

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie  
Abteilung für Radioonkologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. M. Bamberg

Klinische Ergebnisse nach definitiver Bestrahlung beim  
Prostata-Karzinom  
–eine retrospektive monoinstitutionelle Analyse–

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Laura-Deborah Heuberger

aus  
Tübingen

2010

Dekan: Professor Dr. med. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. M. Bleif

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Schwentner

**gewidmet  
meiner Familie  
und  
meinen Freunden**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Die Prostata.....	4
1.1.1	Anatomie und Gefäßversorgung .....	4
1.1.2	Funktion .....	4
1.2	Das Prostatakarzinom.....	5
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	5
1.2.2	Histologie .....	6
1.2.3	Tumorlokalisierung und Tumorausbreitung .....	7
1.3	Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	7
1.3.1	Tumorklassifikation nach TNM.....	8
1.3.2	Grading (Differenzierungsgrad der Zellen) nach WHO .....	11
1.3.3	Gleason Score .....	11
1.3.4	Tastuntersuchung .....	12
1.3.5	Prostata spezifisches Antigen (PSA).....	12
1.3.6	Bildgebende Verfahren .....	13
1.3.7	Lymphknotensampling .....	14
1.3.8	Risikogruppeneinteilung.....	15
1.3.9	Definition des biochemischen Rezidivs .....	16
1.4	Therapie.....	16
1.4.1	Strahlentherapie.....	17
1.4.2	Radikale Prostatektomie .....	19
1.4.3	Hormontherapie .....	19
1.5	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	21
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Patientenkollektiv .....	22
2.2	Beschreibung der untersuchten Tumoren .....	22
2.2.1	Tumorklassifikation nach TNM.....	22
2.2.2	Histologisches Grading und Gleason Score.....	23
2.3	Lymphknotensampling .....	23
2.4	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik vor RT .....	23
2.5	PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen).....	23

2.6	Hormontherapie (HAT).....	25
2.7	Risikogruppeneinteilung.....	25
2.8	Ausgangstatus des Patienten vor Bestrahlung bei Erstvorstellung.....	26
2.9	Radiotherapie.....	26
2.9.1	Bestrahlungstechnik perkutan konformal, konventionell 3D-geplant...	26
2.10	Beobachtungszeitraum / Nachsorge.....	33
2.11	Retrospektive Analyse / Datenerhebung.....	34
2.12	Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenauswertung	35
2.12.1	Auswertung mit der univariaten Analyse.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Deskriptive Analyse (Häufigkeiten).....	36
3.1.1	Deskriptive Analyse der untersuchten Tumoren.....	36
3.1.2	Deskriptive Analyse der Diagnostik vor Bestrahlung.....	39
3.1.3	Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs.....	40
3.1.4	Deskriptive Analyse der Bestrahlungstechnik und Dosierung.....	45
3.2	Analyse der PSA-Verläufe.....	48
3.2.1	Kaplan-Meier-Analyse zum PSA-Rezidiv-freien Intervall / PSA-Rezidiv 49	
3.2.2	Zusammenhang zwischen PSA-Nadir < 0,5 ng/ml und dem Auftreten von PSA-Rezidiven bei Patienten ohne Hormonablation.....	51
3.2.3	Aufschlüsselung der PSA-Rezidive nach Prognosefaktoren.....	53
3.3	Analyse der Therapiefolgen.....	63
3.3.1	Analyse der Akuttoxizität.....	63
3.3.2	Analyse der Spättoxizität.....	65
3.3.3	Analyse von klinischen Rezidiven (Lokoregionär, Metastasierung)....	66
4	Diskussion.....	69
4.1	Vergleich der Ergebnisse mit einzelnen PSA-Rezidivdefinitionen.....	69
4.2	PSA-Rezidive.....	72
4.3	Klinische Rezidive.....	74
4.4	Akut- und Spättoxizität.....	74
5	Zusammenfassung.....	76
6	Abbildungsverzeichnis.....	77
7	Tabellenverzeichnis.....	78

8	Abkürzungsverzeichnis.....	80
9	Literaturverzeichnis .....	81
10	Danksagung .....	86
11	Curriculum vitae .....	87

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Prostata

### 1.1.1 Anatomie und Gefäßversorgung

Die Prostata hat etwa die Form und Größe einer Kastanie; das Volumen ist abhängig vom Alter. Sie umgibt die Urethra und füllt dabei den Raum zwischen Diaphragma urogenitale und Harnblase, liegt somit unterhalb der Harnblase auf dem Beckenboden.

Die Facies anterior (Vorderfläche) ist zur Symphysis pubica gerichtet, die Facies posterior (Rückfläche) zum Rektum. Die Facies inferolateralis weist nach seitlich unten und grenzt an den Plexus hypogastricus inferior.

Die Basis prostatae ist mit dem Boden der Harnblase verwachsen, die Apex prostatae ist mit ihrer Spitze auf das Diaphragma urogenitale gerichtet. Die Prostata wird vom Anfangsteil der Harnröhre, Urethra, und von den Ductus ejaculatorii durchbohrt. Makroskopisch wird die Prostata in einen rechten und linken Lappen sowie einen Isthmus (Mittellappen) gegliedert [1].

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt über Äste der A. pudenda interna, der A. vesicalis inferior und der A. rectalis media. Die Samenbläschen werden über die A. vesicalis inferior, die A. ductus deferentis und über die A. rectalis media versorgt. Die Venen bilden ein Geflecht um die Prostata, Plexus prostaticus, das mit dem Plexus venosus vesicalis in Verbindung steht. Der Abfluß geschieht über die V. iliaca interna [1].

### 1.1.2 Funktion

Die Prostata ist ein exokrines Organ aus etwa 40 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die mit ihren Ausführungsgängen, Ductuli prostatici, in die Harnröhre münden. Sie wird von einer derben Bindegewebskapsel, Capsula prostaticae, umgeben. Das dünnflüssige Sekret der Prostata hat einen sauren pH (6,4) und enthält viele Enzyme, unter anderem die saure Phosphatase. Es macht etwa 15-30% der Samenflüssigkeit aus [1].

## **1.2 Das Prostatakarzinom**

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung und ist für etwa 9% aller Krebstoten verantwortlich [2,3].

Da das Krebswachstum innerhalb der Prostata häufig vergleichsweise langsam ist, verursacht es vor allem anfänglich keinerlei Symptome, was zu diagnostischen Unklarheiten und Verwechslungen mit einer so genannten benignen Prostatahyperplasie führen kann, die ähnliche Begleiterscheinungen wie das bösartige Krebswachstum hervorrufen kann. Typische Symptome sind häufiges Wasserlassen, langsamer Harnfluss und Nykturie [4].

Seit der Entdeckung des PSA-Wertes (Prostata spezifisches Antigen) Anfang der 80er Jahre, eines zur Früherkennung und zur Verlaufsbeurteilung des Prostatakarzinoms geeigneten relativ spezifischen Bluttests, werden noch weit mehr Prostatakarzinomträger früh diagnostiziert. Dieser Tumormarker bringt potentiell eine frühere und deutlich wirkungsvollere Behandlung und Heilung mit sich [4].

### **1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Als häufigster bösartiger Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung werden allein in der Europäischen Union jährlich 3,2 Millionen Neuerkrankungen registriert, in Deutschland sind es 58.000 pro Jahr [2,3].

Das Prostatakarzinom lässt sich bereits bei bis zu 15% aller Männer im Alter von 55 Jahren nachweisen, bei 30% der 65jährigen und bei bis zu 45% der Mitte 70-Jährigen [4].

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist in den westlichen Industriestaaten höher als in der Fernostregion [5].

Das Prostatakarzinom beim Gesunden wird als typische Erkrankung des westlichen Kulturkreises betrachtet.



Aus Japan in die USA emigrierte Asiaten haben in der zweiten bzw. dritten Generation das gleiche Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms wie die übrigen Amerikaner, was das Argument einer genetischen Disposition entkräftet. Eine sehr fettreiche, v.a. tierische Fette, und ballaststoffarme Ernährung der westlichen Länder spielt wohl eine ursächliche Rolle bei der Entstehung dieser Krebsart. Demgegenüber ist die Ernährung der meisten asiatischen Länder ballaststoffreich (Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte) und enthält einen geringen Anteil an tierischen Fetten [5].

Jedoch ist wissenschaftlich belegt, dass auch beim Prostatakarzinom, ähnlich wie beim Brustkrebs, eine familiäre Häufung zu beobachten ist, d.h. dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung höher sein kann, wenn bereits nahe Blutsverwandte von dieser Erkrankung betroffen sind [4].

Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken verdoppelt sich bei Erkrankung eines erstgradigen Verwandten. Sind zwei oder mehrere Verwandte betroffen, erhöht sich das Risiko einer Erkrankung sogar auf das 5-11fache [6,7].

In etwa 9% der Fälle liegt der Entwicklung eines Prostatakarzinoms ein hereditärer Mechanismus zugrunde, d.h. das Auftreten eines Tumors bei mindestens zwei Verwandten. In der Regel entwickelt sich der Prostataumor bei diesen Patienten vor dem 55. Lebensjahr [8]

### **1.2.2 Histologie**

Mikroskopisch sind Prostataumore in über 95 % der Fälle Adenokarzinome, in den restlichen Fällen handelt es sich um anaplastische, solide Karzinome, kribriiforme Karzinome, Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Prostatakarzinoide, kleinzellige, papilläre, endometrioid oder muzinöse Prostatakarzinome, Sarkome oder Lymphome. In der Histologie wird ebenfalls eine prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) beschrieben, worunter man dysplastische Veränderungen des sekretorischen Epithels in vorbestehenden Drüsen und Gangstrukturen versteht. Man unterscheidet zwischen low grade und high grade PIN.

Makroskopisch zeigen sich derbe, unscharf begrenzte, grau-weißlich oder gelbe Herde [9].

### **1.2.3 Tumorlokalisation und Tumorausbreitung**

In 3/4 der Fälle geht der Tumor von den seitlichen Anteilen (=periphere Zone) und von den hinteren Anteilen (=zentrale Zone) der Prostata aus. In 5-10% beginnt das Tumorstadium im Bereich der Übergangszone und in ca. 10-20% ist der Ursprungsort nicht feststellbar. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem auf Samenbläschen, Blasenhalss, M. levator ani und Bindegewebe des kleinen Beckens, im fortgeschrittenen Stadium auch mit einer Infiltration von Rektum, Urethra und Harnblase. Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die obturatorischen und die iliakalen Lymphknoten, fortgeschritten dann in die retroperitonealen paraaortalen und parakavalen Lymphknoten, schließlich nach supradiaphragmal bis zervikal [9].

Hämatogen metastasiert das Prostatakarzinom insbesondere in die Knochen. Im Falle einer distanten Metastasierung ist das axiale Knochenskelett bis 85% befallen. Weitere Metastasierungsorte sind die Leber, Meningen, Gehirn und die Lungen [10].

### **1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Nach Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms (Prostata-Biopsie) werden eine ganze Reihe von Untersuchungen und Tests durchgeführt, um das Ausmaß der Erkrankung näher zu bestimmen, das sogenannte *Staging*. Die dadurch gewonnenen Ergebnisse bilden die Grundlage für Art und Umfang der jeweiligen Behandlung [4].

Die digito-rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie der transrektale Ultraschall (TRUS) sind gängige Untersuchungsmethoden im Rahmen von Screeninguntersuchungen [11].

Mittels Gewebegewinnung durch eine gezielte sonographisch gesteuerte Prostatabiopsie wird die endgültige Diagnose gestellt. Die sich anschließende histopathologische Untersuchung ermöglicht eine histologische Gradeinteilung des Tumors, wobei heute in der Regel der sog. Gleason Score zur Anwendung gelangt [12].

### **1.3.1 Tumorklassifikation nach TNM**

Das Prostatakarzinom wird nach der TNM-Stadieneinteilung beurteilt, die das Karzinom nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und nach Fernmetastasen (M) einteilt.

Die Tumorklassifikation nach TNM beim Prostatakarzinom wurde im Jahre 2003 überarbeitet, es fand ein Wechsel von der fünften Auflage (1997-2002) in die sechste Auflage UICC 2002 (ab 01.01.2003) statt.

In der hier vorliegenden Arbeit haben wir die sechste Auflage nach Wittekind et al. (2003) angewandt. Für die vor 2003 behandelten Patienten wurde die Klassifikation entsprechend geändert.

<b>T1</b>	inzidentielles Karzinom, nicht tastbar
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T1a</b>	histologisch gesichertes Karzinom in weniger als 5% des resezierten Gewebes
<b>T1b</b>	histologisch gesichertes Karzinom in mehr als 5% des resezierten Gewebes
<b>T1c</b>	Karzinom, durch Nadelbiopsie identifiziert (PSA erhöht)
<b>T2</b>	Karzinom klinisch oder makroskopisch auf die Drüse begrenzt
<b>T2a</b>	Karzinomausbreitung auf einen Lappen
<b>T2b</b>	Karzinomausbreitung, beide Lappen befallen
<b>T3</b>	Karzinomausbreitung extrakapsulär
<b>T3a</b>	Karzinomausbreitung extraprostatatisch
<b>T3b</b>	Infiltration der Samenblasen
<b>T4</b>	Karzinom fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen
<b>T4a</b>	Karzinom infiltrierte Blasen Hals, äußeren Sphinkter oder Rektum
<b>T4b</b>	Karzinom infiltrierte Musculus levator ani oder ist an Bauchwand fixiert
<b>N0</b>	keine regionalen Lymphknoten befallen
<b>N1</b>	ein regionaler Lymphknoten befallen, bis 2 cm Größe
<b>N2</b>	ein regionaler Lymphknoten befallen, 2- 5 cm Größe, oder mehrere Lymphknoten befallen
<b>N3</b>	regionaler Lymphknotenbefall von mehr als 5 cm Größe
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 1: Das TNM- System nach dem AJCC/ UICC 1997

<b>T</b>	sog. Primärtumor
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T1</b>	klin. nicht erkennbarer Tumor, also Vorhandensein eines bösartigen Tumors, der weder tastbar ist noch mit bildgebenden Verfahren zur Darstellung gebracht werden kann
<b>T1a</b>	Tumor als zufälliger feingeweblicher Befund in 5% oder weniger von im Rahmen einer Prostataoperation entfernten Gewebes
<b>T1b</b>	Tumor als zufälliger Befund in mehr als 5% entsprechend entfernten und untersuchten Gewebes
<b>T1c</b>	Tumor durch Gewebeentnahme mittels spezieller Punktionsnadel (sog. Nadelbiopsie) festgestellt, z.B. im Rahmen eines erhöhten PSA-Wertes
<b>T2</b>	Tumor auf die Prostata begrenzt
<b>T2a</b>	Tumor befällt die Hälfte eines der beiden Prostatalappen oder weniger
<b>T2b</b>	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines der beiden Prostatalappen
<b>T2c</b>	Bösartiges Gewebe findet sich in beiden Prostatalappen
<b>T3</b>	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
<b>T3a</b>	Tumorausdehnung außerhalb der Prostatakapsel, entweder einseitig oder beidseitig (sog. extrakapsuläre Ausbreitung)
<b>T3b</b>	Einwachsen von Tumor in die Samenblasen (sog. Samenblaseninfiltration)
<b>T4</b>	Tumormaterial fest an Nachbargeweben anhaftend oder in benachbarte Organstrukturen einwachsend mit Ausnahme der Samenblasen (wäre T3b) Bsp.: Blasenhal, Mastdarm, Enddarm-Schließmuskel, Muskel des unteren Darmendes
<b>N</b>	regionäre Lymphknotenveränderungen ausgehend von bösartigem Prostatatumor
<b>NX</b>	entsprechende Lymphknoten können nicht beurteilt werden oder sind noch nicht untersucht worden
<b>N0</b>	keine regionalen Lymphknoten befallen
<b>N1</b>	Vorliegen von Lymphknotenmetastasen in der Nachbarschaft der Prostata
<b>M</b>	Streuung von Prostatakarzinomzellen außerhalb der unmittelbaren Nachbarschaft der Vorsteherdrüse
<b>MX</b>	Entsprechende Beurteilung liegt nicht vor oder ist nicht möglich
<b>M0</b>	Fernmetastasen liegen nicht vor
<b>M1</b>	Fernmetastasen sind vorhanden, und zwar
<b>M1a</b>	in Lymphknotengebieten, die nicht der Prostata

	benachbart sind, z.B. im Bauchraum
<b>M1b</b>	in Knochen
<b>M1c</b>	in sonstigen Organen des Körpers

Tabelle 2: Das TNM- System nach Wittekind et al. 2003

### **1.3.2 Grading (Differenzierungsgrad der Zellen) nach WHO**

Das Grading gibt den Grad der Entdifferenzierung im Vergleich zum Normalgewebe an.

G1-Karzinome sind hoch differenziert und weisen Ähnlichkeiten zu normalem Drüsengewebe auf, wohingegen G3-Karzinome als niedrig differenziert bzw. G4-Karzinome als entdifferenziert eingestuft werden, da sie stark vom regulären Zellbild abweichen. G2-Karzinome werden dazwischen eingeordnet und werden als mäßig differenziert bezeichnet. Durch die Beurteilung des Differenzierungsgrades der Zellen wird indirekt eine Abstufung von deren Aggressivität und Bösartigkeit vorgenommen [4].

### **1.3.3 Gleason Score**

Die Einteilung nach Gleason basiert auf der Bewertung des strukturellen Wachstumsmusters des Tumors unter Berücksichtigung der unterschiedlich differenzierten Drüsenstruktur. Zytologische Malignitätskriterien werden damit nicht beurteilt.

