTCAE Version 4.0 [49] und die RTOG/EORTC-Klassifikation [50] vorgesehen. Ergänzend dazu war die Erfassung des Summen-Scores der *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) [51], der *International Prostate Symptom Score* (IPSS) [52] und der *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form* (ICIQ-UI SF) [53, 54] geplant. Alle Fragebögen sind im Anhang hinterlegt. Zudem sollten die Nebenwirkungen nach RTOG in Akuttoxizität und Spättoxizität unterteilt werden [50]. Zur Akuttoxizität zählen dabei alle unerwünschten Ereignisse vom ersten bis zum 90. Tag nach Beginn der Radiotherapie. Zur

Spättoxizität werden alle Nebenwirkungen ab dem 91. Tag nach Beginn der Radiotherapie gerechnet. Da bei den Studienpatienten der erste Nachsorgetermin zwischen dem dritten und vierten Monat terminiert wurden, werden in dieser Studie alle Nebenwirkungen bis zur ersten angesetzten Nachsorge (maximal 120 Tage) zu der Akuttoxizität gezählt. Bei Angabe mehrerer Grade soll der höhere Grad ausgewertet werden.

2.4.1 CTCAE v4.0

Für die Beschreibung eines unerwünschten Ereignisses mit seinem Schweregrad wird in der CTCAE v4.0 jedem unerwünschten Ereignis ein Schweregrad von 0 bis 5 zugeordnet. Nach der deutschen Version des DKFZ Heidelberg [55] lässt sich den Graden folgende Ausprägung zuordnen:

Tabelle 3: CTCAE v4.0 nach der deutschen Version des DKFZ Heidelberg. [55]

Grad	Ausprägung
Grad 1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
Grad 2	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen ATL*.
Grad 3	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**.
Grad 4	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
Grad 5	Tod im Zusammenhang mit Unerwartetem Ereignis, UE.

*Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL): *Instrumentelle ATLs sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc. ** Selbstversorgende ATLs sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit.“*

Je nach Ereignis sind nicht alle Grade zur Auswahl aufgelistet, da diese für einige unerwünschten Ereignisse unpassend sind. Im Anhang findet sich eine komplette Fassung des Fragebogens.

Damit bereits vor der Therapie bestehende Probleme den Einfluss der Studientherapie auf die jeweiligen Items nicht verfälschen, wird bei dem Item CTC Miktionsfrequenz, CTC Harndrang, CTC Diarrhoe und CTC Fäkale Inkontinenz der bei Studieneinschluss erhobene Grad als Baseline von allen nachfolgend erhobenen Graden abgezogen. Wenn sich daraus ein negativer Grad ergibt, wird dieser Wert als Grad 0 gewertet.

Bei Angabe mehrerer Grade wurde der höhere Grad ausgewertet. Bei Verlust des Nachsorgefragebogens wurden alle Daten ausgewertet, die der untersuchende Arzt in den Arztbrief der entsprechenden Nachsorge angegeben hat.

Die Toxizität wurde zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeiten in einem Liniendiagramm mit Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7145.5000), Microsoft Excel 2019 MSO (Version 16.0.1037320050) und Microsoft Excel für Excel 365 MSO (Version 16.0.13801.21004) dargestellt. Zudem wird die kumulierte Häufigkeit der Toxizitätsgrade über diesen Zeitraum in einem Säulendiagramm angegeben.

2.4.2 RTOG/EORTC-Klassifikation

In den Toxizitätskriterien der RTOG [50] werden mehrere Symptome zu einem Schädigungsgrad eines Organs bzw. zu einem Ausprägungsgrad eines Symptoms zugeordnet. Es wird zwischen Akut- und Spättoxizität unterschieden. Bei RTOG Blase und RTOG Darm wird von Grad 1-5 eingeteilt, bei RTOG Erythem von Grad 1-4.

Genau wie bei CTCAE v4.0 wird eine Baseline zur Berücksichtigung von Vorschädigungen abgezogen.

2.4.3 Weitere Fragebögen

Zur Erfassung der Potenz sollte der IIEF-5-Summen-Score [51] bestimmt werden. Dieser gibt den Schweregrad einer erektilen Dysfunktion von keiner (22 bis 25 Punkte), milder (17-21), milder bis moderater (12-16), moderater (8-11) oder schwerer Dysfunktion (unter 8) an. Bei Patienten, die bei Studienbeginn aufgrund einer bestehenden

Erektionsstörung oder wegen fehlendem Sexualpartner keine Angaben machen konnten, wurden im weiteren Verlauf keine weiteren Daten erhoben.

Der IPSS der American Urological Association [52] zeigt die Ausprägung einer Benigen Prostatahyperplasie durch acht Fragen mit einer milden (0-7 Punkte), mittleren (8-19 Punkte) oder einer schweren Hyperplasie (ab 20 Punkten) an. Um die Datenmenge zu maximieren, wurde der IPSS-Score auch ausgewertet, wenn eins der sieben Items nicht angegeben wurde.

Zur Evaluation der Urininkontinenz wurde der ICIQ-UI SF [53] erhoben. Dieser gibt den Schweregrad einer Urininkontinenz von keiner (0 Punkte), leichter (1-5 Punkte), mäßiger (6-10 Punkte) oder schwerer Inkontinenz (ab 11 Punkte) an. Um die Datenmenge zu maximieren, wurde der Fragebogen auch ausgewertet, wenn nur zwei der drei Items angegeben wurden.

2.5 Lebensqualität

Zur Untersuchung des Einflusses der Therapie und der Nebenwirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, sollte der EORTC QLQ-C30 [56] und das Prostata-spezifische Modul EORTC QLQ-PR25 [57] von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* erhoben werden.

2.5.1 EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Items, die in der Auswertung zu fünf Funktionsskalen (physische, emotionale, kognitive, soziale und Rollenfunktion), drei Symptomskalen (Schmerz, Müdigkeit und Übelkeit), eine Skala für die globale Lebensqualität und sechs alleinstehende Items (Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Probleme). Alle Skalen und Items werden nach dem auf der Homepage veröffentlichten *scoring manual* [58] auf einen Punktescore von 0-100 umgerechnet, wobei 100 die beste Funktionsfähigkeit bzw. die höchstmögliche Ausprägung eines Symptoms bzw. die beste Lebensqualität bedeutet.

Nach *scoring manual* [58] werden bei fehlenden Daten die Subskalen in die Wertung mit einbezogen, wenn mindestens die Hälfte der Items ausgefüllt wurde.

Bei mehrfacher Markierung eines Items soll der schlechtere Wert verwendet werden.

2.5.2 EORTC QLQ-PR25

Das Prostata-spezifische Modul ergänzt den Fragebogen mit 25 Items um vier Symptomskalen (Blasensymptomatik, Darmsymptomatik, behandlungsbezogene Symptome und sexuelle Aktivität) und eine Funktionsskala (sexuelle Funktion). Der Fragebogen wird gleich wie der EORTC QLQ-C30 ausgewertet.

2.6 Beurteilung der Studienziele

Der Endpunkt der Machbarkeit wird definiert als die Durchführung von mindestens 5 mpMRTs (von 7 mpMRTs während der Radiotherapie) und die Adaptation bei mindestens 80 % der Patienten im Falle einer Volumenänderung von 25 % oder 20 ml des CTV sowie bei allen Patienten, bei denen ein Parameter ≤ 10 % unterhalb der Dosisobergrenze für Darm- oder Blasen Nebenwirkung liegt.

Weiteres Ziel der M-base-Studie ist eine 2-Jahresrate der kombinierten gastrointestinalen und urogenitalen G2+-Spättoxizität von 10 % oder weniger.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Studienpatienten der explorativen Kohorte (n=25) wiesen folgende Charakteristika auf:

Tabelle 4: Charakteristika des Patientenkollektivs; *bis einschließlich 05/20

Altersdurchschnitt in Jahren (Range)	70,64 (53-82)
T Stadium n (%)	
T1	4 (16 %)
T2a	11 (44 %)
T2b	3 (12 %)
T2c	5 (20 %)
T3a	2 (8 %)
Gleason score n (%)	
<=6	5 (20 %)
7a	10 (40 %)
7b	5 (20 %)
8	4 (16 %)
9	1 (4 %)
durchschnittlicher PSA ng/ml (Range)	10,48 (6,3-26,4)
D'Amico Klassifikation n (%)	
Intermediate	14 (56 %)
High	11 (44 %)
Neoadjuvante ADT n (%)	22 (88 %)
Dauer der ADT in Monaten (Range)*	11,5 (3-33)
mittlere Bestrahlungsdosis in Gy (Range)	78,232 (78-81,9)

Damit handelte es sich bei allen Patienten um ein Prostatakarzinom mit mittlerem oder hohem Risikoprofil nach D'Amico. Dabei wurden bei 22 von 25 Patienten (88 %) eine neoadjuvante antihormonelle Therapie über mindestens drei Monate durchgeführt über durchschnittlich 11,5 Wochen. Drei Patienten erhielten keine antihormonelle Therapie. Alle diese drei Patienten verzichteten auf die Therapie bei *low-intermediate-risk*-Konstellation nach dem *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) mit Stadium cT2a, Gleason Score 7a und PSA durchgehend unter 10 ng/l ohne Therapie. Vier Patienten mit

einer *high-risk*-Klassifikation nach D'Amico beendeten die Therapie nach drei bis sieben Monaten vorzeitig aufgrund einer schlechten Verträglichkeit, obwohl ihnen zu einem Zeitraum von 24 bis 36 Monaten geraten wurde.

Bei allen 25 Patienten wurde eine IMRT der Prostata ohne oder mit Samenblasenbasis mit einer Dosis von 78 Gy in 39 Fraktionen angestrebt. Diese Dosis wurde bei allen Patienten (n=25) erreicht.

3.2 Machbarkeit

3.2.1 Neoadjuvante und studienspezifische Diagnostik und Maßnahmen

Das Tumorstaging mit Einstufung in die TNM-Klassifikation nach der UICC konnte bei allen Patienten wie geplant durchgeführt werden. Eine körperliche Untersuchung, eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes und ein PSA-Verlauf lag bei allen Patienten vor Beginn der Strahlentherapie vor. Auch das Tumorgrading nach UICC und d'Amico wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Bei allen 25 Patienten wurde ein Goldmarker operativ angelegt. Zur Prophylaxe einer Gynäkomastie wurde bei 32 % der Patienten eine perkutane Bestrahlung der Brust beidseits durchgeführt.

Von den geplanten 3T mpMRTs (Magnetom Skyra, Siemens) und 1.5T mpMRTs (Magnetom Symphony, Siemens) sind vor der Therapie 100 %, während der Therapie 99,43 % und nach der Therapie 96 % durchgeführt worden. Dabei wurden bei einem Patienten (4 %) nur sechs statt sieben mpMRT während der Therapie durchgeführt, da ein Patient das MRT wegen Platzangst abgebrochen hat. Insgesamt lag die Machbarkeit der studienspezifischen MRTs bei 98 %.

Bei 96 % (n=24) wurden alle sieben mpMRT durchgeführt.

Damit wurde der sekundäre Endpunkt der Machbarkeit in der Durchführung der mpMRT mit mindestens fünf von sieben mpMRT während der Strahlentherapie erreicht.

3.2.2 Radiotherapie und Adaptation des Bestrahlungsplans

Bei allen Patienten konnte eine MR-basierte adaptive IGRT mit Dosis-Eskalation mit mindestens 78 Gy mit einem Elektra Versa HDTM Linearbeschleuniger (LINAC) mit einer Photonenenergie von 6 MV durchgeführt werden.

Die wöchentliche Kontrolle des klinischen Zielvolumens erfolgte bei allen 25 Patienten. Während der wöchentlichen Kontrolle des klinischen Zielvolumens kam es bei 24 % der Patienten (n=6) während der Therapie zu einer Volumenänderung des CTV um mehr als 25 % bzw. 20 ml. Zudem wurde bei 12 % der Patienten (n=3) eine grenzwertig hohe Strahlendosis für Blase und Darm festgestellt. Bei diesen Patienten lag die applizierte Dosis der Risikoorgane weniger als 10 % an der Dosisobergrenze für Blase und Darm. Daher wurde bei diesen insgesamt 36 % der Patienten innerhalb einer Woche ein neuer Bestrahlungsplan erstellt und das Bestrahlungsfeld neu eingestellt.

Damit lag die Machbarkeit der Adaption des Bestrahlungsplans bei 100 % und **der primäre Endpunkt der Machbarkeit mit mindestens 80 % der Patienten im Falle einer Volumenänderung von 25 % oder 20 ml des CTV sowie bei allen Patienten, bei denen ein Parameter die V70-Isodose des Darms von 13,5 % oder die V70-Isodose der Blase von 18 % überschritten hat, wurde erreicht.**

3.2.3 Nachsorge

Die mittlere Nachsorgedauer der Studienpatienten lag am 31.05.2020 bei 24 Monaten. 8% der Patienten (n=2) haben sich aufgrund von Einschränkungen im Alter und von Nebenwirkungen von der Studie nach der Nachsorge im sechsten Monat abgemeldet.

3.3 Klinische Endpunkte

3.3.1 Gesamtüberleben

Bei einer medianen Nachsorgedauer von 24 Monaten verstarb keiner der Studienpatienten. Damit beträgt das geschätzte Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier 100 %.

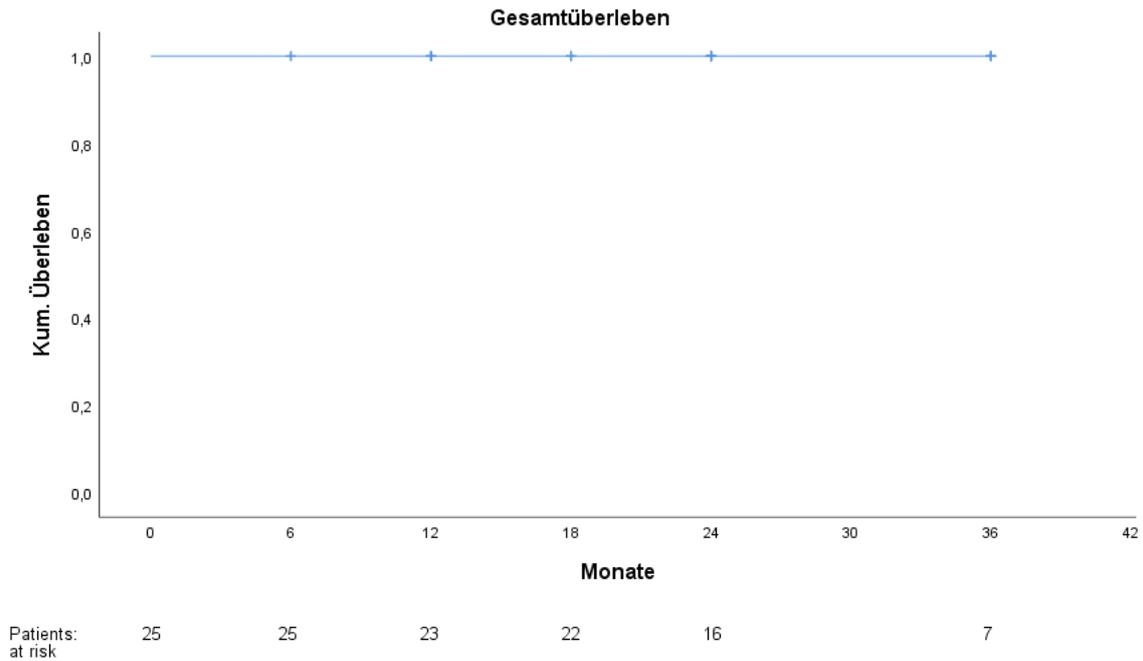


Abbildung 2: Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode.

3.3.2 Tumorspezifisches Überleben

Bei einer medianen Nachsorgedauer von 24 Monaten verstarb keiner der Studienpatienten an einem Prostatakarzinom. Damit beträgt das geschätzte Prostatakarzinom-spezifische Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier 100 %.

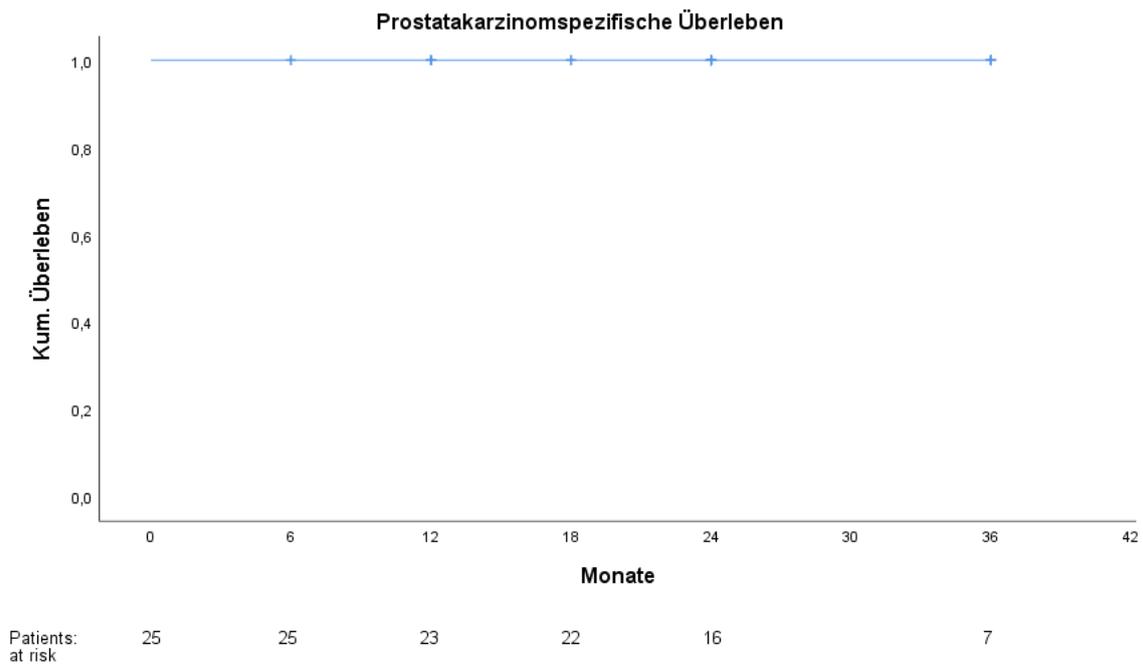


Abbildung 3: Prostatakarzinomspezifisches Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier Methode.

3.3.3 Metastasenfreies Überleben

Bei einer medianen Nachsorgedauer von 24 Monaten entwickelte sich bei keinem der Studienpatienten eine Metastase des Prostatakarzinoms. Damit beträgt das geschätzte metastasenfreie Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier 100 %.

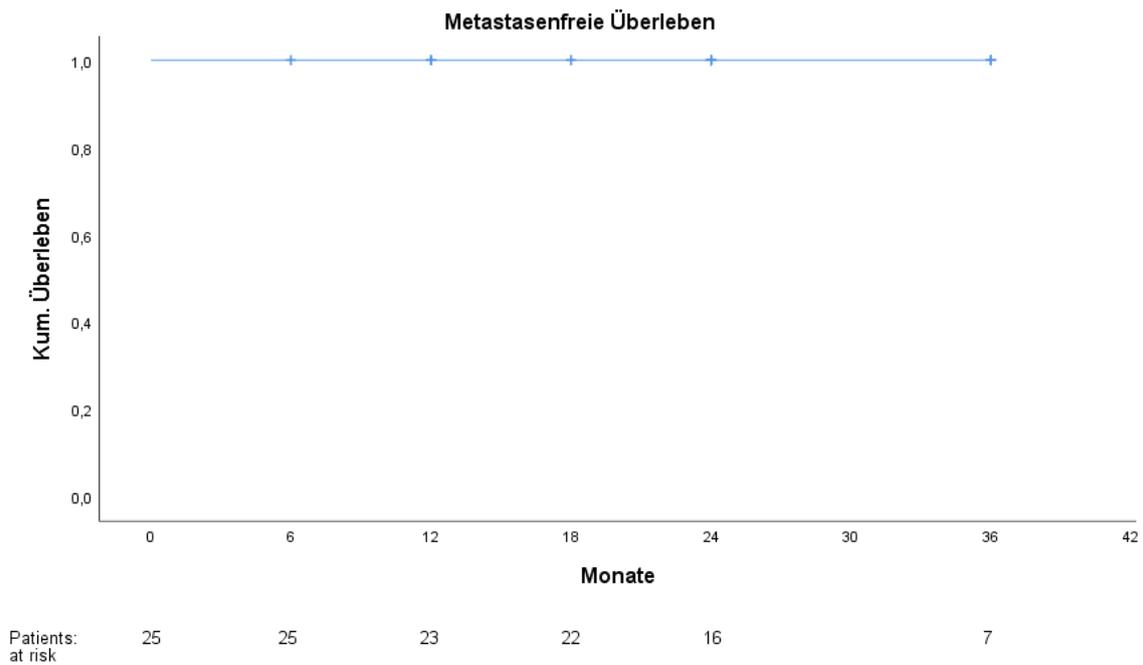


Abbildung 4: Metastasenfreies Überleben nach der Kaplan-Meier-Methode.

3.3.4 Biochemisches Rezidiv

Bei einer medianen Nachsorgedauer von 24 Monaten entwickelte kein Studienpatient ein biochemisches Rezidiv. Ein Patient zeigte allerdings einen vorübergehenden Anstieg des PSA-Werts auf 5,51 ng/l in der Nachsorge 18 Monaten nach Ende der Radiotherapie. Im PSMA PET-CT zur Abklärung der Erhöhung zeigte sich eine vermehrte intraprostatiche PSMA Expression, die nicht der ehemaligen dominanten Region zuzuordnen war. Daraufhin fiel der PSA-Wert ohne ein therapeutisches Eingreifen spontan innerhalb eines Monats auf 1,9 ng/l und blieb seitdem stabil, sodass dies in der Tumorkonferenz als Bounce-Phänomen gewertet wurde. Des Weiteren zeigte ein Patient einen einmaligen PSA-Anstieg über 1,22 ng/l. Der PSA-Wert sank danach bei Beschwerdefreiheit wieder ab, sodass dort eine akute Prostatitis diagnostiziert wurde. Damit beträgt die biochemische Rezidivfreiheit bei einer medianen Nachsorgedauer von 24 Monaten nach Kaplan-Meier 100 %.

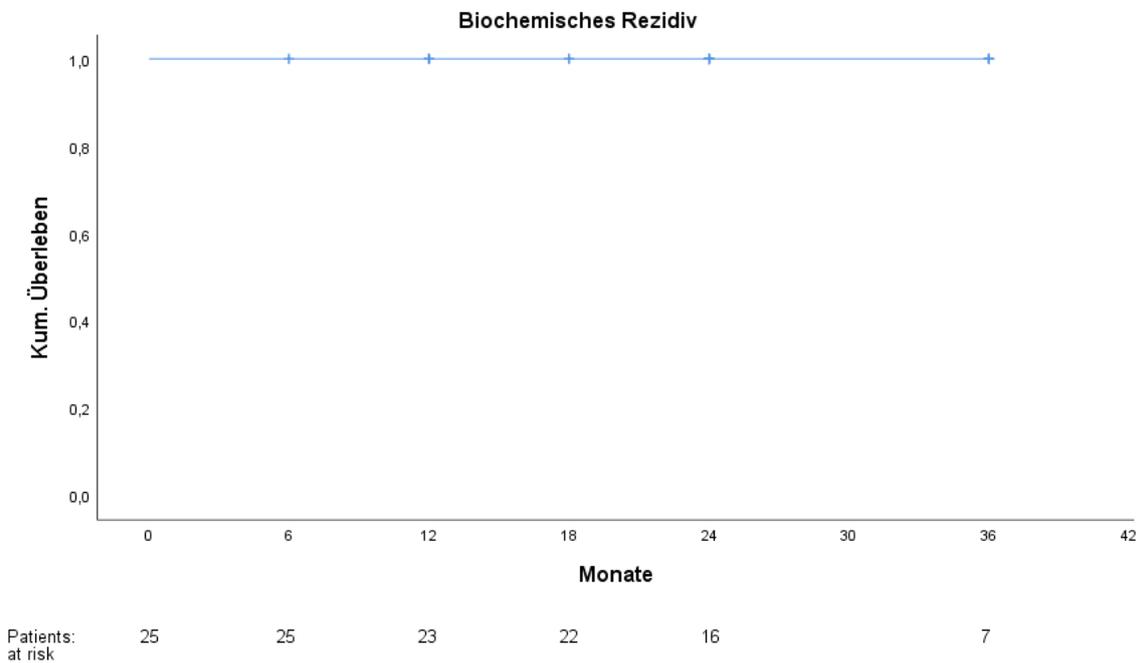


Abbildung 5: Biochemisches Rezidiv nach der Kaplan-Meier-Methode.

3.4 Urogenitale Akuttoxizität

Die Akuttoxizität wurde zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeiten in einem Liniendiagramm dargestellt. Zudem wurde die kumulierte Häufigkeit der Toxizitätsgrade über diesen Zeitraum in einem Säulendiagramm angegeben.

Die Graduierung ist auf dem Fragebogen im Anhang dargestellt.

3.4.1 RTOG Blase akut

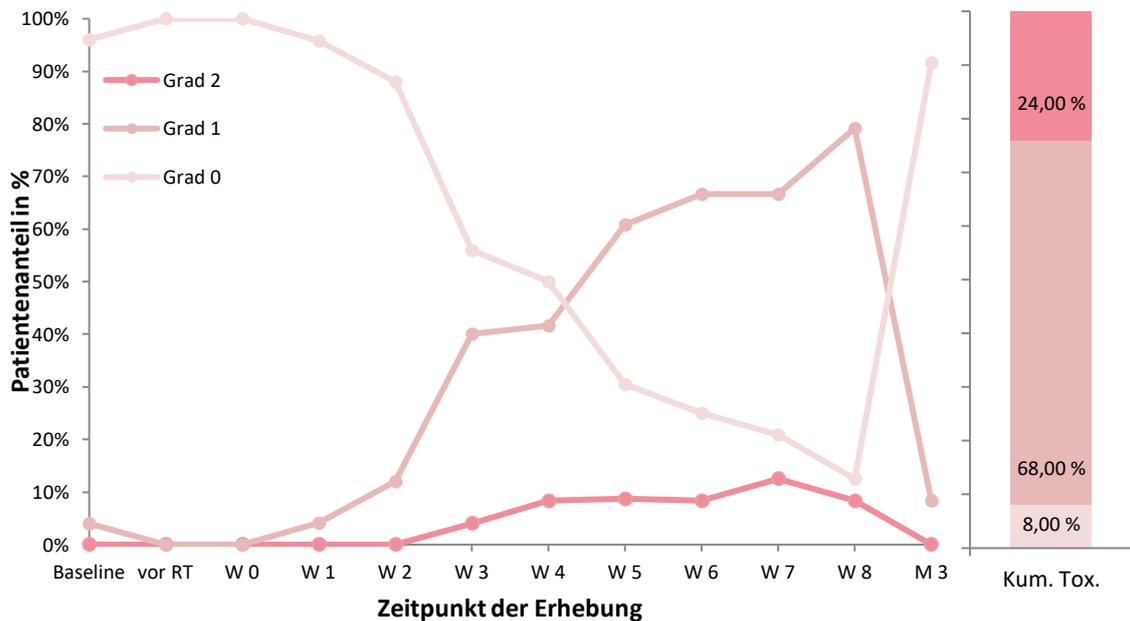


Abbildung 6: Akute Blasentoxizität nach RTOG zum Studieneinschluss, vor der Strahlentherapie, während der 0. - 8. Woche der Strahlentherapie und bei der ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität (rechts) über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine geringe akute Blasentoxizität (G1) nach RTOG zeigte sich bereits in der ersten Bestrahlungswoche bei einem Patienten (4 %). Bis zum Maximum in der letzten Bestrahlungswoche mit 76 % (n=19) nahm die Anzahl wöchentlich zu oder blieb gleich. Mäßige akute Blasentoxizitäten (G2) zeigten sich in der dritten Bestrahlungswoche bei einem Patienten (4 %). Folgend wiesen immer 8 % (n=2) eine mäßige Toxizität auf mit Ausnahme von dem Maximum in der siebten Behandlungswoche mit 12 % (n=3).

Insgesamt zeigten sich in den ersten drei Monaten bei 24 % (n=6) eine Toxizität von G2, bei 68 % (n=17) eine Toxizität von G1 und bei 8 % (n=2) keine Toxizität. Eine höhergradige Toxizität wurde nicht beobachtet.

Zur ersten Nachsorge klangen alle akuten Blasentoxizitäten G2 ab, lediglich zwei Patienten klagten noch über akute Blasentoxizitäten G1.

Damit war die akute Blasentoxizität 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie vergleichbar mit dem Baseline-Niveau.

3.4.2 CTC Miktionsfrequenz

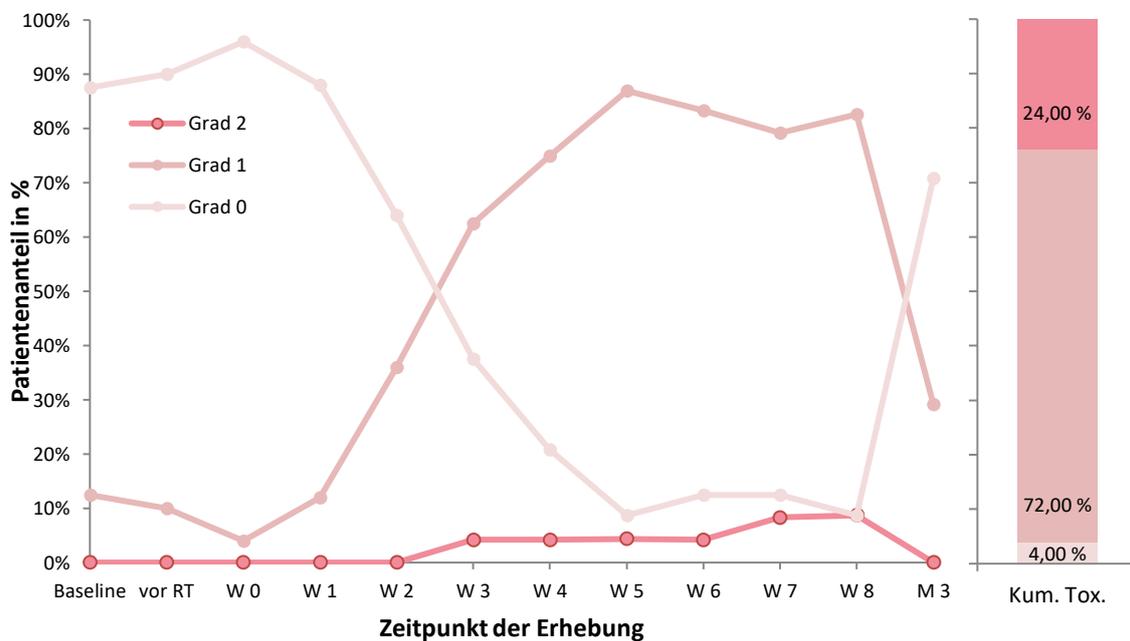


Abbildung 7: Miktionsfrequenz nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

In der Miktionsfrequenz nach CTC zeigte sich bereits bei Bestrahlungsbeginn eine Toxizität G1 bei 4 % der Patienten (n=1). Die Anzahl von G1-Toxizitäten erhöhte sich bis zum Maximum in der fünften Woche auf 86,96 % (n=20) zu und blieb darauf bis zur achten Woche in der absoluten Anzahl mit 82,61 % (n=19) fast gleich. G2-Toxizitäten wurden erstmals nach drei Wochen bei 4,17 % der Patienten (n=1) beobachtet. Nach sieben und acht Wochen wurde dann das Maximum mit 8,33 % (n=2) erreicht.

Insgesamt klagten 72 % über eine G1-Toxizität und 24 % über eine G2-Toxizität. Höhergradige Toxizitäten sind nicht aufgetreten.

Zur ersten Nachsorge waren alle G2-Toxizitäten abgeklungen und noch 29,17 % (n=7) gaben eine G1-Toxizität an.

