

Die Strahlentherapie, eine sehr gute Option beim Prostatakarzinom

VNR: 2760602021122640001

Christoph Dumke, Prof. Dr. med. Rita Engenhardt-Cabillic

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist mit 1.276.106 Neuerkrankungen im Jahr 2018 die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern weltweit. Mit einem Anteil von 22,7 % aller neu diagnostizierten Krebsfälle ist es das häufigste Tumorleiden von Männern in Deutschland und mit 11,6 % die zweithäufigste Krebstodesursache.

Das weltweite Verteilungsmuster unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand der Länder. Die Inzidenz in Nordeuropa liegt z.B. bei 85,7/100.000 Einwohner und in Nordafrika nur bei 13,2/100.000. Eine wesentliche Rolle für die höhere Inzidenz in den Industrienationen sowie einem Anstieg Anfang der 1990er Jahre spielt die flächendeckende Einführung des PSA-Screenings (PSA= Prostata Spezifisches Antigen) als Früherkennungsuntersuchung. [1–3]

Die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome sind azinäre Adenokarzinome (syn. Prostatakarzinom), die multifokal in der Außenzone der Prostata auftreten.

Neben dem ethnischen Hintergrund und einer positiven Familienanamnese ist vor allem das Alter einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms [4]. Da das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 72 Jahren liegt, sind individualisierte Therapiekonzepte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Lebenserwartung und Patientenwunsch gefordert. Die Entscheidung für eine Therapie sollte daher in interdisziplinären Tumorkonferenzen getroffen werden und eine Behandlung in zertifizierten Zentren erfolgen.

Diagnostik und Staging

Früherkennung

Die digital rektale Untersuchung (DRU) ist die diagnostische Methode der Wahl



Foto: Kateryna Kon – stock.adobe.com

bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Einem suspektem Tastbefund folgt eine Stanzbiopsie unabhängig vom PSA-Wert. Prostatakarzinome werden häufig im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen diagnostiziert, die aktuell für Männer ab 45 Jahren und bei familiärer Vorbelastung ab 40 Jahren angeboten werden. Zur Früherkennungsuntersuchung sollte auch eine PSA-Bestimmung gehören (derzeit werden die Kosten dafür von gesetzlichen Krankenkassen in der Regel noch nicht übernommen) in Kombination mit einer DRU. Bei unauffälligem Tastbefund, aber einem kontrollierten PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml soll ebenfalls eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden [5–7].

Biopsie

Die Biopsie erfolgt in der Regel transrektal, sonografisch kontrolliert, unter Antibiotikaschutz. Entnommen werden insgesamt 10–12 Stanzzyylinder aus unterschiedlichen Regionen der Prostata (Apex, Mitte und Basis) [6]. Ergänzend sollen auffällige Tastbefunde sowie malignitätsverdächtige Läsionen, die sich in

bildgebenden Verfahren wie transrektalem Ultraschall (TRUS) und/oder MRT darstellen, gezielt biopsiert werden, um die Aussagesicherheit zu erhöhen. Besonders die multiparametrische MRT (mpMRT) hat in den vergangenen Jahren einen hohen Stellenwert bei der Diagnose und Detektion klinisch relevanter Tumore zur gezielten Biopsie gewonnen [8, 9]. Bei der mpMRT werden Sequenzen akquiriert, die morphologische (T2 Sequenzen = hohe räumliche Auflösung) und funktionelle Informationen (DWI = diffusionsgewichtete Sequenzen; DCE = dynamische kontrast-verstärkte Sequenzen) erfassen, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Eine 2017 publizierte Studie mit 576 Patienten zeigte, dass durch die mpMRT bis zu 18 % mehr klinisch signifikante Tumore im Vergleich zur TRUS gesteuerten Biopsie detektiert werden konnten [8].

Staging

Bei der Stadieneinteilung (Tab. 1) unterscheidet man zwischen lokal begrenzten Tumoren (Stadium I und II), lokal fortge-

schrittenen Tumoren (Stadium III), die die Prostatakapsel überschreiten, und metastasierten Tumoren (Stadium IV). In der DRU nicht tastbare und in der Bildgebung nicht sichtbare Tumore, die entweder inzidentell im OP-Präparat gefunden werden oder die in der Biopsie aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes nachgewiesen werden, gehören in die Kategorie T1. Tastbare Tumore fallen in die Kategorie $\geq T2$ [10].

Grading

Das Grading beim Prostatakarzinom erfolgt mittels Gleason Score (GS) der sich aus dem primären und sekundären Wachstumsmuster bzw. dem am schlechtesten differenzierten Tumoranteil zusammensetzt. Nach der ISUP Konsensuskonferenz von 2014 wird der GS allerdings zunehmend in sog. Grade Groups (1–5) übersetzt [11].

Risikogruppen

Prostatakarzinome im lokal begrenzten Stadium werden anhand des T-Stadiums, des GS und initialen PSA-Wertes prätherapeutisch in drei Risikogruppen unterteilt, welche das Risiko für einen PSA-Wiederanstieg (= biochemisches Rezidiv) nach kurativer Therapie angeben, siehe Tab. 2 [12]. Für diese Risikogruppen konnte in großen Validierungsstudien ebenfalls ein Zusammenhang mit dem krankheits-spezifischen und Gesamtüberleben nach

kurativer Therapie festgestellt werden [13, 14].

Therapieoptionen im nicht-metastasierten Stadium

Active Surveillance

Patienten mit niedrigem Risiko können statt einer radikalen Therapie engmaschig beobachtet werden (Active Surveillance = AS), wenn nicht mehr als zwei Stanzzyylinder tumorbefallen sind und diese $\leq 50\%$ Tumorbefall zeigen. Dieses Vorgehen erlaubt es, die Nebenwirkungen der Tumorthherapie bei klinisch indolenten Tumoren zu vermeiden, weist jedoch langfristig ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression auf [15].

Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist für lokal begrenzte Tumore sowie lokal fortgeschrittene Tumore eine primäre Therapieoption. Für Männer unter 65 Jahren mit lokal begrenzten Tumoren im UICC Stadium I-II und einem PSA-Wert ≤ 50 ng/ml wurde eine signifikante Verbesserung des tumorspezifischen und Gesamtüberlebens sowie der distanten Metastasierung zugunsten der RPE im Vergleich zur Observation festgestellt [16]. Dies galt hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens und distanter Metastasierung in einer Subgruppenanalyse ebenfalls für Niedrigrisiko-Patienten (T1-T2 N0 M0, GS 6, PSA ≤ 10 ng/ml) [16].