Die Wachstumsmuster, die den größten und zweitgrößten Anteil des Karzinoms ausmachen, werden mit Punkten bewertet und addiert. Die Punkte reichen von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert). Daraus ergibt sich dann additiv der so genannte „Gleason Score“, der von 2 (1+1) bis 10 (5+5) reicht. Mit steigendem Gleason Score nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit und die Wahrscheinlichkeit für eine bereits erfolgte Kapselüberschreitung oder auch Metastasierung zu [13]

### **1.3.4 Tastuntersuchung**

Die Tastuntersuchung mit dem Finger im Enddarm lässt Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Karzinoms durch eine veränderte Konsistenz bzw. Oberfläche der Prostata zu.

Da der Großteil der Prostatakarzinome sich in der peripheren Zone der Drüse befindet, können im Rahmen der digito-rektalen Untersuchung Tumoren ab einer Größe von 0,2 ml erfasst werden. In 15-40% der Fälle erweisen sich abnorme Palpationsbefunde als Tumormanifestationen. Die diagnostische Aussage hängt jedoch von der Erfahrung des Untersuchers ab. Der digito-rektalen Untersuchung wird bei beschwerdefreien Männern eine Karzinomdetektionsrate von 0,1-4% zugeschrieben [14,15].

### **1.3.5 Prostata spezifisches Antigen (PSA)**

Die Sensitivität der für die Diagnose des Prostatakarzinoms zur Verfügung stehenden Untersuchungsansätze wurde durch die PSA-Bestimmung entscheidend verbessert [16].

Die kallikreinähnliche Serinprotease PSA ist ein organ- aber nicht tumorspezifisches Glykoprotein, welches von Zellen produziert wird, die die in der Vorsteherdrüse gelegenen Prostatakanälchen auskleiden. Daher können die PSA-Serumspiegel auch bei einer benignen Prostatahypertrophie oder einer Prostatitis erhöht sein. Das Gesamt-PSA liegt im Blut in freier (fPSA) sowie in gebundener (cPSA) vor. Der Quotient aus fPSA und cPSA erhöht im Rahmen des Screenings die Spezifität, das heißt die krankheitsspezifische Trefferquote, da der Anteil an freiem PSA beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms kleiner ist. Je niedriger die Verhältniszahl also ist, um so höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [17].

Der positive Vorhersagewert (positive predictive value, PPV) dieses serologischen Untersuchungsansatzes wird für PSA-Werte zwischen 4 bis 10 ng/ml unter Verwendung eines monoklonalen Antikörper-Assay mit 25-35%

angegeben. Für PSA-Spiegel  $> 10$  ng/ml steigt der PPV entsprechend der Literatur auf 50-80% [18].

Das PSA wird wegen seiner hohen Sensitivität als vermutlich bester Tumormarker in der Onkologie angesehen. Aufgrund der hohen Sensitivität eignet sich die PSA-Bestimmung auch zur Verlaufskontrolle nach definitiver Therapie. Ein PSA-Anstieg tritt oft schon Jahre vor dem klinisch relevanten Rezidiv auf. Die so genannte PSA Velocity (PSA Anstiegsgeschwindigkeit) ist der Zeitraum in dem sich der PSA-Wert verdoppelt und ist somit ein Kriterium für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Prostatakarzinoms bzw. für die Prognose [19].

### **1.3.6 Bildgebende Verfahren**

Die Ganzkörperskelettszintigraphie (GKS) im Rahmen des Stagings dient dem Ausschluss von Knochenmetastasen bevor eine lokal kurative Therapie begonnen wird. Die Wahrscheinlichkeit, im Knochenszintigramm Metastasen zu entdecken, steigt mit der Höhe des PSA-Wertes. Es wird eine GKS im Rahmen des Primärstagings empfohlen, wenn nach den initialen Prognosekriterien eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Knochenbefall besteht (ab PSA 10 ng/ml) [4].

Mit Hilfe der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) lässt sich häufig die lokale Ausdehnung eines Prostatakarzinoms näher festlegen. In weniger als der Hälfte der Prostatakarzinompatienten ist das typische Bild einer echoarmen Läsion in der peripheren Zone der Prostata vorhanden. Der transrektale Ultraschall kann daher einen Teil tumorös veränderter, intraprostatischer Areale zum Nachweis bringen. Der TRUS vermag in Ergänzung zur DRU insbesondere bei auffälligem Tastbefund die Karzinomsdetektionsrate um mehr als 50% zu steigern [20].

Eine Oberbauchsonographie wird zum Ausschluss von Lebermetastasen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt.



Eine Kernspinnuntersuchung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses wird eingesetzt, um festzustellen, ob ein Prostatakarzinom den Kapselbereich bereits überschritten hat oder noch auf die eigentliche Drüse beschränkt ist. Insbesondere der Nachweis eines Tumorbefalles der Samenblasen erscheint durch ein MRT mit Endorektal-Spule in vielen Fällen möglich [21].

Die pelvine Computertomographie wird im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom zur Erkennung vergrößerter Lymphknoten im Bauch-/ Beckenbereich eingesetzt. Die Größe und die Form der Prostata lassen sich mit dieser Technik relativ gut darstellen. Die Methode ist jedoch weniger für die lokale Diagnose von kleineren Prostatakarzinome geeignet [4].

Die Röntgen-Thoraxaufnahme dient zum Ausschluss von Metastasen in der Lunge, am Lungen- bzw. Rippenfell, in der Lungenwurzel und an den Rippen und Wirbelkörpern [22].

### **1.3.7 Lymphknotensampling**

Die die Prostata umgebenden Lymphgefäße und Lymphknoten sind bei einer extrakapsulären Karzinomausbreitung als erste Station der Metastasierung betroffen. Als zuverlässigste Methode, den regionalen pelvinen Lymphknotenstatus zu erfassen, gilt die pelvine Lymphadenektomie. Sie kann offen chirurgisch oder laparoskopisch ausgeführt werden. Bei frühen Tumorstadien (cT1-2a, PSA < 15 ng/ml, Gleason < 7) kann auf eine Staging-Lymphadenektomie vor geplanter radioonkologischer Therapie des Prostatakarzinoms verzichtet werden [13].

### 1.3.8 Risikogruppeneinteilung

Die Zuordnung der Patienten zu verschiedenen (in der Regel drei) Risikogruppen ist von entscheidender Bedeutung, da die Risikogruppe nicht nur prognostischen Charakter hat, sondern weil auf der Basis der Zuteilung zu den Gruppen auch die Stratifizierung der Therapiestrategie heran genommen wird. Die Kriterien für die Zuordnung beinhalten die im Rahmen der initialen Untersuchung (Staging) erfassten Parameter initialer PSA-Wert, Gleason Score und klinisches Stadium [4].

In der Literatur variieren jedoch die Risikogruppenklassifizierungen. Merrick et al. differenzieren zwischen Low-Risk (1992 AJCC T1c/T2a, Gleason Score  $\leq$  6, PSA vor Therapie  $<$  10 ng/ml), Intermediate-Risk (plus einen ungünstigen Faktor hinsichtlich klinischem Stadium, Gleason Score bzw. PSA vor Therapie) und High-Risk (plus zwei ungünstigen Faktoren), wobei als ungünstige Faktoren ein klinisches Stadium  $\geq$  cT 2b, ein Gleason Score  $>$  7 und ein PSA-Wert  $>$  10 angesehen werden [23]. Auch D'Amico et al. und Lieberfarb et al. verwenden eine Risikogruppierung in Low-, Intermediate- und High-Risk, wobei bei D'Amico et al. Low-Risk ein PSA  $<$ 10 ng/ml und ein Gleason Score  $\leq$  6 oder das klinische Stadium 1992 AJCC T1c/T2a ist, Intermediate-Risk ein PSA  $>$  10 ng/ml oder ein Gleason Score von  $\geq$ 7 oder das klinische Stadium 1992 AJCC von T2b ist und High-Risk ein PSA  $>$  20 ng/ml oder ein Gleason Score  $>$  8 oder das klinische Stadium  $\geq$  1992 AJCC T2c ist. Lieberfarb et al. unterscheiden, verglichen mit D'Amico, nur in der Intermediate-Risk-Gruppe, die Patienten mit einem klinischem Stadium T2b oder Gleason Score von 7 und einem PSA 10-20 ng/ml einschließt [24-26]. Kupelian et al. teilen ihr untersuchtes Kollektiv in eine günstige Gruppe (lokales Prostatakarzinom mit klinischem Stadium 1992 AJCC T1-T2, Gleason Score  $\leq$  6, initialer PSA  $<$  10 ng/ml) und in eine Gruppe, die dem nicht entspricht [27].

### **1.3.9 Definition des biochemischen Rezidivs**

In der Literatur finden sich verschiedene Definitionen eines biochemischen Rezidivs beim Prostatakarzinom nach Radiotherapie.

Die amerikanische Gesellschaft für Strahlentherapie (ASTRO) definiert ein Therapieversagen nach Bestrahlung als einen im Rahmen dreier aufeinander folgender Bestimmungen, unabhängig vom eigentlichen Nadir, wieder ansteigenden Serum-PSA-Wert [28].

Das Fox Chase Cancer Center definiert ein PSA-Rezidiv als zwei aufeinander folgende PSA-Anstiegen gekoppelt an einen PSA-Wert  $> 1,5$  ng/ml [29].

Eine modifizierte Definition der ASTRO (Hodgson et al. 2001) stuft einen Nadir von  $> 4$  ng/ml oder zwei aufeinander folgende PSA-Anstiege mit einem Mindestanstieg von  $1,5$  ng/ml über dem Nadir als PSA-Rezidiv ein [30].

Bei Perez (2001) wird ein PSA-Wert von  $> 1$  ng/ml nach Bestrahlung zu jedem Zeitpunkt als PSA-Rezidiv angesehen und mit der Definition nach ASTRO verglichen [31].

Ein zweimaliger PSA-Anstieg von mindestens  $0,5$  ng/ml, ein PSA-Wert von  $> 2$  ng/ml über dem absoluten Nadir und ein PSA-Wert  $> 2$  oder  $3$  ng/ml über dem Nadir definieren bei Hodgson (2001), Thames (2003) und Kestin (2002) ein PSA-Rezidiv [32] [33].

Im Gegensatz zu einem PSA-Rezidiv sind vorübergehende und spontan rückläufige PSA-Anstiege nach Radiotherapie möglich und werden in der Literatur als Bounce definiert [34,35]. Rosser et al. definierten den Bounce als vorübergehenden PSA-Anstieg von mindestens  $0,5$  ng/ml [35].

Der derzeit geläufigste Algorithmus geht auf den ASTRO-Konsensus zurück.

## **1.4 Therapie**

In einem auf die Prostata begrenzten Stadium eröffnen sich unterschiedliche potentiell kurative Behandlungsmöglichkeiten: die radikale Prostatektomie oder die primäre lokale (perkutan oder als Brachytherapie) oder lokoregionale Strahlentherapie, beides ggf. in Kombination mit einer hormonellen Behandlung [13].

Nach bisherigen Ergebnissen entspricht die Kontrollrate des Prostatakarzinoms im lokalisierten Stadium nach Strahlentherapie im Wesentlichen der operativen Therapie. In einer Analyse der Cleveland Clinic Foundation zeigt sich im retrospektiven Vergleich von radikaler Prostatektomie und externer Bestrahlung kein signifikanter Unterschied im PSA-freien Überleben [36].

Die Beurteilung der Wertigkeit der verschiedenen Therapien ist trotz zahlreicher Studien nicht unproblematisch, da die Nachbeobachtungszeiten für sichere Aussagen zu kurz sind, der Vergleich sich im Wesentlichen auf retrospektiv randomisierte Daten bezieht und die Stadien nur bedingt vergleichbar sind [37-40].

Die Frage nach der optimalen Therapie des Prostatakarzinoms ist aufgrund verbesserter Operationstechniken einerseits und der neuen Entwicklungen der Bestrahlungsplanung und –durchführung andererseits weiterhin offen.

Abgesehen von der Strahlentherapie, der Prostatektomie und der hormonellen Behandlung in der primär kurativ intendierten Situation gibt es andere Behandlungsansätze, wie die Hormontherapie oder Chemotherapie (Estramustin, Taxan) in der Palliativsituation oder als lokale Maßnahme die Kryotherapie (bei Rezidiv) oder hochfokussierter Ultraschall als experimenteller Ansatz [13].

### **1.4.1 Strahlentherapie**

In der Radioonkologie werden ionisierende Strahlen mit dem Ziel zur lokalen Kontrolle von malignen Tumoren eingesetzt. Dabei wird mit zunehmender Dosis eine höhere lokale Kontrolle erreicht. Jedoch steigt auch die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Nebenwirkungen. Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms können einerseits in der perkutanen Teletherapie Photonen mit einer Beschleunigungsspannung von 6-25 MV aus einem Abstand vom Fokus von 80-100 cm eingesetzt werden. Andererseits bietet die Strahlentherapie die Möglichkeit mittels brachytherapeutischer Verfahren mit radioaktiven umschlossenen Nukliden interstitiell in der Prostata Strahlenquellen zu platzieren. Dies wird beispielsweise mittels Ir-192 high-dose

Rate Afterloading oder mit J-125 oder Pd-103 als permanente low-dose Rate Therapie durchgeführt.

Die Qualität der perkutanen Strahlentherapie ist für das Therapieergebnis von entscheidender Bedeutung. Gesamtdosen von 70-78 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy unter Einsatz einer optimalen, dreidimensional geplanten Strahlentherapie scheinen einen guten Kompromiss zwischen Heilungschance und Nebenwirkungsprofil zu bieten [27,41-43].

Für *Low-Risk-Patienten*, die eine perkutane Strahlentherapie erhalten, scheint eine Dosis von 72 Gy unter Einschluss der Prostata ohne die Samenblasenbasis ausreichend [27]. Ebenso kann in frühen Tumorstadien eine Low-dose-rate-Brachytherapie mit Permanentimplantaten (Jod-125- oder Palladium-103-Seeds) als alleinige Therapie durchgeführt werden. Dabei werden dem Tumor Strahlendosen von ca. 145 Gy (Jod-125) bzw. 125 Gy (Pd-103) appliziert. Bei Patienten mit Tumoren < cT2b, Gleason Score < 7 und einem PSA < 10 ng/ml werden 66-100% krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben erzielt [44,45].

*Intermediate-Risk-Patienten* werden perkutan bis mindestens 74 Gy unter Erfassung der Prostata mit Samenblasenbasis bestrahlt. Diese Patienten profitieren von einer Dosisescalation [36,46-48]. Eine Erfassung des pelvinen Lymphabflusses wird anhand der Befallswahrscheinlichkeit nach z.B. Partin-Tabellen unter Berücksichtigung der Risikoparameter PSA, Gleason Score und klinischem Stadium abgewogen.

Ebenso belegen Daten, dass eine zumindest kurzfristige (6 Monate) neoadjuvante und parallele hormonablative Begleittherapie eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse mit sich bringt [49,50].

*High-Risk-Patienten* mit erhöhtem Risiko für einen lokoregionären Lymphknotenbefall oder pathologischem Nachweis profitieren möglicherweise von einer zusätzlichen Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses. Bei diesen Patienten wird eine lang dauernde Hormontherapie neoadjuvant, parallel zur Bestrahlung und adjuvant für 2-3 Jahre vorgenommen. In Anlehnung an

operative Daten soll bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall eine lebenslange hormonablativ Behandlung empfohlen werden [49,51].

### **1.4.2 Radikale Prostatektomie**

Eine radikale Prostatektomie kann als transperineale oder als suprapubische Resektion oder laparoskopisch vorgenommen werden und schließt die vollständige Entfernung der Prostata, der anhängenden Samenblasen und eines Teiles der Samenleiter ein. Bei einem PSA-Wert  $> 20$  ng/ml, einem Gleason Score von mindestens 7 bzw. einem klinischen Tumorstadium cT3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine Lymphadenektomie durchgeführt werden, da das Risiko für eine lymphonoduläre Metastasierung auf jeweils über 10% steigt [52].

In frühen Tumorstadien (cT1-2b nach Wittekind et al. 2003) mit niedrigem PSA-Wert ( $< 10$  ng/ml) und niedrigem Gleason Score ( $< 7$ ) liegt das 10-Jahres-Gesamtüberleben der radikal prostatektomierten Patienten bei 75-85%, in etwa auf Höhe der Lebenserwartung einer altersgleichen männlichen Bevölkerung. Das krankheitsspezifische rezidivfreie Überleben liegt nach zehn Jahren bei über 90%, fällt aber für intermediäre Tumorstadien auf ca. 75% und für lokal fortgeschrittene Tumoren (pT3b; PSA  $> 20$  ng/ml; GS 8-10) auf unter 50% ab, was durch die Tumorprogression bei häufigerem positiven Schnitttrand bzw. die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer (zumeist ossären) Metastasierung bedingt ist [19,53].

### **1.4.3 Hormontherapie**

Unter einer hormonablativen Therapie (HAT) des Prostatakarzinoms versteht man jegliche Maßnahme, die auf eine Senkung des Testosteronspiegels im Serum abzielt. Die Entwicklung der meisten Prostatakarzinome hängt wesentlich vom Vorhandensein männlicher Sexualhormone ab, weshalb eine Unterbindung dieser in vielen Fällen zu einer Besserung bzw. Stabilisierung der

Krankheitssituation führen kann. Nicht selten wird auch eine länger anhaltende Remission des Prostatakarzinoms erzielt.

Man unterscheidet die adjuvante (in Kombination mit Bestrahlung oder Operation eingesetzte) von der palliativen (alleinigen) hormonablativen Behandlung. Während die adjuvante Hormontherapie lediglich im Stadium N1 lebenslang eingesetzt wird, erfolgt sie ansonsten im Rahmen der Strahlentherapie je nach Risikokonstellation über einen auf 6 Monate bis maximal auf 3 Jahre begrenzten Zeitraum. Im palliativen Ansatz wird sie bis zum Progress fortgesetzt.