Damit zeigte sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie bei etwas mehr als doppelt so vielen Patienten wie zur Baseline eine erhöhte Miktionsfrequenz G1.

3.4.3 CTC Harndrang

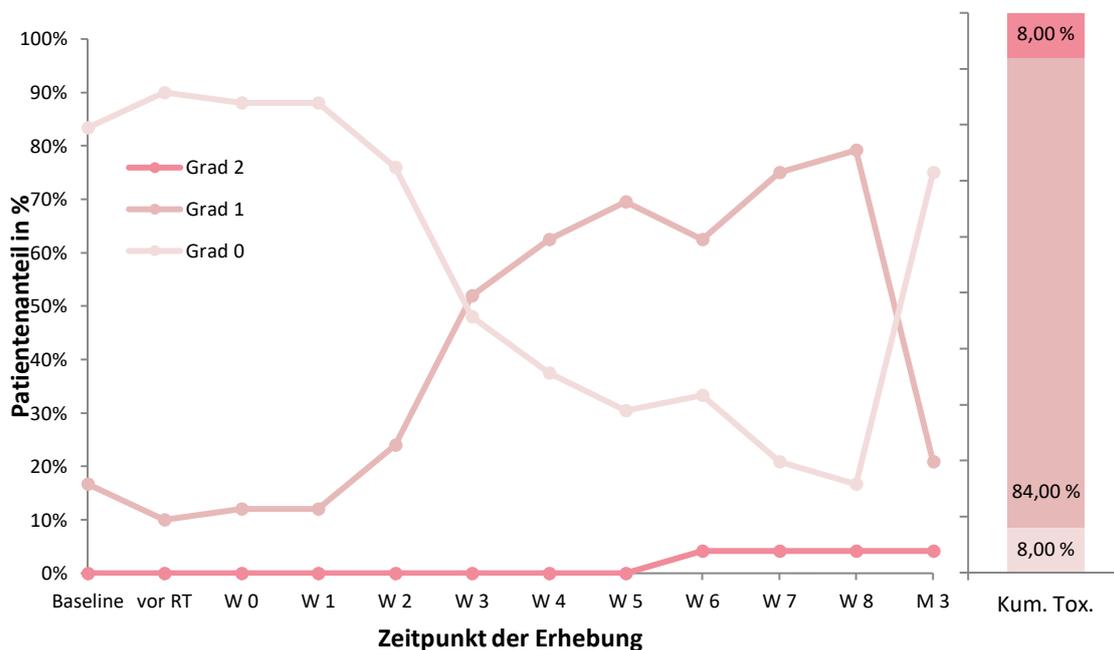


Abbildung 8: Harndrang nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Über einen Harndrang mit Toxizität G1 nach CTCAE v4.0 klagten bereits 12 % (n=3) der Patienten zum Bestrahlungsbeginn. Ein erster Gipfel in der G1-Toxizität wurde nach fünf Wochen mit 68,57 % (n=16) erreicht, bis nach einem kurzzeitigen Rückgang der G1-Toxizität das Maximum in der achten Woche mit 79,17 % (n=19) erreicht wurde. G2-Toxizitäten traten ab der sechsten Woche bis zum Abschluss der Bestrahlung bei 4,17 % (n=1) auf.

Insgesamt zeigte sich kumulativ bei 84 % (n=21) eine G1- und bei 8 % (n=2) eine G2-Toxizität. Höhergradige Toxizitäten sind nicht aufgetreten.

Zur ersten Nachsorge bestand weiterhin eine G2-Toxizität bei 4,17 % (n=1) der Patienten, wohingegen die G1-Toxizität auf 20,83 % sank.

Damit zeigte sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie etwas häufiger ein verstärkter Harndrang als beim Studieneinschluss.

3.4.4 CTC Obstruktive Beschwerden

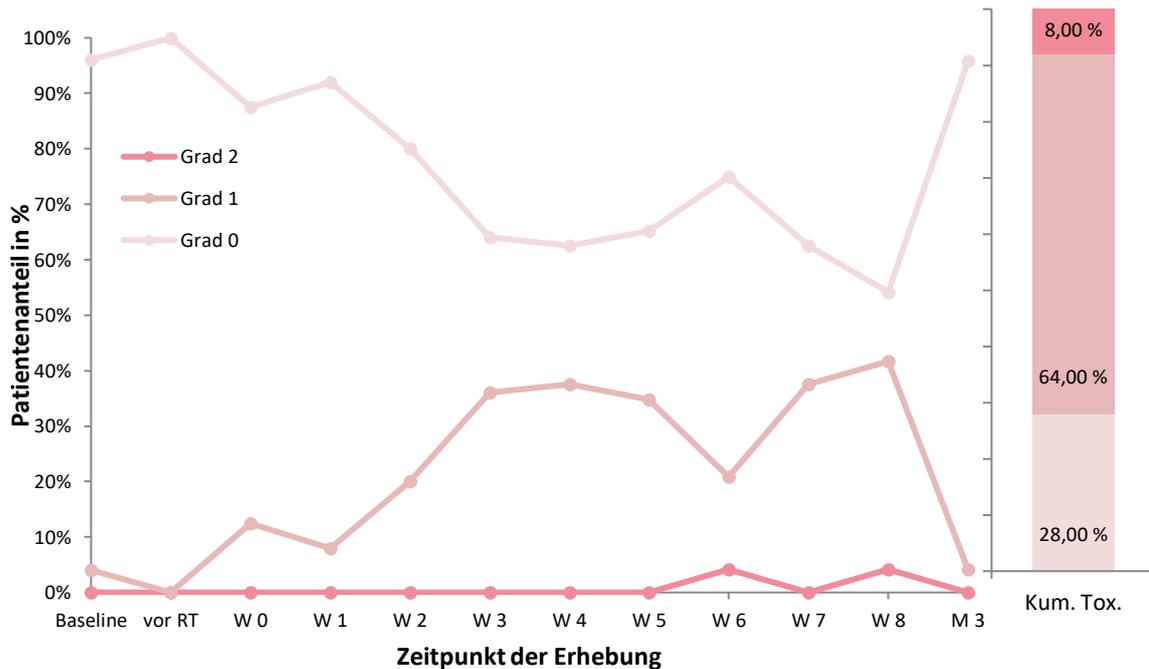


Abbildung 9: Obstruktive Beschwerden nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Obstruktive Beschwerden G1 ließen sich nach CTCAE v4.0 bei 12,5 % (n=3) zum Bestrahlungsbeginn feststellen. Zur dritten Bestrahlungswoche stieg die Anzahl obstruktiver Beschwerden G1 auf 36 % (n=9), was für die nächsten zwei Wochen in etwa gleich blieb. Das Maximum an G1-Toxizitäten wurde in der letzten Bestrahlungswoche mit 41,67 % (n=10) erreicht. Eine G2-Toxizität traten nur bei einem Patienten (4,17 %) in der sechsten und achten Bestrahlungswoche auf.

Insgesamt klagten 64 % (n=16) der Patienten über diesen Zeitraum über eine G1-Toxizität und 8 % (n=2) über eine G2-Toxizität. Höhergradige Toxizitäten traten nicht auf.

Zur Nachsorge waren nur noch bei einem Patienten (4,17 %) obstruktive Beschwerden mit G1 feststellbar.

Damit war die Häufigkeit der obstruktive Beschwerden 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie vergleichbar mit dem Baseline-Niveau.

3.4.5 CTC Blaseninkontinenz

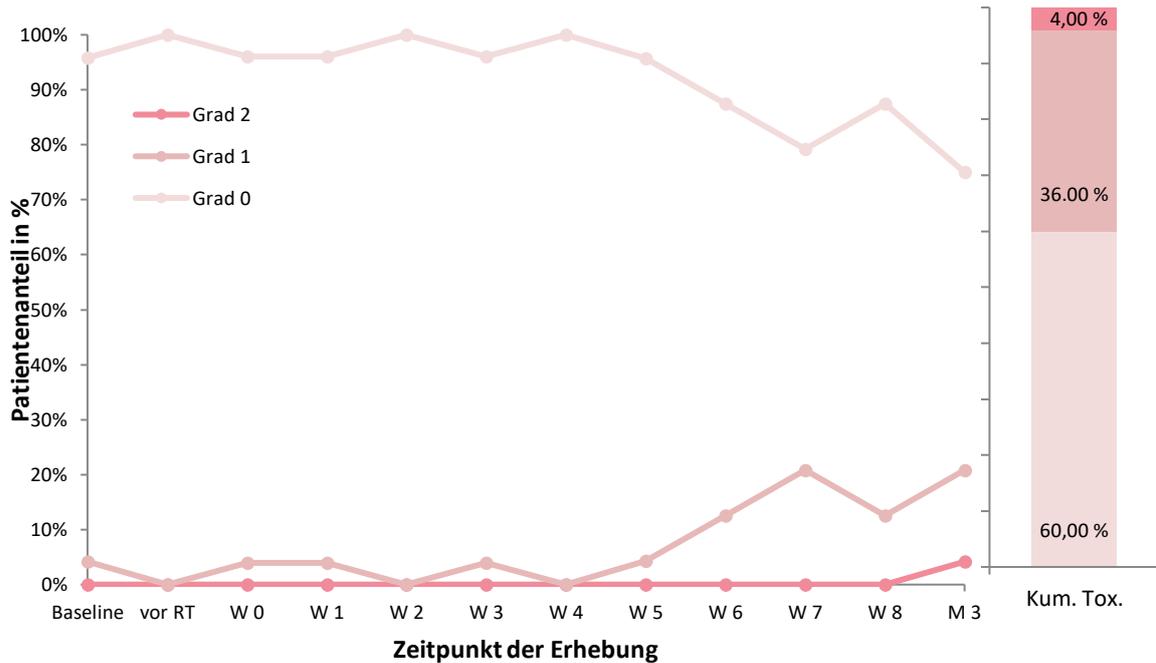


Abbildung 10: Blaseninkontinenz nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Bei Therapiebeginn litt bereits ein Patient (4 %) an einer Blaseninkontinenz. Der Anteil an Patienten stieg ab der sechsten Woche an und erreichte ab der 7. Woche mit 20,83 % (n=4) das Maximum.

Kumulativ zeigte sich bei einem Patienten (4 %) eine Blaseninkontinenz G2, bei 36% (n=9) eine Blaseninkontinenz G1 und bei 60 % (n=15) keine Blaseninkontinenz während der ersten drei Monate.

Nur zur ersten Nachsorge zeigte sich bei einem Patienten (4 %) eine Blaseninkontinenz G2. An einer Blaseninkontinenz G1 litten weiterhin 20,83 % (n=4).

Damit zeigte sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie bei mehr Patienten als bei der Baseline eine leichte Blaseninkontinenz.

3.5 Gastrointestinale Akuttoxizität

Die Akuttoxizität wurde zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeiten in einem Liniendiagramm dargestellt. Zudem wurde die kumulierte Häufigkeit der Toxizitätsgrade über diesen Zeitraum in einem Säulendiagramm angegeben.

Die Graduierung ist auf dem Fragebogen im Anhang dargestellt.

3.5.1 RTOG Darm akut

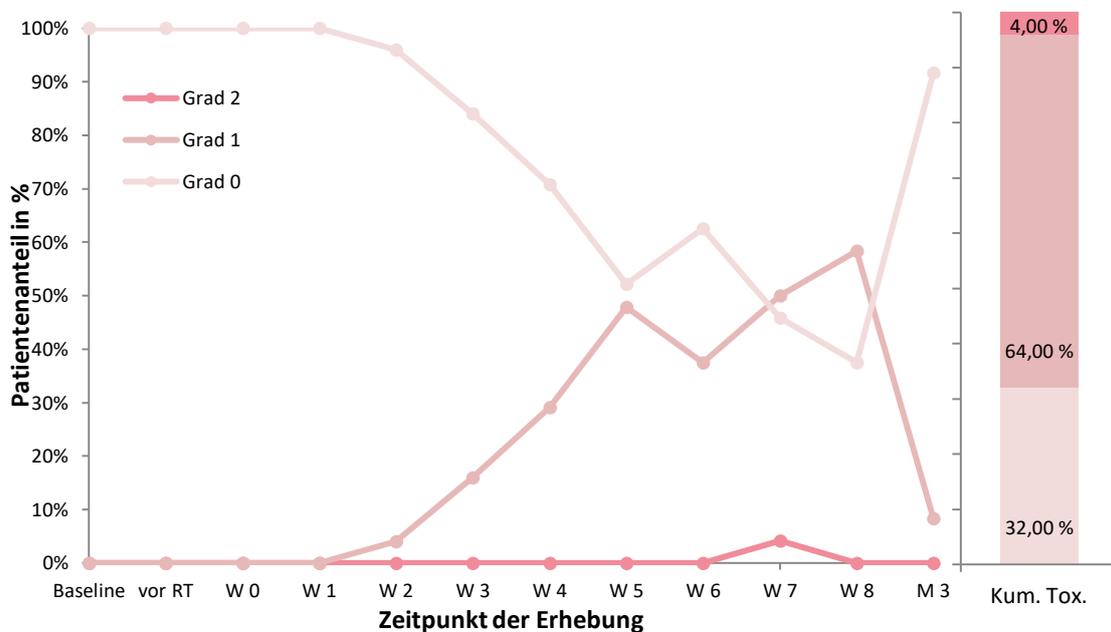


Abbildung 11: Akute Rektumtoxizität nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine akute Rektumtoxizität G1 zeigte sich nach zwei Wochen bei 4 % (n=1) der Patienten. Diese stieg in den folgenden Wochen mit einem ersten Peak nach fünf Wochen bei 47,83 % (n=11) bis zum Maximum in der achten Therapiewoche auf 58,33 % (n=14) an.

Eine akute Rektumtoxizität G2 wurde nur einmalig in der siebten Woche bei 4,17 % (n=1) nachgewiesen.

Zur ersten Nachsorge klagten nur noch 8,33% (n=2) über eine Rektumtoxizität G1, eine akute Rektumtoxizität G2 zeigte sich nicht.

Während der ersten drei Monate trat damit bei 4 % der Patienten (n=1) eine Rektumtoxizität von G2 auf, bei 64 % (n=16) eine Toxizität von G1 und bei 32 % (n=8) keine akute Rektumtoxizität. Eine höhergradige Toxizität wurde nicht beobachtet.

Damit war die akute Rektumtoxizität 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie etwas höher als das Baseline-Niveau.

3.5.2 CTC Diarrhoe

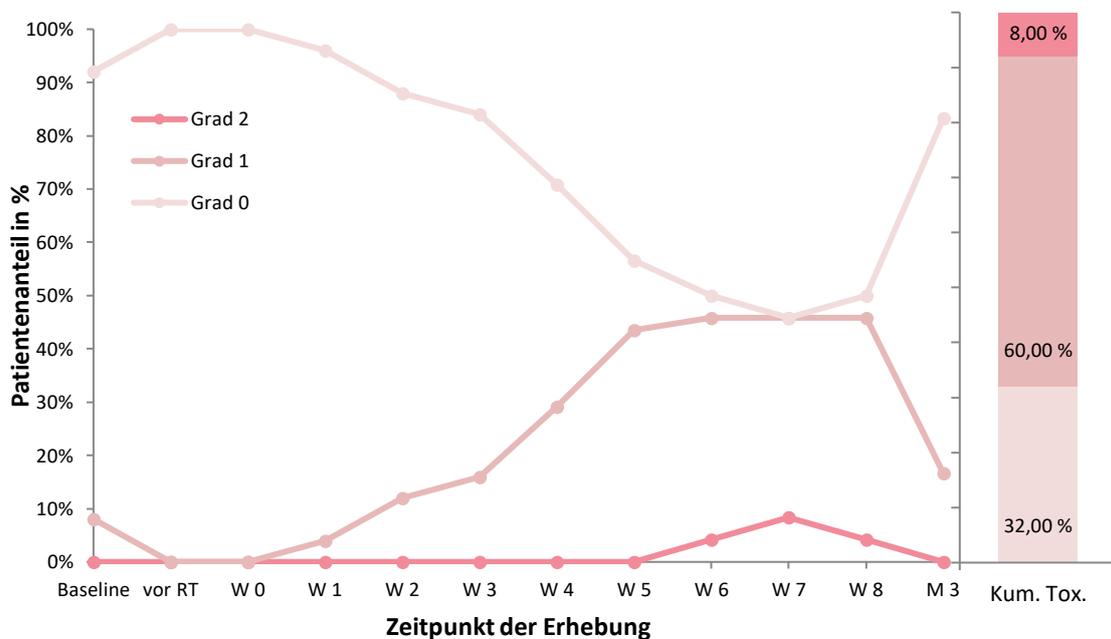


Abbildung 12: Diarrhoe nach CTCAE-v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine Diarrhoe G1 nach CTCAE v4.0 lag bei Studieneinschluss bei 8% der Patienten (n=2) vor. Das Maximum an G1 Toxizitäten wurde in der sechsten bis achten Bestrahlungswache mit 45,83 % (n=11) erreicht. Eine G2 Toxizität trat erstmals in der sechsten

Bestrahlungswoche bei einem Patienten (4,17 %) auf und das Maximum zeigte sich in der siebten Bestrahlungswoche mit 8,33 % der Patienten (n=2).

Insgesamt trat bei 60 % (n=15) der Patienten eine Diarrhoe G1 und bei 8 % (n=2) eine Diarrhoe G2 auf.

Zur ersten Nachsorge klagten noch 16,67 % (n=4) über eine Diarrhoe G1 und kein Patient über eine Diarrhoe G2.

Damit zeigte sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie bei doppelt so vielen Patienten wie beim Studieneinschluss eine erhöhte Stuhlfrequenz.

3.5.3 CTC Proktitis

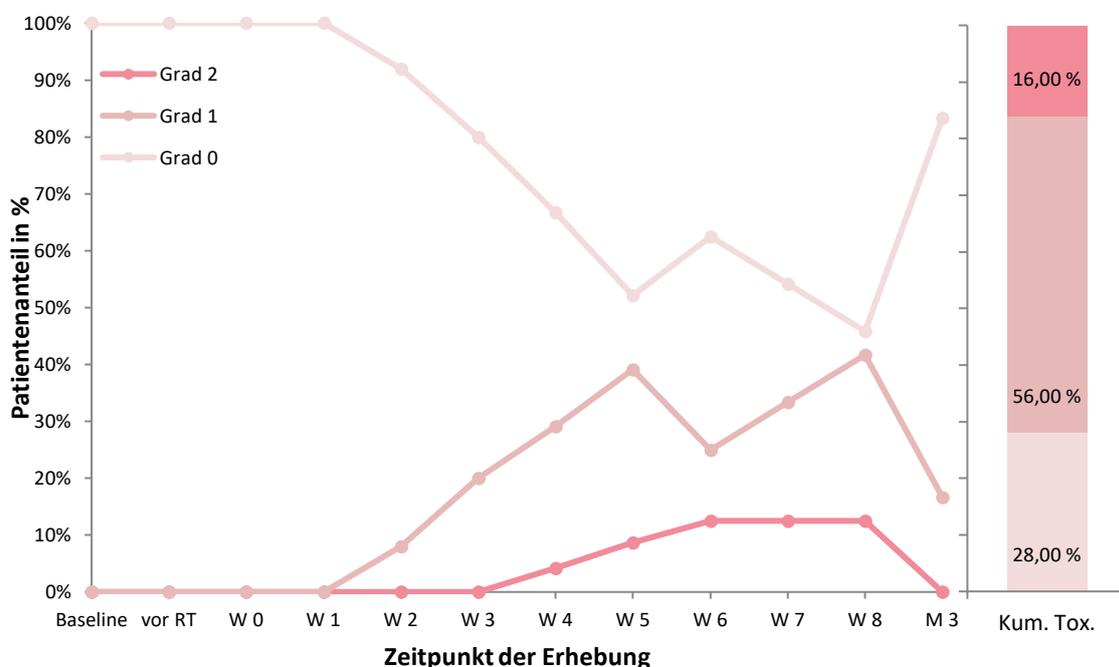


Abbildung 13: Proktitis nach CTCAE-v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine Proktitis G1 nach CTCAE v4.0 trat während der Strahlentherapie erstmals nach zwei Wochen bei 8 % (n=2) der Patienten auf. Danach zeigte sich in der fünften Woche ein erster Gipfel mit 39,13 % (n=9) und das Maximum der G1-Toxizität wurde in der letzten Bestrahlungswoche mit 41,67 % (n=10) erreicht. G2-Toxizitäten wurden erstmals in der

dritten Bestrahlungswoche bei einem Patienten (4,17) festgestellt und erreichten das Maximum in der sechsten bis achten Bestrahlungswoche mit 12,5 % der Patienten (n=3).

Insgesamt wurde bei 56 % (n=13) eine Proktitis G1 und bei 16 % (n=4) eine Proktitis G2 beobachtet. Höhergradige Toxizitäten traten nicht auf.

Zur ersten Nachsorge sank die G1 Toxizität auf 16,67 % (n=4).

Damit zeigte sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie häufiger eine Proktitis als beim Studieneinschluss.

3.5.4 CTC Rektale Blutung

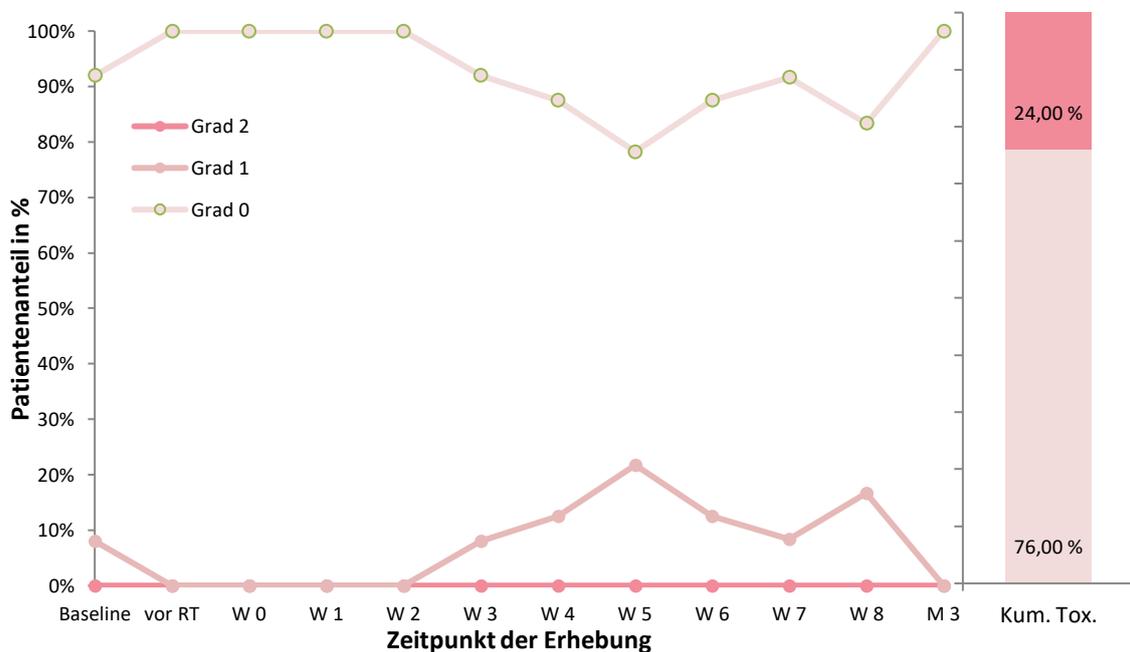


Abbildung 14: Rektale Blutung nach CTCAE v4.0 von Studieneinschluss bis zur ersten Nachsorge nach drei Monaten (links) sowie kumulative Toxizität über diesen Zeitraum (rechts). (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Wochen, M=Monat, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Rektale Blutungen G1 nach CTCAE v4.0 zeigten sich bereits bei Studieneinschluss bei 8 % (n=2) der Patienten. Das Maximum der G1-Toxizitäten wurde in der fünften Woche mit 27,74 % (n=5) erreicht. In der achten Bestrahlungswoche wurde noch einmal ein Gipfel an G1-Toxizitäten mit 16,67 % (n=4) erreicht.

Insgesamt klagten in diesem Zeitraum 24 % (n=6) der Patienten über rektale Blutungen G1. Höhergradige Toxizitäten sind nicht aufgetreten.

In der Nachsorge klagte kein Patient mehr über rektale Blutungen.

Damit zeigten sich 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie weniger rektale Blutungen als beim Studieneinschluss.

3.6 Urogenitale Spättoxizität

Die Spättoxizität wurde zum besseren Vergleich der Häufigkeiten der Toxizitätsgrade an den Nachsorgezeitpunkten in einem Säulendiagramm dargestellt.

Die Graduierung ist auf dem Fragebogen im Anhang dargestellt.

3.6.1 RTOG Blase spät

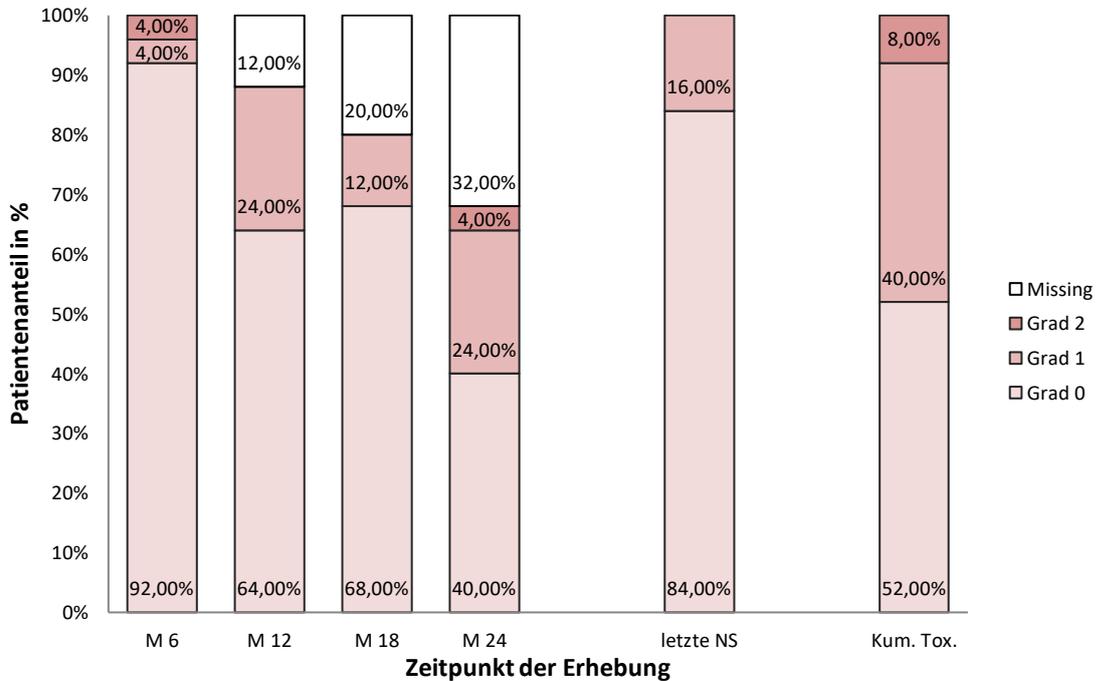


Abbildung 15: Späte Blasentoxizität nach RTOG bei der Nachsorge sechs, zwölf, 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie wies ein Patient (n=4%) eine Blasentoxizität G1 und ebenfalls ein Patient (4 %) eine Blasentoxizität G2 auf. Nach zwölf, 18 und 24 Monaten zeigte sich immer mindestens eine G1-Toxizität von 12 % (n=3) oder höher.

Das Maximum wurde nach zwei Jahren von 24 % (n=6) erreicht. Eine G2-Toxizität trat nochmal nach 2 Jahren bei einem Patienten (4 %) auf.

Insgesamt zeigte sich über den Zeitraum ab 6 Monaten nach Ende der Strahlentherapie eine kumulative Toxizität G1 bei 40 % (n=10) und bei 8 % (n=2) eine kumulative Toxizität G2. Die übrigen 52 % (n=14) wiesen keine Toxizität auf. Eine G3-Blasentoxizität wurde nicht beobachtet.

Zur letzten Nachsorge hatten 84 % der Patienten keine Toxizität an der Blase, 16 % eine G1-Toxizität. Damit zeigte sich zur letzten Nachsorge wie beim Studieneinschluss bei keinem Patienten eine G2-Toxizität.

3.6.2 CTC Miktionsfrequenz

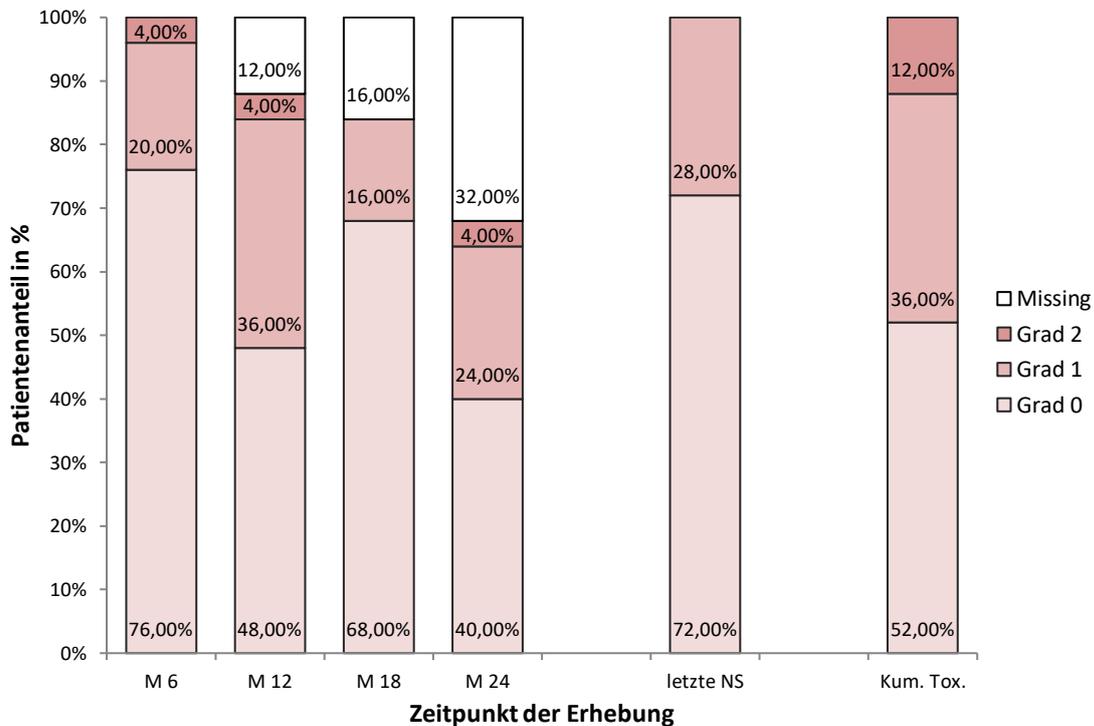


Abbildung 16: Miktionsfrequenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

In der Miktionsfrequenz zeigte sich in der Nachsorge im sechsten, zwölften, 18. und 24. Monat eine G1-Toxizität bei mindestens 26 % (n=4) der Patienten. 4 % (n=1) der Patienten hatte zudem eine G2-Toxizität sechs, zwölf und 24 Monate nach Therapieabschluss.

Die kumulative G2-Toxizität lag bei 12 % (n=3) und die kumulative G1-Toxizität bei 36% (n=9).

Bei der letzten Nachsorge hatten 72 % (n=18) keine Beschwerden, 28 % (n=7) eine G1-Toxizität und kein Patient eine G2-Toxizität in der Miktionsfrequenz. Damit zeigten sich zwei Jahre nach Ende der Strahlentherapie bei etwas mehr als doppelt so vielen Patienten wie zum Studieneinschluss eine leicht erhöhte Miktionsfrequenz.

