

Stereotaktische Strahlentherapie, Protonentherapie und Irreversible Elektroporation zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 107

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

Stereotaktische Strahlentherapie, Protonentherapie und Irreversible Elektroporation zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Juni 2018

Projektteam

Projektleitung: Priv. Doz. Dr. phil. Claudia Wild

Projektbearbeitung: Louise Schmidt, BSc (Hons), MSc (Oxford), PGC Health Econ
Pia Lohr, BScN, MScN

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons)

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. med. Maximilian Burger, FEBU, Direktor der Klinik für
Urologie Lehrstuhl der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef

Interne Begutachtung: Priv. Doz. Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz: claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Schmidt, L., Lohr, P., Wild, C. Stereotaktische Strahlentherapie, Protonentherapie und Irreversible Elektroporation zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Systematischer Review. Nr. 107; 2018.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 107

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2018 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	10
1 Hintergrund	13
1.1 Epidemiologie	13
1.2 Diagnose	13
1.3 Staging/Grading	14
1.4 Therapie	16
1.5 Beschreibung der Leistungen	16
1.5.1 Irreversible Elektroporation (IRE)	16
1.5.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)	17
1.5.3 Protonentherapie (PT)	19
2 Methoden	21
2.1 Fragestellung	21
2.2 Einschlusskriterien	21
2.3 Datenextraktion und -analyse	25
2.3.1 Erhobene Endpunkte	26
2.4 Bewertung der Qualität der Studien	28
3 Wirksamkeit	29
3.1 Irreversible Elektroporation (IRE)	29
3.1.1 Systematische Reviews & internationale HTAs	29
3.1.2 Inkludierte Einzelstudien	30
3.1.3 Ergebnisse der Einzelstudien	30
3.1.4 Beurteilung der Evidenzstärke	30
3.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)	30
3.2.1 Systematische Reviews & internationale HTAs	30
3.2.2 Inkludierte Einzelstudien	30
3.2.3 Ergebnisse	30
3.2.4 Beurteilung der Evidenzstärke	30
3.3 Protonentherapie (PT)	31
3.3.1 Systematische Reviews & internationale HTAs	31
3.3.2 Inkludierte Einzelstudien	32
3.3.3 Ergebnisse	36
3.3.4 Beurteilung der Evidenzstärke	39
4 Sicherheit (Toxizität)	43
4.1 Irreversible Elektroporation (IRE)	43
4.1.1 Systematische Reviews	43
4.1.2 Inkludierte Einzelstudien	43
4.1.3 Ergebnisse	44
4.1.4 Beurteilung der Evidenzstärke	44
4.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)	46
4.2.1 Systematische Reviews	46
4.2.2 Inkludierte Einzelstudien	46
4.2.3 Ergebnisse	54
4.2.4 Beurteilung der Evidenzstärke	60
4.3 Protonentherapie (PT)	62
4.3.1 Systematische Reviews	62
4.3.2 Inkludierte Einzelstudien	62
4.3.3 Ergebnisse	68
4.3.4 Beurteilung der Evidenzstärke	73

5	Diskussion	75
6	Schlussfolgerung	79
7	Literatur.....	81
8	Anhang	89
8.1	Suchstrategien.....	89
8.2	AMSTAR-Bewertungstabellen	96
8.3	Tabellen zu laufenden klinischen Studien	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1:	Darstellung des Auswahlprozesses zu IRE (PRISMA Flow Diagram).....	23
Abbildung 2.2-2:	Darstellung des Auswahlprozesses zu SBRT (PRISMA Flow Diagram)	24
Abbildung 2.2-3:	Darstellung des Auswahlprozesses zu PT (PRISMA Flow Diagram).....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3-1:	TNM-Klassifikation.....	14
Tabelle 1.3-2:	Risikoklassifizierung nach NCCN.....	15
Tabelle 1.3-3:	Risikoklassifizierung nach D'Amico	15
Tabelle 1.3-4:	Risikoklassifizierung nach EAU	15
Tabelle 2.2-1:	Einschlusskriterien (PICO-Schema)	21
Tabelle 2.3-1:	CTCAE und RTOG Kriterien	27
Tabelle 3.3-1:	Art der Vergleiche bei den RCTs.....	32
Tabelle 3.3-2:	Risk of Bias (RCTs) Tabelle.....	33
Tabelle 3.3-3:	Studiencharakteristika (RCTs) zu PT.....	34
Tabelle 3.3-4:	Ergebnisse zur Wirksamkeit (RCTs) zu PT.....	37
Tabelle 3.3-5:	Evidenz zum Endpunkt Überleben (PT)	40
Tabelle 3.3-6:	Evidenz zum Endpunkt Lebensqualität (PT).....	41
Tabelle 4.1-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu IRE.....	43
Tabelle 4.1-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu IRE	44
Tabelle 4.1-3:	Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (IRE)	45
Tabelle 4.2-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil I)	47
Tabelle 4.2-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil II).....	48
Tabelle 4.2-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil III)	49
Tabelle 4.2-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil IV)	51
Tabelle 4.2-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil V).....	52
Tabelle 4.2-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil I)	55
Tabelle 4.2-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil II).....	56
Tabelle 4.2-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil III)	57
Tabelle 4.2-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil IV).....	58
Tabelle 4.2-2:	Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil V)	59
Tabelle 4.2-3:	Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (SBRT).....	61
Tabelle 4.3-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil I)	63
Tabelle 4.3-1:	Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil II).....	64

Tabelle 4.3-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil III)	66
Tabelle 4.3-2: Ergebnisse zur Sicherheit (RCTs) zu PT	69
Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil I).....	70
Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil II)	71
Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil III).....	72
Tabelle 4.3-4: Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (PT).....	74
Tabelle 8.2-1: AMSTAR-Bewertungen der Systematischen Reviews.....	96
Tabelle 8.2-2: AMSTAR-Bewertungen der HTA-Berichte	97
Tabelle 8.3-1: laufende klinische Studien (Irreversible Elektroporation).....	98
Tabelle 8.3-2: laufende klinische Studien (stereotaktische Strahlentherapie).....	99
Tabelle 8.3-3: laufende klinische Studien zu (Protonentherapie).....	107

Abkürzungsverzeichnis

ACR.....	American College of Radiology	CT	Chemotherapie,
ADT	Androgendeprivationstherapie	CTAF	Californian Technology Assessment Forums
AGENAS	The National Agency for Regional Health Services (Italien)	CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events,
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (US)	CVZ.....	College voor Zorgverzekeringen/Zorginstituut (Niederlande)
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews	DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
ANZHSN	Australia and New Zealand Horizon Scanning Network	DKG.....	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
AS	Active Surveillance (aktive Überwachung)	DKH.....	Deutsche Krebshilfe
ASSERT	Androgen Suppression With Stereotactic Body or External Beam Radiation Therapy	EAU.....	European Association of Urology
ASTRO.....	American Society for Radiation Oncology	EBRT	External Beam Radiotherapy (externe Strahlentherapie)
AUA.....	American Urological Association	ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology
AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	EORTC QLQ ..	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group
BCFFS	Biochemical Failure-Free Survival	EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
BF	Biochemical failure	FU	Follow-Up
BRT	Stereotactic Body Radiation	fx.....	Fraktionen
BT.....	Brachytherapie	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss (Deutschland)
CCI.....	Charlson Comorbidity Index	GI	Gastrointestinal
CGE.....	Cobalt Grey Equivalent	GR	De Gezondheidsraad (Niederlande)
CI.....	Konfidenzintervall	GS.....	Gleason Score
CIRT	Carbon Ion Radiotherapy	GU.....	Genitourinary

Gy	Gray	PCSI.....	Prostate Cancer Symptom Indices,
GyE	Gray Equivalent	PICO	Population, Intervention, Kontrolle, Ergebnisparameter (Outcome)
HDR.....	High dose rate	PIRAD	Prostate Imaging-Reporting and Data System
HIFU.....	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall	PLND	Pelvic lymph node dissection (pelvine Lymphadenektomie)
HRQOL	Health related quality of life	PRISMA.....	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
HTA	Health Technology Assessment	PSA.....	Prostata-spezifisches Antigen
IG	Interventionsgruppe	PSPT	Passively scattered proton therapy
IGRT	Image Guided Radiotherapy	PT.....	Protonentherapie
IIEF-5.....	International Index of Erectile-Function-5	QoL	Quality of Life
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (hochkonformale Photonentherapie)	r	Range
IPSS.....	International Prostate Symptom Score	RCT.....	Randomisierte kontrollierte Studie
IQR.....	Interquartile Range	RoB.....	Risk of Bias
IRE	Irreversible Elektroporation	RPE.....	Radikale Prostatektomie
ISUP.....	International Society of Urological Pathology (ISUP)	RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
J	Jahre	RT	Radiotherapie
k.A.	keine Angabe	RTOG.....	Radiation Therapy Oncology Group
KCE.....	Belgian Health Care Knowledge Centre	SBRT.....	Stereotactic Body Radiation Therapy (Stereotaktische Strahlentherapie)
KG	Kontrollgruppe	SD.....	Standard deviation
KPS	Karnofsky	SF12	Medical Outcomes Study Short-Form 12
LDR	Low dose rate	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
LK	Lymphknoten	SSPT	spot scanning proton therapy
M	Median	SUO.....	Society of Urologic Oncology
MD	Mean difference	T	Tage
ml.....	Milliliter	TNM.....	Tumorgröße, Noduli (Lymphknotenbefall), Fernmetastasen
Min	mindestens	TURP.....	Transurethral resection of the prostate
Mo	Monate	W	Wochen
N.....	Noduli (Lymphknotenbefall)	WHO.....	World Health Organization
n.....	Number (Anzahl)	WW	Watchful Waiting
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®	ZR.....	Zeitraum
ng.....	Nanogramm	Ø:	Mittelwert
NHS.....	National Health Service		
NICE.....	National Institute for Health and Care Excellence (UK)		
ns	nicht signifikant		
Pat.	PatientInnen		
PCa.....	Prostatakarzinom		

Zusammenfassung

Einführung

Indikation und therapeutisches Ziel: Das Prostatakarzinom (PCa) zählt zur häufigsten Tumorerkrankung bei Männern in Industrieländern und mit einer Inzidenz von 23 % auch zur häufigsten Krebserkrankung der österreichischen Männer. Die Auswahl der geeigneten Therapie ist von zahlreichen Faktoren wie Alter des Patienten, Gesundheitsstatus zum Diagnosezeitpunkt, Komorbiditätsprofil (Charlson-Index), Lebenserwartung, Patientenpräferenz sowie klinischen und pathologischen Informationen wie Tumorstadium/PSA-Wert/Gleason Score abhängig. Drei Technologien zur Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs werden im vorliegenden Bericht hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bewertet.

Beschreibung der Technologien

Irreversible Elektroporation (IRE, NanoKnife®) ist eine alternative Behandlungsmethode zu radikalen Therapien, bei der typischerweise 3 bis 5 Elektrodennadeln in und um das Karzinomgewebe eingeführt werden, um die Krebszellen zu zerstören.

Stereotaktische Strahlentherapie (stereotactic body radiation therapy oder SBRT) ist eine Form der externen Strahlentherapie (external beam radiation therapy oder EBRT), bei der es sich um eine hohe Strahlendosis, die in weit weniger Fraktionen als bei konventioneller oder moderat fraktionierter Bestrahlung üblich ist, handelt.

Protonentherapie (PT) ist eine weitere Art der EBRT, bei der hoch-dosierte ionisierenden Strahlen an den Tumor abgegeben werden. Bei dieser Art von Bestrahlung handelt es sich um Teilchen- statt Röntgenstrahlen (Photonentherapie).

Methoden

Der vorliegende Bericht soll folgende Forschungsfrage beantworten:

- ✳ Sind Irreversible Elektroporation, Stereotaktische Strahlentherapie bzw. Protonentherapie zur Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom wirksamer und sicherer hinsichtlich der definierten Ergebnisparameter im Vergleich zu anderen Prostatakarzinom-spezifischen Behandlungsoptionen?

Dazu wurde eine Literatursuche in 5 Datenbanken durchgeführt, zusätzlich dazu erfolgte eine Handsuche und ggf. Kontakt mit Experten. Die Literaturauswahl erfolgte von zwei voneinander unabhängigen Personen. Extrahierte Daten sowie GRADE Bewertungen wurde von einem zweiten Reviewer kontrolliert.

Endpunkte: Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die patientenrelevanten Endpunkte Überleben und Lebensqualität als relevant definiert; ausschließlich randomisierte klinische Studien wurden als Evidenz hierzu herangezogen. Für den Endpunkt Sicherheit (Toxizität) wurde zusätzlich zur Evidenz aus RCTs auch die Evidenz aus prospektiven Beobachtungsstudien mit über 50 Patienten inkludiert.

Prostatakarzinom (PCa)
zählt zu häufigsten
Tumorerkrankungen

**3 Technologien zur
Behandlung werden
bewertet**

**Irreversible
Elektroporation (IRE)
mit Elektrodennadeln**

**Stereotaktische
Strahlentherapie (SBRT)
mit hoher Strahlendosis
bei wenig Fraktionen**

**Protonentherapie (PT)
mit Ionenstrahlung**

**Forschungsfrage
Wirksamkeit und
Sicherheit**

**Methoden:
Literatursuche und
Review**

**Endpunkte:
Überleben und
Lebensqualität**

Sicherheit (Toxizität)

Ergebnisse

keine RCTs zu IRE, SBRT 5 RCTs zu Protonentherapie	<i>Verfügbare Evidenz:</i> Zu IRE gab es lediglich eine prospektive Beobachtungsstudie mit über 50 Patienten; RCTs waren keine vorhanden. Zu SBRT konnten 25 prospektive Fallstudien (30 Publikationen) identifiziert werden, jedoch keine RCTs. Zu Protonentherapie konnten fünf randomisierte klinische Studien und 12 prospektive nicht-kontrollierte Studien identifiziert werden.
keine Aussagen zur Wirksamkeit von IRE und SBRT möglich	<i>Wirksamkeit:</i> Zu IRE sowie SBRT konnten aufgrund fehlender RCTs (Level 1 Evidenzklasse) keine Aussagen zur Wirksamkeit (Überleben und Lebensqualität) getroffen werden. Den fünf RCTs zu Protonentherapie lagen unterschiedlichen Fragestellungen zugrunde (etwa Dosis- und Fraktionierungsvergleiche): nur ein RCT verglich PT mit einer Kontrollintervention (Photonentherapie), ein zweiter RCT verglich eine kombinierte Proton-Photon-Therapie mit einer Kontrollintervention.
nur 1 RCT mit relevanter Kontrollintervention	
kein Unterschied bei Gesamtüberleben	Zum Endpunkt Gesamtüberleben konnte kein Effekt nachgewiesen werden (mit moderater Evidenzstärke); zu biochemisch rezidivfreies Überleben gab es divergierende Ergebnisse. Da die Ergebnisse der klinischen Studien inkonsistent sind, wird die Evidenzstärke für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
rezidivfreies Überleben: inkonsistent	Generell kann festgehalten werden, dass die derzeitige Studienlage keine Vorteile für Protonentherapie in diversen Ausprägungen (hypofraktioniert, hochdosierte ...) auf Lebensqualität (Urinsymptome und Darmbeschwerden) nachweist. Betreffend sexueller Funktion gab es nur beim Vergleich hypofraktionierter PT versus standardfraktionierter PT einen statistisch signifikanten Unterschied (Verschlechterung). Insofern sind hier auch die Ergebnisse inkonsistent und werden mit moderat bzw. niedrig eingestuft.
kein Unterschied: Lebensqualität	
Sicherheit von IRE: 1 Beobachtungsstudie	<i>Sicherheit:</i> Nur eine Beobachtungsstudie berichtete Ergebnisse zur (Akut-) Toxizität von IRE: Grad 1 urogenitale (GU) Akuttoxizität trat bei 24 % bzw. Grad 2 bei 11 % der Patienten auf.
urogenitale (GU) Akuttoxizität Grad 1 bei fast 50% der Patienten	Sowohl bei einer Behandlung mit PT als auch bei einer Behandlung mit SBRT trat urogenitale (GU) Akuttoxizität Grad 1 bei fast der Hälfte der Patienten auf und über ein Drittel der Patienten hatten gastrointestinale (GI) Akuttoxizität Grad 1 (hier ist anzumerken, dass die RCT Evidenz zu PT deutlich höhere Toxizitätshäufigkeiten als die PT-Beobachtungsstudien angab).
gastrointestinale (GI) Akuttoxizität Grad 1 bei über 1/3 der Patienten	GU Akuttoxizität Grad 2 trat bei bis zu einem Viertel der Patienten mit PT auf und bei ca. 18 % der SBRT-Patienten (Grad 2 GI wurde laut den Ergebnissen der Beobachtungsstudien allerdings viel seltener beobachtet als bei den RCT-Ergebnissen).
Spättoxizität nach einer PT-Behandlung sehr hoch	Spättoxizität ist generell seltener als Akuttoxizität, außer gastrointestinale (GI) Toxizität bei PT, die in der Spätphase teilweise häufiger vorkommt. Laut den RCT-Ergebnissen liegt Spättoxizität nach einer PT-Behandlung sehr hoch: GU Grad 1 Toxizität trat bei ca. 1/3 und GI Grad 1 Toxizität bei fast 50 % auf (hier waren die Angaben aus den Beobachtungsstudien wieder deutlich niedriger).
Evidenz aus den Fallserien „sehr niedrig“ Evidenz aus den RCTs zu PT „niedrig“	Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns sowie der Inkonsistenz der Ergebnisse wurde die Qualität der Evidenz aus den Fallserien als „sehr niedrig“ bewertet. Selbst die Evidenz aus den RCTs zu PT konnte nur als „niedrig“ bewertet werden; dies liegt hauptsächlich daran, dass die Häufigkeit der Toxizität sehr unterschiedlich ist, was auf eine gewisse Inkonsistenz hindeutet.

Schlussfolgerung

Es existiert derzeit unzureichend Evidenz dafür, dass IRE, SBRT und PT weder hinsichtlich Überleben sowie Lebensqualität, noch hinsichtlich Vermeidung von radikal invasiven Verfahren wie z. B. Prostatektomien, zu verbesserten Outcomes führen. Ergebnisse aus vergleichenden Studien von hoher Qualität sind notwendig, liegen aber nicht vor. Derzeit laufen einige Studien: Insgesamt konnten 39 laufende Studien identifiziert werden. Es befinden sich darunter wenig hochwertige Vergleiche (mittels RCT) mit herkömmlichen Interventionen. Folgende Studien sind hervorzuheben:

- ✿ Zu IRE gibt es ein Register, das voraussichtlich bis Dezember 2024 Daten zu Toxizität liefern könnte (NCT02255890)
- ✿ Zu SBRT läuft derzeit eine internationale RCT zu Prostatektomie bzw. konventionelle Radiotherapie vs. SBRT (NCT01584258) – Ergebnisse dazu werden allerdings erst im September 2026 erwartet, eine RCTs zu SBRT vs. konventionelle fraktionierte Radiotherapie (NCT02339701), zwei RCTs zu SBRT vs. moderat fraktionierte Radiotherapie (NCT-03367702, NCT02361515) und eine Studie vergleicht SBRT+ADT mit EBRT+ADT (NCT02594072).
- ✿ Zu PT läuft eine Studie, die PT mit IMRT vergleicht (NCT01617161) sowie eine Studie, die eine kombinierte Radiotherapie (darunter auch PT) mit und ohne ADT vergleicht (NCT01492972).

derzeit unzureichend Evidenz für verbesserte Outcomes von IRE, SBRT und PT hinsichtlich Überleben Lebensqualität und Vermeidung von radikal invasiven Verfahren wie z. B. Prostatektomien

laufende Studien

Executive Summary

prostate cancer is one of the most prevalent cancers among men in industrialised countries

3 potential technologies for the treatment of localized prostate cancer assessed

irreversible electroporation (IRE)

stereotactic radiotherapy (SBRT)

proton therapy (PT)

research question: effectiveness and safety of the 3 treatments

method: systematic search and review

endpoints: survival and quality of life

Introduction

Health Problem: Prostate cancer is one of the most prevalent cancers among men in industrialised countries and, with an incidence of 23%, is also one of the commonest cancer forms among Austrian men. The choice of specific treatment depends on various factors such as the patient's age, health status at the time of diagnosis, co-morbidity profile, life expectancy, individual patient preferences as well as clinical and pathological information such as tumor stage, PSA levels and Gleason score. The effectiveness and safety of three potential technologies for the treatment of localized prostate cancer is assessed in this report.

Description of the technologies:

Irreversible electroporation (IRE, NanoKnife®) is a type of focal therapy which has been suggested as an alternative to radical treatment. It typically uses 3 to 5 electrodes which deliver short repetitive electrical pulses to destroy the cancer cells.

Stereotactic radiotherapy (stereotactic body radiation therapy or SBRT) is a type of external radiation (external beam radiation therapy or EBRT) in which a higher radiation dose is delivered in a reduced number of fractions as is the case with conventional or moderately fractionated radiation therapy.

Proton therapy (PT) is a further type of external radiation therapy which uses high doses of ionizing rays directed at the tumor. In contrast to standard radiation, PT uses proton beams rather than x-rays or photons.

Methods

The aim of this report is to answer the following question:

- ✦ Are irreversible electroporation, stereotactic radiotherapy and proton therapy more effective and safer for the treatment of localized prostate cancer – in terms of predefined outcome parameters – in comparison with other treatment options for prostate cancer?

To answer this question, a systematic search of five bibliographic databases was conducted, together with a hand search. Where applicable, experts were also contacted. The literature selection process was conducted by two reviewers working independently of each other. Data extraction and GRADE assessments was performed by one reviewer and checked by the second reviewer.

Endpoints: Survival and quality of life were used as patient-relevant endpoints for the assessment of effectiveness. Only randomized controlled trials were defined as appropriate study designs for assessing these endpoints so only effectiveness data from these types of studies were used. The endpoint safety (toxicity) was also included. In assessing toxicity, evidence from prospective studies with 50 or more participants was permitted, in addition to evidence from RCTs.

Results

Available evidence: Only one observational study with more than 50 participants could be identified for IRE; there were no RCTs available for this intervention. 25 prospective observational studies (in 30 publications) were identified for SBRT; again there were no available RCTs for this technology. There was more evidence available for PT: five randomized clinical trials and twelve prospective non-controlled studies were able to be identified.

Clinical Effectiveness: Due to a lack of RCT (level 1) evidence, no conclusions regarding the effectiveness (impact on survival and quality of life) of IRE or SBRT were possible. The five RCTs of proton therapy were based on differing clinical questions, which effectively meant there was only one study available pro specific sub-question. In addition to which, the RCTs were methodologically flawed. Only one RCT compared PT to an alternative therapy; a second RCT compared a combined proton-photon therapy with an alternative. The three remaining RCTs were comparisons of differing dosage schedules or fractions. No effect could be seen (there is moderate strength of evidence for this assessment) regarding the endpoint overall survival. There were conflicting results regarding the endpoint biochemical relapse-free survival, for this reason the strength of evidence is classed as very low. Based on current information, there is generally no evidence to suggest that proton therapy in varying doses and fractions confers any advantage regarding quality of life, in terms of urinary and gastrointestinal symptoms. Only one statistically significant result was reported for sexual functioning and that was in the comparison between hypofractionated PT (worse) compared to standard fractionated PT. As here results were similarly inconsistent, the quality of evidence is considered to be moderate to low.

Safety: There was only one available observational study to IRE; this study reported only on acute toxicity and found grade 1 GU toxicity among 24% of patients and grad 2 GU toxicity among 11%.

PT and SBRT showed similar frequencies of toxicity: GU toxicity grade 1 occurred in around half of the patients and GI toxicity in around one-third (it should be noted that the RCT studies on PT reported considerably higher toxicities than the observational studies on PT). Grade 2 GU acute toxicity occurred in around one-quarter of PT-treated patients and around 18% of SBRT-treated patients (whereby grade 2 GI was again reported much less frequently in the PT observational studies than the PT RCT studies).

According to the RCT results, late toxicity after PT occurred frequently: GU grade 1 was observed among around 1/3 of patients and GI grade 1 in around one-half (again the observational studies reported much lower frequencies).

Late toxicity was generally less frequently observed than acute toxicity except for GI toxicity for PT which was more prevalent in the late phase than in the acute phase.

Due to the uncontrolled nature of the observational studies and the inconsistency of the results (the range of reported toxicity incidences was large), the quality of evidence from the observational studies was considered to be very low. Even the evidence from the RCTs of PT could only be considered as low evidence in the GRADE assessment since the toxicity rates were very different, indicating inconsistency.

**no RCTs for
IRE and SBRT
5 RCTs for PT**

**due to a lack of RCT
(level 1) evidence,
no conclusions regarding
the effectiveness
(impact on survival
and quality of life) of
IRE or SBRT possible**

**quality of evidence for
PT is considered to be
moderate to low**

IRE safety

**PT and SBRT showed
similar frequencies of
toxicity**

**late toxicity after PT
occurred frequently**

**late toxicity was
generally less frequently
than acute toxicity**

**quality of evidence
from very low to low**

at present inadequate and insufficient comparative evidence for positive impact of IRE, SBRT and PT on OS, QoL, incl. avoidance of invasive interventions ongoing studies

Conclusion

There is at present inadequate and insufficient evidence to show that IRE, SBRT and PT have either a positive impact on survival and quality of life or the ability to prevent or delay prostatectomy. High-quality comparative studies are urgently needed. In total 39 currently running studies could be identified for these technologies. However relatively few of these clinical studies provide the type of comparisons and data which could help to answer the review question posed in this report, although the following can be singled out as particularly noteworthy:

- ✿ A register of IRE patients is currently running until December 2024, which could provide data on toxicity (NCT02255890)
- ✿ An international RCT comparing prostatectomy or conventional radiotherapy with SBRT is currently running (NCT01584258); results are expected in September 2026. Furthermore, one RCT comparing SBRT with conventionally fractionated radiotherapy (NCT02339701), two RCTs comparing SBRT with moderately fractionated radiotherapy (NCT03367702, NCT02361515) and one study comparing SBRT+ADT with EBRT+ADT (NCT02594072) were identified.
- ✿ One study is currently running that compares PT with IMRT (NCT-01617161) and one study that compares a combined radiotherapy (including PT) with and without ADT (NCT01492972).

1 Hintergrund

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) zählt zur häufigsten Tumorerkrankung bei Männern in Industrieländern und mit einer Inzidenz von 23 % auch zur häufigsten Krebserkrankung der österreichischen Männer. Im Jahr 2015 lag die Inzidenz- und Mortalitätsrate jeweils bei 131 und 37 von 100.000 Männern. Somit ist rund jeder zehnte Krebstodesfall bei Männern auf das Prostatakarzinom zurückzuführen [1]. Durch vermehrtes PSA-Screening, wodurch häufig eine sehr frühe Diagnose gestellt werden kann, stieg die Rate der Neuerkrankungen bis 2003 stark an (211 je 100.000 Männer) [1, 2]. Seit 2003 ist durch das frühzeitige Erkennen des Prostatakarzinoms – indem bei 60 % aller Neudiagnosen ein lokalisiertes Tumorstadium diagnostiziert wird, das eine sehr gute Prognose hat – die Sterberate rückläufig (-36 %) [1]. Während das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 70 Jahren liegt, tritt das PCa vor dem 50. Lebensjahr sehr selten auf [2].

Die Entstehung des Prostatakarzinoms ist bis dato nicht geklärt, jedoch gibt es einige Risikofaktoren, die eine Entstehung begünstigen können. Dazu zählen, Lebensalter, genetische Veranlagung, Ethnizität sowie kalorien- und fettreiche als auch ballaststoffarme Ernährung [2, 3].

Viele Fälle von Prostatakarzinomen haben einen langwierigen Verlauf, wenn sie nicht behandelt werden. Jedoch sterben viele Männer eher mit als aufgrund eines Prostatakarzinoms. In frühem Stadium ist das klinisch lokalisierte Prostatakarzinom meist asymptomatisch. Bei Fortschreiten können jedoch Probleme beim Harnlassen wie Schmerzen, Brennen, schwacher Harnstrahl, Blut im Urin etc. auftreten. Anhand dieser Symptome in Kombination mit einer körperlichen Untersuchung, der Bestimmung des PSA-Wertes und einer Biopsie kann ein Prostatakarzinom festgestellt werden [3].

1.2 Diagnose

Das Prostatakarzinom wird in erster Linie durch eine digitale rektale Tastuntersuchung sowie durch die Bestimmung des PSA-Wertes festgestellt [4, 5]. Bei der rektalen Tastuntersuchung wird die Prostata hinsichtlich Größe, Form, Abgrenzbarkeit, Druckschmerz, Beschaffenheit und Knoten bewertet [2]. Ein erhöhter PSA-Wert im Blut kann auf eine Veränderung der Prostata hinweisen, bedeutet jedoch nicht zwingend, dass es sich um ein Prostatakarzinom handelt [5], denn trotz der hohen Aussagekraft des PSA-Wertes, sind dennoch falsch positive sowie falsch negative Ergebnisse möglich [6]. Da einige Faktoren die Erhöhung des PSA-Wertes beeinflussen können, ist eine Kontrolle des PSA-Wertes im Abstand von mindestens zwei Wochen unter standardisierten Bedingungen (mit der gleichen Labormethode) indiziert [5]. Ein klar definierter „normaler“ PSA-Wert existiert nicht, vielmehr ist es ein kontinuierlicher Parameter, wobei höhere Werte auf eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms hindeuten. Grundsätzlich richtet sich die Entscheidung über eine Prostatabiopsie nach dem Anstieg des PSA-Wertes im Zeitverlauf [7].

das Prostatakarzinom (PCa) zählt zur häufigsten Tumorerkrankung bei Männern in Industrieländern

Risikofaktoren: Alter, Veranlagung, Ethnizität sowie Ernährung

Symptome erst bei fortgeschrittenem Verlauf

Diagnose durch eine digitale rektale Tastuntersuchung sowie durch die Bestimmung des PSA-Wertes

endgültige Diagnose durch Biopsie

ultraschallgezielte Prostatabiopsie als Standard

CT, MRT & PET als weiterführende Untersuchungen

Die endgültige Diagnose hängt von der histopathologischen Verifikation ab [7]. Ein kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren, ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen rektalen Untersuchung sowie ein auffälliger PSA-Anstieg ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens sind Indikationen für eine Biopsie [7, 8]. Die Ultraschallgezielte Prostatabiopsie gilt als Goldstandard [7]. Die Gewebeentnahme aus der Prostata wird mittels einer speziellen fingerdicken Ultraschallsonde, auf der sich eine Art „Pistole“ befindet, durchgeführt. Diese wird in den Mastdarm eingeführt. Anschließend werden unter Bildkontrolle gleichmäßig verteilt in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder sehr schnell und automatisch mit einer dünnen Stanznadel entnommen [6-8]. Die Biopsie erfolgt unter lokaler infiltrativer Anästhesie und Antibiotikaschutz [7, 8].

Weiterführende Untersuchungen sind Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Positronenemissionstomografie, mit denen sich Ausdehnung des Tumors und Metastasen in Lymphknoten, Knochen oder anderen Organen feststellen lassen [4, 6]. Ein sehr modernes Verfahren stellt die multiparametrische Magnetresonanztomographie dar, bei der genaue Bilder der anatomischen Beschaffenheit und auch des Stoffwechsels in der Prostata erzeugt und auffällige Areale markiert werden können [6, 8].

1.3 Staging/Grading

Beurteilung des Tumorstadiums durch TNM-Klassifikation (tumor, node, metastasis) und Risikoklassifizierung bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs

Durch die Auswertung der Gewebeproben kann eine relativ zuverlässige Aussage über das Tumorwachstum, die Aggressivität des Tumors und dessen Streuung getroffen werden [2]. Zur Beurteilung des Tumorstadiums werden die TNM-Klassifikation (tumor, node, metastasis) und die Risikoklassifizierung bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs herangezogen [8]. Die TNM-Klassifikation nimmt eine zentrale Rolle bei der Behandlungsplanung ein [4]. Dabei steht T(umor) für die Tumorgroße sowie- ausbreitung, N(oduli) für den Lymphknotenbefall und M für Fernmetastasen (detaillierte Darstellung siehe Tabelle 1.3-1) [4, 6]. Die Stadien T1-2 N0 M0 bezeichnen das lokalisierte Prostatakarzinom, T3-4 N0 M0 das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom [8].

Tabelle 1.3-1: TNM-Klassifikation [6]

Abkürzung	Erklärung
T _x	keine Aussage über Primärtumor möglich
T ₁ T _{1a} T _{1b} T _{1c}	Tumor ist zufälliger histologischer Befund Tumor in weniger als 5 % der Gewebsprobe Tumor in mehr als 5 % der Gewebsprobe Tumor durch Nadelbiopsie festgestellt
T ₂ T _{2a} T _{2b} T _{2c}	Tumor auf die Vorsteherdrüse begrenzt Tumor in einem Lappen Tumor in mehr als 50 % eines Lappens Tumor in beiden Lappen
T ₃	Tumor durchbricht die Prostatakapsel oder die Samenblasen
T ₄	Tumor ist auch in Nachbarstrukturen wie z. B. in Blasenhal, Beckenwand etc.
N _x N ₀ N ₁	keine Aussage über Lymphknotenbefall möglich Metastasen in Lymphknoten nachweisbar (bis 2 cm) Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar

Abkürzung	Erklärung
M_x	keine Aussage über Fernmetastasen möglich
M_0	keine Fernmetastasen
M_1	Fernmetastasen nachweisbar
M_{1a}	nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen
M_{1b}	Knochenmetastasen
M_{1c}	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

Zur Einschätzung der Entwicklung eines Rezidivs beim lokal begrenzten Prostatakarzinom stehen mehrere, jedoch einander sehr ähnliche Klassifikationssysteme zur Verfügung [4, 7-9] (Tabelle 1.3-2, Tabelle 1.3-3 und Tabelle 1.3-4). Die Parameter der Risikoklassifizierung stellen die Basis von Nomogrammen dar [8].

**weitere
Klassifikationssysteme**

Tabelle 1.3-2: Risikoklassifizierung nach NCCN [4]

NCCN	sehr geringes Risiko	geringes Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
Tumorstadium	T1c	T1-T2a	T2b-T2c	T3a	T3b-4
Gleason Score	≤6	≤6	7	8-10	5 oder >4 biopsy cores with Gleason Score between 8-10
PSA-Wert	<10 ng/ml	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml	

Tabelle 1.3-3: Risikoklassifizierung nach D'Amico [9]

D'Amico	geringes Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
Tumorstadium	T1c-T2a	T2b	≥T2c
Gleason Score	≤6	7	≥8
PSA-Wert	≤10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml

Tabelle 1.3-4: Risikoklassifizierung nach EAU [7, 10]

EAU-Risikogruppen	lokal begrenztes PCa	geringes Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko	lokal fortgeschrittenes PCa	hohes Risiko
Tumorstadium		T1-T2a	T2b	T2c		T3-T4
Gleason Score		<7	7	>7		jeder
PSA-Wert		<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml		jeder

Der von der International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 modifizierte Gleason Score (GS) wird als Bewertungssystem für das Prostatakarzinom empfohlen [7]. Anhand dieses Scores wird das feingewebliche Differenzierungs- und Wachstumsmuster eines Prostatakarzinoms beurteilt (Gleason pattern). Dabei werden die Zellen des Tumorgewebes darauf untersucht, inwieweit sie sich vom normalen Gewebe unterscheiden (Entdifferenzierungsgrad) [4, 11]. Die Einteilung erfolgt in fünf Grade, die mit Punkten bewertet werden. Da häufig unterschiedlich aggressive Tumorzellen gleichzeitig vorhanden sind, besteht der Gleason Score aus zwei Gruppen. Die Tumorzellen, die am häufigsten vorkommen, bilden die Hauptgruppe, die am zweithäufigsten vorkommen, die Nebengruppe. Dabei steht die erste Zahl für die Aggressivität der Hauptgruppe und die zweite Zahl für die der Nebengruppe [12]. Je größer der Unterschied zwischen den bösartigen und gesunden Zellen ist, desto aggressiver ist der Tumor [11]. Grad eins beschreibt somit die am besten differenzierten Tumorzellen und Grad fünf die am schlechtesten differenzierten [12].