Die optimale Kombination aus adjuvanter Hormon- und Radiotherapie ist trotz mehrerer Studien bislang nicht geklärt. Die Nebenwirkungen (Müdigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Anämie, Osteoporose, Hitzewallungen, Impotenz, Gynäkomastie, Depression) sind gegenüber den Vorteilen der Therapie unter Berücksichtigung der Wünsche und des Alters der Patienten sorgfältig abzuwägen [13].

In früheren Tumorstadien (< cT2b nach Wittekind et al. 2003, PSA < 10 ng/ml, Gleason 2-6) scheint ein Verzicht auf eine begleitende Hormontherapie aufgrund der guten Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie sinnvoll zu sein [54].

Bei den intermediären Tumorstadien hingegen (T3 NX und Gleason 2-6; T1-2 NX und Gleason 7; T1-2 G3; T3-4 G2-3 N0) konnte durch eine kurzzeitige neoadjuvante und parallele Hormontherapie (4 bis 6 Monate) eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erzielt werden. Einen signifikanten Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens hat man durch die begleitende Hormontherapie nicht gefunden [54].

Neben den oben angegebenen adjuvanten Konstellationen wird die antihormonelle Therapie in der palliativen Situation zumeist als erstes Therapieverfahren eingesetzt. Damit kann bei Patienten mit Knochenmetastasen ein medianes progressionsfreies Überleben von 12-33 Monaten bei einem medianen Gesamtüberleben von 23-37 Monaten erzielt werden [55].

Als Möglichkeiten einer Hormonbehandlung gibt es die chirurgische Kastration, Östrogene, LHRH-Analoga sowie Antiandrogene (Flutamid, Bicalutamid).

Ebenfalls kommen eine Kombination aus Antiandrogen und LHRH-Analogen zum Einsatz.

### **1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Alle in der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen an den primär bestrahlten Prostatakarzinompatienten des Zeitraumes 1999-2003 unter Einschluss aller Bestrahlungstechniken (3-dimensional CT-geplant konformal, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), mit und ohne Becken-Bestrahlung, Brachytherapie mit Jod 125-Seeds) wurden ausgewertet. Ausgeschlossen wurden lediglich distant metastasierte, im Zustand nach radikal prostatektomierte oder in palliativer Intention lokal bestrahlte Patienten.

Das Ziel der Auswertung bestand in der retrospektiven Erfassung folgender Endpunkte: biochemisches Rezidiv, Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie die Toxizität der Bestrahlung.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die Gruppierung in Low risk, Intermediate risk und High risk Gruppen auch in dem unselektierten Patientenkollektiv einer strahlentherapeutischen Abteilung Gültigkeit hat und einen prognostischen Unterschied zwischen den Gruppen adäquat abbildet. Dabei wurden als Endpunkte zum einen das Erreichen eines PSA-Nadirs unter 0,5 ng/ml nach Bestrahlung, zum anderen das Auftreten von PSA-Rezidiven im Beobachtungszeitraum gewahrt.



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das untersuchte Kollektiv umfasste 248 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2003 in der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen bestrahlt wurden. Von neun Patienten waren die Akten trotz umfangreicher Bemühungen zum Dokumentationszeitpunkt nicht erhältlich. Von den verbleibenden 239 Patienten waren 30 weitere Patienten nicht zu mindestens einer weiteren Nachsorgeuntersuchung erschienen. Somit wurden 209/ 248 Patienten in die Analyse aufgenommen.

Die erfassten Patienten erhielten entweder eine perkutane konventionell 3D-geplante konformale Bestrahlung der Prostataregion (mit/ ohne Samenblasen(basis)) mit oder ohne Beckenbestrahlung oder eine Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) der Prostataregion mit oder ohne Beckenbestrahlung oder eine Brachytherapie.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms lag bei 67,6 Jahre mit einer Spanne von 45,2 bis 82,7 Jahren.

Das mediane Alter des gesamten Patientengutes zu Bestrahlungsbeginn betrug 68,1 Jahren (Spanne 45,9 bis 83,3 Jahre).

### **2.2 Beschreibung der untersuchten Tumoren**

#### **2.2.1 Tumorklassifikation nach TNM**

Die Prostatatumoren der Patienten wurden nach der TNM-Stadieneinteilung beurteilt, die das Karzinom nach Tumorgroße (T), regionärem Lymphknotenbefall (N) und nach Vorliegen von Fernmetastasen (M) einteilt.

Die Tumorklassifikation nach TNM beim Prostatakarzinom wurde im Jahre 2003 überarbeitet. Dieser Wechsel von der fünften Auflage *TNM- System nach dem AJCC/ UICC 1997 (1997-2002)* in die sechste Auflage *TNM- System nach Wittekind et al. 2003 (ab 01.01.2003)* wurde bei der Datenerhebung berücksichtigt. Es wurden zunächst sämtliche TNM-Einteilungen aller Patienten sowohl in der fünften, als auch in der sechsten Auflage klassifiziert. In der vorliegenden Arbeit wurden dann zur statistischen Auswertung die Daten der sechsten TNM- Stadieneinteilung nach Wittekind et al. 2003 verwendet.

### **2.2.2 Histologisches Grading und Gleason Score**

In der Analyse wurden das Grading nach WHO und der Gleason Score aus dem histopathologischen Befund entnommen.

### **2.3 Lymphknotensampling**

Es wurde zudem erhoben, bei wie vielen Patienten ein Lymphknotensampling durchgeführt wurde. Die Anzahl der operierten sowie die Anzahl der befallenen operierten Lymphknoten wurden dann dem histopathologischen Befund entnommen.

### **2.4 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik vor RT**

Die Angaben zum Vorliegen der im Staging gebräuchlichen bildgebenden Verfahren Knochenszintigraphie, Sonographie, MRT, CT oder Röntgenthorax wurden den Patientenakten entnommen und dokumentiert.

### **2.5 PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen)**

Die PSA-Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Einleitung einer hormonablativen Therapie und die PSA-Werte wurden den Patientenakten

entnommen. Ergänzend wurden die jeweilig behandelnden Urologen angeschrieben und um Vervollständigung der Daten gebeten.

In dieser Analyse wurden verschiedene, in der Literatur gängige PSA-Rezidivdefinitionen herangezogen und untersucht.

Die amerikanische Gesellschaft für Strahlentherapie (ASTRO) definiert ein Therapieversagen nach Radiotherapie als einen im Rahmen dreier aufeinander folgender Bestimmungen, unabhängig vom eigentlichen Nadir, wieder ansteigenden Serum-PSA-Wert (Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy 1997) [28].

Das Fox Chase Cancer Center (FCCC) definiert ein PSA-Rezidiv als zwei aufeinander folgende PSA-Anstiege gekoppelt an einen PSA-Wert  $> 1,5$  ng/ml [29].

Ebenfalls wird bei Hodgson et al. (2001) ein Nadir von  $> 4$  ng/ml oder zwei aufeinander folgende PSA-Anstiege mit einem Mindestanstieg von  $1,5$  ng/ml über dem Nadir als PSA-Rezidiv eingestuft [30].

Ein PSA-Wert von  $> 1$  ng/ml nach Bestrahlung zu jedem Zeitpunkt wird in der Literatur (Perez et al. 2001) als PSA-Rezidiv angesehen [31].

Ein zweimaliger PSA-Anstieg von mindestens  $0,5$  ng/ml, ein PSA-Wert von  $> 2$  ng/ml über dem absoluten Nadir und ein PSA-Wert  $> 2$  oder  $3$  ng/ml über dem Nadir definieren Thames et al. (2003) ein PSA-Rezidiv [32,33].

Im Gegensatz zu einem PSA-Rezidiv sind vorübergehende und spontan rückläufige PSA-Anstiege nach Radiotherapie möglich und werden in der Literatur als Bounce definiert [34,35]. Rosser et al. definierten den Bounce als vorübergehenden PSA-Anstieg von mindestens  $0,5$  ng/ml [35].

In dieser Analyse wurde ein PSA-Versagen folgendermaßen definiert, wenn...

...mindestens zwei der oben genannten PSA-Rezidiv-Definitionen zutraten und es sich nicht nur um ein Bounce-Phänomen handelte oder

...mindestens eine PSA-Rezidiv-Definition zutraf und zum Beginn einer neuen antihormonellen Behandlung oder zu einem Wechsel der Methode der Androgenblockade führte oder

...der behandelnde Urologe über ein PSA-Rezidiv informierte, auch ohne den exakten PSA-Wert vorzulegen.

Es wurde bei allen Rezidivpatienten das Datum des ersten ansteigenden PSA-Werts als Zeitpunkt des PSA-Rezidivs angenommen.

### **2.6 Hormontherapie (HAT)**

Erfasst wurden sowohl Systemtherapien mit antiandrogener Wirkung (GnRH-Analoga, Rezeptorblockaden, Bicalutamid, Östrogene) als auch die chirurgische Androgendeprivation (Orchiektomie). Dabei wurde differenziert, ob der Patient schon vor der Strahlentherapie oder erst während bzw. erst danach hormontherapeutisch behandelt wurde. Zur Vervollständigung der Daten wurden ergänzend die jeweilig behandelnden Urologen angeschrieben.

### **2.7 Risikogruppeneinteilung**

Die Zuordnung der Patienten zu einer der drei Risikogruppen, die für die jeweilige Therapiewahl wichtig war, geschah mittels der im Rahmen der initialen Untersuchung (Staging) erfassten Ergebnisse von PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Stadium.

Patienten mit PSA-Werten unter 10 ng/ml, Gleason Score 2-6 und klinischem Stadium bis T2b (Wittekind et al. 2003) und geringer wurden als *Low Risk* eingestuft.

Patienten mit PSA-Werten größer 20 ng/ml oder klinischem Stadium T3/4 oder Patienten mit einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml in Kombination mit einem Gleason Score von 8-10 wurden als *High Risk* eingestuft.

Alle Patienten, die sich in diese beiden Gruppen nicht klassifizieren ließen, wurden als *Intermediate Risk* eingestuft.

Anhand der aus der Akte entnommenen Tumorstadien, PSA-Werte und Gleason Scores wurde die Risikogruppeneinteilung vorgenommen.

## **2.8 Ausgangsstatus des Patienten vor Bestrahlung bei Erstvorstellung**

Um eine Erhebung der radiogenen Nebenwirkungen möglich zu machen, wurde der gesundheitliche Status der Patienten vor Strahlentherapie genau erfasst. Aus den Patientenakten konnten die folgenden Daten zum Ausgangsstatus vor der geplanten Radiotherapie entnommen werden. Es wurden Nebendiagnosen sowie Tumor-assoziierte Beschwerden berücksichtigt.

Nebendiagnosen:

Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, klinisch relevante benigne Prostatahyperplasie, Bauchoperation.

Tumor-assoziierte Beschwerden:

Lokale Beschwerden der Prostataregion, die mit Veränderungen der Miktion (unwillkürlicher Harnverlust, abgeschwächter Harnstrahl, Schmerzen beim Wasserlassen oder gesteigerter Harndrang), des Stuhlgangs (gesteigerter Stuhldrang, Diarrhoe, Blut im Stuhl, Schmerzen beim Stuhlgang oder Bauchkrämpfe) oder der Potenz einhergingen.

## **2.9 Radiotherapie**

### **2.9.1 Bestrahlungstechnik perkutan konformal, konventionell 3D-geplant**

#### **2.9.1.1 Zielvolumina und Dosiskonzept**

Zielvolumen war die Prostata mit einem Sicherheitssaum von 10 mm bei Low risk-Patienten. Bei Intermediate- und High risk-Patienten wurde in das Prostata-Zielvolumen die Samenblasenbasis bzw. die gesamten Samenblasen im Falle eines T3-Stadiums eingeschlossen.

Aus dem Strahlenprotokoll wurden die Gesamtdosen und die Einzeldosen unter Berücksichtigung der Bestrahlungstechnik erfasst. Bei Low risk-Patienten wurde mit einer Dosis bis 72 Gy, bei intermediate risk-Patienten mit einer Dosis bis 74 Gy aufgesättigt. Die Aufsattingung bis 74 Gy bei High risk-Patienten erfolgte als vorgezogener Boost mit Reduktion des Sicherheitssaums zum Rektum auf 5 mm (ohne Lymphabfluß). Bei Bestrahlung von High risk-Patienten mit Lymphabfluß wurde nur bis 70 Gy aufgesättigt. Im Falle einer Indikation zur Bestrahlung der Beckenlymphknoten wurde der pelvine Lymphabfluss der Prostata eingeschlossen. Die Radiotherapie erfolgte dreidimensional konformal nach Computertomographie-basierter Bestrahlungsplanung.

### **2.9.1.2 IMRT**

Unter Verwendung von computertomographisch erzeugten Schnittbildern ist eine dreidimensionale räumliche An- bzw. Abgleichung von individueller Tumorsituation und entsprechender Bestrahlungsplanung möglich. Die Prostata und ggfs. auch die Samenblasenloge als eigentliche Zielstruktur wird aus verschiedenen Richtungen mit räumlicher Modifikation der Strahlungsdichte (Fluenz) bestrahlt, was zu einer gleichförmigen Dosisverteilung führt und gleichzeitig den Anteil zwangsweise mitbestrahlten gesunden Gewebes verringert [4].

### **2.9.1.3 Risikoorgane und Lagerung**

Die Risikoorgane bei einer Radiotherapie der Prostata sind besonders die perianale Haut, der Urogenitaltrakt und der Enddarm [13].

Die Patienten wurden bei einer alleinigen Radiatio der Prostata in Rückenlage gelagert, bei Bestrahlung der Beckenlymphknoten wurde die Behandlung in Bauchlage im Lochbrett zur Dünndarmschonung begonnen, und der Patient zur Aufsattingung der Prostata umgelagert. Die Applikation eines Rektumballons mit dem Ziel, eine Abweichung der Prostatalage in Abhängigkeit von

unterschiedlichen rektalen Füllungen zu reduzieren, war zu dieser Zeit Standard.

### **2.9.1.4 Brachytherapie**

Die klinische Indikation zur Brachytherapie konnte gestellt werden, wenn sich die Konstellation eines Low-Risk-Prostatakarzinoms mit einem Prostatavolumen unter 40 ml ergab. Transperineal wurden Jod-125-Seeds unter den Bedingungen einer Intubationsnarkose in die Prostata implantiert. Behandlungsplanung und Implantation waren Ultraschall-gesteuert, die Lage der Jod-125-Seeds wurde mittels einer Röntgen-Durchleuchtung geprüft. Zur Planung wurde das Variseed®-System genutzt. Nach Fixierung der Prostata mit 2 transperinealen Nadeln wurden 5 mm dicke axiale Ultraschallschichten erzeugt. In diesen wurden die Organkontur, die Rektumwand und die Urethra, die durch einen Katheter markiert war, eingezeichnet. Variseed® errechnete eine Idealpositionierung der Seeds, die daraufhin manuell adaptiert wurden. RAPID STRAND® Seeds (Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) wurden zu der berechneten Anzahl von Seeds zurechtgeschnitten und in Nadeln gefüllt. Die Prostata-umschließende Dosis war bei den Patienten mit Brachytherapie 145 Gy.

### **2.9.1.5 Nebenwirkungen / Spätfolgen**

Akute Nebenwirkungen der lokalen Prostata-Bestrahlung sind zystitische und proktitische Beschwerden, ebenso lokale Hautirritationen. Die akute Toxizität wurde als die Toxizität innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen beginnend mit dem ersten Bestrahlungstag definiert.

Die Gradeinteilung wurde nach RTOG-Kriterien wie folgt vorgenommen:

Haut / Unterhaut:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Geringes/ blasses Erythem, trockene Schuppung	Mäßiges Erythem, weniger als 50% Epitheliolyse, mäßiges Ödem	Ausgepräg- tes Erythem, feuchte Epitheliolyse, starkes Ödem, intensive Therapie nötig	Ulzeratio- nen, Nekrose, Blutung, operative Therapie nötig

Tabelle 3: Akuttoxizität Haut/ Unterhaut

Blase / Harnröhre:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Wasser- lassen/ Nykturie 2 mal häufiger als sonst; Dysurie/ Harndrang, keine Medika- mente	Wasser- lassen/ Nykturie viel häufiger als sonst, <1mal/h; Dysurie/ Harndrang/ Blasen- krämpfe, lokale Anästhetika	Wasser- lassen/ Nykturie sehr häufig, >1mal/h; Dysurie, Becken- schmerzen/ Blasen- krämpfe, Hämaturie, Analgetika	Lebens- bedrohliche Hämaturie Bluttransfu- sion nötig, akute Blasenob- struktion, Ulzeration oder Nekrose

Tabelle 4: Akuttoxizität Blase/ Harnröhre



Darm / Enddarm:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Öfter Stuhlgang oder verän- derte Konsis- tenz, keine Medika- mente, rektale Beschwer- den	Diarrhoe, Schleim- abgänge Tenesmen, milde Analgetika nötig	Diarrhoe, die parenterale Ernährung nötig macht, Blut-/ Schleim- abgänge, Einlagen nötig, starke Bläh- ungen, starke Analgetika	(Sub) akute Darm- obstruktion (Ileus), Darmfistel oder – perforation, Darm- blutung, Transfusion nötig, schwerster Schmerz, operative Entlastung oder Umlei- tung

Tabelle 5: Akuttoxizität Darm/ Enddarm

Als späte Nebenwirkungen können eine Harninkontinenz, Blasenobstruktion, Enddarmprobleme (chronische Proktitis), sexuelle Impotenz sowie selten ossäre Komplikationen auftreten. Solche ernsten Komplikationen treten im Allgemeinen 6 - 24 Monate nach Bestrahlungsende auf [4].

Die Spättoxizität schließt sich der Akuttoxizität an.