3.6.3 CTC Harndrang

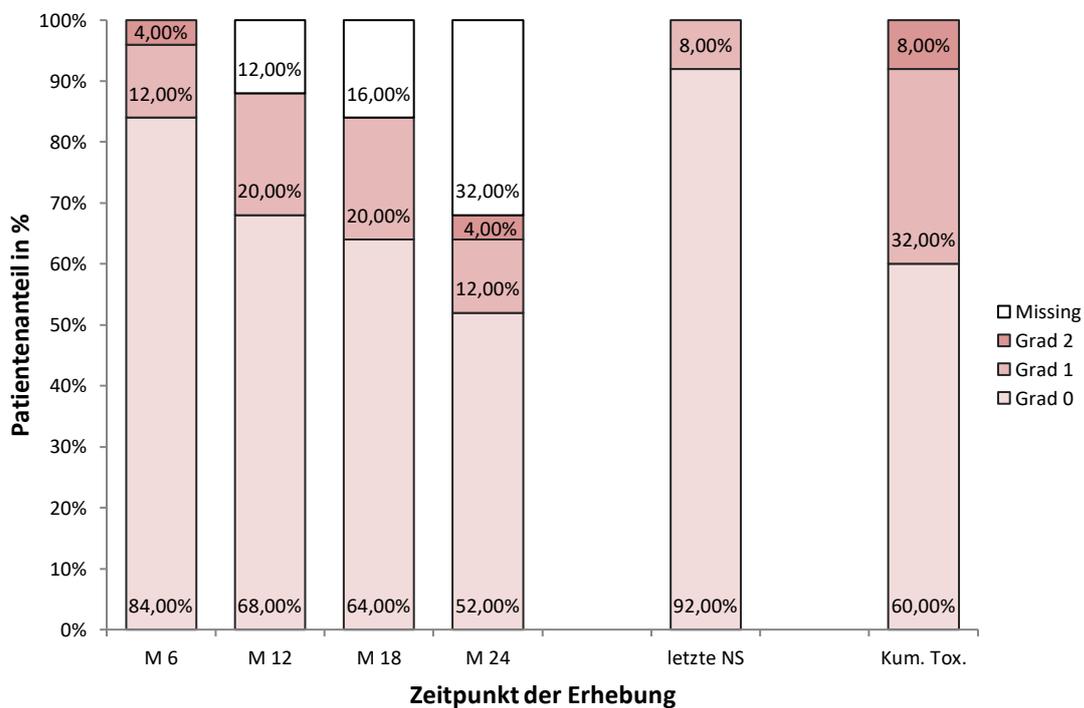


Abbildung 17: Harndrang nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Beim Harndrang nach CTCAE v4.0 zeigte sich nach sechs und 24 Monaten eine G2-Toxizität von 4 % (n=1).

Die kumulative G2-Toxizität lag bei 8 % (n=2) und die kumulative G1-Toxizität bei 32 % (n=8).

Zur letzten Nachsorge ließ sich nur noch bei 8 % der Patienten (n=2) eine G1-Toxizität nachweisen und eine G2-Toxizität wurde nicht festgestellt. Damit zeigte sich zur letzten

Nachsorge bei halb so vielen Patienten wie beim Studienbeginn ein verstärkter Harn-
drang.

3.6.4 CTC Harninkontinenz

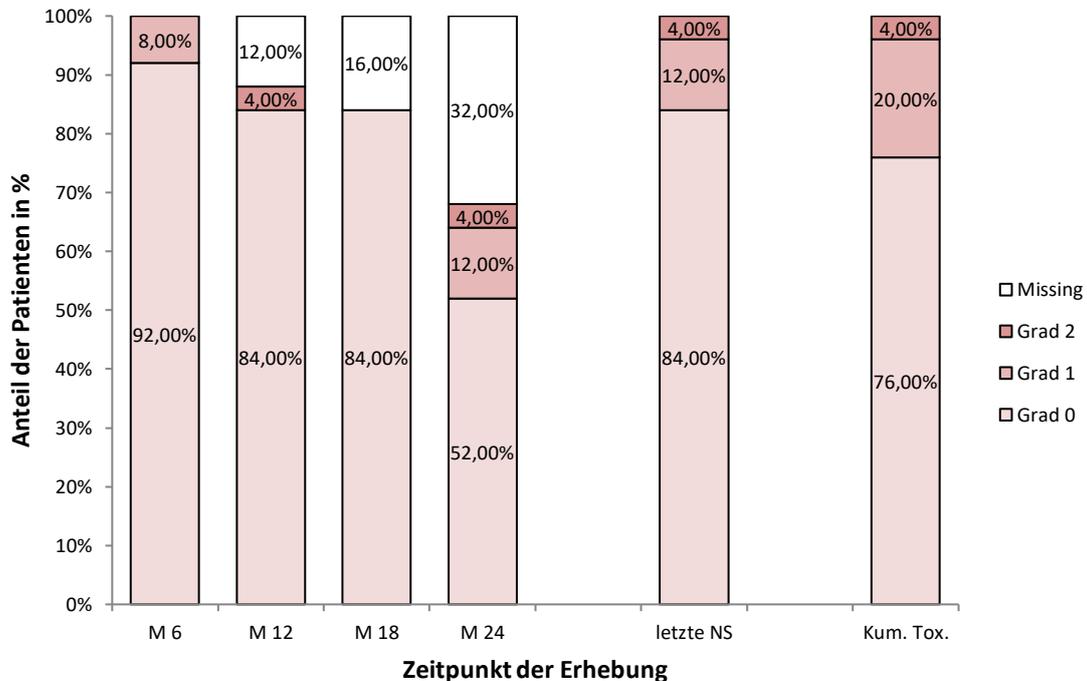


Abbildung 18: Harninkontinenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

In der Nachsorge zeigte sich eine Harninkontinenz nach CTC mit maximaler Ausprägung 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie mit einer G1-Toxizität bei 12 % der Patienten (n=3) und einer G2 Toxizität bei 4 % der Patienten (n=1). Zuvor war in der Nachsorge 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie keine Harninkontinenz nachweisbar.

Die kumulative G2-Toxizität lag bei 4 % (n=1) und die kumulative G1-Toxizität lag bei 20 % (n=5).

Zur letzten Nachsorge ließ sich noch bei 12 % der Patienten eine Harninkontinenz G1 und bei 4 % der Patienten eine Harninkontinenz G2 nachweisen.

Damit zeigten sich zur letzten Nachsorge bei doppelt so vielen Patienten wie beim Studienbeginn eine Harninkontinenz.

3.6.5 CTC Obstruktive Beschwerden

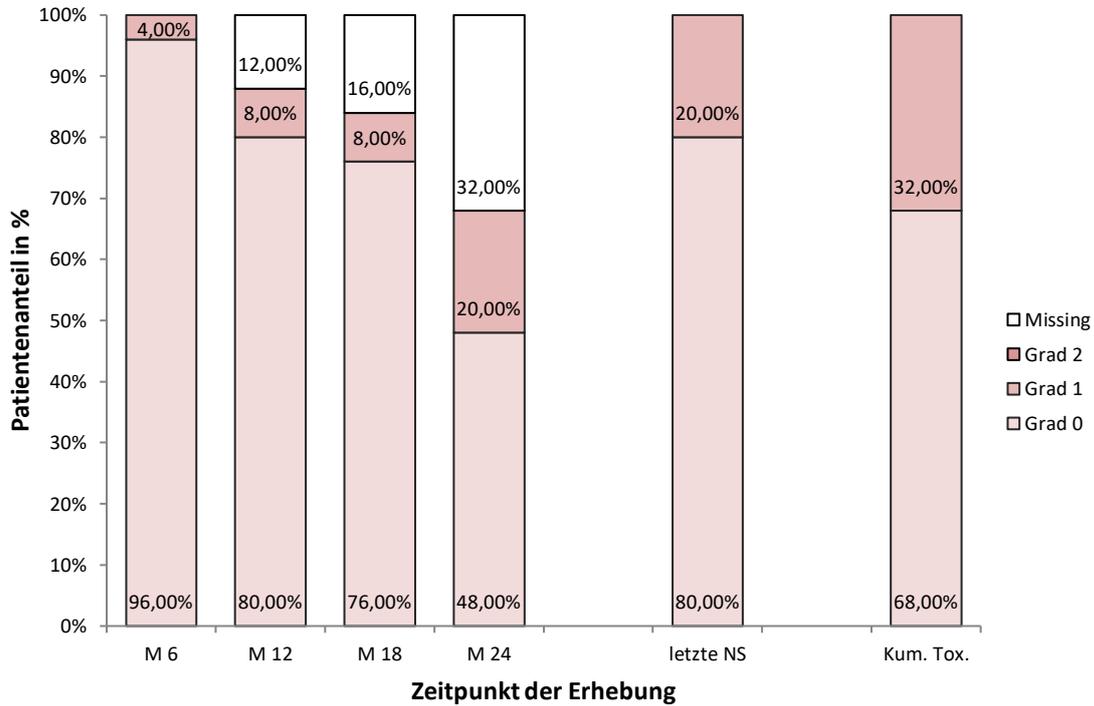


Abbildung 19: Obstruktive Beschwerden nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Über den gesamten Nachsorgezeitraum wies kein Patient obstruktive Beschwerden G2 oder höher auf. Obstruktive Beschwerden G1 zeigten sich nach 6 Monaten bei einem Patienten (4 %) mit einer stetigen Zunahme des Anteils bis zur Nachsorge im 24. Monat auf 20 % (n=5).

Die kumulative G1-Toxizität lag bei 32% (n=8).

Zur letzten Nachsorge ließen sich noch bei 20 % der Patienten obstruktive Beschwerden G1 nachweisen und Obstruktive Beschwerden G2 traten nicht auf. Damit zeigten sich zur letzten Nachsorge bei fünfmal so vielen Patienten wie beim Studienbeginn obstruktive Beschwerden.

3.6.6 CTC Hämaturie

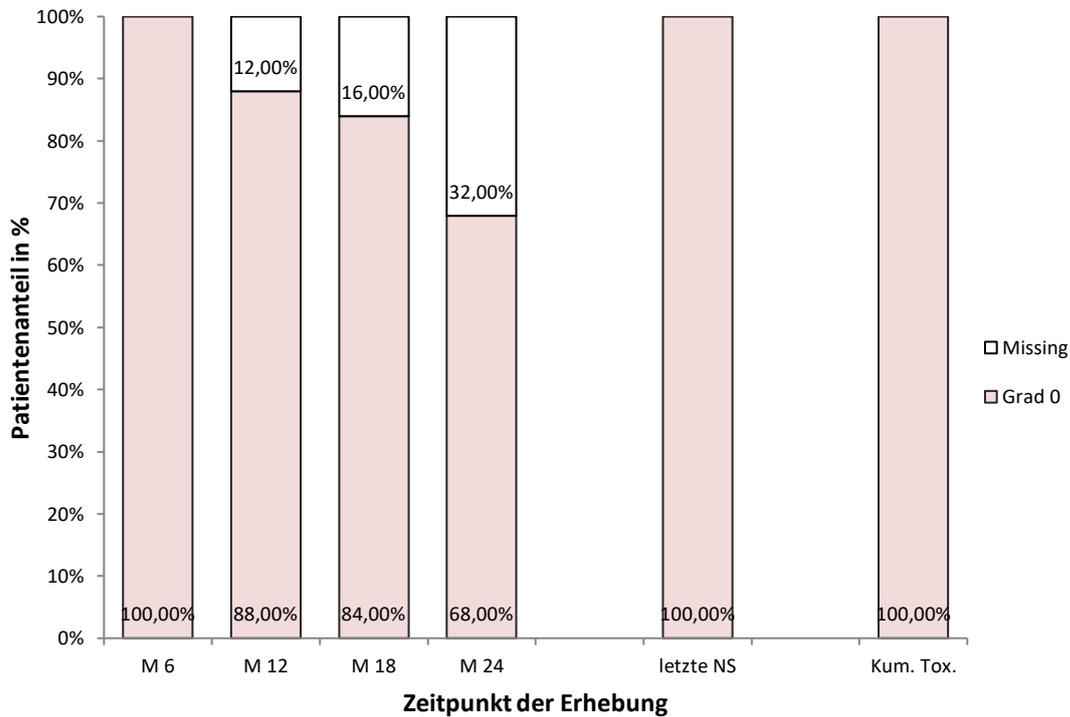


Abbildung 20: Hämaturie nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Während der gesamten Nachsorge wies kein Patient (n=0) eine Hämaturie auf. Damit zeigte sich bei weniger Patienten eine Hämaturie als beim Studienbeginn.

3.7 Gastrointestinale Spättoxizität

Die Spättoxizität wurde zum besseren Vergleich der Häufigkeiten der Toxizitätsgrade an den Nachsorgezeitpunkten in einem Säulendiagramm dargestellt.

Die Graduierung ist auf dem Fragebogen im Anhang dargestellt.

3.7.1 RTOG Darm spät

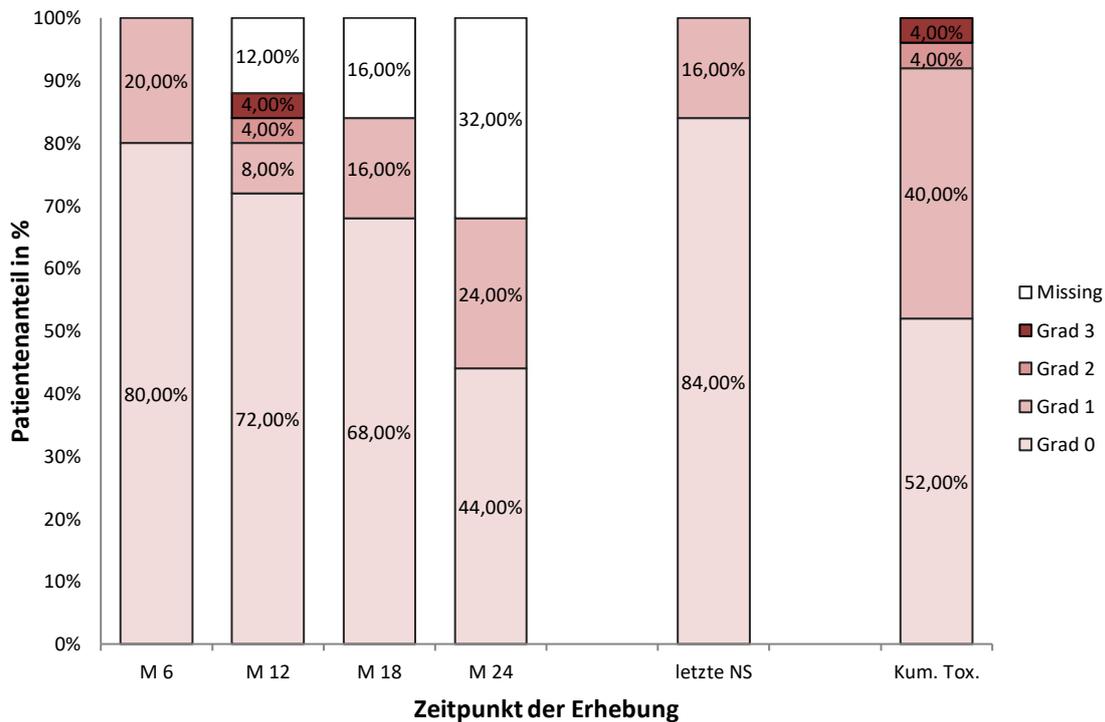


Abbildung 21: Späte Darmtoxizität nach RTOG bei der Nachsorge sechs, zwölf, 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

In der Nachsorge von sechs bis 24 Monaten zeigte sich eine späte Darmtoxizität von G1 oder höher bei 16 % der Patienten mit Maximum nach zwei Jahren bei 24 % (n=6). Eine G2- und G3-Toxizität trat nach 12 Monaten bei jeweils einem Patienten (4 %) einmalig auf.

Insgesamt zeigte sich über den Zeitraum eine kumulative G1-Toxizität bei 40 % (n=10) und eine kumulative G2-Toxizität oder höher bei 8 % (n=2). Die übrigen 52 % (n=13) wiesen keine Toxizität auf.

Zur letzten Nachsorge berichteten nur noch 16 % der Patienten eine G1-Toxizität. Damit zeigte sich bei mehr Patienten eine gastrointestinale Toxizität als beim Studienbeginn, wobei keine G2-Toxizität mehr zu beobachten war.

3.7.2 CTC Diarrhoe

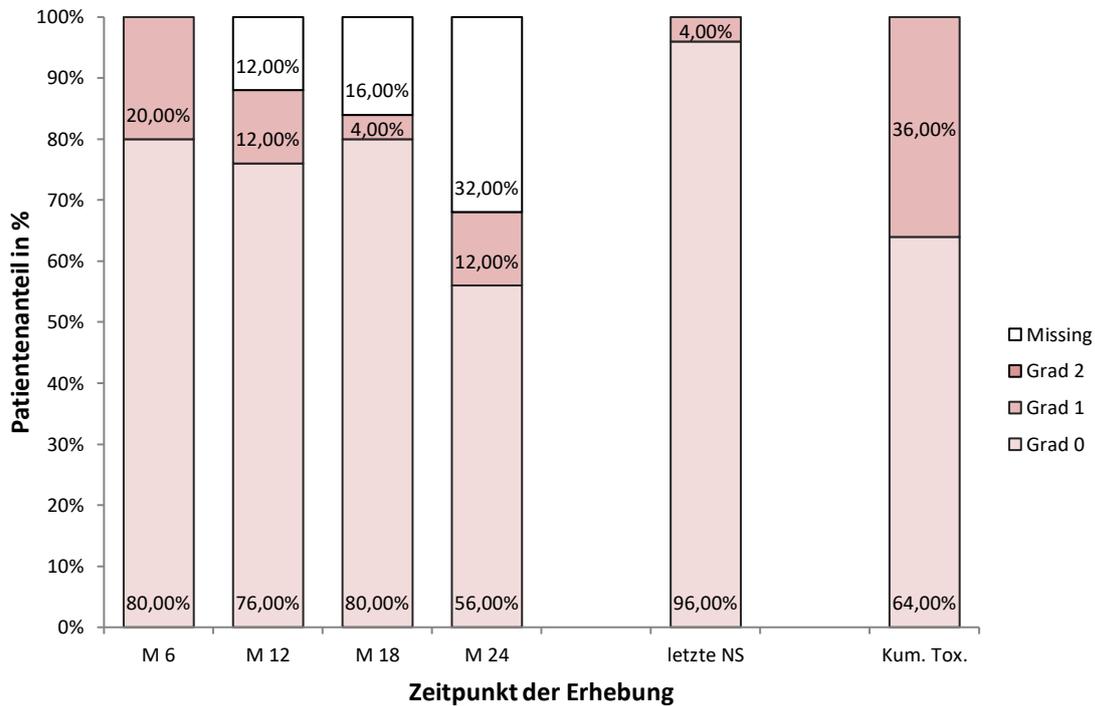


Abbildung 22: Diarrhoe nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine Diarrhoe nach CTCAE v4.0 G1 wies an den Nachsorgeterminen immer mindestens ein Patient (4 %) auf. Das Maximum lag nach sechs Monaten bei 20 % (n=5). Eine Diarrhoe G2 wurde nicht beobachtet.

Die kumulative G1-Toxizität lag bei 36 % (n=9).

Zur letzten Nachsorge zeigte nur noch ein Patient (4 %) eine Toxizität G1. Damit zeigte sich zur letzten Nachsorge bei halb so vielen Patienten wie beim Studieneinschluss eine Diarrhoe.

3.7.3 CTC Proktitis

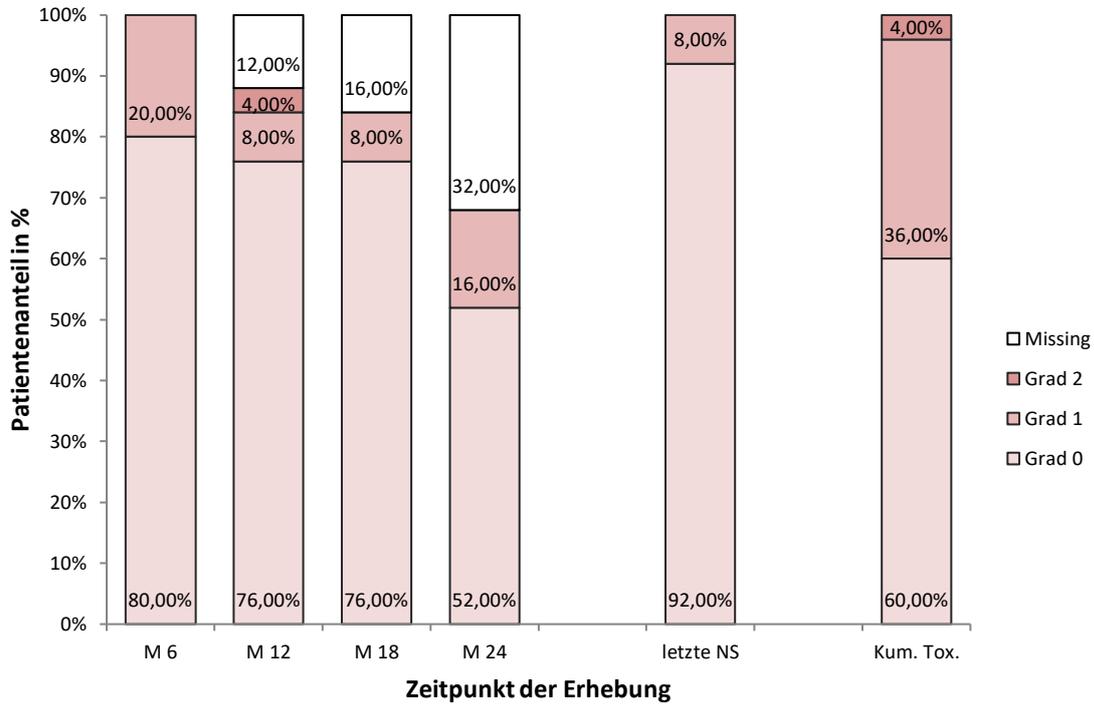


Abbildung 23: Proktitis nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine Proktitis G1 zeigte sich nach 24 Monaten mit einem Maximum von 16 % (n=4). Eine Proktitis G2 konnte zudem nach zwölf Monaten bei einem Patienten (4 %) beobachtet werden. Das Minimum lag bei 18 Monaten mit 10 % der Patienten (n=2).

Die kumulative G2-Toxizität lag bei 4 % (n=1) und die kumulative G1-Toxizität bei 36% (n=9).

Zur letzten Nachsorge wiesen nur noch 8 % der Patienten (n=2) eine Proktitis G2 vor. Damit zeigte sich zur letzten Nachsorge bei doppelt so vielen Patienten wie beim Studieneinschluss eine Proktitis.

3.7.4 CTC Rektale Blutung

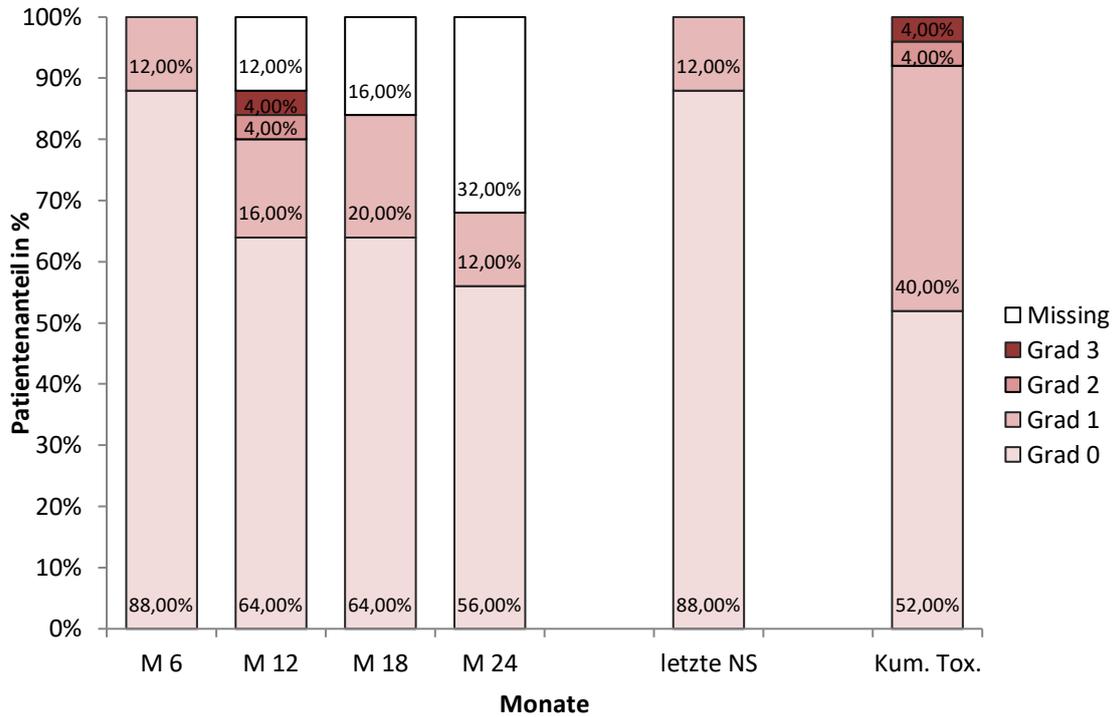


Abbildung 24: Rektale Blutung nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Rektale Blutungen G1 zeigten sich nach sechs Monaten nur bei 12 % der Patienten (n=3). Die meisten rektalen Blutungen wurden nach zwölf Monaten nachgewiesen, wobei bei 16 % der Patienten ein G1- (n=4), bei 4 % eine G2- (n=1) und bei 4 % (n=1) eine G3-Toxizität auftrat.

Die kumulative G2-Toxizität oder höher lag bei 8 % (n=2) und die kumulative G1-Toxizität bei 40% (n=10) der Patienten.

Zur letzten Nachsorge traten nur noch bei 12 % der Patienten (n=3) eine rektale Blutung G1 auf. Damit zeigten sich zur letzten Nachsorge bei etwas mehr Patienten rektale Blutungen als beim Studieneinschluss.

3.7.5 CTC Stuhlinkontinenz

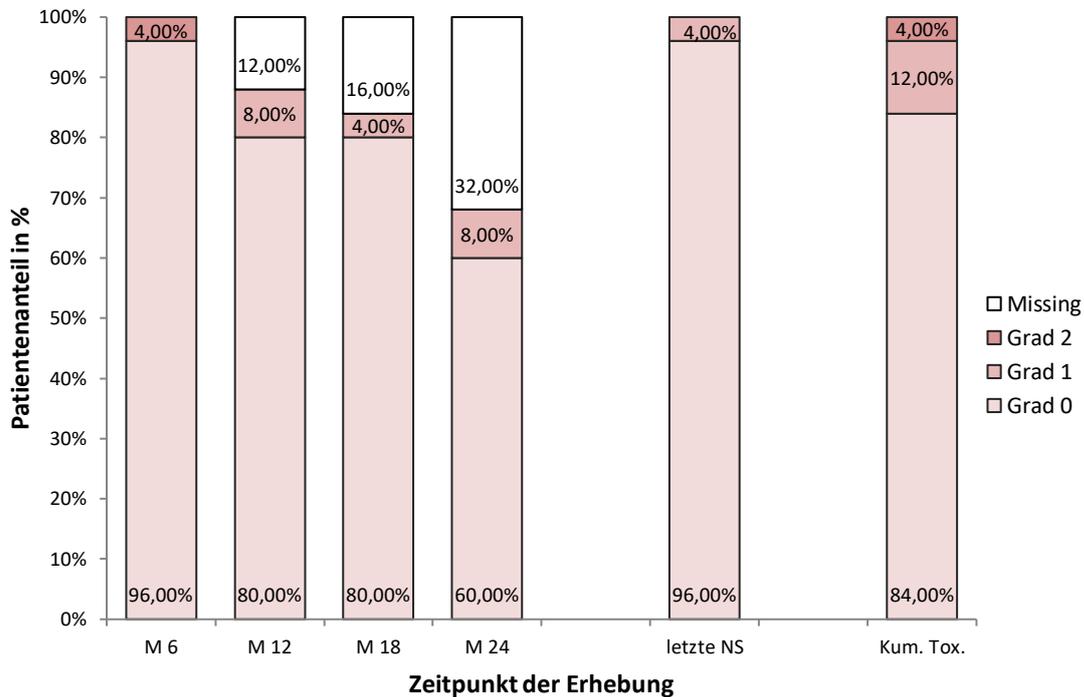


Abbildung 25: Stuhlinkontinenz nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Eine Stuhlinkontinenz G1 lag mit 8 % (n=2) der Patienten 24 Monaten nach Ende der Strahlentherapie am höchsten. Zudem wurde nach sechs Monaten auch einmalig eine Stuhlinkontinenz G2 von einem Patienten (4 %) angegeben.

Die kumulative G2-Toxizität lag bei 4 % (n=1) und die kumulative G1-Toxizität bei 12% (n=3) der Patienten.

Zur letzten Nachsorge berichtete nur noch ein Patient (4 %) eine Stuhlinkontinenz G1. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dieser Patient Medikamente zur Verdünnung der Stuhlkonsistenz eingenommen hat. Damit zeigte sich bei mehr Patienten eine Stuhlinkontinenz als beim Studieneinschluss.

3.7.6 CTC Rektale Schmerzen

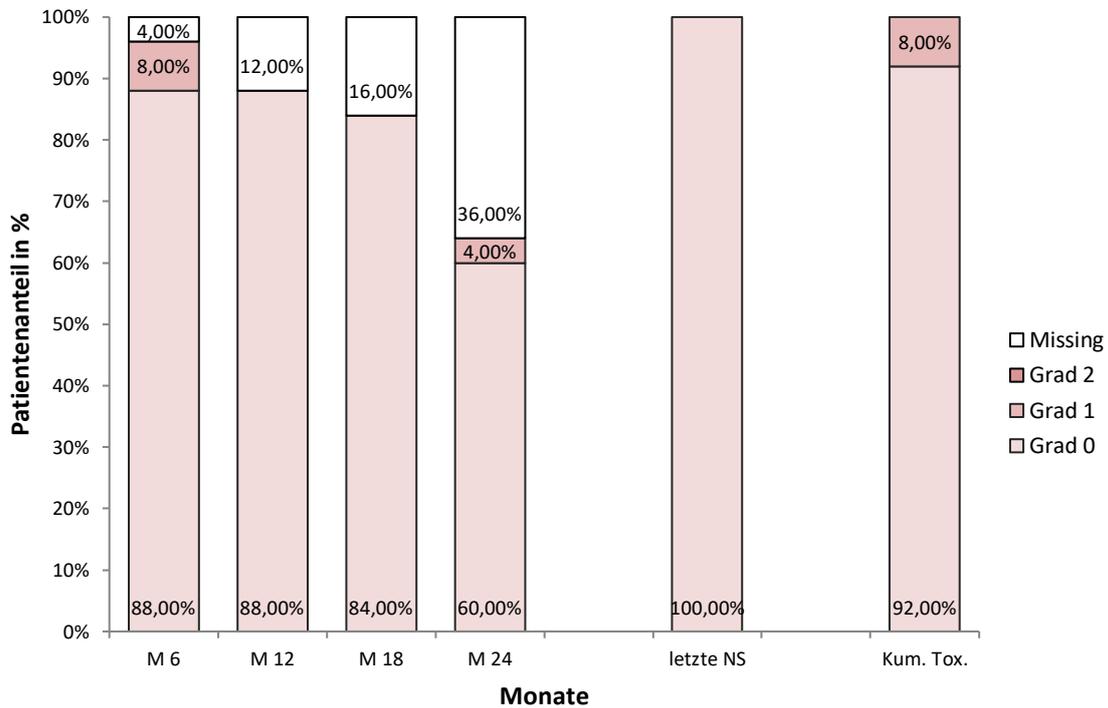


Abbildung 26: Rektale Schmerzen nach CTCAE v4.0 ab der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie sowie bei der letzten Nachsorge und kumulative Toxizität über diesen Zeitraum. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Kum. Tox.=Kumulative Toxizität)

Maximal 8 % der Patienten (n=2) klagten nach sechs Monaten über rektale Schmerzen G1. Rektale Schmerzen G2 wurden von den Patienten nicht angegeben.