**Gleason Score (GS) als
Bewertungssystem für
das Prostatakarzinom:**

Einteilung in 5 Grade

1.4 Therapie

zahlreiche Faktoren sind bei der Wahl der geeigneten Therapie zu berücksichtigen	Die Auswahl der geeigneten Therapie ist von zahlreichen Faktoren wie Alter des Patienten, Gesundheitsstatus zum Diagnosezeitpunkt, Komorbiditätsprofil (Charlson-Index), Lebenserwartung, Patientenpräferenz sowie klinischen und pathologischen Informationen wie Tumorstadium/PSA-Wert/Gleason Score (daraus leitet sich die Risikoklassifizierung ab) abhängig [3-5]. Die Entscheidung einer Therapie sollte erst nach ausführlicher Diskussion über die Vor- und Nachteile der Therapieoptionen mit dem Patienten und in einem multidisziplinären Team erfolgen [7].
primäre Therapien	Die primären Therapien des lokalisierten Prostatakarzinoms umfassen je nach Risikogruppe bzgl. Entwicklung eines Rezidivs radikale Operation, kurative Strahlentherapieverfahren, Hormontherapie, beobachtendes Abwarten (Watchful Waiting), aktive Überwachung (Active Surveillance, AS) und fokale Therapie [5, 8, 10]. Nach einer radikalen Prostatektomie erfolgt je nach pathologischen Testergebnissen und Risikokategorie auch eine adjuvante Therapie, um die Entwicklung eines Rezidivs zu verhindern [4, 5, 8, 10].
sekundäre Therapien	Sekundäre Therapien, die nach Entwicklung eines Rezidivs angewandt werden, sind nach primärer radikaler Prostatektomie aktive Überwachung und Salvage-Radiotherapie. Salvage-Prostatektomie und Brachytherapie sind sekundäre Therapieoptionen nach primärer Bestrahlung [4, 8, 13].
andere Therapieformen bei nicht-metastasierten Tumoren oder geringem Risikoprofil:	Bei nicht-metastasierten Tumoren kommen kurative Behandlungsoptionen zum Einsatz. Ziel dieser Therapien ist eine vollständige Zerstörung bzw. Entfernung des Tumors [2]. Bei Patienten mit geringem Risikoprofil steht die aktive engmaschige urologische Überwachung mit wiederholter Biopsie im Vordergrund (Active Surveillance), eine aktive Behandlung ist dennoch nicht ausgeschlossen [2, 4, 8, 10]. Kommt eine aktive Überwachung nicht infrage oder steigt der PSA-Wert weiter an, kommen Operation und verschiedene Formen der Bestrahlung zum Einsatz [2, 4, 10]. Die Operation kann für alle lokal begrenzten Prostatakarzinome jeder Risikogruppe empfohlen werden [2, 10]. Unterstützend zur Strahlentherapie kann auch eine Androgendeprivations-therapie sowohl vor (neoadjuvant) oder während bzw. nach (adjuvant) einer Strahlentherapie eingesetzt werden. Diese soll die Zahl der Krebszellen verringern und unter Umständen verkleinern und damit die Wirksamkeit der Bestrahlung erhöhen [2, 4, 8, 10].
kurative Therapie, aktive Überwachung	

1.5 Beschreibung der Leistungen

1.5.1 Irreversible Elektroporation (IRE)

irreversible Elektroporation (IRE) soll Krebszellen durch kurze, wiederholende, nicht-thermische, hoch-energetische Impulse von ins Krebsgewebe eingeführten Elektroden-nadeln zerstören	Irreversible Elektroporation (IRE, NanoKnife [®]) ist eine alternative Behandlungsmethode zu radikalen Therapien, bei der typischerweise 3 bis 5 Elektrodenadeln in und um das Karzinomgewebe eingeführt werden. Das Ziel der Behandlung ist es, die Krebszellen durch kurze, wiederholende, nicht-thermische, hochenergetische elektrische Impulse, die über mehrere Minuten verabreicht werden, zu zerstören. Die Elektroden können neu positioniert werden, um die Reichweite der Elektroporation zu vergrößern bis der gesamte Tumor sowie ein ausreichender Sicherheitsrand abgetragen werden kann. Durch dieses Verfahren werden mehrere Löcher in der Zellmembran verursacht, welche
---	--

zur Zerstörung des homöostatischen Mechanismus der Zellen und letztendlich zum Zelltod führt. Dieser Vorgang wird unter Vollnarkose durchgeführt und dauert zwei bis vier Stunden. Ein neuromuskuläre Blocker wird eingesetzt, um unkontrollierte heftige Muskelkontraktionen, die durch den elektrischen Strom ausgelöst werden können, zu verhindern. Kardiale Resynchronisation wird verwendet, um die Abgabe der elektrischen Impulse innerhalb der Refraktärzeit zu regulieren, wodurch das Risiko von Arrhythmien minimiert [13].

Guideline-Empfehlungen zu IRE

Die Leitlinie der American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und Society of Urologic Oncology (SUO) gibt lediglich allgemeine Empfehlungen zu fokalen Therapien ab, wobei auf die Irreversible Elektroporation (IRE) nicht eingegangen wird [14]. Auf Basis von Expertenmeinung sollten Patienten mit geringem und mittlerem Risiko, die eine fokale Therapie oder hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) in Erwägung ziehen, darüber informiert werden, dass diese Interventionen aufgrund fehlender Vergleichsstudien keine Standardbehandlungsoption darstellen. Weiters geben sie die expertengestützte Empfehlung ab, dass diese Behandlungsoptionen keine aussagekräftigen Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit aufweisen [14].

Die S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) empfiehlt, dass HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall), IRE (Irreversible Elektroporation) und Kryotherapie nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden sollen [8].

keine Guideline-Empfehlung für IRE in den USA

in Deutschland keine Empfehlung für HIFU und IRE und Kryotherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

1.5.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)

Im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten wird angenommen, dass Prostatakarzinomzellen ein niedriges Alpha/Beta Verhältnis besitzen und daher sensibler auf hypofraktionierte Bestrahlung reagieren als eine äquivalente Strahlendosis, die über mehrere Fraktionen verabreicht wird [15]. **Stereotaktische Strahlentherapie** (stereotactic body radiation therapy oder SBRT) ist eine Form der externen Strahlentherapie (external beam radiation therapy oder EBRT), bei der eine hohe Strahlendosis in weit weniger Fraktionen als bei konventioneller oder moderat fraktionierter Bestrahlung üblich ist, verabreicht wird. Standard EBRT wird in Fraktionen von 1,8-2 Gray (Gy) pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 74-80 Gy abgegeben [15]. Bei SBRT (auch „profound“, „extreme“ or „accelerated“ genannt) wird die Bestrahlung in einem kürzeren Zeitraum (weniger Tage oder Wochen) und in Fraktionen von bis zu 10 Gy pro Tag abgegeben [7, 16], bei einer gesamten Dosierung von 35-50 Gy [17]. Die Anzahl der Fraktionen umfasst üblicherweise fünf oder weniger Fraktionen [14, 18], aber auch bis acht Fraktionen gelten noch als extreme Hypofraktionierung [7, 19]. In der Literatur gibt es keine eindeutige Definition für SBRT; zum Zweck dieser Analyse wurde die Radiotherapie als SBRT eingestuft, wenn sie ≤ 8 Einheiten mit >4 Gy pro Fraktion erbracht wurde; dies entspricht einer relativ breiten Definition, um die Sensitivität der Literatur-Trefferquote zu erhöhen.

stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) als Form der externen Strahlentherapie (EBRT),

bei der eine hohe Strahlendosis in weit weniger Fraktionen als bei konventioneller oder moderat fraktionierter Bestrahlung üblich ist,

verabreicht wird

SBRT wird hauptsächlich mittels intensitätsmodulierter Photonen-Strahlentherapie (intensity modulated radiotherapy oder IMRT) mithilfe des Cyberknife® (das Äquivalent zum Gamma Knife® zur Behandlung von Karzinomen im Hals-Kopfbereich) bzw. mittels einem Linearbeschleuniger (linear accelerator oder LINAC) durchgeführt. Eine Behandlung mit Cyberknife® – 5 Einheiten sind üblich – dauert pro Einheit typischerweise 45-60 Minuten [20].

Guideline-Empfehlungen zu SBRT

in den USA keine
Guideline-Empfehlungen
für SBRT

Laut der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 2008 existieren nur wenig ausgereifte Daten, um die Äquivalenz zu bestehenden Standardbehandlungsmodalitäten nachzuweisen. Demnach sehen sie SBRT (definiert als <5 Fraktionen) nicht als Versorgungsstandard und empfehlen bei Patienten mit geringem bis mittlerem Risiko weitere angemessen konzipierte klinische Studien [18].

Leitlinien:

mehr
Langzeitergebnisse zur
Beurteilung notwendig

Auch die folgenden aktuelleren Leitlinien fassen zusammen, dass zu SBRT noch zu wenig Langzeitergebnisse vorliegen und diese Technologie daher nur sehr vorsichtig eingesetzt werden sollte [4, 7, 8, 19, 21]:

- ✦ Ein Literatur Review des American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria® kam zu dem Schluss, dass trotz steigender und vielversprechender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit SBRT von 3-4 Gy oder mehr – bis zum Abschluss laufender randomisierter Phase II und III Studien – SBRT nur mit Vorsicht verwendet werden sollte [21].
- ✦ Das National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) empfiehlt die Anwendung von SBRT sehr sorgfältig zu entscheiden und nur in Institutionen mit entsprechender Technologie und ausreichend Erfahrung und Fachwissen anzubieten, da qualitativ hochwertige Forschung mit langfristigen Follow-Up- und prospektiven multi-institutionellen Daten zur Erhebung und Bewertung von Langzeitresultaten von SBRT erforderlich ist [4].
- ✦ Obwohl Hypofraktionierung aufgrund der geringen Anzahl an Fraktionen den Komfort der Patienten erhöht und Kosten reduziert, ist laut European Association of Urology (EAU) extreme Hypofraktionierung von 5-10 Gy pro Fraktion in 5-7 Sitzungen aufgrund fehlender Langzeitdaten noch als experimentell zu betrachten [7].
- ✦ Die S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) empfiehlt die Durchführung extremer Hypofraktionierung nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien (Empfehlungsgrad A) [8].
- ✦ Nach einer Sichtung der verfügbaren Evidenz (ein Systematisches Review mit einer Gesamtpatientenanzahl von 1.472 [22], zwei nicht-randomisierte Studien, die anschließend publiziert wurden, sowie drei Kosteneffektivitätsstudien) kam das **National Health Service** (NHS) England zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von SBRT zur routinemäßigen Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom vorhanden ist, um den Einsatz dieser Technologie zu empfehlen [19].

1.5.3 Protonentherapie (PT)

Die externe Strahlentherapie kann sowohl mit Photonen als auch mit Protonen durchgeführt werden. Bei Protonentherapie wird die Bestrahlung mittels Teilchen- statt Röntgenstrahlen durchgeführt. **Protonentherapie** (PT oder proton beam therapy/PBT) ist daher eine weitere Art der EBRT, bei der hochdosierte ionisierende Strahlungen an den Tumor abgegeben werden. Die Protonentherapie wird in Fraktionen mithilfe eines Zyklotrons oder Synchotrons verabreicht und soll die Strahlenexposition im benachbarten gesunden Gewebe verringern. Protonen haben den physikalischen Vorteil dass sie so gesteuert werden können, dass sie praktisch ihre gesamte Energie im Tumor freisetzen und gesundes Gewebe kaum in Mitleidenschaft ziehen [14]; dadurch könnte das Risiko von Nebenwirkungen theoretisch gesenkt werden. PT kann durch zwei Methoden abgegeben werden: Erstens, mittels einer dreidimensionalen konformalen Technik (die ältere Methode) und zweitens, mittels „pencil-beam scanning“ (PBS), die IMRT ähnelt [23]. So wie bei SBRT, gibt es bei PT eine Diskussion hinsichtlich Hypofraktionierung. Der technische Aufwand für das Erzeugen und Lenken des Protonenstrahls ist allerdings enorm und diese Therapie wird weltweit nur in wenigen Zentren angeboten [24].

bei Protonentherapie wird die Bestrahlung mittels Ionen-Teilchen statt Röntgenstrahlen durchgeführt

Protonentherapie (PT/PBT) ist daher eine weitere Art der EBRT, bei der hochdosierte ionisierende Strahlungen an den Tumor abgegeben werden

Guideline-Empfehlungen zu PT

- ❖ Gegenwärtig vertritt die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) die Ansicht, dass die Wirksamkeit der Protonentherapie im Vergleich zu anderen Strahlentherapieverfahren wie IMRT und Brachytherapien beim Prostatakarzinom erst erforscht wird und daher die Rolle der Protonentherapie für lokalisiertes Prostatakarzinom innerhalb der derzeitigen verfügbaren Behandlungsoptionen unklar bleibt [25].
- ❖ Laut den American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria® liegen zur Behandlung von Prostatakarzinomen im Stadium T1 und T2 bisher nur begrenzt Daten zum Vergleich der Protonentherapie zu anderen Bestrahlungsmethoden oder radikaler Prostatektomie vor. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle der Protonentherapie klar zu definieren [21].
- ❖ Das Gremium des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) fasst zusammen, dass keine klare Evidenz für den Nutzen der Protonentherapie gegenüber IMRT hinsichtlich Wirksamkeit der Behandlung oder Langzeittoxizität vorliegt. Etwas widersprüchlich schlussfolgert NCCN jedoch, dass konventionell fraktionierte Protonentherapie beim Prostatakarzinom in Institutionen mit entsprechender Technologie und ausreichend Erfahrung und Fachwissen als angemessene Alternative zu Photonen-basierten Therapien angesehen wird [4].
- ❖ In der Leitlinie der American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und Society of Urologic Oncology (SUO) wird KlinikerInnen empfohlen, Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, welche eine Protonentherapie in Erwägung ziehen, darüber zu informieren, dass hinsichtlich der klinischen Vorteile von Protonentherapie gegenüber anderen definitiven Behandlungen bis dato zu wenig Evidenz existiert und in den bisherigen wenigen Daten kein Vorteil gesehen wird (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C) [14].

Übereinstimmung in Leitlinien:

zu wenig Evidenz für PT, vorerst nur in klinischen Studien empfohlen

- ❖ Laut der S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) „besteht kein Hinweis auf einen Patienten-relevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur hochkonformalen Photonentherapie (IMRT) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine Protonentherapie nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden“ [8].
- ❖ Das California Technology Assessment ForumsSM (CTAF) leitet aus der verfügbaren Evidenz ab, dass das Kriterium hinsichtlich verbesserter Nettoeffekte auf gesundheitliche Outcomes erfüllt wurde, jedoch das Kriterium hinsichtlich vergleichbarer positiver Auswirkungen wie bei etablierten Alternativen nicht erfüllt wurde. Die Rolle der PT bei lokalisiertem Prostatakarzinom innerhalb der derzeitigen Behandlungsoptionen bleibt daher unklar und die Technologie kann nicht empfohlen werden [26].
- ❖ Die „Choosing Wisely“ Kampagne in den USA (initiiert von der American Board of Internal Medicine Foundation) spricht sich – basierend auf ASTRO – gegen die PT bei Prostatakarzinom aus (als eine der Top-5 Empfehlungen): „don’t routinely recommend proton beam therapy for prostate cancer outside of a prospective clinical trial or registry“ [27].

2 Methoden

2.1 Fragestellung

Der vorliegende Bericht soll folgende Forschungsfrage beantworten:

- ✧ Sind Irreversible Elektroporation (IRE), stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) bzw. Protonentherapie (PT) zur Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom wirksamer und sicherer hinsichtlich der definierten Ergebnisparameter (siehe PICO-Schema in Tabelle 2.2-1) im Vergleich zu anderen Prostatakarzinom-spezifischen Behandlungsoptionen?

**Forschungsfrage:
Vergleich der IRE, SBRT
und PT zu anderen
Therapieoptionen**

2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien relevanter Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst. Da unterschiedliche Therapiemöglichkeiten für lokalisiertes Prostatakarzinom existieren, wurde die Art der Kontrolle offen gehalten d. h. jegliche Art der Vergleiche innerhalb der RCTs wurde in der Analyse berücksichtigt. In dieser Analyse wurden die Auswirkungen der Interventionen zu bestimmten Endpunkten evaluiert.

**Einschlusskriterien
relevanter Studien**

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien (PICO-Schema)

Population	Männer mit lokalisiertem (geringes, mittleres oder hohes Risiko; T1a-T2c, To, Mo) PCa ohne Lymphknotenbefall bzw. Metastasen
Intervention	1. Intervention: Irreversible Elektroporation (IRE) 2. Intervention: Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) 3. Intervention: Protonentherapie (PT) als Primärbehandlung. Studien, die die Interventionen ausschließlich als Boost oder Salvage Therapien angewandt haben, wurden nicht inkludiert.
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> ✧ aktive Überwachung (active surveillance) ✧ abwartendes Beobachten (watchful waiting) ✧ radikale Prostatektomie ✧ interne Strahlentherapie (Brachytherapie) ✧ andere Arten externer Strahlentherapie (EBRT) ✧ Androgendeprivationstherapie (ADT) ✧ Fokaltherapie (wie hochintensiver fokussierter Ultraschall)
Ergebnisparameter (Zielvariablen)	<p><i>Wirksamkeit:</i></p> <p>Überleben und Krankheitskontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✧ Gesamtüberleben ✧ ursachenspezifisches Überleben ✧ metastasenfreies Überleben ✧ Biochemisches rezidivfreies Überleben von Patienten berichteter Gesundheitsstatus (patient-reported health status): ✧ Harninkontinenz ✧ Reizung der Harnwege, Harndrang, Harnabflussstörungen ✧ Darmbeschwerden ✧ sexuelle Beschwerden ✧ hormonelle Beschwerden

Ergebnisparameter (Zielvariablen) (Fortsetzung)	Sicherheit: ✳ Toxizität Sonstige: ✳ Vermeidung von Prostatektomie
Studientypen	für Wirksamkeit: ✳ Systematische Reviews & HTA-Berichte ✳ (randomisierte) kontrollierte Studien für Sicherheit: ✳ alle oben genannten ✳ nicht-kontrollierte prospektive Studien ≥ 50 Patienten

**Erstforschung nach
HTA-Berichten und
systematischen Reviews**

Zunächst erfolgte (zur Konkretisierung der Forschungsfrage) eine Grobrecherche nach HTA-Berichten und systematischen Reviews in folgenden Datenbanken: CRD (Centre for Reviews and Dissemination) HTA Database, AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) und National Guidelines Clearing House. Weiters wurde nach relevanten HTA-Berichten bzw. Evidenzanalysen auf den Webseiten folgender Organisationen gesucht: AGENAS/IT; AHRQ/USA; ANZHSN/AU; CVZ/NL; G-BA/DE; GR/NL; KCE/BE; NICE/UK; SIGN/UK; National Comprehensive Cancer Network/USA; American College of Radiology (ACR Appropriateness Criteria). Das Heranziehen von HTA-Berichten anderer Institutionen als Basis für eine Evaluation stellt eine angemessene Methode dar [28].

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken**

Die systematische Literatursuche zur Identifikation relevanter Studien wurde im Februar 2018 in folgenden Datenbanken durchgeführt (die detaillierte Suchstrategie ist dem Anhang in Kapitel 8 zu entnehmen):

- ✳ Cochrane CENTRAL
- ✳ CRD (DARE-, NHS-EED-, HTA-Datenbank)
- ✳ Embase
- ✳ Medline via Ovid
- ✳ ClinicalTrials.gov

**Screening von
Referenzlisten
inkludierter
Publikationen**

Zusätzlich wurde jede Referenzliste der inkludierten Publikationen gescreent, um weitere relevante Treffer zu identifizieren. Wie aus dem PRISMA-Diagramm ersichtlich, konnten durch einen Snowballing-Prozess einige weitere Referenzen identifiziert werden. Bei Bedarf (z. B. Verdacht einer abgeschlossenen, jedoch noch nicht veröffentlichten Studie) wurden die AutorInnen kontaktiert. Zu IRE erfolgte eine Kontaktaufnahme zu zwei Autoren in den Niederlanden und einem Autor in Deutschland.

**Ein- und
Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Studien an Menschen in englischer und deutscher Sprache, ausgeschlossen wurden Studien hauptsächlich aufgrund eines abweichenden Studiendesigns, zu wenig eingeschlossenen Patienten sowie fehlenden Endpunkten. Die Suche zu IRE erstreckte sich über den Zeitraum von 06.09.2016-28.02.2018, da es sich hier um ein Update der Literatursuche des Interventional Procedures Programmes zu IRE von NICE handelte [13]. Zu PT und SBRT wurde die Suche auf den Publikationszeitraum 2007-2018 eingeschränkt.

Nach Entfernen der Duplikate konnten zu IRE 328 Publikationen, zu SBRT 672 Publikationen und zu PT 230 Publikationen identifiziert werden. Der Literatursuchprozess der jeweiligen Interventionen ist in Abbildung 2.2-1, Abbildung 2.2-2 und Abbildung 2.2-3 dargestellt. Durch Handsuche und Kontaktierung von Autoren wurden zusätzliche drei Publikationen zu IRE, 21 Publikationen zu PT und neun Publikationen zu SBRT ermittelt.

insgesamt konnten über 1.000 Publikationen zu den 3 Therapieformen gefunden werden

Die Literatursuche erfolgte von zwei voneinander unabhängigen Personen. Das Abstract-Screening erfolgte zunächst durch LS, die von LS exkludierten Abstracts wurden im Anschluss von PL gescreent. Bei Differenzen erfolgte eine Einigung über Diskussion oder es wurde die Meinung einer dritten Person eingeholt.

Literaturauswahlverfahren

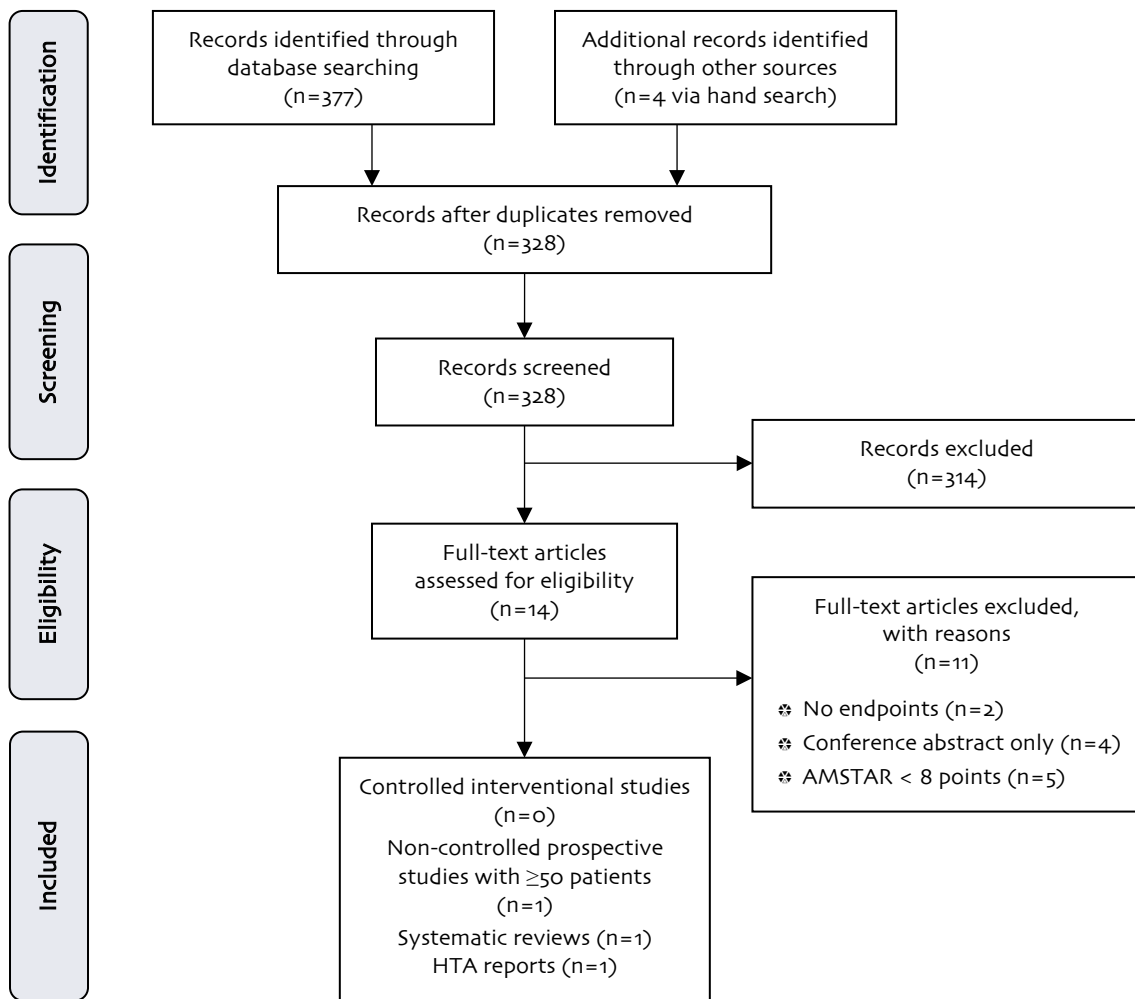


Abbildung 2.2-1: Darstellung des Auswahlprozesses zu IRE (PRISMA Flow Diagram)

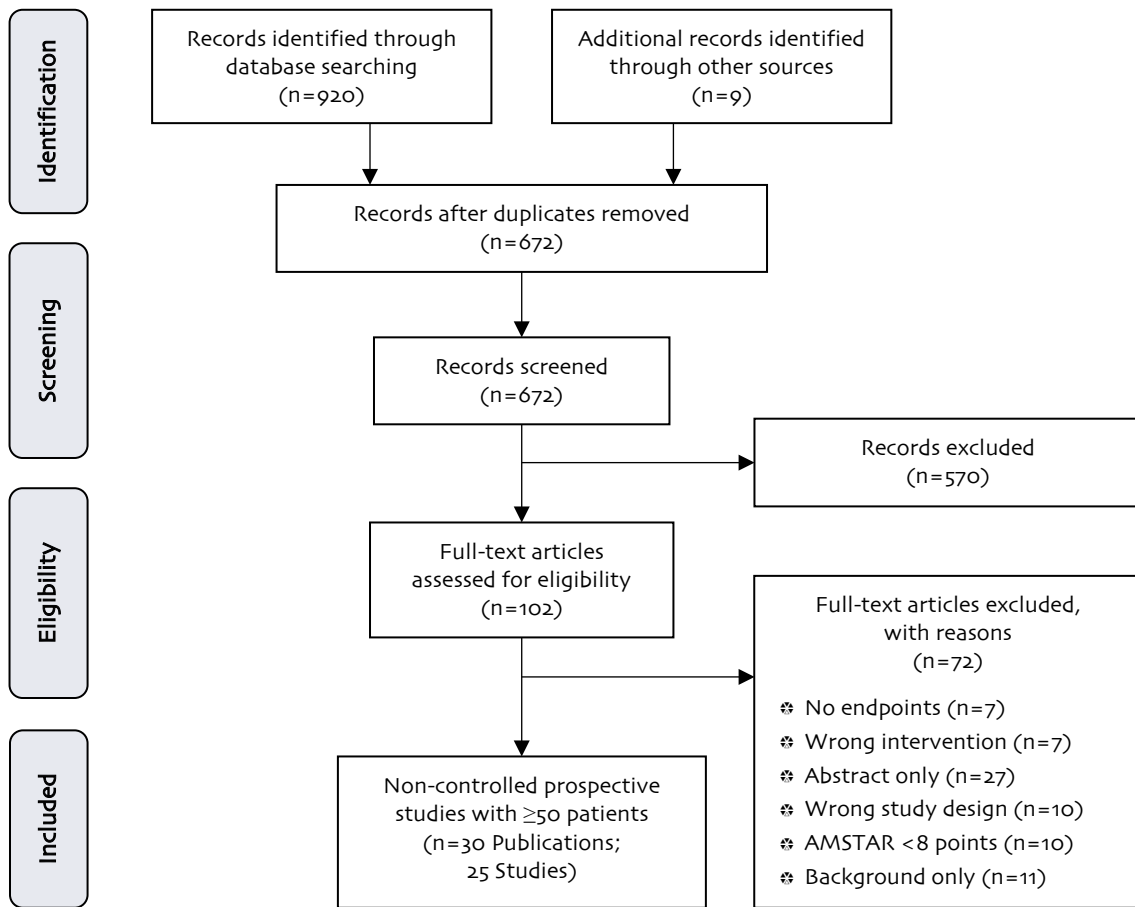


Abbildung 2.2-2: Darstellung des Auswahlprozesses zu SBRT (PRISMA Flow Diagram)

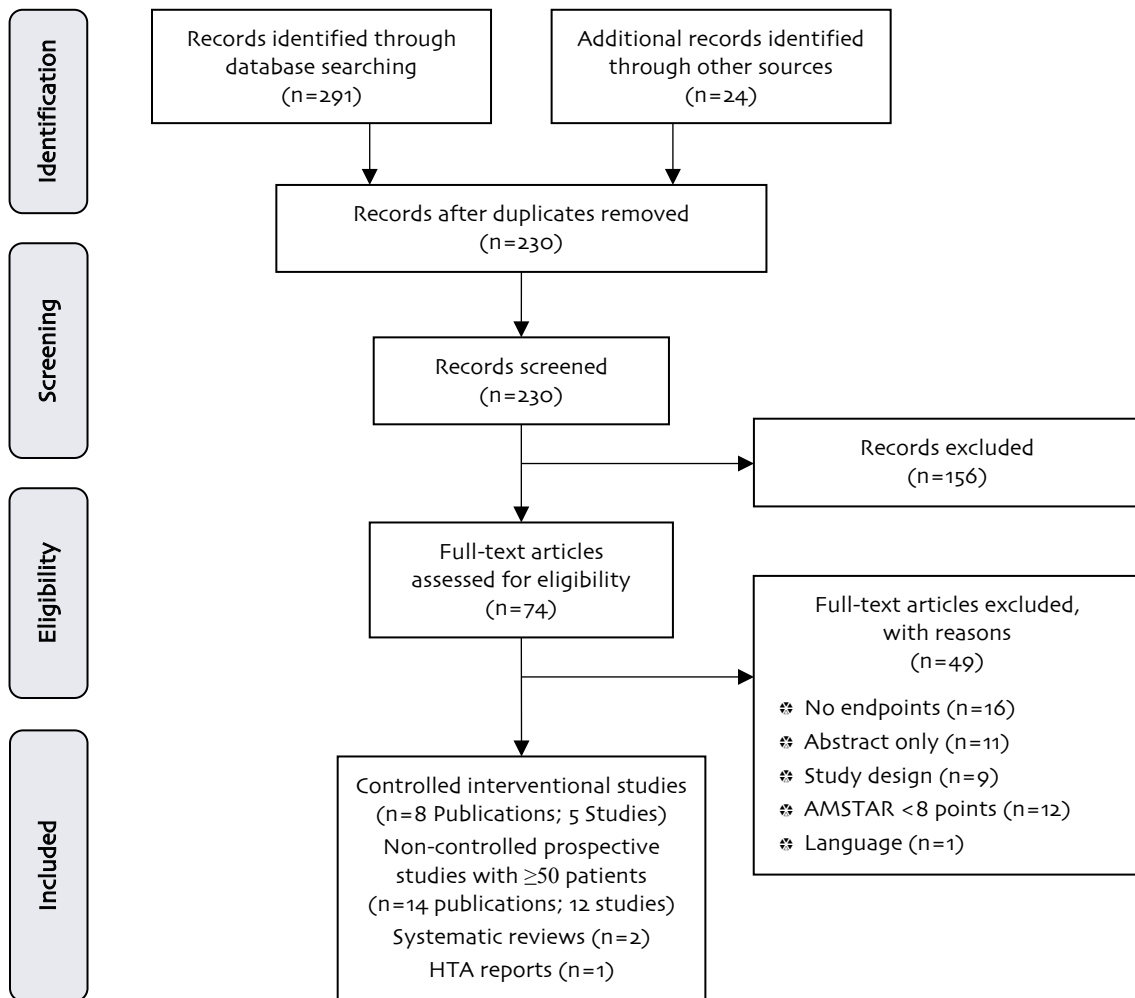


Abbildung 2.2-3: Darstellung des Auswahlprozesses zu PT (PRISMA Flow Diagram)

2.3 Datenextraktion und -analyse

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden von der Erstautorin (LS) extrahiert und von der Zweitautorin (PL) kontrolliert. Die extrahierten Daten zu den jeweiligen Interventionen sind in tabellarischer Form dargestellt. Die Datenextraktionstabellen der laufenden Studien, die in der Datenbank ClinicalTrials.gov identifiziert wurden, befinden sich im Anhang (Kapitel 7, Tabelle 8.3-1, Tabelle 8.3-2 und Tabelle 8.3-3). Um die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern, wurden ggf. ungewichtete Mittelwerte beim Auftreten von Toxizität selbst berechnet. Diese Berechnungen wurden vom Erstautor (LS) durchgeführt und vom Zweitautor (PL) kontrolliert.

Datenextraktion und Datenkontrolle durch Erst- und Zweitautorin

2.3.1 Erhobene Endpunkte

Bewertung der Wirksamkeit ausschließlich durch randomisierte klinische Studien als Evidenz

Die patientenrelevanten Endpunkte Überleben und Lebensqualität wurden a priori definiert. Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien als Evidenz inkludiert d. h. Kapitel 3 bezieht sich ausschließlich auf RCT-Ergebnisse. In Kapitel 0 (Toxizität) wird auch Evidenz aus prospektiven Beobachtungsstudien mit über 50 Patienten herangezogen.

Endpunkte Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Überleben (gesamt- sowie biochemisch rezidivfreies)

Neben dem Endpunkt Gesamtüberleben wurde auch das rezidivfreie Überleben nach ASTRO und Phoenix gemessen, die nachstehend kurz beschrieben werden.

nach neuerer ASTRO-Definition („Phoenix-Definition“) handelt es sich um ein PSA-Rezidiv, wenn der PSA-Wert nach primärer Strahlentherapie mindestens 2 ng/ml über den Nadir steigt

Laut der früheren *ASTRO*-Definition (American Society for Radiation Oncology) lag nach drei konsekutiven PSA-Anstiegen nach kurativer Strahlentherapie ein PSA-Rezidiv vor. Diese Definition wurde jedoch vielfach kritisiert, da sie weder bei Patienten unter/nach ADT eine verlässliche Aussagekraft hatte, noch die klinische Progression und das Gesamtüberleben prognostizierte. Außerdem konnten auch die nach Kaplan-Meier berechnete krankheitsfreie Überlebensrate durch die Rückdatierung des Zeitpunktes einer PSA-Progression verfälscht werden. Die neuere *ASTRO*-Definition, auch als „*Phoenix-Definition*“ bekannt, gilt als sensitiver und spezifischer. Nach dieser Definition handelt es sich um ein PSA-Rezidiv, wenn der PSA-Wert nach primärer Strahlentherapie mindestens 2 ng/ml über den Nadir steigt. Die Datierung des Rezidivs erfolgt zum dokumentierten Zeitpunkt des Überschreitens des Grenzwertes („at call“). Die zweite Messung ist nach ca. drei Wochen vorzunehmen [8].

Endpunkt Lebensqualität

Lebensqualität

In den inkludierten Studien wurden die Endpunkte hinsichtlich Lebensqualität u. a. anhand folgender Instrumente erhoben:

Bewertung nach EORTC QLQ-C30 Fragebogen:

umfasst 30 Fragen über 10 Subskalen und dient zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer PatientInnen

Der von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group entwickelte multidimensionale *EORTC QLQ-C30* Fragebogen umfasst 30 Fragen über 10 Subskalen und dient zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer PatientInnen. Da dieser zu den nicht-krankheitsspezifischen (generischen) Fragebögen zählt, wurden je nach Tumorerkrankung für den QLQ-C30 weitere Module entwickelt, wie zum Beispiel der prostata-spezifische *QLQ-PR25*, der vor allem in Europa zum Einsatz kommt. Im Gegensatz zum *EORTC QLQ-C30* beinhaltet der *QLQ-PR25* 25 spezielle Fragen für Prostatakarzinom-Patienten, die im *QLQ-C30* entweder nicht oder nur sehr unzureichend vorkommen. Das Instrument erfasst die allgemeinen Nebenwirkungen nach radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie und Androgendeprivationstherapie bzgl. Obstruktion, Kontinenz, Potenz und subjektiver Befindlichkeit. Die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ sind bei *QLQ-C30* und *QLQ-PR25* identisch und werden Zahlenwerten von 1-4 zugeordnet. Auch die Auswertung ist bei beiden Fragebögen ident und umfasst einen Punktwert von 0-100. Je höher die Punktzahl, desto besser die Funktion und die Lebensqualität. In den Subskalen bedeuten jedoch höhere Punkte mehr Symptome [29].