Die Gradeinteilung der Spättoxizität wurde nach RTOG-Kriterien wie folgt vorgenommen:

Haut:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Geringe Atrophie, Pigmentveränderungen, geringer Haarausfall	Flächige Atrophie, mäßige Teleangi-ektasie (<50%), Haarverlust	Ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangi-ektasie (>50%)	Ulzeration Nekrose (op. Therapie nötig)

Tabelle 6: Spättoxizität Haut

Unterhaut:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Geringe asymp. Fibrose, ohne Kontraktur, gering reduz. subkutanes Fettgewebe	Mäßige asymp. Fibrose mit <10% linearer Kontraktur	Ausgeprägte Fibrose mit >10% linearer Kontraktur, stark reduz. subkutanes Fettgewebe	Ulzeration, Nekrose (op. Therapie nötig)

Tabelle 7: Spättoxizität Unterhaut

Blase/ Harnröhre:

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Geringe Schleimhautatrophie, geringe Teleangi-ektasie, Mikrohämaturie	Verstärkter Harndrang generalisierte Teleangi-ektasie, Makrohämaturie	Massiver Harndrang und Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangi-ektasie häufig Hämaturie	Nekrose, Perforation, Fistel, schwerBlas enkontraktur, schwere hämorrhagische Zystitis

Tabelle 8: Spättoxizität Blase/ Harnröhre

Darm/ Enddarm (nach RTOG):

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Gering reduzierte Stuhlkonsistenz geringe Krämpfe, Stuhl <5mal/Tag, geringer Schleim- oder Blutabgang	Deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe, Stuhl >5mal/Tag, viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang	Massiv vermehrte wässrige Stühle, operationsbedürftige Darmobstruktion, Ileus oder Blutung	Nekrose, Perforation, Fistel

Tabelle 9: Spättoxizität Darm/ Enddarm

Knochen (nach RTOG):

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Normal	Keine Symptome reduz. Konchen- dichte	Mäßige Schmerzen oder Spannungs- gefühl, irreguläre Knochen- sklero- sierung	Ausgeprägte Schmerzen/ Spannungsge- fühl, dichte Knochen- sklerosierung	Spontan- fraktur, Osteoradio- nekrose

Tabelle 10: Spättoxizität Knochen

## 2.10 Beobachtungszeitraum / Nachsorge

Die Datenerhebung wurde am 15.06.2006 abgeschlossen.

Nach der Radiotherapie wurden die Patienten zur regelmäßigen Nachsorge in die Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen einbestellt. Gleichzeitig wurden sie von ihren jeweiligen Urologen in der Nachsorge betreut.

Das Datum der letzten Nachsorge wurde aus den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie bzw. aus den Arztbriefen der behandelnden Urologen entnommen.

Um die Nachsorgedauer genau erfassen zu können, wurden sämtliche Urologen der Patienten kontaktiert. Mit Hilfe eines tabellarischen Fragebogens (siehe Anhang) wurden sämtliche PSA-Werte der Patienten angefordert. Ebenso wurde dabei nach einer applizierten Hormontherapie, nach

Spätreaktionen sowie nach dem aktuellen Status des Patienten hinsichtlich eines Rezidivs (lokal, biochemisch, Metastasen, Tod) gefragt.

Bei der Frage nach dem Tode des Patienten wurde unterschieden, ob der Tod tumorbedingt / krankheitsbedingt, therapiebedingt oder aufgrund einer anderen Ursache eingetreten war.

Bei der Nachsorgedokumentation wurden vor allem die strahlentherapeutischen Spätreaktionen berücksichtigt.

Ebenso wurden folgende Daten bei den Nachuntersuchungen erfasst (ja, nein, keine Angabe):

Allgemeine Beschwerden, Müdigkeit, PSA<0,5 ng/ml ohne Hormontherapie, PSA-Rezidiv im Konsensus nach ASTRO-Kriterien, klinisches Lokalrezidiv, klinisches lokoregionäres Rezidiv und Metastasen.

### **2.11 Retrospektive Analyse / Datenerhebung**

Sämtliche erhobene Daten wurden aus den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Desweiteren wurden fehlende Daten und Verlaufskontrollen bei den jeweilig behandelnden Urologen schriftlich mittels eines tabellarischen Fragebogens (siehe Anhang) angefordert.

Zur Datenerhebung standen folgende Befunde zur Verfügung:

Schriftliche Befunde der Bildgebung (Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, Transrektaler Ultraschall, Skelettszintigraphie, Becken-Kernspintomographie, Abdomen-Computertomographie, sämtliche PSA-Werte, histologischer Befund, Operationsbericht und Histologie eines Lymphknotensamplings, TNM- Stadien-Klassifikation/ Gleason-Score/ Grading (dem histologischen Bericht entnommen), Protokoll und Verlauf der durchgeführten Bestrahlung, Protokoll einer durchgeführten Hormontherapie. Außerdem wurden den Patientenakten der Gesundheitszustand der Patienten vor Bestrahlung, die Verlaufsaufzeichnungen und Aktennotizen sowie Daten aus Arztbriefen der

mitbehandelnden und nachsorgenden Kollegen und Kliniken bezüglich der Therapie und Nachsorge entnommen.

## **2.12 Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenauswertung**

Zunächst wurde eine Excel-Tabelle (Microsoft) erstellt mit Erfassung umfangreicher Daten zur Primärvorstellung, Radiatio, hormonablativen Therapie (HAT), Akut- und Spättoxizität, Nachsorgeuntersuchungen und PSA-Verlauf. Es wurden pro Patient ca. 200 Einzelwerte aufgenommen (in Abhängigkeit von der Länge der Nachsorge), d.h. mehr als 40.000 Einzelwerte insgesamt dokumentiert und analysiert.

Anschließend wurden die Daten codiert und von dem Microsoft-Programm Excel in das statistical package SPSS, Version 13.0 überführt.

Mit Hilfe des SPSS wurden die Daten ausgewertet. Dabei wurden zum einen deskriptive Häufigkeitstabellen und zum anderen Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Ebenso wurden Signifikanzberechnungen und log-rank-Tests angewandt.

### **2.12.1 Auswertung mit der univariaten Analyse**

Für die Analyse der Risikofaktoren in Bezug auf ein PSA-Rezidiv wurden die Methode nach Kaplan-Meier und log-rank-Tests angewandt. Ein Wert von unter 0,05 im log-rank-Test wurde als statistisch signifikant gewertet.

Analysierte Faktoren waren das T-Stadium, N-Stadium, Gleason-Score, Grading nach WHO, die Risikogruppierung, eine Applikation einer Hormontherapie und die Bestrahlungstechnik bzw. -dosis.

Die Spearman's rank Korrelation wurde zur Berechnung einer Korrelation zwischen PSA-Rezidiv und einem PSA-Wert unter 0,5 ng/ml, sowie des Gleason scores und des Gradings angewandt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Analyse (Häufigkeiten)

#### 3.1.1 Deskriptive Analyse der untersuchten Tumoren

##### *Histologie:*

Bei 207 Patienten lag ein histologisch gesichertes Adenokarzinom vor und bei 2 Patienten ein Adenokarzinom kombiniert mit einer PIN (prostatische intraepitheliale Neoplasie)

##### *Tumorgading:*

52 Patienten wiesen ein klinisches T1-Stadium auf (cT1: 4; sT1a: 4; cT1b: 5; cT1c: 39), 109 Patienten wurden mit Stadium cT2 (cT2: 10; cT2a: 46; cT2b: 7; cT2c: 46) bestrahlt. 45 Patienten wurden in das klinische Stadium T3 (cT3: 12; cT3a: 13; cT3b: 20) und 3 Patienten in Stadium cT4 eingeordnet. [das sind Ergebnisse]

Bei 173 Patienten waren die Lymphknoten klinisch tumorfrei (cN0), bei 21 Patienten waren sie histologisch tumorfrei (pN0). Bei 2 Patienten waren die Lymphknoten klinisch (cN1) und bei 8 Patienten histologisch befallen (pN1). Bei 5 Patienten konnte vor Bestrahlung ein Lymphknotenbefall (Nx) nicht sicher ausgeschlossen werden.

Alle Patienten n=209:

	<b>n</b>	<b>%</b>
T1	52	25
T2	109	52
T3	45	22
T4	3	1
cN0	173	83
cN1	2	1
pN0	21	10
pN1	8	4
Nx	5	2

Tabelle 11: TNM-Häufigkeitsverteilung bei n=209 Patienten

Untergruppe der Patienten ohne hormonablative Therapie (HAT), n=42:

	<b>n</b>	<b>%</b>
T1	19	45
T2	16	38
T3	7	17
T4	0	0
cN0	38	91
cN1	1	2
pN0	3	7
pN1	0	0
Nx	0	0

Tabelle 12: TNM-Häufigkeitsverteilung bei n=42 Patienten (ohne HAT)



*Grading und Gleason Score:*

In der Analyse liegt bei 165/ 209 Patienten eine Angabe zum Gleason Score vor. Bei insgesamt 198/ 209 Patienten gibt es ein Grading nach WHO-Kriterien. Bei 154/ 209 Patienten wurden sowohl Gleason Score als auch Grading bestimmt. In dieser Gruppe korrelierten Gleason Score und Grading signifikant (Spearman-Korrelation,  $p=0.01$ ).

Alle Patienten n=209:

	n	%
<b>Gleason Score</b>		
<b>n=165</b>		
2	2	1
3	3	2
4	29	18
5	35	21
6	47	29
7	28	17
8	13	8
9	4	2
10	4	2
<b>Grading n=198</b>		
1	28	14
2	145	73
3	24	12
4	1	1

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Gleason Score und Grading bei n=209 Patienten

Untergruppe der Patienten, ohne hormonablativ Therapie n=42:

	n	%
<b>Gleason Score</b>		
<b>n=32</b>	1	3
3	7	22
4	10	31
5	6	19
6	7	22
7	1	3
8		
<b>Grading n=40</b>		
1	9	22
2	30	73
3	1	2

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung Gleason Score und Grading bei n=42 (ohne HAT)

### 3.1.2 Deskriptive Analyse der Diagnostik vor Bestrahlung

#### *Lymphknotensampling:*

Bei 29 von 209 (14%) der in die retrospektive Analyse einbezogenen Patienten wurde ein Lymphknotensampling vor der Bestrahlung durchgeführt.

*Bildgebende Verfahren von Bestrahlung:*

Alle Patienten n=209:

<b>Bildgebung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Knochenszintigraphie	196 (94%)
Transrektaler Ultraschall	113 (54%)
Abdomensonographie	142 (68%)
Magnetresonanztomographie MRT	67 (32%)
Computertomographie CT	188 (90%)
Röntgen-Thorax in zwei Ebenen	165 (79%)

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung bildgebender Verfahren bei n=209 Patienten

### **3.1.3 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs**

Es wurden Häufigkeiten hinsichtlich der Risikogruppierung, der Hormontherapie und des Ausgangsstatus des Patienten vor Bestrahlung wie folgt errechnet.

*Risikogruppierung:*

Alle Patienten, n=209:

<b>Risikogruppe</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Low Risk	55(26%)
Intermediate Risk	69 (33%)
High Risk	85 (41%)

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppen bei n=209 Patienten

Untergruppe der Patienten ohne eine hormonablative Therapie, n=42:

<b>Risikogruppe</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Low Risk	20 (48%)
Intermediate Risk	14 (33%)
High Risk	8 (19%)

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppen bei n=42 Patienten (ohne HAT)

### *Hormontherapie:*

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten 42 von 209 (20%) Patienten keine Form der hormonablativen Therapie begleitend zur Strahlentherapie. 156 von 209 (75%) Patienten waren bereits Hormon-vorbehandelt, 55 (26%) setzten sie nach der Radiatio fort.

*Ausgangstatus des Patienten vor Bestrahlung (Nebendiagnosen und Tumor-assoziierte Beschwerden):*

Nebendiagnosen bzw. Medikamenteneinnahme (Häufigkeit), n=209:

<b>Nebendiagnosen</b>	<b>n=</b>	<b>%</b>	<b>k.A. n=</b>
Herzinsuffizienz	11	5	1
Koronare Herzerkrankung	33	16	1
Diabetes mellitus	36	17	1
Art. Hypertonus	84	40	1
Klinisch relevante benigne Prostatahyperplasie	18	9	1
Bauchoperation	50	24	1
Phenprocoumon	17	8	1
ASS 100	44	21	1

\*k.A.: keine Angabe

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen bei n=209 Patienten

132 von 209 (63%) der Patienten hatten vor Bestrahlung lokalen Beschwerden der Prostataregion, die mit Veränderungen der Miktion (unwillkürlicher Harnverlust, abgeschwächter Harnstrahl, Schmerzen beim Wasserlassen oder gesteigerter Harndrang), des Stuhlgangs (gesteigerter Stuhldrang, Diarrhoe, Blut im Stuhl, Schmerzen beim Stuhlgang oder Bauchkrämpfe) oder der Potenz einhergingen.

In folgenden Tabellen wird die Häufigkeitsverteilung dieser Beschwerden im Einzelnen aufgelistet.

Einzelauflistung der Häufigkeiten lokaler Beschwerden der erweiterten Prostataregion, n=209:

<b>Lokale Beschwerden</b>	<b>n=</b>	<b>%</b>	<b>k.A. n=</b>
Unwillkürlicher Harnverlust	15	7	17
Abgeschwächter Harnstrahl	53	25	19
Schmerzen beim Wasserlassen	6	3	16
Gesteigerter Harndrang	24	12	26
Diarrhoe	2	1	16
Gesteigerter Stuhldrang	2	1	16
Schmerzen beim Stuhlgang	0	0	16
Blutauflagerungen beim Stuhlgang	0	0	14
Bauchkrämpfe/ Bauchschmerz	0	0	21

k.A.: keine Angaben

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung lokaler Prostatabeschwerden bei n=209 Patienten

Häufigkeit Nykturie, n=209:

<b>Nykturie</b>	<b>n= (%)</b>
selten oder nie	90 (43)
1 Mal	35 (17)
2- 3 Mal	36 (17)
> 3 Mal	13 (6)
keine Angabe	35 (17)

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung Nykturie bei n=209 Patienten

Häufigkeit Pollakisurie, n=209:

<b>Pollakisurie</b>	<b>n= (%)</b>
< 5 Mal	165 (79)
5- 8 Mal	13 (6)
9- 12 Mal	4 (2)
> 12 Mal	1 (1)
keine Angabe	26 (12)

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung Pollakisurie bei n=209 Patienten

Häufigkeit Potenz, n=209:

<b>Potenz</b>	<b>n= (%)</b>
vollständige Erektion	17 (8)
unvollständige Erektion	1 (1)
keine Erektion	24 (12)
keine Angabe	167 (80)

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung Potenz bei n=209 Patienten

### **3.1.4 Deskriptive Analyse der Bestrahlungstechnik und Dosierung**

Im Gesamtkollektiv von 209 Patienten erhielten 151 Patienten (72%) eine konventionelle perkutane konformale Bestrahlung der Prostataregion, 22 (11%) eine konventionelle perkutane konformale Bestrahlung der Prostataregion mit pelvinem Lymphabfluss. Eine Intensitätsmodulierte Strahlentherapie der Prostataregion bekamen 10 Patienten (5%), mit Beckenbestrahlung 3 Patienten (1%). 23 (11%) der Patienten erhielten eine Brachytherapie mit Jod-Seeds von 145 Gy, die Prostata umschließend.

In der Untergruppe der Patienten ohne hormonablative Therapie (n=42) wurden 37 Patienten (88%) konventionell perkutan konformal bestrahlt, drei (7%) erhielten zusätzlich eine Beckenbestrahlung, 2 weitere Patienten (5%) eine IMRT der Prostataregion.

Die Dosis an der Prostata bei konformaler Bestrahlung war bei Low Risk im Mittel 69,8 Gy (66-75), bei Intermediate Risk 70,7 Gy (66-74,5) und bei High Risk 71,5 Gy (59,6-74). Die tägliche Einzeldosis betrug 1,8 - 2 Gy, fraktioniert mit 5x/ Woche.

Bei Einschluß der pelvinen Lymphknoten wurde die Therapie mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy und einer Einzeldosis von 1,8 Gy begonnen. Im Anschluss wurde die Prostata mit Einzeldosen von 2 Gy bis zu der vorgesehenen Prostatadosis aufgesättigt.



## Ergebnisse

### Gesamtdosis der Bestrahlung (GD):

Alle Patienten n=209:

<b>Bestrahlungstechnik</b>	<b>Median der GD</b>	<b>Minimum der GD</b>	<b>Maximum der GD</b>
Perkutan konformal n=151	70,0 Gy	66,0 Gy	74,0 Gy
Perkutan konformal plus Becken n=22	70,4 Gy	59,6 Gy	74,8 Gy
IMRT n=10	71,75 Gy	70,0Gy	75,0 Gy
IMRT plus Becken n=3	70,0 Gy	70,0 Gy	70,0 Gy
Brachytherapie n=23	145 Gy	145 Gy	145 Gy

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung Gesamtdosis der Bestrahlung

Prostata-Gesamtdosis der perkutan bestrahlten Patienten von n=186:

<b>Gesamtdosis/ Gy</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 70 Gy</b>	15	8
70 Gy	113	61
> 70 Gy	58	31

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung Gesamtdosis der RT, abzüglich Seedimplantationen, von n=209

Patienten mit Beckenbestrahlung n=24:

<b>Gy</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gesamtdosis/ Gy</b>		
39,6	1	4
43,2-46,5	6	24
50-50,4	17	72

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen

Untergruppe der Patienten ohne hormonablative Therapie mit Beckenbestrahlung n=3:

<b>Gy</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gesamtdosis/ Gy</b>		
43,2-46,5	2	67
50-50,4	1	33

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen bei Patienten ohne HAT

*Einzeldosis der Bestrahlung:*

<b>Bestrahlungstechnik</b>	<b>Einzeldosis an der Prostata</b>	<b>Einzeldosis am Becken</b>
konformal n=151	1,8 Gy n=1 2,0 Gy n=150	
konformal inklusive Becken n=22	1,8 Gy n=2 2,0 Gy n=20	1,8 Gy n=22
IMRT n=10	2,0 Gy n=9 2,1 Gy n=1	
IMRT inkl. Becken n=3	2,0 Gy n=3	1,8 Gy n=3

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung Einzeldosis auf Prostata bzw. Becken

### 3.2 Analyse der PSA-Verläufe

In die Analyse der PSA-Verläufe wurden die 209 Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens ein PSA-Wert nach Ende der Bestrahlung vorlag.