Die kumulative G1-Toxizität lag bei 8% (n=2).

Zur letzten Nachsorge berichtete kein Patient (n=0) mehr rektale Schmerzen. Damit wurde in der Häufigkeit der rektalen Schmerzen das Baseline-Niveau erreicht.

3.8 Lebensqualität (EORTC QLQ-Pr25)

Zur Darstellung der Lebensqualität wurde zum besseren Vergleich der durchschnittlichen Einschränkung an den Angabezeitpunkten ein Liniendiagramm verwendet. Die Ordinate des Diagramms gibt folglich den durchschnittlichen Wert von allen zu dem Zeitpunkt erhobenen Patientendaten dieser Subskala an. Die Abszisse gibt den Zeitpunkt der Erhebung an.

3.8.1 Urogenitale Beschwerden

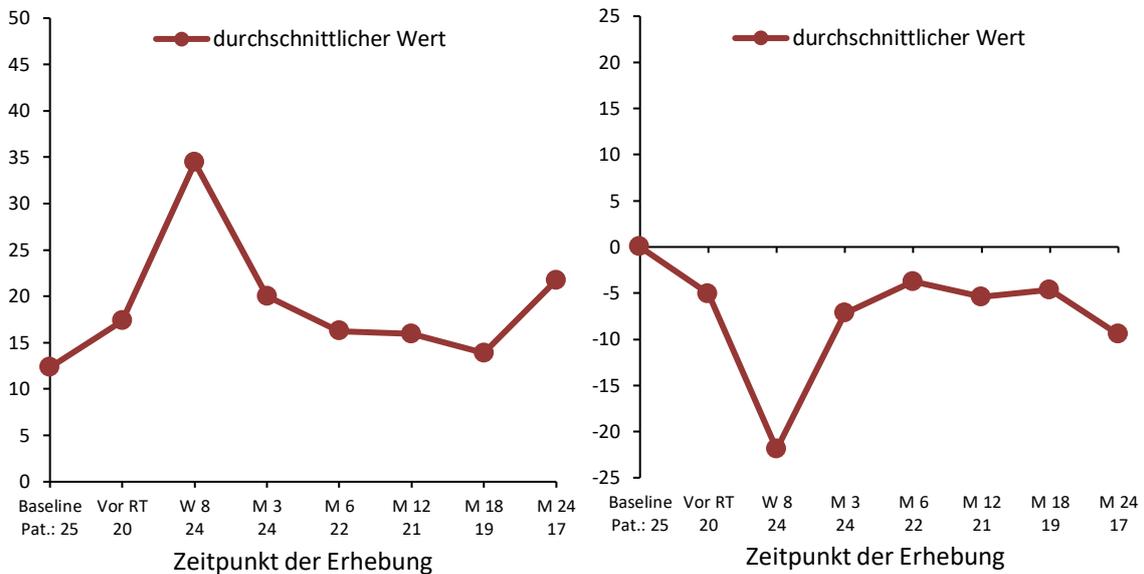


Abbildung 27: Links: Durchschnittliche Blasensymptomatik nach EORTC QLQ-PR25 bei Studieneinschluss, vor Radiotherapie, in der achten Bestrahlungswoche bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline bei Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Zur Beschreibung der urogenitalen Beschwerden wurden nach *scoring manual* [58] aus sieben gleichwertigen Items des Fragebogens (siehe Anhang) ein Summenscore gebildet, der bei höherem Wert stärkere Beschwerden und damit weniger Lebensqualität angibt. Bei Studieneinschluss lag die durchschnittlich Blasensymptomatik nach EORTC QLQ-PR25 bei einem Wert von 12,33 bei einer Range von 0 bis 50. Dieser Wert lag vor Beginn der Strahlentherapie und nachdem mit der antihormonellen Therapie begonnen worden war mit 17,35 höher und erreichte bei Ende der Strahlentherapie das Maximum mit 34,42 bei einer Range von 4,17 bis 79,1. Bis zur Nachsorge 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie nahm die durchschnittliche Blasensymptomatik bis zu einem Wert von 13,88 durchgehend ab. Zur Nachsorge nach zwei Jahren stieg der Wert allerdings nochmal an. Damit zeigte sich bei den Patienten eine durchschnittliche Zunahme des Symptomwertes zwischen 3,76 und 7,17 vor Beginn der Bestrahlungstherapie und bei der Nachsorge nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten. Bei Ende der Radiotherapie und in der Nachsorge nach zwei Jahren lag der Wert höher.

In der Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen Werte von 76 % bzw. 68 % der Patienten vor.

Zusammenfassend waren die urogenitalen Beschwerden nach 24 Monaten fast doppelt so hoch wie bei Studieneinschluss, wobei nach 18 Monaten nur eine geringe Differenz zur Baseline nachweisbar war.

3.8.2 Gastrointestinale Beschwerden

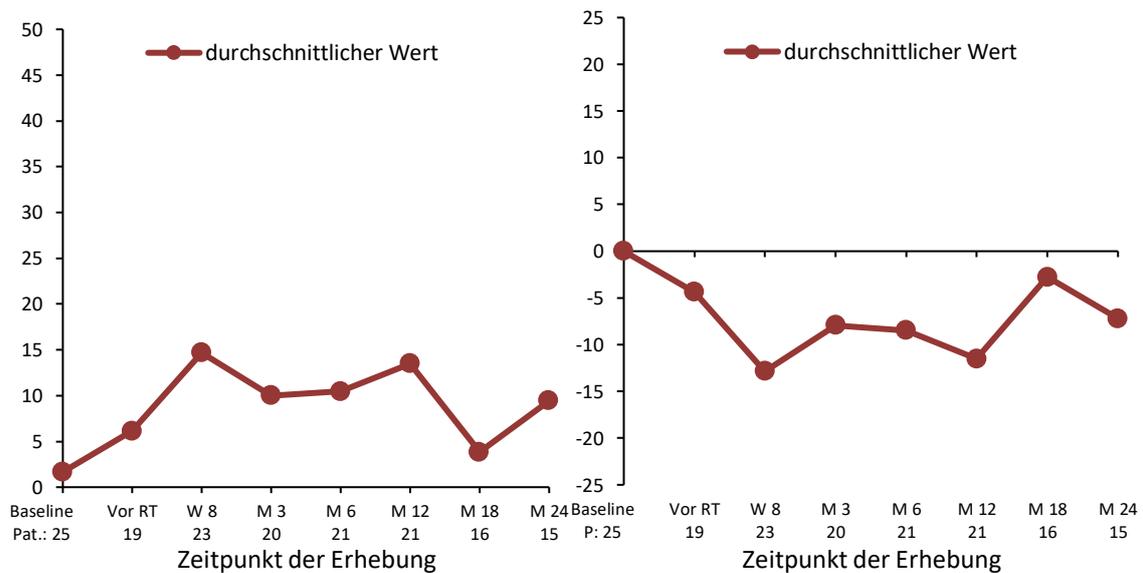


Abbildung 28: Links: Durchschnittliche gastrointestinale Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie). Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Zur Beschreibung der gastrointestinalen Beschwerden wurden nach *scoring manual* [58] aus vier gleichwertigen Items des Fragebogens (siehe Anhang) ein Summenscore gebildet, der bei höherem Wert stärkere Beschwerden und damit weniger Lebensqualität anzeigt.

Die durchschnittlichen gastrointestinalen Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 bei Studieneinschluss lagen bei einem Wert von 1,67 bei einer Range von 0-16,67. Darauf folgt ein zweigipfliger Verlauf mit dem Maximum bei Ende der Strahlentherapie mit 14,67 (Range 0 bis 41,66) und einem weiteren Peak in der Nachsorge nach zwölf Monaten

mit 13,49 (Range 0 bis 66,67). In der Nachsorge nach 18 Monaten lag der Wert mit 3,82 unter dem Wert bei Beginn der Strahlentherapie.

In der Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen Werte von 64 % bzw. 60 % der Patienten vor.

Zusammenfassend lag der Wert von Ende der Strahlentherapie bis zur Nachsorge im zwölften Monat immer zwischen 7,92 und 12,86 über der Baseline. Nach einer sehr kleinen Abweichung von der Baseline in der Nachsorge nach 18 Monaten stieg die Abweichung bei der Nachsorge nach 24 Monaten wieder auf einen höheren Wert als beim Studieneinschluss.

3.8.3 Sexuelle Beeinträchtigung

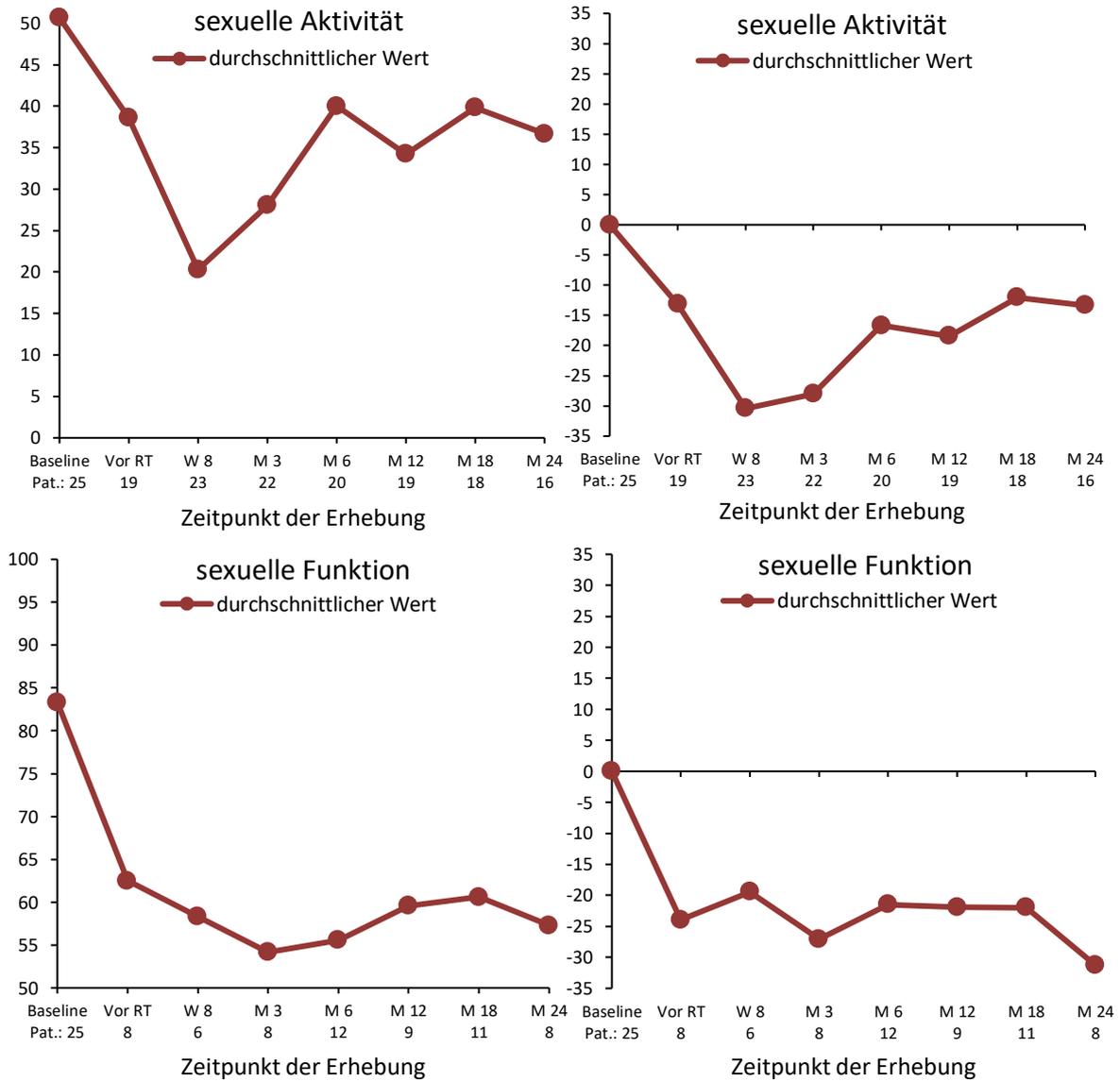


Abbildung 29: Links: Durchschnittliche sexuelle Beeinträchtigung nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

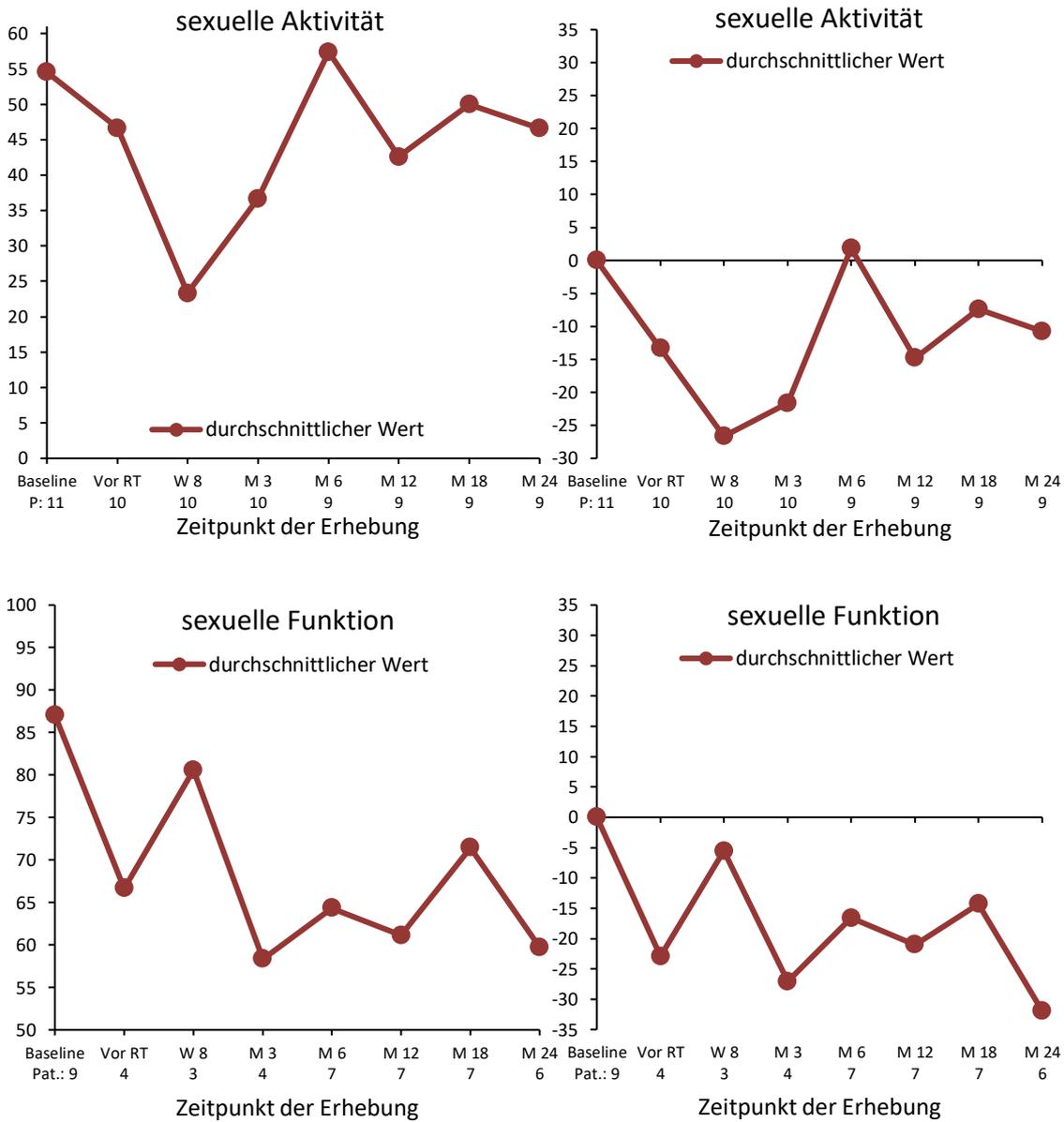


Abbildung 30: Links: Durchschnittliche sexuelle Beeinträchtigung der 11 Patienten mit ADT von maximal sechs Monaten und IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline bei den Patienten mit ADT von maximal sechs Monaten und IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Zur Beschreibung der sexuellen Aktivität wurden nach *scoring manual* [58] aus zwei gleichwertigen Items des Fragebogens (siehe Anhang) ein Summenscore gebildet. Der Summenscore der sexuellen Funktion wurde aus vier gleichwertigen Items des

Fragebogens (siehe Anhang) gebildet. Ein höherer Wert gibt bei beiden Scores geringere Beschwerden und damit mehr Lebensqualität an.

Die sexuelle Aktivität nach EORTC QLQ-PR25 nahm von Studieneinschluss mit einem durchschnittlichen Wert von 50,67 bis zum Ende der Strahlentherapie auf einen Wert von 20,29 ab. 24 Monate nach Ende der Bestrahlung betrug der Wert 36,65, wobei er nach sechs Monaten zwischenzeitlich bei 40 lag. In der Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen Werte von 72 % bzw. 64 % der Patienten vor.

Die sexuelle Funktion nahm ausgehend von einem Wert von 83,33 durchgehend bis zum Minimum von 54,17 drei Monaten nach Ende der Bestrahlung ab. 24 Monate nach Ende der Bestrahlung betrug der Wert 57,29, wobei er nach 18 Monaten zwischenzeitlich bei 60,6 lag. Nach Studieneinschluss wurden die Items dieses Scores nur von 24 % bis maximal 48 % der Patienten ausgefüllt.

Verglichen mit allen Studienpatienten war bei den 44 % der Patienten (n=11), die nur eine ADT mit maximaler Dauer von sechs Monaten erhalten haben und einen IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss hatten, die sexuelle Aktivität zu allen Zeitpunkten höher, während die Abweichung - außer zur Erhebung vor der Radiotherapie - geringer war. Die sexuelle Funktion war bei den Patienten mit maximal sechsmonatiger ADT und einen IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss verglichen mit allen Studienpatienten ebenfalls tendenziell höher, während die Abweichung von der Baseline nur zur Erhebung in der achten Bestrahlungswoche und in der Nachsorge sechs, zwölf und 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie geringer war. Insgesamt zeigte sich auch in dieser Patientengruppe eine Verringerung der sexuellen Aktivität und Verschlechterung der sexuellen Funktion.

Zusammenfassend waren die sexuellen Beeinträchtigung nach 24 Monaten höher als bei Studieneinschluss, wobei nach 18 Monaten nur eine geringe Differenz zum Zeitpunkt vor der Strahlentherapie nachweisbar war. Bei Patienten mit maximaler sechsmonatiger ADT und einen IIEF-Score von mindestens 19 bei Studieneinschluss sind war die sexuelle Beeinträchtigung meist geringer.

3.8.4 Hormontherapiebezogene Beschwerden

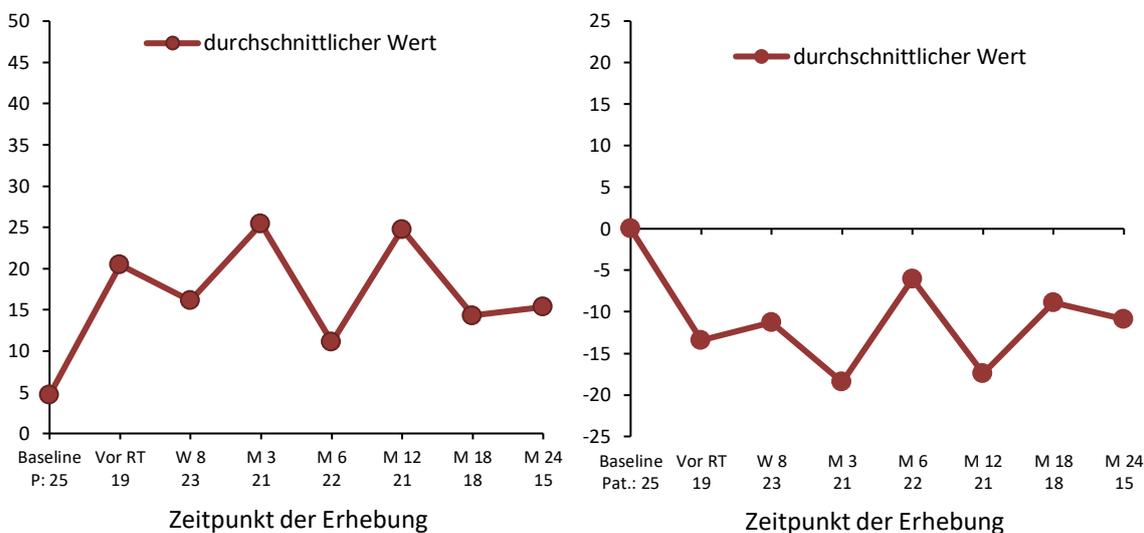


Abbildung 31: Links: Durchschnittliche hormontherapiebezogene Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie. Rechts: Mittlere Abweichung von der Baseline von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Zur Beschreibung der hormontherapiebezogenen Beschwerden wurden nach *scoring manual* [58] aus sechs gleichwertigen Items (siehe Anhang) ein Summenscore gebildet, der bei höherem Wert stärkere Beschwerden und damit weniger Lebensqualität angibt.

Hormontherapiebezogene Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 zeigten sich bei Studieneinschluss mit einem Durchschnittswert von 4,67 mit einer Range von 0 bis 33,33. Vor Beginn der Strahlentherapie lag der durchschnittliche Wert bei 20,47 (Range 0 bis 61,11). Zum Ende der Therapie fiel er auf 16,13 ab. Die Maxima zeigten sich drei Monate nach Ende der Strahlentherapie mit 25,4 und zwölf Monate nach Strahlentherapieende mit 24,73. Dazwischen fiel der Wert bei der Nachsorge im sechsten Monat auf 11,11 ab. An den letzten beiden Nachsorgeterminen lag der Wert bei 14,29 und 15,33. Die höchste mittlere Abweichung zur Baseline zeigte sich drei Monate nach Ende der Strahlentherapie mit 18,46. Die kleinste Abweichung war sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie mit 6,01. In der Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen Werte von 72 % bzw. 60 % der Patienten vor.

Zusammenfassend waren die hormontherapiebezogenen Beschwerden 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie höher als bei Studieneinschluss.

3.8.5 Funktionsscores

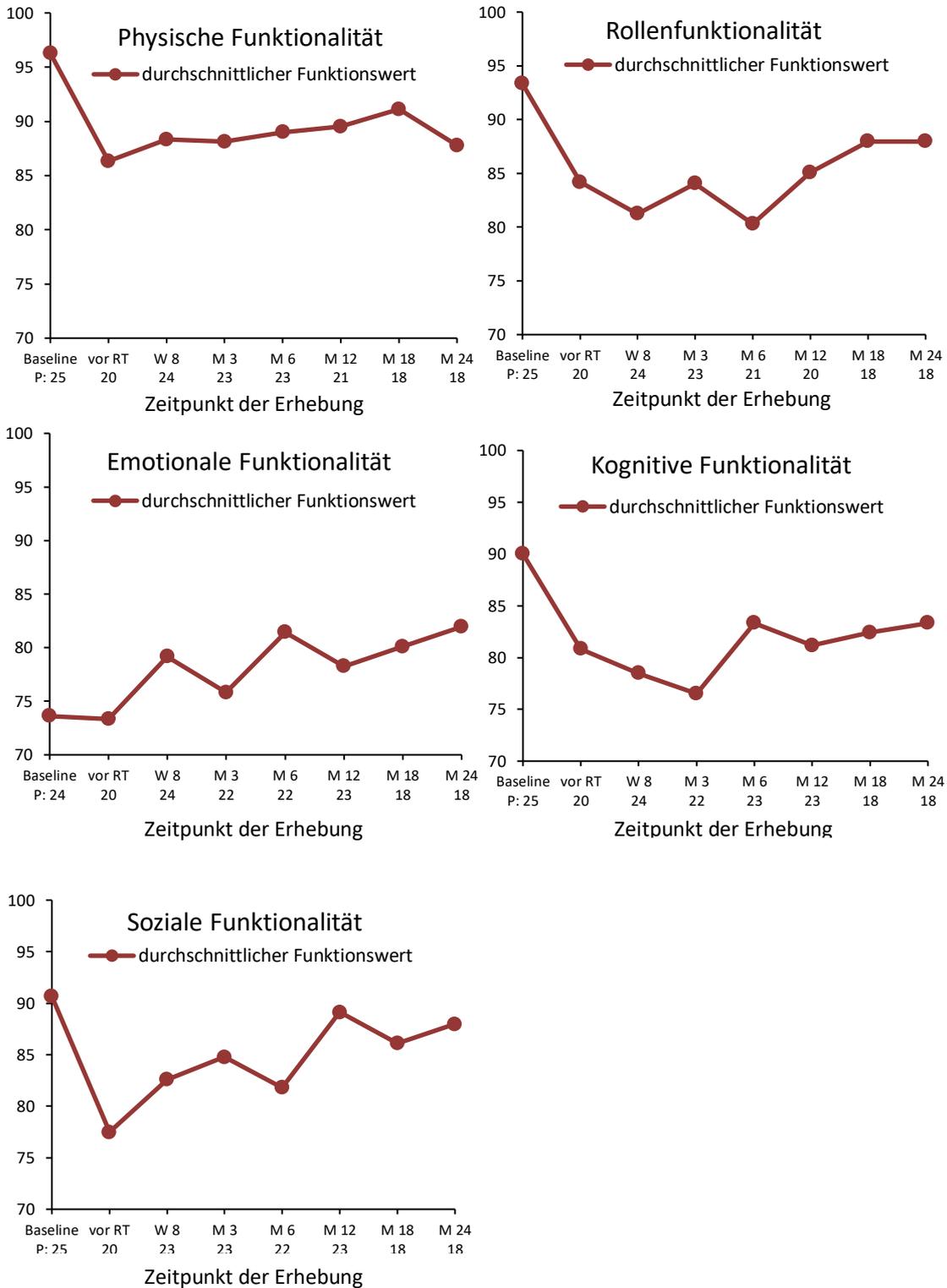


Abbildung 32: Durchschnittlicher Funktionswert nach EORTC QLQ-C30 in den Funktionsscores von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Alle Funktionsscores nach EORTC QLQ-C30 wurden aus zwei bis fünf Items gebildet, wobei ein hoher Wert eine gute Funktionalität und damit eine hohe Lebensqualität angibt. Die durchschnittliche physische Funktionalität nach EORTC QLQ-C30 mit Fragen zur körperlichen Belastbarkeit und selbständigen Versorgung lag bei Studieneinschluss bei einem Wert von 96,26. Vor Therapiebeginn lag der Wert bei dem Minimum des beobachteten Zeitraums von 86,33. Bis zum 18. Monat nach Therapieende stieg der durchschnittliche Wert wieder auf 89,98 an und fiel zur Nachsorge im 24. Monat wieder auf 87,78 ab. In der Rollenfunktionalität nach EORTC mit Fragen zum Berufsleben und zur Freizeitgestaltung zeigte sich bei Studieneinschluss ein Wert von 93,33. Nicht kontinuierlich sank der Wert danach auf das Minimum von 80,30 bei der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie. Danach stieg die Rollenfunktionalität im 18. und 24. Monat nach Ende der Bestrahlung wieder auf einen Wert von 87,96.

Der Durchschnittswert der emotionalen Funktionalität nach EORTC mit Fragen zu Anspannung und Stimmungslage lag bei Studieneinschluss bei 73,61. Dieser Wert änderte sich zu Bestrahlungsbeginn kaum. Danach stieg die emotionale Funktionalität diskontinuierlich mit Peaks von 79,17 bei Ende der Strahlentherapie und 81,43 bei der Nachsorge nach sechs Monaten an, bis das Maximum 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie mit 81,94 erreicht wurde.

Die kognitive Funktionalität nach EORTC QLQ-C30 mit Fragen zum Konzentrationsvermögen und zum Gedächtnis lag bei Studieneinschluss im Schnitt bei 89,92. Danach sank der Wert kontinuierlich auf den minimalen Wert von 76,51 im dritten Monat nach Ende der Bestrahlung. Danach stieg der Wert wieder diskontinuierlich auf einen Wert von 83,33 bei der Nachsorge im 24. Monat, wobei dieser Wert zwischenzeitlich auch bei der Nachsorge sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie erreicht wurde.

In der sozialen Funktionalität nach EORTC mit Fragen zum Familienleben und zu sozialen Kontakten zeigte sich bei Studieneinschluss ein Wert von 90,66. Das Minimum zeigte sich bei Beginn der Strahlentherapie mit einem Wert von 77,5. Im Verlauf stieg die soziale Funktionalität wieder diskontinuierlich bis zur Nachsorge im zwölften Monat auf einen Wert von 89,13 an. Daraufhin sank der Wert wieder auf 86,11 bei der Nachsorge 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie bzw. auf 87,96 bei der Nachsorge im 24. Monat. In der Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie lagen bei allen Funktionsscores Werte von 72 % der Studienpatienten vor.

Zusammenfassend ist die physische, kognitive und soziale Funktionalität sowie die Rollenfunktionalität 24 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie geringer als die Baseline, wobei die physische Funktionalität am meisten gesunken ist. Die emotionale Funktionalität ist nach 24 Monaten höher als die Baseline. Alle Funktionalitäten sind 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie höher als direkt vor Beginn der Bestrahlung.

3.8.6 Symptom-Scores

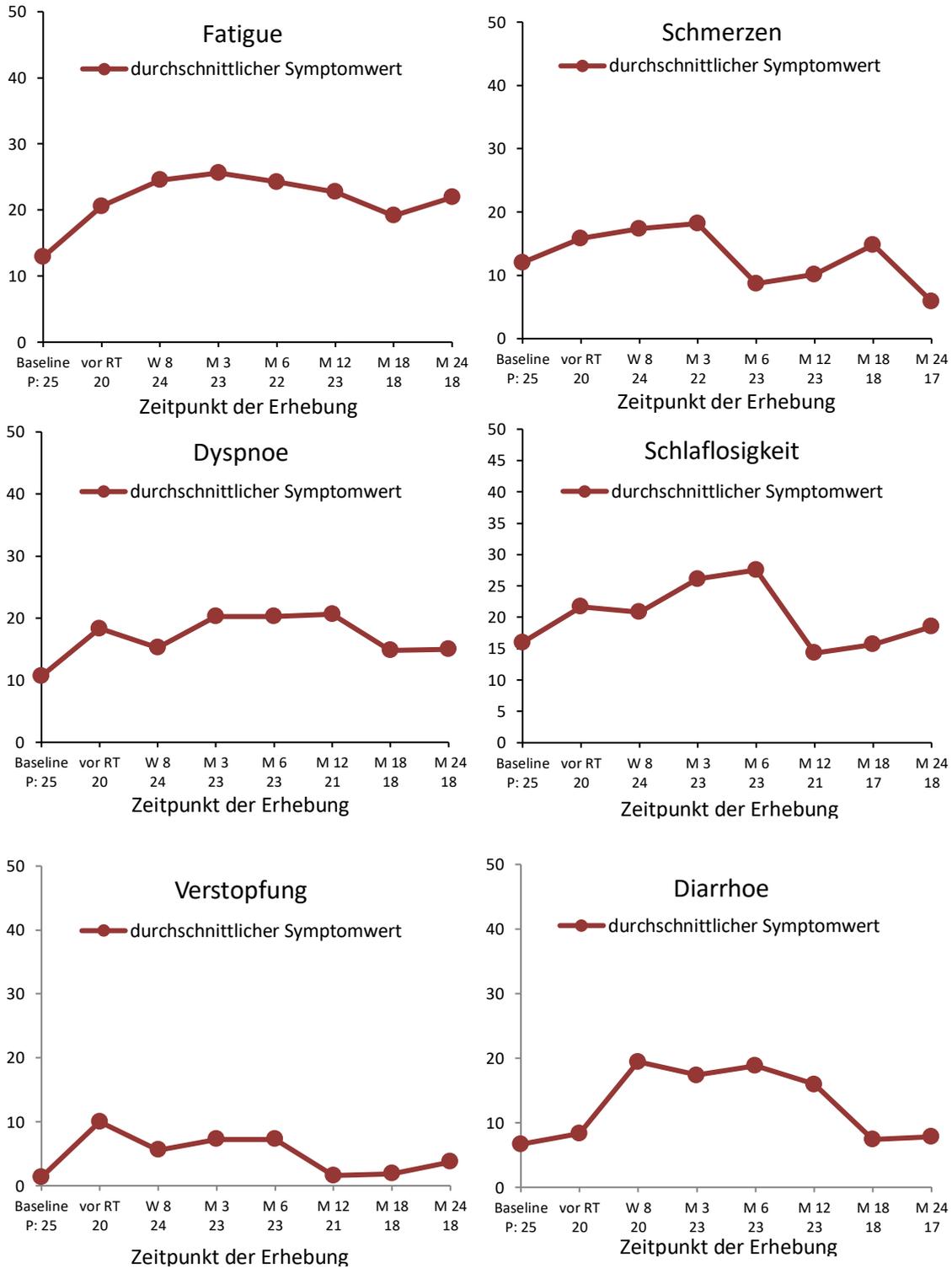


Abbildung 33: Durchschnittlicher Symptomwert nach EORTC QLQ-C30 in den Symptomscores von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: RT=Radiotherapie, W=Woche, M=Monat, Pat.=Patientenanzahl)

Die Symptom-Scores nach EORTC QLQ-C30 bestehen aus einem bis drei Items, wobei ein höherer Wert starke Beschwerden und damit eine geringere Lebensqualität angibt.