Der *Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI)* besteht aus vier Domänen und erhebt Urininkontinenz, Harnabflussstörung/-reizung, Verdauungsbeschwerden und sexuelle Dysfunktion nach einer Prostatakarzinomtherapie. Dieser Fragebogen besteht aus 29 Items und wird mit Punkten von 0-100 bewertet, wobei 0 „keinen Symptomen“ entspricht. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer 4-5-teiligen Likert-Skala [30].

der Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI) besteht aus 4 Domänen und 29 Items

Der *American Urological Association Symptom Index Score (AUA Score)* erhebt die Symptome einer Prostatahyperplasie und besteht aus sieben Fragen. Die Antworten beziehen sich auf die Häufigkeit der auftretenden Symptome und bestehen aus einer sechsteiligen Likert-Skala. Der Score besteht aus einem Maximum von 35 Punkten, wobei 0-7 Punkte milde Symptome, 8-19 Punkte mittelschwere Symptome und 20-35 Punkte schwerwiegende Symptome darstellen. Anhand der Punkteanzahl wird dann die am besten geeignete Behandlungsmethode ausgewählt [31].

der American Urological Association Symptom Index Score (AUA Score) erhebt die Symptome einer Prostatahyperplasie und besteht aus 7 Fragen

Der *Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)* ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom. Die 4 Domänen, die sich auf urogenitale, gastrointestinale, sexuelle und hormonelle Symptome beziehen, bestehen aus insgesamt 50 Fragen. Die maximale Punkteanzahl beträgt 100 Punkte, wobei niedrigere Punkte schlechtere Ergebnisse bedeuten [32].

der Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Vermeidung von radikal invasiven Eingriffen

Ein weiterer Endpunkt, der erhoben wurde, war, inwieweit die Interventionen zu einer Vermeidung von radikal invasiven Eingriffen (z. B. chirurgischen Eingriffen wie Prostatektomie) führten.

Vermeidung von radikal invasiven Eingriffen

Toxizität

Zur Erhebung akuter und später radiogener Nebenwirkungen wurden in den inkludierten Studien die beiden Klassifikationskriterien nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) angewandt. Je nach Schweregrad der unerwünschten Nebenwirkungen werden diese sowohl nach CTCAE als auch nach RTOG in Grad 1 bis Grad 5 eingestuft (siehe Tabelle 2.3-1), wobei RTOG in den inkludierten Studien vorwiegend bei Spättoxizität zur Anwendung kommt [33, 34]. Inkludierte Studien, die die Klassifikationskriterien nach RTOG verwendeten, wurden in den entsprechenden Tabellen zum Endpunkt Sicherheit (Toxizität) mit einem „*“ gekennzeichnet.

Toxizität: Nebenwirkungen nach Klassifikationskriterien nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) und RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

Tabelle 2.3-1: CTCAE und RTOG Kriterien [33, 34]

Grad	CTCAE	RTOG
0	nicht definiert	keine
1	gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert	gering, leicht
2	mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc.)	mäßig, deutlich

Grad	CTCAE	RTOG
3	schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens- bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit)	stark, ausgeprägt
4	lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert	lebensbedrohlich oder mit Behinderung verbunden
5	Tod im Zusammenhang mit Unerwartetem Ereignis, UE	Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang

2.4 Bewertung der Qualität der Studien

Bewertung der Studienqualität für RCTs anhand des Cochrane Risk of Bias (RoB) Tools und für Systematische Reviews sowie Health Technology Assessment (HTA)-Berichte anhand von AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)

Die Bewertung der internen Validität aller eingeschlossenen Studien wurde für RCTs anhand des *Cochrane Risk of Bias (RoB) Tools* [35] und für Systematische Reviews sowie Health Technology Assessment (HTA)-Berichte anhand von *AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)* [36] von den Autorinnen (LS, PL) unabhängig voneinander durchgeführt. Systematische Reviews wurden eingeschlossen, wenn diese in der AMSTAR-Bewertung mindestens 8 von 11 Punkten erreichten, wobei für jede Frage maximal ein Punkt vergeben wurde. Das Bias-Risiko der einzelnen RCTs ist in Tabelle 3.3-2 dargestellt.

Die Evidenzstärke der patientenrelevanten Endpunkte wurde von der Hauptautorin (LS) anhand von GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) bewertet, indem alle relevanten Studienergebnisse für jeden Endpunkt zusammengefasst und anschließend die Stärke der Evidenz beurteilt wurde. Die Kontrolle der GRADE-Tabellen erfolgte durch die Zweitautorin (PL). Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst.

Bewertung Patientenrelevanter Endpunkte nach GRADE

Das GRADE-System klassifiziert die Evidenzstärke in Stufen [37]:

- ✿ *hohe Qualität*: Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt verändert.
- ✿ *moderate Qualität*: Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken.
- ✿ *niedrige Qualität*: Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt.
- ✿ *sehr niedrige Qualität*: Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

3 Wirksamkeit

Nachfolgend, in Kapitel 3 und 0, sind die Ergebnisse der systematischen Reviews und HTAs sowie die Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst. Bei RCTs wird das Bias-Risiko dargestellt sowie die Evidenzstärke für den gesamten Endpunkt abgeschätzt.

Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit

3.1 Irreversible Elektroporation (IRE)

3.1.1 Systematische Reviews & internationale HTAs

Im Rahmen der vorliegenden systematischen Suche in den genannten Datenbanken konnten vier systematische Reviews zum Thema IRE identifiziert werden [38-41]; jedoch wurde ausschließlich der Review von Baydoun et al, 2016 [41] mit einer AMSTAR-Bewertung $\geq 8/11$ Punkten bewertet und daher als Volltext inkludiert (s. Tabelle 8.2-1). Dieser Review hatte zum Ziel, die Evidenz zur Wirksamkeit und Toxizität der Fokaltherapie für Primärprostatatakarzinom zu analysieren. Unter dem Begriff Fokaltherapie wurden sieben Interventionen, eine davon IRE, betrachtet. Über allen Fokaltherapien hinweg wurden 18 (zehn prospektive und acht retrospektive) Studien mit insgesamt 2.288¹ Patienten eingeschlossen. Zu IRE konnte allerdings ausschließlich eine retrospektive Studie (n=34 Patienten) [42] inkludiert werden. Die AutorInnen fassten zusammen, dass RCTs, die Langzeitergebnisse von Fokaltherapie mit „whole-gland“-Therapien (Behandlung der kompletten Prostata) vergleichen, fehlen [41].

4 systematische Reviews identifiziert, nur einer inkludiert

18 prospektive und retrospektive Studien eingeschlossen

RCTs mit Langzeitergebnissen fehlen

Lediglich ein HTA-Bericht [13] konnte zu IRE identifiziert und mit $\geq 8/11$ AMSTAR-Punkten bewertet werden (siehe Tabelle 8.2-2). In einem Literatur Review von NICE zu IRE zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurden sieben Fallserien (alle <50 Patienten, außer bei einer Studie, wo allerdings nur ein Conference Abstract vorhanden war) mit insgesamt ca. 246 Patienten eingeschlossen, wobei die tatsächliche Anzahl der Patienten niedriger war, da sich einige Patienten in den Studien überschneiden. Derzeit liegt laut NICE unzureichend qualitativ hochwertige Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit von IRE zur Behandlung des Prostatakarzinoms vor. Daher sollte dieses Verfahren nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. NICE empfiehlt randomisierte kontrollierte Studien, die das Verfahren mit aktuellen Behandlungsstandards vergleichen. Diese sollten Details zu Patientenauswahl, Kurz- und Langzeitergebnissen, einschließlich Patientenrelevante Endpunkte und Auswirkungen auf zukünftige radikale chirurgische Eingriffe berichten [13].

nur ein HTA-Bericht gefunden

NICE empfiehlt IRE mangels Evidenz nur für klinische Studien

¹ Im Haupttext wird allerdings von einer Gesamtanzahl von 2.166 Patienten berichtet.

3.1.2 Inkludierte Einzelstudien

keine RCTs zu IRE

Es konnten keine RCTs zu IRE identifiziert werden.

3.1.3 Ergebnisse der Einzelstudien

keine Ergebnisse zur
Wirksamkeit

Es konnten aufgrund fehlender RCTs keine Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet werden.

3.1.4 Beurteilung der Evidenzstärke

keine Beurteilung der
Evidenzstärke möglich

Es konnte keine Aussage zur Evidenzstärke hinsichtlich Auswirkung auf Mortalität und Lebensqualität getroffen werden, da keine Evidenz aus RCTs identifiziert werden konnte.

3.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)

3.2.1 Systematische Reviews & internationale HTAs

es konnte *kein*
systematischer Review
zu SBRT eingeschlossen
werden

13 systematische Reviews wurden durch das Abstract-Screening-Verfahren als potentiell relevant identifiziert, jedoch konnte nach Volltextanalyse keiner davon als qualitativ hochwertig mit $\geq 8/11$ AMSTAR Punkten eingestuft werden (s. Tabelle 8.2-1) [16, 22, 43-53]. Eine Suche zu internationalen hochwertigen HTA-Berichten zu SBRT brachte ebenso keine Treffer.

3.2.2 Inkludierte Einzelstudien

keine RCTs zu SBRT

Es konnten keine RCTs zu SBRT identifiziert werden.

3.2.3 Ergebnisse

kein Ergebnis zur
Wirksamkeit von SBRT

Es konnten aufgrund fehlender RCTs keine Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet werden.

3.2.4 Beurteilung der Evidenzstärke

keine Aussage zur
Evidenzstärke möglich

Es konnte keine Aussage zur Evidenzstärke hinsichtlich Auswirkung auf Mortalität und Lebensqualität getroffen werden, da keine Evidenz aus vorliegt.

3.3 Protonentherapie (PT)

3.3.1 Systematische Reviews & internationale HTAs

Von den zwölf während des Screeningprozesses identifizierten möglichen Systematic Reviews [15, 17, 54-63] wurden nur zwei nach der Qualitätsbewertung (AMSTAR-Bewertung $\geq 8/11$) inkludiert (s. Tabelle 8.2-1) [61, 63]. Ziel des Systematischen Reviews von Lodge et al (2007) war es, die Wirksamkeit von Hadronentherapie (Neutron-, Proton- und Ionen Therapie) für unterschiedliche Krebsarten zu bewerten [63]. Es wurde nach prospektiven und retrospektiven Studien gesucht, die mindestens 20 Patienten inkludierten sowie eine zweijährige Follow-Up-Periode hatten. Schließlich wurden – über alle Krebsarten hinweg – 40 Studien zu Protonentherapie und 22 Studien zu Ionen Therapie identifiziert. Spezifisch zu Prostatakrebs konnten zwei Phase III RCTs mit insgesamt 492 Patienten identifiziert werden; eine davon [64] wurde auch im vorliegenden Bericht inkludiert. Die Andere war eine ältere Studie, in der die Intervention aus heutiger Sicht kein zeitgemäßes Bestrahlungsverfahren darstellte und im vorliegenden Bericht aufgrund des Alters (vor 2007) ausgeschlossen wurde [65]. Zusätzlich wurde eine größere retrospektive Studie eingeschlossen. Auf Basis der insgesamt 1.751 Patienten berichtete dieser systematischer Review von 89 % Gesamtüberleben zu 5 Jahren (gewichteter Mittelwert). Als Conclusio fassten die AutorInnen zusammen, dass weder Protonen noch Photonen als überlegen gelten. Generell schlussfolgern sie, dass, außer in geringem Umfang bei seltenen Tumoren wie Augentumoren, Chordomen sowie pädiatrischen Tumoren, die Evidenzbasis für den routinemäßigen Einsatz von Hadronentherapie nicht vorliegt [63].

Der zweite systematische Review [61] untersuchte die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von unterschiedlichen Therapien des lokalisiertem Prostatakarzinom. 18 RCTs und 473 Beobachtungsstudien zu allen unterschiedlichen Therapiearten erfüllten hierzu die Einschlusskriterien. Spezifisch zu Protonentherapie konnten zwei nicht-randomisierte Studien, die im vorliegenden Bericht aufgrund des Publikationsalters > 10 Jahre nicht inkludiert wurden, eingeschlossen (Gesamtzahl der Patienten wurde nicht angegeben). Auf Basis der nicht-randomisierten Studien wurde zusammengefasst, dass 86-97 % von Patienten am Ende des Follow-Up rezidivfrei waren. Die AutorInnen konkludierten, dass sich die Erhebung zu Wirksamkeit und Folgeschäden der Therapie aufgrund fehlender Evidenz sehr schwierig gestaltete [61].

Zu PT konnten drei internationale HTA-Berichte identifiziert werden [66-68], jedoch wurde lediglich ein HTA-Bericht mit $\geq 8/11$ AMSTAR-Punkten eingestuft (siehe Tabelle 8.2-2).

Im HTA der **Washington State Health Care Authority** wurden zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Prostatakrebs zehn Studien einbezogen. Jedoch berichteten hierzu nur sechs dieser Studien klinische Ergebnisse auf Basis eines Vergleichs zwischen PT und alternativen Behandlungsoptionen. Diese sechs Studien inkludierten eine RCT, eine prospektive vergleichende Studie und vier Fallserien. Die Washington State Health Care Authority fasst in ihrem HTA zusammen, dass die geringe Evidenzbasis und verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von PT höchst problematisch erscheint. Sie stufen den Netto-Nutzen von PT als „vergleichbar“ ein und merken dazu an, dass diese Bewertung auf Grundlage einer begrenzten Evidenzbasis getroffen wurde und daher die Wahrscheinlichkeit relativ gering ist, dass PT annähernd äquivalent zu alternativen Therapien ist [66].

2 Systematische Reviews inkludiert:

1 Review (2007) bewertet die Wirksamkeit von Hadronentherapie (Neutron-, Proton- und Ionen Therapie) für unterschiedliche Krebsarten

1 Review untersuchte die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von unterschiedlichen Therapien des lokalisierten Prostatakarzinoms

ein HTA-Bericht eingeschlossen

HTA der Washington State Health Care Authority: geringe Evidenzbasis und verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von PT höchst problematisch

3.3.2 Inkludierte Einzelstudien

Studiencharakteristika

**Einzelstudien zur PT:
5 RCTs mit
verschiedenen
Vergleichen**

**3 Studien beschäftigten
sich mit der Frage der
Auswirkung von**

**hoher vs.
niedriger Dosis bzw.**

**hoch- vs.
standardfraktionierter PT**

Zu PT konnten fünf RCTs (acht Publikationen) identifiziert werden [64, 69-75], allerdings stellten diese fünf Studien verschiedene Arten von Vergleichen dar. Es gab nur eine Studie, die die Intervention mit einer eher herkömmlichen Intervention verglichen hat [69], allerdings war die Intervention in dieser Studie eine kombinierte Proton-Photon Therapie. Bei einer zweiten Studie [69, 70] handelt es sich um einen Vergleich zwischen PT und einer anderen experimentellen Intervention, nämlich CIRT. Die anderen drei Studien [71, 72, 74] beschäftigten sich mit der Frage der Auswirkung von hoher versus niedriger Dosis bzw. hochfraktionierter versus standardfraktionierter PT. Hier könnte man theoretisch erwarten, dass die Effekte von hochdosierten bzw. hochfraktionierten Protonentherapie noch höher wären als die Standarddosis. Die Studie von Habl et al. (2016) [70] (auch IPI Studie genannt) wurde in Deutschland durchgeführt (Heidelberg Ion Beam Therapy Center). Die PROG-Studie [64, 73, 74] war die einzige multizentrische Studie und bietet die längste Follow-Up Periode (mit fast 10 Jahren). Ähnlich zur Studie von Khmelevsky et al. (2018) [69] untersuchte die PROG-Studie jedoch eine Proton-Photon-Kombination; dabei war der Protonen-Boost, welcher als hochdosiert benannt wurde, ähnlich zur Dosierung des Protonen-Boosts bei Khmelevsky et al. (2018) [69]. Vargas et al. (2015) [71] untersuchten standardfraktionierte PT gegenüber hypofraktionierter PT. Bei Kim et al. (2013) [72] gab es fünf unterschiedliche Dosierungs-Arme der Protonentherapie ohne explizite Kontrolle. Was die Endpunkte betrifft, untersuchten Khmelevsky et al. (2018) [69] und die PROG Studie Überleben; bei den anderen Studien standen Lebensqualität bzw. Toxizität im Mittelpunkt.

Ein Überblick zu den diversen Vergleichen ist der Tabelle 3.3-1 zu entnehmen:

Tabelle 3.3-1: Art der Vergleiche bei den RCTs

Intervention vs. Vergleich	Studie
PT vs. Kohlenstoff-Ionen Therapie (CIRT)	Habl et al. (2016) [70]
Proton-Photon Kombination vs. Kontrolle (Photonen)	Khmelevsky et al. (2018) [69]
Hochdosierte Proton-Photon vs. standarddosierte Proton-Photon	PROG [64, 73, 74]
Hochfraktionierte PT vs. standardfraktionierte PT	Vargas et al. (2015) [71]
PT-Dosierungs-Studie	Kim et al. (2013) [72]

Patientencharakteristika

**Größe der Studien
(Teilnehmerzahl):
PROG als größte Studie
mit 393 Männern**

Die größte Studie war PROG [64, 73, 74] mit einer Gesamtanzahl von 393 Männern; mit 289 Männern war die Studie von Khmelevsky et al. (2018) die Zweitgrößte. Die anderen drei Studien waren ähnlich groß (82-92 Personen) [70-72]. Hinsichtlich des Alters waren alle Studien vergleichbar (durchschnittliches Alter Mitte bis Ende 60). Alle Patienten hatten lokalisiertes Prostatakarzinom, bei Kim et al. (2013) [72] hatten 11 % der Patienten bereits Tumorstadium T3. In dieser Studie und auch in der PROG Studie gab es Patienten mit einem Gleason-Score von 8 bis 10 (8 % bei PROG [64, 73, 74] und 7 % bei Kim et al. (2013) [72]). In der Studie vom Khmelevsky et al. (2018) [69] waren einige Angaben zu Patientencharakteristika nicht vorhanden.

Risk of bias

In Tabelle 3.3-2 ist die Risk of Bias Bewertung für jeden RCT dargestellt. In keiner der Studien wurde eine Verblindung durchgeführt und wurde in den Publikationen auch nicht thematisiert. Ähnlich dazu gab es keine ausreichenden Informationen zum Randomisierungsprozess. Bei Habl et al. (2016) [70] besteht der Verdacht auf selektives Berichten, da Überleben nicht berichtet wurde, obwohl dies in der Publikation als Sekundärendpunkt angegeben wurde. Bei Khmelevsky et al. (2008) [69] fehlen teilweise Angaben zu Patientencharakteristika.

**Risk of Bias:
keine der Studien
war verblindet**

Tabelle 3.3-2: Risk of Bias (RCTs) Tabelle

Studie	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (all cause mortality)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Habl et al, 2016	●	●	●	●	●	●	●
Khmelevsky et al, 2018	●	●	●	●	●	●	●
PROG (Zietman et al 2005, Zietman et al, 2010, Talcott et al, 2010)	●	●	●	●	●	●	●
Kim et al, 2013	●	●	●	●	●	●	●
Vargas et al, 2015	●	●	●	●	●	●	●

Tabelle 3.3-3: Studiencharakteristika (RCTs) zu PT

Autor, Jahr, Referenz	Habl et al., 2016 (IPI trial) [70]	Khmelevsky et al., 2018 [69]	Zietman et al., 2005 (early Follow-Up) [64]; Zietman et al., 2010 (medium Follow-Up) [73]; Talcott et al., 2010 (long Follow-Up) [74] (PROG) ²	Vargas et al., 2015 [71]	Kim et al., 2013 [72]
Land	Deutschland	Russland/Polen	USA	USA	Korea
Vergleich	PT vs. CIRT	kombinierte Photon-Protonentherapie (IG) vs. nur Photonen-therapie (KG)	kombinierte Photon-Protonentherapie: hohe Dosis vs. Standarddosis	hypofraktionierte vs. standardfraktionierte PT	hypofraktionierte PT (unterschiedliche Dosierungen)
Finanzierung/ Interessenskonflikt	DFG Klinische Forschergruppe Schwerionentherapie in der Radioonkologie	k.A.	Bertucci Genitourinary Cancer Research Fund, Massachusetts General Hospital	k.A.	National Cancer Center, Korea
Setting, Zeitperiode	Heidelberg Ion-Beam Therapy Center, zw. 2012-2013	IPEP Proton Therapy Center, zw. 2000-2011	2 Zentren, USA: Loma Linda University Medical Center, Loma Linda Massachusetts General Hospital, Boston, zw. 1996-1999	Mayo Clinic Proton Center, zw. 2011-2014	Proton Therapy Center, Goyang
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	PT (a) vs. CIRT (b) 66 Gy, in 20 fx zw. 5 und 6 fx/ Woche	3 Interventionsgruppen: Photonenbestrahlung von 44-46 Gy + 28 bis 28,8 Gy Protonen (46 Pat. bekamen in 8 fx zu 3 Gy; 44 Pat bekamen 5 fx zu 4 Gy; 24 Pat. bekamen 3 fx zu 5,5 Gy) 1 Kontrollgruppe: Photonen-Boost zu 2 Gy in 12 bis 14 fx von 68 bis 72 Gy (ohne PT)	Kombination von Photonen und Protonen (Phase 1 Protonen, Phase 2 Photonen), keine Begleittherapie. Behandlungszeitraum 8 Wochen bei Standarddosis und 9 Wochen bei hoher Dosis 50,4 Gy konformale Photonen-therapie + Protonenboost von 19,8 Gy (Standarddosis) oder 28,8 Gy (hohe Dosis)	38 Gy mittels PT in 5 fx (hypofraktionierte PT) vs. 79,2 Gy in 44 fx (standardfraktionierte PT)	Arm 1: 60 CGE, 20 fx (4x/Woche) für 5 Wochen Arm 2: 54 CGE, 15 fx (3x/Woche) für 5 Wochen Arm 3: 47 CGE, 10 fx (2x/Woche) für 5 Wochen Arm 4: 35 CGE, 5 fx (2x/Woche) für 2 Wochen Arm 5: 35 CGE, 5 fx (1x/Woche)
Follow-Up-Periode	M 22,3 Mo	IG: M 67,8 (±3,1) Mo KG: M 71,6 (±2,9) Mo	Early: M 5,5 J (r 1,2-8,2 J) Medium: M 8,9 J (r 0,8-12,5 J) Long: M 9,4 J (r 7,4-12,1 J)	M 18 Mo (beide Gruppen)	M 42 Mo (r 11-52 Mo)
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v.4.02 akut ≤6 Mo	RTOG-Kriterien	RTOG-Kriterien	CTCAE v.4.0	CTCAE v.3: Akuttoxizität RTOG: Spättoxizität
Messung: Survival, QoL	QoL mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25 (letzte herangezogen für Harn- und Darmbeschwerden sowie sexuelle Funktion) QLQ-PR25 Skala 0 bis 100	5- und 10-jahre Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben (ASTRO)	5- und 10-jahre Gesamtüberleben und 10-Jahre biochemisches rezidivfreies Überleben (ASTRO und Phoenix) QoL mittels PCSI	QoL mittels EPIC (urinary, bowel und erectile dysfunction) und AUA symptom index.	QoL mittels AUA Score, urinary QoL Score, sexual dysfunction scale rezidivfreies Überleben: 4-Jahr BCFFS Raten gemäß ASTRO

SBRT, IRE und PT zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

² PROG [64, 73-74] Medium Follow-Up (keine Infos für Long-term Follow-Up): Tumorstadium gleich, Gleason gleich; Risikokategorie tw. anders indem mittleres Risiko 37 % und hohes Risiko 4 %

Autor, Jahr, Referenz	Habl et al., 2016 (IPI trial) [70]	Khmelevsky et al., 2018 [69]	Zietman et al., 2005 (early Follow-Up) [64]; Zietman et al., 2010 (medium Follow-Up) [73]; Talcott et al., 2010 (long Follow-Up) [74] (PROG) ²	Vargas et al., 2015 [71]	Kim et al., 2013 [72]
Inklusionskriterien	lokalisiertes PCa, Risiko von Lymphknotenbefall <15 %	T1-T3 No-1 Mo	Tumorstadium T1b bis T2b, PSA <15 ng/mL, keine Metastasen	Gleason score von 6, geringes Risiko, Tumorstadium T1 bis T2, PSA levels < 10 ng/mL, AUA urinary symptom index ≤ 17 (mild bis moderat)	ADT-näive Pat. mit T1-3 No Mo Ausschluss: bisherige kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung
Patientenanzahl	92 (Protonen: 46, Ionen: 46)	289 (IG: 116, KG: 173)	393 (Standarddosis: 197, hohe Dosis: 195)	82 (49 in IG, 33 in KG)	82 (Arm1, 19; Arm 2, 16; Arm 3, 17; Arm 4, 18, Arm 5, 12)
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range, ADT in %)	M 68 (r 50-80), ADT 23 %	IG: Ø 66,9 (±6,4) KG: Ø 69,0 (±5,8)	M 66 zum Behandlungszeitpunkt	IG: M 65 (r 52-75) KG: M 65 (r 49-80) (ns)	M 68 (r 44-85)
Tumorstadium	T1a: 1 % T1b: 1 % T1c: 74 % T2a: 1 % T2b: 1 % T2c: 4 % T3a: 2 % T3b: 1 %	keine % Angaben, keine signifikanten Unterschiede zw. den Gruppen	early: T1b: 0,3 % T1c: 61 % T2a: 24 % T2b: 15 %	Standarddosis: T1c: 88 % T2a: 12 % hypofraktionierte Dosis: T1c: 84 % T2a: 16 %	T1: 35 % T2: 54 % T3: 11 %
Gleason Score (% der Patienten)	5: 2 % 6: 36 % 7 (3+4): 30 % 7 (4+3): 24 % 8: 7 % 9: 1 %	keine % Angaben, keine signifikanten Unterschiede zw. den Gruppen	early: 2-6: 75 % 7: 15 % 8-10: 8 %	lt. Inklusionskriterien, 100 % mit Gleason Score 6	≤6: 63 % 7: 29 % 8-10: 7 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	D'Amico gering: 23 % mittel: 59 % hoch: 17 %	k.A.	D'Amico early: gering: 58 % mittel: 33 % hoch: 8 %	k.A.	NCCN gering: 34 % mittel: 45 % hoch: 21 %
Loss to Follow-Up	1/92 drop-out (keine Behandlung) 6 Mo FU: 5/91 (5,4 %)	k.A.	early: 1/393 (0,25 %) medium: 2/393 (0,5 %) long: 113/393 (Loss to FU von 17 % der noch Lebenden)	k.A.	82/95=86 % (Arm 5 wurde abgebrochen, somit war Gesamtrekrutierungszahl 90) QoL Daten: 32/82 (39 %) vorhanden zum Zeitpunkt 37 Mo

ADT: Androgendeprivationstherapie, BT: Brachytherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: external beam radiation FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, Gy: Gray, GyE: Gray Equivalent, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, M: Median, Min: mindestens, Mo: Monate, Pat.: PatientInnen, PCa: Prostatakarzinom, PSPT: passively scattered proton therapy, PT: Protonentherapie, r: range, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SSPT: spot scanning proton therapy

3.3.3 Ergebnisse

Überleben

bei 2 Studien
(insg. 682 Patienten)
Ergebnisse zum
Gesamtüberleben

Bei zwei Studien (insgesamt 682 Patienten) liegen Ergebnisse zum **Gesamtüberleben** vor. Nach 5 Jahren hatten 74-96 % in den PT-Gruppen überlebt gegenüber 79-97 % in den Vergleichsgruppen bzw. zu 10 Jahren 56-83 % bzw. 61-78 % [64, 69, 73]. In der Studie von Khmelevsky et al. (2018) [69], wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich **Gesamtüberleben** nach 5 sowie nach 10 Jahren gefunden, in der PROG-Studie [64, 73, 74] ebenso nicht. Wie in Abschnitt 3.3.2 berichtet, waren bei diesen zwei Studien sowohl die Intervention als auch die Patienten ähnlich, die Kontrollintervention jedoch unterschiedlich.

unterschiedliche
Ergebnisse für
biochemisches
rezidivfreies Überleben

Für **biochemisches rezidivfreies Überleben** gab es jedoch unterschiedliche Ergebnisse. Über alle drei Studien hinweg, die Ergebnisse zu 5 Jahren berichtet hatten, gab es 60-91 % Patienten in den PT-Gruppen vs. 62-70 % in den Vergleichsgruppen, die **biochemisch rezidivfrei überlebt** hatten. Für die zwei Studien, die biochemisch, rezidivfreies Überleben zu 10 Jahren aufweisen, waren die korrespondierten Angaben 32-46 % vs. 17-43 %. Obwohl laut Outcome-Daten von Khmelevsky et al. (2018) [69] kein Unterschied in den 5- oder 10-Jahre ASTRO Raten bestand, fand die PROG-Studie signifikante Unterschiede zu beiden Zeitpunkten [64]. Patienten, die mit der höher dosierten Proton-Photonen Therapie behandelt wurden, hatten signifikant höhere biochemische rezidivfreie Überlebensraten [69].

kein Unterschied
in den 5- oder 10-Jahre
ASTRO Raten

Lebensqualität

Endpunkt
Lebensqualität:
Ergebnisse nur von
einer Studie,
signifikant besser nur in
den ersten 6 Monaten

Von den zwei Studien, die PT oder eine kombinierte Proton-Photon Therapie mit Kontrollen verglichen, hat Khmelevsky et al. (2018) [69] Lebensqualität als Endpunkt nicht inkludiert. Habl et al. (2016) [70] untersuchten Lebensqualität zu drei Zeitpunkten (Therapieende, nach einer Woche, bei sechs Monaten). Obwohl die PT-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich **Urin** und **Darm-Symptomen** als die CIRT-Gruppe zu den ersten beiden Zeitpunkten hatten, gab es diese signifikante Überlegenheit zu 6 Monaten nicht mehr. Hinsichtlich **sexueller Funktion** gab es zu keinem der Zeitpunkte signifikante Differenzen.

auch die restlichen
3 Studien zeigten
generell keine Vorteile
durch PT hinsichtlich
Lebensqualität

Auch die restlichen drei Studien (zwei zu PT und eine zur kombinierten Proton-Photon) zeigten generell keine Vorteile durch PT hinsichtlich Lebensqualität [64, 71-74]. Lediglich die zwei Studien, die das AUA-Instrument inkludierten, berichteten teilweise bessere Ergebnisse, allerdings nicht zu Follow-Up Ende (Vargas et al. (2015) [71] beim Zeitpunkt 12 Monate sowie Kim et al. (2013) [72] direkt nach der Behandlung).

Tabelle 3.3-4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (RCTs) zu PT

Autor, Jahr, Referenz	Habl et al., 2016 (IPI trial) [70]	Khmelevsky et al., 2018 [69]	Zietman et al., 2005 (early Follow-Up) [64]; Zietman et al., 2010 (medium Follow-Up) [73]; Talcott et al., 2010 [74](long Follow-Up) (PROG) ³	Vargas et al., 2015 [71]	Kim et al., 2013 [72]
Endpunkte					
Wirksamkeit					
Lebensqualität					
Gesamtüberleben		nach 5 J: IG 74,0 % (±5,0 %) vs. KG 78,8 % (±4,1 %) (ns) nach 10 J: IG 55,9 % (±9,0 %) vs. KG: 60,6 (±5,7 %) (ns)	hohe Dosis vs. Standarddosis nach 5 J: 96 % vs. 97 % (ns) nach 10 J: 83,4 % vs. 78,4 % (ns)	k.A.	k.A.
Ursachenspezifisches Überleben	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Metastasen-freies Überleben	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Biochemisches rezidivfreies Überleben		5-J ASTRO-Rate: IG 60,0 % (±5,4 %) vs. KG 61,9 % (±4,4 %) (ns) 10-J ASTRO-Rate: IG 45,5 % (±8,5 %) vs. KG 42,8 % (±7,1 %), (ns)	hohe Dosis vs. Standarddosis 5-J ASTRO-Rate: 91,3 % (CI ₉₅ % 87,2-95,4 %) vs. 78,8 % (CI ₉₅ % 73,1-84,6 %) (p<0,01) 10-J ASTRO-Rate: 16,7 % (CI ₉₅ % 10,8-22,7 %) vs. 32,3 % (CI ₉₅ % 25,7-39,0 %) (p<0,01) 10-J Phoenix BF Rate: 17,4 % (CI ₉₅ % 10,5-24,3 %) vs. 32 % (CI ₉₅ % 23,8-40,2 %) (p<0,01)	k.A.	4-J ASTRO BCFFS Raten: 85 % gesamt (geringes Risiko 93 %, mittleres Risiko 85 %, hohes Risiko 75 %, ns); kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 5 Behandlungsgruppen (BCF Arm 1 5,3 %; Arm 2 18,8 %; Arm 3 11,8 %; Arm 4 11,1 %; Arm 5 25 %)
Vermeidung von Prostatektomie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

³ PROG (Zietman, Zietman, Talcott) Medium Follow-Up (keine Infos für Long-term Follow-Up): Tumorstadium gleich, Gleason gleich; Risikokategorie tw. anders indem mittleres Risiko 37 % und hohes Risiko 4 %

Autor, Jahr, Referenz	Habl et al., 2016 (IPI trial) [70]	Khmelevsky et al., 2018 [69]	Zietman et al., 2005 (early Follow-Up) [64]; Zietman et al., 2010 (medium Follow-Up) [73]; Talcott et al., 2010 [74](long Follow-Up) (PROG) ³	Vargas et al., 2015 [71]	Kim et al., 2013 [72]
Nebenwirkungen/von Patienten berichteter Gesundheitsstatus					
Urininkontinenz	6 Mo vs. Baseline: IG Ø 28(SD 24) vs. 20 (SD 14) KG Ø 20 (SD 16) vs. 19 (SD 14) Mean of individual differences: 5 (ns)		hohe Dosis vs. Standarddosis Ø 9,7 (SD 15,8) vs. 10,6 (SD 17,7) (ns)	lt. EPIC bei den urinary scores kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei 24 Mo: hypo fx Ø 90,92 (SD 7,30) Standard: Ø 91,31 (SD 13,11) auch nicht bei AUA: hypo fx Ø 6,69 (SD 4,71) Standard 4,47 (SD 5,94) (ns) nur AUA bei 12 Mo signifikanter Unterschied: hypo fx Ø 7,68 (SD 5,39) Standard Ø 4,59 (SD 3,45)	Urinary QoL score prä RT: 3,9 ± 0,1, Mean within-patient change (37 Mo): -0,55 (ns) AUA Score prä RT: 10,7±0,9, Mean within-patient change (37 Mo): -0,16 (ns), allerdings am Ende der Therapie 5,50 (p<0,01)
Harndrang oder Blasenentleerungsstörung		k.A.	hohe Dosis vs. Standarddosis Ø 24,6 (SD 14,0) vs. 23,3 (SD 13,7) (ns)	k.A.	
Darmbeschwerden	6 Mo vs Baseline: IG Ø 8 (SD 15) vs. 5 (SD 9) KG Ø 4 (SD 8) vs. 2 (SD 4). Mean of individual differences: 2 (ns)	k.A.	hohe Dosis vs. Standarddosis Ø 7,9 (SD 9,1) vs. 7,7(SD 7,8) (ns)	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu keinem FU Zeitpunkt z. B. 24 Mo hypo fx: Ø 89,24 (SD 13,67) Standard: Ø 93,28 (SD 6,67)	k.A.
Sexuelle Dysfunktion	6 Mo vs. Baseline: IG Ø 65 (SD 30) vs. 77 (SD 20). KG Ø 67 (SD 26) vs. 73 (SD 21). Mean of individual differences: -3 (ns)	k.A.	hohe Dosis vs. Standarddosis Ø 65,9 (SD 34,7) vs. 68,2 (SD 34,6) (ns)	kein signifikanter Unterschied zw. den Gruppen zu keinem FU Zeitpunkt z. B. 24 Mo hypo fx: Ø 46,55 (SD 25,62) Standard: Ø 60,35 (SD 22,04)	Sexual Function Scale prä RT: 37,6± 4,1, Mean of within-patient change (bei 37 Mo): 14,40 (ns)
Hormonelle Beschwerden	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology & Oncology, AUA: American Urological Association, BF: biochemical failure, CI_{95%}: 95 %-iges Konfidenzintervall, CIRT: carbon ion radiotherapy, DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft, EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, Gy: Gray, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, IG: Interventionsgruppe, k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, M: Median, Mo: Monate, ns: nicht signifikant, Ø: Mittelwert, Pat.: Patienten, PCa: Prostatakarzinom, PCSI: Prostate Cancer Symptom Indices, PT: Protonentherapie, QoL: Quality of Life, r: range, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SD: standard deviation,

3.3.4 Beurteilung der Evidenzstärke

Endpunkt: Überleben

Für zwei Studien (Khmelevsky et al. (2018) [69] & Zietman et al. (2010, 2005) [64, 73], insgesamt 682 Patienten) liegen Ergebnisse zum **Gesamtüberleben** vor. Beide Studien berichteten von nicht statistisch signifikanten Unterschieden. Da die methodische Qualität dieser zwei Studien Limitationen aufweist, wird die Evidenzstärke mit moderat eingestuft d. h. weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken (siehe Tabelle 3.3-5).