Der Median der PSA-Werte zur Diagnosestellung vor Therapie lag bei 9,9 ng/ml, das PSA-Minimum bei 1,27 ng/ml und das PSA-Maximum bei 313,0 ng/ml.

Alle Patienten, n=209:

<b>PSA initial (ng/ml)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
< 10	106	51
10 bis <20	54	26
>=20	49	23

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der initialen PSA-Werte bei n=209 Patienten

Untergruppe der Patienten ohne hormonablative Therapie, n=42:

<b>PSA initial (ng/ml)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
< 10	29	69
10 bis <20	11	26
>=20	2	5

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der initialen PSA-Werte bei n=42 Patienten (ohne HAT)

### **3.2.1 Kaplan-Meier-Analyse zum PSA-Rezidiv-freien Intervall / PSA-Rezidiv**

Das PSA-Rezidiv-freie-Überleben aller untersuchten Patienten lag in der Kaplan-Meier-Analyse nach einem Jahr bei 95%, nach zwei Jahren bei 85% und nach drei Jahren bei 74%.

Gemäß der in dieser Arbeit angegebenen PSA-Rezidivdefinition (siehe Kapitel 2.5) hatten 45 der 209 (21,5%, 95%iges Konfidenzintervall 15,9 - 27,1) Patienten während des Nachsorgezeitraums (Follow up) ein PSA-Rezidiv. 39 dieser 45 Patienten (87%) erfüllten zwei Rezidivdefinitionen, 2 dieser 45 Patienten (4%) erfüllten ein Kriterium und erhielten eine neu begonnene Hormontherapie, bei 4 von 45 Patienten (9%) wurden wir durch den behandelnden Urologen informiert.

Der Median des PSA-Rezidivs lag bei 1,9 Jahren (0,5 – 5,1 Jahre) nach Ende der Radiotherapie.

PSA-Rezidiv-freie Überlebenszeiten der Gesamtgruppe n=209:

PSA-Rezidiv-freies Überleben	
Nach 1 Jahr	95 %
Nach 2 Jahren	85 %
Nach 3 Jahren	74 %

Tabelle 30: PSA-Rezidiv-freie Überlebenszeit der n=209 Patienten

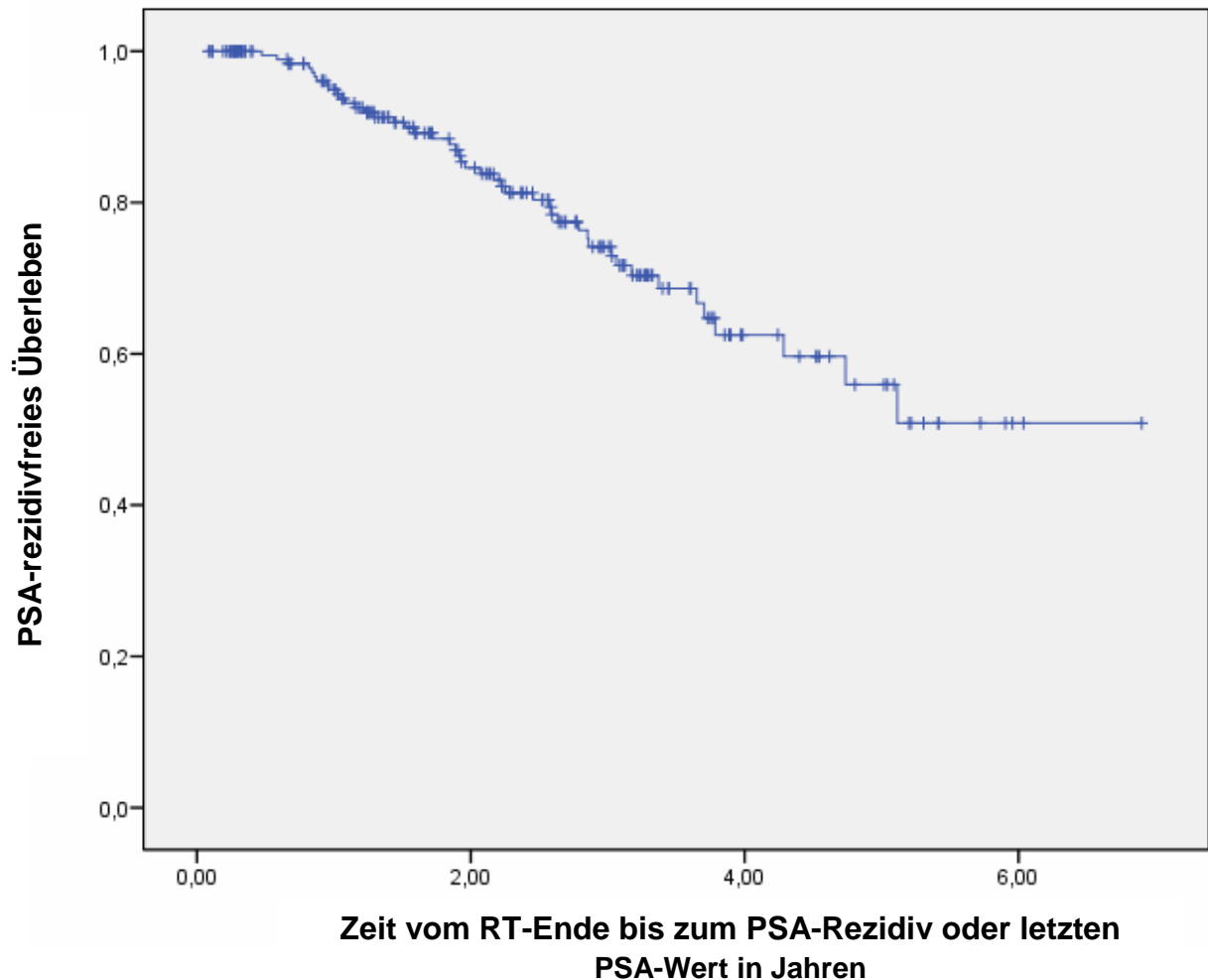


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe n=209

### 3.2.2 Zusammenhang zwischen PSA-Nadir < 0,5 ng/ml und dem Auftreten von PSA-Rezidiven bei Patienten ohne Hormonablation

42 der 209 Patienten in dem untersuchten Kollektiv erhielten keine Hormontherapie vorausgehend, kurz nach oder parallel zur Radiotherapie. 34 dieser 42 Patienten hatten PSA-Messungen innerhalb der ersten 6 Monate nach Radiotherapie. Von diesen 34 hatten 4 (12%) Patienten einen PSA-Wert unter 0,5 ng/ml und 30 (88%) einen PSA über 0,5 ng/ml innerhalb der ersten 6 Monate nach Radiotherapie. Von diesen 12% mit einem PSA-Wert unter 0,5

## Ergebnisse

ng/ml entwickelte keiner im Verlauf ein PSA-Rezidiv, wobei bei dieser Gruppe das Follow up sehr kurz war (0,2 - 0,8 Jahre). Es wurde keine Korrelation zwischen einem PSA < 0,5 ng/ml innerhalb der ersten 6 Monate nach Radiotherapie und einem PSA-Rezidiv gefunden (Korrelationskoeffizient - 0,033).

Während des gesamten Follow up erreichten 14 (33%) der 42 Patienten ohne Hormonablation einen PSA-Wert unter 0,5 ng/ml, wobei eine Korrelation zu einem PSA-Rezidiv auch hier nicht gefunden wurde (Korrelationkoeffizient 0,045).

7 der 42 (17%) Patienten ohne Hormonablation entwickelten ein PSA-Rezidiv im Median nach 2,5 Jahren (Spanne 1 bis 5,1 Jahre).

	n	%
<b>PSA nach 6 Monaten, n=34</b>		
< 0.5 ng/ml	4	12
> 0.5 ng/ml	30	88
<b>PSA-Nadir während gesamtem Follow up, n=42</b>		
< 0.5 ng/ml	14	33
> 0.5 ng/ml	28	67
<b>PSA-Rezidiv während gesamten Follow up, n=42</b>	7	17

Tabelle 31: PSA nach 6 Monaten < 0,5 ng/ml bzw. während des gesamten Follow up; PSA-Rezidiv während des gesamten Follow up

### **3.2.3 Aufschlüsselung der PSA-Rezidive nach Prognosefaktoren**

Folgende Tabelle führt sowohl die PSA-Rezidive als auch das PSA-rezidivfreie Überleben nach 1 / 2 / 3 Jahren hinsichtlich potentiell prognostischer Faktoren auf.

Der log rank test zeigte, dass der initiale PSA-Wert vor Therapie und die Risikogruppierung (low, intermediate, high siehe Kapitel 2.7) relevante prognostische Faktoren in der univariaten Analyse mit einem p-Wert von  $< 0,001$  und  $0,031$  waren.

Keine Unterschiede in der log rank Analyse wurden hinsichtlich T-Stadium, N-Stadium, Gleason Score, Grading, Hormonablation parallel zur Radiotherapie, Gesamtdosis und Bestrahlungstechnik gefunden. Jedoch schienen die Patienten, die eine IMRT oder eine Brachytherapie erhielten, ein besseres Therapieergebnis zu haben als die Patienten, die perkutan konformal bestrahlt wurden. Die geringe Anzahl an Patienten in diesen Untergruppen erlaubt aber keine statistisch valide Schlussfolgerung.



PSA-Rezidive, alle Patienten n=209:

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Anzahl der Rezidive</b>	<b>% (95% Confidence interval)</b>	<b>PSA-Rezidiv-freies Überleben nach 1/2/3 Jahren in % (p log rank)</b>
<b>T1 n=52</b>	7	13 von T1 (5-21)	98/95/80, (p=0,181)
<b>T2 n=109</b>	24	22 von T2 (17-27)	91/82/74
<b>T3/T4 n=48</b>	14	29 von T3/T4 (18-40)	100/80/ 68
<b>cN0/pN0 n=199</b>	43	22 von N0 (21-24)	95/85/75, (p=0.351)
<b>cN1/pN1 n=10</b>	2	20 von N1 (-4-44)	100/50/ 50
<b>Gleason 2-4 n=34</b>	4	12 von Gl. 2-4 (2-22)	96/96/83, (p=0.389)
<b>Gleason 5-7 n=110</b>	24	22 von Gl. 5-7 (17-27)	95/83/ 69
<b>Gleason 8-10 n=21</b>	4	19 von Gl. 8-10 (3-35)	94/77/77
<b>G1 n=28</b>	5	18 von G1 (5-31)	96/91/75, (p=1.000)
<b>G2 n=145</b>	30	21 von G2 (17-25)	95/ 86/75
<b>G3-4 n=25</b>	5	20 von G3-4 (5-35)	95/76/76
<b>Risikogruppierung</b>			
<b>Low risk n=55</b>	7	13 von Low Risk (5-21)	96/93/90, (p=0.032)
<b>Intermediate risk n=69</b>	13	19 von Int. Risk (11-27)	95/85/ 79
<b>High risk n=85</b>	25	30 von High Risk (22-38)	94/79/ 60

Ergebnisse

<b>Initialer PSA</b>			
<b>&lt; 10 n=106</b>	14	13 von PSA < 10 (8-18)	97/91/86, (p<0.001)
<b>10 bis &lt; 20 n=54</b>	12	22 von PSA 10-20 (15-29)	94/82/ 75
<b>&gt;= 20 n=49</b>	19	39 von PSA > 20 (29-49)	92/72/47
<b>HAT zur RT n=167</b>	38	23 von HAT (20-26)	97/94/80, (p=0.312)
<b>Keine HAT n=42</b>	7	17 von Keine HAT (7-27)	95/83/73
<b>Perkutane Dosis</b>			
<b>&lt; 70 Gy n=15</b>	3	20 von < 70 Gy (0-40)	100/83/83, (p=0.245)
<b>70 Gy n=113</b>	25	22 von 70 Gy (17-27)	93/85/77
<b>&gt; 70 Gy n=58</b>	16	28 von > 70 Gy (18-38)	96/79/61
<b>Prostata n=152</b>	35	23 von Prostata (19-27)	93/83/74, (p=0.123)
<b>Prostata + Becken n=22</b>	8	36 Becken (17-55)	100/72/50
<b>Prostata IMRT n=9</b>	1	10 von IMRT Prostata (-9-29)	100/100/100
<b>Prostata + Becken IMRT n=3</b>	0	0 von IMRT Becken	100/100/ -
<b>Brachytherapie n=23</b>	1	4 von Brachyth. (-2-10)	100/100/80

Tabelle 32: PSA-Rezidive (Die Tabelle wird von links nach rechts gelesen)

Die Kaplan-Meier-Kurven für jeden Risikofaktor sind unten aufgelistet:

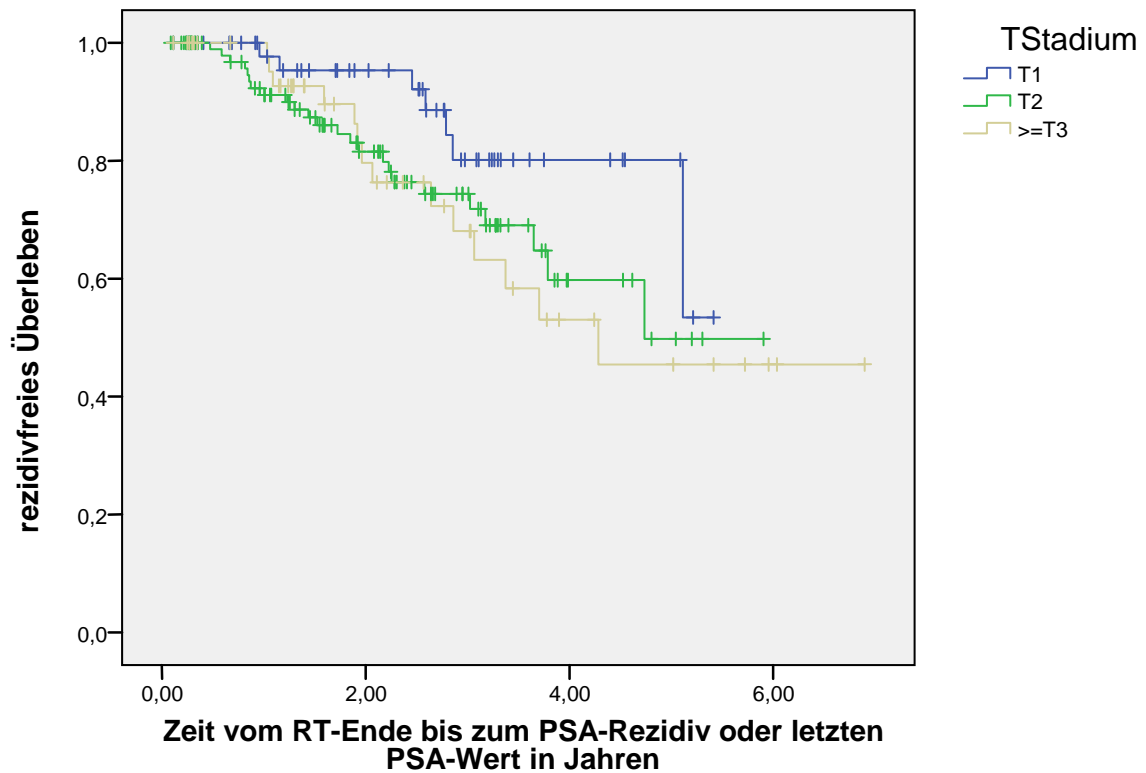


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse PSA-Rezidiv-freien Intervalls aufgeschlüsselt nach T-Stadium,  $p=0,181$