Eine Fatigue zeigte sich bei Studieneinschluss bei den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 12,89. Danach stieg der Wert bis zur Nachsorge im dritten Monat kontinuierlich auf den maximalen Wert von 25,6 an. Folgend sank er wieder bis zur Nachsorge 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie kontinuierlich bis auf 19,13 bzw. auf 21,91 bei der Nachsorge 24 Monate nach Bestrahlungsende.

Schmerzen ließen sich nach EORTC mit einem mittleren Wert von 12,00 bei Studieneinschluss feststellen. Das Maximum wurde nach einem kontinuierlichen Anstieg drei Monate nach Bestrahlungsende mit einem Wert von 18,18 beobachtet. Nachdem der Wert zwischenzeitig auf 8,69 fiel, lag ein weiterer Peak bei 18 Monaten nach Ende der Strahlentherapie mit 14,82. Die wenigsten Schmerzen zeigten sich in der Nachsorge 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie mit einem Wert von 5,88.

Bei Studieneinschluss zeigte sich eine Dyspnoe mit einem durchschnittlichen Wert von 10,67. Der Wert stieg bis zur Nachsorge zwölf Monate nach Bestrahlungsende diskontinuierlich auf das Maximum von 21,21 an. Danach fiel der Wert bis zur Nachsorge im 18. Monat wieder auf 14,81 bzw. im 24. Monat auf 14,98 ab.

Eine Schlaflosigkeit nach EORTC zeigte sich bei Studieneinschluss mit einem mittleren Wert von 16,00. Dieser Wert stieg diskontinuierlich bis zum Maximum sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie auf 27,53 an. Zur folgenden Nachsorge im zwölften Monat sank der Wert auf ein Minimum von 15,15 und stieg danach wieder leicht auf 18,52 in der Nachsorge 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie an.

Bei Studieneinschluss lag der durchschnittliche Wert der Verstopfung bei den Patienten bei 1,33. Das Maximum wurde vor der Strahlentherapie mit einem Wert von 10 erreicht. Im Verlauf sank der Wert diskontinuierlich bis zur Nachsorge zwölf Monate nach Bestrahlungsende auf 1,59. Danach stieg der Wert wieder kontinuierlich auf 3,7.

Eine Diarrhoe nach EORTC zeigte sich bei Studieneinschluss bei einem mittleren Wert von 6,67. Bis zum Abschluss der Bestrahlungstherapie stieg der Wert kontinuierlich auf das Maximum von 19,44. Danach hielt sich der Wert bis zur Nachsorge im zwölften Monat nach Ende der Bestrahlung auf einem Niveau zwischen 15,94 und 18,18 und fiel danach auf einen Wert von 7,41 im 18. Monat nach Bestrahlung bzw. auf 7,84 in der Nachsorge im 24. Monat.

Zusammenfassend haben bei den Studienpatienten nach EORTC QLQ-C30 die Schmerzen 2 Jahre nach Ende der Strahlentherapie im Vergleich zur Baseline abgenommen. Die Patienten litten im Vergleich zur Baseline allerdings häufiger an Müdigkeit, Luftnot, Schlaflosigkeit, Durchfall oder Verstopfung. Verglichen mit dem Zeitpunkt direkt vor Beginn der Strahlentherapie sind alle Beschwerdesymptomatiken 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie ähnlich oder geringer ausgeprägt.

3.9 Weitere Fragebögen

3.9.1 Erektionsfunktion (IIEF-5)

Bei der Erektionsfunktion nach IIEF-5 wurde der Verlauf zum besseren Vergleich der Häufigkeiten der Potenzeinschränkungen an den Nachsorgezeitpunkten jeweils in einem Säulendiagramm dargestellt. Zusätzlich wurde nur die Entwicklung der Erektionsfunktion derjenigen Patienten dargestellt, bei denen eine hormonablative Therapie mit maximaler Dauer von 6 Monaten durchgeführt worden ist, um den Einfluss der hormonablativen Therapie auf das Ergebnis zu minimieren.

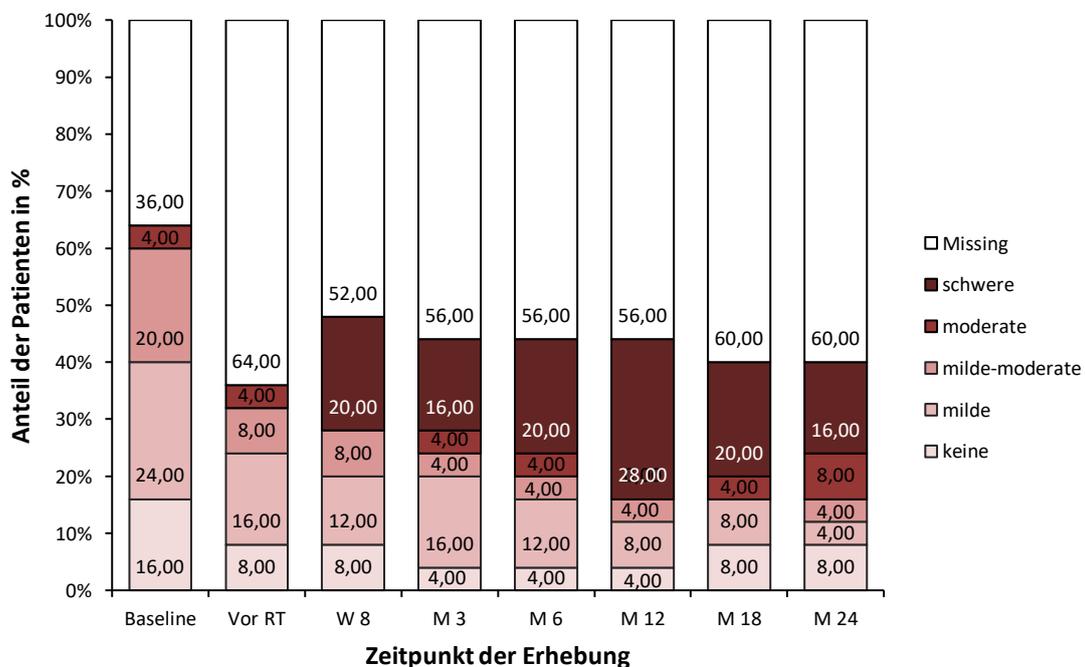


Abbildung 34: Anteil der Patienten mit Potenzeinschränkungen nach Schweregrad nach IIEF-5. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge)

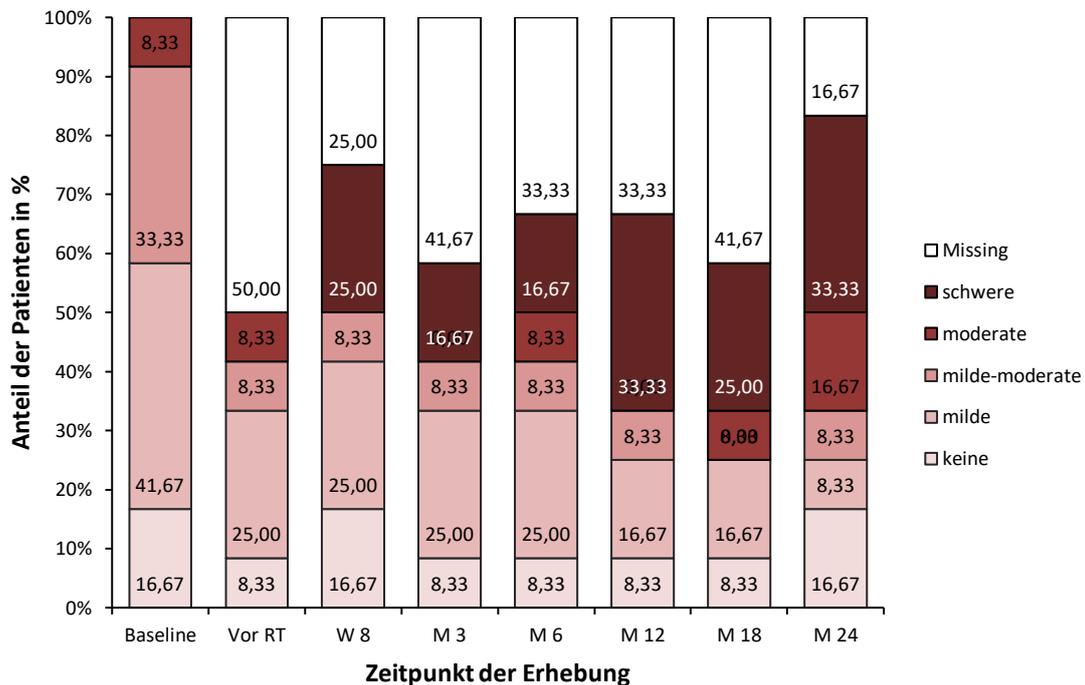


Abbildung 35: Potenzeinschränkungen nach Schweregrad nach IIEF-5 der 12 Patienten mit maximal 6 Monaten ADT und ohne anfängliche schwere Potenzeinschränkung. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge)

Insgesamt hat sich der Schweregrad der Einschränkung der Erektionsfunktion durch die Therapie erhöht. Ausgehend von 36 % der Patienten, die aufgrund bereits bestehender Einschränkungen oder fehlendem Sexualpartner keine Angaben gemacht haben und damit in der weiteren Auswertung nicht mehr gefragt worden sind, hatten beim Maximum nach 12 Monaten 28 % der Patienten (n=7) neu aufgetretene schwere Einschränkungen und nur ein Patient (4 %) keine Einschränkungen. Nach 24 Monaten hatten 16 % (n=3) neu aufgetretene schwere Einschränkungen, während sich die Anzahl an Patienten ohne Einschränkung bei größerer Anzahl fehlender Daten halbiert hat.

Bei den 48% der Patienten, die eine ADT von maximal 6 Monaten erhalten haben und die bei Studieneinschluss keine schweren Potenzeinschränkungen hatten, zeigte sich in der Nachsorge zwölf Monate nach Ende der Strahlentherapie das Maximum an neuen schweren Potenzeinschränkungen mit 33,33 % der Patienten (n=4). Dieser Anteil zeigte sich auch 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. Der Anteil an Patienten ohne

Potenzeinschränkungen war 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie mit 16 % (n=2) identisch zur Baseline, während sich bei den meisten Patienten bereits bestehende Potenzeinschränkungen verschlechtert haben.

Zusammenfassend ist der Anteil der höhergradigen Potenzeinschränkungen 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie im Vergleich zur Baseline bei den Patienten gestiegen. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in der Patientengruppe, die eine ADT von maximal 6 Monaten erhalten hat und in der bei Studieneinschluss keine schweren Potenzeinschränkungen vorhanden waren.

3.9.2 Obstruktion der Prostata (IPSS)

Die Symptomaten wurden zum besseren Vergleich der Häufigkeiten der Schweregrade jeweils in einem Säulendiagramm dargestellt. Zusätzlich wurde der Verlauf von Patienten mit milder oder mittlerer Vorschädigung im Vergleich zum Durchschnitt aller Patienten dargestellt.

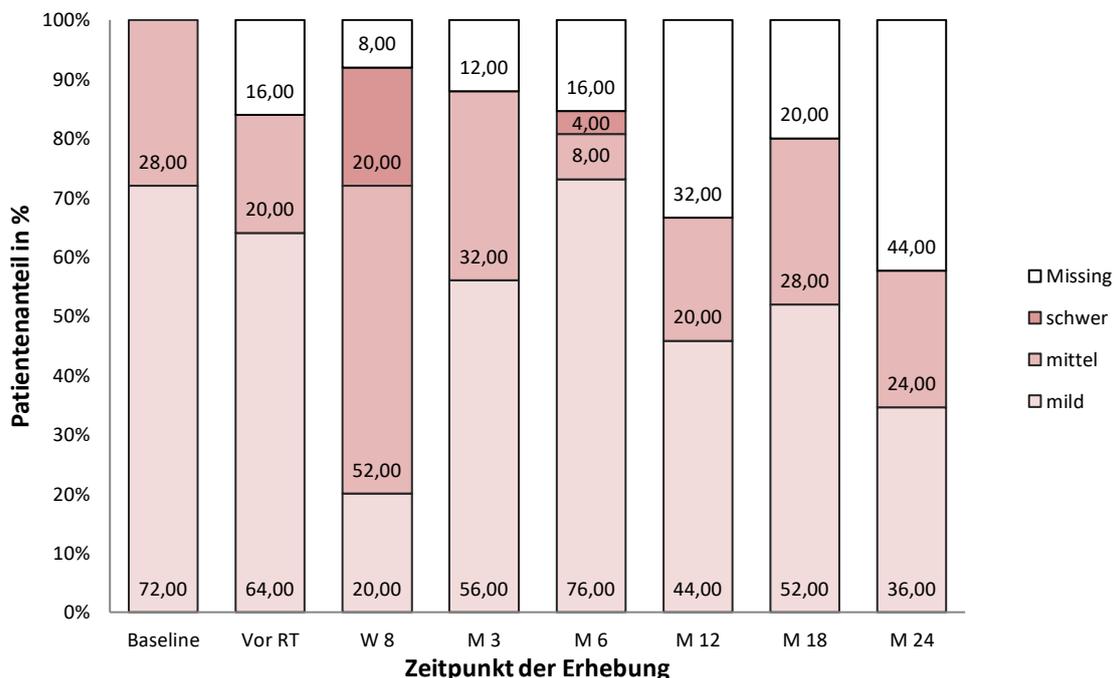


Abbildung 36: Anteil der Patienten mit schwerer, mittlerer oder leichter Symptomatik nach IPSS von Studieneinschluss bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge)

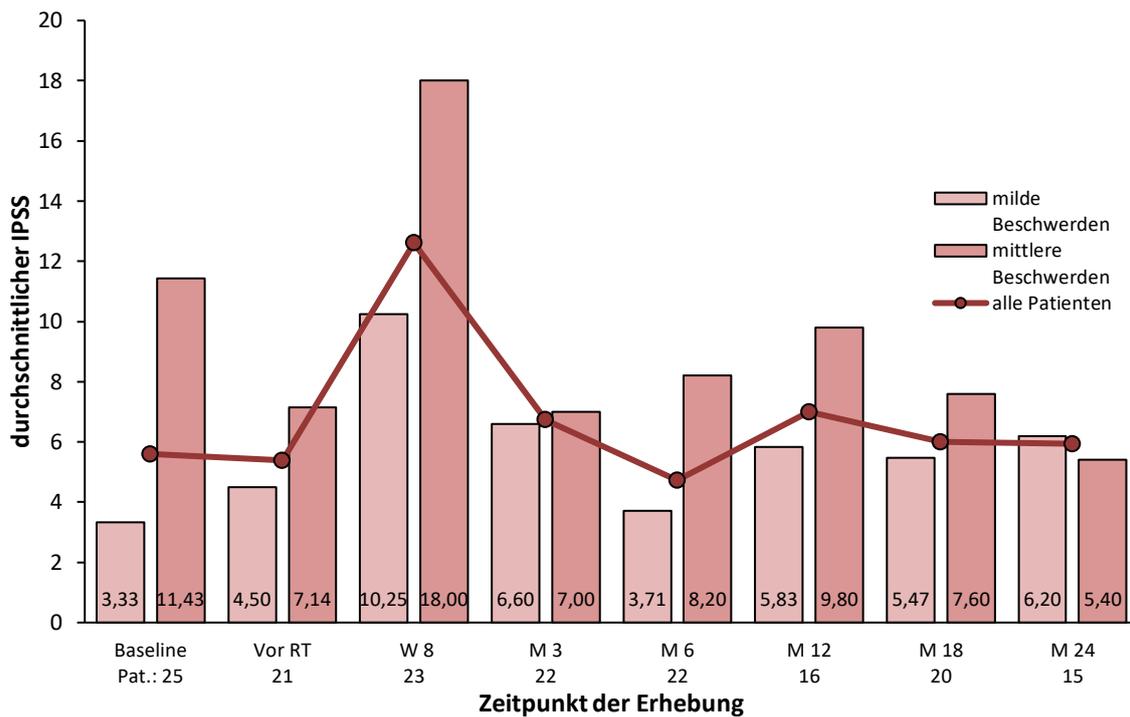


Abbildung 37: Durchschnittlicher IPSS aller Patienten und nach vorbestehender Symptomatik mit Patientenanzahl. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge, Pat. Patientenanzahl)

Bei Studieneinschluss hatten nach dem IPSS 28 % (n=7) mittlere und 72 % (n=19) milde Obstruktionsbeschwerden durch die Prostata. Bei Abschluss der Strahlentherapie sank der Anteil von Patienten mit leichten Beschwerden auf 20 % (n=5), der Anteil von Patienten mit mittleren Beschwerden stieg auf 52 % (n=13) an und 20 % (n=5) gabe schwere Beschwerden an. Nach zwölf Monaten gaben keine Patienten mehr schwere Beschwerden an. Mittlere Beschwerden wurden nur noch von 20 % (n=5) und milde Beschwerden von 44 % (n=11) beschrieben. Nach 24 Monaten stieg der Anteil an Patienten mit mittleren Beschwerden mit 24 % (n=6) nur leicht und der Anteil an Patienten mit milden Beschwerden sank leicht auf 36 % (n=9).

Der durchschnittliche IPSS-Score stieg bei Patienten mit anfänglich milden Beschwerden nach 24 Monaten von 3,33 auf 6,20. Bei Patienten mit anfänglich mittleren Beschwerden sank der Wert von 11,43 auf 5,4.

Zusammenfassend lässt sich 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie kein Anstieg der obstruktiven Beschwerden im Vergleich zu Baseline nachweisen. Bei Patienten mit bei Studieneinschluss milden Beschwerden ist der Punktescore 24 Monate nach Ende der

Strahlentherapie etwa doppelt so groß, bei Patienten mit anfänglich mittleren Beschwerden ist der Wert 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie etwa halb so groß.

3.9.3 Inkontinenz (ICIQ-UI SF)

Die Symptomaten wurden zum besseren Vergleich der Häufigkeiten an den Nachsorgezeitpunkten jeweils in einem Säulendiagramm dargestellt.

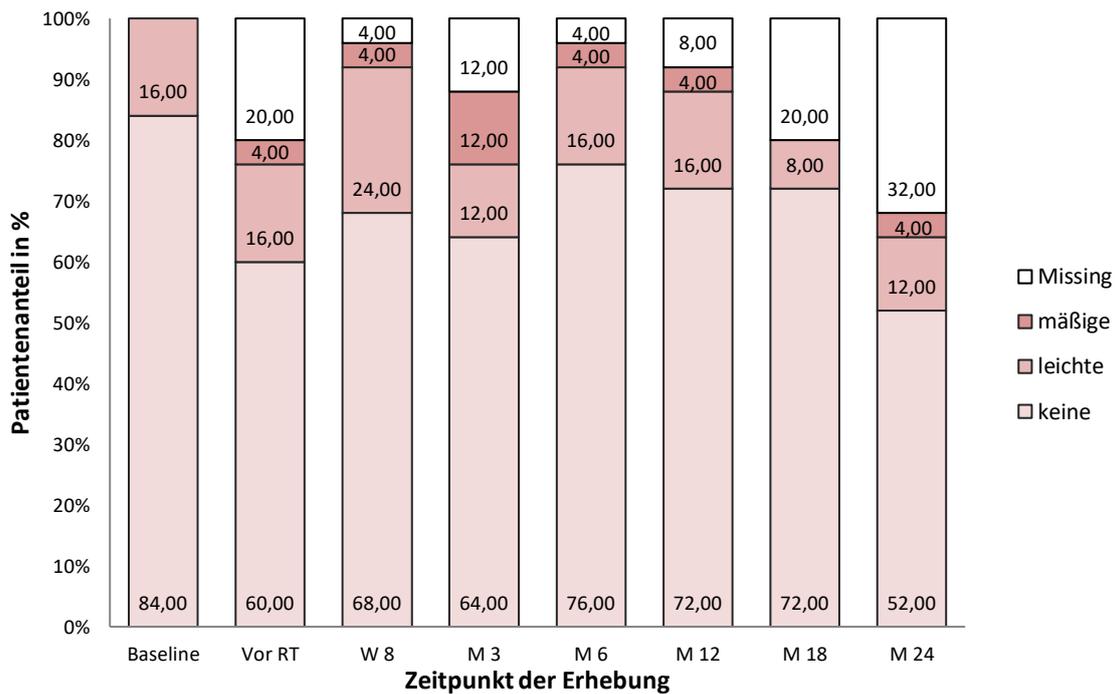


Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Inkontinenz unterschiedlicher Schweregrade nach ICIQ-UI. (Abkürzungen: Missing= fehlende Daten, M=Monat, NS=Nachsorge)

In der Darstellung der Patienten mit Inkontinenz nach ICIQ-UI zeigte sich bei Studieneinschluss bei 16 % (n=8) eine leichte und bei 84 % (n=17) keine Inkontinenz. Bei Abschluss der Strahlentherapie stieg der Anteil von Patienten mit leichter Inkontinenz auf 24 % (n=6) an. Zudem gab ein Patient (4 %) eine mäßige Inkontinenz an. Beim ersten Nachsorgetermin nach drei Monaten gaben 12 % (n=3) eine leichte und ebenfalls 12 % (n=3) eine mäßige Inkontinenz an. Nach 18 Monaten ging der Anteil an Patienten mit leichter Inkontinenz wieder auf 12 % (n=2) zurück. Eine mäßige Inkontinenz zeigte sich nach 24 Monaten noch bei einem Patienten (4 %).

Zusammenfassend zeigt sich 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie bei gleich vielen Patienten eine Inkontinenz nach ICIQ-UI wie zum Studieneinschluss, wobei einer der Patienten eine neu aufgetretene mäßiggradige Inkontinenz aufwies. Zuvor wiesen bei unvollständiger Datenbasis 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie verglichen mit der Baseline nur halb so viele Patienten eine leichte Inkontinenz auf.

3.10 Bestrahlungspläne

3.10.1 GTV

Das mittlere Volumen des GTV lag bei 2,37 ml (Range von 0,22 ml - 17,31 ml).

Die mediane Dosis D50 im GTV lag durchschnittlich bei 81,27 Gy (Range von 78,72 Gy - 82,09 Gy).

Die maximale Strahlendosis lag durchschnittlich bei 82,7 Gy, wobei die Strahlendosis bei 37,5 % der GTVs (n=12) 83 Gy überschritten hat, während die Dosis D2 bei alle Patienten gerundet bei 83 Gy oder tiefer lag. Die Dosis D98 lag durchschnittlich bei 82,47 Gy.

12 % der Patienten (n=3) wiesen zwei und 8 % der Patienten (n=2) wiesen drei dominante Tumorkläsionen auf, die alle einzeln statistisch berücksichtigt worden sind.

Tabelle 5: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des GTV der Studienpatienten

	Volumen (ml)	D50 (Gy)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)	V74,1 (%)
Mittelwert	2.37	81.27	78.95	82.47	77.91	82.70	81.09	100
Median	1.61	81.62	78.94	82.70	78.00	82.87	81.39	100
Maximum	17.31	82.09	81.09	83.04	80.58	84.22	81.98	100
Minimum	0.22	78.72	76.98	80.50	75.90	80.55	78.75	100

3.10.2 CTV

Das mittlere Volumen des CTV lag bei 70,49 ml (Range von 39,53 ml - 142,61 ml). Die mediane Dosis D50 im CTV lag im Mittel bei 78,50 Gy (Range von 77,77 Gy – 79,11 Gy).

Die Dosis D2 lag durchschnittlich bei 81,79 Gy. Die Dosis D98 betrug durchschnittlich 75,71 Gy. 99,73 % des CTV wurde im Schnitt von der 95 %-Isodose bei 74,1 Gy erfasst. Bei 44 % der Patienten (n=11) hat die 95 %-Isodose das CTV komplett erfasst.

Tabelle 6: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des CTV der Studienpatienten

	Volumen (ml)	D50 (Gy)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)	V74,1 (%)
Mittelwert	70.49	78.50	75.71	81.79	72.03	83.06	78.53	99.73
Median	59.03	78.52	75.69	81.84	73.38	83.08	78.47	99.96
Maximum	142.61	79.11	77.08	82.29	75.45	84.22	79.15	100.00
Minimum	39.53	77.77	74.80	80.46	41.60	81.79	77.69	98.40

3.10.3 PTV

Das mittlere Volumen des PTV lag bei 145,6 ml (Range von 95,79 ml - 262,14 ml). Die Dosis D50 der Patienten lag im Mittel bei 78 Gy (Range von 78,39 Gy - 77,25 Gy).

Dosis D98 des PTV lag durchschnittlich bei 72,92 Gy. Das globale Maximum lag bei durchschnittlich 83,07 Gy und 8 % der Patienten (n=2) hatten eine höhere Dosis als 83,46 Gy, während die Dosis D2 mit durchschnittlich 81,94 Gy bei keinem Patienten über 83,46 Gy lag.

Tabelle 7: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des PTV der Studienpatienten

	Volumen (ml)	D50 (Gy)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)	V74,1 (%)
Mittelwert	145.60	78.00	72.92	81.40	65.82	83.07	77.95	95.56
Median	132.90	78.08	73.22	81.50	65.60	83.08	77.91	96.24
Maximum	262.14	78.39	74.33	81.94	69.55	84.22	81.98	98.60
Minimum	95.79	77.25	71.58	80.06	61.67	81.79	76.99	91.61

3.10.4 Rektum

Das mittlere Volumen des Rektums lag bei 98,73 ml (Range von 56,94 ml - 226,07 ml). Die durchschnittliche Strahlendosis der Patienten lag im Mittel bei 36,66 Gy (Range von 27,72 Gy - 41,26 Gy).

Die Maximaldosen lagen durchschnittlich bei 79,5 Gy. Lediglich ein Patient (4 %) überschritt dabei 80 Gy. Die Dosis D2 überschritt nie 78 Gy.

Tabelle 8: Volumen und Bestrahlungsdosen des Rektums der Studienpatienten

	Volumen (ml)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)
Mittelwert	98.73	3.11	75.27	2.31	79.5	36.66
Median	97.29	3.01	76.05	2.16	79.64	36.98
Maximum	226.07	5.27	77.22	4.21	80.20	41.26
Minimum	56.94	1.62	57.46	1.27	78.15	27.72

Die V70-Isodose umfasste im Schnitt 9,95 %, die V65-Isodose 14,98 %, die V60-Isodose 20 % und die V40-Isodose 49,03 % des Rektums. Dabei beinhaltete die V70-Isodose bei 8 % der Patienten (n=2) einen Anteil des Rektums von mehr als 13,5 %, die V65- bzw. V60-Isodose bei keinem Patienten einen Anteil von mehr als 25 % bzw. 35 % und die V40-Isodose bei 4 % (n=1) einen Anteil von mehr als 60 %.

Tabelle 9: Isodosen des Rektums der Studienpatienten

	V75 (%)	V70 (%)	V65 (%)	V60 (%)	V50 (%)	V45 (%)	V40 (%)
Mittelwert	3.45	9.95	14.98	20.00	32.78	40.65	49.03
Median	3.54	9.94	15.10	21.18	34.88	41.42	48.91
Maximum	4.91	14.47	20.20	26.34	45.00	52.04	63.76
Minimum	1.53	5.20	7.78	11.26	20.93	27.89	36.13

3.10.5 Blase

Das mittlere Volumen der Blase lag bei 372,89 ml (Range von 181,19 ml - 812,19 ml). Die durchschnittliche Strahlendosis der Patienten lag im Mittel bei 23,47 Gy (Range von 12,41 Gy - 37,82 Gy). Somit erreichte kein Patient eine durchschnittliche Strahlendosis von 45 Gy.

Die maximale Strahlendosis betrug im Mittel 79,85 Gy und bei 16 % der Patienten (n=4) wurde eine Dosis von 80 Gy erreicht, während die Dosis D2 bei keinen Patienten 80 Gy überschritten hat.

Tabelle 10: Volumen und Bestrahlungsdosen der Blase der Studienpatienten

	Volumen (ml)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)
Mittelwert	372.89	2.05	76.27	1.37	79.85	23.47
Median	354.95	2.11	77.14	1.40	79.85	22.06
Maximum	812.19	4.74	78.59	3.16	80.22	37.82
Minimum	181.19	0.53	55.92	0.36	79.56	12.41

Die V70-Isodose umfasste im Mittel 9,44 % der Blase, wobei bei einem Patienten (4 %) ein Anteil der Blase von mehr als 18 % eingeschlossen wurde.

Die V60-Isodose umschloss im Schnitt 13,98 % und dabei beinhaltete die Isodose bei keinem Patienten 50 % der Blase.

Tabelle 11: Isodosen der Blase der Studienpatienten

	V75 (%)	V70 (%)	V65 (%)	V60 (%)	V45 (%)
Mittelwert	5.66	9.44	11.65	13.98	21.47
Median	4.98	8.42	9.80	12.15	18.74
Maximum	13.89	21.74	26.02	29.83	42.22
Minimum	1.89	3.20	3.91	4.71	7.37

3.10.6 Urethra

Das mittlere Volumen der Urethra lag bei 4,37 ml (Range von 2,5 ml - 6,68 ml). Die durchschnittliche Strahlendosis der Patienten lag im Mittel bei 70,86 Gy (Range von 55,93 Gy - 77,98 Gy).

Mit einer mittleren Maximaldosis von 79,24 Gy wurde bei 8 % (n=2) der Patienten eine Dosis von 80 Gy überschritten, während auch hier die Dosis D2 80 Gy nicht überschritten hat.

Tabelle 12: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen der Urethra der Studienpatienten

	Volu- men (ml)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)	D75 (%)
Mittel- wert	4.37	32.53	78.60	21.72	79.24	70.86	77.98
Median	3.85	28.64	78.93	16.90	79.33	71.10	77.83
Maxi- mum	6.68	74.05	79.62	57.05	80.11	77.98	97.70
Mini- mum	2.50	4.45	76.57	3.68	77.98	55.93	53.80

3.10.7 Bulbus

Das mittlere Volumen des Bulbus lag bei 7,51 ml (Range von 3,34 ml bis 12,92 ml). Die durchschnittliche Strahlendosis der Patienten lag im Mittel bei 37,71 Gy (Range von 10,78 Gy bis 54,08 Gy). Die mittlere D50-Isodose betrug 34,96 %. Sie beinhaltete bei 12 % (n=3) der Patienten mehr als 50 % des Bulbusvolumens.