In einer aktuellen Auswertung der PIVOT-Studie konnte für lokal begrenzte Karzinome aller Risikogruppen zusammengenommen hingegen nur ein kleiner Effekt für ein verbessertes Gesamtüberleben nach median 18,6 Jahren Follow-Up zugunsten der RPE gesehen werden (im Mittel ein Lebensjahr), der noch kleiner für Niedrigrisiko-Patienten war [17]. Für lokal fortgeschrittene Tumore ist die Evidenzlage aufgrund fehlender prospektiver Studien schlechter.

Bei der RPE werden sowohl Prostata als auch Samenblasen entfernt und eine vesikourethrale Anastomose hergestellt. Zudem wird simultan eine pelvine Lymphknotenentfernung zum weiteren Staging durchgeführt, auf die bei niedrigem Risikoprofil verzichtet werden kann. Technisch kann die RPE retropubisch, perineal, laparoskopisch oder roboter-assistiert laparoskopisch erfolgen.

Ca. 25–30 % der Patienten haben noch fünf Jahre nach RPE Kontinenzprobleme, wobei diese Zahl je nach Erfahrung des Operateurs variiert [18]. Bzgl. der Potenz liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Erholung bei ca. 60 %, wenn ein bilaterales nervenschonendes Vorgehen möglich ist [19]. Nach EAU Guidelines ist ein solches Vorgehen bei Tumoren mit hohem Risiko für extrakapsuläres Wachstum auf der betreffenden Seite nicht empfohlen und der Potenserhalt dementsprechend schlechter [20, 21]. Gegenüber den offenen chirurgischen Techniken zeigten sich Vorteile für das laparoskopische Vorgehen hinsichtlich geringerem intraoperativen Blutverlust, kürzerer Krankenhausverweildauer und geringerem Schmerzmittelbedarf bei potenziellen Nachteilen für Kontinenz- und Potenserhalt [22]. Eine Weiterentwicklung stellt die roboter-assistierte laparoskopische RPE (u. a. DaVinci) dar, die oben genannten Vorteile des laparoskopischen Vorgehens mit einem potenziell besseren Potenserhalt vereint [23]. Beim Vergleich zwischen der offenen und

Tab. 1: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3, T4	N0	M0
Stadium IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2: Risikogruppen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Risikogruppe	T-Kategorie		PSA-Wert		Gleason Score
Niedriges Risiko	cT1-T2a	und	≤ 10 ng/ml	und	6
Mittleres Risiko	cT2b	oder	> 10 – 20 ng/ml	oder	7
Hohes Risiko	$\geq cT2c$	oder	> 20 ng/ml	oder	8–10

roboter-assistierter laparoskopischen RPE konnten retrospektive Auswertungen und eine randomisierte Phase-3-Studie jedoch bisher keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich funktioneller Ergebnisse und einen fraglichen Vorteil hinsichtlich onkologischer Ergebnisse feststellen [24, 25].

Perkutane Bestrahlung mit Photonen

Die perkutane Bestrahlung (External Beam Radiotherapy = EBRT) der Prostata ist eine kurative Therapieoption in den Stadien I-III und wird bei Hochrisikopatienten in der Regel mit einer Antihormontherapie kombiniert. Im lokal begrenzten Stadium ist die EBRT onkologisch gleichwertig zur RPE bei geringeren Raten an Inkontinenz und erektiler Dysfunktion. Die ProtecT-Studie (1999–2009) zeigte diesbezüglich eine Gleichwertigkeit zwischen Operation und

Bestrahlung für die Endpunkte prostatakarzinomspezifisches Überleben, Metastasenfreiheit und Krankheitsprogression, aber einen signifikanten Unterschied bei der Benutzung von Vorlagen aufgrund von Inkontinenz sechs Jahre nach Therapie (ca. 20 % in der RPE Gruppe versus 4 % in der Radiotherapie Gruppe) [15, 26].

Für die erektile Dysfunktion zeigte sich, dass nach sechs Jahren noch 28–30 % der Männer, die eine Radiotherapie erhielten, potent waren, im Vergleich zu 15 % der Männer, die operiert wurden. Für die Radiotherapie wiederum wurde eine höhere Rate an irritativen Miktionsbeschwerden und gastrointestinalen Funktionsstörungen nach sechs Monaten festgestellt [15, 26]. Kritisch anzumerken ist, dass bei dieser Studie alte 3D-konformale Bestrahlungstechniken zum Einsatz kamen, die

nicht mehr dem aktuellen Stand der Entwicklung entsprachen. Heute wird die Bestrahlung der Prostata als bildgeführte (Image Guided Radiotherapy = IGRT) Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik (= IMRT/VMAT) mit hochenergetischen Photonen durchgeführt. Bei der modernen IGRT-IMRT wird die Dosis aus sehr vielen verschiedenen Winkeln eingestrahlt, um das Zielvolumen (Prostata und Samenblasenansatz) abzudecken, siehe Abb. 1.

Die daraus resultierende exaktere Anpassung des Hochdosisbereiches an das zu bestrahlende Gebiet in Kombination mit einer präziseren Dosisapplikation durch tägliche Lagekontrollen mittels Cone-Beam-CT führen zu einer besseren Schonung der Risikoorgane (Rektum und Harnblase) mit reduzierten Nebenwirkungsraten [27].

Die Ergebnisse der ProtecT-Studie konnten in der aktuellen Auswertung der CAESAR-Studie (2011–2012), bei der die Nebenwirkungen zeitgemäßer IMRT-IGRT-Radiotherapie mit denen moderner Operationstechniken verglichen wurden, hinsichtlich klinisch relevanter Vorteile für die EBRT bezüglich Inkontinenz und Erhalt der Sexualfunktion nochmals bestätigt werden [28]. Zusätzlich ergab sich in dieser Studie beim Vergleich EBRT versus AS (Observation) für Patienten mit günstigem Risikoprofil zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied hinsichtlich Harnwegs-, Sexual- und gastrointestinaler Funktion über einen Zeitraum von fünf Jahren, was die gute Verträglichkeit der EBRT unterstreicht. Zur kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms wird aktuell eine Dosis

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Die Strahlentherapie, eine sehr gute Option beim Prostatakarzinom“ von Christoph Dumke und Prof. Dr. med. Rita Engenhardt-Cabillic finden Sie nachfolgend abgedruckt und im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-Portal vom 25. März 2021 bis 24. September 2021

möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

Laufzeit geändert: Alle CME-Fortbildungen sind jetzt nur noch sechs Monate lang zu bearbeiten.