Khmelevsky et al. (2018) [69] und Kim et al. (2013) [72] fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied in den 5- bzw. 4-Jahre ASTRO Raten, jedoch berichteten Zietman et al. (2005, 2010) [64, 73] von signifikanten Unterschieden zum Vorteil von der hochdosierten Proton-Photon Kombinationstherapie. Da die Ergebnisse der klinischen Studien inkonsistent sind und aufgrund der methodischen Qualität bereits heruntergestuft wurden, wird die Evidenzstärke nur mehr als niedrig eingestuft.

Evidenzstärke Endpunkt Gesamtüberleben: methodische Qualität dieser 2 Studien mit Limitationen

Evidenzstärke als moderat eingestuft

2 weitere Studien: Evidenzstärke nur mehr als niedrig eingestuft

Endpunkt: Lebensqualität

Vier [64, 70-74] von fünf Studien berichteten zum Endpunkt Lebensqualität. Die Evidenzstärke ist in Tabelle 3.3-6 pro spezifischen Vergleich zusammengefasst. Die durchschnittlichen Differenzen samt 95 %igen Konfidenzintervallen wurden anhand der Studienangabe berechnet (sofern die Rohdaten dies ermöglichten). Generell kann festgehalten werden, dass die derzeitige Studienlage keine Vorteile für Protonentherapie in diversen Ausprägungen (hypofraktioniert, hochdosiert ...) auf Lebensqualität (Urinsymptome und Darmbeschwerden) nachweist. Die Evidenzstärke wird mit moderat eingestuft, d. h. weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt (derzeit = keine Effekte) auswirken, nicht zuletzt, weil es nur eine Studie je spezifischem Subvergleich gibt. Für den Endpunkt sexuelle Funktion sind die vier Studien insofern inkonsistent, da die hypofraktionierte PT versus standardfraktionierte PT eine statistisch signifikante Verschlechterung hinsichtlich sexueller Funktion aufweist. Die anderen Studien zeigten gemischten Effekte, die jedoch alle nicht signifikant waren. Aus diesem Grund wird die Evidenzstärke als niedrig eingestuft, d. h. der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

Evidenzstärke für den Endpunkt Lebensqualität als moderat eingestuft

Tabelle 3.3-5: Evidenz zum Endpunkt Überleben (PT)

№ der Studien/ Patienten	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Indirektheit	Größe des Effekts	andere modifizierende Faktoren	Level of Evidence
Endpunkt: Überleben @ 5 Jahre							
2/682	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1)	nicht schwerwiegend	direkt	IG: 74-96 % Vergleich: 79-97 %	keine	⊕⊕⊕○ MODERAT
Endpunkt: Überleben @ 10 Jahre							
2/682	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1)	nicht schwerwiegend	direkt	IG: 56-83 % Vergleich: 61-78 %	keine	⊕⊕⊕○ MODERAT
Endpunkt: Biochemisches rezidivfreies Überleben @ 5 Jahre							
3 ⁴ /764	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1)	schwerwiegend	direkt	IG: 60-91 % Vergleich: 62-79 %	keine	⊕⊕○○ NIEDRIG
Endpunkt: Biochemisches rezidivfreies Überleben @ 10 Jahre							
2/682	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1)	schwerwiegend	direkt	IG: 32-46 % Vergleich: 17-43 %	keine	⊕⊕○○ NIEDRIG

⁴ inkludiert Studie von Kim et al. (2013) [72], die jedoch 4-Jahres ASTRO-Raten berichtet hat

Tabelle 3.3-6: Evidenz zum Endpunkt Lebensqualität (PT)

N ^o der Studien/ Patienten	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Indirektheit	Größe des Effekts	andere modifizierende Faktoren	Level of Evidence
QoL Endpunkt: Urinsymptome (Urininkontinenz, Harndrang, Blasenentleerungsstörung)							
4/649	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1) ^a	konsistent (alle Ergebnisse sind nicht signifikant); nur 1 Studie pro spezifischer Vergleich	direkt	PT vs. CIRT: MD +5 Hochdosiert PT vs. standarddosiert PT: MD -0,9 (CI95 % -4,96 bis 3,12) bzw. MD -1,3 (CI95 % -4,66 bis 2,06) Hypofraktioniert PT vs. standardfraktioniert PT: MD -0,39 (CI95 % -4,89 bis 4,11) bzw. MD +2,22 (CI95 % -0,13 bis 4,57) Über alle PT Dosierungen: Mean within patient change: -0,16 (ns) bzw. -0,55 (ns)	ev. selektives Berichten bei einer Studie	⊕⊕⊕○ MODERAT
QoL Endpunkt: Darmbeschwerden							
3/567	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1) ^a	konsistent (alle Ergebnisse sind nicht signifikant), nur 1 Studie pro spezifischer Vergleich	direkt	PT vs. CIRT: MD +2 Hochdosiert PT vs. standarddosiert PT: MD +0,2 (CI95 % -1,83 bis 2,23) Hypofraktioniert PT vs. standardfraktioniert PT: MD -4,04 (CI95 % -9,15 bis 1,07)	ev. selektives Berichten bei einer Studie	⊕⊕⊕○ MODERAT
QoL Endpunkt: Sexuelle Funktion							
4/649	randomisierte klinische Studien	schwerwiegende Limitationen (-1) ^a	inkonsistent (unterschiedliche Richtungen; tw. statistisch signifikant); nur 1 Studie pro spezifischer Vergleich	direkt	PT vs. CIRT: MR +3 Hochdosiert PT vs. standarddosiert PT: MR -2,3 (CI95 % -10,78 bis 6,18) Hypofraktioniert PT vs. standardfraktioniert PT: MD -13,8 (CI95 % -24,67 bis -2,93) Über alle PT Dosierungen: Mean within patient change: +14,4 (ns)	ev. selektives Berichten bei einer Studie	⊕⊕○○ NIEDRIG

^a Verblindung und Zuteilung zu den Gruppen unklar; selektives Berichten wahrscheinlich (Daten zu Überleben wurden nicht berichtet, obwohl diese als sekundärer Endpunkt angegeben wurden).

4 Sicherheit (Toxizität)

4.1 Irreversible Elektroporation (IRE)

4.1.1 Systematische Reviews

Der systematische Review von Baydoun et al. (2016) [41] fasste zusammen, dass die urogenitale Akuttoxizität bei IRE wahrscheinlicher war als bei anderen Fokaltherapien, allerdings basiert diese Aussage auf nur einer retrospektiven Studie (n=34 Patienten).

1 systematischer Review zur Sicherheit der IRE

4.1.2 Inkludierte Einzelstudien

Es konnte lediglich eine nicht-kontrollierte prospektive Studie mit über 50 Patienten identifiziert werden. Hier handelt es sich um 63 Patienten mit einem mittleren Alter von 67 Jahren, die überwiegend ein mittleres Risiko hatten. Die Studie fand in Australien mit einem Follow-Up von mindestens 6 Monaten statt [76].

1 nicht-kontrollierte prospektive Studie mit über 50 Patienten

Tabelle 4.1-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu IRE

Autor, Jahr, Referenz	van den Bos et al., 2017
Land	Australien
Vergleich	keiner
Finanzierung/ Interessenskonflikt	Australian Commonwealth Dept. of Health and Ageing & St. Vincent's Prostate Cancer Centre
Setting, Zeitperiode	Spezialisierte Einrichtung – Prostate Cancer Center, Behandlung zw. 2013-2016
Ablauf der Therapie	1 Urologe führte IRE mittels Nanoknife® mit 18-gauge Elektroden durch; 94 % mit 1 Abtragung; am häufigsten mit 4 Sondierungen/Abtragung (76 % Patienten)
Studiendesign & Follow-Up-Periode	nichtkontrollierte prospektive Studie min. 6 Mo
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v.4.0
Inklusionskriterien	Pat. mit geringem und mittlerem Risiko; Gleason Score ≤ 7 ; keine vorherige Behandlung für PCa; Lebenserwartung ≥ 10 Jahre; lokalisiertes PCa
Patientenanzahl	63
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range, ADT in %)	M 67 (67-71)
Tumorstadium	k.A.
Gleason Score (% der Patienten)	6 (3+3): 14 % 7 (3+4): 60 % 7 (4+3): 25 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	D'Amico gering: 13 % mittel: 87 %
Loss to follow-up	k.A.

4.1.3 Ergebnisse

Ergebnis: nur urogenitale (GU) Toxizität in der postoperativen Phase

In der Studie wurde nur urogenitale (GU) Toxizität in der postoperativen Phase berichtet. 24 % der Patienten wiesen eine Toxizität von Grad 1 auf. 11 % der Patienten litten an Grad 2 GU Toxizität. Eine Toxizität von Grad 3 oder höher wurde nicht dokumentiert [76].

Tabelle 4.1-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu IRE

Endpunkte	
Autor, Jahr, Referenz	van den Bos et al., 2017
Sicherheit	
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation)	Akuttoxizität GU Grad 1: 15/63 (24 %) Grad 2: 7/63 (11 %) Grad \geq 3: 0 %

FU: Follow-Up, HIFU: high-intensity focused ultrasound, IRE: Irreversible Elektroporation, k.A.: keine Angabe, M: Median, Mo: Monate, PCa: Prostatakarzinom

4.1.4 Beurteilung der Evidenzstärke

Evidenzstärke zur Beurteilung des Endpunktes Sicherheit (Toxizität) als sehr niedrig eingestuft

Die Evidenz zur Endpunkt Sicherheit (Toxizität) bei IRE bezieht sich auf nur eine einzige Beobachtungsstudie mit über 50 Patienten [76], d. h. es gibt wenig Fälle und fast keine Daten dazu und somit wenig Evidenz, um eine Aussage treffen zu können. Die vorhandene Evidenz kann nicht als qualitativ hochwertig angesehen werden, daher wird die Evidenzstärke als sehr niedrig eingestuft, siehe Tabelle 4.1-3.

Tabelle 4.1-3: Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (IRE)

N ^o der Studien/ Patienten	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Indirektheit	Größe des Effekts	andere modifizierende Faktoren	Level of Evidence
Endpunkt: GU Akuttoxizität							
1/63	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	ernsthafte Limitationen (-1) ^a	konsistent (nur eine Studie)	direkt	Grad 1: 24 % Grad 2: 11 % Grad \geq 3: 0	Zeitpunkt der Messung unklar	⊕○○○ SEHR NIEDRIG

^a alle Beobachtungsstudien wurden von niedriger Qualität auf sehr niedrige Qualität aufgrund von Fallserien mit fehlenden Kontrollgruppen herabgestuft; weitere Faktoren, die die Qualität der Evidenz verringern, wie z. B. die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Publikationsbias.

4.2 Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)

4.2.1 Systematische Reviews

*kein systematischer
Review zu SBRT*

Es lag kein qualitativ hochwertiger systematischer Review zur Toxizität von SBRT vor (siehe 3.2.1 und Tabelle 8.2-1).

4.2.2 Inkludierte Einzelstudien

Studiencharakteristika

**insgesamt
25 Beobachtungsstudien
zu SBRT mit über
50 Patienten**

Es konnten insgesamt 25 Beobachtungsstudien zu SBRT mit über 50 Patienten identifiziert werden (siehe Tabelle 4.2-1). 17 der Studien fanden in Nordamerika statt [77-93], die restlichen stammen aus Europa. Die Follow-Up Periode variierte zwischen 8 Monaten und 5 Jahren. Fünf Studien waren multizentrische Studien [77-79, 86, 94]. In den meisten Studien wurden zwischen 35-38 Gy zu 5 Fraktionen verabreicht; lediglich 3 Studien [79, 86, 87] verwendeten >40 Gy. In 17 Studien kam Cyberknife® zur Anwendung [81-85, 88, 89, 91-100], in fünf Studien wurde ein LINAC verwendet [77, 86, 87, 90, 101] und in drei Studien gab es keine Angaben zum Gerät [78-80]. Bei elf Studien wurde eine finanzielle Beteiligung der Hersteller dokumentiert [77, 79, 81, 83, 84, 86, 89, 92-94, 101].

Patientencharakteristika

**Anzahl der Patienten
zwischen 50 und 515**

**Alter relativ ähnlich
zwischen 63 und
72 Jahren**

Die Anzahl der Patienten variiert zwischen 50 und 515. Das mediane Alter war relativ ähnlich, zwischen 63 und 72 Jahren. In den meisten Studien wies die Mehrheit der Männer ein mittleres Risiko auf. In zwölf der Studien wurde die CTCAE-Toxizitätsklassifizierung [77-79, 81-84, 86-89, 101] bzw. in 11 Studien die RTOG-Klassifizierung [85, 91-99] und in zwei Studien [80, 90] wurde CTCAE für Akut- und RTOG für Spättoxizität verwendet.

Tabelle 4.2-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil I)

Autor, Jahr, Referenz	Aluwini et al., 2013 [99]	Bolzicco et al., 2013 [100]	Boyer et al., 2017 [78]	Chen et al., 2013 [89]	D'Agostino et al., 2016 [101]
Land	Niederlande	Italien	USA	USA	Italien
Finanzierung/ Interessenskonflikt	keine	keine	keine	Accuray	Varian Medical Systems
Setting, Zeitperiode	k.A. zu Zentren, Rekrutierung zw. 2008-2011	1 Zentrum, Studie ab 2006	3 Zentren, Rekrutierung zw. 2009-2013	1 Zentrum, Behandlung zw. 2008-2010	k.A. zu Zentren, Rekrutierung zw. 2011-2015.
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	38 Gy in 4 tgl. fx mittels Cyberknife® (mit integriertem Boost von 11 Gy/fx bei 28 %)	35 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	37 Gy in 5 fx, mittels k.A.	35 Gy oder 36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35 Gy in 5 fx mittels LINAC jeden zweiten Tag
Follow-Up-Periode	M 23 Mo (r 9-47 Mo)	M 36 Mo (r 6-76 Mo)	M 27,6 Mo (IQR 25-37 Mo)	M 2,3 J (r 1,4-3,5 J)	M 27 Mo (r 6-62 Mo)
Toxizitätsklassifizierung	RTOG-Klassifizierung akut <90 T spät >90 T	RTOG-Klassifizierung spät: ≥ 6 Mo	CTCAE v4.0 akut <90 T	CTCAE v3. akut: < 6 Mo spät: > 6 Mo	CTCAE v4.01 akut <6 Mo
Inklusionskriterien	Pat. mit geringem oder mittlerem Risiko ohne Lymphknotenbefall, die für HDR Brachytherapie nicht geeignet waren	durch Biopsie nachgewiesenes lokalisiertes PCa, ECOG Grad 0-1	Alter >40, T1-T2c, Gleason Score von 6 und PSA ≤15 oder Gleason Score von 7 und PSA ≤10 ng/ml, ohne Prostata-OP, ADT, Metastasen	histologisch nachgewiesenes PCa, ohne T3, Metastasen, frühere Radiotherapie	≤ 80 Jahre, geringes oder mittleres Risiko, PSA ≤20 ng/ml, Gleason Score ≤7, IPSS ≤7, keine Prostata-OP, Metastasen,
Patientenanzahl	50	100	60	100	90
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range,, ADT in %)	Ø 68 (48-80)	M 72 (52-82), ADT 29 %	M 66 (49-86),	M 69 (48-90), ADT 11 %,	M 71 (48-82) ADT 13 %
Tumorstadium	T1c: 62 % T2a: 34 % T2b: 2 % T2c: 2 %	T1c: 44 % T2a: 10 % T2b: 19 % T2c: 27 %	T1c: 78 % T2a: 18 % T2b: 3 %	T1b: 1 % T1c: 75 % T2a: 12 % T2b: 8 % T2c: 4 %	k.A.
Gleason Score (% der Patienten)	6 (3+3): 82 % 7 (3+4): 18 %	<6: 8 % 6 (3+3): 76 % 7 (3+4): 11 % 7 (4+3): 4 % 10: (5+5): 1 %	6: 40 % 7: 60 %	5 (2+3): 2 % 5 (3+2): 1 % 6 (3+3): 42 % 7 (3+4): 40 % 7 (4+3): 10 % 8 (5+3): 1 % 8 (4+4): 4 %	6: 65 % 7: 36 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	k.A. gering: 60 % mittel: 40 %	k.A. gering: 41 % mittel: 42 % hoch: 17 %	k.A. gering: 33 % mittel: 67 %	D'Amico gering: 37 % mittel: 55 % hoch: 8 %	NCCN gering: 59 % mittel: 41 %
Loss to Follow-Up	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle 4.2-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil II)

Autor, Jahr, Referenz	Fuller et al., 2014 [82]	Glowacki et al., 2017 [96]	Glowacki et al., 2015 [98]	Hannan et al., 2016 [79]	Jackson et al., 2018 [77]
Land	USA	Polen	Polen	USA	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	keine	k.A.	k.A.	US Dept Defense	Medivation/Astellas, Ferring, GenomeDx Biosciences, Sanofi, Dendreon, Janssen, EMD, Serono, PFS Genomics, ACR-RTOG, Genentech, Clovis, Ferring, Dendreon, Janssen, Varian, Sanofi, NantHealth, Augmenix, GenomeDX, Myriad, Bayer Health, Varian; Novartis
Setting, Zeitperiode	1 Zentrum, Behandlung zw. 2006-2009	1 Zentrum, Behandlung zw. 2011-2013	1 Zentrum, Behandlung zw. 2011-2013	5 Zentren, Rekrutierung zw. 2006-2011	5 Zentren, Behandlung zw. 2011-2013
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	38 Gy in 4 fx mittels Cyberknife®	36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	Phase I: 15 Pat.: 45 Gy 15 Pat.: 47,5 Gy 15 Pat.: 50 Gy Phase II: 47 Pat.: 50 Gy jeweils 5 fx mittels k.A.	37 Gy in 5 fx zu 7,4 Gy mittels LINAC
Follow-Up-Periode	k.A.	k.A.	M 8,5 Mo (r 3-28 Mo)	M 54 Mo (r 1-90 Mo)	M 36,9 Mo (r 12-50 Mo)
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v3.0	RTOG-Klassifizierung	RTOG-Klassifizierung spät: > 4 Mo	CTCAE v.3.0. akut: <270 T spät: ≥270 T	CTCAE v.4.0 spät: >90 T
Inklusionskriterien	geringes Risiko: T1-T2b; Gleason score ≤6; PSA ≤10 ng/ml mittleres Risiko: Gleason Score von 7; PSA 10,1-20 ng/ml	k.A.	durch Biopsie nachgewiesenes lokalisiertes PCa, keine TURP oder Radiotherapie, geringes Risiko: T1-T2a, PSA <10 ng/ml, Gleason score <7, mittleres Risiko: T2b-T2c, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 (nur 3+4)	Gleason Score 6 mit PSA ≤20 ng/ml oder Gleason score 7 mit PSA ≤15 ng/ml und ≤T2b, bisherige (aber nicht gleichzeitige)	T1-T2b, Gleason score 7 und PSA ≤10 ng/ml oder Gleason score 6 und PSA ≤15 ng/ml, keine ADT
Patientenanzahl	79	109	132	91	66
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range,, ADT in %)	M 68 (53-80)	Ø 69 (54-83), ADT 58 %	Ø 69 (53-83), ADT 56 %	M 66 (53-80), ADT 17 %	M 63 (46-80)

Autor, Jahr, Referenz	Fuller et al., 2014 [82]	Glowacki et al., 2017 [96]	Glowacki et al., 2015 [98]	Hannan et al., 2016 [79]	Jackson et al., 2018 [77]
Tumorstadium	T1b: 0 % T1c: 61 % T2a: 29 % T2b: 10 %	T1c: 42 % T2a: 9 % T2b: 33 % T2c: 16 %	T1c: 45 % T2a: 12 % T2b: 30 % T2c: 13 %	T1c: 69 % T2a: 22 % T2b: 9 %	T1a: 2 % T1c: 83 % T2a: 14 % T2b: 2 %
Gleason Score (% der Patienten)	5: 1 % 6: 63 % 7 (3+4): 30 % 7 (4+3): 5 %	<7: 96 % 7: 4 %	<7: 96 % 7: 4 %	6 (3+3): 47 % 7 (3+4): 36 % 7 (4+3): 17 %	6 (3+3): 37/66 (56 %) 7 (3+4): 18/66 (27 %) 7 (4+3): 11/66 (17 %)
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	k.A. gering: 51 % mittel: 49 %	NCCN gering: 46 % mittel: 53 % hoch: 0,9 %	NCCN gering: 47 % mittel: 53 %	NCCN gering: 36 % mittel: 64 %	k.A. gering: 48 % mittel: 52 %
Loss to Follow-Up	26/79 Pat. oder 33 % (6 aufgrund von Rezidiv oder nicht-krankheitsspezifischer Mortalität, 20 Pat. geheilt); d. h. 53 mit 5-Jahres-FU	k.A.	21 % nach 4 Mo	k.A.	5 bei 12 Mo (8 %), 12 bei 24 Mo (18 %), 28 bei 36 Mo (42 %)

Tabelle 4.2-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil III)

Autor, Jahr, Referenz	Janowski et al., 2014 [83]	Joh et al., 2014 [84]	Katz et al., 2010 ⁵ [93]	Katz et al., 2011 [92]	Katz & Kang, 2014 [85]
Land	USA	USA	USA	USA	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	James & Theodore Peda Family sowie NIH	James and Theodore Peda Family Foundation & NIH, Accuray	Accuray	Accuray	keine
Setting, Zeitperiode	1 Zentrum, Behandlung zw. 2008-2011	1 Zentrum, Behandlung zw. 2008-2011	1 Zentrum, Behandlung zw. 2006-2008	1 Zentrum, Behandlung zw. 2006-2008	1 Zentrum, Behandlung zw. 2006-2009
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	35 Gy oder 36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35-36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35 Gy in 5 fx oder 36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35 oder 36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35-36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®
Follow-Up-Periode	M 2,9 J (r 1,9-3,6 J)	M 3,9 J (min. 2 J)	M 30 Mo (r 26-37 Mo) bei 35 Gy (16 % Pat.) M 17 Mo (r 8-27 Mo) bei 36,25 Gy (84 % Pat.)	M 51 Mo (r 45-58 Mo)	M 72 Mo (r 0-96 Mo)

⁵ Eine 7-jährige Follow-Up Publikation (2014) zu dieser Studie wurde aufgrund der retrospektiven Analyse ausgeschlossen

Autor, Jahr, Referenz	Janowski et al., 2014 [83]	Joh et al., 2014 [84]	Katz et al., 2010 ⁵ [93]	Katz et al., 2011 [92]	Katz & Kang, 2014 [85]
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v4. akut: < 6 Mo spät: > 6 Mo	CTCAE v.4.0: nur rektale Blutung akut: < 6 Mo spät: > 6 Mo	RTOG-Klassifizierung akut: ≤ 5 Mo	Spättoxizität mittels RTOG-Klassifizierung	RTOG-Klassifizierung Toxizität nach 3 Wochen sowie 3 Mo
Inklusionskriterien	Histologisch nachgewiesenes lokalisierte PCa, Prostatavolumen von ≥50 cm ³ , ohne Metastasen	histologisch nachgewiesenes lokalisiertes PCa	lokalisiertes PCa	Pat. mit lokalisiertem PCa, keine Hormontherapie	Neu diagnostiziertes, lokalisierte PCa
Patientenanzahl	57	269	304	82	515
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range,, ADT in %)	M 69 (54-83), ADT 33 %	M 69 (44-90), 16 % ADT	Ø 69 (45-88), ADT 19 %	M 70 (45-84)	M 69 (44-89), ADT 14 %
Tumorstadium	T1c: 74 % T2a: 12 % T2b: 12 % T2c: 2 %	k.A.	T1c: 92 % T2a: 8 %	T1c: 78 % T2a: 7 %	T1a: 0,4 % T1c: 90 % T2a: 10 %
Gleason Score (% der Patienten)	5: 2 % 6: 44 % 7: 42 % 8: 10 %	k.A.	6: 73 % 7: 23 % >8: 39 %	6: 90 % 7: 10 %	6: 69 % 7 (3+4): 16 % 7 (4+3): 8 % 8 (4+4): 5 % 9 (4+5): 1 % 9 (5+4): 0,4 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	D'Amico gering: 40 % mittel: 44 % hoch: 16 %	D'Amico gering: 37 % mittel: 53 % hoch: 10 %	k.A. gering: 69 % mittel: 27 % hoch: 4 %	k.A. gering: 90 % mittel: 10 %	D'Amico gering: 63 % mittel: 30 % hoch: 7 %
Loss to Follow-Up	k.A.	k.A.	6 (Todesfälle, nicht aufgrund von PCa), Akuttoxizitätsdaten für 303; spät für 254 Pat.	k.A.	k.A.

Tabelle 4.2-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil IV)

Autor, Jahr, Referenz	Kim et al., 2014 [86] Kim et al., 2014 [102](b) Boike et al., 2011 ⁶ [103] (c)	King et al., 2012 [91] King et al., 2009 [104](b) King 2011 [105](c)	Loblaw et al., 2013 [90]	Mantz, 2014 [87]	Miszczyk et al., 2017 [95]
Land	USA	USA	Kanada	USA	Polen
Finanzierung/ Interessenskonflikt	US Dept Defense, Accuray, Varian Medical Systems	keine	keine	keine	k.A.
Setting, Zeitperiode	5 Zentren, Rekrutierung zw. 2006-2011	1 Zentrum, Rekrutierung zw. 2003-2009	1 Zentrum, Rekrutierung zw. 2006-2008	1 Zentrum, Behandlung zw. 2007-2009	1 Zentrum, Behandlung zw. 2011-2015
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	45, 47,5 und 50 Gy in 5 fx mittels Tomotherapie oder LINAC	36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35 Gy in 5 fx mittels LINAC	40,0 Gy in 5 fx von 8,0 Gy mittels LINAC	36,25 Gy in fx von 7,25 Gy mittels Cyberknife®
Follow-Up-Periode	k.A.	M 2,7 J (25 th -75 th Perzentile, 1,8-4,5 J) (b) und (c): 33 Mo (r 6-45 Mo)	M 55 Mo (r 13-68 Mo)	Min. 5 J	M 15 Mo (r 1-54 Mo)
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v3.0 akut: <270 T spät: >270 T	RTOG-Klassifizierung	CTCAE v3 akut: <6 Mo RTOG-Klassifizierung spät: >6 Mo	CTCAE v3.0	RTOG-Klassifizierung akut: <4 Mo spät: >4 Mo
Inklusionskriterien	Laut (c): neu diagnostiziertes und unbehandeltes pCa, Gleason Score 2-6, PSA ≤20, Gleason score 7 bei PSA ≤15, ≤T2b, Prostatagröße ≤60 cm ³ , AUA score ≤15	neudiagnostiziertes lokalisiertes pCa, Gleason 6 oder 7, T1c oder T2a/b, PSA ≤10 ng/ml, keine bisherige Behandlung (TURP oder Hormon) Laut (b) und (c) Inklusion in Interimsanalyse mit min. 6 Mo FU	>18 Jahre, histologisch nachgewiesenes pCa, T1-T2b, Gleason ≤6 und PSA ≤10 ng/ml, aber keine bisherige Radiotherapie	geringes Risiko, T1c-T2a, Gleason score ≤6, PSA ≤10 ng/ml (auch Gleason 7, wenn der primäre histologische Score bei 3 lag, keine Vorbehandlung (TURP, ADT)	geringes Risiko sowie ≤T2a PSA ≤10 ng/ml, Gleason score ≤6 mittleres Risiko sowie T2b-2, PSA ≤20 ng/ml, Gleason score 7 (3+4)
Patientenanzahl	91	67 oder 56 in (b) und (c)	84	102	400
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range, ADT in %)	M 66 (52-82)	Angaben laut (a, b, c): M 66 (48-83)	M 67 (42-82)	k.A.	M 69 (53-83), ADT 60 %
Tumorstadium	T1c: 69 % T2a: 20 % T2b: 11 %	Angaben laut (b) und (c): T1c: 73 % T2a: 24 % T2b: 2 %	T1a: 1 % T1c: 92 % T2a: 7 %	k.A.	T1c: 55 % T2a: 27 % T2b: 25 % T2c: 13 %

⁶ bezieht sich nur auf die ersten 45 Patienten

Autor, Jahr, Referenz	Kim et al., 2014 [86] Kim et al., 2014 [102](b) Boike et al., 2011 ⁶ [103] (c)	King et al., 2012 [91] King et al., 2009 [104](b) King 2011 [105](c)	Loblaw et al., 2013 [90]	Mantz, 2014 [87]	Miszczyk et al., 2017 [95]
Gleason Score (% der Patienten)	6 (3+3): 47 % 7 (3+4): 36 % 7 (4+3): 16 %	Angaben laut (b) und (c): 6 (3+3): 71 % 7 (3+4): 29 %	6 (3+3): 100 %	6 (3+3): 69 % 7 (3+4): 31 %	2: 1 % 3: 5 % 4: 6 % 5: 21 % 6: 56 % 7: 16 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	k.A. Laut (c): gering: 40 % mittel: 60 %	k.A. gering: 100	k.A.	k.A.	k.A. gering: 53 % mittel: 47 %
Loss to Follow-Up	k.A.	10/67 (15 %) 15/56 (27 %) laut (b)	11 (von den ursprünglich 95 gescreenten Pat.)	k.A.	k.A.

Tabelle 4.2-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil V)

Autor, Jahr, Referenz	Miszczyk et al., 2015 [97]	Musunuru et al., 2016 [80] Musunuru et al., 2014 (zu pHART3) [106]	Paydar et al., 2016 [81]	Tree et al., 2014 [94]	Woo et al., 2014 [88]
Land	Polen	Kanada	USA	UK	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	k.A.	k.A.	Accuray	Institute for Cancer Research, Accuray	keine
Setting, Zeitperiode	1 Zentrum, Behandlung zw. 2011-2014	1 Zentrum, Behandlung ab 2001 (Pat. von 4 Studien: pHART3, -6, -7, -8)	k.A. zu Zentren, Behandlung zw. 2013-2014	2 Zentren, Behandlung zw. 2010-2013	1 Zentrum, Behandlung zw. 2008-2011
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen, Gesamtdosierung, Gerät)	36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	pHART3: 35 Gy in 5 fx mittels k.A. pHART6 & pHART7: 40 Gy in 5 fx mittels k.A. pHART8: 40 in 5 fx mittels k.A.	35-36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®	35-36,25 Gy in 5 fx mittels Cyberknife®
Follow-Up-Periode	k.A.	M 30 Mo (r 21-62 Mo) pHART3: M 55 Mo (r 13-68 Mo)	k.A.	Bei Pat ohne ADT: M 14,5 Mo	min. 24 Mo
Toxizitätsklassifizierung	RTOG-Klassifizierung akut: 4 Mo spät: > 4 Mo	CTCAE v.3.0 (nur Hämatochezie oder Proktitis) spät: > 3 Mo RTOG-Klassifizierung für spät	CTCAE v.4 akut: <3 Mo	RTOG-Klassifizierung	CTCAE v3.0

Autor, Jahr, Referenz	Miszczyk et al., 2015 [97]	Musunuru et al., 2016 [80] Musunuru et al., 2014 (zu pHART3) [106]	Paydar et al., 2016 [81]	Tree et al., 2014 [94]	Woo et al., 2014 [88]
Inklusionskriterien	Pat. mit geringem und mittlerem Risiko (außer Gleason 4+3), max. Prostata-dimension ≤50mm, die nicht chirurgisch behandelt werden wollen bzw. können	pHART3: Pat. mit geringem Risiko pHART6 und pHART7: Pat. mit geringem und mittlerem Risiko pHART8: Pat. mit hohem Risiko	lokalisiertes PCa mit min. 3 Mo FU	konsekutive Pat, die SBRT einwilligten	histologisch nachgewiesenes PCa, PSA <40 ng/ml, T1c-T2c, Gleason ≤8, keine Metastasen sowie bisherige Radiotherapie oder Prostata-OP
Patientenanzahl	200	258 (pHART3: 84, pHART6: 30, pHART7: 114, pHART8: 30)	103	51	216
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range, ADT in %)	Ø 69 (53-83), ADT 53 %	M 69,5 (IQR 64-74), ADT erlaubt in pHART3, -6, -7, verpflichtend in pHART8	M 69 (48-85), ADT 17 %	k.A. zum Alter, 18 % ADT	M 69 (48-90), ADT 13 %
Tumorstadium	T1c: 49 % T2a: 23 % T2b: 20 % T2c: 9 %	T1: 74 % T2: 23 % T3: 0,78 % k.A.: 2,7 %	T1c: 63 % T2a: 20 % T2b: 13 % T2c: 3 % T3: 1 %	T1c: 22 % T2: 76 % T3a: 2 %	T1c: 74 % T2a: 13 % T2b: 9 % T2c: 3 %
Gleason Score (% der Patienten)	2: 1,5 % 3: 0,5 % 4: 9,5 % 5: 33 % 6: 48 % 7 (3+4): 8 %	6: 50 % 7: 42 % 8: 4 % 9: 4 %	6 (3+3): 32 % 7 (3+4): 34 % 7 (4+3): 20 % 8 (3+5): 1 % 8 (4+4): 11 % 9 (4+5): 2 %	6 (3+3): 39 % 7 (3+4): 33 % 7 (4+3): 2 % 7 (k.A.): 22 % 9 (4+5): 4 %	6: 45 % 7: 50 % 8: 5 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	k.A. gering: 47 % mittel: 53 %	k.A. gering: 50 % mittel: 42 % hoch: 8 %	D'Amico gering: 19 % mittel: 65 % hoch: 16 %	NCCN gering: 20 % mittel: 69 % hoch: 12 %	D'Amico gering: 38 % mittel: 51 % hoch: 10 %
Loss to Follow-Up	k.A.	k.A.	0 (nach 3 Mo)	k.A.	k.A.

ADT: Androgendeprivationstherapie, BT: Brachytherapie CI_{95%}: 95 %iges Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, Gy: Gray, HDR: high dose rate, IPSS: International Prostate Symptom Score, IQR: Interquartile Range, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, M: Median, Mo: Monate, Ø: Mittelwert, Pat.: Patienten, PCa: Prostatakarzinom, r: Range, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SBRT: Stereotactic Body Radiation, T: Tage, TURP: transurethral resection of the prostate

4.2.3 Ergebnisse

SBRT vor allem mit urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) Toxizität verbunden

SBRT ist vor allem mit urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) Toxizität verbunden: 22 Studien berichten Toxizität nach individuellem Grad und konnten daher in die Mittelwertberechnung einbezogen werden. GU und GI Grad 4+ Akut- und Spättoxizität wurde nur sehr vereinzelt in den Studien berichtet und daher in der Mittelwertberechnung nicht berücksichtigt. Am häufigsten kam Grad 4 bei GI Toxizität vor (GI Spättoxizität Grad 4 wurde in drei Studien beobachtet und trat zwischen 1 % und 2 % auf; GI Akuttoxizität Grad 4 wurde in zwei Studien bei 1 % der Patienten beobachtet).

Akuttoxizität Grad 1-3

GU Akuttoxizität Grad 1 in 7-75 % der Patienten

Wie aus Tabelle 4.2-3 ersichtlich, wurde **GU** Akuttoxizität Grad 1 zwischen 7 und 75 % der Patienten beobachtet (ungewichteter MW 48 %) [77-79, 83, 85, 88-90, 93, 95, 97, 98, 100, 101, 106]. GU Akuttoxizität Grad 2 wurde auch relativ häufig berichtet und in 2 % bis 40 % der Patienten beobachtet (mit einem ungewichteten MW von 18 %) [77-79, 82, 83, 85, 88-90, 93-95, 97-101, 106]. Bei ca. 1 % der Patienten trat Grad 3 GU Akuttoxizität auf [77-79, 82, 83, 85, 89, 90, 95, 98, 99, 106]. GI Toxizität trat geringfügig weniger auf.