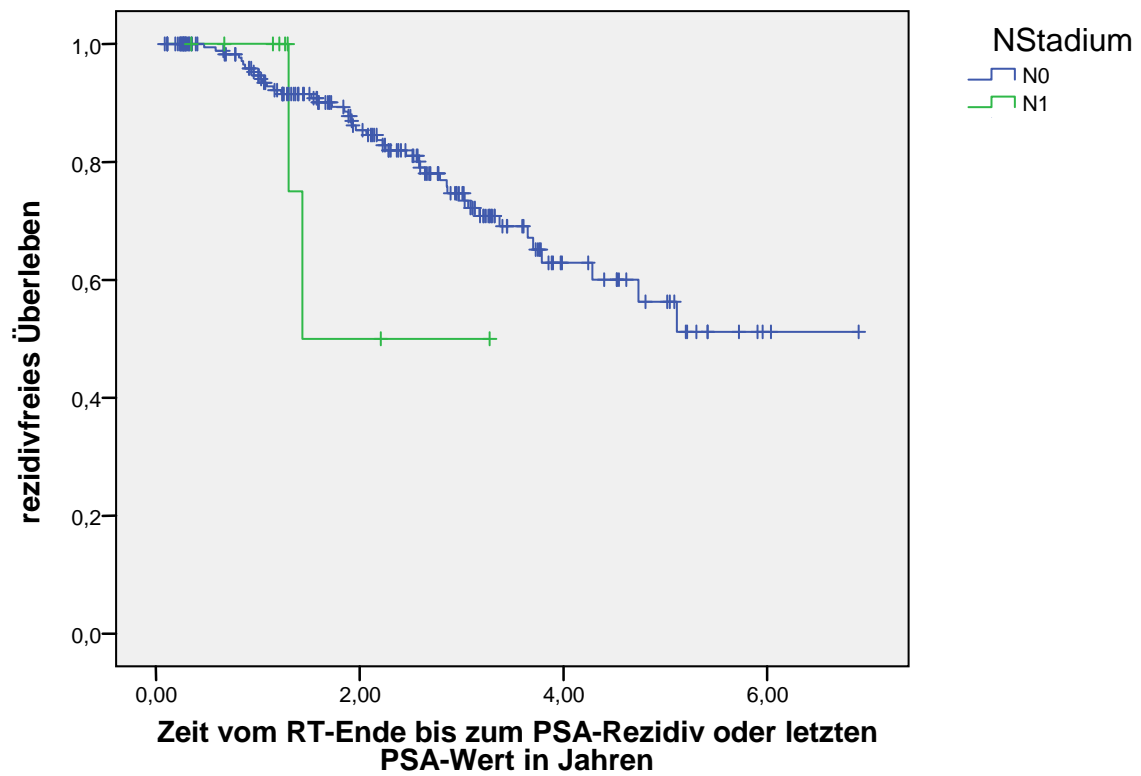


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach N-Stadium,  $p=0,351$

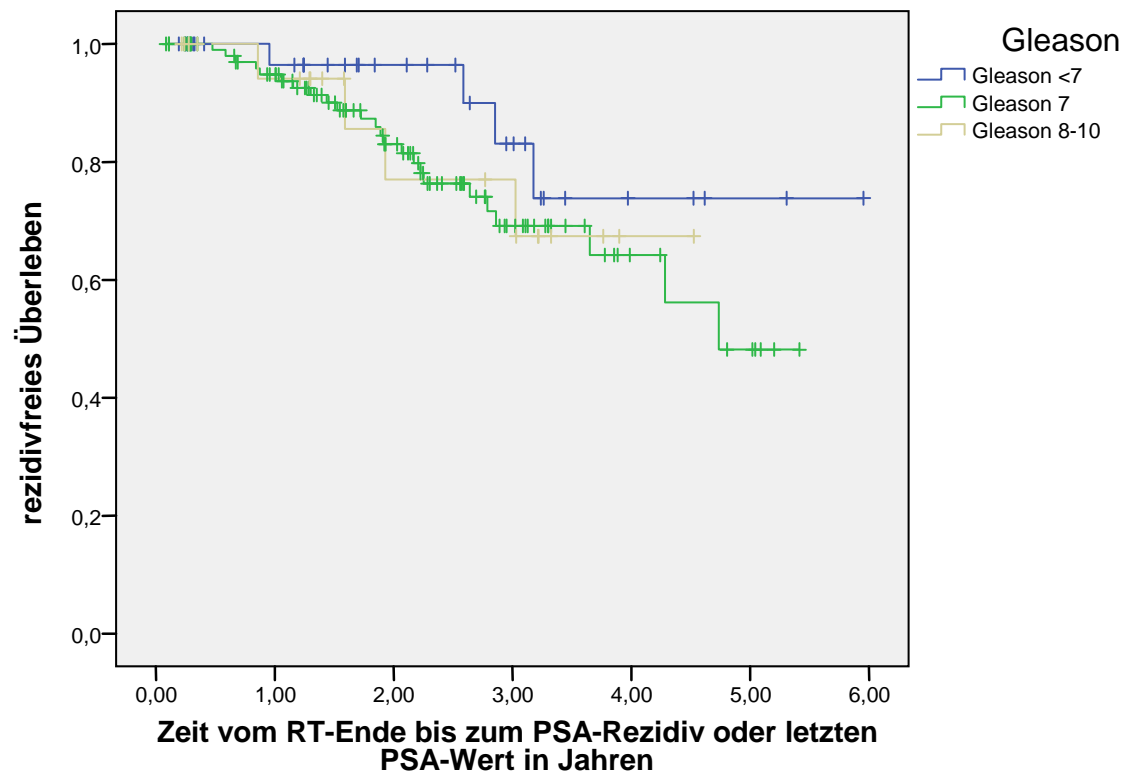


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Gleason Score,  $p=0,389$

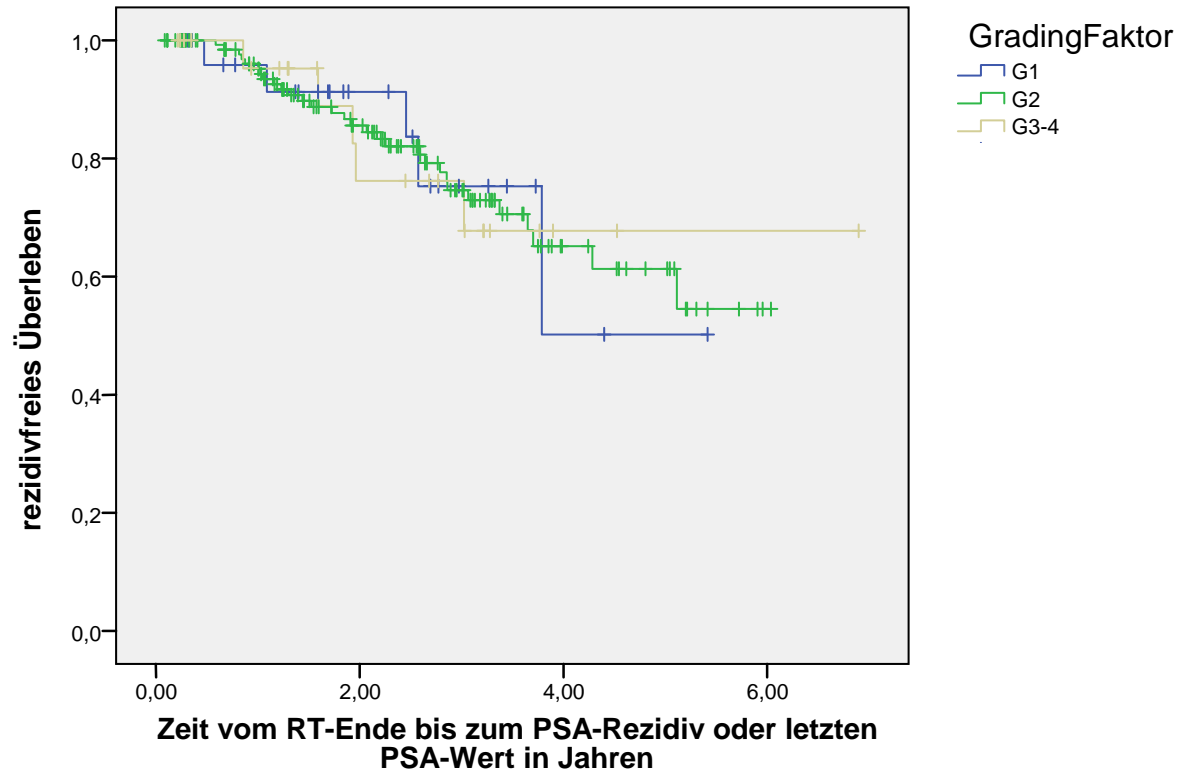


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Grading,  $p=1,0$

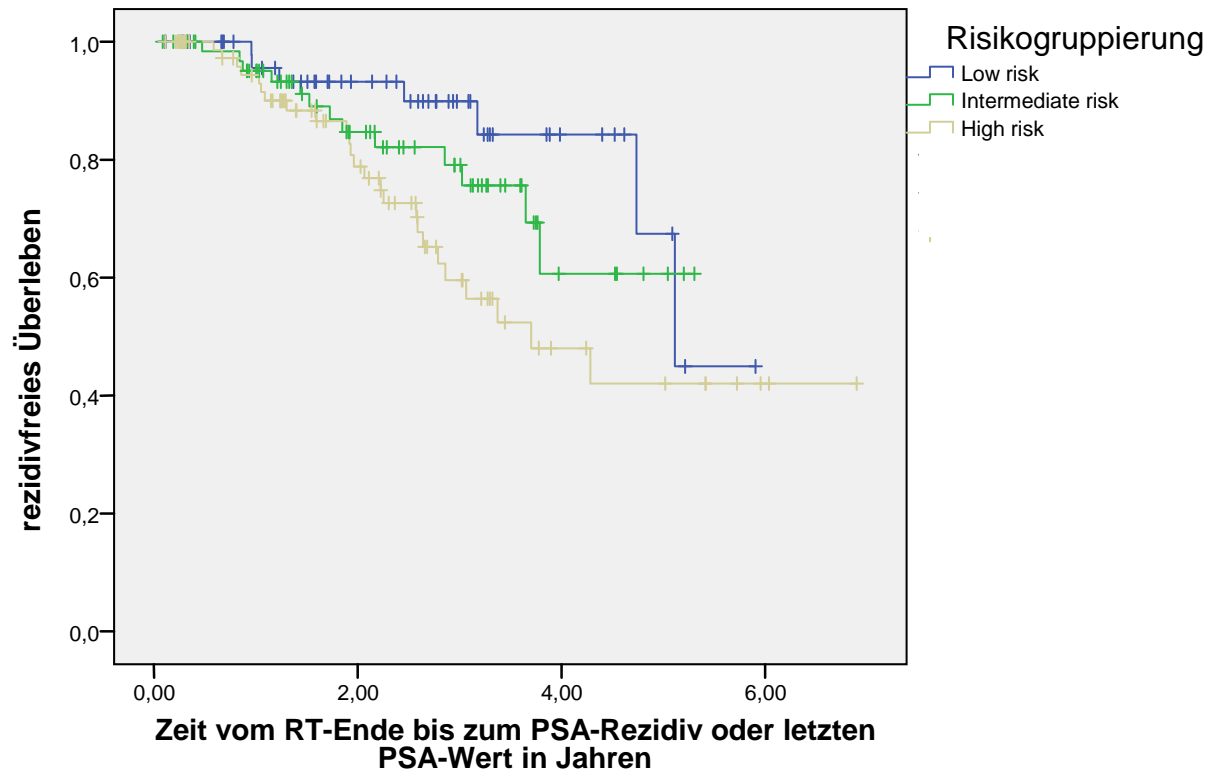


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Risikogruppierung,  $p=0,032$

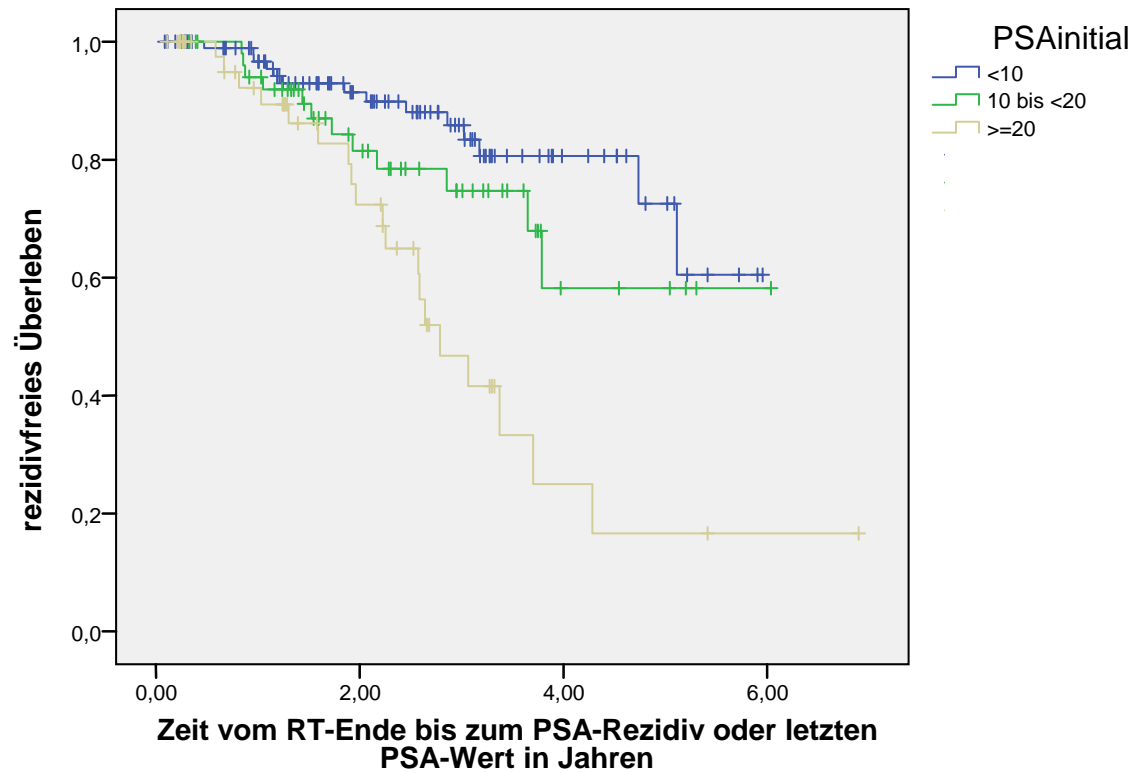


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach dem initialen PSA-Wert,  $p > 0,001$



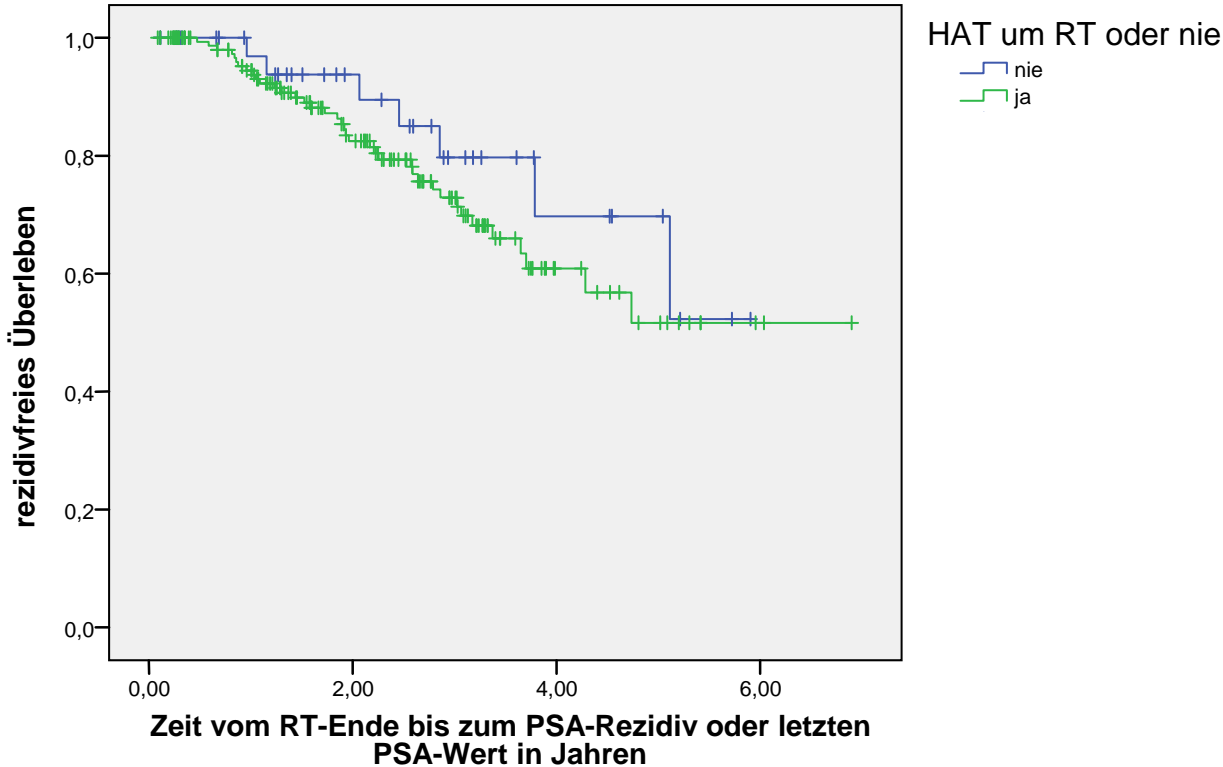


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Hormontherapie zur RT,  $p=0,312$

### **3.3 Analyse der Therapiefolgen**

#### **3.3.1 Analyse der Akuttoxizität**

Die akute Grad 3 oder 4 Toxizität war niedrig; es wurden nur 5 (2,4%) Grad 3 RTOG Toxizitäten (n=4 Blase, n=1 Darm) und keine Grad 4 Toxizität verzeichnet. Eine Grad 1 Toxizität für Haut, Blase und Darm traten in 45%, 70% und 43% auf, eine Grad 2 Toxizität in 7%, 8% und 15%. Es gab sechs Fälle von akuter Blasenobstruktion, wobei zwei dieser Patienten mit einer Brachytherapie, die anderen vier mit einer perkutan konformalen Radiotherapie behandelt wurden.

19 Patienten (9%) gaben verstärkte Müdigkeit während der RT an.

Weitere Akuttoxizität siehe folgende Tabelle.