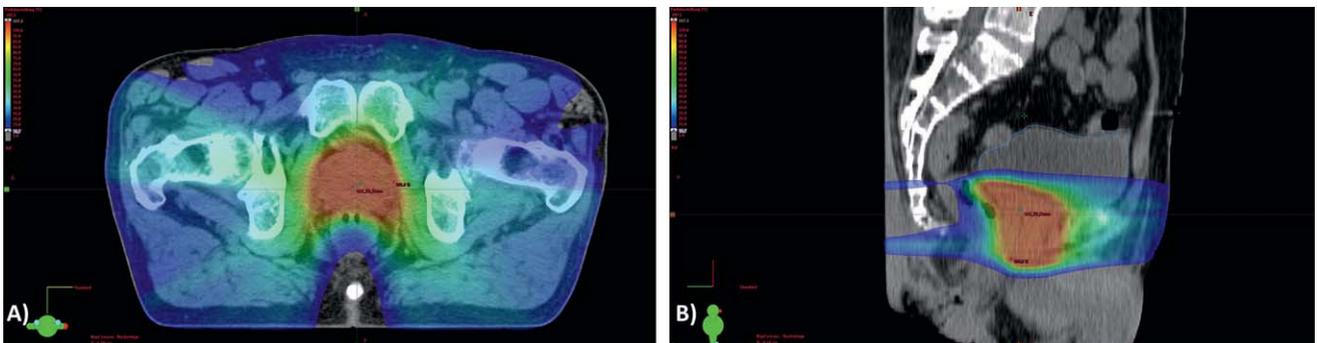


Abb. 1: Bestrahlungsplan einer perkutanen Photonenbestrahlung für einen Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom der mittleren Risikogruppe in IMRT/VMAT-Technik.

A) Axialer Schnitt des Bestrahlungsplanungs-CT mit Dosisverteilung.

B) Sagittaler Schnitt des Bestrahlungsplanungs-CT mit Dosisverteilung. Rot = Hochdosisbereich (Prostata), blau = Niedrigdosisbereich.

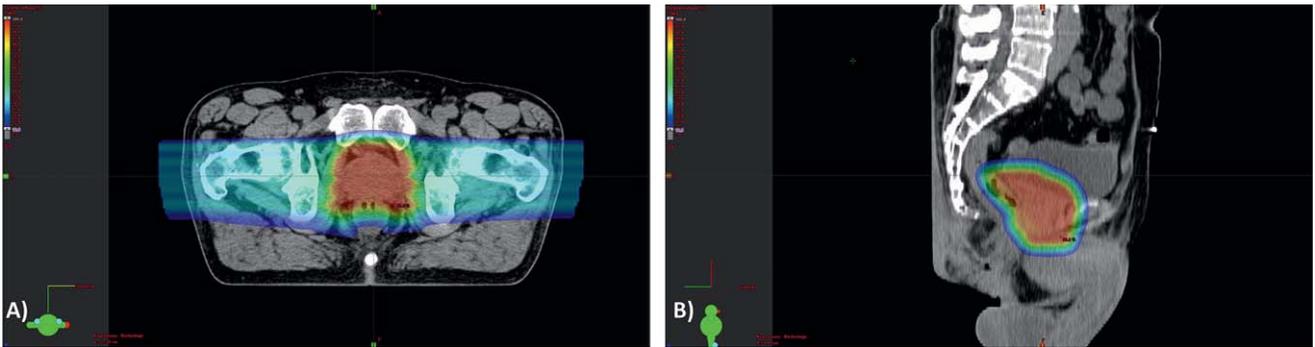


Abb. 2: Bestrahlungsplan einer perkutanen Protonenbestrahlung für den in Abb. 1 dargestellten Patienten.

A) Axialer Schnitt des Bestrahlungsplanungs-CT mit Dosisverteilung.

B) Sagittaler Schnitt des Bestrahlungsplanungs-CT mit Dosisverteilung. Rot = Hochdosisbereich (Prostata), blau = Niedrigdosisbereich.

von 74–80 Gy empfohlen (historisch wurden 64–70 Gy verabreicht), da eine Dosis-escalation mit einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle und geringerer Rate an biochemischen Rezidiven einherging [29]. Diese Dosis wird in der Regel in 37–40 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 2 Gy appliziert. Eine hypofraktionierte Bestrahlung mit höheren Einzeldosen zugunsten einer kürzeren Gesamtbehandlungszeit wird aufgrund fehlender Langzeitdaten in der aktuellen Leitlinie (noch) nicht empfohlen [7].

Protonentherapie

Der Vorteil der Protonen liegt darin, dass sie den Großteil ihrer Energie in einer spezifischen Gewebetiefe abgeben (Bragg-peak) bei geringer Eingangs- und Ausgangsdosis. Dadurch kann, im Gegensatz zur IMRT, die gesamte Dosis über wenige Einstrahlrichtungen im Gewebe deponiert werden (Abb. 2). Über einen steilen Dosisgradienten wird eine Schonung des Rektums und der Harnblase mit geringen Toxizitätsraten [34, 35] bei reduzierter Integraldosis aufgrund eines reduzierten Niedrigdosisbereiches erreicht (Vergleich IMRT mit Verteilung des Niedrigdosisbereiches über das ganze Becken (Abb. 1) vs. Protonenbestrahlung mit zwei Einstrahlrichtungen über die Hüften (Abb. 2).

Eine randomisierte Studie zeigte für eine kombinierte dosis-escaliertere Photo-

nen- und Protonentherapie (79,2 Gy) eine signifikant bessere langfristige Tumorkontrolle bei gleicher niedriger Toxizität im Vergleich zur kombinierten Therapie mit 70,2 Gy [36]. Randomisierte Studien zum Vergleich IMRT versus alleiniger Protonentherapie mit IGRT stehen aktuell noch aus. Hier müssen Daten generiert werden, um einen möglichen Vorteil durch die Protonentherapie weiter zu untersuchen.

HDR-Brachytherapie

Die Brachytherapie (griech. brachy = kurz, nah) hat den Vorteil, dass die Strahlenquelle unmittelbar in oder an dem Tumor liegt, wodurch die Applikation einer hohen Strahlendosis unter Schonung der umgebenden Risikoorgane möglich wird. Zu diesem Zweck werden Hohlnadeln transperineal unter Ultraschallkontrolle und Narkose temporär in die Prostata eingebracht, in die anschließend im Nachladeverfahren (Afterloading) eine Strahlenquelle computergesteuert für wenige Sekunden bis Minuten eingeführt

wird. Die applizierte Dosis und das Strahlenfeld ergeben sich aus der Position der Nadeln und der Haltezeiten der Strahlenquelle in den einzelnen Nadeln (Abb. 3). Als Strahlenquelle werden Radionuklide (γ -Strahler) mit hoher Dosisleistung (High-Dose-Rate = HDR) verwendet, wobei Iridium-192 die gebräuchlichste ist. Die HDR-Brachytherapie (z. B. 2×9 Gy) wird standardmäßig als Kombinationskonzept zusammen mit einer EBRT (z. B. 25×2 Gy) angewendet. Diese Form der Dosis-escalation zeigte mit einer krankheitsspezifischen Fünfjahres-Überlebensrate von 94 % ausgezeichnete onkologische Ergebnisse bei niedrigen Raten an Nebenwirkungen \geq III° (2,5 %) und wird daher in der Leitlinie [7] für lokal begrenzte Karzinome des mittleren und hohen Risikos sowie für lokal fortgeschrittene Tumore empfohlen [37, 38]. Weniger verbreitet ist die HDR-Brachytherapie als Monotherapie, die bei lokal begrenzten Tumoren aller Risikogruppen ebenfalls eine hohe Tumorkontrolle und geringe Toxizität gezeigt hat [39, 40].

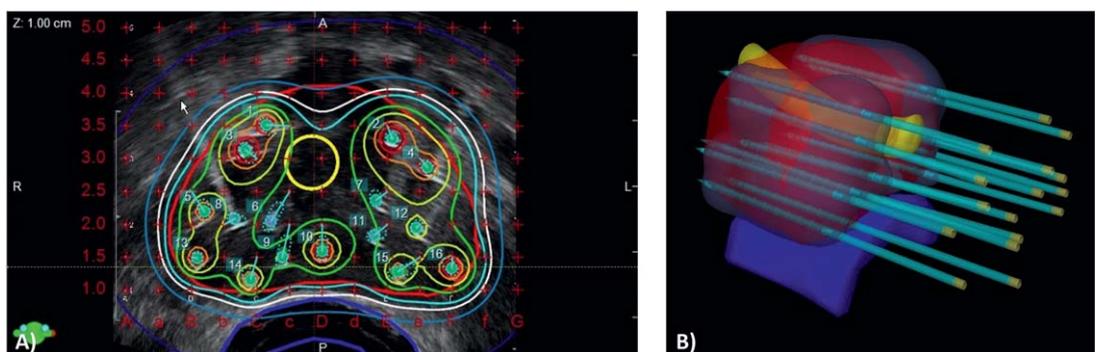
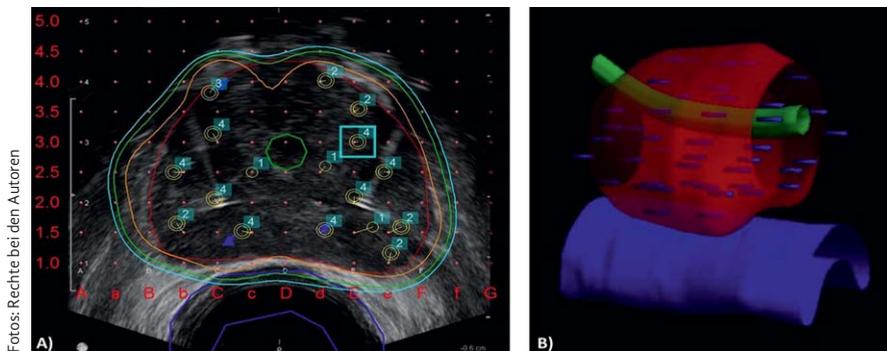


Abb. 3: Bestrahlungsplan einer HDR-Brachytherapie bei einem Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der mittleren Risikogruppe. Rote Kontur = Prostata, blaue Kontur = Rektum(-schleimhaut), gelbe Kontur Urethra.

A) Axialer Schnitt der Prostata in der transrektalen Sonografie mit Nadelpositionen (1–16) und Isodosenlinien.

Weißer Linie = 90 % Isodose, die das Zielvolumen (Rote Kontur = Prostata) umschließt.

B) Dreidimensionale Darstellung des Bestrahlungsplanes, der Anatomie und der in die Prostata eingebrachten Nadeln.



Fotos: Rechte bei den Autoren

Abb. 4: Bestrahlungsplan einer Seeds-Brachytherapie (Jod-125) bei einem Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom der niedrigen Risikogruppe. Rote Kontur = Prostata, blaue Kontur = Rektum(-schleimhaut), grüne Kontur Urethra.

A) Axialer Schnitt der Prostata in der transrektalen Sonografie mit Seedspositionen (Zahlen = Anzahl der Seeds pro Nadel) und Isodosenlinien. Grüne Linie = 100 % Isodose, die das Zielvolumen (Rote Kontur = Prostata) umschließt.

B) Dreidimensionale Darstellung des Bestrahlungsplanes und der Anatomie. Blaue Zylinder = Anzahl und Lage der Seeds in der Prostata.

LDR-Brachytherapie

Bei der LDR (Low-Dose-Rate)-Brachytherapie werden Strahlenquellen mit geringer Dosisleistung dauerhaft in die Prostata eingebracht. Am gebräuchlichsten sind hier sogenannte Jod-125-Seeds, Metallstücke mit einer Länge von 4 mm und Breite von 1 mm, die über Kunststoffstücke zu Ketten verbunden sind. Die Implantation geschieht ebenfalls transperineal ultraschallkontrolliert in Vollnarkose oder Spinalanästhesie über dünne Hohlnadeln, die zuvor mit den Jod-Seeds bestückt werden. Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gray (Gy) und die Bestrahlungsplanung erfolgt intraoperativ, wobei sich die Dosisverteilung über die Anzahl und Positionierung der Seeds ergibt (Abb. 4).

Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass nur ein einmaliger Eingriff nötig ist und die Seeds aufgrund der geringen Halbwertszeit von Jod-125 ein Leben lang im Patienten verbleiben können. Empfohlen wird die Therapie aktuell nur für lokal begrenzte Karzinome mit niedrigem Risiko, da nur für diese Patienten die gleiche biochemische Kontrolle wie nach EBRT oder RPE erreicht werden konnte [12]. Für die Niedrigrisikogruppe zeigte sich auch in der Langzeitnachbeobachtung eine exzellente Tumorkontrolle mit einem 15-Jahres biochemisch-rezidivfreien Überleben von 85,9 % [41].

Ein Nachteil des Verfahrens sind stärkere irritative Miktionsbeschwerden gegenüber der EBRT kurz nach der Therapie (sechs Monate) [28], weswegen sich vor allem Patienten ohne Obstruktion mit einem Prostatavolumen von ≤ 60 ml und einem IPSS (International-Prostate-Symptom-Score) von ≤ 12 für die Therapie eignen.

EBRT postoperativ

Auch in der postoperativen Situation hat die perkutane Bestrahlung mit Photonen (EBRT) einen hohen Stellenwert. Hier wird die Prostataloge unter Einschluss der vesikourethralen Anastomose mit 66 Gy bestrahlt. Unterschieden wird dabei zwischen einer adjuvanten Radiotherapie bei Patienten mit postoperativem Abfall des PSA-Wertes in den Nullbereich und vorliegenden Risikofaktoren (pT3-Stadium mit

Radiotherapietechniken beim Prostatakarzinom	
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Bestrahlung mit Photonen.
3D-konformale Radiotherapie	EBRT, bei der durch geometrische Formung der Strahlenfelder die Dosisverteilung möglichst exakt an das Zielgebiet (Tumor) angepasst wird.
IMRT/VMAT	Spezielle Form der 3D-konformalen Radiotherapie, bei der zur Anpassung der Dosisverteilung an das Zielgebiet über die geometrische Formung hinaus die Fluenzen der Strahlungsfelder moduliert werden* (modernste Form der EBRT), siehe Abb. 1.
IGRT	Image Guided Radiotherapy = bildgeführte Strahlentherapie (Lagekontrolle des Patienten mittels Röntgen oder Cone-Beam-CT).
Protonentherapie	Perkutane Bestrahlung mit geladenen Wasserstoffkernen, siehe Abb. 2.
Brachytherapie	Kurzdistanztherapie mit umschlossenen Strahlenquellen, die in oder nahe an den Tumor gebracht werden.
HDR-Brachytherapie	High Dose Rate = Brachytherapie mit Strahlenquellen, die eine hohe Dosisleistung haben (Beispiel Iridium-192, siehe Abb. 3).
LDR-Brachytherapie	Low Dose Rate = Brachytherapie mit Strahlenquellen, die eine geringe Dosisleistung haben (Beispiel Jod-125-Seeds, siehe Abb. 4).
SABR	Stereotactic Ablative Radiotherapy = stereotaktische Radiochirurgie mit Photonen (einmalige, oder wenige hochpräzise Bestrahlungen mit hohen Einzeldosen).

* Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT), DEGRO 2018.

R1-Resektion und/oder Samenblaseninfiltration) und der Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit einem postoperativen PSA-Wiederanstieg aus dem Nullbereich (biochemisches Rezidiv) oder mit PSA-Persistenz nach Operation [7].

Drei große randomisierte Studien (ARO 96–2, EORTC 22911 und SWOG), die eine adjuvante Radiotherapie bei vorliegenden Risikofaktoren mit Observation verglichen, konnten ein signifikant besseres biochemisch rezidivfreies Überleben zugunsten der Radiotherapie nachweisen [30, 31, 50].

Eine der Studien (SWOG) zeigte zudem ein signifikant besseres metastasenfreies und Gesamtüberleben [30]. Anzumerken ist, dass der Effekt bei vorliegender R1-Resektion am größten war und dementsprechend die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie bei pT3-Tumoren mit R1-Resektion in der aktuellen S3-Leitlinie am stärksten ist [7].

Nichtsdestotrotz ist die adjuvante Radiotherapie auch mit gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen verbunden wie die Verschlechterung einer postoperativ bestehenden Inkontinenz. Viele Patienten entwickeln auch bei vorliegenden Risikofaktoren kein biochemisches Rezidiv (54 % der Patienten im Observationsarm der ARO 96–02-Studie hatten nach 4,7 Jahren kein Rezidiv) [7, 50].

In der gültigen Fassung der S3-Leitlinie von 2019 wird daher bereits darauf hingewiesen, den Patienten über die Alternative einer Observation mit Salvage-Radiotherapie bei erneutem PSA-Anstieg aufzuklären [7]. Diese sollte dann möglichst frühzeitig bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml begonnen werden [7, 51].

Zwei kürzlich publizierte randomisierte Studien (RAVES, RADICALS-RT) verglichen die adjuvante Radiotherapie mit einer PSA-getriggerten Salvage-Radiotherapie bei Hochrisikopatienten [32, 33]. Bestrahlt wurde nur bei einem postoperativem PSA-Wiederanstieg auf $\geq 0,2$ ng/ml (RAVES) oder $\geq 0,1$ ng/ml (RADICALS-RT). In den Salvage-Gruppen konnte bei mindestens der Hälfte der Patienten die Logenbestrahlung vermieden werden und es zeigten sich geringere urogenitale Nebenwirkungen (Inkontinenz und Urethrastrikturen) im Vergleich zu den Patientengruppen, die eine adjuvante Radio-

therapie erhielten. Zudem konnte kein signifikanter Unterschied im biochemisch rezidivfreien Überleben nach einer allerdings relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von median fünf und sechs Jahren gefunden werden.