Grad 2 auch relativ häufig

**GI Akuttoxizität Grad 1 in 5-78 % der Patienten
Grad 2 in 0-21 %**

GI Akuttoxizität Grad 1 konnte in 5-78 % der Patienten beobachtet werden (ungewichteter Mittelwert 35 %) [77-79, 81, 83-86, 89, 90, 93, 95, 97, 98, 100, 101, 106], Grad 2 in 0-21 % der Patienten (ungewichteter Mittelwert 7 %) [77-79, 81-86, 89, 90, 93-95, 97-101, 106]. Grad 3 wurde selten beobachtet.

Spättoxizität Grad 1-3

GU Spättoxizität nicht wesentlich seltener als Akuttoxizität

GU Spättoxizität war nicht wesentlich seltener als Akuttoxizität, wobei hier anzumerken ist, dass es sich um deutlich unterschiedlichere Zeitperioden in der Definition von „spät“ (>90 Tage bis ≥ 270 Tage) handelt. Grad 1 GU Spättoxizität wurde bei durchschnittlich 22 % der Patienten berichtet [77-79, 83, 88-90, 92, 93, 95, 97, 98, 100, 101], Grad 2 bei 14 % [77-79, 82, 83, 85, 88-90, 92, 93, 95, 97-100, 106] und Grad 3 bei 2 % [78, 79, 82, 83, 85, 89, 90, 92, 93, 95, 98, 100].

**GI Spättoxizität Grad 1 in 2-35 % der Patienten
Grad 2 in 1-23 %**

GI Spättoxizität Grad 1 trat in 2-35 % der Patienten (ungewichteter MW 14 %) [77-79, 83, 84, 86, 89, 90, 92, 93, 95, 97, 98, 100, 101], Grad 2 in 1-23 % der Patienten (ungewichteter MW 5 %) [77-79, 83-86, 89, 90, 92, 93, 95, 97, 98, 100] und Grad 3 in ca. 1 % der Patienten [77-79, 84-86, 90, 92, 95, 98] auf.

Tabelle 4.2-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil I)

Endpunkt: Toxizität					
Autor, Jahr, Referenz	Aluwini et al., 2013 [99]	Bolzicco et al., 2013 [100]	Boyer et al., 2017 [78]	Chen et al., 2013 [89]	D'Agostino et al., 2016 [101]
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<i>Akuttoxizität*</i> GU Grad 2: 15 % Grad 3: 8 % GI Grad 2: 12 % Grad 3: 2 %	<i>Akuttoxizität*</i> Gesamt 62/100 (62 %) GU Grad 1: 34 % Grad 2: 12 % GI Grad 1: 27 % Grad 2: 18 %	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 44/60 (73 %) Grad 2: 15/60 (25 %) Grad 3-5: 0 GI Grad 1: 19/60 (32 %) Grad 2: 3/60 (5 %) Grad 3-5: 0	<i>Akuttoxizität innerhalb von 6 Mo</i> GU Grad 1: 23 % Grad 2: 23 % Grad 3: 1 % GI Grad 1: 28 % Grad 2: 1 %	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 29/90 (32 %) Grad 2: 29/90 (32 %) GI Grad 1: 14/90 (16 %) Grad 2: 6/90 (7 %)
	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 2: 20 % nach 12 Mo; 10 % nach 24 Mo GI 2/50 (4 %) innerhalb von 6 Mo	<i>Spättoxizität*</i> Gesamt 9/100 (9 %) GU Grad 1: 4 % Grad 2: 3 % Grad 3: 1 % GI Grad 1: 2 % Grad 2: 1 %	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 1: 22/60 (36,7 %) Grad 2: 4/60 (7 %) Grad 3-5: 0 aktuarielle Rate von spät Grad ≥2 nach 2 Jahren: 5,0 % (CI ₉₅ % 0-10,5 %) GI Grad 1: 15/60 (25 %) Grad 2: 5/60 (8 %) Grad 3: 1/60 (2 %) Grad 4-5: 0 Aktuarielle Rate von spät Grad ≥2 nach 2 Jahren: 10,0 % (CI ₉₅ % 2,4-17,5 %)	<i>Spättoxizität (max. beobachtete)</i> GU Grad 1: 26 % Grad 2: 20 % Grad 3: 1 % GI Grad 1: 26 % Grad 2: 1 % 2-Jahres Inzidenzrate spät Grad ≥2 GI: 1 % GU: 31 %	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 1: 35/90 (39 %) GI Grad 1: 11 %

Tabelle 4.2-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil II)

Endpunkt: Toxizität					
Autor, Jahr, Referenz	Fuller et al., 2014 [82]	Glowacki et al., 2017 [96]	Glowacki et al., 2015 [98]	Hannan et al., 2016 [79]	Jackson et al., 2018 [77]
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 2: 10 % Grad 3: 0 % GI Grad ≥ 2 : 0 %	GU* Grad 1: 48/109 (44 %) Grad 2: 13/109 (12 %) Grade 3: 3/109 (3 %) \geq Grad 4: 0 GI* Grad 1: 28/109 (26 %) Grad 2: 4/109 (3 %) Grade ≥ 3 : 0	<i>Akuttoxizität*</i> GU Grad 1: 61/132 (46 %) Grad 2: 14/132 (11 %) Grad 3: 3/132 (2 %) GI Grad 1: 33/132 (25 %) Grad 2: 4/132 (3 %) Grad ≥ 3 : 0	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 44/91 (48 %) Grad 2: 20/91 (22 %) Grad ≥ 3 : 0 GI Grad 1: 34/91 (37 %) Grad 2: 19/91 (21 %) Grad 3: 1/91 (1 %) Grad 4: 1/91 (1 %) Grad 5: 0	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 65 % Grad 2: 23 % Grad ≥ 3 : 0 GI Grad 1: 41 % Grad 2: 4 % Grad ≥ 3 : 0
	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 2: 9 % Grad 3: 6 % GI Grad ≥ 2 : 1 %	<i>Spättoxizität*</i> GU Grad 1: 17/104 (16 %) Grad 2: 1/104 (1 %) Grad ≥ 3 : 0 GI Grad 1: 8/104 (8 %) Grad 2: 3/104 (3 %) Grad 3: 1/104 (1 %) Grad ≥ 4 : 0	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 1: 22/91 (24 %) Grad 2: 19/91 (21 %) Grad 3: 4/91 (4 %) Grad 4: 1/91 (1 %) Grad 5: 0 GI Grad 1: 11/91 (12 %) Grad 2: 12/91 (13 %) Grad 3: 4/91 (4 %) Grad 4: 2/91 (2 %) Grad 5: 0 Spättoxizität Grad ≥ 3 nach 5 Jahren insgesamt geschätzt auf 8 %	<i>Spättoxizität</i> GU Grad 1: 24 % Grad 2: 9 % Grad 3+: 1 Pat. GI Grad 1: 3 % Grad 2: 5 % Grad 3+: 0	

Tabelle 4.2-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil III)

Endpunkt: Toxizität					
Autor, Jahr, Referenz	Janowski et al., 2014 [83]	Joh et al., 2014 [84]	Katz et al., 2010 [93]	Katz et al., 2011 [92]	Katz & Kang, 2014 [85]
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<i>Akuttoxizität innerhalb von 6 Mo</i>	<i>Akuttoxizität</i>	<i>Akuttoxizität*</i>	<i>Spättoxizität*</i>	<i>Akuttoxizität*</i>
	GU Grad 1: 46 % Grad 2: 40 % Grad 3: 2 % GI Grad 1: 23 % Grad 2: 2 %	GI Grad 1: 28/269 (10 %) Grad ≥2: 0	GU Grad 1: 226/303 (75 %) Grad 2: 14/303 (5 %) GI Grad 1: 227/303 (75 %) Grad 2: 11/303 (4 %)	GU Grad 1: 4/82 (5 %) Grad 2: 6/82 (7 %) Grad ≥3: 0	GU Grad 1: 72-74 % (je nach Dosierung) Grad 2: 4 % Grad ≥3: 0 GI Grad 1: 76-78 % (je nach Dosierung) Grad 2: 4 % Grad ≥3: 0
	<i>Spättoxizität (max. beobachtete)</i>	<i>Spättoxizität</i>	<i>Spättoxizität*</i>	<i>Spättoxizität*</i>	<i>Spättoxizität*</i>
	GU Grad 1: 49 % Grad 2: 46 % Grad 3: 4 % GI Grad 1: 16 % Grad 2: 2 %	GI Grad 1: 34/269 (13 %) Grad 2: 4/269 (2 %) Grad ≥3: 0	GU Grad 1: 12/254 (5 %) Grad 2: 13/254 (5 %) Grad 3: 1/254 (0,4 %) GI Grad 1: 13/254 (8 %) Grad 2: 6/254 (2 %)	GI Grad 1: 5/82 (6 %) Grad 2: 4/82 (5 %) Grad ≥3: 0	GU Grad 2: 47 (9 %) Grad 3: 9 (2 %) GI Grad 2: 21 (4 %) Grad ≥3: 0

Tabelle 4.2-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil IV)

Endpunkt: Toxizität					
Autor, Jahr, Referenz	Kim et al., 2014 [86]	King et al., 2012 [91] King et al., 2009 [104] (b) King 2011 [105] (c)	Loblaw et al., 2013 [90]	Mantz, 2014 [87]	Miszczyk et al., 2017 [95]
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<p><i>Akuttoxizität</i></p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 33/91 (36 %) Grad 2: 17/91 (19 %) Grad 3: 1/91 (1 %) Grad 4: 1/91 (1 %)</p> <p><i>Spättoxizität</i></p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 27/91 (30 %) Grad 2: 21/91 (23 %) Grad 3: 3/91 (3 %) Grad 4: 2/91 (2 %)</p>	<p><i>Spättoxizität*</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 13/57 (23 %) bzw. 15/37 (41 %) laut (b) und (c) Grad 2: 13/57 (23 %) bzw. 9/37 (24 %) laut (b) und (c) Grad 3: 2/57 (4 %) bzw. 2/37 (5 %) laut (b) und (c) Grad 4: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 8/57 (14 %) bzw. 13/39 (33 %) laut (b) und (c) Grad 2: 1/57 (2 %) bzw. 6/39 (15 %) laut (b) und (c) Grad \geq3: 0</p>	<p><i>Akuttoxizität</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 71 % Grad 2: 19 % Grad 3: 1 % > Grad 3: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 67 % Grad 2: 10 % \geqGrad 3: 0</p> <p><i>Spättoxizität*</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 2 % Grad 2: 5 % Grad \geq3: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 35 % Grad 2: 7 % Grad 3: 0 % \geqGrad 4: 1 %</p>	<p>GU: Harndrang während Behandlung Grad 3: 2/102 (1,96 %)</p> <p>bei 1 Mo: Grad 1-2: 32 % nach 6 Mo: Grad 1-2: 20 %</p> <p>GU: Dysurie nach 1 Mo: Grad 1: 17 % Grad 2: 8 % nach 6 Mo: Grad 1: 3 % Grad 2: 5 % Grad \geq3: 0</p> <p>GI: rektale Toxizität nach 6 Mo: Grad 1: 2/102 (2 %) nach 12 Mo: Grad 1: 1/102 (1 %) Grad \geq3: 0</p>	<p><i>Akuttoxizität*</i> (von 343 Pat.)</p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 7 % Grad 2: 2,9 % Grad 3: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 5 % Grad 2: 1 % Grad 3: 0,3 %</p> <p><i>Spättoxizität*</i> (max. beobachtete)</p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 7 % (von 242 Pat.) Grad 2: 3 % (von 40 Pat.) Grad 3: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 7 % (von 14 Pat.) Grad 2: 1 % (von 87 Pat.) Grad 3: 0</p>

Tabelle 4.2-2: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu SBRT (Teil V)

Endpunkt: Toxizität					
Autor, Jahr, Referenz	Miszczyk et al., 2015 [97]	Musunuru et al., 2016 [80], Musunuru et al., 2014 [106] (zu pHART3)	Paydar et al., 2016 [81]	Tree et al., 2014 [94]	Woo et al., 2014 [88]
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<p><i>Akuttoxizität*</i></p> <p>GU Grad 1: 10 % Grad 2: 2 %</p> <p>GI Grad 1: 7 % Grad 2: 1 % Grad 3: 0,6 %</p> <p><i>Spättoxizität (max. beobachtete)*</i></p> <p>GU Grad 1: 8 % Grad 2: 3 %</p> <p>GI Grad 1: 7 % Grad 2: 1 %</p>	<p>GI (Hämatochezie) ≥ Grad 1: 50/258 (19 %) Grad 3: 4/258 (2 %) Grad 4: 4/258 (2 %)</p> <p><i>pHART3:</i> <i>Akuttoxizität (CTCAEv3.0)</i></p> <p>GU Grad 1: 71 % Grad 2: 19 % Grad 3: 1 %</p> <p>GI Grad 1: 67 % Grad 2: 10 % Grad 3: 0</p> <p><i>Spättoxizität* (RTOG)</i></p> <p>GU Grad 2: 4/84 (5 %)</p> <p>GI Hämatochezie: 3/84 (4 %) Grad 4: 1/84 (1 %)</p>	<p><i>Akuttoxizität (nach 3 Mo)</i></p> <p>GI Grad 1: 16 % Grad ≥2: 0</p> <p>kumulative Inzidenz Akuttoxizität Grad 2 GI: 23 %</p>	<p><i>Akuttoxizität (während Behandlung)*</i></p> <p>GU Grad 2: 5/51 (10 %) Grad 3: 2/51 (4 %)</p> <p><i>Akuttoxizität (nach 1-3 Wochen)*</i></p> <p>GU Grad 2: 22 %</p> <p>GI Grad 2: 14 %</p>	<p><i>Akuttoxizität (max. beobachtete bei 3 Mo)</i></p> <p>GU Grad 1: 52 % Grad 2: 26 %</p> <p><i>Spättoxizität (max. beobachtete)</i></p> <p>GU Grad 1: 62 % Grad 2: 66 %</p>

ADT: Androgendeprivationstherapie, BT: Brachytherapie $CI_{95\%}$: 95 %iges Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, Gy: Gray, HDR: high dose rate, IPSS: International Prostate Symptom Score, IQR: Interquartile Range, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, M: Median, Mo: Monate, Ø: Mittelwert, Pat.: Patienten, PCa: Prostatakarzinom, r: Range, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SBRT: Stereotactic Body Radiation, T: Tage, TURP: transurethral resection of the prostate

4.2.4 Beurteilung der Evidenzstärke

Evidenzstärke der Studien zu SBRT nach GRADE als „sehr niedrig“ eingestuft

Beobachtungsstudien werden entsprechend GRADE grundsätzlich als „niedrig“ eingestuft. Das Qualitätsniveau kann weiters auf „sehr niedrig“ herabgestuft werden, wenn Faktoren vorliegen, die die Qualität der jeweiligen Beobachtungsstudie zusätzlich vermindern. Beispiele dafür sind Limitationen im Studiendesign, Studiendurchführung, Inkonsistenz der Ergebnisse, Indirektheit der Evidenz, ungenaue/spärliche Daten sowie Publikationsbias [37]. Die Qualität der Evidenz der vorliegenden Fallserien zu SBRT wurde zunächst als „niedrig“ bewertet, jedoch aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns sowie Inkonsistenz der Ergebnisse zu „sehr niedrig“ herabgestuft.

Tabelle 4.2-3: Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (SBRT)

N ^o der Studien/ Patienten	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Indirektheit	Größe des Effekts	andere modifizierende Faktoren	Level of Evidence
Endpunkt: GU Akuttoxizität							
18/2656	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	tw. ernsthafte Limitationen (-1) ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 48 % (Range 7-75 %) Grad 2: MW 18 % (Range 2-40 %) Grad 3: MW 1 % (Range 0-8 %)	tw. unterschiedliche Definition & Klassifizierungssysteme	⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GU Spättoxizität							
18/2687	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	tw. ernsthafte Limitationen (-1) ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 22 % (Range 2-62 %) Grad 2: MW 14 % (Range 1-66 %) Grad 3: MW 2 % (Range 0-6 %)	tw. unterschiedliche Definition & Klassifizierungssysteme	⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GI Akuttoxizität							
20/2903	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	tw. ernsthafte Limitationen (-1) ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 35 % (Range 5-78 %) Grad 2: MW 7 % (Range 0-21 %) Grad 3: MW 0 % (Range 0-2 %)	tw. unterschiedliche Definition & Klassifizierungssysteme	⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GI Spättoxizität							
16/2618	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	tw. ernsthafte Limitationen (-1) ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 14 % (Range 2-35 %) Grad 2: MW 5 % (Range 1-23 %) Grad 3: MW 1 % (Range 0-4 %)	tw. unterschiedliche Definition & Klassifizierungssysteme	⊕○○○ SEHR NIEDRIG

^a alle Beobachtungsstudien wurden von niedriger Qualität auf sehr niedrige Qualität aufgrund von Fallserien mit fehlenden Kontrollgruppen herabgestuft; weitere Faktoren, die die Qualität der Evidenz verringern, wie z. B. die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Publikationsbias; MW ist ungewichtet

4.3 Protonentherapie (PT)

4.3.1 Systematische Reviews

Ergebnisse zur Spättoxizität aus 2 systematischen Reviews

Aus den zwei Systematischen Reviews berichtete Lodge et al. (2007) von GI Spättoxizität Grad ≥ 2 in der Höhe von 15 % bzw. 7 % für GU Spättoxizität [63]. Wilt et al. (2008) wiederum kamen zu dem Schluss, dass weniger als 1 % der Patienten von GU oder GI Toxizität betroffen waren [61].

4.3.2 Inkludierte Einzelstudien

Studiencharakteristika

5 RCTs und 12 Beobachtungsstudien zu PT identifiziert

Zusätzlich zu den fünf bereits berichteten RCTs [25, 64, 69-74] konnten insgesamt zwölf Beobachtungsstudien [107-118] zu PT identifiziert werden. Von diesen zwölf Studien stammen neun aus den USA [107, 108, 110-114, 116, 118], eine Studie aus Schweden [115] und zwei Studien aus Japan [109, 117]. In den meisten Studien wurde eine Gesamtdosierung von 75-82 Gy verabreicht; so wie bei SBRT ist die Hypofraktionierung auch bei PT ein Thema. In zwei Studien wurden zusätzliche Boosts verabreicht [25, 107, 113]; in einer Studie [115] handelte es sich um einen Protonen-Boost, gefolgt von EBRT. Sponsoren waren selten angegeben.

Patientencharakteristika

die Studien inkludierten zwischen 84 und 1.538 Patienten; das mediane Alter der Patienten lag zwischen 63 und 70 Jahren

Die Studien inkludierten zwischen 84 und 1.538 Patienten; das mediane Alter der Patienten lag zwischen 63 und 70 Jahren. Die Follow-Up Periode war sehr unterschiedlich und lag zwischen 6 Monaten und 5,5 Jahren. In acht Studien [107-111, 114, 116, 117] wurde die CTCAE-Klassifizierung (allerdings unterschiedliche Versionen davon), in drei Studien die RTOG-Klassifizierung und in einer Studie [113] CTCAE für Akut- und RTOG für Spättoxizität verwendet.

Tabelle 4.3-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil I)

Autor, Jahr, Referenz	Bryant et al., 2016 [110]	Chuong et al., 2018 proton collaborative group REG001-09 trial [107]	Coen et al., 2011 [113]	Colaco et al., 2014 [114]
Land	USA	USA	USA	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Setting, Zeitperiode	University of Florida Health Proton Therapy Institute, zw. 2006-2010 (inkludierte Pat. von den PRO1, PRO2 und PRO3 trials)	7 Institutionen, zw. 2010-2016	Massachusetts General Hospital Loma Linda University Medical Center, zw. 2003-2006	University of Florida Proton Therapy Institute, zw. 2006-2010
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen Gesamtdosierung)	bei 1.141 (86 %) Pat.: 78-80 Gy bei 161 (12 %) Pat.: 81-82 Gy	Gesamtdosis: M 79,4 GyE (r 70-80,2 GyE) in 44 fx (r 35-54 fx) Boost für die Prostata: M 30 GyE (r 20-41,4 GyE) in 16 fx (r 10-24 fx)	Gesamtdosis: 82 GyE 50 GyE in 25 fx zu 2 GyE/fx zusätzlicher Boost: 32 GyE in 16 fx zu 2 GyE/fx	Dosis Me 78 Gy (r 72-82,3 Gy),
Follow-Up-Periode	M 5,5 J (r 0,6-8,8 J)	M 14,5 Mo (r 2,8-49,2 Mo)	M 31,6 Mo (r 1,9-51,1 Mo)	min. FU 2 J; M 3,5 J
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v3.0 akut <6 Mo spät ≥6 Mo alle Pat. mit CTCAE v3.0 Grad 3 wurden retrospektiv auch mittels CTCAE v4.0 eingestuft	CTCAE v4.0 akut <3 Mo	Akuttoxizität: CTCAE v2.0 Spättoxizität: RTOG spät >3 Mo	CTCAE v3.0., akut <90 T bzw. während der Behandlung definiert
Inklusionskriterien	durch Biopsie nachgewiesenes lokalisiertes PCa ohne Vorbehandlung	Pat., die mit PT als definitive RT behandelt wurden, die eine Bestrahlung des Beckenlymphknoten erhielten, ADT war erlaubt, Pat., die mit Röntgentherapie und BT therapiert wurden, wurden ausgeschlossen	noch nicht behandeltes PCa, Gleason score ≥5, Tumorstadium T1c-T2b, keine ADT	Pat., die in einem Untersuchungs- bzw. Outcome-tracking Protokoll inkludiert waren Ausschlusskriterien: hypofraktionierte Protokolle, Salvage Therapie, Beckenbestrahlung bzw. Rektale Blutungen/Kolostomie vor PT
Patientenanzahl	1.538	85 (von 3.210 eingeschlossenen Pat) erhielten PT	84	1.320
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range,, ADT in %)	M 66 (41-88) ADT 17 %, Chemotherapie 4 %	M 69 (53,9-79,9)	63 (44-80)	M 66 (41 bis >89) ADT 18 %
Tumorstadium	T1: 73 % T2a: 17 % T2b: 6 % T2c: 2 % T3: 1 %	T1: 34 % T2: 48 % T3: 17 % N0: 78 % N1: 7 % M0: 84 % M1a: 1 %	T1c: 76 % T2a: 24 %	T1c: 73 % T2: 26 % T3/4: 0,6 %

Autor, Jahr, Referenz	Bryant et al., 2016 [110]	Chuong et al., 2018 proton collaborative group REG001-09 trial [107]	Coen et al., 2011 [113]	Colaco et al., 2014 [114]
Gleason Score (% der Patienten)	≤6: 50 % 7 (3+4): 25 % 7 (4+3): 12 % 8: 9 % 9-10: 4 %	6: 2 % 7: 19 % 8: 44 % 9: 31 % 10: 5 %	6: 61 % 7: 36 % 8: 4 %	5: 0,5 % 6: 49 % 7: 38 % 8+: 13 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	k.A. gering: 42 % mittel: 43 % hoch: 15 %	k.A.	k.A.	k.A. gering: 42 % mittel: 43 % hoch: 15 %
Loss to Follow-Up	1.289 Pat. wurden für die Analyse der Toxizität herangezogen	12 Mo FU bei 51 %; 24 Mo bei 21 %	1-Jahres FU Daten von 82 Pat. (1 Pat. zog die Teilnahme zurück, 2 Pat. Loss to FU)	35/1.320 (2,7 %) inkl. 3 verstorbene Pat.

Tabelle 4.3-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil II)

Autor, Jahr, Referenz	Henderson et al., 2017 [108]	Johansson et al., 2012 [115]	Lee et al., 2016 [111]	Mendenhall et al., 2012 [116] & Mendenhall et al., 2014 [119] (b) & Henderson et al., 2013 [120] (c)
Land	USA	Schweden	USA	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	k.A.	Uppsala University Hospital	National Institute of Health	k.A.
Setting, Zeitperiode	University of Florida Health Proton Therapy Institute, zw. 2008-2011 (PRO4 Studie)	Svedberg Laboratory in Uppsala, zw. 2002-2008	University of Florida Proton Therapy Institute zw. 2006-2010	University of Florida Health Proton Therapy Institute, zw. 2006-2007 (PRO1, PRO2, PRO3 Studien)
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen Gesamtdosierung)	bei Pat. mit geringem Risiko (n=120): 70 Gy in 28 fx bei Pat. mit mittlerem Risiko (n=74): 72,5 Gy in 29 fx (n=21): 70 Gy in 29 fx	Protonen-Boost von 20 Gy zu 5 Gy/Tag gefolgt von EBRT von 50 Gy zu 2 Gy/Tag	siehe Mendenhall et al., 2012 (a)	PRO1: 78 CGE in 39 fx bei Pat. mit geringem Risiko PRO2: Dosisescalationsstudie von 78 bis 82 CGE bei Pat. mit mittlerem Risiko PRO3: 78 CGE bei Pat. mit hohem Risiko und wöchentlicher Chemotherapie, gefolgt von 6-monatiger ADT
Follow-Up-Periode	M 5,2 J (r1,8-7,2 J)	M 57 Mo (r 5,8-109 Mo)	k.A.	min. 2 J (b) nach 5 Jahren M 5,2 J (c) laut Henderson zu PRO1 & PRO2: M 5,0 J (r 0-5,9 J)

Autor, Jahr, Referenz	Henderson et al., 2017 [108]	Johansson et al., 2012 [115]	Lee et al, 2016 [111]	Mendenhall et al., 2012 [116] & Mendenhall et al., 2014 [119] (b) & Henderson et al., 2013 [120] (c)
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE (v3 und v4) wurde während der Behandlung wöchentlich und danach in 6-monatigen Intervallen erhoben	RTOG-Kriterien	CTCAE v3.0	GU und GI Toxizität wurden während der Behandlung und nach 6, 12, 18 und 24 Mo mittels CTCAE v3 erhoben (auch CTCAE v4 retrospektiv)
Inklusionskriterien	Tumorstadium T1-T2b, Gleason score ≤ 7 , keine Metastasen, keine Vorbehandlung	T1b bis T4NoMo	bisherige Behandlung mit TURP oder Ähnliches (transurethral microwave therapy oder transurethral needle ablation oder Laserchirurgie)	Pat. mit geringem Risiko: T1c-T2a, Gleason score 6, PSA <10 Pat mit mittlerem Risiko: <T3, Gleason score <8, PSA <20 Pat. mit hohem Risiko: $\geq T3$, Gleason score ≥ 8 , PSA ≥ 20 keine chirurgische Vorbehandlung, Malignität oder RT
Patientenanzahl	215 (120 mit geringem und 95 mit mittlerem Risiko)	278	1.289	225 14 wurden ausgeschlossen, 211 wurden analysiert in (a) und (b) (89 mit geringem Risiko, 82 mit mittlerem Risiko, 40 mit hohem Risiko) (c) 171 (PR01, PR02)
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range, ADT in %)	M 65 (41-82)	M 65 (46-77), ADT 53 %	M 66 (40->89), alle Pat. wurden mit TURP oder TURP-Ähnlichem vorbehandelt, ADT 17 %	M gesamt 68 (40-88)
Tumorstadium	T1c: 72 % T2a: 21 % T2b: 7 %	T1b-c: 36 % T2a-c: 34 % T3a-b: 29 % T4: 1 %	T1a-c: 73 % T2a: 18 % T2b: 6 % T2c,3a,3b: 3 %	k.A.
Gleason Score (% der Patienten)	5-6: 62 % 7 (3+4): 26 % 7 (4+3): 12 %	≤ 6 : 54 % 7: 33 % ≥ 8 : 13,2 %	4-6: 49 % 7: 38 % 8: 9 % 9+: 4 %	k.A.
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	NCCN gering: 56 % mittel: 44 %	NCCN gering: 24 % mittel: 36 % hoch: 40 %	k.A. gering: 42 % mittel: 43 % hoch: 15 %	k.A.
Loss to Follow-Up	203/215 (94 %) Pat. hatten ein FU innerhalb 12 Mo (Loss aufgrund Mortalität oder verloren)	13/278 (4,7 %)	k.A.	Pat. nach 6 bzw. 12 Mo FU: 209 (PR01: 89, PR02: 81, PR03: 39); (c) 145/155 (94 %) der noch Lebenden während der letzten 12 Mo (von 171 Pat. gesamt)

Tabelle 4.3-1: Studiencharakteristika (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil III)

Autor, Jahr, Referenz	Nakajima et al., 2017 [109]	Nihei et al., 2011 [117]	Pugh et al., 2016 [112]	Pugh et al., 2013 [118]
Land	Japan	Japan	USA	USA
Finanzierung/ Interessenskonflikt	keine externe	k.A.	National Institutes of Health M. D. Anderson's Cancer Center Support Grant	k.A.
Setting, Zeitperiode	Nagoya City Hospital/Nagoya Proton Therapy Center, zw. 2014-2016	Cancer Center Hospital East Kashiwa, Shizuoka Cancer Center bzw. Hyogo Ion Beam Medical Center, zw. 2004-2007	Single tertiary center in Nordamerika, zw. 2006-2012	University of Texas MD Anderson Cancer Center/Scripps Proton Therapy Center, California, zw. 2006-2012
Ablauf der Therapie (Anzahl der Fraktionen Gesamtdosierung)	PT Standarddosis: Pat. mit geringem Risiko: 74 Gy in 37 fx Pat. mit mittlerem od. hohem Risiko: 78 Gy in 39 fx hypofraktionierte PT: Pat. mit geringem Risiko: 60 Gy in 20 fx Pat. mit mittlerem od. hohem Risiko: 63 Gy in 21 fx	Gesamtdosis von 74 GyE in 37 fx (Pat. mit geringem Risiko, wurden nur mit 74 GyE, Pat. mit mittlerem Risiko wurden zuerst mit 50 GyE und danach mit einem zusätzlichen Boost von 24 GyE behandelt)	75,6-78 Gy in 1,8-2 Gy fx	76 Gy in 38 fx PSPT (n=226) oder SSPT (n=65).
Follow-Up-Periode	min. 6 Mo	M 43,4 Mo (r 3-62 Mo)	k.A.	min. 2 J
Toxizitätsklassifizierung	CTCAE v4.0. akut <3 Mo	CTCAE v2.0; akut <90 T	RTOG-Kriterien akut <6 Mo	RTOG Kriterien
Inklusionskriterien	T1-T3NoMo mit einem FU von min. von 6 Mo; Pat. mit mittlerem Risiko wurden als Begleittherapie 6 Mo mit ADT behandelt	T1-T2NoNo, Gleason score ≤ 7 , keine ADT	nicht-metastasiertes PCa ohne Vorbehandlung und mind. 4 J FU (alle 3 und 6 Mo)	noch nicht behandeltes PCa ohne Metastasen
Patientenanzahl	526 Standard PT: 254 hypofraktionierte PT: 272	151	423	291 PSPT: 226 SSPT: 65
Patientencharakteristika (Alter in Jahren/Range,, ADT in %)	Standard PT: M 70 (52-88) hypofraktionierte PT: 69 (47-86)	M 67 (51-82)	M 65 (42-82), ADT 37 %	PSPT: M 63 (47-82) SSPT: M 66 (50-83) ADT 37 %

Autor, Jahr, Referenz	Nakajima et al., 2017 [109]	Nihei et al., 2011 [117]	Pugh et al., 2016 [112]	Pugh et al., 2013 [118]
Tumorstadium	Standard PT: T1: 25 % T2: 60 % T3: 15 % hypofraktionierte PT: T1: 20 % T2: 62 % T3: 18 %	T1c: 50 % T2a: 32 % T2b: 6 % T2c: 11 % T3a: 0,7 %	T1b: 0,2 % T1c: 76 % T2a: 16 % T2b: 8 % T2c: 0,5 %	T1b: 0,3 % T1c: 75 % T2a: 17 % T2b: 7 % T2c: 0,7 %
Gleason Score (% der Patienten)	Standard PT: ≤6: 29 % 7: 37 % ≥8: 34 % hypofraktionierte PT: ≤6: 25 % 7: 45 % ≥8: 30 %	4: 3 % 5: 10 % 6: 53 % 7: 38 %	6: 45 % 7: 55 % 8: 0,2 %	6: 43 % 7: 57 % 8: 0,3 %
Risikoklassifizierung nach (% der Patienten)	NCCN Standard PT: gering: 19 % mittel: 38 % hoch: 43 % hypofraktionierte PT: gering: 15 % mittel: 46 % hoch: 39 %	k.A. gering: 51 % mittel: 49 %	NCCN gering: 43 % mittel: 56 % hoch: 0,7 %	NCCN gering: 41 % mittel: 58 % hoch: 0,3 %
Loss to Follow-Up	k.A.	4/151 (3 %)	1 Tod	nur Pat. mit ≥ 2 J FU-Daten waren inkludiert

ADT: Androgendeprivationstherapie, BT: Brachytherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: external beam radiation FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, Gy: Gray, GyE: Gray Equivalent, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, M: Median, Min: mindestens, Mo: Monate, Pat.: PatientInnen, PCa: Prostatakarzinom, PSPT: passively scattered proton therapy, PT: Protonentherapie, r: range, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SSPT: spot scanning proton therapy, T: Tage, TURP: transurethral resection of the prostate

4.3.3 Ergebnisse

Ergebnisse zu Sicherheit (Toxizität): alle 5 RCTs berichteten zu Toxizität; 3 RCTs mit detaillierter Auskunft zu den jeweiligen Akuttoxizitätsgraden sowie 2 RCTs zu den jeweiligen Spättoxizitätsgraden

von den 12 Beobachtungsstudien gaben 8 Studien die genaue Anzahl der betroffenen Patienten pro Grad an

Alle fünf RCTs berichteten zu Toxizität; drei RCTs [64, 70, 72] gaben detaillierte Auskunft zu den jeweiligen Akuttoxizitätsgraden sowie zwei RCTs [64, 72] zu den jeweiligen Spättoxizitätsgraden. Habl et al. (2016) [70] berichteten von höherer urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) Akuttoxizität bei den PT-behandelten Patienten als bei den CIRT Patienten. Bei Khmelevsky et al. (2018) [69] trat GI Akuttoxizität weniger oft in der Photon-Proton Gruppe als bei Photon-behandelten Patienten auf (statistisch signifikant). Bei der PROG Studie waren die Toxizitätsraten bei der höheren Dosis tendenziell höher; zwischen hypofraktionierter und standardfraktionierter PT gab es allerdings wenig Unterschied [71].

Von den zwölf Beobachtungsstudien gaben acht Studien [107-110, 112, 115, 117, 118] die genaue Anzahl der betroffenen Patienten pro Grad an. Dadurch war es möglich einen Mittelwert (ungewichtet) zu berechnen. GU und GI Grad 4+ Akut- und Spättoxizität wurde nur sehr vereinzelt in den Studien berichtet und daher in der Mittelwertberechnung nicht berücksichtigt. Es trat keine GI Grad 4+ Akut- bzw. Spättoxizität auf. Jedoch wurde GU Spättoxizität in zwei Fallstudien beobachtet (zwischen 0,1 % und 2 %) und in einer RCT trat GU Akuttoxizität Grad 4 auf (0,3 %) [64].

Akuttoxizität Grad 1-3

GU Akuttoxizität Grad 1-3: Grad 1 bei etwa der Hälfte der Patienten, Grad 2 und 3 jeweils zu 20 %

GI Akuttoxizität Grad 1 bei etwa 39 % der Patienten, Grad 2 bei 33 %

Bei etwa der Hälfte der Patienten in den Beobachtungsstudien trat **GU** Akuttoxizität Grad 1 auf (r 34-60 %) [107, 115, 117], Grad 2 und 3 jeweils zu 20 % [107, 109, 112, 115, 117] bzw. 1 % [107-110, 112, 115, 118] (ungewichtete Mittelwerte). Sehr ähnliche Ergebnisse sind auch bei den inkludierten RCTs [64, 70, 72] zu beobachten (Grad 1 bis 3 jeweils zu 49 %, 24 % und 1 %, ungewichtete Mittelwerte).

In den RCTs litt mehr als ein Drittel der Patienten an **GI** Akuttoxizität Grad 1 39 % (r 15-74 %) und Grad 2 33 % (r 0-49 %) (ungewichtete Mittelwerte) [64, 70, 72]. Demgegenüber stehen relativ geringe Toxizitätsdaten in den Beobachtungsstudien mit ungewichteten Mittelwerten von Grad 1 8 % (r 1-16 %) [107, 109, 115, 117] und Grad 2 2 % (r 0-5 %) [107, 109, 112, 115, 117]. Bei den Beobachtungsstudien trat keine Grad 3 GI Akuttoxizität auf [107-109, 112, 115, 117] und auch die RCTs [64, 70, 72] weisen hierzu sehr geringe Daten auf (r 0-4 %).