Akuttoxizität, n=209

Toxizitätsgrad nach RTOG- Score während RT bis 90 Tage nach RT- Beginn	Gesamt n (%)	RT Prostata n (%)	RT Prostata IMRT n (%)	RT Becken n (%)	RT Becken IMRT n (%)	RT Seeds n (%)
<b>Hauttoxizität</b>						
Keine Angabe	1 (1)	0	0	0	0	1 (4)
0	103 (49)	69 (46)	7 (70)	6 (27)	1 (33)	20 (87)
1	91 (44)	72 (48)	3 (30)	12 (55)	2 (67)	2 (9)
2	14 (7)	10 (7)	0	4 (18)	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
<b>Blasentoxizität</b>						
Keine Angabe	1 (1)	0	0	0	0	1 (4)
0	53 (25)	31 (21)	0	4 (18)	1 (33)	17 (74)
1	136 (65)	101 (67)	10 (100)	18 (82)	2 (67)	5 (22)
2	15 (7)	15 (10)	0	0	0	0
3	4 (2)	4 (3)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
<b>Darmtoxizität</b>						
Keine Angabe	1 (1)	0	0	0	0	1 (4)
0	91 (44)	61 (40)	3 (30)	5 (23)	0	22 (96)
1	87 (42)	73 (48)	3 (30)	8 (36)	3 (100)	0
2	19 (14)	16 (11)	4 (40)	9 (41)	0	0
3	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Akuttoxizität

### 3.3.2 Analyse der Spättoxizität

Das mediane klinische Follow up betrug 2,4 Jahre (Spanne 0,1 – 6,9 Jahre).

Die Spättoxizität war mild. Es wurden nur zwei Fälle von Grad 3 Toxizität verzeichnet, beide in der Blase lokalisiert (einmal Blasenobstruktion, die seit der Bestrahlung bestand und einmal eine massive Dranginkontinenz).

80 Patienten (39%) gaben während mindestens einer Nachsorgeuntersuchung posttherapeutische Beschwerden an. 5 (3%) klagten während mindestens einer Nachsorgeuntersuchung noch über Müdigkeit.

Weitere Spättoxizität siehe folgende Tabelle.

Spättoxizität, n = 209:

Spätfolgen: Toxizitätsgrad nach RTOG- Score	Gesamt n (%)	RT Prostata n (%)	RT Prostata IMRT n (%)	RT Becken n (%)	RT Becken IMRT n (%)	RT Seeds n (%)
<b>Hauttoxizität</b>						
Keine Angabe	6 (3)	3 (2)	0	1 (5)	0	2 (9)
0	187 (90)	137 (91)	10 (100)	16 (73)	3 (100)	21 (91)
1	14 (7)	9 (6)	0	5 (23)	0	0
2	2 (1)	2 (1)	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
<b>Unterhauttoxizität</b>						
Keine Angabe	6 (3)	3 (2)	0	1 (5)	0	2 (9)
0	200 (96)	146 (97)	10 (100)	20 (91)	3 (100)	21 (91)
1	2 (1)	2 (1)	0	0	0	0
2	1 (1)	0	0	1 (5)	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

<b>Blasentoxizität</b>						
Keine Angabe	6 (3)	3 (2)	0	1 (5)	0	2 (9)
0	126 (60)	95 (63)	6 (60)	16 (73)	3 (100)	6 (26)
1	68 (33)	46 (31)	4 (40)	5 (23)	0	13 (57)
2	7 (3)	6 (4)	0	0	0	1 (4)
3	2 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (4)
4	0	0	0	0	0	0
<b>Darmtoxizität</b>						
Keine Angabe	6 (3)	3 (2)	0	1 (5)	0	2 (9)
0	133 (64)	103 (68)	7 (70)	8 (36)	2 (67)	13 (57)
1	58 (28)	40 (27)	1 (10)	8 (36)	1 (33)	8 (35)
2	12 (6)	5 (3)	2 (20)	5 (23)	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
<b>Ossäre Toxizität</b>						
Keine Angabe	12 (6)	9 (6)	0	1 (5)	0	2 (9)
0	192 (92)	137 (91)	10 (100)	21 (96)	3 (100)	21 (91)
1	5 (2)	5 (3)	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der Spättoxizität

### 3.3.3 Analyse von klinischen Rezidiven (Lokoregionär, Metastasierung)

Insgesamt gab es 13 Patienten mit Rezidiven (6%); 7 Patienten mit lokalem Rezidiv, 5 Patienten nur mit Knochenmetastasen und ein Patient mit sowohl lokalem Rezidiv als auch mit Knochenmetastasen. Ein Patient verstarb. Die anderen Patienten waren zum Zeitpunkt des letzten Follow up-Datums noch am Leben. Zwei Rezidive traten in der Low Risk-Gruppe auf ( $2/55=3,6\%$ ), drei Rezidive in der Intermediate Risk-Gruppe ( $3/66=4,5\%$ ) und acht Rezidive in der High Risk-Gruppe ( $8/82=9,8\%$ ). Dies war im log rank Test nicht signifikant

## Ergebnisse

(p=0,582). Dem klinischen Rezidiv ging ein PSA-Anstieg voraus (n=11) oder wurde von einem PSA-Anstieg begleitet (n=2). Auch in dieser Gruppe der klinischen Rezidive konnte keine einheitliche PSA-Rezidiv-Definition angewandt werden. 9/13 (69%) Patienten erfüllten die ASTRO-Kriterien, 11/13 (85%) die FCCC-Kriterien, 1/13 (8%) hatte einen PSA-Nadir > 4 ng/ml, alle hatten einen PSA-Anstieg über 1 ng/ml, 10/13 (77%) hatten einen PSA-Anstieg von plus 2 ng/ml und 9/13 (69%) von plus 3 ng/ml über dem Nadir.

### Klinische Rezidive, n=13

No	TNM	PSA/ GS/ Grading	Risiko	Hormon - therapie	Technik	Dosis	Rezidiv
1	T1c cN0	7,47 / - / 1	Low	Nein	Perkutan konformal	70 Gy Prostata	Lokal
2	T1c cN0	9,5 / - / 2	Low	Nein	Perkutan konformal	70 Gy Prostata	Lokal
3	T2a cN0	11,5 / 6 / 2	Inter- mediate	Vor und parallel RT	Perkutan konformal	70 Gy Prostata	Lokal
4	T1c pN0	7,16 / 7 / 2	Inter- mediate	Nein	Perkutan konformal	74 Gy Prostata	Lokal
5	T2c cN0	5,5 / 10 / 3	Inter- mediate	Vor, parallel und nach RT	Perkutan konformal	70 Gy Prostata	Lokal und Knochen
6	T3b pN0	26,6 / 7 / -	High	Vor und parallel RT	Perkutan konformal	74 Gy Prostata	Lokal
7	T1c cN0	61,0 / 6 / 2	High	Vor, parallel und nach RT	Perkutan konformal	50.4 Gy Becken und 70.4 Gy Prostata	Lokal

## Ergebnisse

<b>8</b>	T3b cN0	7,17 / 6 / 2	High	Vor und parallel RT	Perkutan konformal	72 Gy Prostata	Lokal
<b>9</b>	T2c pN0	43,0 / 5 / -	High	Vor und parallel RT	Perkutan konformal	74 Gy Prostata	Knochen
<b>10</b>	T2 pN1	36 / 7 / 2	High	Vor, parallel und nach RT	Perkutan konformal	50.4 Gy Becken und 70.4 Gy Prostata	Knochen
<b>11</b>	T3 cN0	47,1 / - / 3	High	Vor, parallel und nach RT	Perkutan konformal	72 Gy Prostata	Knochen
<b>12</b>	T2c cN0	17,5 / 8 / 3	High	Vor und parallel RT	Perkutan konformal	74 Gy Prostata	Knochen
<b>13</b>	T3 cN0	50,0 / - / 2	High	Vor, parallel und nach RT	Perkutan konformal	45 Gy Becken und 73 Gy Prostata	Knochen

Tabelle 35: Klinische Rezidive; GS: Gleason Score

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde als Fragestellung die Wertigkeit der vorgenommenen Risikogruppierung in Low risk, Intermediate risk und High risk in einem unselektiertem Patientenkollektiv einer strahlentherapeutischen Abteilung formuliert, wobei als Endpunkte das Erreichen eines PSA-Wertes von 0,5 ng/ml sechs Monate nach Radiotherapie und das Auftreten von PSA-Rezidiven im Beobachtungszeitraum geprüft wurden. Ebenso wurde die Toxizität nach Bestrahlung als Endpunkt definiert.

Eine retrospektive Studie eines unselektierten Patientenkollektivs hat gegenüber einer prospektiven kontrollierten randomisierten Studie sicherlich einige Nachteile, jedoch geben die Ergebnisse wider, wie es wirklich den Patienten erging.

In der Analyse wurden primär bestrahlte Prostatakarzinompatienten des Zeitraumes 1999-2003 unter Einschluss aller Bestrahlungstechniken der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen erfasst, ausschließend distant metastasierter, im Zustand nach radikal prostatektomierter oder in palliativer Intention lokal bestrahlter Patienten. 209/ 248 Patienten konnten ausgewertet werden; von neun Patienten waren die Akten nicht erhältlich und 30 weitere Patienten waren nicht zu mindestens einer weiteren Nachsorge erschienen.

### **4.1 Vergleich der Ergebnisse mit einzelnen PSA-Rezidivdefinitionen**

Die PSA-Rezidivdefinition der hier dargelegten Analyse stellte ein großes Problem dar. Zu Beginn der Studie war beabsichtigt, die ASTRO Konsensus Kriterien (ASTRO 1997) als Definition eines PSA-Versagens anzuwenden, auch deswegen, weil ein bestimmter PSA-Rezidivzeitpunkt festgelegt werden sollte, um eine Berechnung mit der Kaplan Meier Analyse zu ermöglichen. Die PSA-



Messungen wurden jedoch nicht bei jedem Patienten gleichermaßen durchgeführt. Die Zeitabstände zwischen den einzelnen PSA-Abnahmen variierten, was Konsequenzen bei der Festlegung eines PSA-Anstiegs mit sich zog. Es ist zum Beispiel nachvollziehbar, dass bei einem eindeutigen PSA-Anstieg nach Radiotherapie sowohl der behandelnde Urologe als auch der Patient nicht gewillt waren, zwei weitere PSA-Anstiege abzuwarten und die Rezidivtherapie hinauszuzögern, sondern eine Hormontherapie, chirurgische oder eine lokale Second Line Therapie anschlossen.

Ebenfalls muss angenommen werden, dass wir nicht alle PSA-Abnahmen der Patienten erfassen konnten. Als Konsequenz wurde beschlossen, jeden einzelnen Fall eines PSA-Anstiegs auf einer individuellen Grundlage hinsichtlich der besten Informationen, die zu jedem einzelnen Patienten zu erhalten war, in Verbindung mit in der Literatur beschriebenen PSA-Rezidivdefinitionen zu bewerten.

Das Fox Chase Cancer Center (FCCC) definiert ein PSA-Rezidiv als zwei aufeinander folgende PSA-Anstiege und einen PSA  $> 1,5$  ng/ml [29], andere Definitionen ziehen den PSA-Nadir [30,31] oder den Nadir plus ein bestimmtes PSA-Level heran [30,32,56]. Eine weitere Möglichkeit ist die Betrachtung der PSA-Verdopplungszeit nach Radiotherapie [33].

Hanlon et al. verglichen ihre eigene Rezidivdefinition (FCCC) mit den ASTRO Kriterien und fanden einen Anhaltspunkt für die Überlegenheit der ASTRO Kriterien [29].

Hodgson et al. verglichen einen Nadir  $> 4$  ng/ml oder einen PSA Nadir plus 1,5 ng/ml mit den ASTRO Kriterien und befürworteten ebenfalls letzteres, sahen jedoch ein Problem im Verpassen einiger Rezidive [30].

Perez et al. wiederum verglichen ihre eigene Definition, ein PSA  $< 1$  ng/ml, mit den ASTRO Kriterien und fanden eine gute Übereinstimmung heraus [31].

Kestin et al. korrelierten den posttherapeutischen PSA-Anstieg mit der Inzidenz klinischer Rezidive und fanden ein erhöhtes Risiko für ein klinisches Versagen bei Patienten mit einem PSA-Anstieg von mindestens 3 ng/ml über dem Nadir heraus, wohingegen ein PSA-Anstieg von mindestens 1 ng/ml über dem Nadir oder drei aufeinander folgende PSA-Anstiege eher einen Vorteil in einer weiteren Beobachtung als in einem sofortigen Therapiebeginn erbrachten [56]. Letztendlich sinkt mit steigender Spezifität eines Tests die Sensitivität.

Thalmes et al. evaluierten 4839 Patienten mit bestrahltem Prostatakarzinom hinsichtlich verschiedener PSA-Rezidivdefinitionen und fanden dabei heraus, dass ein Nadir plus 2 ng/ml oder 3 ng/ml den ASTRO Kriterien überlegen waren [32].

D'Amico werteten die PSA-Verdopplung nach Bestrahlung hinsichtlich prostatakarzinomspezifischer Mortalität aus und postulierten eine PSA-Verdopplungszeit von weniger als drei Monaten als einen Surrogatendpunkt für die karzinomspezifische Mortalität [33].

Im Gegensatz zum PSA-Rezidiv sind kurzfristige und spontan rückläufige PSA-Anstiege nach Radiotherapie möglich und werden in der Literatur als Bounce bezeichnet [34,35]. Rosse et al. definierten den Bounce als einen vorübergehenden PSA-Anstieg von mindestens 0,5 ng/ml und fanden dieses Phänomen in 12% von 964 Patienten [35].

Es wurde festgelegt, dass ein Patient dann ein biochemisches Versagen hatte, wenn mindestens zwei Rezidivdefinitionen zutrafen und der PSA-Anstieg nicht nur vorübergehend war (Bounce), oder wenn eine Definition zutrifft und der PSA-Anstieg zum Beginn oder zu einer Änderung der Hormontherapie führte, oder wenn der zuständige Urologe uns über ein PSA-Rezidiv informierte, auch ohne uns den exakten PSA-Wert vorzulegen. Aufgrund dieser inhomogenen PSA-Rezidivdefinition in dieser Analyse folgte der gewählte PSA-Rezidivzeitpunkt nicht den ASTRO Kriterien. Stattdessen wurde bei allen Rezidivpatienten das Datum des ersten ansteigenden PSA-Werts als Zeitpunkt des PSA-Rezidivs angenommen. Mittels dieser Definition wurde die Analyse einer nicht-selektierten Patientenversorgung gefolgt, die einer realen klinischen Situation in der Praxis entspricht. In der hier vorgelegten Analyse lag der Median des PSA-Rezidivs bei 1,9 Jahren. Das PSA-rezidivfreie Überleben lag nach einem Jahr bei 95 %, nach zwei Jahren bei 85 % und nach drei Jahren bei 74 %. 45 der 209 Patienten hatten in der Nachsorge ein PSA-Rezidiv.

Nach Festlegung der eigenen PSA-Rezidivdefinition war es nun möglich, mit der angestrebten Analyse zu beginnen.

Das erste Ergebnis zeigt, dass der PSA-Nadir nach Radiotherapie in dem untersuchten Kollektiv nicht als Prognosefaktor für das Outcome dienen kann, anders als es von einigen anderen Autoren postuliert worden war [57-60]. Jedoch erhielten die meisten Patienten dieses Kollektivs, insbesondere auch viele Patienten mit low risk-Konstellation parallel zur Radiotherapie eine Hormontherapie, so dass der PSA-Nadir bei diesen Patienten nicht valide war. In der Gruppe der Patienten ohne Hormontherapie konnte man sehen, dass der PSA-Wert sehr langsam nach Radiotherapie absank, so dass nur vier (10%) Patienten innerhalb der ersten sechs Monate einen PSA-Wert unter 0,5 ng/ml erreichten, jedoch 14 (33%) nach mehr als 18 Monaten. Aber zu keinem Zeitpunkt zeigte sich eine Korrelation zum PSA-Rezidiv, weswegen wir diesen Parameter, unter Einschränkung der kleinen Patientenzahl, als nicht prognostisch hinsichtlich des Outcomes in unserem Kollektiv betrachteten.

### **4.2 PSA-Rezidive**

Das zweite Ergebnis war die Häufigkeit eines PSA-Rezidivs in dem untersuchten Kollektiv. Die PSA-Rezidivrate betrug 21% (13 % bei den Low Risk, 19 % bei den Intermediate Risk und 30 % bei den High Risk), mit einem eher kurzen Follow up. Allerdings ist das PSA-Rezidiv nur ein Ersatz-Endpunkt für ein klinisches Rezidiv. Nur eine zweite Analyse dieses Kollektivs kann uns einige Jahre später darüber Aufschluss geben, ob das PSA-Versagen prognostisch war oder nicht.

Der Grund dieser Untersuchung war die Frage, ob die Aufteilung in Risikokonstellationen, einen Einfluss auf das PSA-rezidivfreie-Überleben hatte. Dies konnte anhand dieses Datenmaterials gezeigt werden. Die Kaplan Meier Kurven zeigen einen Unterschied mit einem p-Wert von 0,032 im log rank Test zwischen den drei Risikogruppierungen. Zelefsky et al. evaluierten 5-Jahre-PSA-rezidivfreies-Überleben bei 743 Patienten mit einem Ergebnis von 85% bei den Low Risk, 65% bei Intermediate Risk und 35% bei High Risk. Merrick et al. veröffentlichten bessere 5-Jahres-Ergebnisse (97,1% vs. 97,5% vs. 84,4%) [23]. Kupelian fand ein 5-Jahre-PSA-rezidivfreies-Überleben von 81% bei Patienten mit einer Low Risk-Konstellation heraus, mit einem Unterschied

zwischen der Dosisapplikation von mehr als 72 Gy vs. niedrigeren Dosen (95% vs. 77%) [27]. Williams fand ein 5-Jahre-PSA-rezidivfreies-Überleben bei 77,8% bei Low Risk, 51,1% bei Intermediate Risk und 33,8% bei High Risk [61].

Bedenkt man das eher kürzere Follow up in der untersuchten Datenbank, so scheint diese letztendlich nicht schlechter zu sein und es kann gefolgert werden, dass die Risikoeinteilung als Grundlage für die Entscheidung der Lokalthherapie das wahre Risiko der Patienten für ein biochemisches Rezidiv widerspiegelt.