Die engmaschige Beobachtung mit regelmäßigen PSA-Bestimmungen und Salvage-Radiotherapie im Falle eines postoperativen PSA-Anstiegs kann dementsprechend eine gute Alternative für ältere Patienten sein, während für junge Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren weiterhin die adjuvante Radiotherapie der Standard sein sollte.

Therapieoptionen im metastasierten Stadium

Medikamentöse Therapie

Bedeutend für die Auswahl der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ist die Unterscheidung zwischen einer hormonsensitiven Erkrankung und einer Kastrationsresistenz. Nach den Ergebnissen der STAMPEDE- und CHARTED-Studien ist bei Erstdiagnose eines metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms die Kombination aus Chemotherapie (Docetaxel) und einer Antihormontherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden [42, 43] und wird daher leitliniengerecht empfohlen.

Auch die Kombination aus Antihormontherapie und Abirateron (einem Hemmstoff der endogenen Androgenproduktion) zeigte in der LATITUDE-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil und wird daher als Alternative zum Docetaxel in der Erstlinientherapie eingesetzt [44]. Patienten, die sich nicht für eine Kombinationstherapie eignen, erhalten eine alleinige Antihormontherapie.

Häufig entwickelt sich erst nach Jahren eine Kastrationsresistenz, die zu einer weiteren Krankheitsprogression unter antihormoneller Therapie führt. Vor allem bei symptomatischem Progress wird dann eine Behandlung mit Docetaxel, Abirateron oder Enzalutamid eingeleitet. In der Zweitlinie kann zudem nach Ausschöpfen der oben genannten Therapieoptionen eine nuklearmedizinische Radioligandentherapie erfolgen.

Abkürzungsverzeichnis	
AS	Active Surveillance, engmaschige Überwachung
DRU	Digitale rektale Untersuchung
DCE	MRT-Sequenz, dynamisch kontrastverstärkend
DWI	MRT-Sequenz, diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Sequenzen
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiotherapy
GS	Gleason-Score. Histologische Beurteilung der Drüsenbeschaffenheit im Prostatagewebe. Prognosewert beim Prostatakrebs. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung und desto schlechter ist die Prognose.
Gy	Gray, Maßeinheit zur Angabe der angewendeten Strahlungsdosis
HDR/LDR	High-Dosis-Rate/Low-Dosis-Rate
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy, damit kann die Dosis in angrenzenden Risikoorganen ohne Dosisverlusten im Zielvolumen reduziert werden.
IPSS	International-Prostate-Symptom-Score
MDT	Metastasis Directed Therapy
p-Wert	Signifikanzwert, Evidenzmaß für die Glaubwürdigkeit der Nullhypothese
PSA	prostataspezifisches Antigen, Enzym
RP, RPE	radikale Prostatektomie
SABR	stereotaktisch ablative Radiotherapie, millimetergenaue Bestrahlung von Tumoren
TNM-System	T = Größe und Ausdehnung des Tumors; N = Beteiligung der Lymphknoten; M = Vorhandensein von Metastasen
T2-Sequenz	MRT-Sequenz, kontrastbildend. Geeignet zur Darstellung von Ödemen und Ergussbildungen; zur Unterscheidung von Zysten und soliden Tumoren.
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC-Stadium	Stadien der Krebserkrankung nach der Union internationale contre le cancer (UICC), für die einzelnen Tumoren unterschiedlich.

Palliative Radiotherapie

Die perkutane Strahlentherapie hat auch in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert, vor allem bei der Behandlung von ossären Metastasen, da hier eine Schmerzlinderung und Stabilisierung der befallenen Stellen durch Rekalzifizierung erreicht werden kann. Kommt es aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen zu einer Instabilität, wird interdisziplinär entschieden, ob vor der Radiotherapie eine stabilisierende Operation sinnvoll ist. Bei begleitenden neurologischen Symptomen (Lähmungen) ist eine frühe Intervention wichtig. So ist eine operative Dekompression des Myelons gefolgt von einer Bestrahlung der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich funktioneller Ergebnisse überlegen [45].

Sonderfall oligometastasiertes Prostatakarzinom

Bereits 1995 stellten Hellmann und Weichselbaum die Theorie einer Stufenweise verlaufenden Metastasierung auf, wonach ein intermediäres Stadium der Oligometastasierung zwischen lokalisierter Erkrankung und ausgedehnter Fernmetastasierung existiert [46]. Je nach Definition handelt es sich bei einer Oligometastasierung um das Vorliegen von bis zu drei oder bis zu fünf Metastasen. Diese Patienten könnten von einer radikalen Lokaltherapie aller Metastasen, also einer metastasenspezifischen Therapie (Metastasis Directed Therapy = MDT) profitieren. Geeignet ist hierfür vor allem eine stereotaktisch ablativ Radiotherapie (= SABR), bei der mit hohen Einzeldosen in wenigen Fraktionen das Zielgebiet hochpräzise eradiziert wird. Die randomisierte SABR-COMET-Studie konnte diesbezüglich für verschiedene Tumorentitäten einen medianen Überlebensvorteil

von 22 Monaten bei Patienten mit bis zu fünf Metastasen zeigen, wenn diese zusätzlich zur palliativen Systemtherapie eine SABR erhielten [47]. Für das Prostatakarzinom liegen aktuell zwei randomisierte Studien vor, die den Nutzen einer MDT für oligometastasierte Patienten untersucht haben. In der STOMP-Studie von 2018 wurden Patienten mit drei oder weniger Metastasen eingeschlossen, die mit MDT (SABR oder OP) behandelt wurden. Verglichen wurde gegen Beobachtung und der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Einleitung einer antihormonellen Therapie [48]. Für die Patienten, die eine MDT erhielten, ergab sich ein median acht Monate längeres hormontherapiefreies Überleben bei gleicher Lebensqualität im Vergleich zur Beobachtungsgruppe. Die gezielte Lokaltherapie von Metastasen kann somit den Beginn einer palliativen Systemtherapie und deren Nebenwirkungen effektiv hinauszögern.

Die kürzlich publizierten Ergebnisse der ORIOLE-Studie, in der ebenfalls Männer mit bis zu drei Metastasen eingeschlossen waren, zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben durch MDT mittels SABR im Vergleich zur Observation (Progression nach sechs Monaten im SABR-Arm 19 % versus 61 % im Kontrollarm, $p=0.005$) bei geringer therapieassoziiierter Toxizität [49]. Zudem konnte die Induktion einer Immunantwort im SABR-Arm nachgewiesen werden, was neben der lokalen Tumorkontrolle durch die Bestrahlung (98,9 %) auch einen systemischen Effekt vermuten lässt. Die MDT mittels perkutaner stereotaktischer Radiotherapie ist dementsprechend ein vielversprechendes Therapiekonzept für Prostatakarzinompatienten mit wenigen Metastasen und kontrolliertem Primarius.

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist eine komplexe und sehr heterogene Erkrankung mit einer großen prognostischen Variabilität. Es existiert eine Vielzahl an Behandlungsoptionen für unterschiedliche Stadien, die hinsichtlich des Nutzens und des Risikos für den einzelnen Patienten in interdisziplinären Fallkonferenzen abgewogen werden müssen. Hierbei sollten vor allem die Wünsche und Lebensumstände des Patienten im Mittelpunkt stehen.



Foto: privat

Christoph Dumke
Arzt
in Weiterbildung



Foto: Thomas X. Stoll

Prof. Dr. med. Rita Engenhardt-Cabillic
Ärztliche Direktorin

beide: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Standort Marburg
E-Mail: engenhar@med.uni-marburg.de

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

Die Strahlentherapie, eine sehr gute Alternative beim Prostatakarzinom

VNR: 2760602021122640001 (eine Antwort ist richtig)

1. Nach welchen Parametern erfolgt die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Risikogruppen?

- 1) T-Stadium, Größe der Prostata im MRT, Gleason Score.
- 2) PSA-Wert, Gleason Score, IPSS.
- 3) Gleason Score, IPSS, T-Stadium.
- 4) T-Stadium, Gleason Score, PSA-Wert.

2. Ab wann wird ein Prostatakarzinom als T2 klassifiziert?

- 1) Wenn der Tumor die Prostata kapsel durchbricht.
- 2) Wenn der Tumor in der DRU tastbar ist und die Prostata kapsel nicht durchbricht.
- 3) Wenn mittels Stanzbiopsie Tumorge webe in einem Prostatalappen gefunden wird.
- 4) Wenn ein Samenblasenbefall vorliegt.

3. Welche Aussagen zum Prostatakarzinom sind richtig?

- a. Bei der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um Adenokarzinome.
 - b. Es ist zumeist eine Erkrankung des höheren Lebensalters.
 - c. Der PSA-Wert spielt bei der Erstdiagnose keine Rolle, da es sich um einen Verlaufsp parameter handelt.
 - d. Eine MRT Untersuchung bei Erstdiagnose bringt keinen Mehrwert und sollte daher unbedingt vermieden werden.
- 1) a und b sind richtig.
 - 2) a b und c sind richtig.
 - 3) alle sind richtig.
 - 4) c und d sind richtig.

4. Welche onkologisch gleichwertigen Therapieoptionen können derzeit leitliniengerecht zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aller Risikogruppen empfohlen werden?

- 1) Radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung mit Photonen als IMRT (EBRT), LDR-Brachytherapie.
- 2) HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung oder alleinige Androgenablation.
- 3) Radikale Prostatektomie, Radiochirurgie (SABR), Chemotherapie.
- 4) Perkutane Bestrahlung mit Photonen als IMRT (EBRT), radikale Prostatektomie.

5. Welche Aussage zur LDR-Brachytherapie ist richtig?

- 1) Die Strahlenquelle verbleibt nur wenige Minuten im Tumor.
- 2) Bei dieser Technik sind mehrfache operative Eingriffe nötig, um den Tumor zu behandeln.
- 3) Die LDR Brachytherapie wird nach aktueller S3-Leitlinie nur für Patienten mit Niedrigrisiko-Tumoren empfohlen.
- 4) Als Strahlenquelle ist Iridium-192 am gebräuchlichsten.

6. Welche Aussagen zur postoperativen Radiotherapie beim Prostatakarzinom sind falsch?

- a. Die Salvage-Radiotherapie bei PSA-Rezidiv (biochemisches Rezidiv) soll möglichst frühzeitig bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml begonnen werden
 - b. Männer höheren Alters benötigen nie eine adjuvante Radiotherapie aufgrund der meist guten Prognose und der eingeschränkten Lebenserwartung.
 - c. Die adjuvante Radiotherapie erfolgt häufig als HDR Brachytherapie.
 - d. Die adjuvante Radiotherapie muss auch bei fehlenden Risikofaktoren durchgeführt werden, da die Operation allein keine Kuration ermöglicht.
- 1) a und d sind falsch.
 - 2) c und d sind falsch.
 - 3) alle sind falsch.
 - 4) b, c und d sind falsch.

7. Welche Bestrahlungstechnik ist die heutzutage gebräuchlichste Form der modernen perkutanen Strahlentherapie?

- 1) Protonentherapie.
- 2) 3D-konformale Bestrahlung mit Photonen über wenige Felder.
- 3) Elektronenbestrahlung am Linearbeschleuniger.
- 4) IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) als IGRT (Image Guided Radiotherapy).

8. Beim metastasierten Prostatakarzinom sind folgende Aussagen richtig:

- a. Bei Erstdiagnose ist die Kombination von Chemotherapie (Docetaxel)

und Antihormontherapie sinnvoll, da mit einem Überlebensvorteil verbunden.

- b. Abirateron (Zytiga) hat keinen Stellenwert in der metastasierten Situation.
 - c. Die Strahlentherapie spielt bei der Therapie keine Rolle mehr.
 - d. Die Radioligandentherapie ist eine Therapieoption nach Versagen der Erstlinientherapien.
- 1) Alle sind richtig.
 - 2) c und d sind richtig.
 - 3) a und d sind richtig.
 - 4) keine ist richtig.

9. Was trifft für das oligometastasierte Prostatakarzinom zu?

- 1) Da es sich um eine metastasierte Tumorerkrankung handelt sind Lokaltherapien wie Strahlentherapie und Chirurgie nicht sinnvoll.
- 2) Die Radiochirurgie (SABR) als eine Form der perkutanen Bestrahlung ist eine nebenwirkungsarme effektive Therapiestrategie.
- 3) Per Definition liegt eine Oligometastasierung bei mehr als fünf Metastasen vor.
- 4) Die Lebensqualität von oligometastasierten Patienten wird durch die Radiochirurgie (SABR) zwar verbessert, ohne dass die Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprogression hat.