Spättoxizität Grad 1-3

GU Spättoxizität Grad 1-3: Grad 1 bei 35 % Grad 2 bei 13 % bzw. 10 % Grad 3 bei 1 %

Unterschiede bei GI Spättoxizität zwischen den RCTs und den Beobachtungsstudien

GU Spättoxizität Grad 1 lag bei den RCTs und Beobachtungsstudien jeweils bei durchschnittlich 35 % (27 % bzw. 43 %) [64, 70, 72] bzw. 10 % (6 % bzw. 13 %) [107, 109], Grad 2 bei 13 % (7 % bzw. 19 %) [64, 70, 72] bzw. 10 % (r 5-16 %) [107, 112, 115, 117] und Grad 3 bei 1 % (0 % bzw. 1 %) [64, 70, 72] bzw. 2 % (r 0-7 %) [107, 110, 112, 115, 117, 118], wobei anzumerken ist, dass in den Studien unterschiedliche Follow-Up Zeitpunkte hinsichtlich Spättoxizität berichtet wurden.

Daten zu Grad 1 **GI** Spättoxizität wurden in den RCTs bei durchschnittlich 45 % der Patienten beobachtet [64, 70, 72], in den Beobachtungsstudien waren dies lediglich 13 % [107, 117]. Spättoxizität Grad 2 lag bei den RCTs bei durchschnittlich 13 % [64, 70, 72] und in den Beobachtungsstudien bei durchschnittlich 5 % (r 2-10 %) [107, 112, 117], Grad 3 bei durchschnittlich jeweils 1 % [64, 70, 72] und 2 % [25, 107, 110, 112, 118].

Tabelle 4.3-2: Ergebnisse zur Sicherheit (RCTs) zu PT

Endpunkte					
Autor, Jahr, Referenz	Habl et al., 2016 (IPI trial) [70]	Khmelevsky et al., 2018 [69]	PROG: Zietman et al., 2005 (5 J) [64]; Zietman et al., 2010 (10 J) [73]; Talcott et al., 2010 (QoL) [74]	Vargas et al., 2015 [71]	Kim et al., 2013 [72]
Sicherheit					
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG Kriterien	PT vs. CIRT Akuttoxizität GU Zystitis Grad 1: 18/46 (39 %) vs. 13/45 (29 %) Grad 2: 10/46 (22 %) vs. 6/45 (13 %) GI Diarrhö Grad 1: 28/46 (61 %) vs. 25/45 (56 %) Grad 2: 4/46 (9 %) vs. 0 % Proktitis Grad 1: 6/46 (13 %) vs. 5/45 (11 %) Grad 2: 4/46 (9 %) vs. 1/45 (2 %) Grad 3: 2/46 (4 %) vs. 0 %	IG vs. KG Akuttoxizität* GU Grad 2: 33 % vs. 36 % (ns) Grad 3-4: 0 % vs. 2 % (ns) GI max. Grad 2: 54 % vs. 69, % p<0,01 Grad 3 oder 4: keine Komplikationen Spättoxizität* GU Grad 2: 3x-weniger oft in IG (keine Anzahl) Grad 3-4: 3 Pat. vs. 5 Pat. GI Grad 2: wurde in der IG weniger oft beobachtet (keine Anzahl) schwerwiegende GI Verletzungen Grad 3-4: 1 Pat. in IG und 2 Pat. in KG aufgrund des Anstiegs von Grad 2 Proktitis auf 88,2 %, wurden die fx auf 3 fx/Woche statt täglich geändert	hohe Dosis vs. Standarddosis 5 J ⁷ : Akuttoxizität* GU Grad 1: 69/195 (35 %) vs. 79/196 (40 %) Grad 2: 95/195 (49 %) vs. 82/196 (42 %) Grad 3: 2/195 (1 %) vs. 2/196 (1, %) Grad 4 1/195 (1 %) vs. 0 % GI Grad 1: 48/195 (25 %) vs. 62/196 (32 %) Grad 2: 112/195 (57 %) vs. 81/196 (41 %) (p<0,01) Grad 3: 0 % vs. 2/196 (1 %) Grad 4: 0 % vs. 0 % Spättoxizität* GU Grad 1: 84/195 (43 %) vs. 85/196 (43 %) Grad 2: 39/195 (20 %) vs. 35/196 (18 %) Grad 3: 1/195 (2 %) vs. 3/196 (2 %) Grad 4: 0 % vs. 0 % GI Grad 1: 84/195 (43 %) vs. 71/196 (36 %) Grad 2: 33/195 (17 %) vs. 15/196 (8 %) (p<0,01), Grad 3: 1/195 (1 %) vs. 1/196 (1 %) Grad 4: 0 % vs. 0 %	GU Grad ≥2 gesamt (bis 2 J): hypo fx: 17/46 (37 %) Standard: 11/27 (41 %) (ns) GI Grad ≥2 gesamt (bis 2 J): hypo fx: 6/46 (13 %) Standard: 3/27 (11 %) (ns)	Akuttoxizität GU Grad 1: 57/82 (70 %) (r 50-84 %) Grad 2: 4/82 (5 %) (r 0-8 %) GI Grad 1: 12/82 (15 %) (r 5-25 %) Haut: Grad 1: 57/82 (70 %) (r ⁸ 50-88 %) Spättoxizität* GU Grad 1: 22/82 (27 %) (r 16-35 %) Grad 2: 6/82 (7 %) (r 0-24 %) GI Grad 1: 40/82 (49 %) (r 26-75 %) Grad 2: 11/82 (13 %) (r 0-21 %) Grad 3: 2/82 (2 %) (r 0-11 %) Haut: Grad 1: 37/82 (45 %) (r 39-53 %)

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology & Oncology, AUA: American Urological Association, BF: biochemical failure, CI_{95%}: 95 %iges Konfidenzintervall, CIRT: carbon ion radiotherapy, DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft, EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, Gy: Gray, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, IG: Interventionsgruppe, k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, M: Median, Mo: Monate, ns: nicht signifikant, Ø: Mittelwert, Pat.: Patienten, PCA: Prostatakarzinom, PCSI: Prostate Cancer Symptom Indices, PT: Protonentherapie, QoL: Quality of Life, r: range, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SD: standard deviation

⁷ Ergebnisse aus Zietman et al. (2005) [64] (Zahlen in Zietman et al. (2010) [73] sind teilweise anders und Differenz hinsichtlich Spättoxizität GI ist nicht mehr signifikant)

⁸ Range über alle Dosierungsgruppen

Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil I)

Autor, Jahr, Referenz	Bryant et al, 2016 [110]	Chuong et al, 2018 [107]	Coen et al, 2011 [113]	Colaco et al, 2014 [114]
Sicherheit				
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 3: 12/1.289 (1 %) Grad 4: 1/1.289 (0,01 %) Grad 5: 0	<i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 51/85 (60 %) Grad 2: 29/85 (34 %) Grad 3: 0 % GI Grad 1: 14/85 (17 %) Grad 2: 2/85 (2 %) Grad 3: 0 %	<i>Akuttoxizität</i> GU/GI Grad 1: 42/84 (50 %) Grad 2: 12/84 (14 %) Grad 3: 1/84 (1 %) Grad 4: 0 andere <i>Akuttoxizität</i> Grad 1: 19/84 (23 %) Grad 2: 11/84 (13 %) Grad 3: 1/84 (1 %) Grad 4: 0 gesamt Grad 1: 39/84 (46 %) Grad 2: 19/84 (23 %) Grad 3: 2/84 (2 %) Grad 4: 0	GI rektale Blutung gesamt: 415/1.285 (32,3 %) Grad 1 (max.): 217/1.285 (17 %) Grad 2 (max.): 187/1.285 (15 %) Grad 3 (max.): 11/1.285 (1 %) Grad 4 oder 5: 0 rektale Blutung Grad 2+ gesamt: 15 % (198/1.285) ohne rektale Blutung Grad 2+ Zusätzliche 10 Pat.
	<i>Spättoxizität</i> Grad 3: 61/1.289 (5 % nach CTCAE v3.0 3 % nach CTCAE v4.0) Grad 4: 1/1.289 (0,1 % nach CTCAE v3.0)	<i>Spättoxizität:</i> GI Grad 1: 6/85 (7 %) Grad 2: 2/85 (2 %) Grad 3: 1/85 (1 %)	<i>Spättoxizität*</i> GU/GI Grad 1: 28/84 (33 %) Grad 2: 22/84 (26 %) Grad 3: 6/84 (7 %) Grad 4: 1/84 (1 %)	
	<i>spät und akut</i> Grad 3+: 70/1.289 (5 % nach CTCAE v3.0 zu 3 % nach CTCAE v4.0) von den 70 Pat.: akut: 9 (13 %) spät: 58 (83 %) beide: 3 (4 %)	GU Grad 1: 11/85 (13 %) Grad 2: 5/85 (6 %) Grad 3: 0 %	andere Grad 1: 8/64 (13 %) Grad 2: 1/84 (1 %) Grad 3: 0 Grad 4: 1/84 (1 %)	
	<i>Spättoxizität</i> GI Grad 3: 9/1.289 (1 %) 5-Jahres Inzidenz von spät GI 1 %		gesamt Grad 1: 28/84 (33 %) Grad 2: 22/84 (26 %) Grad 3: 6/84 (7 %) Grad 4: 1/84 (1 %)	

Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil II)

Autor, Jahr, Referenz	Henderson et al, 2017 [108]	Johansson et al, 2012 [115]	Lee et al, 2016 [111]	Nakajima et al, 2017 [109]
Sicherheit				
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) *RTOG-Kriterien	<p><i>Akuttoxizität</i></p> <p>GU/GI</p> <p>≥ Grad 3: keine Komplikationen</p> <p><i>Spättoxizität</i></p> <p>GU</p> <p>≥ Grad 3: nach 5 J 2 % (CI_{95%} 0,2-3,7 %)</p> <p>GI</p> <p>Grad 3: nach 5 J 1 % (CI_{95%} 0,1 %-3,3 %) ≥ Grad 4: =0</p> <p>Grad 2: 11 Pat. mit niedrigem Risiko und 12 Pat. mit mittlerem Risiko Grad 3: 0 Pat. mit geringem Risiko und 1 Pat. mit mittlerem Risiko</p>	<p><i>Akuttoxizität*</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 1: 95/278 (34 %) Grad 2: 38/278 (14 %) Grad 3: 9/278 (3 %) Grad 4: 0 %</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 15/278 (6 %) Grad 2: 5/278 (2 %) Grad 3: 0 % Grad 4: 0 %</p> <p><i>Spättoxizität*</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 2: 29/265 (10 %) Grad 3: 19/265 (7 %) Grad 4: 6/265 (2 %)</p> <p>kumulative Wahrscheinlichkeit von GU Toxizität nach 5 J @baseline symptomfrei*: Grad 2: 31 % Grad 3: 8 % Grad 4: 1 %</p> <p>kumulative Wahrscheinlichkeit von GU Toxizität nach 5 J @baseline mit leichten Symptomen*: Grad 2: 51 % Grad 3: 19 % Grad 4: 2 %</p> <p>GI*</p> <p>Grad 0: 244/265 (92 %) Grad ≥1: 15/265 (6 %) Grad ≥2: 5/265 (2 %) Grad ≥3: 0 Grad ≥4: 0</p> <p>kumulative Wahrscheinlichkeit von GI Toxizität nach 5 J @baseline symptomfrei*: Grad ≥2: 10 % Grad 3≥: 0 %</p>	<p>GU</p> <p>Grad 3: 17/96 bei der TURP-Gruppe (18 %) kumulative 2-Jahres Rate GU Grad 3: 12 % und für die 5-Jahres Rate 17 %.</p>	<p><i>Akuttoxizität (≤6 Mo)</i></p> <p>GU</p> <p>Grad 2: 54/526 (10 %) Grade≥3: 0</p> <p>GI</p> <p>Grad 1: 4/526 (1 %) Grad 2: 0 %</p> <p>Dermatitis</p> <p>Grad 1: 64/526 (12 %) bei hypofraktionierter PT signifikant weniger GU Grad 2 und Dermatitis Grad 1 (p<0,01).</p>

Tabelle 4.3-3: Ergebnisse zur Sicherheit (Beobachtungsstudien) zu PT (Teil III)

Autor, Jahr, Referenz	Mendenhall et al, 2012 & Mendenhall et al, 2014 (b) ⁹	Nihei et al, 2011[117]	Pugh et al, 2016 [112]	Pugh et al, 2013 [118]
Sicherheit				
Komplikationen (CTCAE-Klassifikation) innerhalb von 90 Tagen *RTOG_Kriterien	<p>GU Grad 2+ (nach 6 bzw. 12 Mo): PR01: 39/89 (44 %) PR02: 30/81 (37 %) PR03: 19/39 (49 %) Grad 3: 4 Fälle nach 2 J (Inzidenz 1,9 %)</p> <p>GI Grad 2+: 0 nach 6 Mo 10 nach 12 Mo 12 nach 18 Mo 8 nach 24 Mo Grad 3: 1 nach 2 J (Inzidenz <0,5 %)</p> <p>(b) <i>Akuttoxizität</i> GU: Grad 3: 1 GI: Grad 3: 1</p> <p><i>Spättoxizität</i> GU Grad 3: kumulative Inzidenz nach 5 J 5 % nach CTCAE v3.0 (1 % nach CTCAE v4.0) GI Grad 3: kumulative Inzidenz nach 5 J 1,0 % nach CTCAE v3.0 (und 0,5 % nach CTCAE v4.0)</p> <p>(c) GU <i>Akuttoxizität</i> Grad 2+: 17/171 (10 %) <i>Spättoxizität (6-60 Mo)</i> Grad 2+: 51/171 (30 %) kumulative Inzidenz nach 5 J 22,9 %</p>	<p><i>Akuttoxizität</i> GU Grad 1: 87/151 (58 %) Grad 2: 18/151 (12 %)</p> <p>GI Grad 1: 15/151 (10 %) Grad 2: 1/151 (1 %)</p> <p><i>Spättoxizität</i> GU Grad 1: 9/151 (6 %) Grad 2: 8/151 (5 %) Grad 3: 2/151 (1 %) Inzidenz von Grad ≥2 nach 2 Jahren: 4,1 % (CI₉₅ % 0,9-7,3 %)</p> <p>GI Grad 1: 27/151 (18 %) Grad 2: 5/151 (3 %) Inzidenz von Grad ≥2 nach 2 Jahren: 2,0 % (CI₉₅ % 0-4,3 %)</p>	<p><i>Akuttoxizität</i> GU* Grad 2: 196/423 (46 %) Grad 3 oder 4: 0</p> <p>GI* Grad 2: 21/423 (5 %) Grad 3 oder 4: 0</p> <p><i>Spättoxizität</i> GU* Grad 2: 68/423 (16 %) Grad 3 oder 4: 0 Kumulative Inzidenz Grad 2 GU Toxizität: 46,3 % (CI₉₅ % 42-51 %)</p> <p>GI* Grad 2: 41/423 (10 %) Grad 3: 2/423 (5 %) Grad 4: 0 kumulative Inzidenz Grad 2 GI Toxizität 9,7 % (CI₉₅ % 6,5-12 %)</p>	<p>GU* ≥ Grad 2: kumulative Inzidenz 24 Mo nach der Behandlung 13 % (CI₉₅ % 9,4 %-17,2 %) ≥ Grad 3: 0</p> <p>GI* ≥ Grad 2: kumulative Inzidenz 24 Mo nach der Behandlung 10 % (CI₉₅ % 6,2 %-12,9 %) ≥ Grad 3: 1</p>

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology & Oncology, AUA: American Urological Association, BF: biochemical failure, CI₉₅ %: 95 %iges Konfidenzintervall, CIRT: carbon ion radiotherapy, DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft, EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, Gy: Gray, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, IG: Interventionsgruppe, k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, M: Median, Mo: Monate, ns: nicht signifikant, Ø: Mittelwert, Pat.: Patienten, PCa: Prostatakarzinom, PCSI: Prostate Cancer Symptom Indices, PT: Protonentherapie, QoL: Quality of Life, r: range, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SD: standard deviation

⁹ Wenn nicht anders angegeben, CTCAE v3 Outcomes berichtet

4.3.4 Beurteilung der Evidenzstärke

Beobachtungsstudien werden entsprechend GRADE grundsätzlich als „niedrig“ eingestuft. Das Qualitätsniveau kann weiters auf „sehr niedrig“ herabgestuft werden, wenn Faktoren vorliegen, die die Qualität der jeweiligen Beobachtungsstudie zusätzlich vermindern. Beispiele dafür sind Limitationen im Studiendesign, Studiendurchführung, Inkonsistenz der Ergebnisse, Indirektheit der Evidenz, ungenaue/spärliche Daten sowie Publikationsbias [37]. Die Qualität der Evidenz der vorliegenden zwölf Fallserien zu PT wurde zunächst als „niedrig“ bewertet, jedoch aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns sowie Inkonsistenz der Ergebnisse zu „sehr niedrig“ herabgestuft. Selbst die Evidenz aus den RCTs konnte nur als „niedrig“ bewertet werden. Dies liegt hauptsächlich daran, dass eine große Bandbreite von Toxizitätsergebnisse, berichtet wurde, was auf eine gewisse Inkonsistenz hindeutet.

**Evidenzstärke
insgesamt als
„sehr niedrig“ bewertet**

**auch RCTs nur als
„niedrig“ eingestuft**

Tabelle 4.3-4: Evidenz zum Endpunkt Sicherheit (PT)

Nr der Studien/ Patienten	Studiendesign	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Indirektheit	Größe des Effekts	andere modifizierende Faktoren	Level of Evidence
Endpunkt: GU Akuttoxizität							
3/519	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 49 % (r 39-70 %) Grad 2: MW 24 % (r 5-45 %) Grad 3: MW 1 % (r 0-1 %)	tw. unbekannte zeitliche Definitionen & unterschiedliche Klassifizierungssysteme	⊕⊕○○ NIEDRIG
8/3.141	prospektive, nicht-kontrollierte Studie	ernsthafte Limitationen (-1) ^c			Grad 1: MW 51 % (r 34-60 %) Grad 2: MW 20 % (r 10-34 %) Grad 3: MW 1 % (r 0-3 %)		⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GU Spättoxizität							
2/473	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 35 % (27 % bzw. 43 %) Grad 2: MW 13 % (7 % bzw. 19 %) Grad 3: MW 1 % (0 % bzw. 1 %)	tw. unbekannte zeitliche Definitionen & unterschiedliche Klassifizierungssysteme	⊕⊕○○ NIEDRIG
7/2.916	prospektive, nicht-kontrollierte Studie	ernsthafte Limitationen (-1) ^c			Grad 1: MW 10 % (6 bzw. 13 %) Grad 2: MW 10 % (5-16 %) Grad 3: MW 2 % (0-7 %)		⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GI Akuttoxizität							
3/519	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 39 % (r 15-74 %) Grad 2: 33 % (r 0-49 %) Grad 3: MW 2 % (r 0-4 %)	tw. unbekannte zeitliche Definitionen & unterschiedliche Klassifizierungssysteme	⊕⊕○○ NIEDRIG
9/3.141	prospektive, nicht- kontrollierte Studie	ernsthafte Limitationen (-1) ^c			Grad 1: MW 8 % (r 1-16 %) Grad 2: MW 2 % (r 0-5 %) Grad 3: MW 0 (0)		⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Endpunkt: GI Spättoxizität							
2/473	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend	inkonsistent	direkt	Grad 1: MW 45 % (40 bzw. 49 %) Grad 2: MW 13 % (12 bzw. 13 %) Grad 3: 1 % (0 bzw. 2 %)	tw. unbekannte zeitliche Definitionen & unterschiedliche Klassifizierungssysteme	⊕⊕○○ NIEDRIG
7/2.916	prospektive, nicht-kontrollierte Studie	ernsthafte Limitationen (-1) ^c			Grad 1: MW 13 % (7 bzw. 18 %) Grad 2: MW 5 % (r 2-10 %) Grad 3: 2 % (r 0-5 %)		⊕○○○ SEHR NIEDRIG

^a Verblindung und Zuteilung zu den Gruppen unklar; selektives Berichten wahrscheinlich (Daten zu Überleben wurden nicht berichtet, obwohl diese als sekundärer Endpunkt angegeben wurden).

^b Verblindung und Zuteilung zu den Gruppen unklar

^c alle Beobachtungsstudien wurden von niedriger Qualität auf sehr niedrige Qualität aufgrund von Fallserien mit fehlenden Kontrollgruppen herabgestuft; weitere Faktoren, die die Qualität der Evidenz verringern, wie z. B. die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Publikationsbias.

Mittelwert ungewichtet

5 Diskussion

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur möglich solange der Prostatakrebs noch im lokal begrenzten Stadium befindet [8]. Diese Analyse untersucht drei Interventionen, die prinzipiell für die primäre Behandlung von lokalisiertem nicht-metastasierten Prostatakarzinom in Frage kämen, neben einer Reihe anderer bestehenden Therapiemöglichkeiten für diese Indikation (z. B. Prostatektomie, Hormontherapie, aktive Überwachung ...). Bei der **Fragestellung** ging es darum, wie sich diese drei Interventionen auf bestimmte patientenrelevanten Endpunkte bzw. Verhinderung von invasiveren Eingriffen auswirken.

Generell scheint die Standardisierung von Definitionen ein Thema zu sein, sowohl was Fraktionen betrifft (Definition von moderate bzw. Extreme Fraktionierung) als auch Fokaltherapie [121]. So wie bei SBRT scheint auch bei der Protonentherapie die Diskussion hinsichtlich der optimalen Höhe der Dosierung sowie Anzahl der Fraktionen noch nicht gelöst zu sein.

In einigen Studien wurden Patientenrelevante Endpunkte erhoben, meistens mit dem Fokus auf urologische Beschwerden, Darmbeschwerden und sexuelle (Dys)funktion. Jedoch werden unterschiedliche Instrumente zur Messung der Lebensqualität verwendet, die einen Vergleich der Studien sehr schwierig machen.

Irreversible Elektroporation (IRE, NanoKnife[®]) ist eine alternative Behandlung für lokalisierten Prostatakrebs, die als weitere Behandlungsoption im Sinne einer fokalen Therapie seit einigen Jahren von wenigen Gruppen angeboten wird; diese Methode ist kaum untersucht und nur in kleinen und aussageschwachen Fallserien beschrieben. Es konnten keine RCTs dazu identifiziert werden, lediglich eine etwas größere Beobachtungsstudie mit 63 Patienten [76]. Somit kann keine valide Aussage zu Wirksamkeit getroffen werden und die Evidenz hinsichtlich Toxizität ist sehr niedrig. Dieses Verfahren sollte nur im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien eingesetzt werden, die das Verfahren mit aktuellen Behandlungsstandards vergleichen sowie Details zu Patientenauswahl, Kurz- und Langzeitergebnissen, einschließlich Patientenrelevanten Endpunkten sowie Auswirkungen auf zukünftige chirurgische Eingriffe berichten [13].

Bei **SBRT** sind einige Beobachtungsstudien vorhanden (25 Studien mit über 50 Patienten), aus denen Evidenz zur Toxizität abgeleitet werden kann. SBRT ist mit GI und GU Toxizität verbunden; teilweise bis zur Hälfte der Patienten haben GU Akuttoxizität Grad 1 [77-79, 83, 85, 88-90, 93, 95, 97, 98, 100, 101, 106] und bei GI Akuttoxizität Grad 1 liegt dies bei ca. einem Drittel [77-79, 81, 83-86, 89, 90, 93, 95, 97, 98, 100, 101, 106]. Auch GU und GI Spättoxizität wurde beobachtet; dies zeigt die Notwendigkeit von Studien mit längeren Beobachtungsperioden. Aufgrund fehlender RCTs konnte die Wirksamkeit nicht beurteilt werden. Bei den Studien zu SBRT war eine hohe finanzielle Beteiligung von der Industrie erkennbar [77, 79, 81, 83, 84, 86, 89, 92-94, 101].

Ausschließlich für **Protonentherapie** besteht eine Handvoll RCTs (n=5) [64, 69-74]. Diese sind qualitativmäßig auf niedrigerem Niveau und liegen außerdem unterschiedlichen Fragestellungen zu Grunde, weshalb eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung der Evidenz schwierig ist. Es gab unterschiedliche Ergebnisse dazu, ob Protonentherapie eine positive Auswirkung auf das biochemisch, rezidivfreie Überleben hat. Hinsichtlich Lebensqualität

untersucht wurden 3 Interventionen, die prinzipiell für die primäre Behandlung von lokalisiertem nicht-metastasierten Prostatakarzinom in Frage kommen

Standardisierung von Definitionen fehlt

unterschiedliche Instrumente zur Messung der Lebensqualität

irreversible Elektroporation (IRE): keine validen Aussagen zur Wirksamkeit möglich, Evidenz zu Toxizität sehr niedrig

SBRT: Notwendigkeit von Studien mit längerem Beobachtungszeitraum, aufgrund fehlender RCTs keine Beurteilung der Wirksamkeit möglich

Protonentherapie (PT): zusammenfassende Bewertung der vorhandenen Evidenz schwierig

konnte keiner der Vergleiche statistisch signifikante Effekte nachweisen. Ähnlich zu SBRT trat bei etwa der Hälfte der Patienten urogenitale (GU) Akuttoxizität Grad 1 auf (r 34-60 %) [107, 115, 117]. Akuttoxizität Grad 2 und 3 trat bei jeweils 20 % [107, 109, 112, 115, 117] und 1 % [107-110, 112, 115, 118] auf (ungewichtete Mittelwerte). In den RCTs litt rund ein Drittel der Patienten an gastrointestinaler (GI) Akuttoxizität Grad 1 39 % (r 15-74 %) und an Grad 2 33 % (r 0-49 %) (ungewichtete Mittelwerte) [64, 70, 72]. Demgegenüber stehen relativ geringe Toxizitätsdaten in den Beobachtungsstudien [107, 109, 112, 115, 117].

Vermeidung invasiver Eingriffe kein Endpunkt

Die Vermeidung von invasiven Eingriffen wurde nicht als Endpunkt in den Studien berichtet.

insgesamt zu wenig Evidenz zu IRE, SBRT und PT zur Therapieempfehlung

Die existierenden Leitlinien bestätigen, dass insgesamt noch zu wenig Evidenz zu IRE, SBRT und PT vorliegt, um diese Therapien auch tatsächlich als Behandlungsoptionen dezidiert empfehlen zu können. Diese Quellen sind sich einig, dass weitere qualitativ hochwertige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich sind [8, 14].

Evidenzlimitationen

Die in unserer Literaturrecherche identifizierte Evidenz weist folgende Limitation auf:

- ✦ Mit einer Ausnahme (Habl et al. (2016) [70]) fehlt bei den RCTs ein Vergleich für diese Fragestellung (PT versus eine alternative Therapie), allerdings handelt es sich selbst bei dieser Studie um eine ebenfalls experimentelle Kontrolltherapie. Eine zweite Studie hat eine eher herkömmliche Kontrolltherapie herangezogen, allerdings war die Intervention eine kombinierte Therapie und keine reine PT (Khmelevsky et al. (2018) [69]). Häufig werden unterschiedliche Dosierungen von PT miteinander oder hypofraktionierte vs. standardfraktionierte PT verglichen, es gab jedoch keine Studien, die PT mit einer herkömmlich Therapie wie z. B. radikale Prostatektomie oder „watchful waiting“ verglichen.
- ✦ Toxizität wird unterschiedlich gemessen, sowohl was die Zeitperiode betrifft, als auch hinsichtlich des Klassifizierungssystems; teilweise wurden unverständliche Angaben zu Toxizität berichtet.
- ✦ Unterschiedliche Dosierungen konnten beobachtet werden.
- ✦ Die durchschnittlichen Beobachtungsperioden waren teilweise zu kurz; insbesondere Langzeitdaten zu Toxizität fehlen.

Analyselimitationen

Die vorliegende Analyse weist folgende Limitationen auf:

- ✦ Nur Studien des höchsten Evidenzgrads (RCTs) wurden zur Evaluierung der Endpunkte zu Wirksamkeit in dieser Analyse herangezogen.
- ✦ Kleinere Fallstudien (<50 Patienten) wurden zur Beurteilung der Sicherheit ausgeschlossen, ebenso retrospektive Studien, da diese ein Verzerrungsrisiko darstellen.
- ✦ Eventuell war der Studieneinschluss bei der Wirksamkeitsbeurteilung von PT zu breit; man hätte auch alle RCTs ausschließen können mit der Begründung, dass keine Studie reine PT mit einer herkömmlichen Therapie vergleicht.

laufende Studien

Es konnten zwei laufende klinische Studien zu IRE, 24 laufende klinische Studien zu SBRT und 13 laufende klinische Studien zu PT identifiziert werden (siehe Tabelle 8.3-1, Tabelle 8.3-2 und Tabelle 8.3-3).

Unter anderem konnte zu IRE eine nicht-randomisierte prospektive Register (n=2.000), die die Entwicklung von Rezidiven und Daten zur Sicherheit erhebt (NCT02255890), identifiziert werden. Laufende Studien zu SBRT beziehen sich großteils auf die Hypofraktionierung von 35-36,25 Gy in 5 Fraktionen mittels Cyberknife®. Unter den 24 laufenden Studien gibt es eine internationale RCT zu Prostatektomie bzw. konventionelle Radiotherapie vs. SBRT (NCT01584258) – die Ergebnisse dazu werden allerdings erst im September 2026 erwartet. Zusätzlich dazu gibt es eine RCTs zu SBRT vs. konventionelle fraktionierte Radiotherapie (NCT02339701), zwei RCTs zu SBRT vs. moderat fraktionierte Radiotherapie (NCT03367702, NCT02361515) und eine Studie vergleicht SBRT+ADT mit EBRT+ADT (NCT02594072). Zu PT läuft eine Studie, die PT mit IMRT vergleicht (NCT01617161) sowie eine Studie, die eine kombinierte Radiotherapie (darunter auch PT) mit und ohne ADT vergleicht (NCT01492972).

6 Schlussfolgerung

Aufgrund einer sehr geringen und aussageschwachen Datenlage zu IRE und SBRT sowie fehlender Vergleichbarkeit der hier analysierten Studien zu PT kann nicht geklärt werden, ob IRE, SBRT und PT radikal invasive Verfahren wie z. B. Prostatektomien ersetzen oder verhindern können bzw. ob die Therapien einen wesentlich Benefit für den Patienten im Sinne einer verbesserten Lebensqualität oder Überlebenschancen bringen. Für eine Aussage reicht die Evidenz hierzu derzeit nicht aus. Weitere qualitativ hochwertige Forschung ist erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien nachweisen zu können. Derzeit laufen einige Studien, darunter fallen auch ein paar qualitativ hochwertige Studien (RCTs), die Vergleiche mit herkömmlichen Technologien beinhalten und somit Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit ermöglichen sollten.

**Evidenz bez.
Verhinderung von
radikal invasiven
Verfahren, verbesserte
Lebensqualität oder
Überlebenschancen
durch IRE, SBRT und PT
nicht ausreichend:**

keine Aussage möglich

7 Literatur

- [1] Statistik Austria. Prostata; 2018 [cited 2018, 3rd May]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.
- [2] Bundesministerium für Arbeit; Soziales; Gesundheit und Konsumentenschutz. Prostatakrebs: Häufigkeit & Symptome; 2018 [cited 2018, 3rd May]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/krebs/hoden-prostatakrebs/prostata-haeufigkeit-symptome>.
- [3] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review; 2014 [cited 2018, 14th February]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269320/pdf/Bookshelf_NBK269320.pdf.
- [4] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 3.2016; 2016 [cited 2018, 14th February]. Available from: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>.
- [5] Arbeitskreis Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (AUO). Prostatakarzinom – Leitlinien des AUO 2010; 2010 [cited 2018, 4th May]. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/9230.pdf>.
- [6] Österreichische Krebshilfe. Prostatakrebs. Diagnose, Therapie, Nachsorge; 2015 [cited 2018, 9th May]. Available from: https://www.krebshilfe.net/uploads/tx_brochure/Prostatakrebs_2015.pdf.
- [7] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
- [8] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 5.0; 2018 [cited 2018, 9th May]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf.
- [9] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
- [10] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Comford P, De Santis M, et al. Prostate Cancer. Treatment by disease stages; 2017 [cited 2018, 8th May]. Available from: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_2.
- [11] Stiftung Deutsche Krebshilfe. Der blaue Ratgeber. Prostatakrebs. Antworten, Hilfen, Perspektiven; 2016 [cited 2018, 17th May]. Available from: https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/017_0116.pdf.
- [12] Schlomm T, Sauter G. Gleason-Score: Status 2016; 2016 [cited 2018, 20th February]. Available from: https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Veroeffentlichungen/2016-08-25_Aerzteblatt_Schlomm_Gleason.pdf.
- [13] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Irreversible electroporation for treating prostate cancer; 2016 [cited 2018, 25th January]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg572/resources/irreversible-electroporation-for-treating-prostate-cancer-pdf-1899872104832197>.
- [14] Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland S, Greene K, Klotz LH, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline; 2017 [cited 2018, 2nd February]. Available from: [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)).
- [15] Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, D'Amico AV, Frank SJ, Gottschalk AR, et al. ACR Appropriateness Criteria Definitive External-Beam Irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(3):278-88.

- [16] Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(4):683-91.
- [17] Hocht S, Aebbersold DM, Albrecht C, Bohmer D, Flentje M, Ganswindt U, et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(1):1-12.
- [18] American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Definitive Management of Early-Stage, Low-Intermediate Risk Prostate Cancer. Position Statement.; 2008 [cited 2018, 17th May]. Available from: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Clinical_Practice/Best_Practices/SBRTPosition.pdf.
- [19] NHS England. Clinical Commissioning Policy: The use of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SBRT) in the treatment of Prostate Cancer; 2016 [cited 2018, 31st January]. Available from: https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/07/16031_FINAL.pdf.
- [20] Australian Government Medical Services Advisory Committee. Application No. 1158 – Robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for lung cancer and prostate cancer; 2012 [cited 2018, 2nd March]. Available from: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5F8AE15E631253A2CA25801000123B8F/\\$File/1158-PSD-Roboticimage-guidedsterotacticprecisebeamradiosurgeryandradiotherapy-Accessible%20\(D13-1620678\)%20\(D13-1647459\).pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5F8AE15E631253A2CA25801000123B8F/$File/1158-PSD-Roboticimage-guidedsterotacticprecisebeamradiosurgeryandradiotherapy-Accessible%20(D13-1620678)%20(D13-1647459).pdf).
- [21] Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, D'Amico AV, Frank SJ, Gottschalk AR, et al. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Definitive external-beam irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer; 2014 [cited 2018, 2nd February]. Available from: <https://acsearch.acr.org/docs/69350/Narrative/>.
- [22] Tan TJ, Siva S, Foroudi F, Gill S. Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58(5):601-11.
- [23] Chan TY, Tan WT, Tang JI. Proton therapy for early stage prostate cancer: is there a case?; 2016 [cited 2018, 23rd February]. Available from: <https://www.dovepress.com/proton-therapy-for-early-stage-prostate-cancer-is-there-a-case-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>.
- [24] Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(4):391-408.
- [25] American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Use of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer; 2013 [cited 2018, 2nd February]. Available from: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ProtonProstateStatement.pdf.
- [26] California Technology Assessment Forum (CTAF). Proton Beam Therapy for Prostate Cancer. A Technology Assessment; 2012 [cited 2018, 4th April]. Available from: http://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/01/121017_draft_protons.pdf.
- [27] Hahn C, Kavanagh B, Bhatnagar A, Jacobson G, Lutz S, Patton C, et al. Choosing wisely: the American Society for Radiation Oncology's top 5 list. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(6):349-55.
- [28] Health Information Quality Authority. Health technology assessment of robot-assisted surgery in selected surgical procedures; 2011 [cited 2018, 4th April]. Available from: <https://www.hiqa.ie/system/files/HTA-robot-assisted-surgery.pdf>.
- [29] EORTC Quality of Life Department. EORTC QLQ-C30; n.d. [cited 2018, 27th May]. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.
- [30] Schmidt S, Garin O, Pardo Y, Valderas JM, Alonso J, Rebollo P, et al. Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. *Qual Life Res.* 2014;23(8):2169-81.
- [31] Medifocus Inc. The AUA Symptom Score Index/BPH Quiz; 2018 [cited 2018, 27th May]. Available from: <https://prolieve.com/the-ua-symptom-score-index/>.
- [32] Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. 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):899-905.