Der einzige andere prognostisch relevante Faktor war der initiale PSA-Wert (log-rank  $p < 0,001$ ). Weder Gleason-Score noch Grading noch T-Stadium waren alleine signifikant. Ferner ergaben therapeutische Unterschiede wie die Gesamtdosis oder die gewählte Technik einen Unterschied in der univariaten Analyse des PSA-Rezidivs nach Strahlentherapie. Dies mag erstaunen, muss aber mit Vorsicht interpretiert werden. Verschiedene Faktoren, die hier nicht untersucht wurden, könnten relevant sein: Es wurde bei einer Reihe von prostatektomierten Patienten häufig ein Upgrading des Gleason Scores bei der postoperativen histopathologischen Aufbereitung der Prostata verglichen zur präoperativen bioptischen Bestimmung des Gleason Scores festgestellt [62]. Da die histologische Beurteilung in diesem Patientenkollektiv nur bioptisch erfolgte, könnte der wahre Prozentsatz an höherem Gleason-Score oder G3 hier unterschätzt sein.

Das klinische Staging des Prostatakarzinoms hinsichtlich der Frage, ob der Tumor auf die Prostata begrenzt ist, ist eher eine Einschätzung als eine stichhaltige Methode [52]. Es besteht die Möglichkeit, dass das T2-Stadium Tumoren mit großem Tumolvolumen und dass das T3-Stadium kleine Tumoren, die gerade ein bisschen mehr als die Prostata kapsel infiltrieren, einschließen. Tumoren mit großem Tumolvolumen könnten ein höheres Risiko für lokale oder systemische Versagen haben, selbst wenn ihr eigentliches T-Stadium niedriger ist.

Der Einfluss der hohen Anzahl an hormonell behandelten Patienten in diesem Kollektiv ist schwierig zu bewerten. Längere hormonelle Behandlungen bei High Risk Patienten nach Bestrahlung verschleiern das „natürliche“ PSA-Outcome.

Eine zweite Analyse dieses Kollektivs nach ein paar Jahren wird wahrscheinlich die verschiedenen Ergebnisse aufzeigen.

### **4.3 Klinische Rezidive**

Insgesamt gab es 13 Patienten mit Rezidiven (6%), wobei zwei Rezidive in der Low Risk-Gruppe ( $2/55=3,6\%$ ), drei Rezidive in der Intermediate Risk-Gruppe ( $3/66=4,5\%$ ) und acht Rezidive in der High Risk-Gruppe ( $8/82=9,8\%$ ) auftraten. Dies war im log rank Test nicht signifikant ( $p=0,582$ ). Auch in dieser Gruppe der klinischen Rezidive konnte keine einheitliche PSA-Rezidiv-Definition angewandt werden. Kuyu et al. fand einen Zusammenhang zwischen lokalem Tumorrezidiv nach perkutaner Radiotherapie und drei aufeinander folgenden ansteigenden PSA-Werten [63].

### **4.4 Akut- und Spättoxizität**

Die Akuttoxizität in dem untersuchten Patientenkollektiv war insgesamt gering, die akute Grad 3 oder 4 Toxizität niedrig; es wurden 5 (2,4%) Grad 3 RTOG und keine Grad 4 Toxizität verzeichnet.

Bei einem medianen klinischen Follow up von 2,4 Jahren (Spanne 0,1 – 6,9 Jahre) war die Spättoxizität ebenfalls mild. Es wurden zwei Fälle von Grad 3 Toxizität verzeichnet, beide in der Blase lokalisiert.

Bei Dearneley et al. lag die gastrointestinale Toxizität II° bei 5 %, bei Nguyen et al. bei 10 %.

Im Vordergrund der akuten radiogenen Nebenwirkungen bei perkutaner Strahlentherapie stehen ein Dys- und Pollakisurie, die bei 50 % der Patienten auftreten können. Mit der Einführung der 3-dimensional geplanten konformalen Strahlentherapie sind stärker ausgeprägte Spätfolgen wie Enddarmreizungen, Stuhl- und Harninkontinenz, Harnröhrenstenosen sowie Zystitiden (RTOG Grad 3) auf jeweils 0-3% zurückgegangen. Bei der Radiotherapie intermediärer und lokal fortgeschrittener Tumorstadien zeigten bei Pollack et al. und Kupelian et al. Dosis-Eskalationsstudien eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Mit

Gesamtdosen über 74 Gy bzw. über 72 Gy wurden signifikant bessere lokale Tumorkontrollen und ein verbessertes biochemisch-rezidivfreies Überleben (87 % nach 8 Jahren) erreicht als mit niedrigeren Strahlendosen [64,65].

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit diente der Erfassung und Auswertung aller in der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen primär bestrahlten Prostatakarzinompatienten des Zeitraumes 1999-2003 unter Einschluss aller RT-Techniken (3-dimensional konformal CT-geplant, intensitätsmodulierte Bestrahlung, mit und ohne Erfassung der pelvinen Lymphknotenregionen, Brachytherapie mit Jod 125-Seeds). Ausgeschlossen wurden metastasierte, prostatektomierte oder in palliativer Intention lokal bestrahlte Patienten.

Als Fragestellung wurde formuliert, ob die vorgenommene Risikogruppierung in Low risk, Intermediate risk und High risk auch in dem unselektierten Patientenkollektiv einer strahlentherapeutischen Abteilung als prognostischer Faktor Gültigkeit hat, wobei als Endpunkte zum einen das Erreichen eines PSA-Nadirs unter 0,5 ng/ml nach Bestrahlung, zum anderen das Auftreten von PSA-Rezidiven im Beobachtungszeitraum geprüft wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von den in der Literatur gängigen PSA-Rezidivkriterien (ASTO, FCCC, Nadir plus X etc.) die Ergebnisse stark variierten und dass im Falle eines klinischen Rezidivs, welches immer mit einem PSA-Rezidiv korrelierte, kein Rezidivkriterium für alle Patienten zutraf, außer das Kriterium  $PSA > 1$  ng/ml. Dieses gilt als relativ unspezifisch. Das bedeutet, dass auf der einen Seite Kriterien existieren, die sehr gut zwischen den Risikogruppen unterscheiden und beantwortet somit die erste Frage (Nadir plus 3 ng/ml), jedoch ist dies kein guter prädiktiver Wert für den einzelnen Patienten. Und auf der anderen Seite gibt es Kriterien, die sensitiv sind (ASTRO,  $PSA > 1$  ng/ml), jedoch unspezifisch mit falsch positiven Raten von 33%- 44%. Dies unterstreicht die veröffentlichte Forderung von Kuban et al. 2005 nach einem neuen Konsensus [66].

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe n=209

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse PSA-Rezidiv-freien Intervalls aufgeschlüsselt nach T-Stadium, p=0,181

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach N-Stadium, p=0,351

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Gleason Score, p=0,389

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Grading, p=1,0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Risikogruppierung, p=0,032

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach dem initialen PSA-Wert, p>0,001

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des PSA-Rezidiv-freien Intervalls der Gesamtgruppe aufgeschlüsselt nach Hormontherapie zur RT, p=0,312



## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das TNM- System nach dem AJCC/ UICC 1997

Tabelle 2: Das TNM- System nach Wittekind et al. 2003

Tabelle 3: Akuttoxizität Haut/ Unterhaut

Tabelle 4: Akuttoxizität Blase/ Harnröhre

Tabelle 5: Akuttoxizität Darm/ Enddarm

Tabelle 6: Spättoxizität Haut

Tabelle 7: Spättoxizität Unterhaut

Tabelle 8: Spättoxizität Blase/ Harnröhre

Tabelle 9: Spättoxizität Darm/ Enddarm

Tabelle 10: Spättoxizität Knochen

Tabelle 11: TNM-Häufigkeitsverteilung bei n=209 Patienten

Tabelle 12: TNM-Häufigkeitsverteilung bei n=42 Patienten (ohne HAT)

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Gleason Score und Grading bei n=209 Patienten

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung Gleason Score und Grading bei n=42 (ohne HAT)

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung bildgebender Verfahren bei n=209 Patienten

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppen bei n=109 Patienten

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Risikogruppen bei n=42 Patienten (ohne HAT)

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen bei n=209 Patienten

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung lokaler Prostatabeschwerden bei n=209 Patienten

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung Nykturie bei n=209 Patienten

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung Pollakisurie bei n=209 Patienten

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung Potenz bei n=209 Patienten

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung Gesamtdosis der RT

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung Gesamtdosis der RT, abzüglich Seedimplantationen von n=209

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen bei Patienten ohne HAT

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung Einzeldosis auf Prostata bzw. Becken

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der initialen PSA-Werte bei n=209 Patienten

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der initialen PSA-Werte bei n=42 Patienten (ohne HAT)

Tabelle 30: PSA-Rezidiv-freie Überlebenszeit der n=209 Patienten

Tabelle 31: PSA nach 6 Monaten  $< 0,5$  bzw. während des gesamten Follow up; PSA-Rezidiv während des gesamten Follow up

Tabelle 32: PSA-Rezidive

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Akuttoxizität

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der Spättoxizität

Tabelle 35: Klinische Rezidive

## **8 Abkürzungsverzeichnis**

ASTRO: amerikanische Gesellschaft für Strahlentherapie, American Society for Radiation Oncology

DRU: digito-rektale Untersuchung

ED: Einzeldosis

FCCC: Fox Chase Cancer Center

G: Grading

GD: Gesamtdosis

GKS: Ganzkörperskelettszintigraphie

GS: Gleason Score

Gy: Gray

HAT: Hormonablative Therapie

IMRT: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

M: Metastase

N: Lymphknoten

PIN: prostatistische intraepitheliale Neoplasie

PPV: positive predictive value (positiver Vorhersagewert)

PSA: prostataspezifisches Antigen

RT: Radiotherapie

T: Tumor

TRUS: Transrektaler Ultraschall

## 9 Literaturverzeichnis

1. Fritsch, Kühnel: Taschenatlas der Anatomie, Innere Organe. Thieme, 2001.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
3. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H: Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-1256.
4. Köppen U, Wallner K: Prostatakarzinom. Schattauer, 2004.
5. Denis L, Morton MS, Griffiths K: Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-387.
6. Epstein JI, Steinberg GD: The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990;66:1927-1932.
7. Gronberg H, Damber L, Damber JE: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3367-3371.
9. Haag, Hanhart: Gynäkologie und Urologie. Müller, 2005/06.
10. Whitmore WF, Jr.: Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:205-220.
11. Gerber GS, Chodak GW: Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335.
12. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Soiderer MH, Lee F: Prostatic intraepithelial neoplasia: a lesion that may be confused with cancer on prostatic ultrasound. *J Urol* 1989;142:1510-1512.
13. Bamberg M, Molls M, Sack H: Radioonkologie 2 Klinik. Zuckerschwerdt,
14. Chodak GW: Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology* 1989;34:10-12; discussion 46-56.
15. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E: Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31:597-600.
16. Leo ME, Bilhartz DL, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol* 1991;145:802-806.
17. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE: Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 1994;25:281-287.
18. Haas GP, Redman BG, Rao VK, Dybal E, Pontes JE, Hillman GG: Immunotherapy for metastatic renal cell cancer: effect on the primary tumor. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1993;13:130-135.
19. Carroll PR, Kantoff PW, Balk SP, Brown MA, D'Amico A V, George DJ, Grossfeld GD, Johnson CS, Kelly WK, Klotz L, Lee WR, Lubeck DP, McLeod DG, Oh WK, Pollack A, Sartor O, Smith MR, Hart C: Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Urology* 2002;60:1-6.
20. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, Siders DB, Christensen-Day C, Mitchell AE: Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1989;34:4-8.

21. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack HM, Lenkinski RE, Kressel HY: Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178:797-802.
22. Sauer: Strahlentherapie und Onkologie für Technische Assistenten in der Medizin. Verlag Urban&Schwarzenberg, 1993.
23. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH: Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:41-48.
24. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D: Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4567-4573.
25. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW: Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 2000;284:1280-1283.
26. Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, Malkowicz B, Tomaszewski JE, Weinstein M, Wein A, Richie JP, D'Amico AV: Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:898-903.
27. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA: Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:621-625.
28. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA: Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154:1412-1417.
29. Hanlon AL, Hanks GE: Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:559-566.
30. Hodgson DC, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Milosevic MF, McLean MBM, Catton P: The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and "impending failure" on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:957-963.
31. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA: Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1287-1296.
32. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A: Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:929-943.
33. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH: Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376-1383.

34. Pinkawa M, Fishedick K, Piroth MD, Gagel B, Borchers H, Jakse G, Eble MJ: Prostate-specific antigen kinetics after brachytherapy or external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonal therapy. *Urology* 2007;69:129-133.
35. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Sanchez-Ortiz RF, Kuban DA, Lee AK, Cheung R, Chichakli R, Pisters LL: Is patient age a factor in the occurrence of prostate-specific antigen bounce phenomenon after external beam radiotherapy for prostate cancer? *Urology* 2005;66:327-331.
36. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376-3385.
37. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F: Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.
38. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
39. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, Chevillon JC, Ferrigni RG, Schild SE: Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:845-850.
40. Wiegel T: [No negative effect of percutaneous radiotherapy on continence after radical prostatectomy--the results of a prospective randomized study]. *Strahlenther Onkol* 1998;174:546-547.
41. Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE: Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA  $\leq$  10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:649-654.
42. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
43. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatraman ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z: Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
44. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W: Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:81-94.
45. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Muller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K: [Recommendations for permanent, interstitial brachytherapy alone in localized prostate carcinoma]. *Urologe A* 2002;41:369-373.
46. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM: Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435.
47. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-

- escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
48. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D: Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:2740-2746.
  49. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
  50. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR, Jr., Shipley WS: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
  51. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
  52. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
  53. Downs TM, Kane CJ, Grossfeld GD, Meng MV, Carroll PR: Surgery for prostate cancer: rationale, technique and outcomes. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21:29-44.
  54. Chodak GW, Keane T, Klotz L: Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 2002;60:201-208.
  55. Denis L, Murphy GP: Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72:3888-3895.
  56. Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA: Practical application of biochemical failure definitions: what to do and when to do it. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:304-315.
  57. Almeras C, Zerbib M, Eschwege F, Debre B: [Nadir PSA and kinetics of PSA decline between the 3rd and 6th month after external beam radiotherapy for T1 T2 Nx M0 localized prostate cancer: value of the prediction of the risk of biological progression]. *Prog Urol* 2002;12:219-225.
  58. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay CT, Griffin VD, Holladay DA: Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999;161:1199-1203; discussion 1203-1195.
  59. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT: The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 1997;49:322-326.
  60. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotecki RA, Shipley WU: Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 1996;40:159-162.

61. Williams SG, Millar JL, Dally MJ, Sia S, Miles W, Duchesne GM: What defines intermediate-risk prostate cancer? Variability in published prognostic models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:11-18.
62. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R: Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177:916-920.
63. Kuyu H, Lee WR, Bare R, Hall MC, Torti FM: Recent advances in the treatment of prostate cancer. *Ann Oncol* 1999;10:891-898.
64. Thompson IM, Middleton RG, Optenberg SA, Austenfeld MS, Smalley SR, Cooner WH, Correa RJ, Jr., Miller HC, Jr., Oesterling JE, Resnick MI, Wasson JH, Roehrborn CG: Have complication rates decreased after treatment for localized prostate cancer? *J Urol* 1999;162:107-112.
65. Zimmermann F, Geinitz H, Molls M: [Radiotherapy of prostate carcinoma]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90:1632-1640.
66. Kuban DA, Thames HD, Shipley WU: Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1871-1878.



## 10 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Michael Bamberg möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Diese Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Claus Belka. Für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung möchte ich mich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Jutta Scheiderbauer für die sehr gute Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung der Promotionsarbeit sowie für ihre ständige Ansprechbarkeit und Hilfe.

Großer Dank gilt auch Frau Silke Theden, die mir bei der Datenbeschaffung eine sehr große Hilfe war.

Danken möchte ich auch Herrn PD Dr. Martin Bleif für die schlussendliche Übernahme der Betreuung dieser Arbeit.

Ebenfalls großer Dank gilt Herrn Dr. Frank Paulsen für seine Unterstützung und Hilfe bei der Fertigstellung der Promotionsarbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern danken für ihre große Unterstützung und die Ermöglichung des Medizinstudiums. Ebenso herzlicher Dank gilt meinen Schwestern und meinen Freunden, die mir in der Zeit der Doktorarbeitserstellung eine sehr große Hilfe waren.

## 11 Curriculum vitae

Name: Laura- Deborah Heuberger

Geburtsdatum: 27. Juli 1981

Geburtsort: Ehingen (Donau)

Eltern: Dr. med. Bernd Heuberger, Viszeralchirurg  
Patricia Heuberger, geborene Hoffmann,  
Grundschullehrerin

Geschwister: Veronika Heuberger  
Caroline Kempf, geborene Heuberger  
Vivien Heuberger

Schulbildung: 1988-1992 Grundschule Schrotenschule,  
Tuttlingen  
1992-2001 Otto-Hahn-Gymnasium Tuttlingen  
Abitur 2001

Universitätsausbildung: WS 2001/2002 Beginn des Medizinstudiums an  
der Universität Tübingen  
September 2003 Absolvierung der Ärztlichen  
Vorprüfung  
Frühjahr 2005 Beginn der Arbeit zur Dissertation  
August 2006- August 2007 Praktisches Jahr:  
Wahlfach Dermatologie an der Universitätsklinik  
Tübingen; Chirurgie an der Universitätsklinik  
Tübingen; Innere Medizin am Hôpital Pitié-  
Salpêtrière Paris, Frankreich

2. Staatsexamen/  
Ärztliche Prüfung: 19.06.2008

Approbation: 20.06.2008

Stuttgart, den 13.01.2010