10. In welchem Fall kann eine Active Surveillance Strategie am ehesten empfohlen werden?

- 1) Wenn der Patient zur Niedrigrisiko-Gruppe gehört, jünger als 65 Jahre ist und die Prostata kleiner als 50 ml in der TRUS ist.
- 2) Wenn ein Hochrisikokarzinom vorliegt aber der initiale PSA Wert < 10 ng/ml war.
- 3) Wenn ein Patient mit lokal begrenztem Tumor der niedrigen Risikogruppe nicht mehr als zwei befallene Stanzbiopsien hat und diese ≤ 50 % Tumorbefall zeigen.
- 4) Wenn der Tumor im MRT nicht nachweisbar war.

Literatur zum Artikel:

Die Strahlentherapie, eine sehr gute Option beim Prostatakarzinom

von Christoph Dumke und Prof. Dr. Rita Engenhart-Cabillic

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492
- [2] Koch-Institut R. Krebs in Deutschland; 2015/2016: 160.
- [3] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2): 69–90. doi:10.3322/caac.20107
- [4] Hsing AW, Chokkalingam AP, others. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006;11(5):1388–1413.
- [5] Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16(6):621–626. doi:10.1093/fampra/16.6.621
- [6] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Urol.* 175(5): 1605–1612. doi: 10.1016/S0022– 5347(05)00957–2
- [7] Federmann J. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Published online 2019:345.
- [8] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017;389(10071):815–822. doi:10.1016/S0140–6736(16)32401–1
- [9] Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.*2015;68(6):1045–1053. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.013
- [10] Wittekind C. TNM Klassifikation Maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019, 8. Auflage. John Wiley & Sons; 2019.
- [11] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2). http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2016/02000/The_2014_International_Society_of_Urological.10.aspx
- [12] D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280(11):969–974. doi:10.1001/jama.280.11.969
- [13] Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary Evaluation of the D’Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology.* 2007;70(5):931–935. doi:10.1016/j.urology.2007.08.055
- [14] Boorjian Stephen A., Karnes R. Jeffrey, Rangel Laureano J., Bergstralh Eric J., Blute Michael L. Mayo Clinic Validation of the D’Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2008;179(4):1354–1361. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.061
- [15] Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol.*2020;77(3):320–330. doi:10.1016/j.eururo.2019.10.030
- [16] Bill-Axelson A, Ruutu M, Busch C, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* Published online 2011:10.
- [17] Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020;77(6):713–724. doi:10.1016/j.eururo.2020.02.009
- [18] Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, et al. Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(5):436–445. doi:10.1056/NEJMoa1209978
- [19] Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, Touijer AK, Scardino PT, Eastham JA. Achieving Optimal Outcomes After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4146–4151. doi:10.1200/JCO.2005.12.922
- [20] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG

- Guidelines on Prostate Cancer 2020. In: European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Vol presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. European Association of Urology Guidelines Office; 2020. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- [21] Catalona William J., Bigg Steven W. Nerve-Sparing Radical Prostatectomy: Evaluation of Results after 250 Patients. *J Urol.* 1990;143(3):538–543. doi:10.1016/S0022-5347(17)40013-9
- [22] Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. *J Urol.* 2006;175(6):2011–2017. doi:10.1016/S0022-5347(06)00265-5
- [23] Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized Comparison between Laparoscopic and Robot-Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *J Sex Med.* 2011;8(5): 1503–1512. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02215.x
- [24] Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051–1060. doi:10.1016/S1470-2045(18)30357-7
- [25] Dell'Oglio P, Mottrie A, Mazzone E. Robot-assisted radical prostatectomy vs. open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol.* 2020;30(1):73–78. doi:10.1097/MOU.0000000000000688
- [26] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1425–1437. doi:10.1056/NEJMoa1606221
- [27] Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, 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. *Radiat Oncol.* 2014;9(1). doi:10.1186/1748-717X-9-44
- [28] Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2020;323(2):149. doi:10.1001/jama.2019.20675
- [29] Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiat Oncol.* 2014;110(1):104–109. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.026
- [30] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2009;181(3):956–962. doi:10.1016/j.juro.2008.11.032
- [31] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet.* 2012; 380(9858): 2018–2027. doi:10.1016/S0140-6736(12)61253-7
- [32] Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1331–1340. doi:10.1016/S1470-2045(20)30456-3
- [33] Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet.* Published online September 28, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31553-1
- [34] Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer: Prostate Radiotherapy Quality of Life. *Cancer.* 2013;119(9):1729–1735. doi:10.1002/cncr.27956
- [35] Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Care and Early Toxicity. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(1):25–32. doi:10.1093/jnci/djs463
- [36] Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95–09. *J Clin Oncol.* 2010;28(7): 1106–1111. doi:10.1200/JCO.2009.25.8475
- [37] Deger S, Boehmer D, Roigas J, et al. High Dose Rate (HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2005;47(4):441–448. doi:10.1016/j.eururo.2004.11.014
- [38] Hsu I-C, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II Trial of Combined High-Dose-Rate Brachytherapy and External Beam Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Prostate: Preliminary Results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol.* 2010;78(3):751–758. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.048
- [39] Morton G, McGuffin M, Chung HT, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized pha-

se II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol.* 2020;146:90–96. doi:10.1016/j.radonc.2020.02.009

- [40] Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol.* 2016;94(4):675–682. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.05.044
- [41] Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival Following 1125 Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *Int J Radiat Oncol.* 2011;81(2):376–381. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.042
- [42] Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
- [43] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387(10024):1163–1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
- [44] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–360. doi:10.1056/NEJMoa1704174
- [45] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *The Lancet.* 2005;366(9486):643–648. doi:10.1016/S0140-6736(05)66954-1
- [46] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;15(1):8–10.
- [47] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830–2838. doi:10.1200/JCO.20.00818
- [48] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(5):446–453. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853
- [49] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):650. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
- [50] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol.* 2014;66(2):243–250. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.011
- [51] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2035–2041. doi:10.1200/JCO.2006.08.9607