- [33] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; 2010 [cited 2018, 19th March]. Available from: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [34] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.
- [35] n.a. Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials; n.d. [cited 2018, 19th March]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=oahUKEwiWhNvciavbAhVH2ywKHbdeADwQFggvMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK115843%2Fbin%2Fappe-fm2.pdf&usq=AOvVaw1145fnFKgarjliz3x6j7n>.
- [36] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
- [37] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- [38] Faure Walker NA, Norris JM, Shah TT, Yap T, Cathcart P, Moore CM, et al. A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: A systematic review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017.
- [39] Tay KJ, Schulman AA, Sze C, Tsivian E, Polascik TJ. New advances in focal therapy for early stage prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(8):737-43.
- [40] Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *European Urology*. 2017;71(1):17-34.
- [41] Baydoun A, Traugher B, Morris N, Abi Zeid Daou M, McGraw M, Podder TK, et al. Outcomes and toxicities in patients treated with definitive focal therapy for primary prostate cancer: systematic review. *Fut Oncol*. 2017;13(7):649-63.
- [42] Valerio M, Ahmed, H., Emberton, M., Lawrentschuk, M., Lazzeri, M., Montironi, R., Nguyen, P., Trachtenberg, J., Polascik, T. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *European Urology* 2014;66:732-51.
- [43] Trone JC, Espenel S, Rehailia-Blanchard A, Guillaume E, Vial N, Rancoule C, et al. Navigating the highlights of phase III trials: A watchful eye on evidence-based radiotherapy. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2691-7.
- [44] Gonzalez-Motta A, Roach M, 3rd. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for high-risk prostate cancer: Where are we now? *Practical Radiation Oncology*. 2017;02:02.
- [45] Di Franco R, Borzillo V, Ravo V, Ametrano G, Falivene S, Cammarota F, et al. Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs conventional radiotherapy in low/intermediate risk localized prostate cancer: systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2017;8(10):17383-95.
- [46] Di Franco R, Borzillo V, Ravo V, Ametrano G, Cammarota F, Rossetti S, et al. Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs. conventional radiotherapy in high risk prostate cancer: systematic review and meta analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(16):3563-75.
- [47] Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML, et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;48:50-60.
- [48] Avkshol V, Dong Y, Hayes SB, Hallman MA, Price RA, Sobczak ML, et al. A comparison of robotic arm versus gantry linear accelerator stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Res*. 2016;8:145-58.
- [49] Alongi F, Fiorentino A, De Bari B. SBRT and extreme hypofractionation: A new era in prostate cancer treatments? *Rep*. 2015;20(6):411-6.
- [50] Zhu Z, Zhang J, Liu Y, Chen M, Guo P, Li K. Efficacy and toxicity of external-beam radiation therapy for localised prostate cancer: a network meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2396-404.

- [51] Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid.* 2013;8:1-13.
- [52] Bannuru RR, Dvorak T, Obadan N, Yu WW, Patel K, Chung M, et al. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an updated systematic review. *Annals of Internal Medicine.* 2011;155(3):171-8.
- [53] Joseph B, Supe SS, Ramachandra A. Cyberknife: A double edged sword? *Rep.* 2010;15(4):93-7.
- [54] Verma V, Simone CB, 2nd, Mishra MV. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes Following Proton Radiation Therapy: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):01.
- [55] Patel S, Kostaras X, Parliament M, Olivotto IA, Nordal R, Aronyk K, et al. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr.* 2014;21(5):251-62.
- [56] Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol.* 2012;19(4):6373-80.
- [57] Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU International.* 2012;109 Suppl 1:22-9.
- [58] Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ, et al. High-risk prostate cancer: From definition to contemporary management. *European Urology.* 2012;61(6):1096-106.
- [59] Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):8-11.
- [60] Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J.* 2009;15(4):319-24.
- [61] Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine.* 2008;148(6):435-48.
- [62] Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy – a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol.* 2007;83(2):123-32.
- [63] Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2007;83(2):110-22.
- [64] Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9.
- [65] Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):3-12.
- [66] Washington Health State Authority. Proton Beam Therapy. Final Evidence Report; 2014 [cited 2018, 2nd February]. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2014/07/pbt_final_report_040114.pdf.
- [67] Alberta Health Services. Proton Beam Radiation Therapy; 2013 [cited 2018, 16th May]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf>.

- [68] Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Brachytherapy & Proton Beam Therapy for Treatment of Clinically-Localized, Low-Risk Prostate Cancer; 2008 [cited 2018, 4th April]. Available from: <http://www.nomos.com/pdf/ICER.pdf>.
- [69] Khmelevsky EV, Kancheli IN, Khoroshkov VS, Kaprin AD. Morbidity dynamics in proton–photon or photon radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2018;23(1):21-7.
- [70] Habl G, Uhl M, Katayama S, Kessel KA, Hatiboglu G, Hadaschik B, et al. Acute Toxicity and Quality of Life in Patients With Prostate Cancer Treated With Protons or Carbon Ions in a Prospective Randomized Phase II Study--The IPI Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016;95(1):435-43.
- [71] Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh L, Eisenbeisz E, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Proton-beam Therapy for Low-risk Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Trial PCG GU 002. *Am J Clin Oncol*. 2015;41(2):115-20.
- [72] Kim YJ, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, et al. A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013;52(3):477-85.
- [73] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, 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):1106-11.
- [74] Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, Clark JA, Slater JD, Niemierko A, et al. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2010;303(11):1046-53.
- [75] Habl G, Hatiboglu G, Edler L, Uhl M, Krause S, Roethke M, et al. Ion Prostate Irradiation (IPI) – a pilot study to establish the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of the prostate with protons and carbon ions in a raster scan technique. *BMC Cancer*. 2014;14:202.
- [76] van den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, Kalsbeek AM, Thompson JE, Ting F, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU International*. 2017.
- [77] Jackson WC, Dess RT, Litzenberg DW, Li P, Schipper M, Rosenthal SA, et al. A multi-institutional phase 2 trial of prostate stereotactic body radiation therapy (SBRT) using continuous real-time evaluation of prostate motion with patient-reported quality of life. *Practical Radiation Oncology*. 2018;8(1):40-7.
- [78] Boyer MJ, Papagikos MA, Kiteley R, Vujaskovic Z, Wu J, Lee WR. Toxicity and quality of life report of a phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiat*. 2017;12(1):14.
- [79] Hannan R, Tumati V, Xie XJ, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016;59:142-51.
- [80] Musunuru HB, Davidson M, Cheung P, Vesprini D, Liu S, Chung H, et al. Predictive Parameters of Symptomatic Hematochezia Following 5-Fraction Gantry-Based SABR in Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016;94(5):1043-51.
- [81] Paydar I, Cyr RA, Yung TM, Lei S, Collins BT, Chen LN, et al. Proctitis 1 Week after Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: Implications for Clinical Trial Design. *Front*. 2016;6:167.
- [82] Fuller DB, Naitoh J, Mardirossian G. Virtual HDR CyberKnife SBRT for Localized Prostatic Carcinoma: 5-Year Disease-Free Survival and Toxicity Observations. *Front*. 2014;4:321.
- [83] Janowski E, Chen LN, Kim JS, Lei S, Suy S, Collins B, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer in men with large prostates (≥ 50 cm³). *Radiat Oncol*. 2014;9:241.
- [84] Joh DY, Chen LN, Porter G, Bhagat A, Sood S, Kim JS, et al. Proctitis following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiat*. 2014;9:277.

- [85] Katz AJ, Kang J. Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front.* 2014;4:301.
- [86] Kim DW, Straka C, Cho LC, Timmerman RD. Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: Review of Experience of a Multicenter Phase I/II Dose-Escalation Study. *Front.* 2014;4:319.
- [87] Mantz C. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer Using a Non-Robotic Linear Accelerator and Real-Time Target Tracking: Report of Toxicity, Quality of Life, and Disease Control Outcomes with 5-Year Minimum Follow-Up. *Front.* 2014;4:279.
- [88] Woo JA, Chen LN, Bhagat A, Oermann EK, Kim JS, Moures R, et al. Clinical characteristics and management of late urinary symptom flare following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Front Oncol.* 2014;4:122.
- [89] Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol.* 2013;8:58.
- [90] Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol.* 2013;107(2):153-8.
- [91] King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC, Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2012;82(2):877-82.
- [92] Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Low-Intermediate-Risk Prostate Cancer: Is there a Dose Effect? *Front.* 2011;1:49.
- [93] Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F, Witten M. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol.* 2010;10:1.
- [94] Tree AC, Ostler P, Hoskin P, Dankulchai P, Nariyangadu P, Hughes RJ, et al. Prostate stereotactic body radiotherapy-first UK experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(12):757-61.
- [95] Miszczyk L, Namysl Kaletka A, Napieralska A, Wozniak G, Stapor Fudzinska MA, Glowacki G, et al. Cyberknife Radioablation of Prostate Cancer – Preliminary Results for 400 Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):1007-13.
- [96] Glowacki G, Majewski W, Wojcieszek P, Grabinska K, Wozniak G, Miszczyk L. Ultrahypofractionated CyberKnife™ based stereotactic radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with prostate cancer – acute toxicity evaluation in two phase II prospective studies. *Neoplasma.* 2017;64(4):599-604.
- [97] Miszczyk L, Napieralska A, Namysl-Kaletka A, Glowacki G, Grabinska K, Wozniak G, et al. CyberKnife-based prostate cancer patient radioablation – early results of irradiation in 200 patients. *Cent European J Urol.* 2015;68(3):289-95.
- [98] Glowacki G, Majewski W, Wojcieszek P, Grabinska K, Chawinska E, Bodusz D, et al. Acute toxicity of robotic ultrahypofractionated radiotherapy CyberKnife™ in prostate cancer patients. *Neoplasma.* 2015;62(4):674-82.
- [99] Aluwini S, Beltramo G, Van Rooij P, Boormans J, Kirkels W, Kolkman-Deurloo IK. Stereotactic body radiotherapy with four fractions for low and intermediate-risk prostate cancer: Acute and late toxicity. *European Urology, Supplements.* 2013;12(6):156.
- [100] Bolzicco G, Favretto MS, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urol.* 2013;13:49.
- [101] D'Agostino G, Franzese C, Rose F, Franceschini D, Comito T, Villa E, et al. High-quality Linac-based Stereotactic Body Radiation Therapy with Flattening Filter Free Beams and Volumetric Modulated Arc Therapy for Low-Intermediate Risk Prostate Cancer. A Mono-institutional Experience with 90 Patients. *Clinical oncology.* 2016;28(12):e173-e8.

- [102] Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(3):509-17.
- [103] Boike TP, Lotan Y, Cho LC, Brindle J, DeRose P, Xie XJ, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(15):2020-6.
- [104] King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC, Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1043-8.
- [105] King C. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: current results of a phase II trial. *Frontiers of Radiation Therapy & Oncology.* 2011;43:428-37.
- [106] Musunuru HB, Cheung P, Loblaw A. Evolution of hypofractionated accelerated radiotherapy for prostate cancer – the sunnybrook experience. *Front.* 2014;4:313.
- [107] Chuong MD, Hartsell W, Larson G, Tsai H, Laramore GE, Rossi CJ, et al. Minimal toxicity after proton beam therapy for prostate and pelvic nodal irradiation: results from the proton collaborative group REG001-09 trial. *Acta Oncol.* 2018;57(3):368-74.
- [108] Henderson RH, Bryant C, Hoppe BS, Nichols RC, Mendenhall WM, Flampouri S, et al. Five-year outcomes from a prospective trial of image-guided accelerated hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2017;56(7):963-70.
- [109] Nakajima K, Iwata H, Ogino H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakanishi M, et al. Acute toxicity of image-guided hypofractionated proton therapy for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017;02:02.
- [110] Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2016;95(1):422-34.
- [111] Lee DT, Mendenhall NP, Smith TL, Morris CG, nichols RC, Bryant C, et al. Patient-Reported Quality of Life in Men with Transurethral Resection of the Prostate Undergoing Proton Therapy for Management of Prostate Cancer. *International Journal of Particle Therapy.* 2016;2(4):518-24.
- [112] Pugh TJ, Choi S, Nogueras-Gonzalaez GM, Nguyen QN, Mahmood U, Frank SJ, et al. Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer: Results from a Prospective Quality-of-Life Trial. *International Journal of Particle Therapy.* 2016;3(1):27-36.
- [113] Coen JJ, Bae K, Zietman AL, Patel B, Shipley WU, Slater JD, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2011;81(4):1005-9.
- [114] Colaco RJ, Hoppe BS, Flampouri S, McKibben BT, Henderson RH, Bryant C, et al. Rectal toxicity after proton therapy for prostate cancer: an analysis of outcomes of prospective studies conducted at the university of Florida Proton Therapy Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(1):172-81.
- [115] Johansson S, Astrom L, Sandin F, Isacson U, Montelius A, Turesson I. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. *Prostate Cancer.* 2012;2012:654861.
- [116] Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2012;82(1):213-21.
- [117] Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):390-6.

- [118] Pugh TJ, Munsell MF, Choi S, Nguyen QN, Mathai B, Zhu XR, et al. Quality of life and toxicity from passively scattered and spot-scanning proton beam therapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;87(5):946-53.
- [119] Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, Mendenhall WM, Morris CG, Li Z, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014;88(3):596-602.
- [120] Henderson RH, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, Li Z, et al. Urinary functional outcomes and toxicity five years after proton therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: results of two prospective trials. *Acta Oncol*. 2013;52(3):463-9.
- [121] Postema AW, De Reijke TM, Ukimura O, Van den Bos W, Azzouzi AR, Barret E, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol*. 2016;34(10):1373-82.

8 Anhang

8.1 Suchstrategien

Suchstrategie IRE für Cochrane CENTRAL

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Electroporation] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Electric Stimulation] explode all tree
#3	MeSH descriptor: [Nanotechnology] explode all trees
#4	nanoknife:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	nano-knife:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	irrevers* near (electropor* or electro-por* or electropermeab* or electro-permeab*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees
#8	IRE:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	LEDC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	MeSH descriptor: [Electrochemotherapy] explode all trees
#11	electrochemo*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees
#13	((tissue*OR tumor* or tumour*)) near ablat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#14	bipolar near (puls* or electro* or mode*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
#17	Prostat* near (Neoplasm* or Cancer* or Carcinoma* or Adenocarcinom* or Adeno-carcinom* or Tumour* or Tumor* or Malignan* or Lump* or Masses* or Sarcoma* or Metastasis* or Metastases*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#18	#16 or #17
#19	#15 and #18 Publication Year from 2016 to 2018

Suchstrategie IRE für CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

1	MeSH DESCRIPTOR Electroporation EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Electric Stimulation EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Nanotechnology EXPLODE ALL TREES
4	(nanoknife)
5	(nano-knife)
6	((irrevers* NEAR (electropor* OR electro-por* OR electropermeab* OR electro-permeab*)))
7	((electric* NEAR (field* OR stimul* OR pulse* OR cell* OR membrane* OR pore*)))
8	MeSH DESCRIPTOR Electric Stimulation Therapy EXPLODE ALL TREES
9	(IRE)
10	(LEDC)
11	MeSH DESCRIPTOR Electrochemotherapy EXPLODE ALL TREES
12	(electrochemo*)
13	MeSH DESCRIPTOR Ablation Techniques EXPLODE ALL TREES
14	((tissue* OR tumor* OR tumour*) NEAR ablat*)
15	(bipolar NEAR (puls* OR electro* OR mode*))

16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
17	MeSH DESCRIPTOR Prostatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES
18	(Prostat* NEAR (Neoplasm* OR Cancer* OR Carcinoma* OR Adenocarcinom* OR Adeno-carcinom* OR Tumour* OR Tumor* OR Malignan* OR Lump* OR Masses* OR Sarcoma* OR Metastasis* OR Metastases*))
19	#17 OR #18
20	#16 AND #19
21	* WHERE LPD FROM 06/09/2016 TO 13/02/2018
22	#20 AND #21

Suchstrategie IRE für EMBASE

No.	Query Results	Results	Date
#25	#22 NOT #23 AND [6-9-2016]/sd	285	13 Feb 2018
#24	#22 NOT #23	1,802	13 Feb 2018
#23	'animal'/de NOT 'human'/de	1,388,915	13 Feb 2018
#22	#18 AND #21	1,815	13 Feb 2018
#21	#19 OR #20	187,103	13 Feb 2018
#20	(prostat* NEAR/3 (neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinom* OR 'adeno carcinom*' OR tumour* OR tumor* OR malignan* OR lump* OR masses* OR sarcoma* OR metastasis* OR metastases*)) :ti,ab	178,654	13 Feb 2018
#19	'prostate tumor'/de	30,056	13 Feb 2018
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	292,540	13 Feb 2018
#17	(bipolar NEAR/3 (puls* OR electro* OR mode*)) :ti,ab	5,476	13 Feb 2018
#16	((tissue* OR tumor* OR tumour*) NEAR/3 ablat*) :ti,ab	9,762	13 Feb 2018
#15	'ablation therapy'/de	13,783	13 Feb 2018
#14	electrochemo* :ti,ab	892	13 Feb 2018
#13	'electrochemotherapy'/de	963	13 Feb 2018
#12	ledc :ti,ab	15	13 Feb 2018
#11	ire :ti,ab	2,612	13 Feb 2018
#10	'electrotherapy'/de	12,307	13 Feb 2018
#9	(electric* NEAR/3 (field* OR stimul* OR pulse* OR cell* OR membrane* OR pore*)) :ti,ab	107,222	13 Feb 2018
#8	(irrevers* NEAR/3 (electropor* OR 'electro por*' 13 Feb 2018 OR electropermeab* OR 'electro permeab*')) :ti,ab	1,043	13 Feb 2018
#7	'nano knife' :ti,ab	11	13 Feb 2018
#6	nanoknife :ti,ab	117	13 Feb 2018
#5	'nanotechnology'/exp	97,052	13 Feb 2018
#4	'electrostimulation'/de	78,643	13 Feb 2018
#3	'irreversible electroporation device'/de	209	13 Feb 2018
#2	'irreversible electroporation'/de	342	13 Feb 2018
#1	'electroporation'/de	13,856	13 Feb 2018

Suchstrategie IRE für Medline via OVID

1	ELECTROPORATION/(7064)
2	Electric Stimulation/(110634)
3	exp Nanotechnology/(35947)
4	nano?knife.tw. (30)

5	(irrevers* adj4 (electropor* or electro-por* or electropermeab* or electro-permeab*)).tw. (625)
6	(electric* adj4 (field* or stimul* or pulse* or cell? or membrane* or pore?)).tw. (104622)
7	Electric Stimulation Therapy/(18992)
8	IRE.tw. (1692)
9	LEDC.tw. (9)
10	Electrochemotherapy/(480)
11	electrochemo*.tw. (648)
12	Ablation Techniques/(1875)
13	((tissue* or tumor* or tumour*) adj4 ablat*).tw. (8318)
14	(bipolar adj4 (puls? or electro* or mode?)).tw. (3898)
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (248148)
16	Prostatic Neoplasms/(110246)
17	(Prostat* adj4 (Neoplasm* or Cancer* or Carcinoma* or Adenocarcinom* or Tumour* or Tumor* or Malignan* or Lump* or Masses* or Sarcoma* or Metastasis*)).tw. (126833)
18	16 or 17 (146650)
19	15 and 18 (729)
20	animal/not human/(4391600)
21	19 not 20 (650)
22	limit 21 to ed=20160906-20180213 (79)
23	remove duplicates from 22 (78)

Suchstrategie SBRT für Cochrane CENTRAL

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
#2	prostat* near (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenoma* or adenocarcinoma* or adeno-carcinoma* or sarcoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Radiosurgery] explode all trees
#5	(stereotactic* or hypofractionat* or hypo-fractionat*) near (therap* or radiotherap* or radio-therap* or irradiat* or radiosurg* or radio-surg* or surg* or technique*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	MeSH descriptor: [Dose Hypofractionation] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Stereotaxic Techniques] explode all trees
#8	SBRT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	SABR:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees
#11	intensity-modulat* next radi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	IMRT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13	SRS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#14	CyberKnife (Word variations have been searched)
#15	Cyber-Knife (Word variations have been searched)
#16	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	#3 and #16 Publication Year from 2007 to 2018

Suchstrategie SBRT für CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

1	MeSH DESCRIPTOR Prostatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	(prostat* NEAR (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR adenocarcinoma* OR adeno-carcinoma* OR sarcoma*))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Radiosurgery EXPLODE ALL TREES
5	((stereotactic* or hypofractionat* OR hypo-fractionat*) NEAR (therap* OR radiotherap* OR radio-therap* OR irradiat* OR radiosurg* OR radio-surg* OR surg* OR technique*))
6	MeSH DESCRIPTOR Stereotaxic Techniques EXPLODE ALL TREES
7	(SBRT)
8	(SABR)
9	MeSH DESCRIPTOR Radiotherapy, Intensity-Modulated EXPLODE ALL TREES
10	(intensity-modulat* radi*)
11	(IMRT)
12	MeSH DESCRIPTOR Dose Hypofractionation EXPLODE ALL TREES
13	(SRS)
14	(CyberKnife)
15	(Cyber-Knife)
16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#3 AND #16
18	* FROM 2007 TO 2018
19	#17 AND #18

Suchstrategie SBRT für EMBASE

No.	Query Results	Results	Date
#26	(#20 OR #22 OR #23) AND [2007-2018]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim)	973	13 Feb 2018
#25	(#20 OR #22 OR #23) AND [2007-2018]/py	991	13 Feb 2018
#24	#20 OR #22 OR #23	1,065	13 Feb 2018
#23	#19 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	114	13 Feb 2018
#22	#19 AND #21	1,003	13 Feb 2018
#21	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2,187,904	13 Feb 2018
#20	#3 AND #18 AND [randomized controlled trial]/lim	154	13 Feb 2018
#19	#3 AND #18	6,694	13 Feb 2018
#18	#4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	101,712	13 Feb 2018
#17	cyberknife:ti,ab	2,057	13 Feb 2018
#16	'cyber-knife':ti,ab	103	13 Feb 2018
#15	'cyberknife'/exp	2,113	13 Feb 2018
#14	srs:ti,ab	11,112	13 Feb 2018
#13	imrt:ti,ab	17,269	13 Feb 2018
#12	(intensity-modulat* NEAR/1 radi*):ti,ab	13,132	13 Feb 2018
#11	'intensity modulated radiation therapy'/exp	23,135	13 Feb 2018
#10	sabr:ti,ab	1,228	13 Feb 2018
#9	sbrt:ti,ab	6,577	13 Feb 2018

#8	'stereotactic body radiation therapy'/exp	8,764	13 Feb 2018
#7	#6 AND ('radiotherapy'/lnk OR 'surgery'/lnk OR 'therapy'/lnk)	20,080	13 Feb 2018
#6	'stereotactic procedure'/exp	37,776	13 Feb 2018
#5	((stereotactic* OR hypofractionat* OR 'hypo fractionat*') NEAR/3 (therap* OR radiotherap* OR 'radio therap*' OR irradiat* OR radiosurg* OR surg* OR technique*)):ti,ab	23,192	13 Feb 2018
#4	'radiosurgery'/exp	55,166	13 Feb 2018
#3	#1 OR #2	224,822	13 Feb 2018
#2	(prostat* NEAR/2 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR adenocarcinoma* OR 'adeno carcinoma*' OR sarcoma*)):ti,ab	169,173	13 Feb 2018
#1	'prostate tumor'/exp	209,954	13 Feb 2018

Suchstrategie SBRT für Medline via OVID

1	exp Prostatic Neoplasms/(112087)
2	(prostat* adj2 (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumo?r* or adenoma* or adeno?carcinoma* or sarcoma*)):mp. (143195)
3	1 or 2 (143195)
4	exp Radiosurgery/(12551)
5	((stereotactic* or hypo?fractionat*) adj5 (therap* or radio?therap* or irradiat* or radio?surg* or surg* or technique*)):mp. (14946)
6	exp DOSE HYPOFRACTIONATION/(246)
7	exp Stereotaxic Techniques/(28371)
8	surgery.fs. (1807462)
9	7 and 8 (16117)
10	SBRT.ti,ab. (2562)
11	SABR.ti,ab. (466)
12	exp Radiotherapy, Intensity-Modulated/(7591)
13	intensity-modulat* radi*.mp. (8651)
14	IMRT.ti,ab. (8014)
15	SRS.ti,ab. (7338)
16	Cyber?Knife.mp. (1154)
17	4 or 5 or 6 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 (43747)
18	3 and 17 (3195)
19	limit 18 to randomized controlled trial (96)
20	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3585909)
21	18 and 20 (786)
22	limit 18 to (meta analysis or systematic reviews) (108)
23	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)):ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database") or pubmed or scopus or „sociological abstracts" or „web of science"):ab. or („cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (346427)
24	18 and 23 (95)
25	19 or 21 or 22 or 24 (864)
26	limit 25 to yr=„2007 - 2018" (759)
27	limit 26 to (english or german) (730)
28	remove duplicates from 27 (727)

Suchstrategie PT für Cochrane CENTRAL

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
#2	prostat* near (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenoma* or adenocarcinoma* or adeno-carcinoma* or sarcoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees
#5	(proton* or particle*) near (therap* or radiotherap*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	Protontherap* (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Protons] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use – TU]
#8	(proton* or particle*) near beam*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	PBT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#3 AND #10 Publication Year from 2007 to 2018

Suchstrategie PT für CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

1	MeSH DESCRIPTOR Prostatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	(prostat* NEAR (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR adenocarcinoma* OR adeno-carcinoma* OR sarcoma*))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Proton Therapy EXPLODE ALL TREES
5	((proton* OR particle*) NEAR (therap* OR radiotherap*))
6	MeSH DESCRIPTOR Protons EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER TU
7	((proton* OR particle*) NEAR beam*)
8	(PBT)
9	(protontherap*)
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#3 AND #10
12	* FROM 2007 TO 2018
13	#11 AND #12

Suchstrategie PT für EMBASE

No.	Query Results	Results	Date
#23	(#15 OR #16 OR #18 OR #19 OR #20) AND [2007-2018]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim)	136	13 Feb 2018
#22	(#15 OR #16 OR #18 OR #19 OR #20) AND [2007-2018]/py	137	13 Feb 2018
#21	#15 OR #16 OR #18 OR #19 OR #20	150	13 Feb 2018
#20	#14 AND 'systematic review'/de	18	13 Feb 2018
#19	#14 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	24	13 Feb 2018
#18	#14 AND #17	134	13 Feb 2018
#17	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2,187,904	13 Feb 2018
#16	#14 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	47	13 Feb 2018

#15	#3 AND #13 AND [randomized controlled trial]/lim	20	13 Feb 2018
#14	#3 AND #13	830	13 Feb 2018
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12	11,289	13 Feb 2018
#12	protontherap*:ti,ab	147	13 Feb 2018
#11	pbt:ti,ab	1,586	13 Feb 2018
#10	#9 AND (drug therapy'/lnk OR 'radiotherapy'/lnk OR 'therapy'/lnk)	1,791	13 Feb 2018
#9	(proton* OR particle*) NEAR/1 beam*	5,386	13 Feb 2018
#8	#7 AND (drug therapy'/lnk OR 'radiotherapy'/lnk OR 'therapy'/lnk)	1,310	13 Feb 2018
#7	'proton'/exp	35,430	13 Feb 2018
#6	((proton* OR particle*) NEAR/2 (therap* OR radiotherap*)):ti,ab	7,547	13 Feb 2018
#5	'particle therapy'/exp	28	13 Feb 2018
#4	'proton therapy'/exp	5,624	13 Feb 2018
#3	#1 OR #2	188,102	13 Feb 2018
#2	(prostat* NEAR/2 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR adenocarcinoma* OR 'adeno carcinoma*' OR sarcoma*)):ti,ab	169,173	13 Feb 2018
#1	'prostate tumor'/exp/mj	137,956	13 Feb 2018

Suchstrategie PT für Medline via OVID

1	exp Prostatic Neoplasms/(112087)
2	(prostat* adj2 (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or adenoma* or adeno?carcinoma* or sarcoma*).mp. (143195)
3	1 or 2 (143195)
4	exp Proton Therapy/(1367)
5	protontherap*.mp. (108)
6	((proton* or particle*) adj3 (therap* or radiotherap*)):mp. (6450)
7	exp *Protons/tu [Therapeutic Use] (1015)
8	((proton* or particle*) adj2 beam*).mp. (4169)
9	„Therapeutic Use“.fs. (2033618)
10	8 and 9 (948)
11	PBT.ti,ab. (1110)
12	4 or 5 or 6 or 7 or 10 or 11 (7745)
13	3 and 12 (530)
14	limit 13 to randomized controlled trial (11)
15	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3585909)
16	13 and 15 (102)
17	limit 13 to (meta analysis or systematic reviews) (31)
18	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)):ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (346427)
19	13 and 18 (27)
20	14 or 16 or 17 or 19 (125)
21	limit 20 to yr=„2007 - 2018“ (104)
22	limit 21 to (english or german) (100)
23	remove duplicates from 22 (99)

8.2 AMSTAR-Bewertungstabellen

Tabelle 8.2-1: AMSTAR-Bewertungen der Systematischen Reviews

Studie	Summe	Limitationen/Kommentar
IRE		
Baydoun et al, 2016 [41]	9/11	teilweise ungenaue Informationen zu Studien und Umgang mit Ergebnissen
Faure Walker et al, 2018 [38]	4/11	mangelnde Informationen zu Studienauswahl und Datenextraktion sowie Qualitätsbewertung
Tay et al., 2017 [39]	2/11	keine Angaben zu Studienauswahl und Datenextraktion, Qualitätsbeurteilung, Umgang mit Ergebnissen und Interessenskonflikten
Valerio et al, 2017 [40]	5/11	fehlende Angaben zu Studienauswahl und Datenextraktion sowie Qualitätsbewertung und Umgang mit Ergebnissen
SBRT		
Alongi et al., 2015 [49]	3,5/11	keine Informationen zu Studienauswahl, Datenextraktion, Literatursuche und Qualitätsbeurteilung, unklare Angaben zu Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung
Avksthöl et al., 2016 [48]	5,5/11	mangelnde Informationen zu Studienauswahl, Datenextraktion, Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung, keine Angaben zu Qualitätsbewertung
Di Franco et al., 2017 high risk [46]	3/11	fehlende Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Literatursuche und Qualitätsbeurteilung, mangelnde Informationen zu Studien, Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung
Di Franco et al., 2017 low/intermediate risk [45]	3/11	keine Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Literatursuche, Qualitätsbewertung, mangelnde Informationen zu Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung
Gonzalez-Motta et al., 2017 [44]	4/11	teilweise ungenaue Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Studien, Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung, keine Informationen zu Qualitätsbewertung
Joseph et al., 2010 [53]	0/11	keine Angaben zu allen AMSTAR-Bewertungskriterien
Koontz et al., 2015 [16]	5/11	mangelnde Informationen zu Studienauswahl, Datenextraktion und Umgang mit Ergebnissen, keine Angaben zu Qualitätsbewertung
Tan et al., 2014 [22]	4/11	teilweise ungenaue Informationen zu Studienauswahl, Datenextraktion und Literatursuche, keine Angaben zu Qualitätsbeurteilung sowie unklare Angaben zu Umgang mit Ergebnissen
Trone et al., 2017 [43]	4,5/11	keine Informationen zu Literatursuche und Qualitätsbeurteilung, teilweise ungenaue Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Umgang mit Ergebnissen und Finanzierung
Zaorsky et al., 2016 [47]	6/11	mangelnde Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Literatursuche, Umgang mit Studienergebnissen und Finanzierung
PT		
Allen et al., 2012 [59]	0,5/11	keine Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Literatursuche, Informationen zu Studien, Qualitätsbeurteilung, Umgang mit Ergebnissen sowie Finanzierung
Bastian et al., 2012 [58]	5/11	Studienauswahl, Datenextraktion und Literatursuche nur teilweise beschrieben, mangelnde Informationen zu Studien und Umgang mit Ergebnissen, keine Angabe zur Qualitätsbeurteilung
Brada et al., 2009 [60]	4/11	ungenau Angaben zu Studienauswahl, Literatursuche und Umgang mit Ergebnissen, fehlende Informationen zu Studien, Datenextraktion und Qualitätsbewertung
Grimm et al., 2012 [57]	5/11	teilweise ungenaue Informationen zu Studien, Qualitätsbeurteilung und Umgang mit Ergebnissen
Höcht et al., 2017 [17]	2,5/11	keine Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion, Qualitätsbeurteilung und Umgang mit Ergebnissen
Lodge et al., 2007 [63]	8,5/11	teilweise ungenaue Informationen zu Qualitätsbewertung um Umgang mit Ergebnissen
Ngyuyen et al., 2014 [21]	0/11	fehlende Angaben zu allen AMSTAR Bewertungskriterien

Studie	Summe	Limitationen/Kommentar
PT (Fortsetzung)		
Ohri et al., 2012 [56]	6/11	mangelnde Angaben zu Studienauswahl, Datenextraktion und Umgang mit Ergebnissen, fehlende Informationen zu Literatursuche, Qualitätsbeurteilung und Finanzierung
Olsen et al., 2007 [62]	7,5/11	teilweise ungenaue Informationen zu Literatursuche und Umgang mit Ergebnissen sowie fehlende Informationen zu Finanzierung
Patel. et al., 2014 [55]	5,5/11	fehlende Informationen zu Studien und Qualitätsbeurteilung sowie Umgang mit Ergebnissen
Verma et al., 2018 [54]	5,5/11	teilweise mangelnde Informationen zu Studienauswahl, Datenextraktion, keine Angaben zu Qualitätsbeurteilung
Wilt et al., 2008 [61]	9,5/11	teilweise ungenaue Informationen zu Studien und Umgang mit Ergebnissen


 ... eingeschlossene Systematische Reviews

Tabelle 8.2-2: AMSTAR-Bewertungen der HTA-Berichte

Studie	Summe	Limitationen/Kommentar
IRE		
NICE (2016)	8/11	teilweise ungenaue Angaben zu Umgang mit Ergebnissen und Datenextraktion, mangelnde Information zu Qualitätsbeurteilung
SBRT		
keine		
PT		
Washington State Health Care Authority (2014)	8/11	teilweise ungenaue Angaben zu Datenextraktion, Literatursuche und Qualitätsbeurteilung
Alberta Health Services (2013)	5,5/11	mangelnde Informationen zu Studien, Qualitätsbeurteilung und Umgang mit Ergebnissen
ICER (2008)	7,5/11	teilweise ungenaue Informationen zu Studien und Literatursuche, mangelnde Angaben zu Qualitätsbeurteilung

 ... eingeschlossene HTA Berichte

8.3 Tabellen zu laufenden klinischen Studien

Tabelle 8.3-1: laufende klinische Studien (Irreversible Elektroporation)

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
1	NCT02255890	Registry of Irreversible Electroporation for the Ablation of Prostate Cancer With Use of Nanoknife Device; A Multi-Center, International Registry to Evaluate the Treatment of Prostate Cancer in Terms of Recurrence, Functional Outcomes and Safety (Clinical Research Office of the Endourological Society)	nicht-randomisierte prospektive Studie	IRE mittels Nanoknife®	n=2.000 ✿ Kinder, Erwachsene ✿ histologisch nachgewiesenes PCa	✿ Assessment hinsichtlich Rezidiv (ZR: nach 1, 5, 10 J) ✿ Sicherheit (Nebenwirkungen) (ZR: 5 J)	Dezember 2024
2	NCT01835977	Multi-Center Randomized Clinical Two Arm Intervention Study Evaluating Irreversible Electroporation for the Ablation of Localized Prostate Cancer (Clinical Research Office of the Endourological Society)	randomisierte zweiarmlige Studie	Fokale IRE mittels Nanoknife® erweiterte IRE mittels Nanoknife®	n=200 ✿ 50 bis 100 J ✿ histologisch nachgewiesenes PCa ✿ T1c-T2a ✿ Gleason Score 6 bzw. 7 ✿ PSA <15 ng/ml ✿ Lebenserwartung ≥10 J	✿ Nebenwirkungen, QoL mittels IPSS, IIEF (ZR: 5 J) ✿ Wirksamkeit (ZR: 5 J)	Juni 2019

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Radiation Oncology, AUA: American Urological Association, BT: Brachytherapie, CCI: Charlson Comorbidity Index, CGE: Cobalt Grey Equivalent, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG: Eastern Cooperative Oncology, EPIC: Expanses Prostate Cancer Index Composite, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, PCa: Prostatakarzinom, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, Gy: Gray, HRQOL: health related quality of life, IGRT: Image Guided Radiotherapy, IIEF-5: International Index of Erectile-Function-5, IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy, IPSS: International Prostate Symptom Score, IRE: Irreversible Electroporation, j: Jahre, k.A.: keine Angabe, KPS: Karnofsky, Mo: Monate, Pat.: Patienten, Performance Status, PIRAD: Prostate Imaging-Reporting and Data System, PT: Proton Therapy, QoL: Quality of Life, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SBRT: stereotactic body radiation therapy, SF12: Medical Outcomes Study Short-Form 12, T: Tage, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, TURP: transurethral prostatic resection, W: Wochen, ZR: Zeitraum