Tabelle 13: Volumen, Bestrahlungsdosen und Isodosen des Bulbus der Studienpatienten

	Volu- men (ml)	D50 (%)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	Dmin (Gy)	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)
Mittel- wert	7.51	34.96	76.09	6.39	5.21	79.37	37.71
Median	7.00	39.46	78.12	6.30	5.23	79.82	39.85
Maxi- mum	12.92	55.05	81.28	11.25	7.46	82.05	54.08
Mini- mum	3.34	3.02	51.65	3.85	3.18	70.48	10.78

4. Diskussion

Eine perkutane Strahlentherapie mit Dosisescalation soll laut S3-Leitlinie als IGRT durchgeführt werden. Die Durchführung der Therapie und die optimale Dosierung der Strahlendosis des Tumors sowie der Risikoorgane sind Objekt der aktuellen Forschung. In der Auswertung der explorativen Kohorte (die ersten 25 Patienten) der prospektiven Studie M-base Pro 1.0 konnte die Machbarkeit einer MR-basierten adaptiven Bestrahlung nachgewiesen werden. Die Notwendigkeit der Planadaptation zeigte sich bei mehr als 1/3 der Patienten.

Im Folgenden wird die Toxizität anhand des *clinician-reported Outcome* (ClinRO) und *patient-reported Outcome* (PRO) sowie die Bestrahlungsplanung ausführlich unter der Berücksichtigung der aktuellen Literatur diskutiert.

4.1 Patientenkollektiv

Das mediane Erkrankungsalter des Patientenkollektivs in dieser prädefinierten Subgruppe (n=25) lag bei 70,6 Jahren und damit beim durchschnittlichen Erkrankungsalter für ein Prostatakarzinom in Deutschland [2]. Bei allen Patienten konnte MR-basierte adaptive IGRT mit Dosisescalation mit 78 Gy durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie werden alle Patienten nach der D'Amico-Klassifikation [59] zu einem hohen oder mittleren Risikoprofil zugeordnet. Nach Graduierung der *International Society of Urological Pathology* (ISUP) [60] lag in dieser Studie bei den Patienten ein Prostatakarzinom Grad 1 bis 5 vor, wobei 40% der Patienten ein Prostatakarzinom Grad 3 oder höher hatten. Das höhere Risikoprofil hat zur Folge, dass mehr Patienten dieser Studie leitliniengerecht eine antihormonelle Therapie bekamen als in Vergleichsstudien [61] und diese Therapie zudem länger war [62]. Bei günstigen *low-intermediate-risk*-Konstellationen wird nach der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) keine antihormonelle Therapie empfohlen [63], was bei den Patienten ohne Hormontherapie berücksichtigt worden ist.

4.2 Machbarkeit

4.2.1 Studienspezifische Maßnahmen

Der Endpunkt der Machbarkeit in der Durchführung der mpMRT mit mindestens fünf von sieben mpMRT während der Strahlentherapie wurde erreicht.

Auch die Machbarkeit der Adaption bei Volumenänderung der Prostata oder wegen Schonung der Risikoorgane wurde mit 100 % bei allen Patienten (n=9) mit Adaptions-indikation erreicht. Insgesamt wurde bei 36 % der Patienten eine Anpassung des Bestrahlungsplans vorgenommen. Dabei wurde nicht nur eine Volumenabnahme der Prostata, sondern auch eine vorübergehende Volumenzunahme bei 12 % der Patienten beobachtet.

Neben den Änderungen im Volumen, die auch durch die Hormontherapie im Zeitraum der Bestrahlung verursacht werden könnten [64], kann es während der Bestrahlung zu Abweichungen der Prostata innerhalb der einzelnen Fraktion kommen. Nach Tetar et al. wurde aus diesem Grund sogar bei fast 20% der Fraktionen der Bestrahlungsplan korrigiert [65]. Mit dem MR-LINAC, einem Hybridgerät aus 1,5 T MRT mit eingebautem Linearbeschleuniger, ist mittlerweile eine MR-geführte Radiotherapie mit täglicher online-Adaptation möglich [15]. Dabei wird der Bestrahlungsplan, während der Patient auf dem Bestrahlungstisch liegt, täglich an die tagesaktuelle Anatomie der Beckenorgane angepasst.

Auch der hohe Anteil an Patienten der vorliegenden Studie, die adaptiert worden sind, spricht für den Ansatz der MR-basierten adaptiven Radiotherapie. Durch die MR-Bildgebung können Volumenänderungen gut festgestellt werden [66] und durch die Adaption des Bestrahlungsplans kann möglicherweise auch klinisch die Nebenwirkungsrate von akuten und späten Toxizitäten weiter reduziert werden.

4.2.2 Nachsorge

Der mittlere und mediane Nachbeobachtungszeitraum in der vorliegenden Studie beträgt 24 Monate. Fokus dieser Studie war die Akuttoxizität und G2+-Spättoxizität nach zwei Jahren sowie die Machbarkeit und die klinischen Endpunkte zu diesem Zeitpunkt, was durch diese Nachsorgedauer erfasst werden konnte. In Vergleichsstudien war die Nachsorgedauer mit vier bis sechs Jahren [67-69] deutlich höher, da der Fokus dort vor allem auf der Erfassung der Spättoxizität lag.

4.3 Therapieerfolg

Das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben, das metastasenfreie Überleben und die biochemische Rezidivfreiheit dieser Studie lag nach zwei Jahren bei 100 %. Diese Endpunkte sind damit mindestens gleichwertig zu anderen Studien [70-72] In der CHHiP-Studie mit vergleichbarem Patientengut beispielweise lag das Gesamtüberleben nach 2 Jahren bei 98,2%, das tumorspezifische Überleben bei 95,5%, das metastasenfreie Überleben bei 99,4% und die biochemische Rezidivfreiheit bei 97,3%. Damit waren die Überlebensraten in der M-base-Studie mindestens gleichwertig bei allerdings geringerer Patientenzahl.

Die sehr guten Überlebensraten und die biochemische Kontrolle sprechen für einen guten Therapieerfolg in dieser Studie.

4.4 Urogenitale Akuttoxizität

In der urogenitalen Akuttoxizität nach RTOG zeigte sich ein mehrgipfliger oder kontinuierlich steigender Verlauf mit einem Toxizitätsmaximum in den letzten Bestrahlungswochen. Dabei ist das Vorkommen einer maximalen kumulativen Akuttoxizität von G2 oder mehr von 24 % deutlich geringer als in vergleichbaren Studien (siehe Tabelle 15).

Zum besseren Vergleich mit anderen Fraktionierungen wurde im Folgenden die *equivalent Dosis in 2 Gy fractions* (EQD2) für α/β 1,5 und α/β 2,7 [73, 74] angegeben.

Höhere Toxizitäten wurden in der CHHiP-Studie [67] nachgewiesen, in der ebenfalls Patienten mit Prostatakarzinom mit mittlerem oder hohem Risikoprofil bestrahlt wurden. Dabei wurden die Patienten in Behandlungsgruppen mit gesamtter Bestrahlungsdosis von 57 Gy (EQD2: 73,29 Gy bei α/β 1,5 und 69,13 Gy bei α/β 2,7), 60 Gy (EQD2: 77,14 Gy bei α/β 1,5 und 72,77 Gy bei α/β 2,7) oder 74 Gy (EQD2: 74 Gy) aufgeteilt. Die maximale kumulative G2+-Akuttoxizität nach RTOG in der konventionell fraktionierten Gruppe mit 74 Gy lag bei 46 % und damit fast doppelt so hoch. Auch in den anderen beiden Gruppen lag sie höher. In der Hypro-Studie [68] lag die Inzidenz kumulativer urogenitaler G2+-Akuttoxizität bei 57,8 % bei einer Bestrahlung mit 78 Gy (EQD2: 78Gy). Zwar wurden dort das PRO und ClinRO mit einer kombinierten kumulativen Toxizitäten berücksichtigt, allerdings lag in dieser Studie auch das ClinRO allein mit kumulativer urogenitaler G2+-Toxizität über ca. 30 %. Auch in weiteren Studien mit einer vergleichbaren

Strahlendosis zwischen 68 Gy - 78 Gy [75, 76] (EQD2: 68 Gy bzw. 78 Gy) lag die kumulative urogenitale G2+-Akuttoxizität höher. In der FLAME-Studie [8] (EQD2: 81,4 Gy bei α/β 1,5 und 80,28 Gy bei α/β 2,7), in der die kumulative urogenitale G2+-Akuttoxizität aus G2+-Toxizitäten in Miktionsfrequenz, Harndrang, Blasenspasmen, Harninkontinenz, Hämaturie und Dysurie nach CTC v.3.0 gebildet worden ist, lag die kumulative G2+-Toxizität mit 35% ebenfalls höher.

Eine vergleichbare kumulative urogenitale Akuttoxizität findet sich in den Kontrollgruppen der PACE-B-Studie [77] und der Profit-Studie [71]. Während die kumulative urogenitale Akuttoxizität G2+ in der PACE-B-Studie [77] mit 27 % bei einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis von 66,7 Gy (EQD2: 78 Gy oder 81,49 Gy bei α/β 1,5 und 76,51 Gy bei α/β 2,7) etwas häufiger vorkommt, wurde eine kumulative Toxizität G1 mit 59 % etwas weniger nachgewiesen. Ähnlich ist es bei der Profit-Studie [71] mit einer Toxizität von G2+ bei 31 % und einer Toxizität von G1+ bei 46 % der Patienten, die eine Strahlendosis von 78Gy (EQD2: 78 Gy) bekamen.

Die nachgewiesene kumulative akute Blaseninkontinenz G2+ nach CTCAE v4.0 war identisch zu vergleichbaren Studien, wie z.B. der CovP-Studie (3,6 %) [75] (EQD2: 78 Gy). Für die M-base-Studie spricht außerdem, dass bei allen Patienten keine urogenitale Akuttoxizität G3 oder höher aufgetreten ist.

Bei den maximalen kumulative G2+-Toxizitäten nach CTC zeigten sich Harndrang und obstruktive Beschwerden ähnlich wie in der PACE-B-Studie [77], während die G2+-Toxizität in der Miktionsfrequenz und in der Inkontinenz nach CTC fast doppelt so hoch war. In der CovP-Studie [75] war die kumulative Blaseninkontinenz G 2+ bis zur ersten Nachsorge im dritten Monat nach Ende der Strahlentherapie mit 3,6 % vergleichbar zur M-base-Studie.

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie muss zudem berücksichtigt werden, dass die Akuttoxizität nach RTOG und CTCAE v4.0 ausschließlich von einem kleinen spezialisierten Ärzteteam erfragt und dokumentiert wurde. Durch diese engmaschige Begleitung wurde eine hohe Datenqualität gesichert. Allerdings führt die geringe Anzahl der Studienpatienten zu einer geringeren statistischen Signifikanz.

Insgesamt zeigt sich bei der M-base-Studie, dass eine geringere akute urogenitale Toxizität als bei vergleichbaren Studien nachgewiesen wird. Das könnte für eine erfolgreichere Schonung des Urogenitaltraktes sprechen, die durch eine reduzierte

Strahlenbelastung der Urethra verursacht werden könnte, was auch in Studien mit Bestrahlungskonzepten mit niedriger Strahlenbelastung der Urethra (*urethra-sparing*) beobachtet worden ist [78]. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist allerdings eine weitere Untersuchung notwendig.

Tabelle 14: Vergleich der kumulativen Toxizitätsgrade G1 und G2+ der akuten Blasen- und Darmtoxizität in unterschiedlichen Studien mit Angabe der Toxizitätskriterien

Studie	Blase G2+	Blase G1	Darm G2+	Darm G1	Kriterien	Bestrahlungsdosis
M-base-Pro 1.0	24 %	68 %	4 %	64 %	RTOG ClinRO	78 Gy
CHHiP [67]	46 %		25 %		RTOG ClinRO	57 Gy, 60 Gy, bzw. 74 Gy
CovP [75]	42,9 %	46,4 %	35,7 %	46,4 %	RTOG ClinRO	78 Gy
PACE-B [77]	27 %	59 %	12 %	61 %	RTOG ClinRO	78 Gy bzw. 62 Gy
Profit [71]	31 %	46 %	10,5 %	42 %	RTOG ClinRO	78 Gy
HYPRO [68]	57,8 %		42 %		RTOG ClinRO+PRO	78 Gy

4.5 Gastrointestinale Akuttoxizität

In der gastrointestinalen Akuttoxizität zeigte sich meist ein mehrgipfliger Verlauf mit erster Spitze in der fünften Bestrahlungswoche und mit zweitem Gipfel in den letzten beiden Bestrahlungswochen.

Hier liegt die Inzidenz der kumulativen gastrointestinalen Akuttoxizität G2+ nach RTOG mit 4 % deutlich unter vielen vergleichbaren Studien (siehe Tabelle 15)[76]. In der Hypro-Studie [68] lag die ClinRO kumulative gastrointestinale G2+-Toxizität sogar über den angegebenen 42 % und damit mehr als zehnmal so hoch wie in der M-base-Studie. Wenige Studien [8, 79], wie zum Beispiel die Flame-Studie [8] mit 5 % G2+-Akuttoxizität haben ein vergleichbares Ergebnis, wobei der Wert dort aus auftretenden G2+-

Toxizitäten aus rektalem Schmerz, Proktitis, Diarrhoen, Flatulenzen, Hämorrhoiden, Stuhlinkontinenz, rektalen Fisteln und rektalen Blutungen gebildet wurde. Wieder spricht für die vorliegende Studie, dass keine gastrointestinale Akuttoxizität G3 von der Bestrahlung bis einschließlich der ersten Nachsorge aufgetreten ist.

Bei den akuten G2+-Toxizitäten nach CTC fällt auf, dass eine Diarrhoe und Proktitis G2+ in der M-base-Studie häufiger vorgekommen als in der PACE-B-Studie (1,5 % und 2,5 %)[77]. Trotzdem sind in der M-base-Studie keine rektalen Blutungen G2 oder schlimmer aufgetreten, was wiederum mit der PACE-B-Studie bei einem Vorkommen mit einem Anteil von 0,5 % vergleichbar ist [77].

Insgesamt lässt sich aufgrund der geringen gastrointestinalen Akuttoxizität vermuten, dass auch Rektum und Darm durch das angewendete Therapieschema mit Einhaltung „optimaler“ Grenzwerte oder Adaptation geschont werden können. Auch hier sind weitere Untersuchungen aufgrund der geringen Patientenzahl notwendig. Das Ergebnis bestätigt damit die als „optimal“ angenommenen Grenzwerte.

4.6 Urogenitale Spättoxizität

Eine urogenitale Spättoxizität G2+ trat nur bei einzelnen Patienten bei der Nachsorge im sechsten und 24. Monat nach Ende der Strahlentherapie auf. Obwohl bei der Nachsorge im 18. Monat nach Ende der Strahlentherapie nur noch bei drei Patienten eine sehr geringe Blasentoxizität beobachtet werden konnte, verdoppelte sich der Anteil bei der Nachsorge im 24. Monat. Dieser Anstieg ist wahrscheinlich durch ein zufälliges vermehrtes Vorkommen von Blasentoxizitäten bei kleiner Studienpatientenzahl mitverursacht.

Die kumulative späte G2+-Blasentoxizität nach RTOG liegt bei 8 %. Dieser Wert ist bei einigen vergleichbaren Studien nach zwei Jahren niedriger. Beispielsweise in der konventionell fraktionierten Gruppe der CHHIP-Studie [67] lag der Wert mit 3,9 % halb so hoch wie in der M-base-Studie und in CovP-Studie [75] lag der Wert bei 0 %. Auch das kumulative Vorkommen von einer G1-Toxizität ist bei der vorliegenden Studie mit 40 % deutlich höher als bei beiden oben genannten Studien. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Werte der CovP-Studie [75] aufgrund eines höheren Anteils fehlender Werte und aufgrund einer fehlenden Durchführung einer Nachsorge nach sechs bzw. 18 Monaten eine geringere Aussagekraft haben.

Es sind wiederum auch einige Studien veröffentlicht worden, die eine höhere G2-Toxizität nach RTOG aufweisen [72, 80-82] (EQD2: 72Gy – 80Gy), wie zum Beispiel die Kontrollgruppe der Hypro-Studie [80] mit einem Anteil von 31 % der ausschließlich ClinRO kumulativen urogenitalen G2+-Toxizität nach drei Jahren.

Eine Spättoxizität G2 oder höher in der Miktionsfrequenz nach CTCAE v4.0 über einen Zeitraum von zwei Jahren wurde bei 12 % der Patienten nachgewiesen. Dabei waren die Beschwerden bei allen Patienten nur temporär vorhanden und sind bei der nächsten Nachsorge wieder abgeklungen. In einer Studie von Ghadjar et al. [83] wurde die Spättoxizität nach CTCAE v3.0 nach einer IMRT mit Dosisescalation bis 80 Gy (EQD2: 80 Gy) mit Organ-Tracking über einen durchschnittlichen Zeitraum von 29 Monaten beobachtet. Dabei wurde mit 18 % eine höhere G2+-Toxizität in der Miktionsfrequenz beobachtet. In der CovP-Studie [75] wiederum trat bis zur Nachsorge zwei Jahre nach Ende der Strahlentherapie bei erhöhtem Anteil fehlender Daten keine G2+-Toxizität auf.

Eine Blaseninkontinenz G2+ zeigte sich in der vorliegenden Studie nur bei einem Patienten in der Nachsorge nach zwölf und 24 Monaten. Eine Blasentoxizität G1 wurde bei 20% der Patienten nachgewiesen. Verglichen mit der Studie von Ghadjar et al. [83] ist das Vorkommen einer G2+-Toxizität mit 3 % der Patienten vergleichbar, während eine Blaseninkontinenz G1+ häufiger vorkommt. In der CovP-Studie [75] wurde keine Blaseninkontinenz G2+ beobachtet.

Keiner der Patienten zeigte sowohl in der M-base- als auch in der CovP-Studie [75] in den Nachsorgen bis einschließlich zwei Jahre nach Ende der Strahlentherapie einen Harnverhalt G2+. In der Studie von Ghadjar et al. [83] war das kumulative Vorkommen mit 13 % der Patienten mit G2- und G3-Toxizität deutlich höher.

Das gleiche Bild zeigte sich auch in der Prävalenz eine Hämaturie. Während bei der M-base-Studie und CovP-Studie keine Hämaturie nachgewiesen wurde, zeigte sich in der Studie von Ghadjar et al. [83] ein Patientenanteil von 5 % mit Hämaturie.

Insgesamt zeigt sich bei der explorativen Kohorte der M-base-Studie nach zwei Jahren keine weitere Reduktion der schon niedrigen mittelgradigen urogenitalen Spättoxizität. Allerdings sind die Prävalenzen der unterschiedlichen Toxizitätskriterien durchaus mit ähnlichen Studien vergleichbar. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, ist eine höhere Patientenzahl sinnvoll, wie mit der gesamten Studienanzahl der M-base-Studie geplant ist. Zudem kann dann auch eine Aussage dazu getroffen werden, ob eine geringe

Strahlendosis der Urethra und des Trigonum vesicae die Spättoxizität verringern kann, was bereits in anderen Studien beobachtet wurde [84, 85]. Außerdem ist eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien bei einem längeren Nachsorgezeitraum möglich.

4.7 Gastrointestinale Spättoxizität

Eine gastrointestinale Spättoxizität G2+ zeigte sich bei 8% der Patienten (n=2) in der Nachsorge temporär im zwölften Monat. Bei beiden Patienten waren die Beschwerden in der folgenden Nachsorge nicht mehr nachweisbar. Die einzige G3-Toxizität aufgrund einer Darmblutung konnte durch einen endoskopischen Eingriff behoben werden. In der Prävalenz der gastrointestinalen Spättoxizität zeigte sich ein Anstieg bei der Nachsorge nach 18 Monaten zur folgenden Nachsorge von 16 % auf 24 %.

In der konventionell fraktionierten Gruppe der CHHIP-Studie [67] lag der kumulative Anteil an Patienten mit einer G2+-Toxizität ebenfalls bei 8 %. Die Prävalenz der kumulativen G1-Toxizität war allerdings mit 19,5 % niedriger als die Prävalenz in der M-base-Studie mit 40 %.

Die späte Darmtoxizität zeigte sich in der CovP-Studie [75] mit einem kumulativen Anteil der G2+-Toxizität von 7,2 % nach zwei Jahren, wobei n=2 Patienten eine G3-Toxizität aufwiesen. Auch in der Hypro-Studie [80] wurde bei 2,6 % der Patienten eine G3-Toxizität nachgewiesen. In dieser Studie lag die Prävalenz der G2+-Toxizität mit 17 % der ausschließlich ClinRO kumulativen gastrointestinalen G2+-Toxizität nach drei Jahren höher, was sich auch in weiteren Studien zeigte [81].

Genau wie in der CovP-Studie [75] und in der Studie von Ghadjar et al. [83] zeigte sich in den gesamten zwei Jahren keine Diarrhoe G2. Der kumulative Anteil der Patienten mit einer Diarrhoe G1 war in der M-base-Studie mit 32 % höher als in der CovP-Studie (7,1 %) [75].

Des Weiteren zeigte sich in der M-base-Studie verglichen mit der CovP-Studie [75] eine höhere Prävalenz einer fäkalen Inkontinenz G1 bzw. G2 mit 12 % gegenüber 4 % bzw. 3,6 % gegenüber 0 %. Diarrhoe und Stuhlinkontinenz wurden allerdings dadurch verfälscht, dass in der M-Base Studie ein Patient mit vorliegenden Toxizitäten zwei Jahre nach Ende der Strahlentherapie Medikamente zur Verdünnung der Stuhlkonsistenz eingenommen hat.

Rektale Blutungen zeigten sich in der vorliegenden Studie mit einer kumulativen G2+-Toxizität bei einem Anteil von 8 % der Patienten. Dieser Wert liegt etwas höher als in der Studie von Ghadjar et al. [83], in der bei 5 % der Patienten eine rektale Blutung mit G2 festgestellt wurde. In der CovP-Studie [75] ist die Prävalenz von rektalen Blutungen G2 oder höher mit 7,2 % in der Nachsorge 24 Monate nach Ende der Bestrahlungstherapie vergleichbar.

Eine Proktitis zeigte sich in der vorliegenden Studie bei 4 % der Patienten und in der CovP-Studie [75] mit 7,2 % etwas häufiger.

Rektale Schmerzen G2 oder höher nach CTCAE v4.0 zeigten sich in der M-base-Studie bei keinem Patienten ab der Nachsorge im sechsten Monat. Dieser Wert liegt in den anderen beiden Studien mit 3 % bei Ghadjar et al. [83] und 3,65 % in der CovP-Studie [75] höher.

Insgesamt zeigt sich bei der explorativen Kohorte der M-base-Studie nach zwei Jahren keine weitere Reduktion der schon niedrigen gastrointestinalen Spättoxizität. Allerdings sind die Prävalenzen der unterschiedlichen Toxizitätskriterien durchaus mit ähnlichen Studien vergleichbar. Die kombinierte gastrointestinale und urogenitale G2+-Spättoxizität lag bei 4 % und war damit mehr als die Hälfte geringer als die im Endpunkt der Studie angenommene 10 %. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, ist eine höhere Patientenzahl sinnvoll, die durch die komplette Rekrutierung im Rahmen der M-base-Studie geplant ist. Außerdem ist eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien bei einem längeren Nachsorgezeitraum möglich.

Damit ist auch der Endpunkt der Toxizität in der explorativen Kohorte erreicht.

4.8 Lebensqualität

4.8.1 EORTC QLQ-PR25

Die urogenitalen Beschwerden nach EORTC QLQ-PR25 nahmen ausgehend von der Baseline von 12,33 bereits durch den Beginn der antihormonellen Therapie zu. Nachdem bei Ende der Bestrahlungstherapie das Maximum erreicht wurde, nahmen die Beschwerden bis zum 18. Monat wieder so weit ab, dass sie etwas geringer als vor der Strahlentherapie waren. Der folgende Anstieg bei der Nachsorge im 24. Monat wurde durch einzelne

Patienten mit höheren Werten verursacht, die den durchschnittlichen Wert aufgrund einer geringeren Datenzahl im 24. Monat verstärkt beeinflusst haben.

Einige Studien zeigten ebenfalls einen Anstieg während der Strahlentherapie. Majewski et al. [86] haben in einer 2014 veröffentlichten Studie die Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom vor der Strahlentherapie mit der Lebensqualität nach der Strahlentherapie verglichen. Es wurden insgesamt 76 Gy (EQD2: 76Gy) appliziert, nachdem die Patienten durchschnittlich sieben Monate eine antihormonelle Therapie bekommen haben. Bei einer mit 24 deutlich höheren Baseline stiegen in dieser Studie die Beschwerden während der Bestrahlung auf 37. In einer 2010 von Geinitz et al. [62] veröffentlichten Studie kam es ebenfalls zu einem Anstieg der Beschwerden von 21,7 vor Bestrahlungsbeginn auf 35,7 in der sechsten Woche der Bestrahlung. In dieser Studie wurden im Median 70 Gy (EQD2: 70 Gy oder 74 Gy) gegeben, nachdem die Patienten zwei Monate lang eine antihormonelle Therapie bekommen hatten, und die Lebensqualität wurde nach sechs Wochen und nach 24 Monaten ermittelt. 24 Monate nach Bestrahlungsende waren die urogenitalen Beschwerden geringer als zum Studieneinschluss im Gegensatz zu den Beschwerden der Patienten der M-base-Studie. Auch in der CHHIP-Studie war die Abweichung der Baseline von den urogenitalen Beschwerden 24 Monate nach der Bestrahlung etwas geringer [87]. Allerdings wurde hier zur Erfassung der *UCLA Prostate Cancer Index* [88] bzw. der *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC) der *University of Michigan* [89] verwendet. Grund für die geringere Beschwerdesymptomatik ist, dass in der CHHIP-Studie [87] die Werte vor Bestrahlungsbeginn als Baseline genutzt wurde, um die Datenmenge zu erhöhen. Bei Definition der Baseline direkt vor der Radiotherapie würde auch in der M-base-Studie nach 18 Monaten eine geringere Symptomatik nachweisbar sein. In der Hypro-Studie wurde die Lebensqualität nach E-ORTC QLQ-PR25 nach sechs, zwölf und 24 Monaten festgehalten [61]. Dort zeigte sich nur eine leichte Erhöhung der Beschwerden im geometrischen Mittel nach 24 Monaten von 10,7 auf 12,1. In der Hypro-Studie gab es während der Nachsorge nur eine mittlere Abweichung von weniger als 5 von der Baseline, ähnlich wie in der M-base-Studie im 18. Monat. Damit war allerdings die Werte in der Hypro-Studie nach sechs und zwölf Monaten geringer als in der M-base-Studie. Auch in der ProtecT-Studie [90] (EQD2: 74 Gy) sank die Lebensqualität der Patienten durch die Strahlentherapie aufgrund zunehmender urogenitaler Beschwerden nach EPIC 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie.

Dort zeigte sich, dass die Lebensqualität durch urogenitale Beschwerden nach EPIC bei Patienten mit einer radikalen Prostatektomie anfangs geringfügig mehr gesunken ist und nach 3 Jahren die Lebensqualität bei Patienten, die ausschließlich überwacht wurden (*active-monitoring*), in der Patientengruppe mit Prostatektomie und in der Patientengruppe mit Radiotherapie in etwa vergleichbar gewesen ist. Bei allen genannten Studien muss berücksichtigt werden, dass eine geringere Strahlendosis gegeben worden ist. Zudem ist bemerkenswert, dass in der M-base-Studie bei einer Definition der Baseline direkt vor Beginn der Radiotherapie alle Funktionsscores 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie besser als bei der Baseline oder vergleichbar mit der Baseline gewesen wären, was für einen großen Einfluss der adjuvanten ADT sprechen könnte.

Die gastrointestinalen Beschwerden nahmen ebenfalls bereits durch die antihormonelle Therapie zu. Bis zwölf Monate nach der Therapie nahmen die Beschwerden kaum ab. Erst 18 Monate nach Ende der Bestrahlung lag der Wert wieder unter dem vor Beginn der Bestrahlung. Danach stieg der Wert wieder auf 9,44 bei geringerer Datenmenge. In den Studien von Majewski et al. [86] und Geinitz et al. [62] zeigte sich ebenfalls ein Anstieg auf 13 bzw. 10,4. Wieder ist die Baseline bei beiden Studien höher, was zum Teil auf eine Festlegung der Baseline direkt vor Beginn der Strahlentherapie zurückzuführen ist. Nach 24 Monaten zeigte sich in der Studie von Geinitz et al. [62] eine ähnliche höhere Beschwerdesymptomatik. Auch in der CHHIP-Studie kam es nach 24 Monaten zu einer leicht höheren Beeinträchtigung. Die Werte der Hypro-Studie [61] waren mit Werten zwischen 2,5 und 3,2 ähnlich wie bei der M-base-Studie nach 18 Monaten nur leicht erhöht. In der ProtecT-Studie [90] zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Lebensqualität durch stärkere gastrointestinalen Beschwerden nach EPIC 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie, wobei dort die Lebensqualität bei Patienten mit radikaler Prostatektomie und *active-monitoring* geringfügig weniger gesunken ist. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in der M-base-Studie bei einer Definition der Baseline direkt vor Beginn der Radiotherapie alle Funktionsscores 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie besser als bei der Baseline oder vergleichbar mit der Baseline gewesen wären, was für einen großen Einfluss der adjuvanten ADT sprechen könnte.

Die sexuelle Aktivität nahm durch die Hormontherapie und Strahlentherapie ab. Das zeigte sich auch in anderen Studien wie beispielsweise in der Studie von Majewski et al., in der der durchschnittliche Wert von 27 auf 18 abnahm. Zwei Jahre nach Ende der

Strahlentherapie ist die sexuelle Aktivität weiterhin schlechter. Die sexuelle Funktionalität nahm bis drei Monate nach Ende der Therapie durchgehend ab. Danach zeigte sich bei jeder Nachsorge mindestens eine Abweichung von 20 von der Baseline. Auch in der Hypro-Studie zeigt sich eine Abnahme der sexuellen Funktionalität. Dort lag die Baseline mit 59 tiefer, während sich in den Nachsorgen bis 24 Monate nach Ende der Bestrahlung Werte zwischen 40 und 42,7 zeigten, was damit zu jeder Nachsorge um einen Wert von mindestens 10 tiefer ist als bei den Studienpatienten der M-base-Studie. Insgesamt muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Anteil fehlender Werte in der M-base-Studie mit maximal 76% relativ groß ist. Betrachtet man die Patientengruppe, die nur maximal eine ADT über 6 Monate hatte und anfänglich einen IIEF-Score von mindestens 19 aufwies, sieht man allerdings bei geringerem Anteil fehlender Daten ebenfalls eine Abnahme der sexuellen Aktivität und Funktionalität, wobei dort für sexuelle Aktivität und Funktionalität immer ein höherer Wert verglichen mit den gesamten Studienpatienten zu finden ist und die Abweichung von der Baseline meist geringer ist. In der ProtecT-Studie [90] zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Lebensqualität durch deutlich stärkere sexuelle Einschränkungen nach EPIC 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie, wobei dort die Lebensqualität bei Patienten mit radikaler Prostatektomie und bei Patienten mit *active-monitoring* ebenfalls gesunken ist.

Die Hormontherapie-bezogenen Beschwerden stiegen schnell auf über 20 zum Bestrahlungsbeginn an. Während der Bestrahlung fielen sie allerdings leicht. In den Studien von Majewski et al. [86] und Geinitz et al. [62] zeigen sich mit 20 und 17,9 vergleichbare Werte wie bei der M-base-Studie zu Studienbeginn. Allerdings steigt die Beschwerdesymptomatik im Gegensatz zu den Patienten der M-base-Studie während der Bestrahlung an. Nach 24 Monaten zeigt sich in der Studie von Geinitz et al. [62] ein etwas geringerer Wert bei den Beschwerden aufgrund der antihormonellen Therapie. Das könnte daran liegen, dass die mittlere Dauer der neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie mehr als halb so lang war. In der Hypro-Studie [70] sind die Werte nach 24 Monaten sogar weniger als halb so groß und waren auch bei den vorhergehenden Nachsorgen geringer. Das könnte daran liegen, dass in dieser Studie mit 46,6 % der Patienten fast halb so viele Patienten wie in der M-base-Studie eine antihormonelle Therapie erhalten haben.

Auf eine weitere statistische Testung der Ergebnisse der Lebensqualität wurde bei geringer Patientenzahl verzichtet.

Insgesamt zeigt sich, dass sich die Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 durch die Therapie leicht verschlechtert hat. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien. Wenn man die Baseline vor Beginn der Strahlentherapie erhebt, sind die Beschwerden im Urogenital- und Gastrointestinaltrakt nach 18 Monaten geringer bzw. nach 24 Monaten nur geringfügig höher, was für eine gute Schonung von Blase und Darm während der Therapie sprechen könnte. Die bereits anfängliche Verschlechterung unterstreicht den Einfluss der antihormonellen Therapie auf die Lebensqualität und ggf. die psychische Verarbeitung der Diagnose. Höhere Fallzahlen sind notwendig, um validere Aussagen treffen zu können.

4.8.2 Funktionsscores

Die physische Funktionalität nach EORTC QLQ-C30 nahm in der vorliegenden Studie zum Bestrahlungsbeginn stark ab und stieg danach wieder bis zum 18. Monat. In den Studien von Majewski et al. [86] und Geinitz et al. [62] lag die Baseline mit 83 und 89,4 deutlich tiefer als in der M-base-Studie, was mit den Werten der Patienten vor Strahlenbeginn in der M-base-Studie vergleichbar ist. Im Gegensatz zur M-base-Studie nahm die physische Funktionalität in beiden Studien während der Bestrahlung leicht ab. Nach 24 Monaten ist der Funktionalitätswert der M-base-Studie mit dem Wert der Studie von Geinitz et al. [62] vergleichbar hoch. In einer Studie von Schaake et al. [91] wurde die Abweichung von der Baseline in der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Patienten erhielten eine Dosis zwischen 70 und 78 Gy (EQD2: 70 Gy oder 78 Gy). Die mittlere Abweichung nach 24 Monaten ist mit -3,41 geringer als in der M-base-Studie mit -8,52. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Bestrahlungsdosis in der M-base-Studie im Schnitt höher und der Anteil der Patienten mit Hormontherapie mit 88 % gegenüber 69 % höher war. In einer Studie von Cocks et al. [92] wird die klinische Ausprägung einer Abweichung von der Baseline im EORTC QLQ-C30 mit geringfügig, klein, mittel und groß eingeschätzt. Danach zeigte sich in der physischen Funktionalität 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine kleine Verschlechterung.

Die Rollenfunktionalität nahm bereits zum Beginn der Strahlentherapie und im Verlauf der Therapie ab. In der Studie von Geinitz et al. [62] zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung auch während der Strahlentherapie. Dabei waren die Werte in der Rollenfunktionalität mit 76,4 deutlich niedrigeren als in der M-base-Studie. Nach 24 Monaten war dort

die Funktionalität allerdings leicht höher, während in der Studie von Schaake et al. [91] die Abweichung von der Baseline mit -4,97 gegenüber -5,56 leicht geringer war. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine geringfügige Verschlechterung der Rollenfunktionalität.

Die emotionale Funktionalität nahm ab Studieneintritt diskontinuierlich zu. Auch in der Studie von Geinitz et al. [62] zeigt sich eine Verbesserung der emotionalen Funktionalität bis zur Nachsorge nach 24 Monaten. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine mittlere Verbesserung der emotionalen Funktionalität.

Die kognitive Funktionalität nahm zu Beginn und während der Strahlentherapie ab und stieg erst wieder in der Nachsorge. In der Studie von Geinitz et al. [62] zeigte sich dagegen eine Verbesserung während der Therapie. Die Werte nach 24 Monaten sind in etwa gleich hoch. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine kleine Verschlechterung der kognitiven Funktionalität.

In der sozialen Funktionalität zeigte sich eine Verbesserung nach Beginn der Strahlentherapie. Im Gegensatz dazu ist der Wert in der Studie von Geinitz et al. [62] während der Bestrahlung gesunken. Nach 24 Monaten ist der Unterschied allerdings nur noch gering. Die mittlere Abweichung von der Baseline ist mit -1,85 im Vergleich zur Studie von Schaake et al. [91] geringer. Bei beiden Studien ist die kleinste Abweichung nach zwölf Monaten. Auch nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine geringfügige Verschlechterung der sozialen Funktionalität.

Insgesamt zeigt sich in der Funktionalität ein vielversprechendes Ergebnis. Einige Scores, wie die physische und soziale Funktionalität, verbessern sich während des Beobachtungszeitraumes, während in vergleichbaren Studien die Funktionalität abnimmt. Nach 24 Monaten sind die Scores vergleichbar oder nur leicht niedriger, wobei berücksichtigt werden muss, dass Bestrahlungsdosis und Dauer der Hormontherapie in der M-base-Studie oft höher bzw. länger sind. Wenn man die Baseline direkt vor Beginn der Radiotherapie definiert hätte, wären alle Funktionsscores 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie höher als bei der Baseline gewesen.

Für eine höhere statistische Signifikanz müssen weitere Patientendaten ausgewertet werden.

4.8.3 Symptom-Scores

Eine Fatigue nach EORTC QLQ-C30 zeigte sich nach Ende der Bestrahlung in der vorliegenden Studie deutlich weniger ausgeprägt als beispielsweise in der Studie von Geinitz et al. die Werte nach 24 Monaten unterschieden sich nur leicht. Die mittlere Abweichung von der Baseline war nach 18 Monaten mit 5,56 vergleichbar mit der Studie von Schaake et al. [91], allerdings ist die Abweichung nach sechs und 24 Monaten höher. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine kleine Verschlechterung der Fatigue.

In der M-base-Studie hatten die Patienten bereits in der Nachsorge sechs Monaten nach Bestrahlungsende weniger Schmerzen als bei Studieneinschluss. Das gleiche Bild zeigte sich auch in der Studie von Schaake et al. [91], wobei die Schmerzintensität in der M-base-Studie deutlich mehr sank. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine mittlere Verbesserung der Schmerzen, während die Verbesserung bei Schaake et al. [91] nur geringfügig war.

Eine Dyspnoe zeigte sich nach der Bestrahlung in der Nachsorge in der M-base-Studie und in der Studie von Schaake et al. [91] verstärkt. Während die Abweichung von der Baseline in der Studie von Schaake et al. nach sechs und zwölf Monaten geringer ist, ist sie nach 24 Monaten mit der M-base-Studie vergleichbar. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine kleine Verschlechterung der Dyspnoe.

An Schlaflosigkeit litten Patienten in beiden Studien vor allem sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie. Danach nahm die Abweichung von der Baseline in beiden Studien ab, wobei in der M-base-Studie nach zwölf Monaten sogar eine zwischenzeitliche Verbesserung festzustellen ist. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine kleine Verschlechterung der Schlaflosigkeit. In der M-base-Studie und in der Studie von Majewski et al. [86] klagten nach Ende der Strahlentherapie mehr Patienten über Verstopfung als zuvor. Allerdings ist die Baseline in der Studie von Majewski et al. deutlich höher. In der Nachsorge zeigte sich in der M-base-Studie Baseline nach zwölf und 24 Monaten eine deutlich geringere Abweichung von der als in der Studie von Schaake et al. [91]. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine geringfügige Verschlechterung der Verstopfungssymptomatik.

Eine Diarrhoe nach EORTC trat erwartungsgemäß bei Abschluss der Strahlentherapie in der M-base Studie und in der Studie nach Majewski et al. [86] häufiger auf als zuvor. Die mittlere Abweichung von der Baseline war nach 24 Monaten etwa identisch zu der Abweichung in der Studie von Schaake et al. [91]. Allerdings war dort die Abweichung nach sechs und zwölf Monaten geringer. Nach Cocks et al. [92] zeigte sich in der M-base-Studie 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie eine geringfügige Verschlechterung der Diarrhoe.

Insgesamt zeigt sich in den meisten Symptom-Scores ein ähnliches Bild zu vergleichbaren Studien. Der Wert der Schmerzen nach EORTC war sogar deutlich geringer als in anderen Studien. Wenn man die Baseline direkt vor Beginn der Radiotherapie definiert hätte, wären alle Symptomscores 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie geringer als bei der Baseline oder vergleichbar mit der Baseline gewesen. Weitere Patientendaten sind für eine höhere statistische Signifikanz notwendig.

4.9 Weitere Fragebögen

4.9.1 Potenz (IIEF-5)

Im *Internationalen Fragebogen für Erektionsstörungen* IIEF-5 zeigte sich eine Erhöhung des Schweregrades der Einschränkung in der Erektionsfunktion. Diese war vor allem aufgrund der antihormonellen Therapie zu erwarten und zeigte sich auch in Vergleichsstudien [77, 93] (EQD2: 70 Gy - 78 Gy) bereits zum Abschluss der Strahlentherapie.

Betrachtet man die Patientengruppe, die eine ADT mit maximaler Dauer von sechs Monaten bekommen hat, zeigt sich ebenfalls eine Erhöhung des Schweregrades der Einschränkung in der Erektionsfunktion. Auch in anderen Studien zeigte sich in der Patientengruppe ohne Voreinschränkungen eine Zunahme des Anteils an Patienten mit erektiler Dysfunktion, auch wenn bei den Patienten keine ADT durchgeführt worden ist [94].

Insgesamt nehmen Erektionsstörungen durch die antihormonelle Therapie, Strahlentherapie und das Lebensalter sowie durch neue Komedikationen wie Betablocker [95] zu und sind auch nach zwei Jahren nachweisbar. Um die Ergebnisse signifikanter einordnen zu können, sind höhere Patientenzahlen notwendig.

4.9.2 IPSS

Die Baseline für eine benigne Prostatahyperplasie nach dem IPSS Score lag bei einem durchschnittlichen Wert von 5,6. Dieser Wert ist niedriger als der Wert von vergleichbaren Studien mit einer Bestrahlungsdosis von über 70Gy [77, 96-98]. Im Gegensatz zur M-base-Studie kommen in der Studie von Chin et al. [96] (EQD2: 70 Gy - 78 Gy) und in der PACE-B-Studie [77] auch schon bei Studieneinschluss schwere Prostatahyperplasien vor. Es ist zu berücksichtigen, dass nach Jolnerovski et al. [99] und Malik et al. [100] ein bei Baseline erhöhter IPSS mit einem erhöhten Risiko einer urogenitalen Toxizität nach der Strahlentherapie einhergeht. Eine in der M-base-Studie konsequent durchgeführte neoadjuvante ADT könnte daher zu weniger Beschwerden durch eine Prostatahyperplasie führen. Bis zum Ende der Strahlentherapie stieg der Wert wie in anderen Studien [101] erwartungsgemäß an, wobei der Anstieg in der Studie von Nakai et al. [97] (EQD2: 74 Gy - 76 Gy) höher ist. Zur ersten Nachsorge nach drei Monaten ist der Wert wieder gesunken, was auch in den anderen Studien beobachtet worden ist. 24 Monaten nach Ende der Strahlentherapie ist der durchschnittliche Wert so hoch wie die Baseline. In vergleichbaren Studien wurden zu diesem Zeitpunkt bereits unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. In der Studie von Nakai et al. [97] war der Wert zu diesem Zeitpunkt höher als die Baseline, während in der Studie von Chin et al. [96] und Lee et al. [98] tiefere Werte unter dem Baseline-Niveau lagen.

Bei Patienten mit einer anfänglich milden Symptomatik stieg der mittlere Wert zur Nachsorge nach drei Monaten an und blieb 24 Monaten nach Ende der Strahlentherapie höher als die Baseline. Dieser Verlauf zeigte sich auch in anderen Studien, wie z.B. in einer Studie von Tomita et al. [102] (EQD2: 70 Gy oder 78 Gy). Allerdings konnte beispielsweise in der Studie von Chin et al. [96] die Baseline wieder erreicht werden. Bei Patienten mit anfänglich moderater Symptomatik konnte der Wert bereits zur ersten Nachsorge gesenkt werden und war nach 24 Monaten deutlich niedriger als die Baseline. Dieses Resultat konnte in dieser Patientengruppe in anderen Studien [96, 102] auch erzielt werden, allerdings war der Unterschied zur Baseline in der M-base-Studie am größten. In den anderen Studien [100] wurde ebenfalls ein großer Unterschied zur Baseline in der Gruppe von Patienten mit anfänglich schwerer Symptomatik beobachtet. Diese Gruppe ist in der M-base-Studie nicht vorhanden.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine alleinige antihormonelle Therapie das Prostatavolumen reduzieren kann [64, 103] und dass zudem beobachtet worden ist, dass durch eine antihormonelle Therapie auch der IPSS-Score sinken kann [104]. Aber auch durch eine alleinige Radiotherapie kann das Prostatavolumen abnehmen [105].

Insgesamt zeigt sich nach anfänglicher Verschlechterung der Beschwerden durch eine benigne Prostat hyperplasie während der Strahlentherapie eine Verbesserung bis zur Nachsorge nach 24 Monaten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar zu anderen Studien. Vor allem in der Gruppe der Patienten, die anfänglich bereits mäßige Beschwerden hatten, zeigte eine deutliche Verbesserung der Symptomatik.

Damit war dieses Fraktionierungskonzept sehr gut für Patienten mit vorbestehenden Beschwerden geeignet.

4.9.3 Inkontinenz (ICIQ-UI SF)

Eine Inkontinenz nach ICIQ-UI zeigte sich bei den meisten Patienten bei Abschluss der Strahlentherapie bzw. eine mäßige Inkontinenz drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie. Bereits sechs Monate nach Abschluss der Strahlentherapie gaben mit 16 % (n=4) der Patienten weniger Personen eine Inkontinenz an als direkt vor Beginn der Strahlentherapie mit 20 % (n=5). Nach 18 Monaten zeigte sich sogar mit nur 8 % der Patienten (n=2) eine weitere Verbesserung. 24 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie wiesen mit einem Anteil 12 % der Patienten (n=3) ebenfalls nicht mehr Patienten als zum Studieneinschluss eine Inkontinenz auf. Da bei dieser Nachsorge mit 32 % (n=8) der Patientendaten fehlen, sind die Daten zurückhaltend zu beurteilen.

Da eine vor der Strahlentherapie bereits bestehende Symptomatik für eine Blaseninkontinenz ein Risikofaktor für eine stärkere Ausprägung der Inkontinenz als Spätfolge der Radiotherapie sein kann [106], weist der mindestens gleichbleibende Anteil an Patienten mit einer Inkontinenz nach 24 Monaten im Vergleich zur Baseline tendenziell auf eine erfolgreiche Blasen- und Urethraschonung hin.

4.10 Bestrahlungsplan und Constraints

Das Ziel in der Erstellung eines Bestrahlungsplanes war eine optimale Dosierung für das PTV bei gleichzeitiger Schonung von Blase und Darm, sodass dort potentielle Nebenwirkungen vermieden werden können.

Bei der Bestrahlung wurde das PTV wie geplant auf eine Dosis D50 von 78Gy dosiert (Range 77,25 Gy - 78,39 Gy). Aufgrund der Berücksichtigung der Grenzdosen für angrenzende Risikoorgane kam es zu einer geringen Unterdosierung, da bei keinem der Patienten (n=0) die 74,1 Gy-Isodose das gesamte PTV umschlossen hat. Dies ist klinisch üblich und hängt mit der anatomischen Nähe zum Rektum und der notwendigen Rektumschonung zusammen. Allerdings lag die Dosis D98 des PTV bei keinem Patienten unter 70,2 Gy und damit unter 90 % der Zieldosis, sodass von einer leichten und klinisch akzeptablen Unterdosierung gesprochen werden kann.

Um die mittlere Dosis zu erreichen, wurde eine Überdosierung im GTV oder angrenzenden intraprostatistischen Bereichen akzeptiert. Die GTV-Dosis D50 lag dabei bei durchschnittlich bei 81,27 Gy und nur bei Patienten mit mehreren Läsionen für einzelne Läsionen unter 80 Gy. Die 74,1 Gy Isodose hat das gesamte GTV und auch durchschnittlich 99,73 % des CTV umschlossen.

Die gewählten Constraint-Ziele für das Rektum wurden in den meisten Fällen erreicht. Lediglich bei einem Patienten (4 %) überschritt die Dmax die Vorgabe um 0,2 Gy. Bei diesem Patienten hat die D2 Dosis (near Dmax) 78 Gy nicht überschritten und erfüllte damit die Studienvorgabe. Die V70 Dosis überstieg den Anteil von 13,5 % bei 8 % (n=2) der Patienten, während bei keinem der Patienten die Obergrenze der klinischen Routine außerhalb von Studien und nach Quantec [43] von 15 % überschritten wurde. Bei den anderen Constraint-Zielen wurde nur die V45- und V40-Isodose von wenigen Patienten (8 % bzw. 4 %) überschritten. Die Constraint-Ziele - die deutlich unter den Mindestvorgaben der Literatur liegen - wurden für das Rektum weitgehend erreicht und liegen damit deutlich unter den Rektumdosen von Vergleichsstudien [41], wie z. B. in der CHHIP-Studie [67, 107] mit einer V70<15%, V65<30%, V60<50% und V40<70% oder in einer Studie von Fiorino et. al. [108] mit einer V70<25%, V60 <40 % und V50<55%. Außerdem wurden die Constraint-Ziele häufiger erreicht als in Vergleichsstudien, wie beispielweise in der Studie von Gulliford et al. [109] (EQD2: 74 Gy). Dort überschritten von den 388 Studienpatienten 9,3 % die V70, 11,8 % die V65, 12,9 % die V60 und 24,7 % der

Patienten die V40-Isodose der CHHiP-Studie [107]. Auch die Constraints der Studie von Fiorino et al. [108] wurden in der Studie von Gulliford et. al [109] häufiger überschritten, da 31,9 % die V60 und 35,7% der Patienten die V40-Isodose überschritten haben. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die gesamte Bestrahlungsdosis in diesen Vergleichsstudie meist niedriger als in der M-base-Studie ist [67, 108, 109]. In der M-base-Studie konnte zudem nach Chennupati et al. [44] bei 54 % (n=13) der Patienten die V70 <10 %, bei 96 % die V65 <20 % und bei 24 % die V40-Isodose <40 % gehalten werden. Die Patienten, die die Constraint-Ziele für die V70- und V40-Isodose überschritten haben, wurden nicht adaptiert, da dadurch Verbesserung unter Berücksichtigung der Zieldosis möglich war. Bei den 8 % der Patienten (n=2), bei denen der Plan zwischenzeitlich aufgrund von vorübergehenden Constraint-Überschreitungen beim Rektum adaptiert wurde, konnte die V70-Isodose durch die Adaption gesenkt werden.

Die gewählten Constraint-Ziele für die Blase wurden ebenfalls größtenteils erreicht. Dmax wurde bei 12 % (n=3) der Patienten überschritten. Allerdings lag die Strahlendosis mit durchschnittlich 23,47 Gy und maximal 37,82 Gy deutlich unter 45 Gy. Bei den anderen Constraint-Zielen überschritt ein Patient (4 %) die V70-Isodose und die V65-Isodose konnte eingehalten werden. Bei dem Patienten, der aufgrund von zwischenzeitlichen Constraint-Überschreitungen adaptiert wurde, konnte folglich die V70-Isodose gesenkt werden.

Bei den 24 % (n=6) der Patienten, bei denen der Bestrahlungsplan aufgrund von einer Volumenzunahme oder Abnahme über 25 % oder 20 ml adaptiert wurde, wurde bei 12% (n=3) die V70-Isodose von Rektum und Blase gesenkt, bei 8 % (n=2) nur die V70-Isodose der Blase gesenkt und bei 4 % (n=1) beide V70-Isodosen erhöht.

Die gewählten Constraint-Ziele des Bulbus konnten ebenfalls bei den meisten Patienten erreicht werden. Die V50-Isodose beinhaltete bei 12 % (n=3) der Patienten mehr als 50 % des Bulbus. Nach Roach et al. wird eine durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Bulbus von weniger als 50 Gy empfohlen [110]. Das konnte bei 92% (n=23) der Patienten erreicht werden.

Insgesamt konnte bei Planung und Adaption der Bestrahlungspläne mit strengen Constraints für die Risikoorgane ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden. Die Constraint-Ziele für Rektum und Blase konnten sehr gut eingehalten werden und es konnte so zu einer guten Schonung der Risikoorgane beigetragen werden. Die Planadaption aufgrund der

Risikoorgan-Schonung konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die Planadaption aufgrund der Volumenänderung der Prostata führte bei 80 % aller Adaptationen zu einer Senkung der Bestrahlungsdosis von Blase oder Rektum.

Die Constraintvorgaben und die Vermeidung von Überdosierungen in den Risikoorganen führten bei der Mbase-Studie mit Dosisescalation zu einem niedrigem Nebenwirkungsspektrum vergleichbar mit Studien ohne Dosisescalation, wie beispielsweise die CHHIP-Studie.

4.11 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie sind folgende Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse und beim Vergleich mit anderen Studien zu berücksichtigen:

- 1) Mit 25 Studienpatienten als explorative Kohorte ist die Anzahl der Studienpatienten kleiner als in den Vergleichsstudien [67, 68, 79]. Der Fokus lag in diesen Studien nicht auf der Machbarkeit und daher war dort die statistische Aussagekraft bezüglich der Überlebensraten, Nebenwirkungen und Lebensqualität mit Patientenzahlen zwischen 341 bis 772 deutlich höher.
- 2) Die Dauer des aktuellen Nachsorgezeitraums in der M-base-Studie ist kürzer als in vielen Vergleichsstudien. Für die bessere Beurteilung von Überlebensraten, Langzeitnebenwirkungen und Lebensqualität ist ein längerer Nachsorgezeitraum notwendig.
- 3) Die Risikoklassifikation nach d'Amico unterscheidet sich in der M-base-Studie und den Vergleichsstudien, da einige Studien einen höheren Anteil an Patienten mit einem Tumor der Klassifikation Low-Risk und Intermediate-Risk bzw. Intermediate-Risk und High-Risk haben.
- 4) In vielen Vergleichsstudien wurde eine geringere Strahlendosis verwendet, da in der M-base-Studie ein Therapieschema mit Dosisescalation verwendet wurde.
- 5) Die Baseline wurde in vielen Vergleichsstudien an unterschiedlichen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf festgelegt. Während die Baseline in der M-base-Studie vor Implantation des Goldmarkers zwei bis vier Monate vor Beginn der Strahlentherapie und vor Beginn der ADT erfasst wurde, lag die Baseline bei anderen Studien direkt oder

kurz vor Beginn der Radiotherapie oder viele Monate vor Beginn der Radiotherapie. Daher müssen Veränderungen von der Baseline unterschiedlich bewertet werden. Das zeigt sich in dieser Studie vor allem bei der Bewertung der Lebensqualität.

- 6) Der Einfluss der ADT auf die Ergebnisse der M-base-Studie und auf die der Vergleichsstudien unterscheidet sich erheblich, da die Dauer der ADT und auch der Patientenanteil mit ADT verschieden ist. Zudem sind Nebenwirkungen der ADT in anderen Studien bereits in der Baseline enthalten.
- 7) In einigen Vergleichsstudien wurde zur Beschreibung der Toxizität eine andere Klassifikation genutzt.
- 8) Der Anteil der fehlenden Daten ist zur Nachsorge 18 und 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie meist höher, da noch nicht von allen Studienpatienten zum Zeitpunkt der Erfassung diese Nachsorgeuntersuchungen abgeschlossen haben. Dadurch ist die Aussagekraft dieser Erhebungszeitpunkte etwas geringer. Auch durch einen höheren Anteil fehlender Patientenangaben in einigen Fragebögen, wie beispielsweise der I-IEF-5, differiert die Aussagekraft einiger Endpunkte.
- 9) Summenscores in einigen Fragebögen, wie beispielsweise dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25, wurden unter Berücksichtigung des *scoring manuals* [58] auch gebildet, wenn einige Items gefehlt haben. Dadurch kann es zu falsch hohen oder tiefen Summenscores kommen.
- 10) Wenn zwei unterschiedliche Ausprägungsgrade eines Items angekreuzt wurden, wurde der Ausprägungsgrad mit der größeren Ausprägung bzw. höheren Funktionseinschränkung gewertet. Dadurch kann es zu falsch hohen Nebenwirkungen und Funktionseinschränkungen kommen, was die Daten dieser Studie weiter aufwertet.

5. Zusammenfassung

In der prospektiven M-base-Studie konnte die Machbarkeit einer MR-basierten adaptiven Bestrahlung mit Dosisescalation in einer explorativen Kohorte nachgewiesen werden.

Dafür wurde bei 25 Patienten mit einem Prostatakarzinom mittlerer oder hoher Risikoklassifikation nach D'Amico eine leitliniengerechte kurative IMRT im Sinne einer IGRT erfolgreich durchgeführt.

Diese wurde auf Grundlage von Matches von mehreren MRTs und CTs geplant. Dabei wurden für die Risikoorgane entsprechend der aktuellen Literatur günstige Constraints festgelegt. Die OAR-Belastungen waren damit im Vergleich zu anderen Studien geringer. Während der Therapie konnten mindestens fünf mpMRTs bei den Patienten durchgeführt werden. Diese konnten innerhalb einer Woche ärztlich gesichtet werden und auf deren Grundlage die Bestrahlungspläne bei mindestens 80 % der Patienten erfolgreich adaptiert werden, falls eine Volumenänderung von 25 % oder 20 ml des CTV vorliegt oder ein Parameter kleiner als oder genau 10 % unterhalb der Dosisobergrenze für Darm- oder Blasen Nebenwirkung liegt.

In der M-base-Studie konnten außerdem die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Therapiekonzepts in einer explorativen Kohorte unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur evaluiert werden.

Anhand unterschiedlicher Instrumente zur Erfassung des patient-reported und clinician-reported Outcome konnten die Akut- und Spättoxizität unterschiedlicher Risikoorgane und die Lebensqualität der Patienten ausführlich erfasst werden. Vor allem die Akuttoxizität war in der M-base-Studie teilweise um ein Vielfaches geringer als bei einigen Vergleichsstudien. Ein so umfassendes Bild von Toxizität und Lebensqualität ist in den Vergleichsstudien nur ansatzweise vorhanden. Dabei zeigte sich eine auffallend geringe Akuttoxizität, was als Zeichen einer erfolgreichen Schonung von Blase, Urethra und Darm gewertet werden kann. Auch der Anteil von höhergradigen Spättoxizitäten in Blase und Darm ist im Verhältnis zu Vergleichsstudien mindestens gleichwertig niedrig. Die Ergebnisse nach zwei Jahren sind vielversprechend und lassen eine geringere Spättoxizität über einen längeren Beobachtungszeitraum vermuten. Die Zweijahresrate der kombinierten gastrointestinalen und urogenitalen G2+-Spättoxizität war um mehr als die Hälfte kleiner als das Ziel von 10 % und soll zukünftig in der aus 78 Patienten bestehenden Gesamtkohorte untersucht werden.

Die von den Patienten wiedergegebene Lebensqualität unter Berücksichtigung der Beschwerden von Blase und Darm und der Funktionseinschränkungen war nach 18 Monaten gleich gut oder besser als direkt vor Beginn der Strahlentherapie. Auch dieses Ergebnis ist mindestens gleichwertig zu Vergleichsstudien.

Beschwerden aufgrund von zunehmenden Potenzstörungen und zunehmender Inkontinenz treten mit ähnlicher Häufigkeit wie bei Studien mit vergleichbarer Strahlentherapie auf. Beschwerden aufgrund einer Prostatahyperplasie nahmen bis 24 Monate nach Ende der Strahlentherapie ab. Dies wurde auch in anderen Studien beobachtet.

Insgesamt ist die MR-basierte adaptive Bestrahlung ein vielversprechendes Therapiekonzept, mit dem vor allem bei einem Therapieschema mit Dosisescalation eine Schonung der Risikoorgane durch eine geringere Strahlenbelastung erzielt werden kann. Damit liegt in der MR-basierten adaptiven Bestrahlung ein großes Potential für Patientengruppen mit Prostatakarzinom mit höherem Risikoprofil oder für Patienten mit Vorschädigungen oder Operationen der umliegenden Risikoorgane.

Diese Vorteile könnten zukünftig mit einem online adaptierten Vorgehen durch den MR-LINAC genutzt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Müller, A.-C. and D. Zips, Einarmige Phase(II)-Studie zum Stellenwert einer MR-basierten adaptiven bildgeführten Strahlentherapie (Image-guided radiotherapy/IGRT) des Prostatakarzinoms, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02724670. 2016.
2. Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. 13: p. 24-31, 106-109.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, 2020 [19.08.2022]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
4. Hamdy, F.C., et al., 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2016. 375: p. 1415-1424.

5. 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. 969-974.
6. Sharifi, N., J.L. Gulley, and W.L. Dahut, Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Jama*, 2005. 294(2): p. 238-244.
7. Teh, B.S., et al., Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001. 49(3): p. 705-712.
8. Monninkhof, E.M., et al., Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2018. 127(1): p. 74-80.
9. Valakh, V., et al., Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. *Brachytherapy*, 2011. 10(3): p. 195-200.
10. Vargas, C.E., et al., High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006. 66(2): p. 416-423.
11. Eckert, F., et al., Prospective evaluation of a hydrogel spacer for rectal separation in dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *BMC cancer*, 2013. 13(1): p. 1-7.
12. Nguyen, N.P., et al., Potential applications of image-guided radiotherapy for radiation dose escalation in patients with early stage high-risk prostate cancer. *Front Oncol*, 2015. 5: p. 18.
13. Baum, C., et al., Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities. *Radiother Oncol*, 2006. 78(1): p. 27-35.
14. Schulze, D., et al., Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol*, 2009. 90(3): p. 367-376.
15. Winkel, D., et al., Adaptive radiotherapy: the Elekta Unity MR-linac concept. *Clinical and translational radiation oncology*, 2019. 18: p. 54-59.
16. Gao, Z., et al., A study of prostate delineation referenced against a gold standard created from the visible human data. *Radiotherapy and oncology*, 2007. 85(2): p. 239-246.
17. Spitzer, V., et al., The visible human male: a technical report. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 1996. 3(2): p. 118-130.
18. Mohler, J.L., et al., Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019. 17(5): p. 479-505.
19. Chang, J.H., et al., MRI scans significantly change target coverage decisions in radical radiotherapy for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014. 58(2): p. 237-243.
20. Seppala, T., et al., Converting from CT- to MRI-only-based target definition in radiotherapy of localized prostate cancer : A comparison between two modalities. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(11): p. 862-868.
21. Sander, L., et al., MRI target delineation may reduce long-term toxicity after prostate radiotherapy. *Acta Oncol*, 2014. 53(6): p. 809-14.

22. Sveistrup, J., et al., Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiation Oncology*, 2014. 9(1): p. 1-8.
23. Kucway, R., et al., Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *The Journal of urology*, 2002. 167(6): p. 2443-2447.
24. Ebara, S., et al., The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Medica Okayama*, 2007. 61(6): p. 335-340.
25. King, B.L., et al., Electromagnetic transponders indicate prostate size increase followed by decrease during the course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2011. 79(5): p. 1350-1357.
26. Cai, K., et al., Characterizing prostate tumor mouse xenografts with CEST and MT-MRI and redox scanning. *Adv Exp Med Biol*, 2013. 765: p. 39-45.
27. Müller, A.-C., Innovative radioonkologische Therapiekonzepte bei urologischen Tumoren. . 2013, Medizinische Habilitationsschrift, Verbund-Nachweis: 397926006, Universität Tübingen.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 3.1, 2014, AWMF Registernummer: 034/022OL 2014 18.09.2022]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_3.1/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf.
29. Simon, M., et al., [Approval procedures for clinical trials in the field of radiation oncology]. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(12): p. 909-929.
30. Epstein, J.I., An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*, 2010. 183(2): p. 433-440.
31. Wittekind, C. and H.-J. Meyer, TNM Klassifikation maligner Tumoren. . Vol. 7. 2010, Weinheim: Wiley-VCH.
32. Roach III, M., et al., Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. 28(1): p. 33-37.
33. Karnofsky, D. and J. Burchenal, *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, NY, Columbia University, 1949: p. 19.
34. Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 1982. 5(6): p. 649-656.
35. Boehmer, D., et al., Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2006. 79(3): p. 259-269.
36. Diaz, A., et al., Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. 30(2): p. 323-329.
37. Wallner, K.E., et al., Penile bulb imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 53(4): p. 928-933.

38. Landberg, T., J. Chavaudra, and J. Dobbs, ICRU (International Commission of Radiation Units and Measurements) Report No. 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1993.
39. Wambersie, A., ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda Maryland, 1999.
40. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-beam Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT)-Journal of the ICRU-Vol 10 No 1 2010. 2010: Oxford University Press.
41. Fiorino, C., et al., Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol*, 2009. 93(2): p. 153-167.
42. de Crevoisier, R., C. Fiorino, and B. Dubray, [Dosimetric factors predictive of late toxicity in prostate cancer radiotherapy]. *Cancer Radiother*, 2010. 14(6-7): p. 460-468.
43. Marks, L.B., et al., Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3): p. 10-19.
44. Chennupati, S.K., et al., Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy. *Cancer Med*, 2014. 3(4): p. 954-961.
45. Chua, B., et al., Implementation of an image guided intensity-modulated protocol for post-prostatectomy radiotherapy: planning data and acute toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2013. 57(4): p. 482-489.
46. Viswanathan, A.N., et al., Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3): p. S116-122.
47. Huang, E.H., et al., Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2002. 54(5): p. 1314-1321.
48. Roach III, M., 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006. 65(4): p. 965-974.
49. U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and N.C. Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010 [18.09.2022]; v4.03, June 14, 2010:[Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf].
50. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1995. 31(5): p. 1341-1346.
51. Rosen, R.C., et al., Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 1999. 11(6): p. 319-326.

52. Barry, M.J., et al., The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 1992. 148(5): p. 1549-1557.
53. Abrams, P., et al., ICIQ advisory board. The international consultation on incontinence modular questionnaire: www.iciq.net. *J Urol*, 2006. 175(3): p. 1063-1066.
54. Avery, K., et al., ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, 2004. 23(4): p. 322-330.
55. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg and Krebsregister Baden-Württemberg. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2016 [18.09.2022]; Deutsche Version v4.03: 27. Mai 2016:[Available from: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf.
56. Aaronson, N., et al., Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe B, Schraub S, Sneeuw K, Takeda F: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(5): p. 365-376.
57. Van Andel, G., et al., An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European journal of cancer*, 2008. 44(16): p. 2418-2424.
58. Fayers, P., et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001 [18.09.2022]; Third Edition, 2001:[Available from: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
59. 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. 969-974.
60. Epstein, J.I., et al., The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 2016. 40(2): p. 244-252.
61. Wortel, R.C., et al., Moderate hypofractionation in intermediate-and high-risk, localized prostate cancer: health-related quality of life from the randomized, phase 3 HYPRO trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2019. 103(4): p. 823-833.
62. Geinitz, H., et al., Longitudinal analysis of quality of life in patients receiving conformal radiation therapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2010. 186(1): p. 46-52.
63. Beck, M., et al., Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2020. 196(2): p. 109-116.
64. GLEAVE, M.E., et al., Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *The Journal of urology*, 2001. 166(2): p. 500-507.
65. Tetar, S.U., et al., Clinical implementation of magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for localized prostate cancer. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 2019. 9: p. 69-76.

66. Pathmanathan, A.U., et al., Improving fiducial and prostate capsule visualization for radiotherapy planning using MRI. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2019. 20(3): p. 27-36.
67. 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.
68. Aluwini, S., et al., Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(3): p. 274-283.
69. Pederson, A.W., et al., Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012. 82(1): p. 235-241.
70. Incrocci, L., et al., Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(8): p. 1061-1069.
71. 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. 1884-1890.
72. De Meerleer, G.O., et al., Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiotherapy and Oncology*, 2007. 82(2): p. 160-166.
73. Brenner, D.J. and E.J. Hall, Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1999. 43(5): p. 1095-1101.
74. Vogelius, I.R. and S.M. Bentzen, Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2018. 100(4): p. 858-865.
75. Outaggarts, Z., et al., Target miss using PTV-based IMRT compared to robust optimization via coverage probability concept in prostate cancer. *Acta Oncologica*, 2020. 59(8): p. 911-917.
76. Peeters, S.T., et al., Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005. 61(4): p. 1019-1034.
77. Brand, D.H., et al., Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 2019. 20(11): p. 1531-1543.
78. Zilli, T., et al., Urethra-sparing SBRT for prostate cancer: acute toxicity results from a randomized phase II trial. *Radiother Oncol*, 2017. 123: p. S295.
79. Zelefsky, M.J., et al., High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2002. 53(5): p. 1111-1116.

80. Aluwini, S., et al., Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(4): p. 464-474.
81. Arcangeli, G., et al., Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2011. 79(4): p. 1013-1021.
82. Murray, J., et al., A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2020. 142: p. 62-71.
83. Ghadjar, P., et al., Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking. *Radiation Oncology*, 2008. 3(1): p. 1-8.
84. Zilli, T., et al., Once-a-week or every-other-day urethra-sparing prostate cancer stereotactic body radiotherapy, a randomized phase II trial: 18 months follow-up results. *Cancer Medicine*, 2020. 9(9): p. 3097-3106.
85. Ghadjar, P., et al., Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2014. 88(2): p. 339-344.
86. Majewski, W., et al., Quality of life in patients with prostate cancer treated with radical image-guided radiotherapy. *Contemporary Oncology*, 2014. 18(4): p. 285.
87. Wilkins, A., et al., Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(16): p. 1605-1616.
88. Litwin, M.S., et al., The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Medical care*, 1998. 36(7): p. 1002-1012.
89. Wei, J.T., et al., Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, 2000. 56(6): p. 899-905.
90. Donovan, J.L., et al., Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(15): p. 1425-1437.
91. Schaake, W., et al., Quality of life among prostate cancer patients: A prospective longitudinal population-based study. *Radiotherapy and oncology*, 2013. 108(2): p. 299-305.
92. Cocks, K., et al., Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European journal of cancer*, 2012. 48(11): p. 1713-1721.
93. Putora, P.M., et al., Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2016. 192(3): p. 182-189.
94. Incrocci, L. and A.K. Slob, Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urology*, 2002. 60(1): p. 1-7.

95. Manolis, A., et al., Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: focus on β -blockers. *European Journal of Internal Medicine*, 2020. 81: p. 1-6.
96. Chin, S., et al., Long term patient reported urinary function following external beam radiotherapy for prostate cancer. *Clinical Oncology*, 2017. 29(7): p. 421-428.
97. Nakai, Y., et al., Quality of life worsened the most severely in patients immediately after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Research and reports in urology*, 2018. 10: p. 169.
98. Lee, W.R., et al., A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001. 51(3): p. 614-623.
99. 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. 1-10.
100. Malik, R., A.B. Jani, and S.L. Liauw, External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2011. 80(4): p. 1080-1086.
101. Palorini, F., et al., First application of a pixel-wise analysis on bladder dose–surface maps in prostate cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2016. 119(1): p. 123-128.
102. Tomita, N., et al., International prostate symptom score (IPSS) change and changing factor in intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Nagoya journal of medical science*, 2015. 77(4): p. 637-646.
103. Forman, J.D., et al., Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer investigation*, 1995. 13(1): p. 8-15.
104. Axcrona, K., et al., Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU international*, 2012. 110(11): p. 1721-1728.
105. Zechmann, C.M., et al., Changes of prostate gland volume with and without androgen deprivation after intensity modulated radiotherapy—A follow-up study. *Radiotherapy and Oncology*, 2009. 90(3): p. 408-412.
106. Cozzarini, C., et al., Patient-reported urinary incontinence after radiotherapy for prostate cancer: quantifying the dose–effect. *Radiotherapy and Oncology*, 2017. 125(1): p. 101-106.
107. Khoo, V. and D. Dearnaley, Question of dose, fractionation and technique: ingredients for testing hypofractionation in prostate cancer—the CHHiP trial. *Clinical oncology*, 2008. 20(1): p. 12-14.
108. Fiorino, C., et al., Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008. 70(4): p. 1130-1137.

109. Gulliford, S.L., et al., Dose–volume constraints to reduce rectal side effects from prostate radiotherapy: evidence from MRC RT01 Trial ISRCTN 47772397. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010. 76(3): p. 747-754.
110. Roach III, M., et al., Radiation dose–volume effects and the penile bulb. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010. 76(3): p. 130-134.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde unter Betreuung von Professor Dr. Arndt-Christian Müller in der Radioonkologischen Klinik Tübingen durchgeführt.

Der Prüfplan der Studie wurde durch Professor Dr. Arndt-Christian Müller und dem damaligen Ärztlichen Direktor der Klinik für Radioonkologie Professor Dr. Daniel Zips 2016 eingereicht.

Die Datenerhebung erfolgte durch das ärztliche Team der Klinik für Radioonkologie. Planung und Durchführung der Datensammlung und -aufbereitung wurden von mir nach Einweisung von Professor Dr. Arndt-Christian Müller und Dr. Daniel Wegener durchgeführt. Das gilt für alle Ergebnisse des Patientenkollektivs, der Machbarkeit, der Klinischen Endpunkte, der Toxizität, der Lebensqualität und den Bestrahlungsplänen. Alle Tabellen und Abbildung wurden nach Rücksprache mit Professor Dr. Arndt-Christian Müller von mir erstellt. Die statistische Auswertung wurde von mir nach Rücksprache mit Marion Schütt, der wissenschaftlichen Mitarbeiterin des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie Tübingen, durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde von mir durchgeführt. Korrekturen erfolgten durch Dr. Daniel Wegener und Professor Dr. Arndt-Christian Müller.

Ich versichere, dass die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet wurden.

8. Veröffentlichung

Keine

9. Anhang

9.1 Protokoll der studienspezifischen 1.5 T und 3 T mpMRTs

	Sequenz	Bild-ebene	Grund
1.5T mpMRT	T2w	Axial, coronar, sagittal	Anatomie
	DWI	Axial	DWI, b-Werte 0/50/100, Tumordetektion, Gleason-prädiktion, Theapiemonitoring, Volumetrie
	BOLD	Axial	R2* Hypoxiemessung (sonogel rektal)
	STIR	Axial	Entzündliche Veränderungen
3.0T mpMRT	T2w	Axial coronar	Anatomie
	DWI	Axial	DWI, b-Werte 0/50/100, Tumordetektion, Gleason-prädiktion, Theapiemonitoring, Volumetrie
	BOLD	Axial	R2* Hypoxiemessung (Sonogel rektal)
	DCE-MRI	Axial	Dominante Region, Entzündung Rektum und Urethra
	STIR	Axial	Entzündliche Veränderungen
	DTI	Axial	Tektur
CEST	Axial	Chemical exchange saturation transfer zur pH-Bestimmung	

Tabelle 15 Auswahl der Sequenzen nach Wichtung der Studienziele für 1.5T und 3T mpMRT

9.2 Fragebögen

9.2.1 CTC AE 4.0 bei Studieneinschluss, vor RT und bei den Nachsorgen ab 6 Monaten

Maximaler Toxizitäts-Grad als Baseline vor ADT	Grad nach CTC AE 4.0 Terminologie der CTC-Version 4.0 ~ "iADL"=instrumental Activities of Daily Living: Essenkochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc. ~ "sADL"=Self care Activities of Daily Living: Sich Baden, An-/Ausziehen, Essen, zum WC gehen, Med.einnehmen ~ Achtung , falls Medikation prophylaktisch verordnet wird = Grad 1, therapie ~ Symptome, die nicht therapiebedingt sind, sind kein AE (z.B. infektbedingte Diarrhoe, ArzneiNW....) in diesen Fällen, Sternchen an Gradeinteilung und ggf. Erläuterung
CTC Miktionsfrequenz (frequency) (G0-2) G0=Baseline, G1=Miktion in kurzen Intervallen, G2=Medikation oder eingeschränkte iADL, G3-5 nicht definiert	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
CTC Harndrang (Urgency) (G0-2) G0=Baseline, G1=plötzlicher Harndrangs, G2=Medikation oder eingeschränkte iADL, G3-5 nicht definiert	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
CTC Inkontinenz G0=keine, G1=gelegentlich, keine Vorlagen, G2=regelmäßig, Vorlagen, G3=Intervention, G4-5 nicht definiert	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
CTC Obstruktive Beschwerden (retention)/ Harnverhalt (G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=ohne Komplikationen, Blasenkatheter, G3=symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention, G4= Notfalleingriff, G5=Tod	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
CTC Blasenhalsostruktion (G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=ohne Komplikationen, Blasenkatheter, G3=symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention, G4= Notfalleingriff, G5=Tod	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
CTC Harnröhrenstriktur (G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=ohne Komplikationen, Blasenkatheter, G3=symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention, G4= Notfalleingriff, G5=Tod	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
CTC Obstruktion der Prostata (G0-3) G0=keine, G1=klinisch nicht manifest; keine Therapie G1=milde Symptome, Intervention elektiv G3= Schwere Symptome, Notfalleingriff	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
CTC Hämaturie (G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=Blasenkatheeter, Blasenpülung, iADL eingeschränkt, G3=Elektive Intervention, Transfusion, sADL eingeschränkt, G4= Notfalleingriff, G5=Tod	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

<p>CTC Radiogene Zystitis (G0-5)</p> <p>G0=keine, G1=leicht gesteigerte Frequenz, Dysurie G2=moderate Dysurie, iADLs einschränkend G3=Transfusion, i.v. Medikation oder Intervention notwendig, G4= Notfalleingriff, G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Blasenspasmen(G0-3)</p> <p>G0=keine, G1=keine Intervention G2=Spasmodolytica indiziert G3=Krankenhausaufenthalt notwendig</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
<p>RTOG Blase spät (G0-5)</p> <p>G0=baseline, G1=Schleimhautatrophie, Harndrang gering verstärkt G2=mäßig verstärkter Harndrang; zeitweilig Makrohämaturie; Polyurie: > 6 mal/Tag oder < 1 mal pro Stunde G3=massiver Harndrang (> 1 mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 150 - 100 cm³ G4= Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm³; schwere hämorrhagische Zystitis; (Zystektomie nötig); G5 = toxizitäts-bezogene Mortalität</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Erektile Dysfunktion</p> <p>G0=keine, G1=keine Intervention, G2=Intervention mit Medikamenten etc., G3=Erektion auch mit Intervention nicht möglich, G4-5 nicht definiert</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
<p>CTC Diarrhoe (G0-5)</p> <p>G0=Baseline, G1=Baseline+1 bis 3, G2=Baseline+ 4 bis 6, G3=Baseline+ >6Stühle Hospitalisation, eingeschränkte sADL, G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert, G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Fäkale Inkontinenz (G0-3)</p> <p>G0=Baseline, G1=Stuhlinkontinenz, gelegentlich Pads benötigt; G2=täglich Pads benötigt; G3=Emste Symptome, operative Intervention indiziert; G4/5 nicht definiert</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
<p>CTC Radiogene Proktitis (G0-5)</p> <p>G0=Keine Beschwerden; G1=Stuhldrang, keine Intervention; G2=Stuhldrang (mit Blut-/Schleimabgang), Medikamente indiziert, iADL eingeschränkt; G3=ernste Symptome, fäkaler Drang mit Inkontinenz, sADL beeinträchtigt, G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert, G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Rektale Blutung (G0-5)</p> <p>G0=Keine; G1=Mild, keine Intervention indiziert; G2=Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung; G3=Transfusion, radiologischer/endoskopischer Eingriff oder elektive OP; G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert; G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Rektales Ulcus (G0-5)</p> <p>G0=Keine; G1=Mild, keine Intervention indiziert; G2=Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung; G3=Transfusion, radiologischer/endoskopischer Eingriff oder elektive OP; G4=Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert; G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<p>CTC Rektale Schmerzen (G0-3)</p> <p>G0=Keine Beschwerden; G1=gering, keine Intervention; G2=mäßig, iADL eingeschränkt; G3=stark, sADL beeinträchtigt; G4/5 nicht definiert</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
<p>CTC Enterovesikale Fistel (G0-5)</p> <p>G0=keine, G1= asymptomatisch, keine Therapie G2= symptomatisch, nichtinvasive Therapie G3= schwer, Intervention notwendig G4= lebensbedrohlich, Notfalleingriff G5=Tod</p>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

9.2.2 CTC AE v4.0 während der Strahlentherapie

Akuttoxizität Darm CTC/RTOG

Terminologie der CTC-Version 4.0

- "iADL" = instrumental Activities of Daily Living: Essen kochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc.
- "sADL" = self care Activities of Daily Living: Sich Baden, An-/Ausziehen, Essen, zum WC gehen, Med einnehmen, nicht bettlägerig
- Achtung, falls Medikation prophylaktisch verordnet wird = Grad 1, therapeutisch = Grad 2 und Med.namen unter Bemerkungen eintragen
- Symptome, die nicht therapiebedingt sind, sind kein AE (z.B. infektiöse Diarrhoe, ArzneiNW, ...)
- In diesem Fall statt Kreuz ein Kreis um die Gradeinteilung und nicht therapiebedingt ankreuzen, ggf. Erläuterung
- Behandlungswoche 0 = Baseline bei Neueinstellung oder CT-Planung, Woche 1 (2-10Gy) usw., letzte Woche = Abschluss (z.B. Woche 8=78Gy)

Pat.Nr.

Behandlungswochen (0=Baseline)	Toxizität therapiebedingt(SAE ab G3)? (falls "nein/unklar" bitte ankreuzen;)																																															
	0	1	2	3	4	5	6	7	8																																							
Jahr: <u> </u>	Datum:																																															
Untersucher (Kürzel):	Medikation, bitte mit Wo-Nr. eintragen																																															
1 CTC Diarrhoe (G0-5) G0=Baseline, G1=Baseline+1 bis 3, G2=Baseline+ 4 bis 6, G3=Baseline+ >6Stühle Hospitalisation, eingeschränkte sADL, G4=Lebensgefährlich, Notfallereingriff indiziert, G5=Tod	<table border="1"> <tr> <td>Baseline (G0) = <u> </u> Stühle/Tag</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> <tr> <td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td> </tr> </table>									Baseline (G0) = <u> </u> Stühle/Tag									G0	G1	G2	G3	G4	G5																								
Baseline (G0) = <u> </u> Stühle/Tag																																																
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5																																							
2 CTC Fäkale Inkontinenz (G0-3) G0=Baseline, G1=Stuhlinkontinenz, gelegentlich Pads benötigt; G2=täglich Pads benötigt; G3=Ernste Symptome, operative Intervention indiziert; G4/5 nicht definiert.	<table border="1"> <tr> <td>Baseline (G0) = <u> </u> Pads/Tag</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> </table>									Baseline (G0) = <u> </u> Pads/Tag									G0	G1	G2	G3																										
Baseline (G0) = <u> </u> Pads/Tag																																																
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
3 CTC Proktitis (G0-5) G0=Keine Beschwerden; G1=Suhldrang, keine Intervention; G2=Stuhldrang (mit Blur-/Schleimabgang), Medikamente indiziert, iADL, eingeschränkt; G3=ernste Symptome, fäkaler Drang mit Inkontinenz, sADL beeinträchtigt, G4=Lebensgefährlich, Notfallereingriff indiziert, G5=Tod	<table border="1"> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> <tr> <td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td> </tr> </table>									G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G2	G3	G4	G5																									
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5																																							
4 CTC Rektale Blutung (G0-5) G0=Keine; G1=Mild, keine Intervention indiziert; G2=Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung; G3=Transfusion, radiologischer/endoskopischer Eingriff oder elektive OP; G4=Lebensgefährlich, Notfallereingriff indiziert; G5= Tod	<table border="1"> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> <tr> <td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td> </tr> </table>									G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G2	G3	G4	G5																									
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5																																							
5 CTC Rektale Schmerzen (G0-3) G0=Keine Beschwerden; G1=gering, keine Intervention; G2=mäßig, iADL eingeschränkt; G3=stark, sADL beeinträchtigt; G4/5 nicht definiert.	<table border="1"> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> <tr> <td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td><td>G4</td><td>G5</td> </tr> </table>									G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G2	G3	G4	G5																									
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5	G4	G5																																							
6 RTOG Darm akut (G0-4) G0=Baseline, G1= Häufiger Stuhlgang oder reduzierte Konsistenz, keine Medikamente nötig; geringe rektale Beschwerden, keine Analgetika nötig G2=Mäßige Diarrhoe, Parasympatholytika nötig; (häufig) Schleimabgänge, aber keine Einlagen nötig; rektale oder abdominale Tenesmen, milde Analgetika G3= (Ausgeprägte) Diarrhoe, die eine parenterale Ernährung nötig macht, ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, Einlagen nötig; starke Blähungen; G4=Lebensgefährlich, subakuter Ileus, Darmfistel oder -Perforation, Darmblutung, Transfusion nötig, schwerste abdominale Schmerzen, operative Entlastung oder Umleitung	<table border="1"> <tr> <td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td><td>G0</td><td>G1</td> </tr> <tr> <td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G2</td><td>G3</td> </tr> <tr> <td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td><td>G4</td> </tr> </table>									G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G2	G3	G4																										
G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1	G0	G1																																							
G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G3																																							
G4	G4	G4	G4	G4	G4	G4	G4	G4	G4																																							

Akuttoxizität Blase/Haut CTC/RTOG

Terminologie der CTC-Version 4.0

~ "iADL" = instrumental Activities of Daily Living: Essen/kochen, Einkäufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc.
 ~ "sADL" = Self care Activities of Daily Living: Sich Baden, An-/Ausziehen, Essen, zum WC gehen, Medikamente einnehmen, nicht bettlägerig
 ~ Achtung, falls Medikation prophylaktisch verordnet wird=G1, falls therapeutische Verordnung=G2 und Med.namen eintragen
 ~ Symptome, die nicht therapiebedingt sind, sind kein AE (z.B. interkubale Diarrhoe, Arzneinw ...).
 in diesem Fall statt Kreuz ein Kreis um die Gradeinteilung und nicht therapiebedingt ankreuzen, ggf. Erläuterung
 Behandlungswoche 0=Baseline bei Neueinstellung o.CT-Planung, Woche 1 (2-10Gy) usw., letzte Woche=Abschluss (z.B. Woche 8=78Gy)

Pat.Nr. I _ I _ I _ I

Datum: Jahr: I _ I _ I _ I	Behandlungswochen (0=Baseline)								Toxizität therapiebedingt(SAE ab G3?)? (falls "nein/unklar" bitte ankreuzen)	
	0	1	2	3	4	5	6	7		8
Untersucher (Kürzel):										Medikation, bitte mit Wo-Nr. eintragen
6 CTC Miktionsfrequenz (frequency, G0-2) G0=Baseline, G1=Miktion in kurzen Intervallen, G2=Medikation oder eingeschränkte iADL, G3-5 nicht definiert										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
7 CTC Harndrang (Urgency, G0-2) G0=Baseline, G1=plötzlicher Harndrang, G2=Medikation oder eingeschränkte iADL, G3-5 nicht definiert										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
8 CTC Obstruktive Beschwerden (retention, G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=ohne Komplikationen, Blasenkatheeter, G3=symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention, G4= Notfallingriff, G5= Tod										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
9 CTC Inkontinenz (G0-3) G0=keine, G1=gelegentlich, keine Vorlagen, G2=regelmäßig, Vorlagen, G3=Intervention, G4-5 nicht definiert										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
10 CTC Hämaturie (G0-5) G0=keine, G1=asymptomatisch, G2=Blasenkatheeter, Blasenspülung, iADL eingeschränkt, G3=Elektive Intervention, Transfusion, sADL eingeschränkt, G4= Notfallingriff, G5= Tod										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
11 RTOG Blase akut (G0-4) G0=Baseline, G1= Miktion/Nykturie max. doppelt so häufig, (geringe) Dysurie und Strangurie, keine Medikamente G2=Miktion/Nykturie dli. häufiger als sonst, aber <1x/h; (mäßige) Dysurie, Harndrang und Blasenkrämpfe, periphere/lokale Analgetika nötig G3=Miktion/Nykturie sehr häufig.>1x/h; (ausgeprägte) Dysurie, Beckenschmerzen,Blasenkrämpfe, Hämaturie mit oder ohne Blutkoagel, zentral wirksame Analgetika nötig G4=Lebensgefährliche Hämaturie, Bluttransfusion erforderlich, akute Blasenobstruktion, Notfallingriff,Ulzeration,Nekrose										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:
12 RTOG Erythem (G0-4) G0=Baseline G1=Geringes Erythem, Eplation, trockene Desquama, reduzierte Schweißsekretion G2=Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epithelolyse (<50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie erforderlich G3=Ausgeprägtes Erythem, konfluirernde und feuchte Epithelolyse (=50%), starkes Ödem, intensive Therapie erforderlich G4= Teile Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP notwendig										<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar Med. Wo.:

9.2.3 ICIQ-UI SF

Liebe Patienten,

im Rahmen der MR base Pro Studie werden wir Ihnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (während der Therapie und in der Nachsorge) Fragen zum Gesundheitszustand, der Harnkontinenz, der Potenz und der Lebensqualität stellen, um den Einfluß dieser Behandlung auf Ihren Alltag zu beurteilen. Bitte beantworten Sie uns die folgenden Fragen. Vielen Dank!

Bitte füllen Sie die Kästchen aus bzw. kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an.

Lebensqualität/Gesundheitszustand

1. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

0 1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

2. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

0 1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

Harnkontinenz*

3. Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

Nie 0
1x pro Woche oder seltener 1
Zwei- bis dreimal pro Woche 2
Einmal täglich 3
Mehrmals täglich 4
Ständig 5

4. Wie hoch ist der Urinverlust?

Kein Urinverlust 0
Eine geringe Menge 2
Eine mittelgroße Menge 4
Eine große Menge 6

5. Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Gar nicht stark

Keine Inkontinenz		0
Leichte Inkontinenz	bis	1-5
Mäßige Inkontinenz	bis	6-10
Starke Inkontinenz	≥	11

* basierend auf Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J; ICIQ Advisory Board. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.iciq.net. J Urol 2006.

9.2.4 IIEF-5

Erektion (nach IIEF-5 SCORE)

6) War bei Ihnen **bereits vor der Strahlentherapie die Potenz** z.B. durch Medikamente, Alter oder andere Faktoren **deutlich eingeschränkt oder erloschen**?

Ja Nein

7) Haben Sie **einen Sexualpartner**?

Ja Nein

Falls die Potenz vor der Strahlentherapie deutlich eingeschränkt/erloschen war (Frage 6 Antwort Ja) oder Sie aktuell keinen Sexualpartner haben (Frage 7 Antwort Nein), brauchen Sie die folgenden Fragen zur Erektion nicht beantworten.

Für jede Frage sind mehrere Antworten vorgegeben, aus denen Sie bitte diejenige auswählen, die auf Sie am ehesten zutrifft. Bitte geben Sie bei jeder Frage jeweils nur eine Antwort.

8. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?

	Sehr gering oder nicht vorhanden	1	Niedrig	2	Mittelmäßig	3	Groß	4	Sehr groß	5
--	----------------------------------	---	---------	---	-------------	---	------	---	-----------	---

9. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration?

Keine sexuelle Stimulation	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5

10. Wie oft waren Sie bei dem Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5

11. Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Äußerst schwierig	1	Sehr schwierig	2	Schwierig	3	Ein bisschen schwierig	4	Nicht schwierig	5

12. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?

Keinen Geschlechtsverkehr versucht	0	Fast nie oder nie	1	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3	Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4	Fast immer oder immer	5

9.2.5 EORTC QLQ-C30

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

<i>EORTC</i>	<i>QLQ-C30</i>	<i>(Version 3)</i>			
		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:					
		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16.	Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

9.2.6 EORTC QLQ-PR25

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

EORTC QLQ –PR25

Während der letzten Woche...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen?	1	2	3	4
35. War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten?	1	2	3	4
36. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
38. Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?	1	2	3	4
39. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
40. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Darmprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
41. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Abgang von Stuhl?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
43. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie schmerzende oder vergrößerte Brustdrüsen oder Brustwarzen?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Empfanden Sie die Gewichts abnahme als Problem?	1	2	3	4
48. Empfanden Sie die Gewichts zunahme als Problem?	1	2	3	4
49. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Interesse an Sex?	1	2	3	4
51. Waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4

BEANTWORTEN SIE DIE NÄCHSTEN VIER FRAGEN BITTE NUR, WENN SIE WÄHREND DER LETZTEN 4 WOCHEN SEXUELL AKTIV WAREN

52. Konnten Sie Sex geniessen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	1	2	3	4
54. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (z.B. trockene Ejakulation)?	1	2	3	4
55. War Ihnen bei sexueller Intimität oder dem Gedanken an sexuelle Intimität unwohl?	1	2	3	4

9.2.7 IPSS

Fragebogen zum Wasserlassen (IPSS = engl.: International Prostate Symptom Score)

Fragebogen zum Wasserlassen	nie	seltener als in 1 von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz geleert war?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen	nie <input type="checkbox"/>	einmal 1 Punkt	zweimal 2 Punkte	dreimal 3 Punkte	viermal 4 Punkte	fünfmal 5 Punkte

Punktzahl	Auswertung
<input type="checkbox"/> 0-7 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind nach offizieller Einteilung der milden Symptomatik zugeordnet. Trotzdem sollte der Patient ein Gespräch mit seinem Arzt über dieses Thema führen und den Test nach vier Wochen wiederholen.	Zur Ermittlung des Gesamt-IPSS werden die entsprechenden Ziffern der zutreffenden Felder zusammengezählt. Das Testergebnis soll zur groben Einschätzung dienen und ersetzt nicht die Untersuchung und Diagnose eines Arztes. Der Test sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei einer Verschlechterung des Ergebnisses ist es wichtig, bald einen Arzt aufzusuchen.
<input type="checkbox"/> 8-19 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind bereits stark beeinträchtigend. Sie werden nach offizieller Einteilung der mittleren Symptomatik zugeordnet. Es sollte bald ein Arzt aufgesucht werden.	
<input type="checkbox"/> 20-35 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes wirken sehr stark beeinträchtigend. Sie sind nach offizieller Einteilung der schweren Symptomatik zuzuordnen. Es sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden.	

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (kj)

Danksagungen

Besonders danken möchte ich zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller für die hervorragende Betreuung während der gesamten Dissertationsphase und für die Zeit, die er in die Unterstützung meiner Doktorarbeit investiert hat. Der freundliche Austausch und die konstruktive Kritik waren mir stets eine große Hilfe und die gestattete zeitliche Flexibilität und das persönliche Engagement Herrn Müllers haben es mir ermöglicht, die Dissertation zu verwirklichen.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Daniel Wegener meinen herzlichen Dank aussprechen, der mir während der gesamten Zeit bei fachlichen und organisatorischen Fragen beratend und motivierend zur Seite stand.

Danken möchte ich auch Marion Schütt aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen für die freundliche Zusammenarbeit und die ausführliche statistische Beratung.

Danken möchte ich zudem meinem wunderbaren Freundeskreis, der mich gerade in den stressigen Phasen meines Studiums und meiner Dissertation unterstützt und ermutigt hat.

Herzlich danken möchte ich auch meinen Schwiegereltern für ihre Unterstützung und ihr Interesse an meiner Doktorarbeit. Insbesondere möchte ich meiner Schwiegermutter für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Sina und Claudius Bertram, die mir immer zur Seite stehen und mir das Studium erst ermöglicht haben. Sie haben mich bei meinem Berufswunsch unterstützt und mich auf meinem Lebensweg geprägt und in Liebe begleitet.

Der meiste Dank gilt meiner Ehefrau Katrin Bertram. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Aus der liebevollen Beziehung zu ihr konnte ich während dieser Zeit Kraft und Freude schöpfen.