Tabelle 8.3-2: laufende klinische Studien (stereotaktische Strahlentherapie)

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
1	NCT02070952	Prospective Evaluation of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (Riverside Community Hospital, California)	nicht-randomisierte prospektive Studie	36,5 Gy in 5 fx mittels CyberKnife®	n=167 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ Gleason score 2-7 ✱ T1a-T2b, Nx-No, Mx-Mo ✱ PSA ≤20 ng/ml ✱ geringes Risiko: T1a-T2a, Gleason score 2-6, PSA ≤10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T1b-T2b, Gleason 2-6 und PSA ≤20 ng/ml oder Gleason Score 7 und PSA ≤10 ng/ml ✱ Prostatavolumen ≤100cc ✱ ECOG 0-1 ✱ keine Vorbehandlung (Radiotherapie, Prostatektomie, Kryotherapie) ✱ ADT bei mittlerem Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizität Grad 3-5 ✱ krankheitsfreies Überleben nach 5 J nach Phoenix und ASTRO Definition ✱ Lokalrezidiv ✱ Fernmetastasen ✱ krankheitsfreies Überleben ✱ krankheitsspezifisches Überleben ✱ Gesamtüberleben ✱ QoL 	Juli 2018
2	NCT02016248	Prospective Evaluation of CyberKnife Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Risk Stratified Monotherapy Versus Boost (MemorialCare Health System)	Nicht-randomisierte prospektive Studie	geringes Risiko: Monotherapie, 36,25 Gy in 5 fx mittels CyberKnife® mittleres Risiko: 28 fx EBRT + Boost mittels CyberKnife® in 5 fx	n=167 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ T1-4, Mx-Mo ✱ Prostatavolumen ≤100cc ✱ ECOG 0-1 ✱ keine Vorbehandlung (RT, Prostatektomie, Kryotherapie) 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizität Grad 3-5 ✱ krankheitsfreies Überleben nach Phoenix und ASTRO 	Juni 2018
3	NCT00977860	Prospective Evaluation of Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy For Low And Intermediate Risk Prostate Cancer (University of Pittsburgh)	Nicht-randomisierte prospektive Studie	SBRT: 36,25 Gy in 5 fx	n=111 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ Nx-No, Mx-Mo ✱ geringes Risiko: T1b-T2a, Gleason score 2-6, PSA ≤10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b, Gleason 2-6 und PSA ≤10 ng/ml oder T1b-T2b, Gleason Score 2-6 und PSA ≤20 ng/ml ✱ Prostatavolumen ≤100cc ✱ ECOG 0-1 	während 24 Mo FU <ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizität Grad 3-5 ✱ biochemisches krankheitsfreies Überleben ✱ Lokalrezidiv ✱ Fernmetastasen ✱ krankheitsfreies Überleben ✱ Gesamtüberleben ✱ QoL 	Dezember 2023

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
4	NCT02623647	A Phase I-II Study on the Tolerance and Efficacy of SBRT in 3 Fractions for Low/Int Risk Prostate Cancer (Regina Elena Cancer Institute)	Einarmige nicht-randomisierte Phase 1-2 Studie	SBRT: 40Gy in 3 fx	n=59 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ geringes Risiko: T1-2a, Gleason score 6 (3+3), PSA 10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b-2c oder Gleason Score 7 oder PSA 10-20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GU Toxizität Grad 2+ nach CTCAE v4.0 ✱ biochemisches Rezidiv nach Phoenix Definition 	Dezember 2018
5	NCT02225262	Prospective Evaluation of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Emulating Homogenous Dose Distribution (Community Cancer Center, Normal, Illinois)	Nicht-randomisierte prospektive Studie	36,25 Gy in 5 fx mittels CyberKnife®	n=100 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 21 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ geringes Risiko: T1b-T2a, Gleason score 2-6, PSA ≤ 10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b, Gleason 2-6 und PSA ≤ 10 ng/ml oder T1b-T2b, Gleason Score 2-6 und PSA ≤ 20 ng/ml oder Gleason score 7 und PSA ≤ 10 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ krankheitsfreies Überleben nach Phoenix und ASTRO nach 5 und 10 J ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizität Grad 3-5 ✱ Gesamtüberleben nach 5-10 J ✱ Lokalrezidiv ✱ Fernmetastasen ✱ krankheitsfreies Überleben ✱ krankheitsspezifisches Überleben ✱ Gesamtüberleben ✱ QoL 	Februar 2019
6	NCT02339701	A Randomized, Open Label, Phase II Study: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs Conventional Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT) for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer in Asia Populaten (Chinese University of Hong Kong)	zweiarmige randomisierte Phase 2 Studie	IMRT: 70-78 Gy in 38 fx SBRT: 32,5-36,25 Gy in 5 fx	n=68 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ geringes oder mittleres Risiko (z. B. T1-T2c, PSA ≤ 20 ng/ml, Gleason score < 8 mit Risiko auf Becken Lymphknotenmetastasen) 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ HRQOL ✱ akute und späte GI und GU Toxizitätsrate ✱ biochemisches Rezidiv ✱ krankheitsspezifisches Überleben ✱ Gesamtüberleben 	Dezember 2018
7	NCT01581749	Prospective Evaluation of Truebeam STX Stereotactic Body Radiosurgery for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (Albert DeNittis)	Einarmige prospektive Phase 4 Studie	SBRT: 36,25 Gy in 5 fx	n=50 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 21 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa innerhalb 1 J ✱ geringes Risiko: T1b-T2a, Nx-No, Mx-Mo, Gleason score ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b, Gleason ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml oder T1b-T2b, Nx-No, Mx-Mo, Gleason Score ≤ 6 und PSA ≥ 10 ng/ml und ≤ 20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizität ✱ biochemisches krankheitsfreies Überleben 	Dezember 2022

Nr.	Registrier- nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
7	NCT01581749 (Fortsetzung)				<ul style="list-style-type: none"> ✱ ECOG 0-1 ✱ keine bisherige Bestrahlung der Prostata oder definitive Therapie 		
8	NCT01976962	Functional MR-guided Stereotactic Body Radiation Therapy of Prostate Cancer (Cancer Care Manitoba)	Einarmige prospektive Studie	SBRT mit MR-geführtem Boost: 36,25 Gy in 5 fx + Boost von 40 Gy in 5 fx	<ul style="list-style-type: none"> n=77 ✱ ≥18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ hohes Risiko: ≥T3, Gleason score ≥8 oder PSA ≥20 und <50 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ QoL (ZR: 6 Mo Darm Domäne und) mittels EPIC Fragebogen ✱ QoL (bis 5 J alle anderen Domänen) mittels EPIC und SF-12 v2 ✱ GU und GI Toxizität (bis 5 J) nach RTOG und CTCAE ✱ biochemisches failure Versagen (ZR: 5 J) nach Phoenix Definition ✱ pathologische Reaktion (ZR: 3 J) 	Dezember 2022
9	NCT02334579	Function-Preserving Stereotactic Body Radiotherapy for Clinical Stage I-III Prostate Cancer (Swedish Medical Center)	Einarmige prospektive Studie	5 fx in 1 Woche	<ul style="list-style-type: none"> n=146 ✱ ≥18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ geringes Risiko: T1a-T2a, Gleason Score 2-6, PSA <10 ng/ml, Nx-No, Mx-Mo ✱ mittleres Risiko: T2b, Gleason score 7, PSA <20 ng/ml, Nx-No, Mx-Mo oder T1a-T2b, Gleason score 2-6, PSA ≥10 und <20 ng/ml, Nx-No, Mx-Mo oder T1a-T2b, Gleason score 7, PSA ≤20 ng/ml, Nx-No, Mx-Mo ✱ hohes Risiko: T2c-T3, jeder Gleason Score, jeder PSA oder T1-3, Gleason Score ≥8 und/oder PSA ≥20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ QoL (ZR: 5 J) ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizitätsrate bei Pat. mit hohem Risiko (ZR: 8 J) ✱ krankheitsfreies Überleben (ZR: 5 J) ✱ Gesamtüberleben (ZR: 5 J) 	Dezember 2024
10	NCT00643994	Prospective Evaluation of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Homogenous Dose Distribution (Accuray Incorporated)	Einarmige prospektive Studie	36,25 Gy in 5 fx mittels CyberKnife®	<ul style="list-style-type: none"> n=298 ✱ ≥18 Ja ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ geringes Risiko: T1b-T2a, Gleason Score 2-6, PSA <10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b, Gleason score 2-6, PSA <10 ng/ml, oder T1b-T2b, Gleason score 2-6, PSA ≥10 und <20 ng/ml, Gleason score 7, PSA ≤10 ng/ml ✱ Prostatavolumen ≤100cc ✱ ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akut- und Spättoxizitätsrate (ZR: 10 J) ✱ biochemisches krankheitsfreies Überleben nach Phoenix und ASTRO Definition (ZR: 5 J) 	Jänner 2019

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
11	NCT01584258	International Randomised Study of Laparoscopic Prostatectomy vs Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and Conventionally Fractionated Radiotherapy vs SBRT for Early Stage Organ-Confining Prostate Cancer (Royal Marsden Foundation Trust)	randomisierte zweiarmlige Studie	Laparoskopische Prostatektomie vs. SBRT: 36,25 Gy in 5 fx konventionelle Fraktionierung: 78 Gy in 39 fx vs. 36,25 Gy in 5 fx	n=1.716 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ geringes Risiko: T1-T2a, Gleason score ≤ 6, PSA < 10 ng/ml ✱ mittleres Risiko: T2b oder T2c, PSA 10-20 ng/ml oder Gleason 7 (3+4) ✱ WHO Performance Status 0-2 ✱ Prostatavolumen ≤ 90cc gemessen innerhalb von 6 Mo 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ progressionsfreies Überleben (ZR: 5 J) ✱ Akut- und Spättoxizitätsrate nach CTCAE v4.03 und RTOG (ZR: 10 J) ✱ QoL (ZR: 10 J) mittels IIEF-5, IPSS, Vaizy score, EPIC-26 und optional PR-25 ✱ krankheitsspezifisches Überleben (ZR: 10 J) ✱ Gesamtüberleben (ZR: 10 J) ✱ progressionsfreies Überleben (ZR: 10 J) ✱ ADT 	September 2026
12	NCT02313298	A Phase II Trial of Prostate Stereotactic Radiotherapy (National Cancer Centre Singapore)	Einarmige prospektive Phase 2 Studie	36,25 Gy in 5 fx	n=80 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 21 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ Gleason score 2-7 ✱ T1-T2b, PSA < 20 ng/ml oder T2b, Gleason score 7, PSA 10-20 ng/ml ✱ Zubrod Performance Status 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Spättoxizität (ZR: 2 J) ✱ schwerwiegende Spättoxizitätsrate von GI und GU (ZR: 1 und 5 J) ✱ schwerwiegende Akuttoxizitätsrate von GI und GU (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ PSA-rezidivfreies Überleben (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ krankheitsfreies Überleben (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ lokale Progression (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ Lokalrezidiv und Fernmetastasen (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ biochemisches rezidivfreies Überleben (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ Gesamtüberleben (ZR: 1, 2 und 5 J) ✱ QoL (ZR: 1, 2 und 5 J) 	Dezember 2021
13	NCT01985828	Prospective Evaluation of CyberKnife® as Monotherapy or Boost Stereotactic Body Radiotherapy for Intermediate or High Risk Localized Prostate Cancer (Advocate Health Care)	nicht-randomisierte zweiarmlige prospektive Studie	mittleres Risiko: 4-6 Mo ADT + 21 in 3 fx Gy mittels CyberKnife® + IMRT 45-50,4 Gy oder 4-6 Mo ADT + 36,35 Gy in 5 fx	n=72 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ mittleres Risiko: T2b-T2c, Gleason Score < 6, PSA ≤ 10 ng/ml oder T1b-T2b, Gleason Score =7, PSA ≤ 10 ng/ml oder Gleason < 6, PSA 11-20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ biochemisches krankheitsfreies Überleben nach Phoenix und ASTRO Definition (ZR: 5 J) ✱ GU und GI Akut- und Spättoxizität Grad 3-5 (ZR: 5 J) ✱ Lokalrezidiv (ZR: 5 J) ✱ Fernmetastasen (ZR: 5 J) 	Dezember 2026

Nr.	Registrier- nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
13	NCT01985828 (Fortsetzung)			hohes Risiko: ADT 6 Mo-3 J + IMRT 40-50,4 Gy + Boost von 21 Gy in 3 fx mittels CyberKnife®	<ul style="list-style-type: none"> ✦ hohes Risiko: T3-T4, Gleason score >7, PSA <50 ng/ml ✦ Prostatavolumen ≤100cc ✦ ECOG 0-1 ✦ keine Vorbehandlung (Prostat-ektomie, Kryotherapie, RT, CT) 	<ul style="list-style-type: none"> ✦ krankheitsspezifisches Überleben (5 J) ✦ Gesamtüberleben (5 J) ✦ QoL (Zr: 5J) 	
14	NCT02296229	Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for High-Risk Localized Prostrate Cancer (Jonsson Comprehensive Cancer Center)	nicht-randomisierte prospektive Studie	SBRT: 5 fx + 9 Mo ADT	<ul style="list-style-type: none"> n=220 ✦ ≥18 J ✦ histologisch nachgewiesenes PCa ✦ hohes Risiko ✦ PSA ≥20 ng/ml ✦ Gleason Score 8-10 ✦ keine Metastasen ✦ KPS ≥70 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✦ biochemisches progressions-freies Überleben (nach 3, 5 J) ✦ GU und GI Toxizität nach CTCAE v4 (nach 4 Mo-5 J) ✦ QoL mittels EPIC (ZR: 5 J) 	Jänner 2021
15	NCT03367702	Phase III IGRT and SBRT vs IGRT and Hypofractionated IMRT for Localized Intermediate Risk Prostate Cancer (NRG Oncology)	randomisierte zweiarmige Phase 3 Studie	IMRT: 28 fx SBRT: 5 fx	<ul style="list-style-type: none"> n=606 ✦ ≥18 J ✦ T1c oder T2a/b oder T1a-c oder 2a oder 2b ✦ Pat. in aktiver Überwachung ✦ T1a-T1b bei voriger TURP, Gleason Score 7 (3+4), PSA <20 ng/ml oder Gleason Score 6 (3+3), PSA >10 ng/ml ✦ Prostatavolumen <60cc ✦ ECOG 0-1 ✦ CCI ≤3 bei Pat. <60 J, CCI ≤4 bei Pat. ≥60 J ✦ IPSS <15 	<ul style="list-style-type: none"> ✦ GU und GI Toxizität (bis 2 J) mittels EPIC-26 ✦ krankheitsfreies Überleben (bis 2 J) nach Phoenix Definition ✦ biochemisches Rezidiv (bis 5 J) ✦ Metastasen (bis 5 J) ✦ HRQOL mittels EPIC-26 (bis 2 J) ✦ Inzidenz von Nebenwirkungen (bis 2 J) ✦ Lokalrezidiv (bis 5 J) ✦ Gesamtüberleben ✦ PIRAD v2 (@baseline) ✦ PCa spezifisches Überleben (bis 5 J) ✦ regionäres Lymphknotenrezidiv (bis 5 J) 	Dezember 2028
16	NCT02594072	Androgen Suppression With Stereotactic Body or External Beam Radiation Therapy (ASSERT): A Phase II Randomized Trial for Intermediate and High Risk Prostate Cancer (University of British Columbia)	randomisierte zweiarmige Phase 2 Studie	SBRT: 36,25 Gy in 5 fx + 6 Mo ADT bei mittlerem Risiko und 18 Mo bei hohem Risiko EBRT: 73,68 Gy in 28 fx + 6 Mo ADT bei mittlerem Risiko und 18 Mo bei hohem Risiko	<ul style="list-style-type: none"> n=80 ✦ pathologisch diagnostiziertes PCa ✦ hohes Risiko: ≥T3a, PSA >20 oder Gleason ≥8 ✦ mittleres Risiko: T1/T2 und/oder Gleason ≤7 und/oder PSA ≤20 ng/ml und kein geringes Risiko ✦ ADT erlaubt, auch vor Beginn von RT ✦ Lebenserwartung mind. 5 J ✦ ECOG 0-2 ✦ keine Kontraindikation für ADT 	<ul style="list-style-type: none"> ✦ GU und GI Toxizität (ZR: 5 J) mittels CTCAE v4 und modifizierte RTOG ✦ biochemisches rezidivfreies Überleben mittels PSA-Level (ZR: 5 J) ✦ HRQOL mittels EPIC (ZR: 5 J) ✦ Prostataverschiebung vor und nach RT 	Dezember 2021

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
17	NCT02470897	A Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Prostate Cancer Using Simultaneous Integrated Boost and Urethral-Sparing IMRT Planning (University of Wisconsin, Madison)	nicht-randomisierte zweiarmige Phase 1/2 Studie	Dosis-Eskalation SBRT: 40 Gy in 5 fx konventionelle SBRT: 37,5 Gy in 5 fx	n=160 * Kinder und Erwachsene * histologisch nachgewiesenes PCa * Gleason Score ≤ 7 * $\leq T2b$, No, Mo * PSA ≤ 20 ng/ml * ECOG 0-1 * AUA ≤ 18 mit oder ohne Medikamentenmanagement * ADT erlaubt	* Inzidenz von GU und GI Akut- und Spättoxizität (bis 90 T) mittels RTOG und CTCAE v4 * biochemisches krankheits-freies Überleben nach Phoenix Definition (bis 12 bzw. 60 Mo) * ursachenspezifisches Überleben (bis 60 Mo) * metastasenfreies Überleben (bis 60 Mo)	Dezember 2024
18	NCT03386045	To compare the toxicity, rate of local control, biochemical failure rate and quality of life of three different radiotherapy techniques (moderate hypofractionation, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and standard radiotherapy plus 2 fractions of SBRT (BOOSTER) (Royal North Shore Hospital)	randomisierte zweiarmige Studie	SBRT: 36-45 Gy in 5 fx oder Standard RT: 60 Gy in 20 fx Standard RT + SBRT 45 Gy in 20 fx + 20-30 Gy in 2 fx Boost oder Standard RR: 60 Gy in 20 fx	n=214 * histologisch nachgewiesenes PCa * ECOG 0-2 * geeignet für Hochdosis RT * implantierte Referenzmarker in der Prostata * IPSS <15	* lokale Tumorkontrolle (nach 3 und 5 J) * GI und GU Spättoxizität mittels modifizierte RTOG (>3 Mo nach RT) * Markerless tracking technology (ZR: während der RT) * Genauigkeit der verschiedenen Intrafraktion Überwachungsmethoden (ZR: während RT)	März 2026
19	NCT02853110	Hypofractionated Focal Lesion Ablative Microboost in prostate Cancer (Hypo-FLAME) (UMC Utrecht)	nicht-randomisierte prospektive Phase 2	SBRT: 35 Gy in 5 fx + integrierten Boost bis 50 Gy	n=100 * histologisch nachgewiesenes PCa * T2b, T2c oder T3a, T3b, Gleason score ≥ 7 , PSA ≥ 10 mg/ml	* GU und GI Akut- (≤ 90 T) und Spättoxizität (nach 10 J) mittels CTCAE v4 * QoL mittels EORTC (nach 5 J) * biochemisches krankheitsfreies Überleben (nach 10 J)	Juli 2023
20	NCT01764646	Stereotactic Body Radiation Therapy for cT1c-cT3a Prostate Cancer With a Low Risk of Nodal Metastases (≤ 20 %, Roach Index): a Novalis Circle Phase II Prospective Randomized Trial (Raymond Miralbell)	randomisierte zweiarmige prospektive Studie	36,25 Gy in 5 fx in 2 unterschiedlichen Frequenzen	n=170 * >18 J * WHO performance status \leq * T1-T3a * vorherige TURP erlaubt * begleitende ADT für 4 Mo erlaubt	* GU und GI Akut- (bis 90 T) und Spättoxizität (bis 5 J) mittels CTCAE v3 * QoL mittels EORTC (ZR: 9 bzw 28 T, 12 W, 12, 18 Mo, danach jährlich bis 5 J) * biochemisches krankheitsfreies Überleben nach Phoenix Definition (ZR: 9 bzw 28 T, 12 W, 12, 18 Mo, danach jährlich bis 5 J) * metastasenfreies Überleben (ZR: 9 bzw 28 T, 12 W, 12, 18 Mo, danach jährlich bis 5 J)	September 2025

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
20	NCT01764646 (Fortsetzung)					✱ krankheitsspezifisches Überleben (ZR: 9 bzw 28 T, 12 W, 12, 18 Mo, danach jährlich bis 5 J)	
21	NCT02361515	Moderate Hypofractionated Radiotherapy (62 Gy in 20 Fractions of 3.1 Gy) Versus Stereotactic Radiotherapy (37.5 Gy in 5 Fractions of 7.5 Gy) With Hyaluronic Acid Injection Between the Prostate and the Rectum for Prostate Cancer of Low- to Intermediate Risk; RPAH2 (Hospices Civils de Lyon)	randomisierte zweiarmige prospektive Studie	62 Gy in 20 fx 37,5 Gy in 5 fx	n=96 ✱ ≥ 18 bis <80 J ✱ geringes und mittleres Risiko nach D'Amico ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ WHO Performance Status 0-2 ✱ IPSS <15/35 (ohne Alpha-Blocker)	✱ GU und GI Spättoxizität mittels CTCAE v4 (FU ≥3 Mo bis 3 J) ✱ Überlebensrate ohne Rezidiv (ZR: 3 J) ✱ Erhaltung der Sexualfunktion (ZR: 3 J)	September 2019
22	NCT01517451	Stereotactic Body Radiation Therapy and Short-Term Androgen Ablation for Intermediate-Risk, Localized, Adenocarcinoma of the Prostate (Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center)	nicht-randomisierte einarmige prospektive Phase 1/2 Studie	36,25 Gy in 5 fx + 4 Mo ADT	n=105 ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ mittleres Risiko: T2b-2c, PSA 10-20 ng/ml und/oder Gleason Score 7	✱ biochemische rezidivfreie Rate (ZR: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 30, 36 Mo, 4 und 5 J) ✱ Inzidenz von Grad ≥3 GU und GI Toxizität	August 2020
23	NCT02339948	A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) With or Without Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the Treatment of Patients With Clinically Confined Prostate Adenocarcinoma (21 st Century Oncology)	nicht-randomisierte zweiarmige prospektive Phase 2 Studie	nur SBRT: 40 Gy in 5 fx IMRT + SBRT Boost: 45 Gy in 25 fx + Boost von 22 Gy in 4 fx	n=350 ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ Gleason Score ≥7 ✱ T1c-T2b, No, Mo ✱ Prostatavolumen <60cc ✱ PSA <20 ng/ml	✱ Rate chronischer GU und GI Toxizität Grad 3-5 (ZR: @baseline, während der Behandlung, nach 1, 3, 6, 9 und 10 Mo nach Behandlung)	Dezember 2017 (allerdings konnten keine Studienergebnisse zu dieser Studie identifiziert werden)
24	NCT00911118	A Phase I Dose Escalation Study Using Ultra-Hypofractionated, Image-Guided, Intensity-Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)	nicht-randomisierte einarmige Phase 1 Studie	32,5 Gy in 5 fx	n=120 ✱ ≥ 18 J ✱ geringes Risiko: T ≤2a, PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason Score 6 ✱ mittleres Risiko: T2b/T2c, PSA 10-20 ng/ml oder Gleason 7 ✱ KPS ≥70 ✱ Prostatavolumen <60cc ✱ IPSS ≤15	✱ Toxizität (ZR: während Behandlung) ✱ pathologische Reaktion (ZR: nach 24-36 Mo) ✱ Sexualfunktion (ZR: 1, 3 & 6 Mo, bis 36 Mo alle 6 Mo)	Mai 2018

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Radiation Oncology, AUA: American Urological Association, BT: Brachytherapie, CCI: Charlson Comorbidity Index, CGE: Cobalt Grey Equivalent, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG: Eastern Cooperative Oncology, EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, PCa: Prostatakarzinom, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, Gy: Gray, HRQOL: health related quality of life, IGRT: Image Guided Radiotherapy, IIEF-5: International Index of Erectile-Function-5, IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy, IPSS: International Prostate Symptom Score, IRE: Irreversible Electroporation, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, KPS: Karnofsky, Mo: Monate, Pat.: Patienten, Performance Status, PIRAD: Prostate Imaging-Reporting and Data System, PT: Proton Therapy, QoL: Quality of Life, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SBRT: stereotactic body radiation therapy, SF12: Medical Outcomes Study Short-Form 12, T: Tage, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, TURP: transurethral prostatic resection, W: Wochen, ZR: Zeitraum

Tabelle 8.3-3: laufende klinische Studien (Protonentherapie)

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
1	NCT02766686	Preference-based Comparative Study on Definitive Radiotherapy of Prostate Cancer With Protons in Standard Fractionation and Standard Dosage (Technische Universität Dresden)	nicht-randomisierte dreiarmlige Studie	PT: 74-80 Gy in 5 fx Photonen-IMRT: 74-80 Gy in 5 fx Photonen-IMRT Lymphabflussgefäße: 74-80 Gy in 5 fx	n=146 * ≥ 18 J * Lebenserwartung ≥ 10 * histologisch nachgewiesenes PCa * keine Metastasen * ADT möglich * ECOG 0-1	* GU und GI Toxizität Grad ≥ 2 nach CTCAE	August 2023
2	NCT02874014	Prospective Evaluation of Hypofractionation Proton Beam Therapy With Concurrent Treatment of the Prostate and Pelvic Nodes for Clinically Localized, High Risk or Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer (Mayo Clinic)	nicht-randomisierte prospektive einarmige Studie	PT: 67,5 Gy in 25 fx bzw. 45 Gy in 25 fx	n=51 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1-T2, No, Mo, Gleason Score 7, PSA 20-100 ng/ml oder jede T, No, Mo, Gleason Score 8-10, PSA ≤ 100 ng/ml oder T3-T4, No, Mo, jeder Gleason Score, PSA ≤ 100 ng/ml oder T1-T2, No, Mo, Gleason Score 7 (4+3), PSA 10-20 ng/ml * Zubrod Performance Status ≤ 1	* GU und GI Spättoxizität Grad ≥ 2 nach CTCAE v4.0 (ZR: 24 Mo nach Behandlung) * GU und GI Akuttoxizität Grad ≥ 3 nach CTCAE v4.0 (ZR: innerhalb von 3 Mo nach Behandlung) * krankheitsfreies Überleben (Zr: 5 J)	Dezember 2023
3	NCT01950351	Phase II Trial of Hypofractionated Proton Beam Therapy in Men With Localized Prostate Adenocarcinoma (M.D. Anderson Cancer Center)	nicht-randomisierte einarmige Phase 2 Studie	PT: 55,5 Gy in 15 fx	n=200 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1-T2b, PSA < 20 ng/ml * Zubrod Performance Status 0-1	* GI Spättoxizität Grad 2	Oktober 2020
4	NCT01617161	Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life (PARTIQoL): A Phase III Randomized Clinical Trial of Proton Therapy vs IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (Massachusetts General Hospital)	randomisierte zweiarmige Phase 3 Studie	PT: 5/W bis 9 W IMRT: 5/W bis 9 W	n=400 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1c-T2c * PSA < 20 ng/ml * Gleason Score ≤ 7 * ECOG 0-1	* QoL (ZR: 2 J) * Kosteneffektivität (ZR: 2 J) * Darm-, Harn- und Sexualfunktion (ZR: 2 J) * Identifikation und Evaluation von Biomarkern (ZR: 2 J) * Langzeitüberleben (ZR: 10 J)	Dezember 2026

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
5	NCT01045226	A Phase II Trial of Proton Radiation Therapy of Using Standard Fractionation for Low-and Low-Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)	nicht-randomisierte einarmige Phase 2 Studie	PT: 5/W bis ca. 9 W	n=400 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ T1a-T2a, No, Mo ✱ PSA <10 ng/ml ✱ Zubrod Performance Status 0-1 ✱ ADT erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ Akuttoxizität nach CTCAE v3 (ZR: innerhalb von 60 bzw. 90 T nach Behandlung) ✱ Spättoxizität nach RTOG (ZR: ≥ 60 bzw. 90 T nach Behandlung) ✱ biochemisches progressionsfreies Überleben ✱ Schätzung der Eventraten 	k.A.
6	NCT01368055	An Expanded Phase II Study of Hypofractionated Dose Intense Image Guided Proton Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate (University of Florida)	nicht-randomisierte zweiarmige Phase 2 Studie	PT geringes Risiko: 70 Gy mittleres Risiko: 72,5 Gy	n=360 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ PCa ✱ Gleason Score 2-6 bzw. 7 ✱ PSA ≤ 20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ kumulative Inzidenz rektale Blutung und/oder Proktitis Grad 2+ (ZR: 2 Jahre nach Behandlung) ✱ QoL mittels EPIC, IIEF, IPSS (ZR: alle 6 Mo für 3 J, danach jährlich für 20 J) ✱ behandlungsbezogene Morbidität (ZR: bis 20 J) ✱ Krankheitskontrolle (ZR: bis 20 J) ✱ Gesamtüberleben (ZR: 20 J) 	September 2036
7	NCT00969111	Postoperative or Salvage Radiotherapy for Node Negative Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy (University of Florida)	nicht-randomisierte vierarmige Phase 2 Studie	postop. kein hohes Risiko: PT 66 CGE postop. hohes Risiko: IMRT bis 45 Gy + PT Boost 21,6 CGE Salvage, kein hohes Risiko: 70,2 CGE Salvage, hohes Risiko: IMRT bis 45 CGE + PT Boost 25,2 Gy	n=70 <ul style="list-style-type: none"> ✱ ≥ 18 J ✱ PCa ✱ max. PSA 20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ GI und GU Akuttoxizität Grad 3 (ZR: 6 Mo nach Behandlung) ✱ Morbiditätsoutcomes (ZR: alle 3 Mo für 2 J, danach alle 6 Mo für 1 J, dann jährlich) ✱ QoL ✱ Krankheitskontrolle ✱ Überleben (ZR: nach Behandlung, alle 6 Mo für 3 J, dann jährlich) 	August 2050
8	NCT03285815	A Phase II Randomized Trial of Hypofractionated Proton Therapy in Patients With a Localized Prostate Adenocarcinoma (National Cancer Center, Korea)	randomisierte zweiarmige Phase 2 Studie	PT: 60 CGE in 20 fx PT: 47 CGE in 10 fx	n=156 <ul style="list-style-type: none"> ✱ Kinder, Erwachsene ✱ histologisch nachgewiesenes PCa ✱ T1-T2c, No, Mo ✱ ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ✱ biochemisches rezidivfreies Überleben (ZR: bis 5 J) ✱ Akut- und Spättoxizität nach CTCAE v4.0 (ZR: bis 5 J) ✱ krankheitsspezifisches Überleben (ZR: bis 5 J) ✱ EPIC (ZR: bis 5 J) 	Dezember 2025

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
9	NCT01492972	Phase III Study of Image Guided Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate (Proton Collaborative Group)	randomisierte zweiarmige Phase 3 Studie	nur RT: konformale PT Dosis 70 Gy in 28 fx hohe Dosis mittels IMRT 81 Gy in 45 fx BT+IMRT: 45 Gy in 25 fx RT+ADT: konformale PT Dosis 70 Gy in 28 fx hohe Dosis mittels IMRT 81 Gy in 45 fx BT+IMRT: 45 Gy in 25 fx	n=192 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1-T2c, No, Mo, Gleason 7, PSA ≥10 und ≤20 ng/ml * ECOG 0-1	* Rezidivfreiheit (ZR: nach 5 J) * GU und GI Toxizität Grad ≥2 nach CTCAE v4.0 (ZR: 6 Mo und 3 J) * Inzidenz klinisches Rezidiv (ZR: nach 5 J) * Inzidenz Salvage ADT (ZR: nach 5 J) * Inzidenz progressionsfreies Überleben (ZR: nach 5 J) * Inzidenz Gesamtüberleben (ZR: nach 5 J) * krankheitsspezifisches Überleben (ZR: nach 5 J) * pathologische Reaktion (ZR: nach 5 J) * PSA und Testosteron Levels (ZR: nach 5 J)	k.A.
10	NCT01352429	A Phase II Trial of Proton Radiation Therapy or Intensity-Modulated Radiation Therapy Using Mild Hypofractionation for Low-and Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)	nicht- randomisierte prospektive Phase 2 Studie	PT, IMRT	n=200 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1a-T2c, No, Mo * Gleason Score 2-7 * PSA <20 ng/ml * ECOG: 0-1 * ADT	* Nebenwirkungen (ZR: innerhalb von 10 T) * GI und GU Akuttoxizität Grad ≥2, 3 (ZR 60 T nach Behandlung) * GI und GU Spättoxizität Grad ≥2, 3 mittels RTOG	k.A.
11	DRKS00011912	Intensitätsmodulierte, hypofraktionierte Radiotherapie mit Protonen im Scanning-Verfahren zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und des lokalisierten Prostatakarzinoms mit Risikofaktoren – eine Phase II Studie (Westdeutsches Protonenzentrum Essen)	nicht- randomisierte prospektive Phase 2 Studie	PT: 60 Gy in 20 fx	n=130 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * mittleres oder hohes Risiko, PSA >10 ng/ml und <50 ng/ml und/oder Gleason Score ≥7	* GU und GI Akut- und Spättoxizität Grad ≥ 2,3 nach CTCAE v4.0 (ZR: innerhalb von 3 J nach PT) * biochemisches Rezidiv * lokaler/regionaler Progress * Fernmetastasierung * Gesamtüberleben * krankheitsspezifisches Überleben * erektile Dysfunktion	k.A.

Nr.	Registrier-nummer	Titel (Sponsor)	Design	Intervention	Patientenpopulation	Endpunkte	Voraussichtliches Studienende
12	DRKS00008754	Protonentherapie von Prostatakarzinomen: Prospektive Erfassung von Effizienz und Nebenwirkungen bei klinischen Standarddosen (Universitätsklinikum DresdenKlinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie)	kontrollierte nicht-randomisierte dreiarmlige prospektive Studie	Primäre Strahlentherapie Prostata/Samenblasen (Protonen-Strahlentherapie: 74 Gy in 37 fx Primäre Strahlentherapie Prostata/Samenblasen/ Lymphabflusswege: 74 Gy in 37 fx postoperative Strahlentherapie Prostataloge/Samenblasen (Protonen-Strahlentherapie: 66-72 Gy in 33-36 fx)	n=122 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * ECOG ≤ 2	* Grad ≥ 2 Toxizität nach CTCAE (ZR: nach 2 J) * PSA-rezidivfreies Überleben * lokale Tumorkontrollrate * Gesamtüberleben * PCa-spezifisches Überleben, klinisch-progressionsfreies Überleben	k.A.
13	NCT03159676	Proton-Based Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Select Patients With Clinically Localized Prostate Cancer (Mayo Clinic)	nicht-randomisierte prospektive Studie	PT	n=150 * ≥ 18 J * histologisch nachgewiesenes PCa * T1b-T2b * Gleason Score ≤ 7 * PSA ≤ 20 n/ml * Zubrod Performance Status 0-1 * Prostatavolumen <75cc * ADT erlaubt * AUA ≤ 15	* Inzidenz GI und GU Spättoxizität Grad ≥ 3 * biochemisches Rezidiv (ZR: 120 Mo) * QoL (ZR: 60 Mo) * Gesamtüberleben (ZR: 120 Mo)	Juni 2029

ADT: Androgendeprivationstherapie, ASTRO: American Society for Radiation Oncology, AUA: American Urological Association, BT: Brachytherapie, CCI: Charlson Comorbidity Index, CGE: Cobalt Grey Equivalent, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG: Eastern Cooperative Oncology, EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite, FU: Follow-Up, fx: Fraktionen, PCa: Prostatakarzinom, GI: gastrointestinal, GU: genitourinary, Gy: Gray, HRQOL: health related quality of life, IGRT: Image Guided Radiotherapy, IIEF-5: International Index of Erectile-Function-5, IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy, IPSS: International Prostate Symptom Score, IRE: Irreversible Electroporation, J: Jahre, k.A.: keine Angabe, KPS: Karnofsky, Mo: Monate, Pat.: Patienten, Performance Status, PIRAD: Prostate Imaging-Reporting and Data System, PT: Proton Therapy, QoL: Quality of Life, RT: Radiotherapie, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SBRT: stereotactic body radiation therapy, SF12: Medical Outcomes Study Short-Form 12, T: Tage, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, TURP: transurethral prostatic resection, W: Wochen, ZR: Zeitraum



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment