

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar

**Effektivität und Toxizität der dreidimensionalen
konformalen Strahlentherapie nach radikaler
Prostatektomie bei Prostatakarzinom**

Carolin G. I. Lewerenz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 04.02.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.

Gewidmet
meinen Eltern und meinem Ehemann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1. Epidemiologie und kausale Pathogenese.....	7
1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	8
1.2.1. Digitale rektale Untersuchung (DRU).....	8
1.2.2. Prostataspezifische Antigen (PSA).....	9
1.2.3. Transrektal durchgeführte Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS).....	10
1.2.4. Prostatabiopsie.....	10
1.2.5. Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und 11-C- Cholin-PET.....	11
1.2.6. Knochenszintigrafie.....	12
1.2.7. Stadieneinteilung.....	13
1.3. Therapie des Prostatakarzinoms.....	14
1.3.1. Therapie in kurativer Sicht.....	14
1.3.1.1. Radikale Prostatektomie (RPE).....	14
1.3.1.1.1. Indikationen und Technik der RPE.....	15
1.3.1.1.2. Postoperative Komplikationen.....	16
1.3.1.2. Radiotherapie.....	16
1.3.1.2.1. Perkutane Bestrahlung.....	17
1.3.1.2.2. Brachytherapie.....	20
1.3.2. Adjuvante Therapie.....	20
1.3.2.1. Adjuvante Radiatio.....	20
1.3.2.1.1. Mögliche Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	21
1.3.2.2. Hormontherapie.....	23
1.4. Problemstellung und Zielsetzung dieser Arbeit.....	24
2. Patienten und Methoden.....	25
2.1. Krankengut.....	25
2.2. Technik und Bestrahlungskonzepte der Strahlentherapie.....	25
2.2.1. Bestrahlungstechnik und Planungssysteme.....	25
2.2.2. Dosisverschreibung und Zielvolumina.....	26
2.3. Ablauf der Datenerhebung.....	27
2.4. Einteilung des Schweregrades von Nebenwirkungen.....	31
2.5. Beurteilung verschiedener Definitionen des Überlebens.....	37

2.6. Datenbanksystem	37
2.7. Datenverarbeitung/Statistik.....	38
3. Patientenkollektiv und klinische Parameter	39
3.1. Subgruppen und Patientencharakteristika	39
3.1.1. Nachbeobachtungszeit	39
3.1.2. Alter	39
3.1.3. TNM-Stadium	39
3.1.4. R-Situation, Kapselinfiltration, Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration....	39
3.1.5. Gleason-Score.....	40
3.1.6. PSA-Wert bei Erstdiagnose und vor radikaler Prostatektomie.....	40
3.1.7. Bestrahlungsdosis	40
3.1.8. Hormontherapie.....	40
3.1.9. Begleiterkrankungen.....	40
4. Effektivität der Strahlentherapie.....	43
4.1. Biochemisch rezidivfreies Überleben.....	44
4.2. Univariate Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben	45
4.2.1. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten	45
4.2.2. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der bei PSA-Rezidiv bestrahlten Patienten.....	52
4.2.3. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der mit einem klinischen Lokalrezidiv bestrahlten Patienten.....	56
4.2.4. Die multivariate Analyse des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach Cox	61
4.3. Gesamtüberleben	63
4.4. Inzidenz von Metastasen	64
4.5. Inzidenz von Lokalrezidiven nach Bestrahlung.....	65
5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie	66
5.1. Akute Nebenwirkungen.....	66
5.1.1. Akute rektale Nebenwirkungen.....	66
5.1.1.1. Akute rektale Blutabgänge.....	66
5.1.1.2. Akute Stuhlfrequenzerhöhung	67
5.1.1.3. Akute Proktitis.....	67
5.1.1.4. Akute intestinale Gesamtoxizität (CTCGI)	68

5.1.2. Akute urologische Nebenwirkungen	68
5.1.2.1. Akute Hämaturie	68
5.1.2.2. Akute Harnwegsstenose	69
5.1.2.3. Akute Algurie	69
5.1.2.4. Akute Nykturie	70
5.1.2.5. Akute Pollakisurie	70
5.1.2.6. Akute urologische Gesamtoxizität (CTCUro)	70
5.2. Chronische Nebenwirkungen.....	72
5.2.1. Chronische rektale Nebenwirkungen	72
5.2.1.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB)	72
5.2.1.2. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung	73
5.2.1.3. Chronische Proktitis.....	74
5.2.1.4. Chronische intestinale Gesamtoxizität (RTOGGI)	75
5.2.2. Chronische urologische Nebenwirkungen	77
5.2.2.1. Chronische Hämaturie	77
5.2.2.2. Chronische Harnwegsstenose	77
5.2.2.3. Chronische Algurie	78
5.2.2.4. Chronische Nykturie	78
5.2.2.5. Chronische Pollakisurie	79
5.2.2.6. Chronische urologische Gesamtoxizität (RTOGUro)	79
5.3. Akute Nebenwirkungen der Haut.....	80
5.4. Einflussfaktoren für das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamtoxizität Grad 2/3.....	81
5.4.1. Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkungen	82
5.4.2. Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkungen	84
6. Diskussion	85
6.1. Effektivität der konformalen dreidimensionalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie.....	85
6.1.1. Aktuelle Studien zur postoperativen Strahlentherapie	85
6.1.2. Diskussion und Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit Fremdergebnissen	89
6.1.2.1. Effektivität der postoperativen Strahlentherapie	89
6.1.2.2. Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben.....	91

6.2. Akute und chronische Nebenwirkungen der konformalen dreidimensionalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie	102
6.2.1. Allgemeines	102
6.2.2. Akute Nebenwirkungen.....	105
6.2.2.1. Adjuvante Bestrahlung.....	105
6.2.2.2. Salvage-Bestrahlung	106
6.2.3. Chronische Nebenwirkungen.....	108
6.2.3.1. Adjuvante Bestrahlung.....	108
6.2.3.2. Salvage-Bestrahlung	111
6.2.4. Einflussfaktoren auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamttoxizität Grad 2/3	113
6.2.5. Erektile Dysfunktion	114
7. Zusammenfassung	115
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	117
9. Abkürzungsverzeichnis.....	122
10. Literaturverzeichnis.....	126
11. Danksagung	143

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und kausale Pathogenese

Das Adenokarzinom der Prostata ist die häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und damit die dritthäufigste Krebstodesursache in den Industrienationen [72].

International gesehen liegt der Altersgipfel des Karzinoms bei 66 Jahren, in Deutschland bei 71 bis 72 Jahren [84].

Aufgrund verbesserter Diagnostik und zunehmender Lebenserwartung stieg in den Jahren zwischen 1979 und 1997 die Zahl der neu entdeckten Prostatakarzinome um das 4-Fache an [108]. 2003 lag die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei 220900 Fällen mit einer Morbidität von 28900 [15]. Zusätzlich zeigt sich, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms ethnische sowie geografische Unterschiede aufweist. So war die durchschnittliche jährliche Inzidenz zwischen 1992 und 1999 unter der schwarzen Bevölkerung (275,3/100000 Personen/Jahr) in den USA höher als bei der weißen (172,9/100000 Personen/Jahr) und wesentlich höher als bei asiatischen Männern (107,2/100000 Personen/Jahr) [15].

In vielen Studien wurde gezeigt, dass das Prostatakarzinom in bestimmten Familien gehäuft und dabei in meist noch jungen Jahren auftritt. Dies kann die Schlussfolgerung zulassen, dass eine autosomal dominante Vererbung nach den Mendelschen Gesetzen vorliegen muss, was auf 9% der betroffenen Patienten auch zutrifft [28,85].

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken stellt sich nach *B.S.Carter* und *G.D.Steinberg* folgendermaßen dar: Ist ein Familienmitglied 1.Ordnung (Vater, Bruder) an einem Prostatakarzinom erkrankt, so ergibt sich ein 2 bis 3-faches Risiko; sind zwei Familienmitglieder 1.Ordnung betroffen, so findet man ein 10-faches Risiko [17].

Neben dieser genetischen Disposition spielen aber auch Umweltfaktoren bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle.

Studien, die die Lebensgewohnheiten der Patienten retrospektiv beobachteten, kamen zu dem Schluss, dass auch Elemente wie fettreiche und faserarme Diät potenziell als Risikofaktoren gelten [132,161].

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der Einfluss von Hormonen bei der Ätiologie des Prostatakarzinoms. Ein konstantes Muster pathologisch veränderter Sexualhormonspiegel wurde beim Prostatakarzinom nicht beobachtet. Zu seiner Entwicklung ist jedoch wahrscheinlich eine androgene Stimulation kofaktoriell notwendig [51,125]. Ohne ausreichende testikuläre Funktion entwickelt sich kein Prostatakarzinom.

Androgene wirken mitogen auf Prostataexplantate, die epitheliales und stromales Gewebe enthalten. Dagegen sprechen isolierte Epithelzellen nicht an; dies wäre durch die androgenabhängige Rolle des Stromas, das Wachstumsfaktor produziert und so das Epithel beeinflusst, erklärbar [55].

2005 wurde als mögliche Ursache für die Entstehung des Prostatakarzinoms eine sogenannte TMPRSS2-ETS-Genfusion als frühes Ereignis entdeckt [149].

Das Gen TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2; 21q22.3) kodiert für ein zur Familie der Serin-Proteasen gehörendes prostataspezifisches, Typ II Transmembranprotein mit bisher unbekannter biologischer Funktion. In situ Hybridisierungsversuche haben gezeigt, dass sich das Zelloberflächenprotein

vornehmlich auf Prostata-Basalzellen findet [83]. TMPRSS2 wird androgenabhängig reguliert und bildet mit Genen der ETS-Familie (erythroblastosis virus E26 oncogene) Fusionsgene, die möglicherweise einen auslösenden Faktor in der Entwicklung des Prostatakarzinoms darstellen [148]. TMPRSS2-ETS Fusionsgene wurden in Gewebeproben von Prostatakarzinomen wie auch in Zelllinien nachgewiesen [148,149]. Eine andere Arbeitsgruppe zeigte, dass in AR-negativen (Androgenrezeptornegativen) Xenograftmodellen und Gewebeproben diese Fusionsgene ebenfalls vorhanden sind, jedoch nicht exprimiert werden. [60]. Eine weitere vermutete Eigenschaft von TMPRSS2 ist die Aktivierung von PAR2 (protease-activated receptor 2), einem G-Protein gekoppelten Rezeptor, der die intrazelluläre Kalziumkonzentration ansteigen lässt. Es wird vermutet, dass TMPRSS2 über die Aktivierung von PAR2 zur Metastasierung beitragen könnte [171].

Umweltfaktoren scheinen bei den beobachteten geografischen Unterschieden eine Rolle zu spielen. So weisen Immigranten aus Ländern mit niedrigem Erkrankungsrisiko, die in die USA einwandern, eine zwischen der in ihrem Ursprungsland und der in den USA liegende Erkrankungshäufigkeit auf [11,136].

Der früher vermutete fördernde Einfluss der Vasektomie auf die Entstehung des Prostatakarzinoms konnte durch umfangreiche epidemiologische Studien nicht bestätigt werden [59]. *Trinca et al.* [151] zeigten in einer Screeningstudie weder einen Unterschied im mittleren PSA-Spiegel, im abnormen Prostatabefund (DRU) noch in der Prostatakarzinomfrequenz zwischen Vasektomierten und Nichtvasektomierten. Zugleich konnten die Arbeitsgruppen von *John et al.* [74] und *Crawford et al.* [31] kein erhöhtes Risiko erkennen.

McNeal [93] konnte durch Untersuchungen der Morphologie der Prostata zeigen, dass fast alle Prostatakarzinome in den peripheren Drüsen der Prostata entstehen. Histologisch handelt es sich um Adenokarzinome des Epithels der tubulo-alveolären Drüsen. Es entsteht sehr häufig multifokal [73].

1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist im Allgemeinen ein langsam wachsender Tumor, der insbesondere in den Frühstadien symptomlos bleiben kann. Im Spätstadium stehen Miktionsbeschwerden, Hämaturie sowie Symptome einer Ureterobstruktion im Vordergrund oder Symptome seitens der Metastasierung wie Knochenschmerzen (ossäre Metastasierung), Anämie (Knochenmarksbeteiligung), Flankenschmerzen (Harnstauungsniere) oder unspezifische Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung dieses Tumors. Zu einer Basisdiagnostik gehört neben der digital rektalen Untersuchung (DRU) die laborchemische Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektal durchgeführte Ultraschall (TRUS). Sollte ein suspekter Befund auftreten, erfolgt eine weitere Abklärung über eine perineal ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata [79, 160].

1.2.1. Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung ist fester Bestandteil der klinischen Prostatakarzinom-Diagnostik. Zur Untersuchung sollte der Patient die Knie- Ellenbogenlage einnehmen, die sich am besten bewährt hat.

Folgende Parameter werden bei der digitalen rektalen Untersuchung beurteilt: Größe der Prostata, Abgrenzbarkeit, Konsistenz, Größe, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata und Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut.

Wichtig hinzuzufügen ist, dass nur die Karzinome in der P-Zone (peripheren Zone) der Prostata palpabel sind (80%). In einer Untersuchung von *Spigelman* [134] sind Tumoren erst ab einem Durchmesser von ca. 7 mm durch eine digitale rektale Untersuchung tastbar [13].

Als karzinomsuspekt gelten harte, knotige Bezirke der Prostata. Ein holzharter, knotiger Tastbefund ist jedoch keineswegs spezifisch für einen Tumor. Differentialdiagnostisch muss bei suspekten Befunden an unspezifische, chronische Entzündungen, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und andere, seltenere Pathologien gedacht werden.

So sollte unbedingt nach einem positiven Palpationsbefund eine bioptische Klärung folgen [6].

1.2.2. Prostataspezifische Antigen (PSA)

Unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms hat das PSA die größte klinische Bedeutung. Das PSA ist ein Glykoprotein, das von sekretorischen Prostatadrüsenzellen produziert wird. Es ist somit nicht tumorspezifisch, sondern lediglich ein gewebsspezifischer Bestandteil des Seminalplasmas, welcher im Serum gemessen werden kann. Das prostataspezifische Antigen wurde erstmals aus dem Seminalplasma von *Wang et al.* [158] isoliert.

Zur Bestimmung des PSA stehen verschiedene Assays zur Verfügung, deren Werte jedoch nicht vergleichbar sind. Deshalb sollte korrekterweise die PSA-Bestimmung eines Patienten mit ein und demselben Assay durchgeführt werden [13].

Mit zunehmenden Alter nimmt auch das Serum-PSA zu. Wird eine Prostatabiopsie altersunabhängig erst ab einem Serum-PSA-Grenzwert von 4 ng/ml gemacht, werden einerseits diejenigen 20 Prozent der Prostatakarzinome nicht entdeckt, die niedrigere PSA-Werte aufweisen. Auf der anderen Seite werden 70 Prozent der Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml unnötig biopsiert, da kein Tumor, sondern eine benigne Prostatahyperplasie vorliegt [65].

Aus diesem Grund wurden im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen in den USA die PSA-Werte altersentsprechend ausgewertet und von *Oesterling et al.* [107] die normalen altersspezifischen Serum-PSA- Grenzwerte wie folgt festgelegt:

ALTER(JAHREN)	PSA-OBERGRENZE (NG/ML)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

Tabelle 1: Altersgrenzen des PSA-Spiegels (Nach Oesterling et al. [107])

Der große Vorteil der altersspezifischen Grenzwerte ist, dass man auf Kosten zusätzlicher Biopsien im jungen Alter mehr heilbare und aggressive Tumoren entdecken kann, andererseits im höheren Alter klinisch signifikante Tumoren einer übermäßigen Diagnostik entzieht [41].

Der PSA-Wert ist in seiner Wertigkeit aber nicht ganz eindeutig. Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann auf einen entzündlichen Prozess, ein Adenom oder auf ein Karzinom der Prostata schließen. Im Vergleich zur Epithelzelle produziert die

Tumorzelle ungefähr das Zehnfache an Prostataspezifischem Antigen. Aus diesem Grund nimmt der PSA-Wert proportional zum Tumolvolumen zu, wird aber durch das Prostatavolumen und den dadurch gebildeten PSA-Anteil beeinflusst.

Daher wurde die PSA-Density eingeführt, bei welcher der Quotient aus PSA-Wert in ng/ml und Volumen der Prostata in ml gebildet wird. Damit können PSA-Erhöhungen durch ein Adenom (BPH) von denen eines Karzinoms besser unterschieden werden. Zur Abgrenzung von Adenomen, entzündlichen Prozessen und Karzinomen hilft die Bestimmung der PSA-Velocity (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit). Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 20% innerhalb eines Jahres spricht für einen malignen Prozess. Ebenfalls Aufschluss über das Vorliegen eines Adenoms oder eines Karzinoms kann die Messung des freien PSA's (das PSA-Molekül liegt im Serum zu etwa 80% gebunden und zu 20% als freies PSA vor) durch einen unterschiedlichen Verteilungsquotienten geben [43].

Ein wichtiger Punkt ist auch die Halbwertszeit von 2,2 +/- 0,8 Tagen des PSA. Die Clearance aus dem Serum folgt einer Eliminationskinetik 1. Ordnung. Aufgrund dieser langen Halbwertszeit kann es zwei bis drei Wochen dauern, bis die PSA-Serumkonzentration wieder auf dem normalen Level angekommen ist. Man darf also nach einer Manipulation an der Prostata die erhöhten PSA-Werte, die durch Palpation oder bei Kathetereinlage auftreten, nicht als falsch bewerten (Metastasen, Karzinom etc.).

Nach diesen Ausführungen muss der PSA-Wert also im Zusammenhang mit anderen Untersuchungsergebnissen beurteilt werden. Im Moment stellt die Kombination aus digital rektaler Untersuchung und PSA-Bestimmung den Goldstandard dar [18].

Unumstritten ist hingegen die Bedeutung des PSA in der Verlaufs- und Therapiekontrolle des Prostatakarzinoms. PSA-Werte > 0,2 ng/ml nach durchgeführter radikaler Prostatektomie sprechen entweder für einen Residualtumor oder noch nicht fassbare Metastasen [3].

1.2.3. Transrektal durchgeführte Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS)

Zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung wird neben der rektalen Palpation die transrektale Ultraschalluntersuchung beim frühen Karzinom (< cT2b, PSA <15 ng/ml, Gleason-Score < 7) empfohlen.

Nach *Djavan et al.* [41] beschränkt sich die Indikation zur Durchführung des TRUS in der Urologie auf die genaue Volumetrie der Prostata sowie auf die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie.

Aufgrund der anhand TRUS lokalisierten suspekten echoarmen Areale kann dann eine Biopsie zielgerecht durchgeführt werden.

1.2.4. Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist indiziert bei Verdachtsfall eines Prostatakarzinoms zur Sicherung der pathologischen Diagnose. Sie ist dann angebracht, wenn bei einem Patienten der digital-rektale Tastbefund auffällig und/oder das PSA erhöht ist.

Die Biopsie kann transrektal oder transperineal bei entweder digitaler Steuerung oder unter Ultraschallsteuerung durchgeführt werden. Die Lagerung des Patienten erfolgt in der Regel in Steinschnittlage [99].

Hodge und Cooner [61] konnten 1989 als Erste zeigen, dass die systemische ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie eine höhere Karzinomdetektionsrate aufweist als die Biopsie suspekter Areale allein.

Beeinflussende Faktoren der Detektionsrate sind das Entnahmemuster (Lokalisation der Biopsien), die Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder und das Volumen der Prostata. Die von *Hodge et al.* veröffentlichte Sextantenbiopsie umfasst 3 Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens in Höhe des Apex, der Mitte und der Basis. Dabei sollten aus den echoarmen Zonen ebenfalls Stenzen gewonnen werden [133]. Modifiziert wurde dieses Schema durch Stamey, der die Entnahme aus dem lateralen Drittel jedes Prostatalappens vorschlug. Dadurch wird die periphere Zone als Hauptentstehungsort des Prostatakarzinoms besser abgebildet. Je größer die Anzahl an Stanzzyindern desto höher ist die Karzinom-Detektionsrate. Heutiger Standard sind mindestens 8 Biopsiezyylinder aus der peripheren Zone. Ausgedehntere Protokolle weisen eine signifikant höhere Detektionsrate auf ohne vermehrte Anzahl sogenannter insignifikanter Karzinome [22].

1.2.5. Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und 11-C-Cholin-PET

Die Computertomografie ist zum Nachweis von Lymphknoten-, Mikro- oder Makrometastasen ungeeignet. Nur bei massivem Befall der Lymphknoten mit Lymphknotenvergrößerung von mehr als 1,5 cm kann die Computertomografie diese Vergrößerung nachweisen. Auch die lokale Tumorausbreitung (das T-Stadium) kann mithilfe des CT schlecht festgelegt werden [58].

Insgesamt erreicht die diagnostische Zuverlässigkeit des Computertomogramms, bezogen auf das T-Stadium, lediglich 56% [12].

Bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium wird die Magnetresonanztomografie mit endorektaler Spule empfohlen. Bei einem PSA-Wert > 15 ng/ml, einem lokal fortgeschrittenen Karzinom (ab cT3a) bzw. einem entdifferenzierten Karzinom (Gleason Score \geq 8) sollte eine Abklärung mittels ausgedehnter Schnittbildgebung erfolgen. Hier scheint die Kernspintomografie (T1- und T2-Wichtung, ggf. dynamische Kontrastmitteluntersuchung und MR-Spektroskopie) sinnvoll, da mit ihr die anatomischen Gegebenheiten im kleinen Becken am besten beurteilt werden können [1,63]. Der Nachweis von kleineren, periprostatisch gelegenen Lymphknoten ist mit der Magnetresonanztomografie oft möglich. Dennoch sind die beschriebenen Veränderungen teilweise nicht spezifisch, sodass der Stellenwert der Magnetresonanztomografie im Hinblick auf Diagnostik und Staging des Prostata Tumors eingeschränkt bleibt [58].

Dennoch werden beide Verfahren zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen besonders dann eingesetzt, wenn prognostische Faktoren wie großes Tumorumfang und hoher PSA-Wert auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hindeuten.

Eine weitere, neuere Möglichkeit in der Detektion okkulten Lymphknotenmetastasen könnte zukünftig die Sinerem-verstärkte MRT sein. Die hochauflösende MRT unter Verwendung von monokristallinen superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln als lymphknotenspezifisches Kontrastmittel (Sinerem) scheint eine höhere Treffsicherheit bei der Detektion okkulten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom zu haben als die konventionelle MRT. Dies zeigte eine prospektive Studie von *Mukesh G. Harisinghani et al.* [101]. Jedoch liegen bislang nicht genügend Studien vor, um dieses Untersuchungsverfahren als Standard einzuführen, das aktuell in seiner Wertigkeit noch umstritten ist. Das Gleiche gilt für die 3D-MR-Spektroskopie (3D-MRS). Es handelt sich hier um eine spezielle Form der Magnetresonanztomografie, die Einblicke in die Stoffwechselfvorgänge der Prostata erlaubt. Sie wird in Kombination mit einer hochauflösenden MR-Darstellung der

Prostata durchgeführt, die bei Vorliegen eines Tumors zugleich die Stadieneinteilung des Tumors und die Bestimmung des Tumolvolumens ermöglicht. Die MR-Spektroskopie scheint tumoröse und tumorverdächtige Gewebsbezirke in der Prostata anhand einer tumorspezifischen Verteilung von Metaboliten zu erkennen. Da Prostatakarzinome im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe deutlich weniger Zitrat, aber mehr Cholin aufweisen, kann die 3 D-MRS beide erkennen und voneinander unterscheiden. In Kombination mit der MRT kann die 3 D-MRS Prostatakarzinome in der Prostata lokalisieren [100].

Des Weiteren versucht sich immer mehr die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit unterschiedlichen radioaktiv markierten Tracern (^{18}F FDG, ^{11}C -Cholin) zu etablieren. Die Validität der Untersuchungsergebnisse ist vor allem für FDG enttäuschend. Für Cholin bedarf sie eindeutig der weiteren Klärung. Bisher scheint trotz der Aufnahme der Tracer in den Primärtumor eine exakte Darstellung der Ausdehnung des Primärtumors ebenso wenig möglich wie der zuverlässige Nachweis von kleineren Metastasen in den regionären Lymphknoten [37,63,69].

1.2.6. Knochenszintigrafie

Die Knochenszintigrafie ist derzeit die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen. Die MRT ist sensitiver als die Szintigrafie, wird aber aufgrund des hohen Aufwandes, ebenso wie konventionelle Röntgenaufnahmen, nur zur Abklärung suspekter Befunde verwendet [3]. Der Nachweis von Knochenmetastasen in der Knochenszintigrafie erfolgt in Form der Detektion eines lokal gesteigerten Stoffwechsels durch knochenaffine Radionukleotide.

1.2.7. Stadieneinteilung

Die verwendete klinische Stadieneinteilung erfolgt nach der entsprechenden Klassifikation des TNM-Systems der UICC in der Fassung von 1997:

TNM-Klassifikation

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, in bildgebenden Verfahren nicht darstellbar	N1	Regionärer Lymphknotenbefall (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)
T1a	Inzidenteller Tumor in 5% des histologischen Resektionspräparates		
T1b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des histologischen Resektionspräparates		
T1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (z. B. wegen erhöhter PSA-Werte)	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T2	Tumor auf Prostata begrenzt	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
T2a	Tumor infiltriert nur einen Lappen	M1	Fernmetastasen
T2b	Tumor infiltriert beide Lappen	M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
T3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus	M1b	Knochenmetastasen
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- und/oder beidseitig)	M1c	Andere Manifestation
T3b	Tumor infiltriert Samenblasen		
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)		

Tabelle 2: TNM-Klassifikation

1.3. Therapie des Prostatakarzinoms

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen aus therapeutischer Sicht eine Reihe von Optionen zur Verfügung, die aber auch miteinander konkurrieren. Für eine optimale Therapie ist es notwendig, das Krankheitsstadium eines jeden Patienten zu eruieren, um ihm situationsbedingt alle verfügbaren Behandlungsarten mit Vor- und Nachteilen darlegen zu können. Dies sollte dem Patienten als Entscheidungsgrundlage dienen.

Neben dem rein chirurgischen Verfahren der radikalen Prostatektomie haben sich strahlentherapeutische Ansätze wie externe Strahlentherapie oder Brachytherapie und medikamentöse Verfahren wie Hormonablation oder Chemotherapie als Therapieansätze etabliert. Die genannten Verfahren müssen in potenziell kurative, in palliative und in abwartende Therapieansätze unterteilt werden.

Die kurative Therapieform betrifft lokal begrenzte Karzinome von Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Die palliative Therapie verbleibt als Möglichkeit, wenn eine vollständige Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ausgeschlossen ist. Ziel dabei ist, den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten und das Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung zu verlangsamen.

Das sogenannte „Active surveillance“ (= alleinige Beobachtung und verzögerte Therapie) kommt nur für Männer mit klinisch insignifikanten Mikrokarzinomen unter der Voraussetzung der engmaschigen Tumornachsorge (PSA, DRU, TRUS) in Betracht.

Die Therapieformen für alle Stadien der Erkrankung vorzustellen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Da es in unserer Studie nur um Patienten ging, die sich im Rahmen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie mit anschließender konformalen 3-D-Radiotherapie mit/ohne Hormontherapie unterzogen haben, wird im Folgenden nur auf diese Behandlungsformen näher eingegangen.

1.3.1. Therapie in kurativer Sicht

1.3.1.1. Radikale Prostatektomie (RPE)

Neben der historischen, zuerst eingeführten perinealen Prostatektomie sowie der zurzeit am häufigsten praktizierten retropubischen Prostatektomie stellt die laparoskopische Prostatektomie, sowohl in ihrer intraperitonealen wie auch in ihrer extraperitonealen Methode eine dritte Methode zur radikalen Entfernung von Prostata und Samenblasen dar. Die letzte Entwicklung auf dem Gebiet der laparoskopischen Techniken ist die roboterassistierte radikale Prostatektomie mit dem DaVinci-System.

Hugh Hampton Young führte 1905 in Baltimore die perineale radikale Prostatektomie ein. Die retropubische Technik wurde 1945 von Millin erstmals beschrieben. Ein wesentlicher Vorteil der „radikalen“ retropubischen Prostatektomie gegenüber der perinealen ist, dass gleichzeitig die pelvine Lymphadenektomie mit ihr durchführbar ist, man hierfür also keine separate Operation benötigt. Die retropubische Prostatovesikulektomie ist in den letzten Jahren durch zahlreiche Modifikationen ständig verbessert worden.

Operationsziel ist, durch die komplette Resektion des Tumors mit dem Organ eine kurative Behandlung zu erzielen [172]. Die Effektivität der radikalen Prostatektomie ist unabhängig von verschiedenen Arbeitsgruppen dargestellt worden. *Zincke et al.* [180] fanden eine tumorspezifische Überlebensrate von 90% nach 10 Jahren und von 82% nach 15 Jahren.

Gibbons et al. [54] geben ein tumorspezifisches Überleben von 82% nach einem Nachsorgeintervall von 15 bis 35 Jahren an. Als der am meisten in der Literatur benutzte Parameter zur Festlegung des Therapieerfolges der radikalen Prostatektomie hat sich das biochemisch rezidivfreie Überleben, definiert durch einen PSA-Wert unter der Nachweisgrenze und dem Fehlen eines klinischen Progresses, etabliert.

Die rezidivfreien Überlebensraten 5 und 10 Jahre nach Operation belaufen sich je nach untersuchtem Patientengut auf 77-83% [68,106].

1.3.1.1.1. Indikationen und Technik der RPE

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie hängt vor allem von zwei Faktoren ab: Aufgrund der Besonderheiten der Biologie des Prostatakarzinoms mit einer Wachstumsfraktion von unter 5% sollte die Lebenserwartung des Patienten über 10 Jahre liegen. Nach allgemeiner Meinung ist hierbei eher das biologische Alter des Patienten als das numerische Alter maßgeblich [172].

Der Erfolg der radikalen Prostatektomie hängt entscheidend von dem Tumorstadium ab. Eine außerordentlichen Rolle spielt die Selektion der Patienten. Prätherapeutische Informationen über die eventuelle Ausdehnung des Karzinoms geben der prätherapeutische PSA-Spiegel im Blut, der Differenzierungsgrad bzw. Gleason-Grad in dem bioptisch gewonnenen Material, die digitale rektale Untersuchung und die Zahl bzw. das Ausmaß der vom Karzinom befallenen Biopsien, welche zur Risikoabschätzung in den sogenannten Partin-Tabellen miteinander in Beziehung gesetzt werden [109].

Wie schon erwähnt ist die radikale Prostatektomie heutzutage die operative Standardtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms und wird mit kurativer Intention offen oder laparoskopisch durchgeführt. Entfernt werden neben der gesamten Prostatadrüse mit Kapsel die beiden Samenblasen, die proximale Pars prostatica der Urethra und Teile des Blasenhalses. Zur Wiederherstellung des ableitenden Harnweges werden der proximale Harnröhrenstumpf und der Blasenhals anastomosiert. Postoperativ besteht Infertilität, da beide Samenleiter abgesetzt werden.

Abhängig vom gewählten Zugangsweg dauert die Operation zwischen 1,5 und 3 Stunden [96]. Die Mortalität des Eingriffes liegt heute bei 0-0,4% [20]. Ein spezifisches Risiko der radikalen Prostatektomie stellt die posttherapeutische Impotenz aufgrund der Schädigung der Nervi erigentes dar, die beidseits direkt der Kapsel der Prostata als sogenannte Gefäßnervenbündel anliegen. Heutzutage sollte bei organbegrenzten Karzinomen eine Schonung dieser Strukturen angestrebt werden, da eine Verbesserung der Lebensqualität nach nervenschonender radikaler Prostatektomie vorliegt [16]. Das Gleiche gilt für die postoperative Kontinenz, die durch die nervenschonenden Prostatektomie verbessert wird [42].

Grundsätzlich ist die nerven- bzw. potenzerhaltende radikale Prostatektomie möglich, aber aufgrund der Tumorausdehnung und der anatomischen Verhältnissen oft nicht durchführbar [58].

1.3.1.1.2. Postoperative Komplikationen

Nach einer radikalen Prostatektomie gibt es sowohl unspezifische als auch spezifische Komplikationen bzw. Nebenwirkungen.

Bei den unmittelbar postoperativen Komplikationen handelt es sich in der Regel um thromboembolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die sich um den 8. postoperativen Tag manifestieren. Thromboembolische Komplikationen treten in 2-4% der Fälle auf. Lymphozelen werden mit 10% beschrieben. Eine Insuffizienz der urethrovesikulären Anastomose kann eine schwerwiegende postoperative Komplikation darstellen, was zu einer permanenten Inkontinenz bis hin zu Grad III Inkontinenz (nach CTC Kriterien: unkontrollierter Urinabgang) führen kann. Sie wird unmittelbar postoperativ in 2-4% der Fälle beschrieben. Mit einer Häufigkeit von 10% kommt es zudem zu retrograder Ejakulation und Hämatospermie [40,172]. Spätfolgen der radikalen Prostatektomie können Anastomosenstriktur, die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion sein.

Die Blasenhalstenose kann bis zu 21% der Operierten betreffen [64,77]. Die Harninkontinenz ist in Europa ein zentrales Thema. Durch die unphysiologische urethrovesikuläre Anastomose und eine Entfernung des M.sphinkter internus ist zum Entlassungszeitpunkt eine hohe Inzidenz der Belastungsinkontinenz zu beobachten. *Wirth M. und Igel et al.* [70,172] gaben in Bezug auf die Harninkontinenz eine Rate von 8,1% (Inkontinenz 3.Grades) und 41,4% (Inkontinenz 1.-2.Grades) an.

Die Häufigkeit des Auftretens der postoperativen erektilen Dysfunktion ist von der verwendeten Operationstechnik abhängig. *Kopecky et al.* [77] und *McCullough et al.* [92] gaben früher einen nahezu 100%-igen Verlust der Potenz mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Tumorpatienten an. Seit der von *Walsh et al.* [157] vorgeschlagenen Nervenschonung des Gefäßnervenstranges, kann eine Erhaltung der sexuellen Leistungsfähigkeit bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten erreicht werden. Dabei spielt insbesondere die Erfahrung des Operators sowie die aus tumorchirurgischen Gründen oft notwendige Radikalität des Eingriffes eine Rolle. Nach *Fowler et al.* [50] gaben 60% der Patienten einen vollständigen Verlust der Erektion an, während 11% unter einer erektilen Dysfunktion leiden, die für die Durchführung des Geschlechtsverkehrs nicht ausreicht. 15% der Tumorpatienten verwendeten Hilfsmittel zur Behandlung ihrer Impotenz.

1.3.1.2. Radiotherapie

Die Prostatakarzinomzelle ist strahlensensibel. Daher wird bei Patienten mit Prostatakarzinom in unterschiedlichen Tumorstadien die Radiotherapie eingesetzt. Primär in kurativer Absicht, sekundär als adjuvante / additive oder Salvage-Therapie nach radikaler Prostatektomie oder als palliative Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Es gibt grundlegend zwei verschiedene Bestrahlungstechniken, zum einen die Bestrahlung von außen (perkutan), zum anderen die Bestrahlung von innen heraus (interstitielle Brachytherapie).

Beim frühen Prostatakarzinom ist die Strahlentherapie sowohl hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch der Überlebensraten grundsätzlich mit der radikalen Prostatektomie vergleichbar. Untersuchungen ergaben eine Gleichwertigkeit in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, jedoch unterschiedliche Nebenwirkungsspektren [78]. Ein direkter Vergleich der Literaturdaten ist aber

aufgrund der unterschiedlichen Auswahlkriterien des Patientenguts (Alter, Begleiterkrankungen, Lymphknotenstaging) schwierig. Bisher fehlen aussagekräftige randomisierten Studie.

1.3.1.2.1. Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Bestrahlung ist eine fraktionierte externe Hochvolttherapie. Sie ist eine effektive Behandlungsmaßnahme des frühen und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und bietet Aussicht auf eine Heilung. Die lokale Tumorkontrolle sowie die Überlebensraten lassen sich grundsätzlich mit denen nach radikaler Prostatektomie vergleichen, auch wenn ein direkter Vergleich wegen der verschiedenen Selektionskriterien der Patienten wie Alter, Begleiterkrankungen, Lymphkottenevaluation nicht leicht ist.

Die krankheitsfreie Überlebensrate nach 10 Jahren liegt in frühen Stadien (T1-2 NX) bei 43-76%, bei T1b-T2 pN0-Stadien um 90% und ist damit der nach radikaler Prostatektomie vergleichbar, während sie für T3-Tumoren nur bei 32 -42% liegt [179]. Die perkutane Bestrahlung wird als fraktionierte Therapie mit 60-76 Gy über 6-8 Wochen durchgeführt. Fraktioniert bedeutet eine tägliche Einzeldosis von 1,8-2 Gy bei 5 Fraktionen pro Woche [41].

Die Aufteilung der Strahlendosis auf mehrere Bestrahlungssitzungen kann die therapeutische Breite wesentlich erweitern:

Nach einem einzelnen Strahleninsult fällt die Erholungsdauer des Normalgewebes kürzer aus als die der meisten Tumorzellen. Diese Entdeckung wird in der Aufteilung der Bestrahlungsdosis auf kleinere Einheiten genutzt. Regelmäßige Bestrahlungspausen führen zur schnelleren Erholung des Normalgewebes als der Tumorzellen. Sie können somit eine bessere Schonung der Risikoorgane erzielen.

Hinsichtlich der lokoregionären Lymphknoten sollte nur in besonderen Situationen und nach einem ausführlichen Gespräch mit dem Patienten bestrahlt werden. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass es bis dato keine klinischen Daten aus Studien mit langen Nachbeobachtungen gibt, die einen Überlebensvorteil durch die Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses zeigen [13].

Wie sich aus einer neueren Publikation von *Roach et al.* [123] ergibt, kann aber bei Männern, deren Risiko eines Lymphknotenbefalls durch Krebs gemäß der Formel: Risiko des Lymphknotenbefalls (in Prozent) = $(2/3) \text{ PSA} + [(Gleason\text{-}Summe - 6) \times 10]$ 15% übersteigt, die Bestrahlung der Beckenlymphknoten gerechtfertigt sein. Gemäß der Roach-Studie führte die Beckenbestrahlung zu einer Reduktion der biochemischen Rezidivrate um 20%.

Heutzutage sollte die perkutane Strahlentherapie als sogenannte dreidimensionale konformierende Bestrahlung erfolgen.

Hier liefert eine dreidimensionale CT-gestützte Bestrahlungsplanung genaueste anatomische Informationen und Dosisverteilungen über die zu bestrahlenden Strukturen und deren unmittelbares Umfeld. Die Bestrahlung kann somit individuell an die dreidimensionale Konfiguration des Tumors angepasst werden. Für alle in den einzelnen CT-Schichten konturierten Strukturen können sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden. Die DVH geben an, wie hoch der Volumenanteil eines konturierten Organs ist, der mit einer bestimmten Dosis belastet wurde.

Dies ermöglicht einen steilen Dosisgradienten zwischen dem Zielvolumen (Prostata oder Prostataloge, ggf. mit Samenblasen und pelvinem Lymphsystem) und dem angrenzenden Normalgewebe. Risikoorgane wie z.B. das Rektum, die Blase oder auch die Sphinkterapparate können durch diese Technik bestmöglich geschont und schwere Nebenwirkungen vermindert werden [36,46,113].

Verschiedene Untersuchungen über die dreidimensional konformale Bestrahlungsform konnten zeigen, dass unter dem Einsatz einer Gesamtdosis von 70 Gy bis 74 Gy eine kurative Behandlung mit einem sehr niedrigen Nebenwirkungsprofil und einer guten lokalen Tumorkontrolle realisiert werden kann [78,120].

Das Diagramm in Abbildung 1 veranschaulicht in vereinfachter Form den gesamten Prozess der dreidimensional konformalen Bestrahlungsplanung.

Dreidimensionale Bestrahlungsplanung

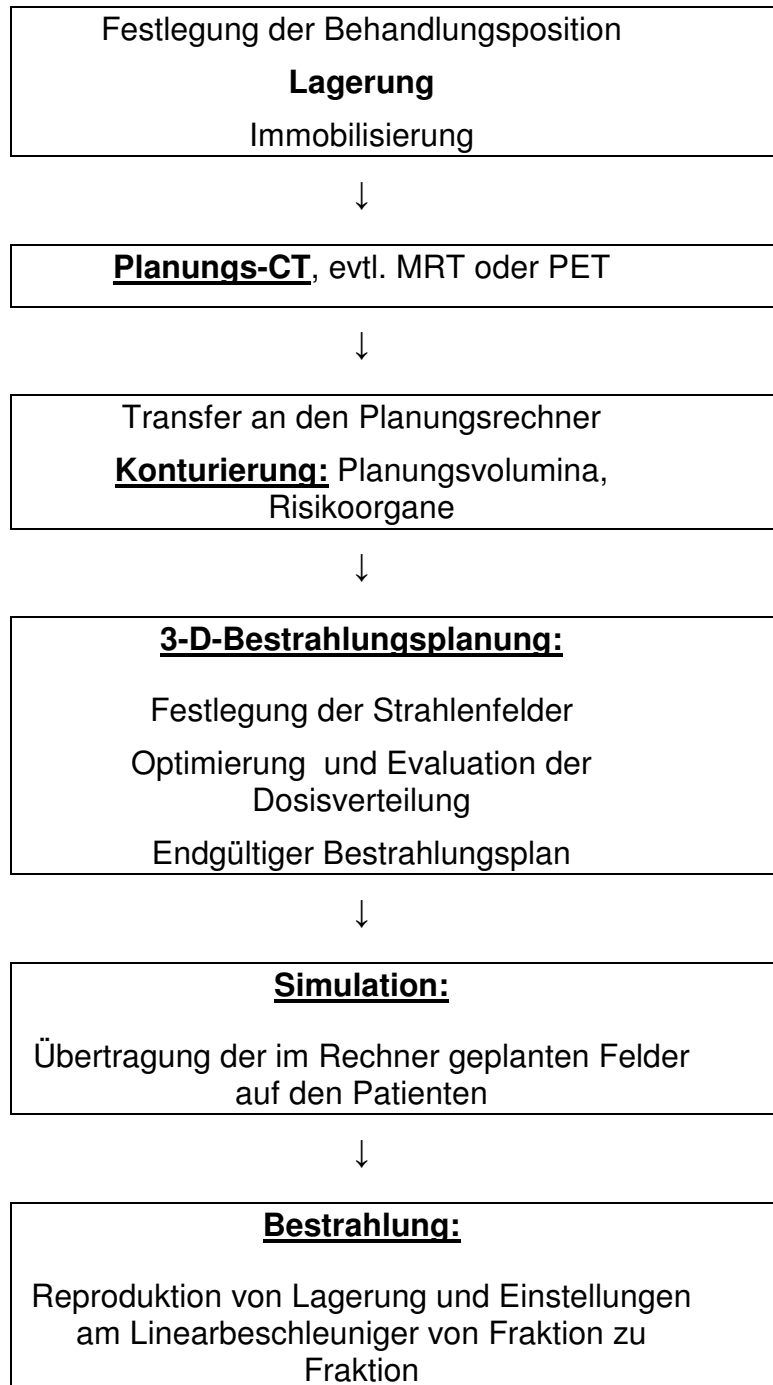


Abbildung 1: Dreidimensionale Bestrahlungsplanung

In den vergangenen Jahren wurden hoch präzise Techniken zur Strahlentherapie mit Photonen entwickelt. In der klinischen Umsetzung kommen diese als konformale, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zur Anwendung (perkutan/interstitiell), auch unter Einsatz von Bildgebung im Behandlungsraum (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT: Image guided Radiotherapy) [78,179].

Die IMRT ist eine Modalität, mit der bei Verwendung von Photonen gegenwärtig die beste Konformität zu erreichen ist und die damit bei gleicher Nebenwirkungswahrscheinlichkeit die Applikation noch höherer Dosen als mit herkömmlicher dreidimensionaler Konformationsbestrahlung erlaubt [178]. Diese Methode ermöglicht die Behandlung komplex geformter Tumoren und gleichzeitig die Schonung eng benachbarter Risikostrukturen. Erreicht wird dies, indem man ein Bestrahlungsfeld in kleine Subfelder unterteilt, und diese mit unterschiedlicher Intensität bestrahlt.

1.3.1.2.2. Brachytherapie

Eine weitere wichtige Therapieoption in der Behandlung des Prostatakarzinoms stellt die interstitielle Brachytherapie dar.

Man kann zwei unterschiedliche Verfahren wählen.

Zum einen gibt es die permanente interstitielle Brachytherapie. In frühen Tumorstadien kann eine Low-Dose-rate-Brachytherapie (LDR) mit Permanentimplantaten in Form von Seeds (Jod-125) als alleinige Therapie empfohlen werden [127,178].

Zum anderen kann man in frühen Stadien im Einzelfall eine temporäre, alleinige Afterloadingtherapie (High-Dose-rate-Brachytherapie, HDR) mit Iridium-192 durchführen. Ihr Stellenwert ist jedoch aufgrund geringer Fallzahlen und kurzer Nachbeobachtungszeit in den bisherigen Studien noch nicht geklärt. Mehrere Phase I/II-Studien wurden in den letzten Jahren publiziert [30,97]. Die HDR-Afterloading Therapie wird heutzutage meist mit der perkutanen Strahlentherapie als Dosisboost auf die Prostata vorzugsweise bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kombiniert [102].

1.3.2. Adjuvante Therapie

1.3.2.1. Adjuvante Radiatio

Die Rate an Lokalrezidiven nach radikaler Prostatektomie mit positiven Schnitträndern R1 beträgt 23%. In diesem Fall scheint eine additive (R1) oder bei pT3/pT4 eine adjuvante (R0) perkutane Radiotherapie überlegenswert [179]. Ob durch die zusätzliche Radiotherapie auch eine Verbesserung des Überlebens erreicht wird, ist noch unklar. Die Indikation für eine additive oder adjuvante perkutane Strahlentherapie ergibt sich bei den Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie derzeit aus den Staginguntersuchungen: Adjuvante Therapie: pT_{3/4} pN₀ cM₀ R₀. Additive Therapie: pT₁₋₄ pN₀ cM₀ R₁.

Da es bisher noch keinen Nachweis eines besseren Gesamtüberlebens gibt, wird die Indikation zur additiven/adjuvanten Radiotherapie nicht einheitlich gestellt und ihr Nutzen in randomisierten Studien untersucht. Zudem muss die erhöhte Toxizität dieses Verfahrens berücksichtigt werden. So ist mit einer erhöhten Rate an Urethraströstenosen und Harninkontinenz zu rechnen [47]. Es müssen also wiederum Risikogruppen identifiziert werden, die von der Kombinationstherapie profitieren und

bei denen folglich ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen gerechtfertigt erscheint. Eine adjuvante Bestrahlung kann mit einer Dosis von 45-66 Gy auf das Prostatabett erfolgen. Bisher scheint es unklar, ob der pelvine Lymphabfluss miteingeschlossen werden soll.

2005 wurden erstmals Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie zur adjuvanten Radiotherapie vorgestellt [8]. Patienten mit T3-Prostatakarzinom, positivem Absetzungsrand oder Samenblasenbefall wurden postoperativ mit einer medianen Dosis von 60 Gy perkutan bestrahlt oder mit einer Wait-and-see-Strategie bedacht. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren zeigte sich ein Vorteil für die adjuvante Radiotherapie mit einem PSA-progressionsfreien Überleben von 72% und einem klinisch progressionsfreien Überleben von 83%.

Auch *Wiegel und seine Mitarbeiter* [165] konnten in einer randomisierten Studie anhand von 385 Patienten im Stadium pT3 zeigen, dass eine adjuvante Strahlentherapie mit 60 Gy die biochemische Rezidivrate senken kann (von 40 auf 19% nach 4 Jahren, $p < 0,001$).

Eine Alternative zu der unmittelbaren postoperativen Strahlentherapie ist die Bestrahlung der Prostataloge erst zum Zeitpunkt eines PSA-Anstieges, da nicht alle R1-resezierten Patienten oder solche Patienten mit pT3/pT4 Tumoren im weiteren Verlauf einen PSA-Anstieg und eine lokale Tumorprogression zeigen [13]. Wo es zu einem PSA-Anstieg nach Operation kommt, sollte die lokale Strahlentherapie allerdings rasch erfolgen, da sich die Prognose bei Werten über 2,5 ng/ml verschlechtert, vorausgesetzt, dass eine Fernmetastasierung sowie ein klinisch nachweisbares Lokalrezidiv ausgeschlossen ist [174].

Gelingt der histologische Nachweis eines lokalen Tumorrezidivs nach früherer radikaler Prostatektomie, kann eine lokale Bestrahlung der ehemaligen Prostataloge mit gutem Erfolg (8 Jahre klinisch rezidivfreies Überleben von 80%) durchgeführt werden [153].

Auch ohne histopathologische Verifikation werden Strahlenbehandlungen durchgeführt, insbesondere bei ansteigenden PSA-Werten nach inkompletter Tumorresektion (R1- oder R2-Resektion). Gelingt der histopathologische Tumornachweis nicht, sollte die Indikation für eine hochdosierte, kurative Bestrahlung nur interdisziplinär unter Berücksichtigung der früheren Tumorausdehnung, der Prognose und der Begleiterkrankungen des Patienten sowie nach Ausschluss einer Fernmetastasierung gestellt werden.

1.3.2.1.1. Mögliche Nebenwirkungen der Radiotherapie

Die Toxizität der Bestrahlung erwächst aus der Belastung gesunder Organe, sogenannter Risikoorgane im Bestrahlungsfeld oder ihrer Lage in der Nähe der Prostata im Behandlungszielvolumen. Durch die moderne Strahlentherapie wird dennoch eine durchaus bemerkenswerte Schonung der benachbarten Organe erzielt.

Zu den Risikoorganen zählen Harnblase, Urethra, Rektum, Dick- und Dünndarm sowie die Oberschenkelhäuse.

Man unterscheidet vom Zeitpunkt des Auftretens akute gegenüber chronische Nebenwirkungen.

Akute Nebenwirkungen:

Akute radiogene Nebenwirkungen treten im Verlauf der Behandlung oder bis zu 3 Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie auf. Sie sind meist reversibel und heilen häufig ohne umfassende Begleitbehandlung innerhalb von 6 bis 8 Wochen nach Therapieende vollständig ab.

Zu den Beschwerden im Urogenitalbereich zählen erhöhter Harndrang, Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Harnverhalt, mikroskopische und makroskopische Hämaturie, als Ausdruck einer Zystitis oder Irritation/Stenose der prostatistischen Harnröhre. Behandelt werden können diese Symptome mit Spasmolytika. Die tägliche Trinkmenge sollte in solchen Fällen erhöht und mögliche Harnwegsinfekte sollten frühzeitig abgeklärt und rasch behandelt werden. Bei stenotischen Beschwerden kommen alpha-Blocker infrage.

Zu den Beschwerden im Bereich des Darmtraktes zählen Durchfälle, rektale Beschwerden wie Schmerzen bei Defäkation bis zur Proktitis unterschiedlichen Grades mit rektalen Schleim- oder Blutabgängen. Durchfall und Krämpfe können beispielsweise mit Immodium behandelt werden, proktitische Beschwerden mit lokaler Applikation cortisonhaltiger Mittel. Sulfasalazin (Azulfidine), oral oder topisch, können auch eine Reduktion der Proktitis erreichen.

Epitheliolysen im Bereich des Bestrahlungsgebietes, vor allem im Bereich der Rima ani, können auftreten. Hier können mit Kamillesitzbäder und lokal desinfizierenden Mitteln helfen [84].

Chronische Nebenwirkungen:

Als Spätfolgen bezeichnet man alle Nebenwirkungen die 3 Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie und später auftreten. In manchen Fällen zeigen sie sich erst Jahre nach einer Strahlenbehandlung. Die chronischen Nebenwirkungen sind unter Umständen nicht reversibel. Chronisch progrediente Verläufe können vorkommen.

Die Proktitis zählt zu den häufigsten chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Prostatakarzinom. Sie zeigt sich häufig durch intermittierend auftretende rektale Blutungen. Typischerweise tritt sie 3 bis 18 Monate nach Bestrahlung auf. Zum Großteil sistieren die Blutungen spontan oder nach lokalen medikamentösen Maßnahmen. Bei einem geringen Prozentsatz muss die Blutstillung durch Laserkoagulation oder lokaler Umstechung erfolgen, selten ist eine Bluttransfusion notwendig. Eine Operation mit Resektion eines Rektumabschnittes ist heutzutage eine Rarität. Des Weiteren kann es auch zu einer rektalen Inkontinenz kommen.

An urologischen Spätnebenwirkungen können sich zeigen: häufiger Harndrang, Hämaturie, Inkontinenz oder Harnröhrenverengung. 3 bis 9 Monate nach Bestrahlung können auch zystitische Beschwerden auftreten. Einschränkungen der Sexualfunktion zeigen sich bei 20-30% der Patienten nach 1 Jahr, zu 40-70% nach 5 Jahren. Bei den urogenitalen Spätnebenwirkungen ist die Latenzzeit länger als für die rektalen Nebenwirkungen und beträgt im Mittel 2 bis 3 Jahre [41,53,84] Eine ausführliche Abhandlung der Häufigkeit von Nebenwirkungen erfolgt im Rahmen der Diskussion in Kapitel 6.2.

1.3.2.2. Hormontherapie

Wichtige Erkenntnisse über ein hormonabhängiges Wachstum des Prostatakarzinoms stammen von Experimenten von *Huggins* und *Hodge* 1941 [67]. Man muss davon ausgehen, dass 80% der Tumorzellklone hormonsensitiv sind, wobei die Androgene, allen voran das Testosteron, die größte Bedeutung für die Vorsteherdrüse besitzt. Die Bildung der Androgene wird über die Hypothalamus (LH-RH)-Hypophysenschiene (LH) gesteuert. Der größte Teil (ca. 94%) dieser Hormone wird in den Leydigzellen des Hodens gebildet, ein kleiner Teil in den Nebennieren. Zu den in den Testes gebildeten Androgenen gehören vornehmlich Testosteron, Androstenoide und in geringen Mengen auch Dihydrotestosteron. Das durch Diffusion in die Prostatazelle aufgenommene Testosteron wird durch die 5-Alpha-Reduktase in seine aktive Form, das Dihydrotestosteron, umgewandelt. Nach der Bindung des Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor bindet dieser Komplex an androgensensible DNA-Abschnitte (DNA responsive elements) und stimuliert die Expression bestimmter Gene und damit die Synthese spezifischer Proteine [67]. Die Indikation für eine Hormontherapie kann sein: positiver Lymphknotenbefund oder Metastasen einerseits, lokal fortgeschrittenes Karzinom oder Versagen einer primär kurativen Therapie andererseits. Die alleinige Hormontherapie findet als palliative Maßnahme zur Wachstumsverzögerung des Karzinoms Anwendung.

Es gibt für die Hormontherapie zwei Prinzipien. Zum einen kann durch eine bilaterale Orchiectomie oder LH-RH-Agonisten, welche die pulsatile hypophysäre GnRH-Freisetzung stören, ein Testosteronentzug erfolgen. Zum anderen kann die zelluläre Wirkung von Androgenen durch eine Rezeptorblockade als sogenannte antiandrogene Therapie unterbunden werden. Beide Therapiemöglichkeiten können als kontinuierliche Monotherapie verwendet und als Standard der Hormontherapie betrachtet werden. Eine Kombinationstherapie beider Möglichkeiten wird als maximale Androgenblockade bezeichnet. Der mögliche Benefit der maximalen Androgenblockade wurde im Rahmen einer Metaanalyse von 27 Studien und 8000 darin inkludierten Patienten im Jahr 2000 in *Lancet* sehr gründlich untersucht. Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate 25,4% in der Gruppe der Patienten unter maximaler Androgenblockade und 23,6% in der Gruppe unter einer Androgensuppression ohne Antiandrogen. Dieser klinisch nicht signifikante Vorteil von 1,8% rechtfertigt den routinemäßigen Einsatz der maximalen Androgenblockade nicht [121].

Die hormonelle Therapie kommt auch als neoadjuvante Behandlungsform im Rahmen der multimodalen Therapie vor Operation oder Radiotherapie sowie begleitend zur perkutanen Radiotherapie infrage. Hier werden meistens GnRH-Analoga und/oder Antiandrogene verwendet.

Mittlerweile existieren einige Studien, die die Kombination aus einer Strahlentherapie und einer Hormontherapie untersuchten, wobei Bolla wohl die bekannteste 2002 in *Lancet* publizierte [7]. In dieser Studie zeigte sich, dass die Kombination aus Strahlentherapie und 3-jähriger LHRHa-Therapie die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom signifikant reduzierte. Nach einem medianen Follow-up von 66 Monaten waren in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Strahlentherapie 38% der Beteiligten verstorben (78 von 207), während sich unter der Kombination aus LHRHa und Strahlentherapie die Gesamtmortalität auf 24% verringerte (50 von 208 Patienten).

Daten gibt es auch zum adjuvanten Einsatz von Hormontherapie beim Prostatakarzinom im frühen T-Stadium mit ungünstigem Gleason-Score. In zwei

Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patienten einen Vorteil aus 6 Monaten Hormontherapie ziehen. Bei fortgeschrittenen Stadien und/oder einem hohen PSA-Wert (>20 ng/ml) scheint eine Langzeithormontherapie über 2 bis 3 Jahre empfohlen [33,34,35].

Mit der Frage, inwieweit die Einnahme von 5-Alpha-Reduktasehemmern das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, reduziert, setzte sich die Arbeitsgruppe *Thompson et al.* auseinander [146]. Unter Studienbedingungen wurde durch einen 5-Alpha-Reduktasehemmer wie z.B. Finasterid ein verzögertes Auftreten des Prostatakarzinoms beschrieben, doch waren die unter dieser Maßnahme auftretenden Tumore erheblich aggressiver [146].

1.4. Problemstellung und Zielsetzung dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden die retrospektiv erfassten Daten zur Effektivität und Verträglichkeit der unter kurativem Ansatz konformal, dreidimensional bestrahlten Patienten mit einem klinisch dokumentierten, nicht metastasierten Adenokarzinom der Prostata nach radikaler Prostatektomie untersucht.

Es werden drei Kollektive unterschieden: Adjuvant/additive Radiotherapie, Salvage Radiotherapie bei biochemischem Rezidiv und Salvage Radiotherapie bei klinisch apparentem Rezidiv.

Analysiert werden das biochemisch rezidivfreie Überleben, Gesamtüberleben, Inzidenz von Metastasen und Lokalrezidiven nach Bestrahlung. Die Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs stellen einen weiteren wichtigen Punkt in dieser Arbeit dar.

Ein Ziel war auch, die akuten und chronischen Nebenwirkungen und insbesondere Einflussfaktoren auf die Inzidenz von Grad-2- und Grad-3-Spätnebenwirkungen zu erfassen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Krankengut

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an Patienten der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.

Ausgewertet wurden Daten von 201 Männern mit manifestem Prostatakarzinom, die sich im Zeitraum vom 01.05.1994 bis zum 31.12.2000 nach einer radikalen Prostatovesikulektomie einer konformalen, dreidimensionalen Strahlentherapie der Prostataloge unterzogen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Bestrahlung des gesamten Beckens erhielten.

Die Mindestnachbeobachtungszeit beträgt 12 Monate. Da bei 14 Patienten aufgrund eines „Lost of follow-up“ oder Todes diese Voraussetzung nicht zutrifft, werden diese nicht in die Auswertung eingeschlossen, sodass Daten von 187 Patienten ausgewertet werden können.

Davon haben sich 121 Patienten einer adjuvanten/additiven Strahlentherapie (aCRT) unterzogen. 41 Patienten erhielten eine Salvage Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv (bCRT) und 25 Patienten eine Salvage Strahlentherapie bei klinischem Lokalrezidiv (ICRT).

Von den 187 Patienten erhielten 38 Patienten (20%) vor oder während der Bestrahlung eine sogenannte neoadjuvante Hormontherapie.

2.2. Technik und Bestrahlungskonzepte der Strahlentherapie

2.2.1. Bestrahlungstechnik und Planungssysteme

Die Bestrahlung erfolgte mit Photonen durch folgende Linearbeschleuniger: Mevatron MX (mit 6 MeV), KD1 (6 und 10 MeV) und KD2 (6 und 15 MeV) der Firma Siemens.

Alle Patienten wurden konformal bestrahlt, wobei die Bestrahlungsfelder individuell auf der Grundlage einer dreidimensionalen Computertomografie an die Anatomie des Patienten angepasst wurde.

Als Bestrahlungstechniken kommen insbesondere die 4-Felder-Box-Technik (Gantrywinkel 0°,90°,180°,270°; Tischwinkel 0°,0°,0°,0°), die Andreaskreuz-Technik (Gantrywinkel 70°,100°,260°,290°; Tischwinkel 350°,0°,0°,10°) und die 5-Felder-Technik (Gantrywinkel 0°, 70°,100°,260°,290°; Tischwinkel 0°, 360°,0°,0°,10°) zum Einsatz.

In Abhängigkeit vom Zielvolumen wurden zwei verschiedene Möglichkeiten der Bestrahlung gewählt. Entweder wurde von Anfang an ausschließlich die Prostataloge bis zur geplanten Gesamtdosis behandelt, oder es erfolgte in einer ersten Serie eine Bestrahlung der Prostataloge mit periprostatischem Gewebe und regelmäßig auch der Samenblasen. In einer zweiten Serie wurde eine sogenannte Boostbestrahlung der Prostataloge vorgenommen, d.h., das Zielvolumen wurde auf die Region der ehemaligen Prostataloge reduziert.

58 Patienten wurden in einer Serie bestrahlt, wobei überwiegend die Technik der 4-Felder-Box zur Anwendung kam.

Zwei Bestrahlungsserien erfolgten bei 128 Patienten, bei denen bei der ersten Serie ebenfalls die 4-Felder-Boxtechnik zur Anwendung kam. Die Boosterung, also die zweite Serie, der Prostata wurde hauptsächlich in der Andreaskreuz-Technik durchgeführt.

Pro Fraktion wurde sowohl bei der Hauptbestrahlung als auch bei der Boostbestrahlung eine Dosis von 1,8 Gy oder 2 Gy verabreicht (siehe Tabelle 3).

TECHNIK	ANZAHL PAT. HAUPT-BESTRAHLUNG	ANZAHL PAT. BOOST-BESTRAHLUNG
4-Felder-Box	184	4
Andreaskreuz	2	122
Andere	1	2
Fraktion		
1,8 Gy	104	86
2 Gy	82	42
Andere	1	0

Tabelle 3: Verteilung der Bestrahlungstechnik und Fraktionsdosis

Die Grundlage für die Konturierung der Risikoorgane stellt die Computertomografie dar, welche zur Bestrahlungsplanung erstellt wird. Diese Bestrahlungsplanungs-CT erfolgt ohne Kontrastmittelgabe in der Bestrahlungsposition (Rückenlage, Kopfschale, Knierolle, Fersenschluss). Das Untersuchungsgebiet erstreckt sich für alle Patienten von der Oberkante der Iliosacralfuge bis ca. 3 cm kaudal des Anus. Die Untersuchung erfolgte mit gefüllter Harnblase. Die Schichtdicke beträgt 5 mm bei einem Tischvorschub von ebenfalls 5 mm.

Die Konturierung der Organvolumina wird in einem dreidimensionalen Bestrahlungssystem vorgenommen. Die CT-Daten werden auf dieses Planungssystem übertragen. Dies ermöglicht die Konturierung eines jeden Organs Schicht für Schicht. Als Planungssystem kam bei 181 Patienten HELAX TMS-System (MDS-Nordion) und bei 6 Patienten AXIOM-System (Siemens) zur Anwendung. Letzteres wurde unserer Klinik als β -Version zur Verfügung gestellt und bis 1995 verwendet.

2.2.2. Dosisverschreibung und Zielvolumina

Die Indikation für eine additive oder adjuvante perkutane Strahlentherapie ergibt sich bei den Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie derzeit aus den Staginguntersuchungen. Adjuvante Therapie: pT3/4 pNo cMo Ro. Additive Therapie: pT1-4 pNo cMo R1. Beide Patientengruppen werden in unserer Klinik mit einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bzw. 60 Gy in täglichen Fraktionen von 1,8 Gy bzw. 2,0 Gy fünfmal pro Woche bestrahlt.

Grundlage der Dosierung, der Optimierung der Dosishomogenität im Zielvolumen und der Dokumentation der Dosisverteilung ist der ICRU-Report 50 [71,98].

Die Dosisverschreibung nach ICRU 50 und die Definition des Zielvolumens erfolgte in Abhängigkeit vom Histologiebefund, Operationsbericht, und falls vorhanden, der präoperativen Bildgebung. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasste die Prostataloge unter Einschluss der ehemaligen Samenblasenregion.

Das Planungszielvolumen umfasste das CTV mit einem Sicherheitssaum für Lagerungsungenauigkeiten von 1 cm in alle Richtungen. Die Bestrahlung erfolgte in der Regel ohne die Anwendung eines Rektumballonkatheters.

Um den im Bestrahlungsplanungssystem erstellten Plan umsetzen zu können, wird der Zielpunkt (der Punkt im Bestrahlungsplan, an dem sich alle Zentralstrahlen der geplanten Bestrahlungsfelder kreuzen) auf den Patienten übertragen. Die Übertragung erfolgte entweder unter Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator (einem Gerät zur Therapieplanung, das die gleiche geometrische Konfiguration wie das Bestrahlungsgerät hat) oder mithilfe der virtuellen Simulation, bei welcher der Abstand des Zielpunktes zu einem vorher in der Planungs-CT markierten Punkt berechnet und bei der Lagerung des Patienten am Strahlengerät berücksichtigt wird. Die Feldbegrenzung („Kollimierung“) am Strahlengerät erfolgt entweder mithilfe von individuell gegossenen Blöcken aus Schwermetall oder durch Multileaf-Kollimatoren, die im Kopf des Bestrahlungsgerätes integriert sind. Multileaf-Kollimatoren bestehen aus servogetriebenen Schwermetalllamellen, die computergesteuert für jedes Bestrahlungsfeld so in Position gefahren werden, dass die gewünschte Feldform erreicht wird. Eine exakte täglich reproduzierbare Lagerung an den Bestrahlungsgeräten wird durch Markierungen auf der Haut des Patienten erreicht, die mit den fest im Bestrahlungsraum installierten Lagerungslasern in Übereinstimmung gebracht werden. Der Patient wird bestrahlt, sobald die räumliche Lage des Zielpunktes (des auf den Patienten übertragenen Bestrahlungsplanes) mit dem Isozentrum des Bestrahlungsgerätes („Drehpunkt“ des Linearbeschleunigers) in Übereinstimmung ist.

Sowohl für die additive wie die adjuvante Strahlentherapie können sich Abweichungen von der Art der Therapiekonzepte ergeben: Zum einen dann, wenn bereits bei der Bestrahlungsplanung klar ist, dass die Dosisbelastung für die Risikoorgane zu hoch ist. Zum anderen, wenn es während des Therapieverlaufs zu einer schlechten Verträglichkeit kommt. In diesen Situationen wird dies hier beschriebene Therapiekonzept individuell für den jeweiligen Patienten angepasst.

2.3. Ablauf der Datenerhebung

Die Daten stammen aus den Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie. Ihnen wurden alle wichtigen Informationen über den Patienten, Untersuchungsmethoden, die zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung verwendet wurden, die Tumorhistologie und -ausdehnung, vorangegangene hormonelle Maßnahmen, Laborwerte, Details über die Durchführung der Strahlentherapie und aufgetretene Nebenwirkungen etc. entnommen. Die Datenerfassung gliedert sich in zwei Schritte. Zuerst werden die relevanten Informationen aus der Akte in ein eigens entwickeltes Papierformular (siehe Abbildung 2 und 3) übertragen. Später, nach Aktualisierung der Informationen durch telefonische Patientenbefragung, werden sie in die Datenbank übertragen.

Eine direkte Eingabe in die Datenbank wurde bewusst vermieden, um im Falle eines möglichen Systemabsturzes der Datenbank die Patientendaten ohne erneutes Aktenstudium restaurieren zu können und um Fehlereingaben zu vermeiden.

Aktuelle oder zurückliegende Hormontherapie, urologischer Status vor Strahlentherapie, Samenblasenbeteiligung und Kapselbeteiligung wurden handschriftlich ergänzt. Um ein aktuelles Follow-Up der Patienten zu haben, wurden die Patienten oder ihre weiterbehandelnden Ärzte telefonisch kontaktiert und die Daten anhand eines von der Klinik für Strahlentherapie konzipierten Fragebogens vervollständigt und aktualisiert (siehe Abbildung 4).

Telefon Patient: Urologe/Hausarzt:					Patientenaufkleber						
FBvRT		Akte		Patient	Urologe			Versicherung: A P AP			
FBnRT		Datum					Nachsorge bei:				
LtzKoMRI		ltzKoUro		NäKoMRI		näKoUro		Tod - PC	Lost-of FU		
pT	cT	pN	cN	cM	R (R1,R2,RX)		G	Gleason	ED		
		(/)						+	=		
R1-Situation: apikal, sonstiges, apikal und and.; singular, multipel, n.b.; fokal, breitflächig, n.b.											
Stanze			re		li		Sext re: + bas - + mitte - + apex -				
Datum			/		/		Sext li : + bas - + mitte - + apex -				
			pos		pos						
Staging	<input type="checkbox"/> TRUS <input type="checkbox"/> Sono <input type="checkbox"/> RöTh <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> NMR <input type="checkbox"/> Szinti		Zystoskopie				Rektoskopie				
			TURP								
O	rPr -Datum		pLAD -Datum				Bemerkung				
PP	Nervschonung										
RTx	von		Vol-PI		Vol-PS		Vol-Re		Frk-H	Frk-B	
	bis		Vol-B		Vol-SB		Vol-Cy		Te-H	Te-B	
			Dos-PS		Dos-SB		Dos-Beck		PIS		
			Dos-Loge		Dos-SBG						
Vorerkr.	cm	<input type="checkbox"/> Div <input type="checkbox"/> KHK <input type="checkbox"/> HyT									
	kg	<input type="checkbox"/> pAVK <input type="checkbox"/> pulm <input type="checkbox"/> D.m.									
akute Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/> Niko <input type="checkbox"/> Alk <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> Pol <input type="checkbox"/> Hrrh		Hämaturie Harninkontinenz Urge Harn Harnröhrenstenose Pollakisutie Algurie Nykturie Impotenz Darmblutung Stuhlinkontinenz Urge Stuhlgang Diarrhöe Proktitis Hautnebenwirkung						PSA	Datum	Bem
Staging post RT	Rektoskopien:/ Cystoskopien:										

Abbildung 2: Erhebungsbogen für Allgemeines

Datum					Therapie
Jahr	1/2	3/4	5/6	7/8	Persistenz von/bis
Hämaturie					
Harninkontinenz					
Urge Harn					
Harnröhrenstenose					
Pollakisurie					
Algurie					
Nykturie					
Impotenz					
Darmblutung					
Stuhlinkontinenz					
Urge Stuhlgang					
Diarrhöe					
Proktitis					
Hautnebenwirkung					

Abbildung 3: Erhebungsbogen II für chronische Nebenwirkungen

Dokumentation Prostata

Name
geb.:

Datum:

Vor Hormonth.
Vor RT
Während RT
Dosis: _____ Gy
Nach RT

Größe: _____ (cm)

Gewicht: _____ (Kg)

Stuhlgang:

Häufigkeit: _____ /Tag; Urge Nein Ja
Inkontinenz: Nein Ja Anzahl Windeln/Vorlagen _____
Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____
Blut (Klinisch): Nein Ja Häufigkeit/Menge: _____
Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____ Hb-Nadir _____
Transfusion (Anzahl): _____ OP (Art): _____
Sonstige Therapie: _____
wann: _____ bei (Dr.): _____
Schleim: Nein Ja Häufigkeit: _____
Schmerzen: Nein Ja Stärke: _____
Therapie _____
Ballonverträgl: o.B. Blut Schmerzen
Anderes: _____
Abbruch: Nein Ja Bei Gy: _____

Wasserlassen:

Häufigkeit: _____ /Tag, _____ /Nacht. Urge Nein Ja
Inkontinenz: Nein Ja Anzahl Windeln/Vorlagen: _____
Art (Streß-, Drangink., etc): _____ seit: _____
Blut (Klinisch): Nein Ja Häufigkeit/Menge: _____
Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____
Transfusion (Anzahl): _____ Op (Art): _____
Sonstige Therapie: _____
Algurie: Nein Ja Stärke: _____
Therapie: _____
Harnverhalt: Nein Ja Art: _____
Zeitpunkt: _____ Therapie: _____

Haut: o.B. Rötung Epitheliolyse Hyperpigm. Atrophie
Lokalisation: perianal andere _____

Potenz: Normal Gestört, GV möglich Gestört kein GV Erloschen
Häufigkeit des GV _____ x pro _____

RTOG-Score Gastrointestinal _____ RTOG-Score Urogenital _____
Andere Nebenwirkungen: _____

Hormontherapie: Neoadjuvant von _____ bis _____ Erneut seit: _____
PSA: _____ ng/ml Datum: _____; _____ ng/ml Datum: _____
_____ ng/ml Datum: _____; _____ ng/ml Datum: _____
Rezidiv: Nein Lokal Lymphknoten Datum: _____
Metastase: Nein Ja Lokalisation _____ Datum: _____
Nächste NU: _____ **Nächste Rektoskopie:** _____

Abbildung 4: Anamnese –und Nachsorgedokumentationsbogen

2.4. Einteilung des Schweregrades von Nebenwirkungen

Die Einteilungskriterien für den Schweregrad der akuten Nebenwirkungen wurden von den als Common Toxicity Criteria (CTC) benannten Richtlinien der Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“ der Onkologischen Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel-e.V. in der Version von 1995 übernommen. Dieser Score findet in der Originalfassung vom Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institute (NCI) weltweit Anwendung. Mittlerweile wurde im April 1999 die neue Version 2.0 veröffentlicht [104]. Für die chronischen Nebenwirkungen wurde der EORTC/RTOG-Score (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Treatment Oncology Group) verwendet [126].

Im folgenden Abschnitt werden die speziellen Kriterien bzw. Gradeinteilungen für urogenitale Nebenwirkungen, wie Hämaturie, Harninkontinenz, Harnröhrenstenose, Pollakisurie, Nykturie, Algurie und Impotenz, und intestinale Nebenwirkungen, wie Darmblutung, Stuhlfrequenz, Stuhlinkontinenz und proktitische Beschwerden, nach CTC und RTOG/EORTC dargestellt.

Jedoch nicht alle diese standardisierten Einteilungen ließen sich auf das vorhandene Datenmaterial anwenden, weshalb Abwandlungen notwendig wurden. Für Symptome, die in den CTC und RTOG nicht explizit aufgeführt, jedoch in den Akten vermerkt waren, galten nach den allgemeinen Formulierungen sinnngemäße Graduierungen (z.B. Nykturie), Gleiches galt für die Symptomausprägungen.

Alle Nebenwirkungen von Beginn bis 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie wurden als akute Nebenwirkungen, alle Nebenwirkungen ab 3 Monate nach Ende der Therapie als chronische Nebenwirkungen definiert.

Aufgetretene akute oder chronische Nebenwirkungen wurden in eine Datenbank überführt und entsprechend ausgewertet.

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	keine	keine
1	Mikrohämaturie	Mikrohämaturie	(wird nur bei Urinstatus diagnostiziert)
2	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	intermittierende Makrohämaturie	spontan sistierende Makrohämaturie als seltenes Ereignis; mit oder ohne Gerinnsel; seltene Therapie (auch Blasenspülung)
3	Makrohämaturie mit Gerinnsel, Blasenspülung nötig	persistierende Makrohämaturie mit Bluttransfusionen oder artifizieller Harnableitung	dauernd therapiepflichtige Makrohämaturie (Blasenspülung, Cystoskopie etc.)
4	transfusionsbedürftige Blutung, Zystektomie nötig	hämorrhagische Zystitis, Bluttransfusion, Zystektomie	bedrohliche Makrohämaturie mit intensiver Therapie (häufige Transfusionen, stationärer Aufenthalt, Operationen etc.)

Tabelle 4: Kriterien für akute und chronische Hämaturie

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	nicht gelistet	keine
1	Stressinkontinenz (Niesen, Lachen)		(Nicht definiert)
2	spontan, aber Kontrolle möglich		Stressinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln, <2 Vorlagen
3	unkontrollierter Abgang (ohne Fistel)		unkontrollierter Abgang (Windeln, >2 Vorlagen)
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Tabelle 5: Kriterien für akute und chronische Harninkontinenz

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	nicht gelistet	keine
1	Restharn >100 cm ³ , gelegentlich Dysurie		abgeschwächter Harnstrahl
2	Katheter immer zur Entleerung nötig		Katheter gelegentlich oder immer nötig
3	OP (TURP, Bougierung) nötig		OP (TURP, Bougierung, Kerbung)
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Tabelle 6: Kriterien für akute und chronische Harnröhrenstenose

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	normal	keine	bis 5x/Tag, bis 4 stdl.
1	gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang <2x des Normalen	nicht explizit gelistet	gering, 6-8x/Tag, 2-3 stdl.
2	mäßig vermehrter Harndrang, >2x des Normalen, <1x/h	deutliche Pollakisurie, (>6x/Tag, <1x/h)	mäßig, 9-11x/Tag, bis 2 stdl.
3	stark vermehrter Harndrang, mit Urgesymptomatik, >1x/h, Katheterisierung notwendig	massive Pollakisurie (> 1x/h)	massiv, >12x/Tag, ca.1x/h, Katheter notwendig
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Tabelle 7: Kriterien für akute und chronische Pollakisurie

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	nicht gelistet	nicht gelistet	keine
1			gering (<3x oder >4-stdl.
2			mäßig (3-6x oder 2-3-stdl.
3			stark (>6x oder 1-2-stdl.
4			(nicht definiert)

Tabelle 8: Kriterien für akute und chronische Nykturie

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	keine	keine
1	geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie	nicht explizit gelistet	„gelegentlich“ oder geringe Schmerzen, keine Therapie
2	mäßige Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente kontrollierbar	deutliche Dysurie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Analgetika, Spasmolytika) kontrollierbar
3	starke Schmerzen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	massive Dysurie, starke Analgetika, Spasmolytika	starke Schmerzen, trotz Medikation Schmerzpersistenz
4	(nicht definiert)		

Tabelle 9: Kriterien für akute und chronische Algurie

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	normal	nicht gelistet	keine
1	Erektion gestört, Verkehr möglich		Erektion beeinträchtigt, Verkehr möglich
2	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich		Erektion beeinträchtigt, Verkehr nicht möglich
3	keine Erektion und Verkehr möglich		keine Erektion, kein Verkehr
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Tabelle 10: Kriterien für sexuelle Funktionsstörung

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	keine	keine
1	Hämoccult +	Blut im Stuhl („leicht“)	
2	makroskopisch sichtbar	Blut im Stuhl („deutlich“)	makroskopisch sichtbar
3	lokale Therapiepflicht	massive Diarrhoe mit Blut, operationsbedürftige Darmobstruktion/Blut im Stuhl, OP	stark: wiederholte Laserkoagulation (>2x), lokale Umstechung, Transfusionen
4	transfusionsbedürftige Blutung, OP	(nicht explizit gelistet)	lebensbedrohliche Blutung, OP (Anus praeter)

Tabelle 11: Kriterien für akute und chronische Darmblutung

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	keine	entsprechend den Vorgaben von CTC/RTOG)
1	gering vermehrt (2-3 Stühle am Tag)	leichte Diarrhoe (<5x/die)	
2	mäßig vermehrt (4-6 Stühle am Tag, nächtliche Stühle)	deutliche Diarrhoe (>5x/die)	
3	stark vermehrt (7-9 Stühle am Tag, Inkontinenz)	massive Diarrhoe mit Schleim und Blut	
4	>10 Stühle am Tag, blutige Diarrhoe		

Tabelle 12: Kriterien für akute und chronische Erhöhung der Stuhlfrequenz

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0		keine	keine
1		Schleim und Blut im Stuhl, vereinzelte Teleangiektasien	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch: vereinzelte Teleangiektasien, etwas Schleim
2	mäßige Krämpfe, Schmerzen ohne Medikamentenbedarf	starker Blut- und Schleimabgang, großflächige Teleangiektasien	mäßige Proktitisbeschwerden (>2x/die Schleim), Therapeutika (Scheriproct, Buscopan..., keine Analgetika, chronisch: großflächige Teleangiektasien
3	starke Krämpfe, Schmerzen mit Medikamentenbedarf	massive Diarrhöe mit Schleim und Blut, Laserkoagulation, medikamentöse Therapie	starke Proktitisbeschwerden, Therapeutika (auch Analgetika WHO 1)
4		Darmnekrose, Perforation, Fistel, OP, medikamentöse Therapie	Verschluss/Perforation/Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stationärer Aufenthalt, ständiger unkontrollierter Schleimabgang, Anus praeter, Analgetika (WHO2-3)

Tabelle 13: Kriterien für weitere akute und chronische proktitische Beschwerden (ausgeschlossen sind Darmblutung, Stuhlfrequenz)

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	nicht gelistet	keine
1	Stressinkontinenz		(nicht definiert)
2	spontan, Kontrolle möglich		Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Stuhlverschmierung
3	unkontrollierbar		unkontrolliert
4	(nicht definiert)		(nicht definiert)

Tabelle 14: Kriterien für akute und chronische Stuhlinkontinenz

GRAD	AKUT (CTC)	CHRONISCH (RTOG/EORTC)	ANWENDUNGSORIENTIERTE EINTEILUNG
0	keine	keine	
1	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierter Schweiß	leichte Atrophie od. Fibrose, Pigmentveränderungen, geringer Haarverlust	(entsprechend den Vorhaben CTC und RTOG)
2	mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolysen (< 50% des Bestrahlungsfelds), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	mäßige Atrophie od. Fibrose, vereinzelt Teleangiektasien, völliger Haarverlust	
3	ausgeprägtes Erythem, konfluierend feuchte Epitheliolysen (> 50% des Bestrahlungsfelds), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	ausgeprägte Atrophie od. Fibrose, Kontraktur, vermehrt Teleangiektasien, dermatologische Behandlung	
4	tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP nötig	ausgedehnte konfluierende Nekrose, tiefe Ulceration, massive dermatologische Behandlung	

Tabelle 15: Kriterien für akute und chronische radiogen induzierte Dermatitis

2.5. Beurteilung verschiedener Definitionen des Überlebens

Hinsichtlich eines Einflusses auf das biochemisch rezidivfreie Überleben und des Gesamtüberlebens der drei Gruppen im sogenannten „Follow-Up“-Zeitraum von mindestens 12 Monaten (adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv, klinisches Lokalrezidiv) wurden Alter, Gleason-Score, PSA vor Operation, der PSA-Nadir nach Operation, der PSA-Wert vor konformalen Bestrahlung, PSA-Reduktion durch Bestrahlung, klinisches Tumorstadium, Samenblaseninfiltration oder extrakapsuläre Ausbreitung, positiver Absetzungsrand und Bestrahlungsdosis analysiert.

Als „Follow-Up“ wurde die Zeit vom Bestrahlungsende bis zu dem letzten dokumentierten Kontakt mit dem Patienten bzw. bis zu dessen Tod gewertet.

Ein Endpunkt der Auswertung war das biochemisch rezidivfreie Überleben, d.h. von der Beendigung der Strahlentherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs, der Beginn einer neuen Hormontherapie oder der letzte dokumentierte Kontakt bzw. der Tod des Patienten. Ein biochemisches Rezidiv wurde in dieser Arbeit als PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml nach konformaler Strahlentherapie definiert.

Wenn der PSA-Wert nach der Strahlentherapie über $0,2$ ng/ml geblieben ist, wurde der Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs auf den letzten Tag der Bestrahlung datiert.

Mit dem klinisch rezidivfreiem Überleben wurde der Zeitraum bis zur einer klinischen Manifestation eines Lokalrezidivs oder der letzte dokumentierte Kontakt zum Patienten oder dessen Tod definiert.

Das metastasenfrem Überleben reichte bis zur erstmaligen Diagnose von Fernmetastasen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde bei Patienten, die verstarben, der Todeszeitpunkt als Endpunkt definiert. Lebende Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle als zensiert betrachtet.

Hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens wurde bei Patienten, die am Prostatakarzinom verstarben, der Todeszeitpunkt als Zeitpunkt des Therapieversagens gewertet.

Alle Definitionen des Überlebens bzw. Überlebenskurven wurden im Folgenden ab Ende der Bestrahlung kalkuliert.

2.6. Datenbanksystem

Zur Speicherung und Bearbeitung der Daten von an unserer Klinik behandelten Prostatakarzinompatienten wurde ein professionelles Datenbankmanagementsystem eingerichtet, das auf einer Client-Server-Architektur beruht. Auf einem zentralen Rechner ist ein Microsoft® SQL Server mit der Prostata-Datenbank installiert. Auf verschiedenen, dem Netzwerk angeschlossenen Computern befinden sich besondere, von einem Klinikmitarbeiter programmierte Microsoft® Access Projektdateien, von denen aus auf die zentrale Datenbank als sogenannte „Clients“ zugegriffen werden kann.

Die Datenbank erfasst ein großes Patientenkollektiv mit allen Prostatakarzinompatienten, die seit 1994 an unserer Klinik dreidimensional konformal bestrahlt wurden. Alle relevanten Variablen, die im Rahmen der oben genannten Untersuchung verwendet wurden, sind darin gespeichert. Die Variablen der Fragebögen und Dokumentations- und Nachsorgebögen sowie Daten aus den Patientenakten müssen manuell eingegeben werden.

2.7. Datenverarbeitung/Statistik

Die zur statistischen Auswertung benötigten Daten wurden von der Access-Datenbank in das Statistikprogramm SPSS Version 17.0. überführt.

Die statistische Auswertung, welche den Ergebnisteil darstellt, lässt sich in eine deskriptive Statistik der erfassten Patientendaten und in eine vergleichende Statistik unterteilen.

Die Überlebenskurven und die Inzidenz von Nebenwirkungen II/III wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Univariate Einflussfaktoren wurden mittels des log-rank-Test untersucht.

Der Einfluss verschiedener Faktoren als unabhängige Prognosefaktoren auf das Überleben und der Nebenwirkungen wurde anhand der multiplen Regression nach Cox untersucht.

Alle Tests erfolgten zweiseitig.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Patientenkollektiv und klinische Parameter

3.1. Subgruppen und Patientencharakteristika

Um die Effektivität und Toxizität der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom zu untersuchen, wurden drei Kollektive unterschieden: Adjuvant/additive Radiotherapie (aCRT), Salvage Radiotherapie bei biochemischen Rezidiv (bCRT) und Salvage Radiotherapie bei klinisch apparentem Rezidiv (ICRT). Die Charakteristika der Gesamtgruppe und der drei Untergruppen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Die Auswertung bezieht sich immer auf die Patienten mit einem Follow-Up von mehr als 12 Monaten.

3.1.1. Nachbeobachtungszeit

Das mediane Follow-Up bei allen Patienten betrug 37 Monate (12-104 Monate). Bei den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten bezifferte sich die Nachbeobachtungszeit auf 36,5 Monate, bei den biochemisch rezidiv bestrahlten Patienten auf 35 Monate und bei den klinisch rezidiv bestrahlten Patienten auf 40 Monate.

3.1.2. Alter

Die Patienten der Gesamtgruppe waren im Median 60 Jahre alt (37-82 Jahre). Die Patienten in den drei Subgruppen waren im Median 62,4 (aCRT), 64,7 (bCRT) und 66,5 (ICRT) Jahre alt.

3.1.3. TNM-Stadium

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten (64% der Gesamtgruppe) war ein pT3-Stadium diagnostiziert worden. 48 Patienten (26%) hatten ein pT2 -und 17 Patienten (9%) ein pT4-Stadium. Nur 2 Patienten (1%) waren als pT1 eingestuft worden.

Bei 172 Patienten (92%) waren keine Lymphknoten befallen, bei 10 Patienten (5%) konnten regionäre Lymphknoten nicht beurteilt werden. Bei nur 5 Patienten war ein Lymphknotenbefall nachzuweisen.

Vor Beginn der Bestrahlung wurden bei keinem Patienten Metastasen diagnostiziert.

3.1.4. R-Situation, Kapselinfiltration, Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration

Drei Viertel aller Patienten zeigten eine R1-Situation. Zu einer Kapselinfiltration/Kapselpenetration kam es bei 70,3%/ 48,4% aller Patienten.

Die Samenblasen waren bei knapp einem Viertel der Patienten infiltriert.

3.1.5. Gleason-Score

Knapp über die Hälfte (52,1%) aller Patienten hatte einen Gleason-Score zwischen 7 und 10. Nur 3 Patienten (1%) wiesen einen Gleason-Score von 2 bis 4 auf. Die übrigen Patienten (27,1%) hatten eine Score von 5-6. Bei 35 Patienten war der Gleason-Score nicht nachzuvollziehen, da er in der histologischen Beurteilung nicht angegeben wurde.

3.1.6. PSA-Wert bei Erstdiagnose und vor radikaler Prostatektomie

Die Gesamtgruppe aller Behandelten hatte im Median einen PSA-Wert von 10,60 ng/ml bei Erstdiagnose und einen PSA-Wert von 12,4 ng/ml vor der Operation. In der ICRT-Subgruppe lag der PSA-Wert mit 13,0 ng/ml (Median) vor Erstdiagnose und 13,5 ng/ml (Median) vor der Operation etwas höher als in den beiden anderen Gruppen.

3.1.7. Bestrahlungsdosis

Die mediane Bestrahlungsdosis lag für alle Patienten bei 60,0 Gy (Range 50-70 Gy). Die Patienten, die adjuvant/additiv bestrahlt wurden, erhielten eine mediane Dosis von 59,4 Gy (Range 50-66,6 Gy). Für das Krankengut, das wegen eines biochemischen Rezidivs eine postoperative Strahlentherapie erhielt, betrug die mediane Bestrahlungsdosis 64 Gy (Range 59,4-66,6 Gy). Die dritte Gruppe mit klinischem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie wurde mit einer medianen Dosis von 66 Gy (Range 60-70 Gy) bestrahlt. Wie ersichtlich, war die mediane Bestrahlungsdosis für die Patienten mit klinischem Lokalrezidiv am höchsten, gefolgt von der Dosis für die Patienten mit biochemischen Rezidiv. Für die adjuvant/additiv bestrahlten Patienten war die mediane Bestrahlungsdosis am niedrigsten ($p < 0,001$).

3.1.8. Hormontherapie

In der Gesamtgruppe hatten 38 (20%) Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie bekommen. Wie sich diese Patienten auf die drei Subgruppen unterteilen, ist aus Tabelle 16 zu ersehen.

3.1.9. Begleiterkrankungen

In der Gesamtgruppe hatten 98 Patienten (52%) Hämorrhoiden. 51 Patienten (27%) litten unter Dickdarmpolypen. Eine Divertikulose zeigte sich bei 38 Patienten (20%). Diabetes mellitus kam bei 11 Patienten (6%) und eine KHK bei 12 Patienten (6,5%) vor (Untergruppen siehe Tabelle 16).

	GESAMT-KOLLEKTIV	ADJUVANT/ ADDITIV	PSA-REZIDIV (BCRT)	KLINISCHES LOKAL- REZIDIV (LCRT)	P
Anzahl Patienten	201 (100%)	131 (65%)	43 (22%)	27 (13%)	
Anzahl Patienten FU>=12 Monate	187 (100%)	121 (64,5%)	41 (22%)	25 (13,5%)	
Follow-UP (Monate) Median (Range)	37 (12-104)	36,5 (12-104)	35 (13-76)	40 (13-89)	0,046
Medianes Alter Jahre (Range)	60 (37-82)	62,4 (37-77)	64,7 (54-76)	66,5 (56-82)	0,947
BMI (kg/m²) Median (Range)	26,26 (19,36-37,13)	26,07 (19,36-35,83)	26,28 (19,59-37,13)	28,39 (22,92-31,74)	0,318
T-Stadium pT1 pT2 pT3 pT4	2 (1%) 48 (26%) 120 (64%) 17 (9%)	0 (0%) 29 (24%) 77 (65,6%) 15 (12,4%)	1 (2,4%) 15 (36,5%) 24 (58,5%) 1 (2,4%)	1 (4%) 4 (16%) 19 (76%) 1 (4%)	0,024
Lymphadenektomie NX N0 N1	187 (100%) 10 (5%) 172 (92%) 5 (3%)	121 (100%) 6 (5%) 112 (93%) 3 (2%)	41 (100%) 3 (7,3%) 37 (90,2%) 1 (2,5%)	25 (100%) 1 (4%) 23 (92%) 1 (4%)	0,786
R-Status R0 R1	46 (25%) 141 (75%)	9 (7,4%) 112 (92,6%)	20 (48,8%) 21 (51,2%)	17 (68%) 8 (32%)	<0,001
Samenblasen- infiltration	43 (23%)	31 (25,6%)	8 (19,5%)	3 (12%)	0,569
Kapselpenetration	91 (48,4%)	70 (57,9%)	13 (31,7%)	8 (32%)	0,013
Kapselinfiltration	133 (70,7%)	95 (78,5%)	24 (58,5%)	14 (56%)	0,04
Gleason-Score 2-4 5-6 7-10 Unbekannt	3 (1,6%) 51 (27,3%) 98 (52,4%) 35 (18,7%)	1 (0,8%) 38 (31,4%) 75 (61,9%) 7 (5,9%)	2 (4,9%) 6 (14,6%) 18 (43,9%) 15 (36,6%)	- 7 (28%) 5 (20%) 13 (52%)	0,161
PSA bei ED (ng/ml) Median (Range)	10,60 (0,8-220)	10,0 (1,49-220)	10,775 (2,37-120)	13,0 (0,8-150)	0,937
PSA vor OP (ng/ml) Median (Range)	12,4 (0,8-220)	12,5 (1,49-220)	11,65 (2,38-120)	13,5 (0,8-150)	0,970
PSA-Nadir nach OP (ng/ml) Median (Range)	0,09 (0,00-41,80)	0,08 (0,00-41,80)	0,04 (0,00-1,80)	0,17 (0,00-5,00)	0,201
PSA vor RT (ng/ml) Median (Range)	0,30 (0,00-41,80)	0,10 (0,00-41,80)	0,77 (0,10-4,90)	1,5 (0,00-38,40)	<0,001

	GESAMT-KOLLEKTIV	ADJUVANT/ADDITIV	PSA-REZIDIV (BCRT)	KLINISCHES LOKAL-REZIDIV (LCRT)	P*
Mediane Bestrahlungsdosis (Range, Gy)	60 Gy (50-70)	59,4 Gy (50-66,6)	64 Gy (59,4-66,6)	66 Gy (60-70)	<0,001
Anzahl Patienten:					
< 59,4 Gy	9	9	0	0	
>= 59,4-61,2 Gy	123	103	18	2	
62 –64,8 Gy	14	2	11	1	
66 Gy (+/-1Gy)	39	7	12	20	
68 –71 Gy	2	0	0	2	
Neoadjuvante Hormontherapie	38 (20%)	23 (18,3%)	9 (22%)	6 (24%)	0,818
Begleit-erkrankungen					
Diabetes mellitus	11 (6%)	4 (3,3%)	2 (4,9%)	5 (20%)	
KHK	12 (6,5%)	7 (5,8%)	2 (4,9%)	3 (12%)	
Divertikel	38 (20%)	26 (21,5%)	5 (12,2%)	7 (28%)	
Polypen	51 (27%)	37 (30,6%)	9 (22%)	5 (20%)	
Hämorrhoiden	98 (52%)	65 (53,7%)	17 (41,5%)	16 (64%)	

Tabelle 16: Patientencharakteristika für das Gesamtkollektiv und die Subgruppen, p =Signifikanz (Kruskal-Wallis-U-Test)

4. Effektivität der Strahlentherapie

In den folgenden Kapiteln beschäftigt sich diese Arbeit mit der Effektivität der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. Es wird im Einzelnen auf das biochemisch rezidivfreie Überleben, Gesamtüberleben, Metastaseninzidenz und das Auftreten von Lokalrezidiven nach Strahlentherapie eingegangen. Darüber hinaus werden univariate und multivariate Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben analysiert.

	GESAMT-KOLLEKTIV	ADJUVANT/ADDITIV	PSA-REZIDIV (BCRT)	KLINISCHES LOKAL-REZIDIV (LCRT)
PSA-Reduktion durch RT	151 (80%)	96 (79,3%)	33 (80,5%)	22 (88%)
3-J-bNED	62%	70,9%	51,1%	37,1%
Lokalrezidive während Follow-Up	1 (0,5%)	-	-	1 (4%)
Metastasen während Follow-Up	10 (6%)	8 (7%)	2 (5%)	-
Sterbefälle	10 (5,3%)	4 (3,3%)	4 (9,8%)	2 (8%)
Tod durch PC	6 (3,2%)	3 (2,5%)	2 (4,9%)	1 (4%)
Tod durch andere Erkrankungen	4 (2,1%)	1 (0,8%)	2 (4,9%)	1 (4%)

Tabelle 17: Effektivität der Bestrahlung PC (Prostatakarzinom), RT (Strahlentherapie), 3-J-bNED (3-Jahres-biochemisch rezidivfreie Überleben)

4.1. Biochemisch rezidivfreies Überleben

Im Hinblick auf das biochemisch rezidivfreie Überleben wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeiten bestimmt. Als kritische Ereignisse dienten hier das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (PSA > 0,2 ng/ml), der Beginn einer neuen Hormontherapie oder das Ende des Beobachtungszeitraumes (Tod oder letzter Kontakt zum Patienten) ab Ende der Bestrahlung.

In der folgenden Darstellung der Ergebnisse werden die bei 3.1. genannten drei Kollektive unterschieden.

Die biochemische Kontrolle des Gesamtkollektivs nach 3 Jahren betrug insgesamt 62%. Dieser Anteil der Patienten war also nach 3 Jahren noch biochemisch rezidivfrei.

In Abbildung 5 sind die biochemischen Überlebensraten der einzelnen Kollektive ersichtlich. In der adjuvant/additiven Gruppe ist die biochemische Kontrolle mit 70,9% am höchsten („adjuvant/additiv“), in der dritten Gruppe mit 37,1% am niedrigsten („klinisches Lokalrezidiv“). Die Patienten, die aufgrund eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie eine Radiotherapie erhielten, hatten eine biochemische Kontrolle von 51,1% („PSA-Rezidiv“)

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven sind hier signifikant ($p < 0,001$).

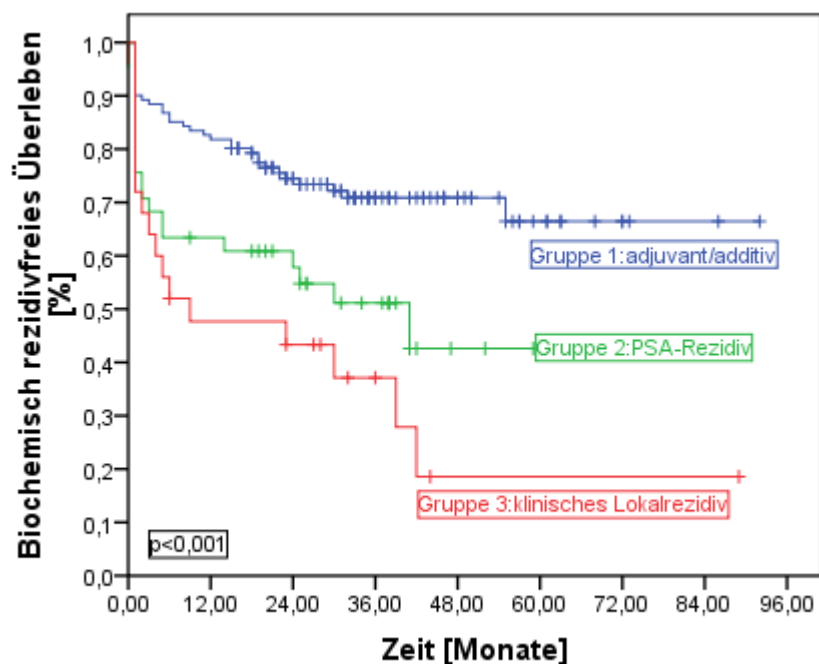


Abbildung 5: Biochemisch rezidivfreies Überleben der drei Kollektive: Adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv ab Ende der Bestrahlung

4.2. Univariate Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben

Untersucht wurde der Einfluss folgender Faktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben anhand der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Log-Rank-Test): Alter, PSA vor OP, PSA vor Bestrahlung, PSA-Nadir nach OP, jegliche PSA-Reduktion durch Bestrahlung, Tumorstadium, Gleason-Score, Resektionsstatus, Samenblaseninfiltration, Kapselpenetration und die Bestrahlungsdosis.

Falls in der Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Einflussfaktoren bestand, wurde hier keine Kaplan-Meier-Überlebensrate anhand eines Diagramms aufgezeigt. Wurde das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt, wurde die Kaplan-Meier Überlebensrate dennoch anhand eines Diagramms dargestellt.

4.2.1. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten

Alter

Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen unterteilt, Gruppe 1 <70 Jahre, Gruppe 2 \geq 70 Jahre. Für das biochemisch rezidivfreie Überleben konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen festgestellt werden ($p=0,072$), jedoch wurde das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt. Das nach 3 Jahren rezidivfreie Überleben betrug bei der Altersgruppe <70 Jahre ($n=107$) 74,6%, bei der Altersgruppe \geq 70 Jahre ($n=14$) 43,5%.

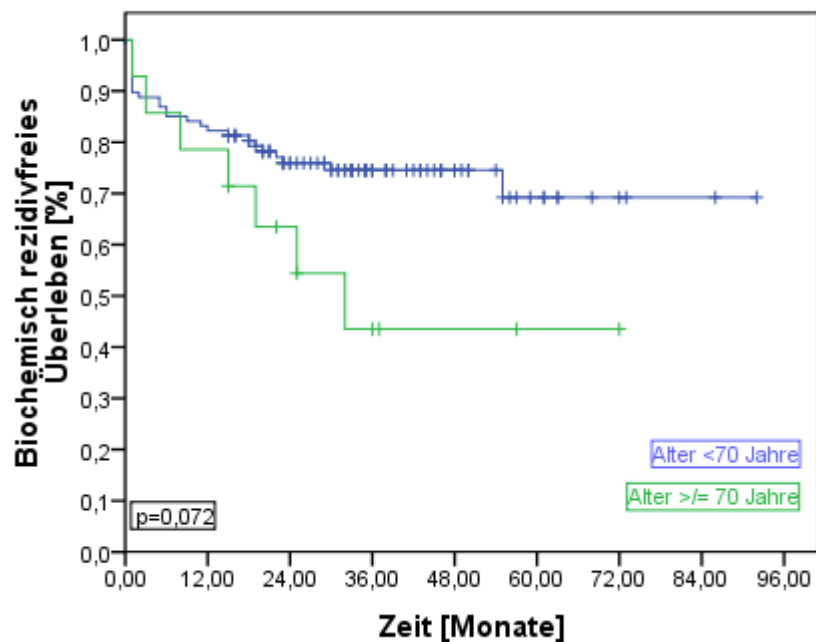


Abbildung 6: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter (adjuvant/additiv)

Höhe des PSA-Wertes vor der Operation

Betrachtet man das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der Patienten, so wird deutlich, dass Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 50 ng/ml ($n=6$) vor der Operation mit 16,7% ein signifikant schlechteres biochemisch rezidivfreies Überleben ($p<0,001$) aufweisen als Patienten mit Werten <10 ng/ml ($n=48$) (3-J-bNED 71,6%) und zwischen 10-50 ng/ml ($n=63$) (3-J-bNED 73,3%).

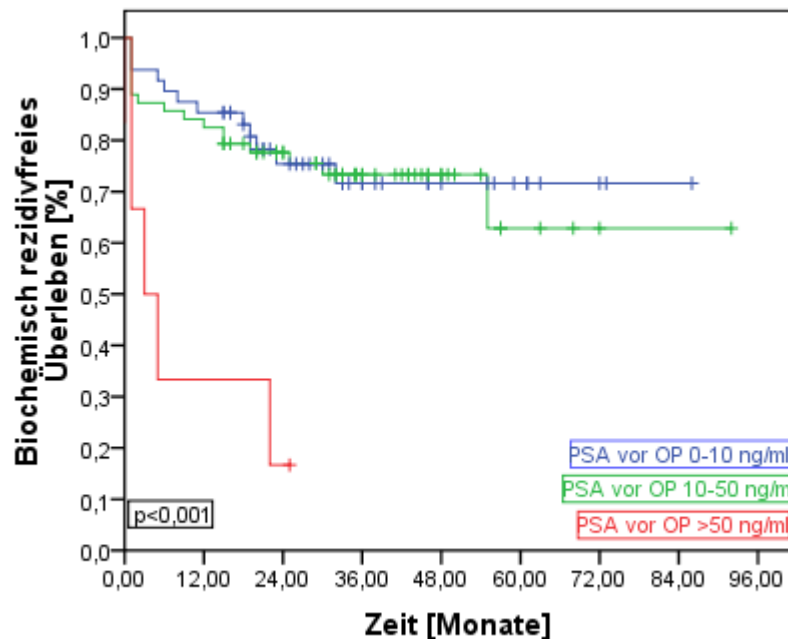


Abbildung 7: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor OP (adjuvant/additiv)

Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung

Das biochemisch rezidivfreie Überleben zeigte auch eine deutliche Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung ($p<0,001$). Patienten mit einem PSA-Wert $<0,2$ ng/ml ($n=69$) hatten nach 3 Jahren eine Überlebensrate von 87,6%, das Kollektiv mit einem PSA-Wert $\geq 0,2-0,5$ ng/ml ($n=18$) wies nach 3 Jahren mit 46,6% eine deutlich schlechtere Überlebensrate auf. Für die dritte Gruppe mit einem PSA-Wert von $\geq 0,5-1$ ng/ml betrug nach 3 Jahren die biochemisch rezidivfreie Überlebensrate 66,7%. Die schlechteste Überlebensrate zeigte sich bei den Patienten, deren PSA-Wert bei >1 ng/ml vor der Bestrahlung lag (3-JbNED 46,3%).

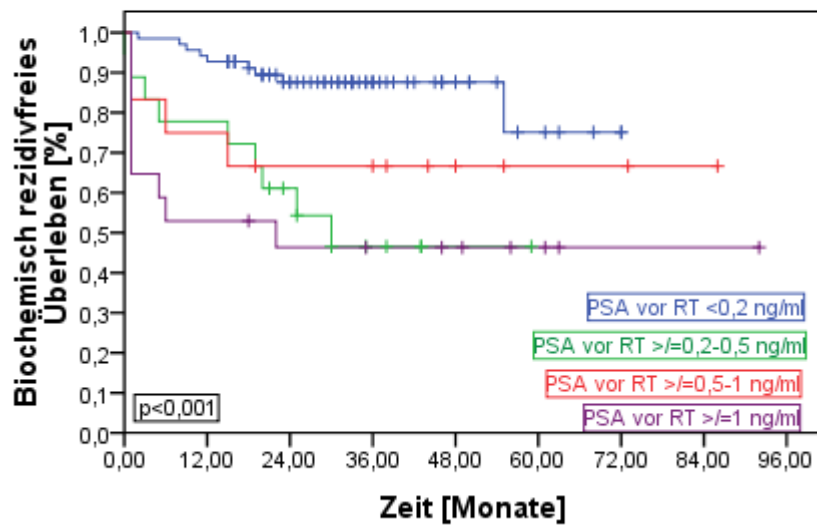


Abbildung 8: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor RT (adjuvant/additiv)

PSA-Nadir nach Operation

Die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln, ist signifikant abhängig von dem PSA-Nadir nach Operation ($p < 0,001$). Patienten mit einem PSA-Nadir $< 0,5$ ng/ml ($n = 93$) hatten nach 3 Jahren ein biochemisch rezidivfreies Überleben von 76,1% und die Gruppe mit einem PSA-Nadir $> 0,5-1$ ng/ml ($n = 9$) ein biochemisch rezidivfreies Überleben von 66,7% nach 3 Jahren. Hingegen hatte die dritte Gruppe mit einem PSA-Nadir nach Operation $> = 1$ ng/ml nach 3 Jahren eine deutlich schlechtere Überlebensrate von 33,3%.

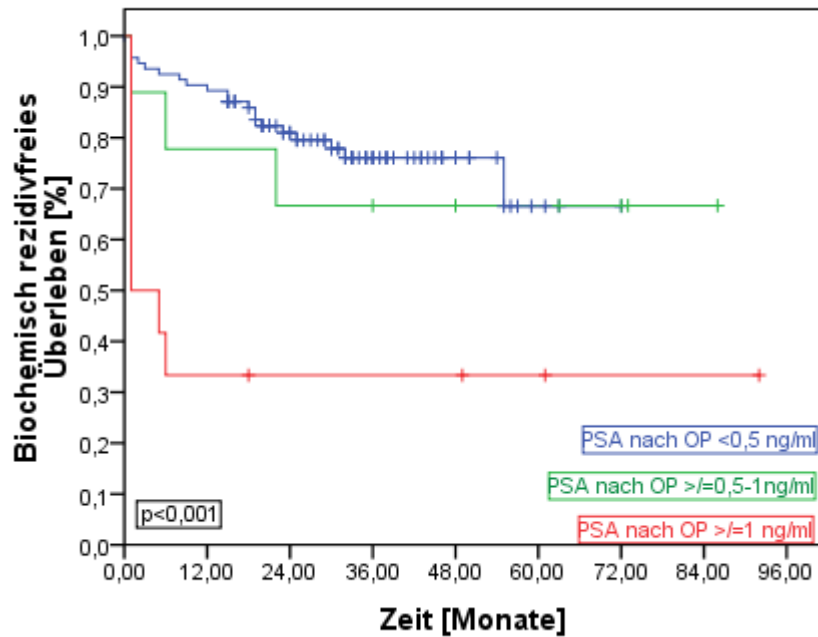


Abbildung 9: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir nach OP (adjuvant/additiv)

PSA-Reduktion nach Bestrahlung

Betrachtet man das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der Patienten, so wird deutlich, dass Patienten mit einer PSA-Reduktion (n=96) nach der Bestrahlung mit 78,4% ein signifikant besseres Überleben ($p < 0,001$) aufweisen als Patienten mit keiner PSA-Reduktion (n=23; 3-J-bNED 41%).

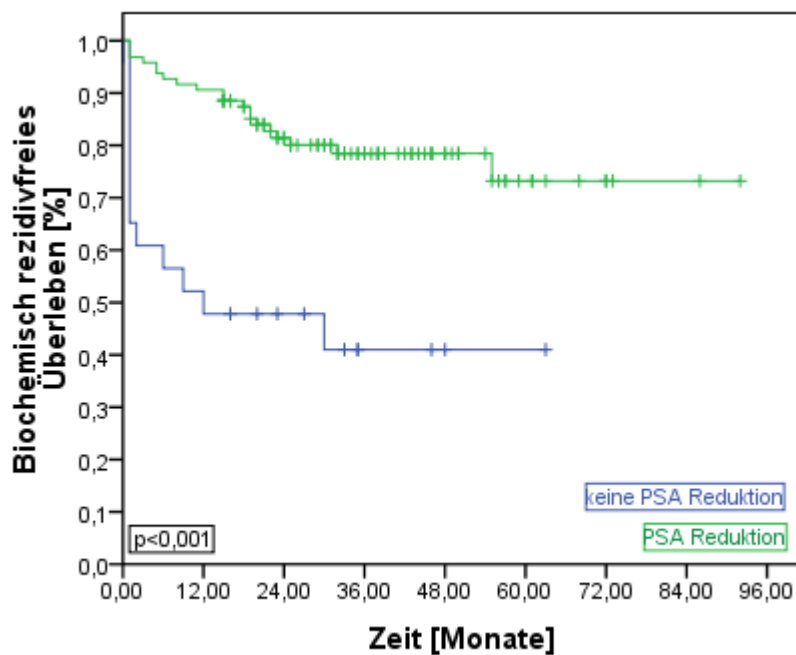


Abbildung 10: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA-Reduktion nach Bestrahlung (adjuvant/additiv)

Tumorstadium

Die Tumorstadien pT1-4 wurden in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit pT1- und pT2-Stadien wurden in eine Gruppe zusammengefasst, die zweite Gruppe schloss die pT3- und pT4-Stadien ein. Zwischen den einzelnen T-Kategorien konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das biochemisch rezidivfreie Überleben festgestellt werden ($p=0,017$). In der Kategorie T1/T2 ($n=29$) betrug das bNED-Überleben (biochemical No Evidence of Disease) nach 3 Jahren 87,9%, wohingegen bei der Kategorie T3/T4 ($n=92$) ein deutlich schlechteres Überleben nach 3 Jahren von 65,5% zu sehen war.

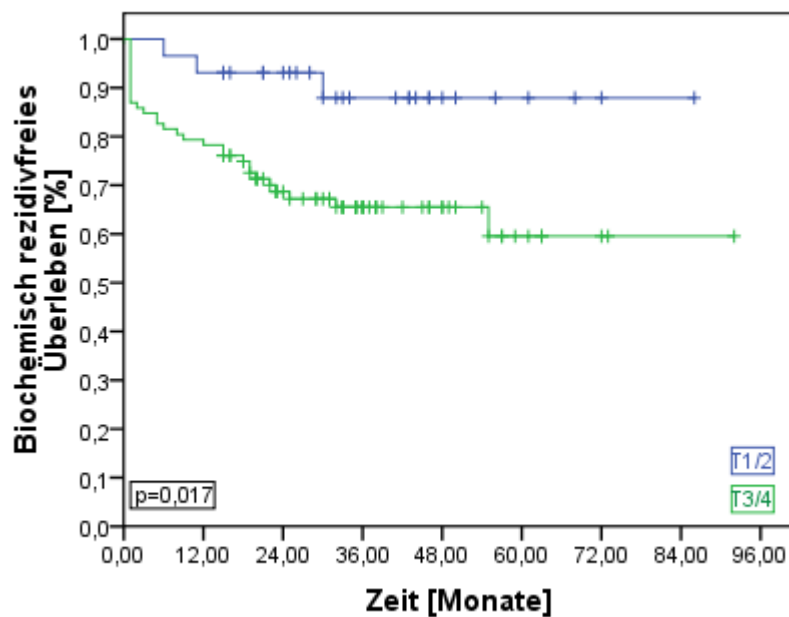


Abbildung 11: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (adjuvant/additiv)

Gleason-Score

Hinsichtlich des Gleason-Score wurden zwei Patientenkollektive unterschieden. Zum einen die Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6, zum anderen jene, die einen Score von 7-10 aufwiesen. Auch hier zeigte sich signifikant ($p<0,001$), dass mit zunehmendem Gleason-Score nach 3 Jahren ein deutlich schlechteres biochemisch rezidivfreies Überleben bestand. Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6 ($n=39$) hatten nach 3 Jahren eine biochemisch rezidivfreie Überlebensrate von 97,4%, das Krankengut mit einem Score von 7-10 ($n=75$) hingegen zeigte nach 3 Jahren eine Rate von 57,5%.

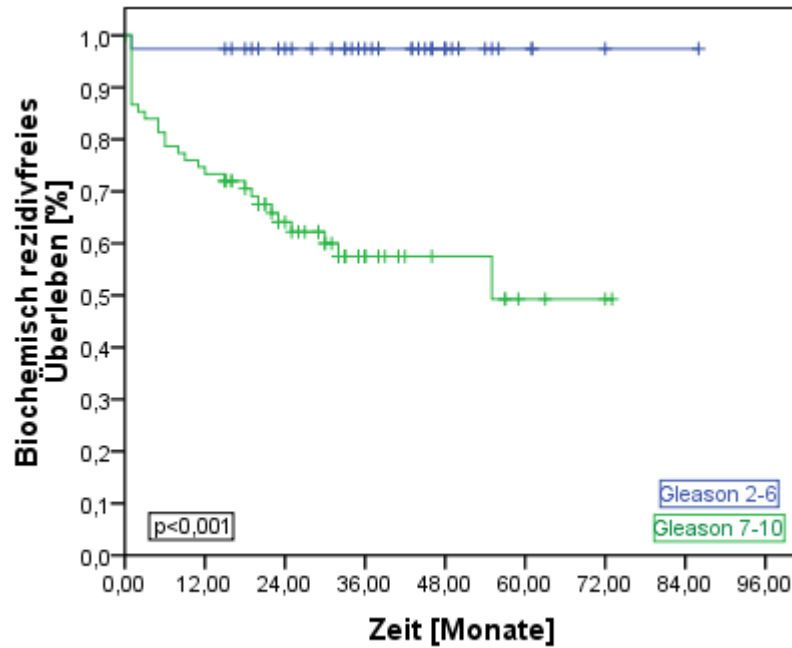


Abbildung 12: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score (adjuvant/additiv)

Resektionsstatus

Für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Patientenkollektivs konnten keine Unterschiede zwischen dem Resektionsstatus R0 und R1 festgestellt werden ($p=0,264$).

Samenblaseninfiltration

Im Gegensatz zu Patienten mit einer Samenblaseninfiltration hatten solche ohne Samenblaseninfiltration ein signifikant besseres biochemisch rezidivfreies Überleben ($p < 0,001$). Das rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug für das Kollektiv ohne Infiltration ($n=90$) 79,9%, für Patienten mit Samenblaseninfiltration ($n=31$) 46%.

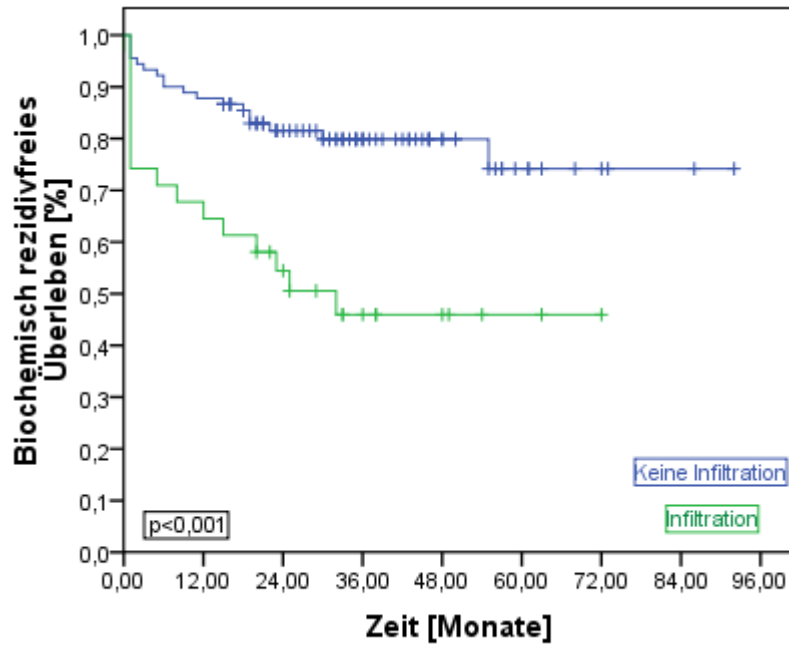


Abbildung 13: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Samenblaseninfiltration (adjuvant/additiv)

Kapselpenetration

Das biochemisch rezidivfreie Überleben hängt signifikant von der Kapselpenetration ab ($p=0,017$). Das Patientengut mit einer Kapselpenetration ($n= 70$) hatte nach 3 Jahren mit 63,6% ein deutlich schlechteres Überleben als das Patientengut ohne Penetration ($n=51$) von 80,8%.

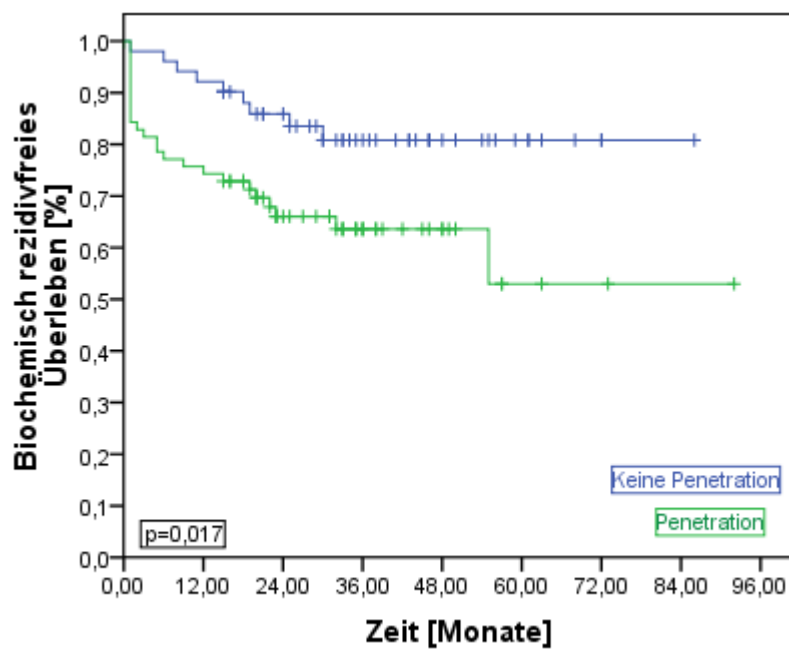


Abbildung 14: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Kapselpenetration (adjuvant/additiv)

Bestrahlungsdosis

Ob ein Patient mit ≤ 60 Gy oder mehr bestrahlt wird, hat keinen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ($p=0,848$).

4.2.2. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der bei PSA-Rezidiv bestrahlten Patienten

Alter

Die Patienten wurden wiederum in zwei Altersgruppen unterteilt, Gruppe 1 <70 Jahre, Gruppe 2 ≥ 70 Jahre. Bei diesem Krankengut konnte für das biochemisch rezidivfreie Überleben kein Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen festgestellt werden ($p=0,650$).

Höhe des PSA-Wertes vor der Operation

Im Gegensatz zu den adjuvant/additiven Patienten hatte der PSA-Wert vor Operation bei dieser Gruppe keinen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben. Das Signifikanzniveau wurde jedoch mit $p=0,058$ wieder knapp verfehlt. Wie aus der Abbildung 15 ersichtlich wird, liegt die biochemisch rezidivfreie Überlebensrate nach 3 Jahren in dem Kollektiv PSA vor Operation <10 ng/ml ($n=13$) bei 69,2%, Patienten mit einem PSA von 10-50 ng/ml ($n=21$) hatten eine Rate von 49,4%. Bei dem dritten Kollektiv mit PSA >50 ng/ml ($n=2$) hatten bereits beide Patienten spätestens nach 2 Monaten ein biochemisches Rezidiv.

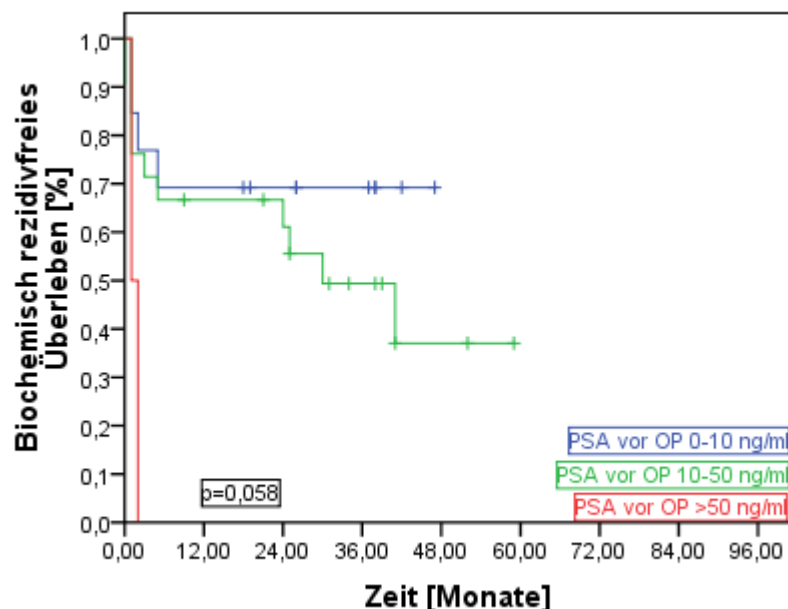


Abbildung 15: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor OP (PSA-Rezidiv)

Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung

Das biochemisch rezidivfreie Überleben zeigte bei diesem Patientengut keine deutliche Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung ($p=0,066$), verfehlte aber wieder knapp das Signifikanzniveau. Patienten mit einem PSA-Wert $<1\text{ng/ml}$ ($n=26$) hatten nach 3 Jahren eine Überlebensrate von 59,9%, bei Patienten mit einem PSA-Wert $>1\text{ng/ml}$ ($n=15$) betrug die Überlebensrate nach 3 Jahren 35%.

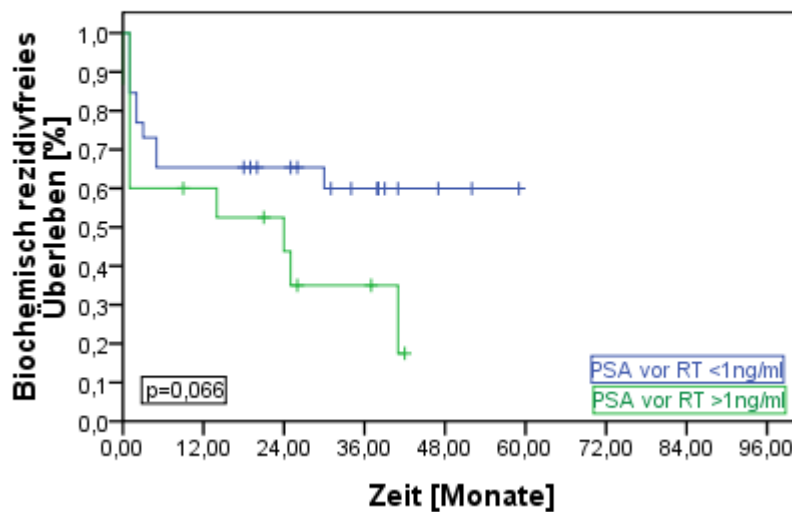


Abbildung 16: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor RT (PSA-Rezidiv)

PSA-Nadir nach Operation

Die Wahrscheinlichkeit ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln, war nicht signifikant abhängig von dem PSA-Nadir nach Operation ($p=0,097$). Patienten mit einem PSA-Nadir $<1\text{ng/ml}$ ($n=36$) hatten ein biochemisch rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren von 53%. Hingegen überlebte die Gruppe mit einem PSA-Nadir $>1\text{ng/ml}$ ($n=3$) nach 3 Jahren zu 33% biochemisch rezidivfrei.

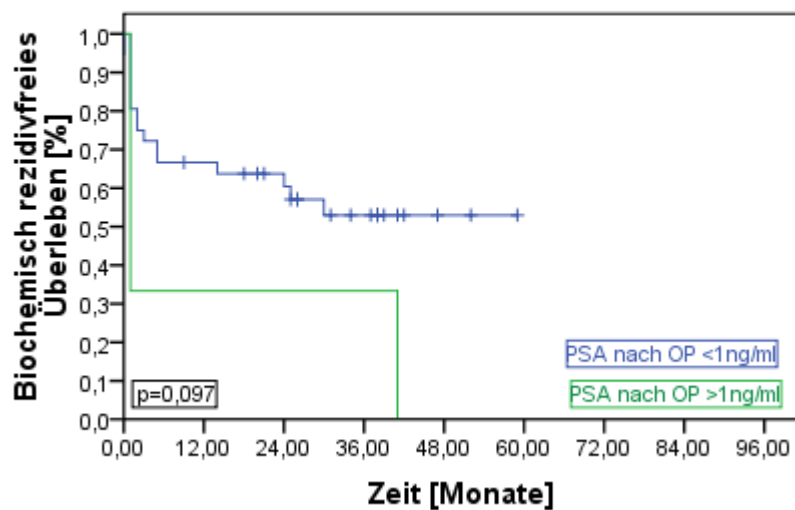


Abbildung 17: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir nach OP (PSA-Rezidiv)

PSA-Reduktion nach Bestrahlung

Betrachtet man auch bei diesem Patientengut das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben, so wird deutlich, dass Patienten mit einer PSA-Reduktion (n=33) nach der Bestrahlung mit 61% nach 3 Jahren signifikant besser ($p < 0,001$) abschneiden, als Patienten mit keiner PSA-Reduktion (n=6). Bereits nach 2 Monaten ist trotz Bestrahlung keiner dieser Patienten mehr rezidivfrei (PSA >0,2 ng/ml).

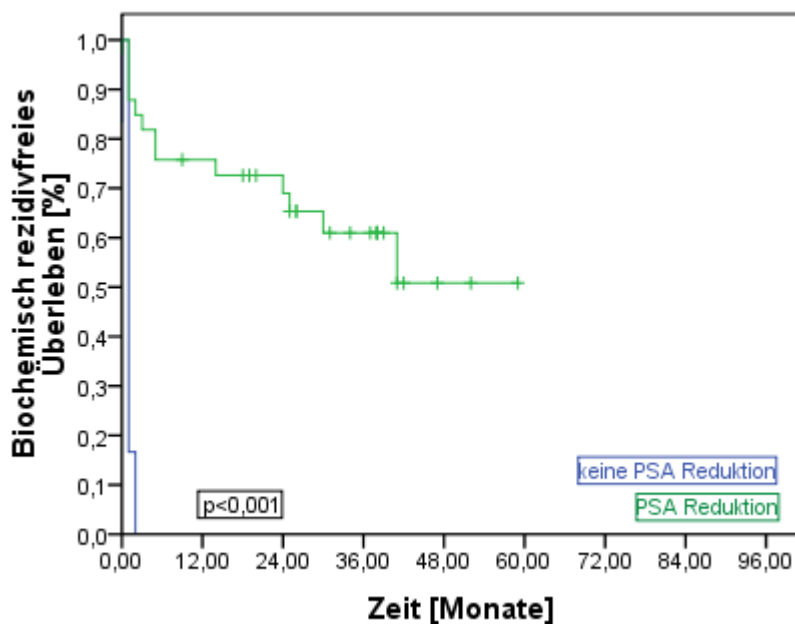


Abbildung 18: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA-Reduktion nach Bestrahlung (PSA-Rezidiv)

Tumorstadium

Im Gegensatz zu den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten zeigte sich bei diesem Krankengut, das aufgrund eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurde, hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorstadien ($p=0,104$).

Gleason-Score

Bezogen auf den Gleason-Score wurden auch hier wieder zwei Patientenkollektive unterschieden. Zum einen die Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6 (Gruppe 1), zum anderen die Patienten, die einen Score von 7-10 aufwiesen (Gruppe 2). Trotz zunehmendem Gleason-Score zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen Gleason Score und biochemisch rezidivfreiem Überleben ($p=0,234$).

Resektionsstatus

Analog zu der adjuvant/additiv bestrahlten Patientengruppe konnte für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Patientenkollektivs, das wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurde, kein Unterschied zwischen dem Resektionsstatus R0 und R1 festgestellt werden ($p=0,872$).

Samenblaseninfiltration

Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug für das Kollektiv ohne Samenblaseninfiltration ($n= 33$) 50,5%, für Patienten mit Samenblaseninfiltration ($n=8$) 50%. Somit besteht auch hier keine signifikante Abhängigkeit zwischen Samenblaseninfiltration und biochemisch rezidivfreiem Überleben ($p=0,384$).

Kapselpenetration

Das biochemisch rezidivfreie Überleben hing nicht signifikant von der Kapselpenetration ab ($p=0,655$).

Bestrahlungsdosis

Ob ein Patient mit ≤ 60 Gy oder mehr bestrahlt wird, hatte bei den Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurden, keinen signifikanten Einfluss auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben ($p=0,247$).

4.2.3. Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben der mit einem klinischen Lokalrezidiv bestrahlten Patienten

Alter

Auch konnte bei Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs bestrahlt wurden, für das biochemisch rezidivfreie Überleben kein Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen festgestellt werden ($p=0,620$). Das nach 3 Jahren rezidivfreie Überleben betrug bei der Altersgruppe <70 Jahre ($n= 23$) 50,9%, bei der Altersgruppe ≥ 70 Jahre ($n=2$) hatten beide Patienten spätestens nach 30 Monaten ein biochemisches Rezidiv.

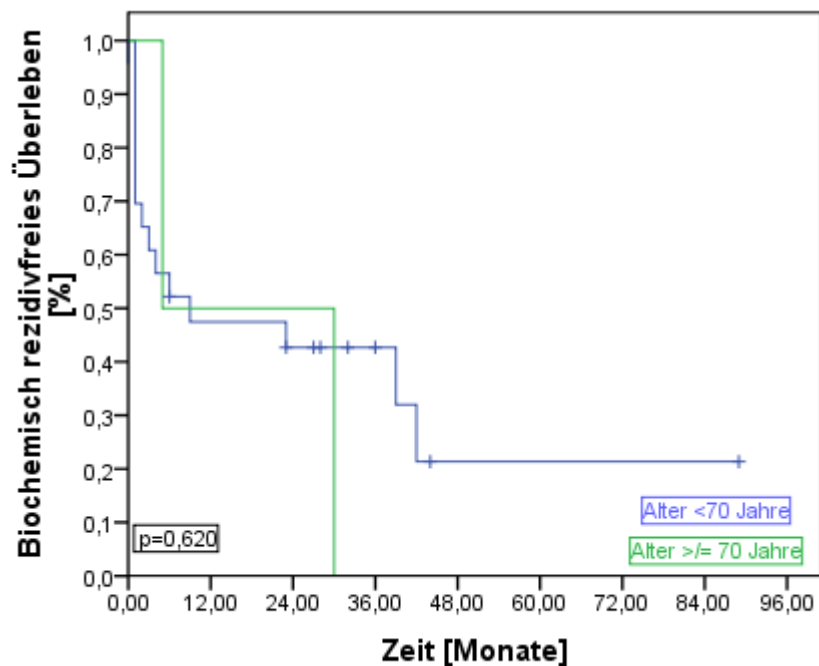


Abbildung 19: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter (klinisches Lokalrezidiv)

Höhe des PSA-Wertes vor der Operation

Wie auch bei den Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurden, hatte der PSA-Wert vor der Operation keinen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ($p=0,400$).

Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung

Im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen zeigte das biochemisch rezidivfreie Überleben bei diesem Patientengut keine signifikante Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung ($p=0,574$).

PSA-Nadir nach Operation

Auch bei diesem Kollektiv ist die Wahrscheinlichkeit, ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln, nicht signifikant abhängig von dem PSA-Nadir nach Operation ($p=0,424$).

PSA-Reduktion nach Bestrahlung

Betrachtet man bei diesem Patientengut das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren, so wird deutlich, dass Patienten mit einer PSA-Reduktion (n=25) nach der Bestrahlung zu 42,2% signifikant besser überleben ($p < 0,001$) als Patienten mit keiner PSA-Reduktion (n=3). Bereits nach 1 Monat ist trotz Bestrahlung keiner dieser Patienten mehr rezidivfrei (PSA > 0,2 ng/ml).

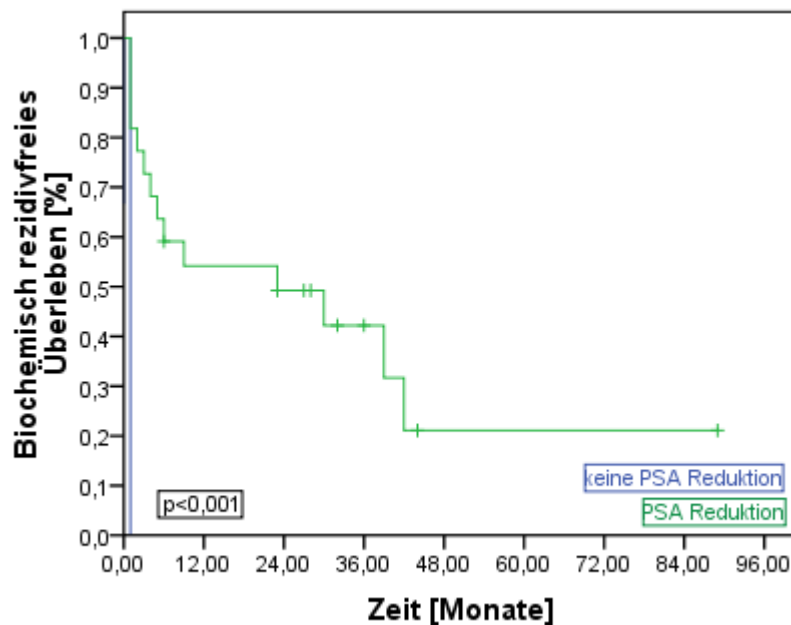


Abbildung 20: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA-Reduktion nach Bestrahlung (klinisches Lokalrezidiv)

Tumorstadium

Wie bei dem Krankengut, das aufgrund eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurde, zeigte sich auch bei dieser wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlten Gruppe hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorstadien ($p = 0,968$).

Gleason-Score

Auch beim Gleason-Score wurden wieder zwei Patientenkollektive unterschieden. Zum einen die Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6 (Gruppe 1), zum anderen die Patienten, die einen Score von 7-10 aufwiesen (Gruppe 2). Trotz zunehmendem Gleason-Score zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen Gleason Score und biochemisch rezidivfreiem Überleben ($p = 0,271$).

Resektionsstatus

Analog zu den beiden anderen Patientengruppe konnte für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Patientenkollektivs, das wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurde, kein Unterschied zwischen dem Resektionsstatus R0 und R1 festgestellt werden ($p = 0,335$).

Samenblaseninfiltration

Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug für das Kollektiv ohne Samenblaseninfiltration (n= 15) 33,8%, für Patienten mit Samenblaseninfiltration (n=3) 33,3%. Somit besteht hier keine signifikante Abhängigkeit zwischen Samenblaseninfiltration und biochemisch rezidivfreiem Überleben (p=0,556).

Kapselpenetration

Das biochemisch rezidivfreie Überleben hängt auch bei dieser Gruppe nicht signifikant von der Kapselpenetration ab (p=0,242).

Bestrahlungsdosis

Ob ein Patient mit ≤ 60 Gy oder mehr bestrahlt wird, hat auch bei den Patienten, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurde, keinen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben (p=0,298).

	ADJUVANT/ADDITIV (3-J-bNED)	P	PSA- REZIDIV (3-J- bNED)	P	KLINISCHES LOKALREZIDIV (3-J-bNED)	P
3-J-bNED (p<0,001)	70,9%		51,1%		37,1%	
Alter (Jahre) <70 >/=70	74,6% 43,5%	0,07	50,9% 40%	0,65	50,9% 0%	0,620
PSA vor OP 0-10 ng/ml 10-50 ng/ml >50 ng/ml	71,6% 73,3% 16,7%	<0,001	69,2% 49,4% 0%	0,058	60% 36% 0%	0,40
PSA vor RT (PSA-Rezidiv, Lokalrezidiv) <1 ng/ml >1 ng/ml PSA vor RT (adjuvant): <0,2 ng/ml >/= 0,2-0,5 ng/ml >/=0,5 –1 ng/ml >/= 1 ng/ml		<0,001	59,9% 35%	0,06	40% 33,3%	0,574
PSA-Nadir nach OP (PSA- Rezidiv, Lokalrezidiv) <1 ng/ml >1 ng/ml PSA-Nadir nach OP (adjuvant): < 0,5 ng/ml >/= 0,5-1ng/ml >/= 1ng/ml		<0,001	53% 33%	0,097	35,2% 66,7%	0,424
PSA Reduktion durch RT Ja Nein	78,4% 41%	<0,001	61% 0%	<0,001	42,2% 0%	<0,001
Tumorstadium T1/T2 T3/T4	87,9% 65,5%	0,017	66,2% 42%	0,104	30% 37,5%	0,968
Gleason-Score 2-6 7-10	97,4% 57,5%	<0,001	48,6% 44,4%	0,234	42,9% 20%	0,271

	ADJUVANT/ADDITIV (3-J-bNED)	P	PSA- REZIDIV (3-J- bNED)	P	KLINISCHES LOKALREZIDIV (3-J-bNED)	P
Resektionsstatus						
R0	88,9%		55%		43,6%	
R1	69,3%	0,264	46,8%	0,872	25%	0,335
Samenblaseninfiltration						
Ja	46%		50%		33,3%	
Nein	79,9%	<0,001	50,5%	0,384	33,8%	0,556
Kapselpenetration						
Ja	63,6%		40,4%		50%	
Nein	80,8%	0,017	55,5%	0,655	0%	0,242
Bestrahlungsdosis						
</=60 Gy	70,4%		37,5%		50%	
>60 Gy	75%	0,848	63,5%	0,247	38,3%	0,298

Tabelle 18: Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben (3-J-bNED) Zusammenfassung , p= Signifikanz

4.2.4. Die multivariate Analyse des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach Cox

In den vorangegangenen Berechnungen wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf den Endpunkt biochemisch rezidivfreies Überleben untersucht. Dabei wurde eine mögliche Interaktion von oder gegenseitige Beeinflussung durch die anderen Faktoren nicht berücksichtigt. Der Beitrag der einzelnen Faktoren, die in dieser Arbeit oder in der gesicherten Literatur als bedeutsam erachtet wurde, soll nun anhand der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode (multivariate Analyse) beurteilt werden. In diesem Berechnungsverfahren wurden die Variablen durch eine schrittweise Vorwärtsauswahl (Forward) aufgenommen. Die Variablen mussten im Forward-Verfahren das geforderte Signifikanzniveau erreichen, um als unabhängige Einflussfaktoren angesehen zu werden.

In die Berechnung aufgenommen wurden die Variablen, die bereits in der univariaten Analyse das geforderte Signifikanzniveau erreichten:

Auch in dieser Berechnung wurden wieder drei Subgruppen unterschieden: Adjuvant/additive Radiotherapie (aCRT), Salvage Radiotherapie bei biochemischen Rezidiv (bCRT) und Salvage Radiotherapie bei klinisch apparentem Rezidiv (ICRT).

Adjuvant/additive Radiotherapie (aCRT):

Bei der adjuvant/additiv bestrahlten Gruppe wurden folgende Variablen in die Berechnung eingeschlossen:

PSA-Wert vor OP, PSA vor Bestrahlung, PSA-Wert nach OP, PSA-Reduktion durch Bestrahlung, Tumorstadium, Gleason-Score, Samenblaseninfiltration und Kapselpenetration.

Da in der multivariaten Analyse mindestens 10 Ereignisse auftreten müssen, um eine Variable mit in die Berechnung aufzunehmen, konnten immer nur drei Variablen in die Berechnung aufgenommen werden, da insgesamt nur 30 Ereignisse auftraten.

In der Berechnung zeigte sich, dass der PSA-Wert vor Bestrahlung und die PSA-Reduktion durch Bestrahlung robuste Parameter mit dem geforderten Signifikanzniveau waren. Daher wurden nacheinander (siehe Tabelle 19: 1.-6.) der PSA-Wert Nadir nach OP, PSA-Wert vor OP, Tumorstadium, Gleason-Score, Samenblaseninfiltration und Kapselpenetration mit in die Berechnung aufgenommen.

In dem Berechnungsverfahren zeigte sich, dass der PSA-Wert vor Bestrahlung, die PSA-Reduktion und der Gleason-Score das geforderte Signifikanzniveau erreichten, sodass diese Variablen als unabhängige Einflussfaktoren bei den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten anzusehen sind (siehe Tabelle 19).

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
PSA vor RT	p<0,001	p=0,001	p=0,001	p<0,001	p=0,005	p=0,001
PSA Reduktion durch RT	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p<0,001	p=0,002	p=0,001
PSA-Nadir nach OP	n.s.	-	-	-	-	-
PSA vor OP	-	n.s.	-	-	-	-
Tumorstadium	-	-	n.s.	-	-	-
Gleason-Score	-	-	-	0,016	-	-
Samenblasen-infiltration	-	-	-	-	n.s.(0,051)	-
Kapsel-penetration	-	-	-	-	-	n.s.

Tabelle 19: Signifikanzniveau p der multivariaten Einflussfaktoren für das 3-J-bNED der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten

Salvage Radiotherapie bei biochemischen Rezidiv (bCRT)

Da in der multivariaten Analyse wieder mindestens 10 Ereignisse auftreten müssen, um eine Variable mit in die Berechnung aufzunehmen, wurden nur zwei Variablen in die Berechnung aufgenommen, da insgesamt nur 12 Ereignisse auftraten.

Es wurden folgende Variablen in die Berechnung eingeschlossen:

PSA vor Bestrahlung und PSA-Reduktion durch Bestrahlung.

Bei der Gruppe, die wegen eines biochemischen Rezidivs nach Operation bestrahlt wurde, erreichte nur die PSA-Reduktion das geforderte Signifikanzniveau (p<0,001). Der PSA-Wert vor der Bestrahlung verfehlte mit p=0,142 das geforderte Signifikanzniveau.

	SIGNIFIKANZNIVEAU (multivariat)	EXP (B)	95%-KONFIDENZ-INTERVALL FÜR EXP (B)
PSA vor RT	n.s. (p=0,142)	-	-
PSA Reduktion durch RT	p<0,001	0,103	0,030-0,354

Tabelle 20: Signifikanzniveau p der multivariaten Einflussfaktoren für das 3-J-bNED der bCRT-Gruppe und statistische Kennwerte [Exp(B) und 95%-Konfidenzintervall für Exp(B)]

Salvage Radiotherapie bei klinisch apparentem Rezidiv (ICRT)

Bei den Patienten, die wegen eines klinisch apparenten Rezidivs bestrahlt wurden, unterblieb eine multivariate Analyse, da zum einen nur eine Variable in der univariaten Analyse das geforderte Signifikanzniveau erreichte und zum anderen nur sechs Ereignisse auftraten. Da mindestens 10 Ereignisse vorliegen müssen, um eine Variable mit in die Berechnung aufzunehmen, konnte diese Voraussetzung nicht erfüllt werden.

4.3. Gesamtüberleben

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeiten bestimmt. Als kritische Ereignisse dienten hier der Todeszeitpunkt als Endpunkt. Lebende Patienten wurden ab dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes als zensiert betrachtet.

Während der Nachbeobachtungszeit starben insgesamt 10 Patienten (5,3%). 6 Patienten (3,2%) starben an den Folgen und Komplikationen des Prostatakarzinoms. Bei den anderen 4 Patienten (2,1%) waren als Todesursache andere Erkrankungen, die eindeutig nicht als Strahlenfolge oder als Prostatarezidiv infrage kamen, diagnostiziert worden. Kein Patient verstarb infolge der Nebenwirkungen der Therapie.

In der folgenden Darstellung der Ergebnisse werden die unter 3.1. genannten drei Kollektive unterschieden.

Das Gesamtüberleben des gesamten Kollektivs betrug nach 3 Jahren 95,2 %.

In Abbildung 21 sind die Gesamtüberlebensraten der einzelnen Kollektive ersichtlich. In der adjuvant/additiven Gruppe ist das Gesamtüberleben nach 3 Jahren mit 96,9% am höchsten („adjuvant/additiv“), in der zweiten Gruppe mit 89,5% am niedrigsten („PSA-Rezidiv“). Die Patienten, die aufgrund eines klinischen Lokalrezidivs nach radikaler Prostatektomie eine Radiotherapie erhielten, hatten nach 3 Jahren ein Gesamtüberleben von 96% („klinisches Lokalrezidiv“).

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven sind hier nicht signifikant ($p=0,168$).

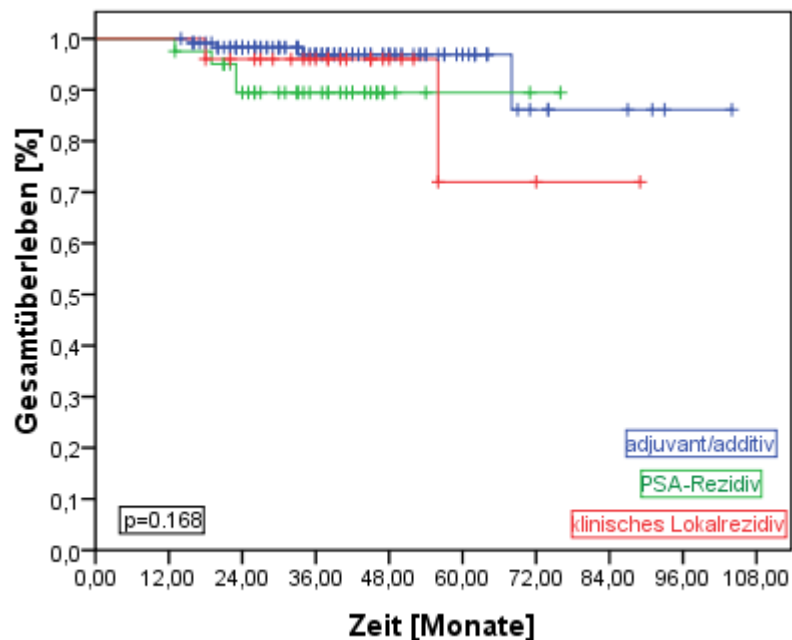


Abbildung 21: Gesamtüberleben der drei Kollektive adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv ab Ende der Bestrahlung

4.4. Inzidenz von Metastasen

Im Hinblick auf die Inzidenz von Metastasen wurden die Kaplan-Meier-Schätzungen bestimmt. Als kritische Ereignisse dienten hier das Auftreten von Metastasen oder das Ende des Beobachtungszeitraumes (Tod oder letzter Kontakt zum Patienten). In der folgenden Darstellung der Ergebnisse werden die unter 3.1. genannten drei Kollektive unterschieden.

Bei 10 Patienten des gesamten Kollektivs wurden im Laufe des Follow-Up Metastasen diagnostiziert (adjuvant/additiv n=8; PSA-Rezidiv n=2; klinisches Lokalrezidiv n=0).

Die Inzidenz von Metastasen des gesamten Kollektivs betrug nach 36 Monaten insgesamt 6,3%, nach 37 Monaten bereits 7,3%. Dieser Anteil der Patienten hatte spätestens nach 36 Monaten Metastasen. In Abbildung 22 ist die Inzidenz der einzelnen Kollektive ersichtlich. In der adjuvant/additiven Gruppe ist die Inzidenz mit 5,3% am niedrigsten („adjuvant/additiv“), in der dritten Gruppe mit 10,3% am höchsten („klinisches Lokalrezidiv“). Die Patienten, die aufgrund eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie eine Radiotherapie erhielten, hatten eine Inzidenz von 6,2% („PSA-Rezidiv“).

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven sind hier nicht signifikant ($p=0,574$).

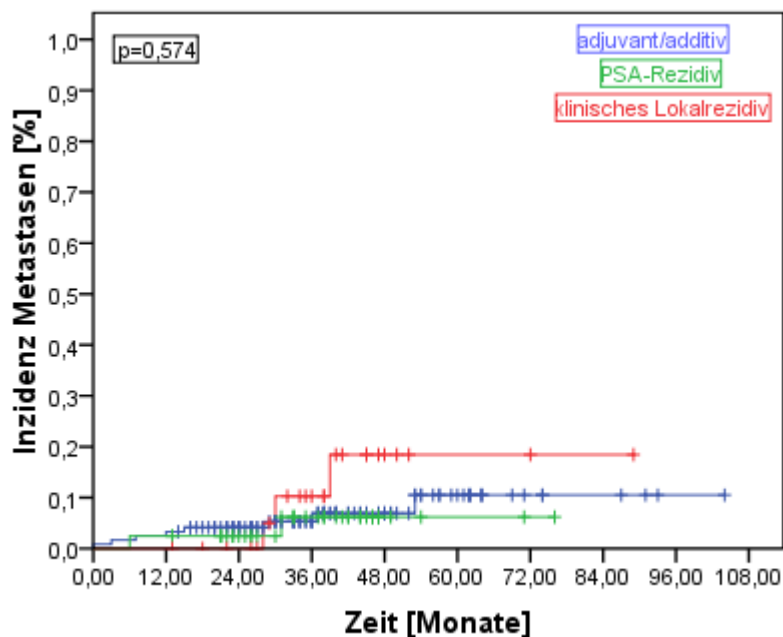


Abbildung 22: Inzidenz von Metastasen der drei Kollektive adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

4.5. Inzidenz von Lokalrezidiven nach Bestrahlung

Im Hinblick auf die Inzidenz von Lokalrezidiven wurden wiederum die Kaplan-Meier Schätzungen bestimmt. Als kritische Ereignisse diente hier das Auftreten von Lokalrezidiven nach Beendigung der Bestrahlung.

Bei den Patienten, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, hatte nur ein Patient 5 Monate nach der Bestrahlung ein Lokalrezidiv.

Bei den beiden Gruppen „adjuvant/additiv“ und „PSA-Rezidiv“ trat während des Beobachtungszeitraumes kein Lokalrezidiv auf (Inzidenz 00%).

Ein Diagramm konnte nicht erstellt werden, da in allen drei Schichten keiner oder nur ein einziger gültiger Wert für die Überlebensfunktion pro Gruppe vorhanden war.

5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

5.1. Akute Nebenwirkungen

5.1.1. Akute rektale Nebenwirkungen

5.1.1.1. Akute rektale Blutabgänge

Bei 34 Patienten (18,2%) des gesamten Kollektivs traten während der Bestrahlungszeit oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlungsende ein radiogen induzierter rektaler Blutabgang Grad 2 auf, der nicht mit Hämorrhoiden oder anderen Ursachen in Verbindung gebracht werden konnte (unklare Fälle wurden als radiogen bezeichnet).

Diese Nebenwirkung trat bei 18 (14,9%) der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten, bei 12 (29,3%) der aufgrund eines biochemischen Rezidivs bestrahlten Patienten und bei 4 (16%) derer, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs nach radikaler Prostatektomie bestrahlt wurden, auf. Es wurden keine perianale Blutabgänge Grad 3 oder Grad 4 festgestellt (siehe Tabelle 21).

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	153 (81,8%)	103 (85,1%)	29 (70,7%)	21 (84%)
1	-	-	-	-
2	34 (18,2%)	18 (14,9%)	12 (29,3%)	4 (16%)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-

Tabelle 21: Häufigkeiten der akuten rektalen Blutabgänge der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.1.2. Akute Stuhlfrequenzerhöhung

Insgesamt wurden 86 Fälle (46%) von akuter Stuhlfrequenzerhöhung auf mindestens 3x/Tag erfasst. Hiervon hatten 72 Patienten (38,5%) einen leichten (Grad 1) Anstieg der Frequenz, 10 Patienten (5,3%) eine mäßige (Grad 2) Steigerung und 4 Patienten (2,1%) eine Grad-3-Stuhlfrequenzerhöhung. In der Tabelle 22 ist die Verteilung auf die einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zuersehen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	101 (54%)	60 (49,5%)	27 (65,9%)	14 (56%)
1	72 (38,5%)	52 (43%)	12 (29,3%)	8 (32%)
2	10 (5,3%)	6 (5,0%)	2 (4,8%)	2 (8%)
3	4 (2,2%)	3 (2,5%)	-	1 (4%)

Tabelle 22: Häufigkeiten der akuten Stuhlfrequenzerhöhung der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.1.3. Akute Proktitis

Eine Proktitis trat bei 90 Patienten (48,1%) des Gesamtkollektivs auf. Davon hatten eine Grad-1-Nebenwirkung 86 Patienten (46%), eine Grad-2-Nebenwirkung 4 Patienten (2,1%). Grad-3- und 4-Nebenwirkungen traten nicht auf. Tabelle 23 stellt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs dar.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	97 (51,9%)	64 (53,0%)	20 (48,8%)	13 (52%)
1	86 (46%)	55 (45,5%)	20 (48,8%)	11 (44%)
2	4 (2,1%)	2 (1,7%)	1 (2,4%)	1 (4%)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-

Tabelle 23: Häufigkeiten der proktitischen Beschwerden der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.1.4. Akute intestinale Gesamtoxizität (CTCGI)

Die drei untersuchten akuten intestinalen Nebenwirkungen wurden zu der Variable CTCGI zusammengefasst. Falls bei einem Patienten ein akuter rektaler Blutabgang und/oder eine akute Proktitis und/oder eine akute Stuhlfrequenzerhöhung auftrat, wurde für die Variablengraduierung von CTCGI die höchste Graduierung der 3 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 3 akuten Nebenwirkungen auf, wurde der Variablen der Grad 0 zugewiesen.

Bei 56 Patienten (30%) des Gesamtkollektivs waren keine akuten rektalen Nebenwirkungen nachzuweisen. 86 Patienten (46%) hatten eine oder mehrere rektale Nebenwirkung(en), die nicht höher war(en) als Grad 1. Eine Grad-2-Nebenwirkung als höchste Graduierung kam bei 41 Patienten (21,9%) und eine Grad-3-Nebenwirkung als höchste Graduierung bei 4 Patienten (2,1%) vor.

Grad 0 oder 1 als höchste Nebenwirkungsgrade zeigten sich somit bei 142 Patienten (76%) und eine Grad-2- oder 3-Nebenwirkung bei 45 Patienten (24%). In Tabelle 24 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs dargestellt.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	56 (30%)	35 (28,9%)	11 (26,8%)	10 (40%)
1	86 (46%)	60 (49,6%)	16 (39%)	10 (40%)
2	41 (21,9%)	23 (19%)	14 (34,1%)	4 (16%)
3	4 (2,1%)	3 (2,5%)	-	1 (4%)

Tabelle 24: Häufigkeiten der akuten intestinalen Gesamtoxizität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2. Akute urologische Nebenwirkungen

5.1.2.1. Akute Hämaturie

Über eine akute Makrohämaturie klagten nur 2 Patienten (1,1%) des Gesamtkollektivs, bei einem Patienten (0,5%) wurde eine akute Mikrohämaturie diagnostiziert. Eine Hämaturie Grad 3 und 4 ist nicht aufgetreten. Tabelle 25 zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	184 (98,4%)	120 (99,2%)	39 (95,1%)	25 (100%)
1	1 (0,5%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	-
2	2 (1,1%)	-	1 (2,4%)	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-

Tabelle 25: Häufigkeiten der akuten Hämaturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2.2. Akute Harnwegsstenose

Eine Abschwächung des Harnstrahls kam bei 4 Patienten (2,1%) des Gesamtkollektivs vor, eine Intervention war jedoch im Verlauf nicht notwendig. Grad-2- und 3-Nebenwirkungen kamen während der Bestrahlung oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlung nicht vor. Tabelle 26 belegt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
Grad				
0	183 (97,9%)	118 (97,5%)	41 (100%)	24 (96%)
1	4 (2,1%)	3 (2,5%)	-	1 (4%)
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-

Tabelle 26: Häufigkeiten der akuten Harnwegsstenose der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2.3. Akute Algurie

47 Patienten (25,1%) des Gesamtkollektivs verspürten gelegentlich oder geringe Schmerzen beim Urinieren (Grad 1), die jedoch nicht medikamentös kontrolliert werden mussten. Nebenwirkungen Grad 2 und 3 kamen während der Bestrahlung oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlung nicht vor. Tabelle 27 weist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs aus.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	140 (74,9%)	97 (80,2%)	26 (63,4%)	17 (68%)
1	47 (25,1%)	24 (19,8%)	15 (36,6%)	8 (32%)
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-

Tabelle 27: Häufigkeiten der akuten Algurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2.4. Akute Nykturie

Insgesamt litten 62 Patienten (33,1%) unter einer Nykturie.

Eine Grad-1-Nebenwirkung war bei 33 Patienten (17,6%), eine Grad-2-Nebenwirkung bei 24 Patienten (12,8%) und eine Grad-3-Nebenwirkung bei 5 Patienten (2,7%) aufgetreten. Tabelle 28 zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	125 (66,9%)	74 (61,2%)	30 (73,2%)	21 (84%)
1	33 (17,6%)	24 (19,8%)	7 (17,1%)	2 (8%)
2	24 (12,8%)	20 (16,5%)	4 (9,7%)	-
3	5 (2,7%)	3 (2,5%)	-	2 (8%)

Tabelle 28: Häufigkeiten der akuten Nykturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2.5. Akute Pollakisurie

Häufigeren Harndrang als 5x/Tag verspürten 63 Patienten (33,7%) des Gesamtkollektivs, 6-8x/Tag bzw. alle 2-3 Stunden mussten 40 Patienten (21,4%), 9-11x/Tag bzw. stündlich 21 Patienten (11,2%) und häufiger als 11x/Tag bzw. häufiger als jede Stunde 2 Patienten (1,1%) urinieren. Tabelle 29 gibt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs wieder.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	124 (66,3%)	80 (66,1%)	28 (68,3%)	16 (64%)
1	40 (21,4%)	23 (19%)	10 (24,4%)	7 (28%)
2	21 (11,2%)	16 (13,2%)	3 (7,3%)	2 (8%)
3	2 (1,1%)	2 (1,7%)	-	-

Tabelle 29: Häufigkeiten der akuten Pollakisurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.1.2.6. Akute urologische Gesamttoxizität (CTCUro)

Die fünf untersuchten akuten urologischen Nebenwirkungen wurden zu der Variablen CTCUro zusammengefasst. Falls bei einem Patient eine Hämaturie und/oder eine Harnröhrenstenose und/oder eine Algurie und/oder eine Nykturie und/oder eine Pollakisurie auftrat, wurde für die Variablengraduierung von CTCUro die höchste Graduierung der 5 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 5 akuten Nebenwirkungen auf, wurde der Variablen der Grad 0 zugewiesen.

72 Patienten (38,5%) zeigten keine akuten urologischen Nebenwirkungen. 71 Patienten (38,0%) hatten eine oder mehrere akute urologische Nebenwirkung(en) mit einem Höchstgrad von 1. Eine Grad-2-Nebenwirkung als höchste Graduierung kam bei 37 Patienten (19,8%) und eine Grad-3-Nebenwirkung als höchster Grad bei 7 Patienten (3,7%) vor. In Tabelle 30 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs dargestellt.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT /ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	72 (38,5%)	49 (40,6%)	13 (31,7%)	10 (40%)
1	71 (38,0%)	39 (32,2%)	20 (48,8%)	12 (48%)
2	37 (19,8%)	28 (23,1%)	8 (19,5%)	1 (4%)
3	7 (3,7%)	5 (4,1%)	-	2 (8%)

Tabelle 30: Häufigkeiten der akuten urologischen Gesamtoxität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.2. Chronische Nebenwirkungen

5.2.1. Chronische rektale Nebenwirkungen

5.2.1.1. Chronische intermittierende rektale Blutabgänge (crB)

Ein chronisch intermittierender rektaler Blutabgang Grad 2 kam bei 36 Patienten (19,2 %) des Gesamtkollektivs vor (3-Jahres-Inzidenz nach Kaplan-Meier: 21,2%).

Ein chronisch intermittierender Blutabgang Grad 3 oder 4 kam nicht vor.

Bei 2 Patienten konnten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind und keine Daten vorlagen.

Die crB traten im Median nach 10,5 Monaten (0-30 Monate) auf, während nach 30 Monaten (2,5 Jahre) keine neuen Blutungen mehr bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (bis zu 104 Monaten) auftraten.

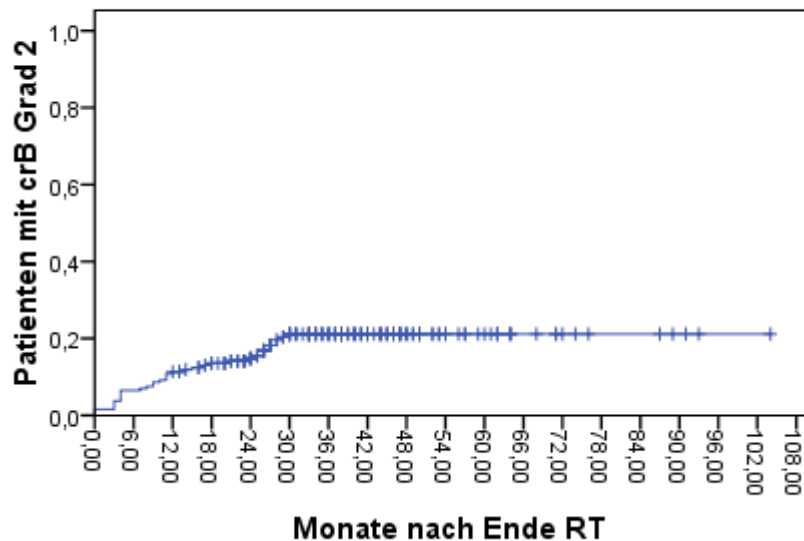


Abbildung 23: Aktuarisches Auftreten eines chronischen intermittierenden Blutabgangs (crB) Grad 2

In der Tabelle 31 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zu ersehen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	149 (79,7%)	101 (83,4%)	32 (78%)	16 (64%)
1	-	-	-	-
2	36 (19,2%)	19 (15,8%)	8 (19,6%)	9 (36%)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
k.A.	2 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	-

Tabelle 31: Häufigkeiten der chronischen intermittierenden rektalen Blutabgänge der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.2.1.2. Chronische Stuhlfrequenzerhöhung

Betrachtet man die gesamte Nachbeobachtungszeit, dann war die Stuhlfrequenz bei insgesamt 39 Patienten (22%) des Gesamtkollektivs erhöht. Davon hatten 33 Patienten (17,6%) eine Grad 1, 5 Patienten (2,7%) eine Grad 2 und ein Patient (0,6%) eine Grad 3 Frequenzerhöhung. Bei 2 Patienten konnten wieder keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da beide verstorben sind.

Über den genauen Beginn und Persistenz der Stuhlfrequenzerhöhung Grad 1-3 konnten die meisten Patienten keine genauen Angaben mehr machen, oder sie waren aus den Akten meistens nicht ersichtlich, sodass nur bei 6 Patienten der Beginn der chronischen Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2 oder 3 dokumentiert werden konnte. Hier lag der Median des Auftretens einer Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2 oder 3 bei 15 Monaten (0-87 Monate).

Der Patient mit der Nebenwirkung Grad 3 zeigte diese 48 Monate nach Ende der Bestrahlung. Grad 2 Nebenwirkungen traten nach 0,4 und 26 Monaten auf.

Die 3-Jahres-Inzidenz nach Kaplan-Meier für die Grad 2/3 chronische Stuhlfrequenzerhöhung betrug 2,3%.

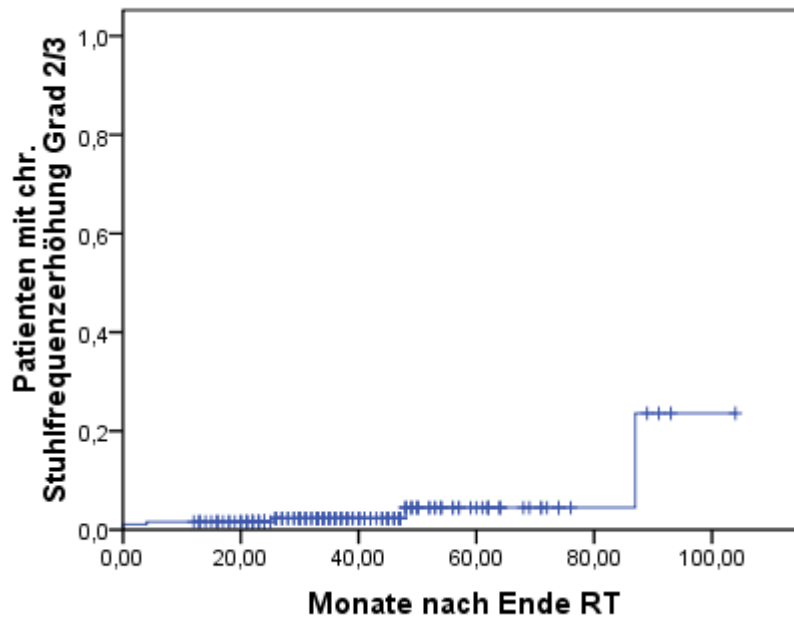


Abbildung 24: Aktuarisches Auftreten einer chronischen Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2/3

Tabelle 32 zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	146 (78%)	91 (75,2%)	33 (80,4%)	22 (88%)
1	33 (17,6%)	23 (19%)	7 (17,2%)	3 (12%)
2	5 (2,7%)	5 (4,2%)	-	-
3	1 (0,6%)	1 (0,8%)	-	-
4	-	-	-	-
k.A.	2 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	-

Tabelle 32: Häufigkeiten der chronischen Stuhlfrequenzerhöhung der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, k.A.= keine Angaben

5.2.1.3. Chronische Proktitis

Eine chronische Proktitis trat bei insgesamt 33 Patienten (17,7%) auf. 32 Patienten (17,1%) hatten eine Grad 1 und ein Patient (0,6%) hatte eine Grad 2 Proktitis vier Monate nach Ende der Bestrahlung. Eine chronische Proktitis Grad 3 oder 4 wurde nicht beobachtet.

Bei 2 Patienten konnten wieder keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da beide verstorben sind.

Tabelle 33 gibt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs wieder.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	152 (81,2%)	100 (82,6%)	32 (78%)	20 (80%)
1	32 (17,1%)	20 (16,6%)	8 (19,6%)	4 (16%)
2	1 (0,6%)	-	-	1 (4%)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
k.A.	2 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	-

Tabelle 33: Häufigkeiten der chronischen Proktitis der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, k.A.= keine Angaben

5.2.1.4. Chronische intestinale Gesamttoxizität (RTOGGI)

Die drei untersuchten chronischen intestinalen Nebenwirkungen wurden zu der Variablen RTOGGI zusammengefasst. Falls bei einem Patient ein chronischer rektaler Blutabgang und/oder eine chronische Proktitis und/oder eine chronische Stuhlfrequenzerhöhung auftrat, wurde für die Variablengraduierung von RTOGGI die höchste Graduierung der 3 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 3 chronischen Nebenwirkungen auf, wurde der Variablen der Grad 0 zugewiesen.

103 Patienten (55%) hatten keine der drei chronischen intestinalen Nebenwirkungen. Während der Nachbeobachtungsperiode hatten 42 Patienten (22,5%) eine oder mehrere der drei chronischen intestinalen Nebenwirkungen mit einer Höchstgraduierung von 1. Eine Grad-2-Nebenwirkung als höchste Graduierung zeigte sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit bei 39 Patienten (20,8%) und eine Grad-3-Nebenwirkung bei einem Patient (0,8%). Dieser Patient zeigte eine massive Diarrhoe mit Schleim- und Blutbeimengungen.

Grad 0 oder 1 als höchste Nebenwirkungsgrade zeigten sich somit bei 145 Patienten (77,5%) und eine Grad-2- oder 3-Nebenwirkung bei 40 Patienten (21,4%).

Die chronische intestinale Gesamttoxizität Grad 2/3 trat im Median nach 33 Monaten (0-104 Monate) auf. Der Patient mit der Grad-3-Nebenwirkung zeigte diese 48 Monate nach Ende der Bestrahlung.

Die Inzidenz nach 3 Jahren betrug für die chronische intestinale Gesamttoxizität Grad-2/3-Nebenwirkungen 22,5%.

Bei zwei Patienten konnten wieder keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da beide Patienten verstorben sind.

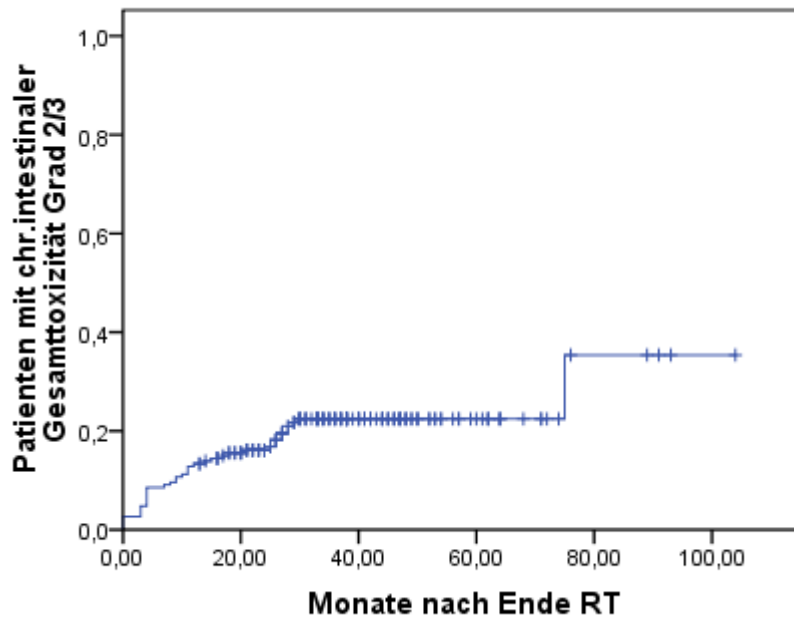


Abbildung 25: Aktuarisches Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamtoxizität Grad2/3

In der Tabelle 34 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zu ersehen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	103 (55%)	70 (57,8%)	22 (53,6%)	11 (44%)
1	42 (22,5%)	26 (21,5%)	11 (26,8%)	5 (20%)
2	39 (20,8%)	23 (19,1%)	7 (17,2%)	9 (36%)
3	1 (0,6%)	1 (0,8%)	-	-
4	-	-	-	-
k.A.	2 (1,1%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	-

Tabelle 34: Häufigkeiten der chronischen intestinalen Gesamtoxizität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2. Chronische urologische Nebenwirkungen

5.2.2.1. Chronische Hämaturie

15 Patienten (8%) des Gesamtkollektivs hatten eine chronische Hämaturie. Ein Patient (0,5%) lediglich eine Mikrohämaturie. Bei 13 Patienten (7%) lag eine Grad-2- und bei einem Patient (0,5%) eine Grad-3-Nebenwirkung vor.

Bei 3 Patienten (1,6%) konnten mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind. In Tabelle 35 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs ausgewiesen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	169 (90,4%)	110 (90,9%)	38 (92,7%)	21 (84%)
1	1 (0,5%)	1 (0,8%)	-	-
2	13 (7%)	8 (6,7%)	2 (4,9%)	3 (12%)
3	1 (0,5%)	1 (0,8%)	-	-
4	-	-	-	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 35: Häufigkeiten der chronischen Hämaturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2.2. Chronische Harnwegsstenose

Ein abgeschwächter Harnstrahl trat bei insgesamt 12 Patienten (6,4%) des Gesamtkollektivs auf. Es wurden 8 Fälle (4,3%) mit einer Harnwegsstenose Grad 1, ein Fall (0,5%) mit einer Harnwegsstenose Grad 2 und 3 Fälle (1,6%) mit einer Harnwegsstenose Grad 3 dokumentiert.

Bei 3 Patienten (1,6%) konnten mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind. In der Tabelle 36 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zu ersehen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	172 (92%)	112 (92,6%)	38 (92,7%)	22 (88%)
1	8 (4,3%)	4 (3,3%)	2 (4,9%)	2 (8%)
2	1 (0,5%)	1 (0,8%)	-	-
3	3 (1,6%)	3 (2,5%)	-	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 36: Häufigkeiten der chronischen Harnwegsstenose der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2.3. Chronische Algurie

Schmerzen oder Brennen beim Urinieren zeigte(n) sich bei 13 Patienten (6,9%). Bei 11 Patienten (5,9%) handelte es sich um geringfügige „gelegentliche“ Schmerzen und bei 2 Patienten (1,0%) um mäßige Schmerzen, die medikamentös zu kontrollieren waren.

Bei 3 Patienten (1,6%) konnten mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind. Tabelle 37 zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	171 (91,5%)	113 (93,5%)	37 (90,3%)	21 (84%)
1	11 (5,9%)	6 (4,9%)	3 (7,3%)	2 (8%)
2	2 (1,0%)	1 (0,8%)	-	1 (4%)
3	-	-	-	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 37: Häufigkeiten der chronischen Algurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2.4. Chronische Nykturie

58 Patienten (31%) des Gesamtkollektivs mussten in der Nacht wegen Harndrangs das Bett verlassen. Die Mehrzahl der Patienten (n=42/22,5%) mussten nicht häufiger als 2x/Nacht urinieren. Bei 14 Patienten (7,5%) handelte es sich um eine Nykturie Grad 2 und bei 2 Patienten (1,0%) um eine Nykturie Grad 3.

Bei 3 Patienten (1,6%) konnten wieder mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind. In Tabelle 38 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs dargestellt.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	126 (67,4%)	78 (64,6%)	28 (68,3%)	20 (80%)
1	42 (22,5%)	32 (26,4%)	7 (17,1%)	3 (12%)
2	14 (7,5%)	8 (6,6%)	5 (12,2%)	1 (4%)
3	2 (1,0%)	2 (1,6%)	-	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 38: Häufigkeiten der chronischen Nykturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2.5. Chronische Pollakisurie

58 Patienten (30,5%) des Patientenguts litten unter einer chronischen Pollakisurie. Eine Pollakisurie Grad 1 kam bei 44 Patienten (23,5%), Grad 2 bei 13 Patienten (7%) und eine Grad-3-Nebenwirkung bei nur einem Patienten (0,5%) vor. Bei 3 Patienten (1,6%) konnten wieder mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind. Tabelle 39 belegt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	126 (67,4%)	78 (64,6%)	32 (78%)	16 (64%)
1	44 (23,5%)	35 (28,9%)	4 (9,8%)	5 (20%)
2	13 (7%)	7 (5,7%)	3 (7,4%)	3 (12%)
3	1 (0,5%)	-	1 (2,4%)	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 39: Häufigkeiten der chronischen Pollakisurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.2.2.6. Chronische urologische Gesamttoxizität (RTOGUro)

Die fünf untersuchten chronischen urologischen Nebenwirkungen wurden zu der Variablen RTOGUro zusammengefasst. Falls bei einem Patienten eine Hämaturie und/oder eine Harnröhrenstenose und/oder eine Algurie und/oder eine Nykturie und/oder eine Pollakisurie auftrat, wurde für die Variablengraduierung von RTOGUro die höchste Graduierung der 5 einfließenden Variablengraduierungen verwendet. Traten keine der 5 chronischen Nebenwirkungen auf, wurde der Variable der Grad 0 zugewiesen.

75 Patienten (40,2%) des Patientenguts hatten keine der fünf chronischen urologischen Nebenwirkungen. Während der gesamten Beobachtungszeit hatten 66 Patienten (35,3%) eine oder mehrere der 5 chronischen urologischen Nebenwirkungen mit einer Höchstgraduierung von 1. Eine Grad-2-Nebenwirkung als höchste Graduierung zeigte sich während der gesamten Beobachtungszeit bei 36 Patienten (19,2%) und eine Grad-3-Nebenwirkung bei 7 Patienten (3,7%). Von diesen 7 Patienten hatte ein Patient eine chronische intermittierende Makrohämaturie und einen Harnaufstau durch eine Ureterstenose mit Anlage eines Doppel-J-Ureterkatheters. Bei 2 Patienten war eine Urethraschlitzung wegen eines Harnverhalts bei Harnröhrenstenose notwendig. Der 3. Patient mit Harnröhrenstenose erhielt eine antibiotische Therapie und eine Bougierung der Harnröhre. Da ein Patient des Gesamtkollektivs an einer Pollakisurie Grad 3 litt, war langfristig ein Dauerkatheter notwendig. 2 Patienten zeigten eine chronische Nykturie Grad 3 (1-2-stündlich/Nacht).

Grad 0 oder 1 als höchste Nebenwirkungsrate zeigten sich somit bei 141 Patienten (75,5%) und eine Grad-2- oder Grad-3-Nebenwirkung bei 43 Patienten (22,9%).

Chronische urologische Grad-4-Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten auf.

Bei 3 Patienten (1,6%) konnten wieder mangels Daten keine Angaben der chronischen Nebenwirkungen erhoben werden, da diese Patienten verstorben sind.

In Tabelle 40 ist die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zu ersehen.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT/ ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	75 (40,2%)	43 (35,6%)	22 (53,7%)	10 (40%)
1	66 (35,3%)	50 (41,3%)	8 (19,6%)	8 (32%)
2	36 (19,2%)	21 (17,4%)	9 (21,9%)	6 (24%)
3	7 (3,7%)	6 (4,9%)	1 (2,4%)	-
4	-	-	-	-
k.A.	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,4%)	1 (4%)

Tabelle 40: Häufigkeiten der chronischen urologischen Gesamttoxizität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben

5.3. Akute Nebenwirkungen der Haut

Radiogen induzierte Dermatitis wurden während der Bestrahlung und 3 Monate darüber hinaus bei insgesamt 71 Patienten (38%) des Gesamtkollektivs registriert. 65 Patienten (34,8%) zeigten eine Nebenwirkung Grad 1 und 6 Patienten (3,2%) eine Nebenwirkung Grad 2. Die Strahlentherapie musste bei keinem Patienten deswegen abgebrochen werden.

Tabelle 41 gibt die Verteilung der einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs wieder.

GRAD	GESAMTKOLLEKTIV N=187	ADJUVANT /ADDITIV N=121	PSA-REZIDIV N=41	KLINISCHES LOKALREZIDIV N=25
0	116 (62%)	72 (59,5%)	28 (68,3%)	16 (64%)
1	65 (34,8%)	45 (37,2%)	12 (29,3%)	8 (32%)
2	6 (3,2%)	4 (3,3%)	1 (2,4%)	1 (4%)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-

Tabelle 41: Häufigkeiten der Hautnebenwirkungen der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv

5.4. Einflussfaktoren für das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamtoxizität Grad 2/3

Als chronische intestinale Gesamtoxizität wurde in vorliegender Untersuchung folgende Komplikationen zusammengefasst: intermittierender rektaler Blutabgang, Stuhlfrequenzerhöhung/Diarrhoe und radiogene Proktitis (siehe auch 5.2.1.4.)

Mithilfe des Log-Rank-Test (univariate Analyse) und der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode (multivariate Analyse) wurde der Einfluss folgender Faktoren auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung getestet:

Bestrahlungsindikation, Bestrahlungsdosis, Alter, Tumorstadium, Zielvolumen, Body-Mass-Index (BMI), Hormontherapie, Auftreten von akuten intestinalen Nebenwirkungen, akute rektale Blutabgänge, Hämorrhoiden, Polypen, Divertikel, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum (siehe Tabelle 42).

FAKTOR	UNIVARIAT	MULTIVARIAT
Bestrahlungsindikation Adjuvant/additiv vs.PSA-Rezidiv vs.klinische Lokalrezidiv	0,20	n.s.
Bestrahlungsdosis </=60 Gy vs. >60 Gy	0,524	n.s.
Bestrahlungstechnik Hauptplan 4-Felder-Technik vs. Andreaskeuz vs. Andere	0,595	n.s.
Alter <70 Jahre vs. >=70 Jahre	0,815	n.s.
Tumorstadium T1/2 vs. T3/4	0,605	n.s.
Planungszielvolumen </=153 cm ³ vs. >153 cm ³	0,064	n.s.
BMI <26,2 kg/m ² vs. >=26,2 kg/m ²	0,936	n.s.
Hormontherapie (Ja/Nein)	0,405	n.s.
Akute intestinale Gesamtoxizität Grad 0/1 vs. Grad 2/3	0,356	n.s.
Akuter rektaler Blutabgang (Ja/Nein)	0,379	n.s.
Hämorrhoiden (Ja/Nein)	0,117	n.s.
Polypen (Ja/Nein)	0,739	n.s.
Divertikel (Ja/Nein)	0,487	n.s.
Diabetes mellitus (Ja/Nein)	0,591	n.s.
Nikotinkonsum (Ja/Nein)	0,772	n.s.

Tabelle 42: Einflussfaktoren für das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamtoxizität Grad 2/3, n.s.= nicht signifikant

5.4.1. Univariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkungen

Bestrahlungsindikation

Von den 121 adjuvant/additiv bestrahlten Patienten trat bei 19,8% (n = 24) eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Die 41 Patienten, die wegen eines PSA-Rezidivs bestrahlt wurden, hatten 17,1% (n=7) eine Grad-2/3-Nebenwirkung. Bei der dritten wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlten Gruppe wurden von 25 Patienten 36% (n=9) Grad-2/3-Nebenwirkungen dokumentiert. Eine Signifikanz der Bestrahlungsindikation hinsichtlich des Auftretens konnte nicht gesehen werden ($p = 0,20$).

Bestrahlungsdosis

26 (20,2%) von 129 Patienten, die mit ≤ 60 Gy kumulativer Gesamtdosis und 14 (24,1%) von 58 Patienten, die mit >60 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, wiesen eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Der Einfluss zwischen Gesamtdosis und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Nebenwirkung Grad-2/3 blieb ohne Signifikanz ($p = 0,524$).

Bestrahlungstechnik Hauptplan

Auch die Bestrahlungstechnik des Hauptplanes hatte keinen signifikanten Einfluss auf die chronisch intestinale Toxizität Grad 2/3 ($p=0,595$)

Von den 184 Patienten, die mit der 4-Felder-Technik bestrahlt wurden, hatten 39 (21,2%) eine Grad-2/3-Nebenwirkung. Nur einer (50%) der beiden Patienten, die mit dem Andreaskreuz bestrahlt wurden, hatten eine Grad-2/3-Nebenwirkung. Der eine Fall, der mit einer anderen Technik bestrahlt wurde, hatte keine Grad-2/3-Nebenwirkung.

Alter

Von 166 der Patienten, die zu Beginn der Therapie unter 70 Jahre alt waren, trat bei 21,7% (n = 36) eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Von 21 Patienten, die 70 Jahre und älter waren, zeigten 4 Patienten (9%) eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung. Eine Signifikanz des Alters hinsichtlich des Auftretens konnte nicht gesehen werden ($p = 0,815$).

T-Stadium

Eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung konnte bei 12 (24%) von 50 Patienten mit einem T1/T2-Stadium und bei 28 (20,4%) von 137 Patienten mit einem T3/T4-Stadium nachgewiesen werden. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,605$) zwischen den einzelnen Tumorstadien und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung.

Zielvolumen

Bei 15 (16,1%) der 93 Patienten, die eine Planungszielvolumen von ≤ 153 cm³ hatten, trat eine chronisch intestinale Nebenwirkung Grad 2/3 auf. Bei den 86 Patienten mit einem Zielvolumen >153 cm³ wurde in 24 Fällen (27,9%) eine

Nebenwirkung Grad 2/3 dokumentiert. Der Einfluss zwischen Zielvolumen und dem Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung blieb knapp ohne Signifikanz ($p = 0,064$). Bei 8 Patienten (4,4%) war das Zielvolumen aus den Unterlagen nicht nachzuvollziehen, somit konnten keine Daten in die Auswertung aufgenommen werden.

Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten blieb ohne signifikanten Einfluss ($p = 0,936$) auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung. 18 (20,5%) von 88 Patienten mit einem BMI $<26,2 \text{ kg/m}^2$ und 20 (22%) von 91 Patienten mit einem BMI $\geq 26,2 \text{ kg/m}^2$ zeigten eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung.

Bei 8 Patienten (4,4%) war der BMI aus den Unterlagen nicht nachzuvollziehen, somit konnten keine Daten in die Auswertung aufgenommen werden.

Hormontherapie

6 (15,8%) der 38 Patienten mit durchgeführter Hormontherapie bzw. 34 Patienten (22,8%) von 149 Patienten ohne Hormontherapie wiesen eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Mit $p = 0,405$ hat die Hormontherapie auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Nebenwirkung keine Signifikanz.

Akute intestinale Gesamtoxizität Grad 0/1 vs. Grad 2/3

28 (19,7%) von 142 Patienten mit einer Grad 0/1 bzw. 12 (26,7%) von 45 Patienten mit einer Grad 2/3 akuten intestinalen Nebenwirkung während der Strahlentherapie wiesen auch eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Nicht signifikant ($p=0,356$) häufiger traten chronische intestinale Grad 2/3 Nebenwirkungen bei vorbestehenden akuten Grad-0/1- bzw. Grad-2/3-Nebenwirkungen auf.

Akute rektale Blutabgänge

9 (26,5%) der 34 Patienten mit akutem rektalen Blutabgang während der Bestrahlung bzw. 31 (20,3%) von 153 Patienten ohne akuten rektalen Blutabgang wiesen eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Mit $p = 0,379$ hat der akute rektale Blutabgang auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Nebenwirkung keine Signifikanz.

Hämorrhoiden

25 (25,5%) der 98 Patienten mit Hämorrhoiden und 15 (16,9%) der 89 Patienten ohne Hämorrhoiden wiesen eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung auf. Mit $p = 0,117$ besteht kein signifikanter Einfluss eines Hämorrhoidenleidens auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung.

Polypen

12 (23,5%) der 51 Patienten mit Polypen des Dickdarms waren mit einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung symptomatisch. Bei 28 (20,6%) der 136 Patienten ohne Polypen konnte eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung nachgewiesen werden. Das Vorhandensein von Polypen des Dickdarms beeinflusst

das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung nicht signifikant ($p = 0,739$).

Divertikel

30 (20,1%) von 149 Patienten ohne und 10 Patienten (26,3%) von 38 mit Divertikel des Dickdarms zeigten eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung. Ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung bestand nicht ($p = 0,487$).

Diabetes mellitus

Eine chronische intestinale Grad-2/3-Nebenwirkung konnte bei 3 (27,3%) von 11 Patienten mit bzw. bei 37 (21%) von 176 Patienten ohne Diabetes mellitus dokumentiert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung besteht nicht ($p = 0,591$).

Nikotinkonsum

32 (22,1%) von 145 Patienten ohne sowie 8 (19%) von 42 Patienten mit Nikotinkonsum waren mit einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung symptomatisch. Ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkung bestand nicht ($p = 0,772$).

5.4.2. Multivariat getestete Einflussfaktoren in Bezug auf das Auftreten von chronischen intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkungen

In den vorangegangenen Berechnungen wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf das Auftreten von chronisch intestinalen Grad-2/3-Nebenwirkungen untersucht. Dabei wurde eine mögliche Interaktion oder gegenseitige Beeinflussung durch die anderen Faktoren nicht berücksichtigt. Der Beitrag der einzelnen Faktoren, die in dieser Arbeit oder in der gesicherten Literatur als bedeutsam erachtet werden, soll nun anhand der Cox-Regression nach der Likelihood-Ratio-Methode (multivariate Analyse) beurteilt werden. In diesem Berechnungsverfahren wurden die Variablen durch eine schrittweise Vorwärtsauswahl (Forward) aufgenommen. Die Variablen mussten im Forward-Verfahren das geforderte Signifikanzniveau erreichen, um als unabhängige Einflussfaktoren angesehen zu werden.

In die Berechnung wurden alle univariat getestete Einflussfaktoren aufgenommen. Es zeigte sich jedoch (siehe Tabelle 42), dass, wie schon in der univariaten Analyse, auch in der multivariaten keine der Variablen das geforderte Signifikanzniveau erreichte, um als unabhängige Einflussfaktoren angesehen zu werden.

6. Diskussion

6.1. Effektivität der konformalen dreidimensionalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

6.1.1. Aktuelle Studien zur postoperativen Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des Prostatakarzinoms an Bedeutung zugenommen. Neben der primären Therapieoption gilt sie auch als Sekundärbehandlung bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie als wertvolle kurative Maßnahme.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Vergleich zwischen adjuvant/additiv bestrahlten Patienten, Patienten, die wegen eines PSA-Rezidivs und solchen, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, durchgeführt, um zu sehen, ob zwischen den drei Gruppen Unterschiede bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und der Metastaseninzidenz bestehen. Anschließend sind einzelne Faktoren auf ihren Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben untersucht worden. In der folgenden Diskussion wird primär das Augenmerk auf die biochemische Progressionsfreiheit und vor allem auf die Gruppe der adjuvant/additiv und PSA-Rezidiv bestrahlten Patienten gelegt, da dies hauptsächlich Gegenstand der gängigen Literatur ist. Abschließend wurden die Nebenwirkungen der Behandlung betrachtet.

Adjuvante/additive Bestrahlung

Während des Behandlungszeitraumes der vorliegenden Untersuchung waren bedeutende Fragestellungen zur postoperativen adjuvanten Strahlentherapie noch nicht eindeutig geklärt. In der Zwischenzeit wurden jedoch drei randomisierte Studien zu Ende gebracht, die dazu beitragen können, Stellenwert, Indikation und Morbidität dieser Behandlungsmöglichkeit auch vor dem Hintergrund der Einführung neuerer Techniken besser zu definieren.

Neben einer Reihe von retrospektiven Studien existieren aktuell somit drei randomisierte Phase-III-Studien, die sich mit der Frage der postoperativen adjuvanten Bestrahlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms auseinandersetzen. In diesen Arbeiten zeigt sich, dass eine adjuvante Bestrahlung die Rate der biochemischen Progression um ca. 20% nach 4 bis 5 Jahren und des Auftretens von Lokalrezidiven vermindern kann [8,147,169]. *Bolla et al.* und *Thompson et al.* konnten sogar eine Verbesserung des klinisch rezidivfreien Überlebens durch die postoperative Bestrahlung aufzeigen [8,147]. Ein verbessertes Gesamtüberleben hingegen konnte weder bisher noch in diesen drei Arbeiten bewiesen werden.

Da sich anhand dieser Ergebnisse herausarbeiten lässt, für welches Patientengut eine postoperative Bestrahlung sinnvoll wäre, können diese die Basis für eine künftige einheitlichere Indikationsstellung für die Behandlungsmöglichkeit bilden.

Die folgende Tabelle 43 gibt einen Überblick über die Ergebnisse dieser drei randomisierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie.

	BOLLA ET AL. 2005 [8]	THOMPSON ET AL. 2006 [147]	WIEGEL ET AL. 2009 [169]
Patientengut	1005 Patienten 503 ("wait and see") vs. 502 (adj.RT, 60 Gy, konventionelle 2-D-RT)	425 Patienten 211 ("wait and see") 214 (adj.RT, 60 Gy, konventionelle 2-D-RT)	385 Patienten 192/154("wait and see") 193/114 (adj.RT, 60 Gy, konformale 3-D-RT)
Follow Up (Median)	5 Jahre	10,6 Jahre	53,6 Monate ("wait and see") 53,7 Monate (adj.RT)
Ergebnisse	5-JbNED signifikant höher in der RT-Gruppe (74% vs. 52,6%, p<0,001)	Medianes bNED signifikant besser in der RT-Gruppe: 10,3 Jahre vs. 3,1 Jahre (p<0,001) 5-J-bnED: 71% vs. 44%	5-J-bNED signifikant besser in RT-Gruppe 72% vs. 54 % (p=0,0015)
	Klinisch progressionsfreies Überleben signifikant höher in der RT-Gruppe (p=0,0009)	Medianes klinisch rezidivfreies Überleben signifikant besser in der RT-Gruppe: 13,8 Jahre vs.9,9 Jahre (p=0,001)	Signifikanter Profit (bNED) durch adj.RT für Patienten mit -Gleason >6 und <7 -PSA vor RP >10 ng/ml -pT3a/b -positivem R-status
	Lokalrezidive nach 5 Jahren signifikant niedriger in der RT-Gruppe (5,4% vs. 15,4%, p<0,0001)	-	-
	5-Jahres-Gesamtüberleben: <u>n.s.</u> 92,3% (adj.RT) vs. 93,1% („wait and see“); (p=0,6796)	Medianes Gesamtüberleben: <u>n.s.</u> 14,7 Jahre (adj.RT) v.s. 13,8 Jahre („wait and see“); (p=0,16)	Tod: <u>n.s.</u> (adj.RT): 5 Patienten (3,4%) („wait and see“): 8 Patienten (5%) längeres Follow Up notwendig
	Fernmetastasen: 6,1% (adj.RT) vs. 6,3% („wait and see“); p=0,6689, längeres Follow Up notwendig	Medianes metastasenfreies Überleben <u>n.s.</u> <u>besser:</u> 14,7 vs.13,2 Jahre (adj.RT vs. „wait and see“);(p=0,06)	Fernmetastasen: <u>n.s.</u> 4 (2%) (adj.RT) 5 (3,1%) („wait and see“); längeres Follow Up notwendig
	Nebenwirkungen: Chron. NW Grad 2 und 3 signifikant häufiger in der RT-Gruppe (p=0,0005), aber Grad 3 oder höher waren selten. Inzidenz nach 5 Jahren 2,6% („wait and see“) vs. 4,2% (adj.RT)	Nebenwirkungen : 23,8% (adj.RT) 11,9% („wait and see“) Rektale NW: 3,3% (adj.RT) 0,0% („wait and see“) Harnröhrenstenosen 17,8% (adj.RT) 9,5% („wait and see“) Harninkontinenz 6,5% (adj.RT) 2,8% („wait and see“) -> kein festgelegtes Scoring-System	Nebenwirkungen: Chron.NW Grad 3 –4: 0,3%; Grad 4: 0%; Grad 3: 1 Patient (Harnblase) Urol.Grad 2: 2% vs. 0 % (adj.RT vs “wait and see“) Intest.Grad 2: 1,4% vs. 0% (adj.RT vs „wait and see“) Intest.und urolog. Gesamttoxizität (>=Grad1): 21,9% vs. 3,7% (adj.RT vs.„wait and see“) p<0,0001

Tabelle 43: Überblick der drei randomisierten Studien Bolla et al. 2005 [8], Thompson et al. 2006 [147] und Wiegel et al. 2009 [169]

Salvage-Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv

Der Einsatz der Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist ebenfalls weit verbreitet und stellt eine zu diskutierende Alternative zur adjuvanten Bestrahlung dar.

Unklar ist, ob ein PSA-Anstieg oder ein persistierender PSA-Wert nach Bestrahlung auf ein klinisches Lokalrezidiv, eine Metastasierung oder auf eine Mischform von beidem hindeutet [131].

Es ist aber anzunehmen, dass bei einem langsamen und späten PSA-Anstieg (>1 Jahr nach OP; PSA-Anstieg <0,75 ng/ml/Jahr bzw. PSA-Verdopplungszeit über 12 Monate), bei einem Gleason-Score <8, bei positivem Resektionsstatus und bei negativen Lymphknoten ein lokales Tumorrezidiv vorliegt [140].

Grundsätzlich erreichen, je nach Risikokonstellation, zwischen 30-70% der Patienten durch eine Bestrahlung mit mindestens 66 Gy eine biochemische Progressionsfreiheit nach 3 bis 4 Jahren [110,140,168].

Nach kontroversen Definitionen eines biochemischen Progresses nach Salvage-Therapie bei PSA-Anstieg hat sich letztendlich die Progressionsdefinition von *Stephenson et al. 2007* durchgesetzt, sodass bei einem PSA-Anstieg nach Salvage-Therapie über 0,2 ng/ml ein biochemischer Progress besteht.

Es existieren Studien, die belegen, dass ein signifikanter Anteil, ca. 20-45%, der erhöhten PSA-Werte durch die Bestrahlung wieder in den „Nullbereich“ gesenkt werden können. Eine lang andauernde Tumorkontrolle ist erreichbar [152,168].

Salvage-Bestrahlung bei klinischem Lokalrezidiv

Ein gesichertes Tumorrezidiv ist auch mit einer lokalen Bestrahlung mit gutem Erfolg zu behandeln, wie aus einer Studie von *Van der Kooy et al. [153]* und *Van der Poel et al. [155]* hervorgeht. Hier zeigt sich ein klinisch rezidivfreies Überleben von bis zu 80% nach 8 Jahren. Dabei werden Bestrahlungsdosen von insgesamt zw. 50-78 Gy verwendet, wobei die meisten Arbeiten nicht mehr als 72 Gy einsetzen [155].

Der Nutzen einer zusätzlichen Gabe einer Hormontherapie bei klinischem Lokalrezidiv konnte bis jetzt nicht abschließend geklärt werden. *Corn et al. [29]* und *Cheung et al. [23]* zeigten in ihren Studien, dass Patienten mit einem entdifferenzierten primär lokal weit fortgeschrittenen Tumor und einem PSA-Wert >0,5 ng/ml von einer zusätzlichen Hormontherapie profitieren könnten. *Yokomizo et al.* haben eine Studie initiiert, die sich dieser Frage annehmen [175].

Zusammenfassend kann man sagen, dass für eine erfolgreiche Bestrahlung bei einem Rezidiv ein möglichst niedriger PSA-Wert zu Beginn der Behandlung (<1,0 ng/ml) eine wichtige Voraussetzung ist. Im Übrigen scheint eine Fernmetastasierung im Verlauf hoch zu sein und innerhalb einer kurzen Zeit ein weiterer PSA-Anstieg zu drohen. Nach *Lee und Hanks 1995 [82]*, *King et al. 2008 [75]* und *Hudson et al. 2008 [66]* sind bei Gesamtdosen von ca. 65 Gy lokale Tumorkontrollen von 58-100%, nach 5 Jahren Überlebensraten von 50-92% und ein PSA-freies Überleben nach 5 Jahren von 50% erreicht worden. Aktuell sind jedoch der ideale Zeitpunkt der Beginn einer Bestrahlung und die effektivste Gesamtdosis nicht abschließend geklärt. Es gibt Arbeitsgruppen, die bei höheren PSA-Werten eine Dosisescalation von bis zu 70 Gy für sinnvoll ansehen [75].

Die Rate schwerer Spätfolgen für die Salvage Radiotherapie mit 3-D-Planung oder intensitätsmodulierter Bestrahlung ist relativ gering. Grad-3-Nebenwirkungen an Blase und Rektum sind jedoch in ca. 3-4% der Fälle beschrieben. Diese Rate liegt damit höher als bei der adjuvanten Strahlentherapie [105,140,124].

Direkte Vergleiche beider Therapieformen (Adjuvante vs. Salvage-Radiotherapie) liegen nur vereinzelt vor [141, 144]. In den Daten der SWOG-Untersuchung ergab sich im direkten Vergleich der adjuvanten Bestrahlung mit den Patienten des Kontrollarms, die erst bei biochemischem Progress bestrahlt wurden, ein klarer, signifikanter Vorteil retrospektiv für die adjuvante Strahlentherapie (77% vs. 38% nach 5 Jahren) [141]. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangte auch die Arbeitsgruppe um *Taylor et al.* [144]. Beide Untersuchungen sind jedoch retrospektiver Natur. Prospektive randomisierte Studienergebnisse zu dieser Fragestellung liegen bisher nicht vor.

6.1.2. Diskussion und Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit Fremdergebnissen

6.1.2.1. Effektivität der postoperativen Strahlentherapie

Betrachtet man zunächst das *biochemisch rezidivfreie Überleben*, zeigt sich in der aktuellen Literatur [8,147,169] für die Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden, eine ca. 20% bessere biochemische Progressionsfreiheit nach 5 Jahren gegenüber den Patienten, die erst bei einem PSA-Rezidiv oder klinischem Lokalrezidiv bestrahlt wurden. Ein direkter Vergleich dieser Daten mit unseren Ergebnissen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens ist schwierig, da wir die Patienten, die nach der Operation kein Rezidiv bekommen haben bzw. nicht bestrahlt wurden, nicht mit in unsere Auswertung aufgenommen haben. Man kann aus unseren Daten lediglich ableiten, dass die Bestrahlung der Prostataloge für das biochemisch rezidivfreie Überleben effektiver ist, wenn sie adjuvant/additiv und nicht in der Salvage-Situation gegeben wird (70,9% vs. 51,1% vs. 37,1%, siehe 4.1.).

Mit einer Salvage-Bestrahlung mit mindestens 66 Gy erreichen, wie oben schon erwähnt, grundsätzlich, je nach Risikokonstellation, zwischen 30-70% der Patienten nach 3 bis 4 Jahren eine biochemische Progressionsfreiheit [86,25,110,138,168]. Mit 51,1% biochemisch rezidivfreier Überlebensrate nach 3 Jahren für die Salvage-Therapie bei PSA-Rezidiv bei unserem Patientengut liegen unsere Ergebnisse im Bereich der Angaben der Literatur.

Deutlich schlechter wird das biochemisch rezidivfreie Überleben der Patienten mit Salvage-Radiotherapie bei klinischem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie in der Literatur beschrieben. Hier variiert die biochemische Progressionsfreiheit zwischen 8% und 56% nach 4 bis 8 Jahren [14,25,87,153]. Die Ergebnisse unserer Arbeit liegen bei 37,1% biochemisch rezidivfreie Überlebensrate nach 3 Jahren für die Patienten mit klinischem Lokalrezidiv und ähneln den Ergebnissen der Literatur.

Taylor et al. [144] und *Swanson et al.* [141] konnten in einem direkten Vergleich der adjuvant/additiven Bestrahlung vs. Salvage-Radiotherapie zeigen, dass hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit ein signifikanter Vorteil gegenüber der adjuvant/additiv bestrahlten Patientengruppe bestand (SWOG-Untersuchung, 77% vs. 38% nach 5 Jahren) [141].

In der Rate des *Gesamtüberlebens* unterschieden sich unsere drei Kollektive nicht signifikant. Die Überlebensraten lagen bei 89,5%-96,6% nach 3 Jahren (siehe 4.3.). Auch in der gängigen Literatur [8,147,169] zeigt sich für die adjuvante Bestrahlung, dass der Zeitpunkt der postoperativen Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Ein direkter Vergleich dieser Daten mit unseren Ergebnissen des Gesamtüberlebens der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten ist, wie oben bereits bei dem biochemisch rezidivfreien Überleben der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten erwähnt, schwierig, da wir die Patienten, die nach der Operation kein Rezidiv bekommen haben bzw. nicht bestrahlt wurden, nicht mit in unsere Auswertung aufgenommen haben.

Für die Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurden, werden in der Literatur Gesamtüberlebensraten von 82%-96% nach 4 bis 7 Jahren beschrieben [5,25,86,119,138].

Für die Patienten, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, liegen die Gesamtüberlebensraten in der Literatur deutlich niedriger zwischen 45%-83% nach 5 Jahren [87,91,156,162].

Bei den Ergebnissen von *Bolla et al.* unterschied sich die *Metastaseninzidenz* zwischen den Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden, und denen, die lediglich eine Operation bekommen hatten oder bei Progression eine Bestrahlung erhielten, nicht signifikant [8]. Das Gleiche beschrieben *Thompson et al.* [147] und *Wiegel et al.* [169] in ihren prospektiven randomisierten Studien. Mit dieser Erkenntnis korrelieren auch unsere Ergebnisse hinsichtlich der Metastaseninzidenz. Die Bestrahlungsindikation bzw. der Zeitpunkt der Radiotherapie (adjuvant/additiv vs. PSA-Rezidiv vs. klinisches Lokalrezidiv) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen.

Wie ersichtlich, konnte keine dieser Studien einen signifikanten Vorteil im metastasenfremen bzw. im Gesamtüberleben für die adjuvant bestrahlten Männer aufzeigen.

Auch wenn unserer Ergebnisse mit denen der gängigen Literatur nahezu korrelieren, darf man nicht vergessen, dass unsere Arbeit retrospektiver Natur und nicht randomisiert war. Zudem wurden in unserer Arbeit deutlich weniger Patienten in die Auswertung mit eingeschlossen, und das Follow-Up betrug im Median nur 37 Monate für das Gesamtkollektiv.

Somit sind größere Patientenzahlen und ein längeres Follow-Up, ggf. prospektive Studien in unserer Klinik notwendig. Eine weitere Schwierigkeit im Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der Literatur, vor allem bei den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten, war die Tatsache, dass die Patienten ohne Bestrahlung und ohne Rezidiv nach der radikalen Prostatektomie nicht Gegenstand unserer Untersuchung waren.

6.1.2.2. Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben

Tumorstadium

Bei der Betrachtung des Tumorstadiums in unseren drei Patientenkollektiven wurde offenbar, dass bei mehr als der Hälfte aller Patienten ein pT3-Stadium diagnostiziert wurde. Nur 26% der Patienten hatten ein pT2 und 9% ein pT4-Stadium. Was die Verteilung der Patienten mit pathologischem T1-Stadium angeht, wurden nur 2 Patienten (1%) als pT1 eingestuft.

Somit wurden etwa 73 % der Patienten mit bereits lokal fortgeschrittenem Karzinom der postoperativen Bestrahlung zugewiesen.

Lediglich in der adjuvant/additiven Gruppe hatte das Tumorstadium univariat ($p=0,017$) und multivariat ($p= 0,011$) einen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben (T1/T2 vs. T3/T4: 87,9% vs. 65,5%) nach 3 Jahren. Bei den beiden anderen Kollektiven zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die biochemische Progressionsfreiheit. Aber es stellte sich heraus, dass das biochemische rezidivfreie Überleben in den Gruppen PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv deutlich schlechter ausfiel als bei der adjuvanten Gruppe (siehe Tabelle 18).

Bei *Wirth und Engelhardt* [173] wird ein postoperatives Tumorstadium $\geq T3$ mit einem systemischen Geschehen und damit mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. *Steiner und Miller* [137] beschreiben in mehreren Studien zusammenfassend eine progressionsfreie Überlebensrate von 37%-56% bei organüberschreitendem Wachstum, während sie bei organbegrenzten Tumoren zwischen 70%-90% liegt. Diese Bilanz spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider.

Für die adjuvante/additive Radiotherapie von pT3pN0-Tumoren mit oder ohne positivem Resektionsstatus gibt es derzeit auch eine große Anzahl an retrospektiven Untersuchungen, die, abhängig vom Untersucher, einen signifikanten Anstieg der biochemischen Progressionsfreiheit zwischen 20-50% nach 4 bis 5 Jahren zeigen, sowie eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle nach 5 Jahren von ca. 20% durch die adjuvante Bestrahlung [4,117,128,143,145,163]. Die Erkenntnis dieser zahlreichen retrospektiven Studien konnte nun durch die Ergebnisse dreier randomisierter Phase-III-Studien bestätigt werden. Wie schon erwähnt, zeigen diese Veröffentlichungen von *Bolla et al.* [8], *Thompson et al.* [147] und *Wiegel et al.* [169] übereinstimmend für das pT3-Prostatakarzinom eine Verbesserung der biochemischen Kontrolle von etwa 20% nach 4 bis 5 Jahren durch die adjuvante Bestrahlung.

Bolla et al. [8] konnten auch eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate sowie eine Verbesserung des klinisch progressionsfreien Überlebens durch die adjuvante Bestrahlung darlegen.

Dennoch gilt für diese drei prospektiven Untersuchungen sowie für die retrospektiven Arbeiten, dass sie zwar eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit, aber keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben der bestrahlten Patienten darlegen konnten.

Die oben angegebenen Studien beziehen sich auf die direkte postoperative Situation, in der das Risiko für eine Progression nach Prostatektomie untersucht wird.

Ein Teil unserer Patienten hatte jedoch bereits ein PSA-Rezidiv oder klinisches Lokalrezidiv entwickelt. Eine Veröffentlichung von *MacDonald et al.* [89]. zu der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology belegt zwar einen

Zusammenhang des T-Stadiums mit der Zeit bis zu einem PSA-Anstieg nach Salvage-Bestrahlung. Eine Signifikanz ergibt sich jedoch nur in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse verfehlt das Tumorstadium das geforderte Signifikanzniveau [89].

Auch die Arbeitsgruppen von *Wiegel und Hinkelbein et al.* [168] konnten zeigen, dass das Tumorstadium (\leq pT2c vs. \geq pT3a) univariat ($p=0,047$), jedoch nicht multivariat ($p=0,052$) einen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Salvage-Radiotherapie hat.

Trabulsi et al. [150] analysierten auch das Tumorstadium (T3 vs. T4) als Einflussfaktor auf die biochemische Progressionsfreiheit für die adjuvante und Salvage-Radiotherapie, konnten dies aber als keinen unabhängigen Prognosefaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben darlegen.

Für die Patienten, die wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, konnten *MacDonald et al.* [87] und *Peschel et al.* [115] das initiale pathologische Stadium als signifikanten Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle belegen. Interessanterweise zeigte sich in einer anderen Arbeit von *MacDonald et al.* [88], dass das initiale Tumorstadium kein signifikanter Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle ist.

Gleason-Score

Die histologische Differenzierung mithilfe des Gleason-Score hat an Bedeutung zugenommen, und man zählt ihn zu den bekannten Prognosefaktoren. Er gilt bei Werten im Bereich von 7-10 als Vorhersagewert für ein hohes Risiko, Fernmetastasen und Lokalrezidive zu entwickeln [166].

In unserer Arbeit wurde der Gleason-Score bei der Auswertung in zwei Gruppen unterteilt: Gleason-Score 2-6 und 7-10. Knapp über die Hälfte aller Patienten (52,4%) hatten einen Gleason-Score von 7-10, gefolgt von dem Score 2-6 mit 28,9%. Bei 18,7% aller Patienten war der Gleason-Score unbekannt.

Wie unsere Kaplan-Meier-Schätzung zeigt, können wir in unserem Kollektiv der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten die Bedeutung des Gleason-Score bestätigen. Bei einem Gleason-Score von 2-6 liegt die biochemische Progressionsfreiheit bei 97,4% nach 3 Jahren, während sie bei einem Gleason-Score von 7 oder höher für denselben Zeitraum nur bei 57,5% liegt. Wie ersichtlich, ist der Gleason-Score ein signifikanter Faktor hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensrate ($p<0,001$).

Obwohl sich in der multivariaten Analyse keine Signifikanz für diesen Faktor ergibt, ist insgesamt betrachtet ein deutlicher Einfluss des Gleason-Score auf die posttherapeutische Progressionsfreiheit zu erkennen.

Hinsichtlich des Gleason-Score in der adjuvanten Gruppe ist die aktuelle Datenlage eher dürftig, da nur in der Publikation von *Wiegel et al. 2009* [169] zu entnehmen ist, dass Patienten mit einem Gleason Score von >6 und <7 von einer adjuvanten Bestrahlung mit einem positiven Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben profitieren. In der EORTC-Studie [8] wurde der Gleason-Score gar nicht erhoben, stattdessen das WHO-Grading, und in der Arbeit von *Thompson et al.* [147] wurde er zwar erfasst, aber in keiner Subgruppenanalyse bewertet.

Nach Salvage-Bestrahlung bei PSA-Rezidiv sind bei *Stephenson et al.* [140] 58% der Patienten mit einem Gleason-Score von maximal 7 vier Jahre progressionsfrei. Liegt der Gleason-Score im Bereich zwischen 8 und 10, so beläuft sich die Progressionsfreiheit nach 4 Jahren nur auf 27% ($p<0,001$).

Auch die Arbeitsgruppe um *Trabulsi et al.* [150] konnte zeigen, dass der Gleason-Score ≥ 8 ein signifikanter Prognosefaktor für ein schlechteres biochemisch rezidivfreies Überleben ist ($p=0,0006$).

Andere Autoren bestätigen eine Prognoseverschlechterung für einen Gleason-Score im Bereich von 8 und höher bzw. 7 und höher in ihren Publikationen [144,168].

Choo et al. konnten in ihrer Arbeit von 2002 den Gleason-Score nicht als signifikanten Einflussfaktor auf die biochemische Progressionsfreiheit für die Patienten mit Salvage-Bestrahlung bei PSA-Rezidiv oder klinischem Lokalrezidiv darlegen [25]. Im Gegensatz dazu, finden *MacDonald et al.* [88] in ihren Ergebnissen univariat, aber nicht multivariat bei Salvage-Bestrahlung einen signifikanten Einfluss des Gleason-Scores auf die biochemische Kontrolle.

Für die Patienten, die wegen eines PSA-Rezidivs oder wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, lässt sich in unserer Arbeit der Gleason-Score nicht als signifikanter Prognosefaktor darlegen.

Dies kann sich einerseits dadurch erklären, dass bei der Gruppe mit klinischem Lokalrezidiv der Gleason-Score in nur ca. 48% der Fälle und bei der Gruppe mit PSA-Rezidiv in nur 63,4% der Fälle nachzuvollziehen war, da er in der histologischen Begutachtung nicht angegeben wurde.

Allerdings bringt das Hinzuziehen des Gleason-Score aufgrund der Subjektivität in der Festlegung dieses Parameters gewisse Risiken mit sich und könnte auch erklären, warum in unserer Arbeit bei der PSA-Rezidiv-Gruppe und bei der Gruppe mit klinischem Lokalrezidiv der Gleason-Score kein signifikanter Prognosefaktor ist.

So wurde in der Untersuchung von *Wiegel et al. 2007* klar, dass unterschiedliche Pathologen, vor allem in Hinblick auf das Grading, zu stark divergierende Ergebnisse kamen. So lag der Übereinstimmungsgrad nach einem zentralen Review der Befunde durch zwei unabhängige Pathologen im Hinblick auf das WHO-Grading bei 69% und den Gleason-Score bei 47 % [166].

Diese Erkenntnis bewog *Wiegel et al.* dazu, ihre Subgruppenanalyse zu modifizieren. Während in dem Abstract von *Wiegel et al.*, der im Jahr 2007 publiziert wurde, der Gleason-Score von 8 als signifikanter Prognosefaktor galt, legten die Autoren in der 2009 publizierten Veröffentlichung dar, dass die Subgruppe mit einem Gleason-Score von > 6 und < 7 , signifikant von der adjuvanten Bestrahlung profitiert hat [167,169].

Insgesamt wird in unserer Arbeit deutlich, dass im Allgemeinen die Ergebnisse, d.h. die Effektivität der Bestrahlung bei den Patienten, die wegen eines PSA-Rezidivs oder eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurden, schlechter sind als bei den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten. So liegt das rezidivfreie Überleben bei dem Kollektiv mit PSA-Rezidiv, das einen günstigeren Gleason-Score aufwies (48,6%), immer noch unter der rezidivfreien Überlebenszeit der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten, die eine schlechtere Gleason-Score-Konstellation hatten (57,5%) (siehe Tabelle 18).

Präoperativer PSA-Wert

Wiegel und Bottke et al. 2009, die den Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf die biochemische Kontrolle bei adjuvant bestrahlten Patienten untersucht haben, kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml von einer adjuvanten Bestrahlung signifikant profitierten [169].

Vergleichsdaten der Studien von *Bolla et al. 2005* liegen ebenso wenig wie von *Thompson et al. 2006* vor, da sie vor der PSA-Ära initiiert wurden [8,147].

Sowohl *Bottke und Wiegel 2006* als auch *Höcht et al. 2002* geben eine relevante Verschlechterung der biochemischen Kontrolle für präoperative PSA-Werte über 10 ng/ml bei der adjuvanten Bestrahlung an [9,62].

Andere Arbeitsgruppen untersuchten den präoperativen PSA-Wert hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei Salvage-Radiotherapie und kamen zu unterschiedlichen Therapieergebnissen. *Pazona et al. 2005* geben eine relevante Verschlechterung der biochemischen Kontrolle für präoperative Werte >20 ng/ml an [110].

Wiegel und Hinkelbein et al. 2009 konnten dies sowohl univariat als auch multivariat in ihrer Analyse nicht bestätigen. Hier war der präoperative PSA-Wert (≤ 12 ng/ml vs. > 12 ng/ml) kein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,356$) auf die biochemische Progressionsfreiheit [168]. *Trabulsi et al. 2008*, *MacDonald et al. 2004* und *Choo et al. 2002* schlossen sich dem an und konnten in ihrer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf diesen Endpunkt darlegen [25,88,150].

Die Arbeitsgruppen von *MacDonald et al. 2004* und *Choo et al. 2002* untersuchten den PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie als Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle bei Patienten mit Lokalrezidiv und kamen zu dem Schluss, dass keine relevante Verschlechterung der biochemischen Kontrolle durch einen höheren präoperativen PSA-Wert besteht [25,88].

Dieses Ergebnis korreliert nicht mit den Ergebnissen der Arbeit von *Peschel et al. 2000*, in welcher der präoperative PSA-Wert einen signifikanten Einfluss zeigte [115].

Wir haben in unserer Arbeit den präoperativen PSA-Wert bei der Kaplan-Meier-Schätzung in drei Gruppen unterteilt (0-10 ng/ml vs. 10-50 ng/ml vs. > 50 ng/ml) und den Einfluss auf das biochemische rezidivfreie Überleben untersucht. Hier zeigt sich, wie in der Literatur beschrieben, dass in der adjuvant/additiven Gruppe der präoperativer PSA-Wert univariat ($p<0,001$), jedoch nicht multivariat einen signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit hat. So findet sich bei einem PSA-Wert > 50 ng/ml eine biochemisch rezidivfreie Überlebensrate von 16,7%. Bei PSA-Werten von 0-10 ng/ml unterscheiden sich die Ergebnisse nicht nennenswert von den PSA-Werten von 10-50 ng/ml (71,6% vs. 73,3%). Interessanterweise ergeben sich für Werte zwischen 10-50 ng/ml bei der adjuvanten/additiven Gruppe die besten Ergebnisse für die Progressionsfreiheit. Das ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Gruppengrößen unterschiedlich waren und knapp mehr als die Hälfte der Patienten dieser Behandlungsgruppe vor Operation einen PSA-Wert zwischen 10-50 ng/ml hatte.

Bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv oder einem klinischen Lokalrezidiv in unserer Arbeit konnte der präoperative PSA-Wert nicht als Prognosefaktor für das biochemisch rezidivfreie Überleben dargelegt werden. Damit decken sich unserer

Ergebnisse mit denen der Arbeitsgruppe von *Choo et al. 2002, MacDonald et al. 2004, Trabulsi et al. 2008 und Wiegel und Hinkelbein et al. 2009* [25,88,150,168].

PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung

Betrachtet man den PSA-Wert vor Beginn der Radiotherapie, wird in zahlreichen Arbeiten dargelegt, dass ein niedriger PSA-Wert vor Bestrahlung mit einer wesentlich besseren Prognose einhergeht und somit der PSA-Wert vor Bestrahlung bei der adjuvanten [62,128,173] und der Salvage-Bestrahlung bei PSA-Rezidiv [49,105,119,140,168] ein beständiger Prognosefaktor für die biochemische Rezidivfreiheit ist. Es wurden jedoch unterschiedliche Grenzwertdefinitionen verwendet, sodass verständlicherweise ganz unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden. Es zeigt sich dennoch eine Beständigkeit zwischen Outcome der Patienten und PSA-Wert, das in der Tabelle 44 ersichtlich wird. Bei *Stephenson et al. 2007* wurde ein PSA-Wert von 2,0 ng/ml als Grenze definiert. Hier zeigte sich ein biochemisch rezidivfreies Überleben von 52% bei einem PSA-Wert $\leq 2,0$ ng/ml vs. 19 % bei einem PSA-Wert $> 2,0$ ng/ml ($p < 0,001$) [140]. *Wiegel und Hinkelbein et al. 2009* wählten hingegen den Grenzwert von 0,5 ng/ml und erhielten ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,031$) für das biochemisch rezidivfreie Überleben [168]. Derzeit gibt es keine einheitliche Meinung über den besten Cut-Off-PSA-Wert vor Bestrahlung, der ein besseres oder schlechteres Outcome vorhersagen kann. Die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO,1999) hat zum Beispiel nach einem Vergleich der Ergebnisse aus vier Studien einen Plan zur Bestrahlung nach Prostatektomie aufgestellt, in dem ein Grenzwert von 1,5 ng/ml angegeben wird.

AUTOR	PSA VOR RT (NG/ML)	PAT.IM NULLBEREICH NACH RT (%)	PSA VOR RT (NG/ML)	PAT.IM NULLBEREICH NACH RT (%)	MEDIANE NACHBEOBACHTUNG (MONATE)
Forman et al.1997 [49]	<2	83	>2	33	36
Schild et al. 1994 [128]	<1,1	78	>1,1	18	25

Tabelle 44: Einfluss der Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung nach radikaler Prostektomie als Indiz des Therapieversagens

Da es keinen objektiv begründbaren Grenzwert für die Höhe des PSA-Wertes vor der Radiotherapie gibt, haben wir in unserer Arbeit Grenzwerte gewählt, die uns für unser Patientenkollektiv vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Indikationsstellungen sinnvoll erschienen und damit auch statistisch aussagekräftig sind (siehe Tabelle 18). Auch in unseren Ergebnissen ist in den univariaten Analysen für die adjuvante/additive Gruppe ein signifikanter Einfluss des PSA-Wertes vor Bestrahlung auf den Therapieerfolg erkennbar.

In der ersten Gruppe (adjuvant/additiv) findet sich bei einem PSA-Wert von ≥ 1 ng/ml und einem Wert von $\geq 0,2-0,5$ ng/ml eine signifikant schlechtere biochemisch rezidivfreie Überlebensrate mit 46,3% bzw. 46,6% gegenüber 87,6% bei den Patienten mit einem PSA-Wert $< 0,02$ ng/ml. Patienten mit einem PSA-Wert von $\geq 0,5-1$ ng/ml zeigten eine biochemisch rezidivfreie Überlebensrate von 66,7% ($p < 0,001$).

Hingegen konnte bei den Patienten mit PSA-Rezidiv und klinischem Lokalrezidiv in unserer Arbeit sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Zu der gleichen Erkenntnis sind *Choo et al.*

2002 in ihrer Studie gekommen, dass der PSA-Wert vor der Salvage-Bestrahlung keinen Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben hat [25].

Damit ist in unserer Arbeit ein Einfluss des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung auf die Progressionsfreiheit in der adjuvant/additiven Gruppe gezeigt worden. Wichtig ist das vor allem für die Indikation zur Bestrahlung. Es lässt sich folgern, dass Patienten, die adjuvant/additiv behandelt wurden, möglichst frühzeitig bestrahlt werden sollten, da es im Verlauf zum Anstieg des PSA-Wertes kommt.

PSA-Nadir nach radikaler Prostatektomie

Der PSA-Nadir nach der Operation war in unserer Arbeit in der adjuvant/additiven Gruppe univariat ein signifikanter Einflussfaktor für das biochemisch rezidivfreie Überleben. In den beiden anderen Gruppen war diese Variable nicht signifikant.

Ein Vergleich mit der Literatur konnte an dieser Stelle nicht erbracht werden, da keine entsprechende aktuelle aussagekräftige Literatur über den PSA-Nadir nach Operation verfügbar war. Vielmehr beschäftigt sich die aktuelle Literatur, wie oben zu sehen ist, mit dem PSA-Wert vor Strahlentherapie als Einflussfaktor auf das Outcome.

PSA-Reduktion durch Bestrahlung

Betrachtet man die PSA-Reduktion durch Bestrahlung in unserer Arbeit, konnten wir bei allen drei Patientenkollektiven univariat und multivariat die PSA-Reduktion als signifikanten Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben darlegen.

Patienten ohne PSA-Reduktion hatten ein signifikant schlechteres biochemisches Outcome nach 3 Jahren (siehe Tabelle 18).

Insgesamt hatten 79,3% der Patienten der adjuvant/additiven Gruppe eine PSA-Reduktion durch Bestrahlung, bei der PSA-Rezidiv-Gruppen waren es 80,5% und bei den wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlten Patienten kam es in 88% der Fälle zu einer PSA-Reduktion durch die Strahlentherapie.

Forman et al.1996 hatten in ihrer Arbeit über die adjuvante Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie ähnliche Ergebnisse erzielt, danach kam es in 82% der Fälle zu einer PSA-Reduktion durch Bestrahlung, 26 % der Fälle hatten eine komplette PSA-Reduktion (PSA <0,05 ng/ml) und 56% eine partielle PSA-Reduktion. Insgesamt kam es in 26% der Fällen zu einem biochemischen Progress. Davon hatten 17% der Patienten mit PSA-Reduktion und 67% der Patienten ohne PSA-Reduktion einen biochemischen Progress ($p=0,002$), sodass sie die PSA-Reduktion als signifikanten Einflussfaktor auf das biochemische Outcome aufzeigen konnten.

Andere Studien, die sich mit der Salvage-Bestrahlung beschäftigen, konnten eine PSA-Reduktion in nahezu 75% der Fälle (51%-93%) aufzeigen [49,105,119,129].

Unsere Ergebnisse bei der Salvage-Therapie bei PSA-Rezidiv mit einer Reduktion des PSA-Wertes in 80,5% der Fälle sind vergleichbar mit denen von *Neuhof et al. 2007*, deren Arbeit in 82,5% der Fälle eine Reduktion des PSA-Wertes durch die Bestrahlung ausweist.

Diese Resultate deuten darauf hin, dass bei den meisten Patienten das Vorliegen eines lokalen Geschehens zumindest teilweise für die Höhe des PSA-Wertes verantwortlich ist. Nichtsdestotrotz hat ein beträchtlicher Teil der Patienten mit anfangs gutem Ansprechen auf die biochemische Kontrolle im Verlauf nach Bestrahlung ein biochemisches Rezidiv.

Resektionsstatus

Ein immer wieder diskutierter Prognosefaktor in der aktuellen Literatur ist der Resektionsgrad. In Fällen eines pT3-Stadiums ist es unbestritten, dass positive Schnittränder einen unabhängigen Risikofaktor für eine biochemische Progression darstellen [118,139,142]. Man steht daher immer wieder vor der Frage, ob Patienten mit positiven oder negativen Schnitträndern hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens von einer postoperativen Bestrahlung profitieren.

Trabulsi et al. 2008 haben in ihrer Arbeit sowohl für die adjuvante Bestrahlung als auch für die Salvage-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie dargelegt, dass der Resektionsgrad (R0/R1) kein signifikanter Prognosefaktor für das biochemisch rezidivfreie Überleben ist [150].

Dahingegen zeigen *Thompson et al. 2006* eine signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle durch adjuvante Bestrahlung von Patienten mit einem pT3-R+ Prostatakarzinom [147]. *Wiegel et al. 2009* konnten in ihrer randomisierten Studie bestätigen, dass Patienten mit positiven Schnitträndern von einer adjuvanten Bestrahlung profitieren [169].

Bolla et al. erläuterten 2005 in ihrer Arbeit EORTC Trial 22911, dass sowohl Patienten mit positiven wie negativen Schnitträndern von einer adjuvanten Bestrahlung einen Vorteil hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens haben (bNED adjuvant : R+: 76,2% vs R-:70,1%; bNED „wait and see“: R+: 48,3% vs R-: 59,4%) [8].

In einer Subgruppenanalyse von *van der Kwast et al. 2007*, die das Datenmaterial von EORTC 22911 noch einmal hinsichtlich des Resektionsstatus eine pathologische Zweitmeinung einholten, hat sich jedoch gezeigt, dass nur Patienten mit positiven Schnitträndern einen Vorteil von der adjuvanten Bestrahlung erlangten [154].

In Anbetracht der Patienten, die eine Salvage-Radiotherapie bei PSA-Rezidiv erhielten, haben sich bedeutende Arbeitsgruppen mit der Frage des Resektionsgrades beschäftigt.

Wiegel und Hinkelbein et al. 2009 führten in ihrer Studie aus, dass der Resektionsstatus bei einer Salvage-Bestrahlung weder univariat noch multivariat ein signifikanter Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ist [168].

MacDonald et al. 2004 und *Choo et al. 2002* kamen zu dem gleichen Ergebnis [25,88].

Stephenson et al. 2007 konnten jedoch in ihrem publizierten Nomogram, das durch die Kombination von Risikofaktoren eine relativ hohe Vorhersagekraft der Ergebnisse der Salvage-Therapie nach PSA-Anstieg hat, darlegen, dass der Resektionsstatus ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ist. Positive Schnittränder scheinen eher ein positiver Faktor bei den Patienten mit Salvage-Bestrahlung mit PSA-Rezidiv zu sein, da dann die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass das Rezidiv im Bereich der Prostataloge liegt [140].

Betrachtet man nun die Salvage-Bestrahlung bei klinischem Lokalrezidiv in der Literatur, so konnten *Choo et al. 2002* den positiven Resektionsstatus als signifikanten Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle darlegen [25]. Dies konnten *MacDonald et al. 2004* in ihrer Arbeit jedoch nicht bestätigen [88].

Aus der Untersuchung unserer drei Patientenkollektive ergibt sich, dass der Resektionsstatus univariat wie multivariat innerhalb der einzelnen Gruppen keinen signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben hat.

Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich bei der Salvage-Therapie bei PSA-Rezidiv also mit den Resultaten der Arbeitsgruppen von *Choo et al. 2002*, *MacDonald et al. 2004*, *Trabulsi et al. 2008* und *Wiegel und Hinkelbein et. al. 2009* [25,88,150,168]. Bei der Salvage-Therapie bei klinischem Lokalrezidiv zeigte sich eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen der Arbeitsgruppe von *MacDonald et al. 2004* [88].

Angesichts der Ergebnisse muss abschließend darauf hingewiesen werden, dass der Resektionsstatus von diversen objektiven und subjektiven Komponenten beeinflusst wird.

Wichtig zu erwähnen ist hier die Qualität der pathologischen Begutachtung. *Wiegel und Kollegen* demonstrierten 2007 im Rahmen einer Untersuchung, in der zwei zentrale Pathologen die von Kollegen vor Ort erhobenen Befunde erneut analysierten, dass untersucherabhängig teils beträchtlich differierende Ergebnisse zutage kamen. Bezüglich des Resektionsgrades zeigten sie auf, dass zwischen dem Erstuntersucher und den zentralen Pathologen eine Übereinstimmung von 84% erzielt wurde [166]. *Van der Kwast et al. 2007* gaben in einer vergleichbaren Analyse eine niedrigere Übereinstimmungsquote in der Beurteilung des Resektionsstatus an [154].

Auch ist es wesentlich, bei der Betrachtung des Resektionsgrades das Tumorstadium in die Beurteilung mit einzubeziehen. Die Abhängigkeit beider Faktoren wird deutlich, wenn man sich klarmacht, dass eine R+-Situation deutlich seltener nach Operation lokaler (T1,T2) Prostatakarzinome vorkommt als nach chirurgischen Interventionen an organüberschreitenden Tumoren. *Chun et al. 2006* beschrieben in ihrer Arbeit, dass bei pT2-Tumoren mit 5-10% und bei pT3-Tumoren sogar mit 10-40% der Fälle mit einer R+-Situation zu rechnen ist. Ebenso bedeutsam ist, dass eine höhere Rate an R+-Resektionen bei pT3-Tumoren vornehmlich an der Tatsache der Organüberschreitung an sich zu liegen scheint und nicht an der Qualität des Operateurs. Für die Vermutung spricht, dass auch an größeren Zentren mit hohen Fallzahlen von radikalen Prostatektomien und somit chirurgischer Routine, eine R+Rate von bis zu einem Viertel bei pT3-Tumoren nicht ungewöhnlich ist [27].

Diese objektiven und subjektiven Komponenten könnten eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse darlegen, da bei unserem Patientenkollektiv über 25% aller Patienten lokale Tumore, die übrigen aber organüberschreitende Tumore aufwiesen. Gerade im Hinblick auf die oben genannten Untersuchungen, ist auch bei der pathologischen Begutachtung in unserer Arbeit Vorsicht geboten.

Insgesamt wird aus der Literatur ersichtlich, dass es sowohl bei der adjuvanten Bestrahlung als auch bei der Salvage-Bestrahlung unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Resektionsstatus als Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben gibt und dass weitere Studien zu initiieren sind, um diese Frage abschließend zu klären.

Samenblaseninfiltration

Wiegel und Bottke et al. legten 2009 in ihrer Subgruppenanalyse dar, dass insbesondere Männer mit pT3a/b-Stadien (also Samenblaseninfiltration) durch eine adjuvante Bestrahlung gegenüber Patienten mit der „Wait and See“-Strategie, klar im Vorteil sind [169].

Thompson et al. 2007 und *Bolla et al. 2005* betrachteten die Männer mit Infiltration der Samenblasen gesondert. Auch sie konnten für diese Subgruppe einen signifikanten Benefit der adjuvanten Radiotherapie im Hinblick auf die biochemische Kontrolle bestätigen [8,147].

Folgende Ergebnisse ergaben sich bei *Bolla et al. 2005* [8]:

bNED adjuvant : Samenblaseninvasion+: 61,1% vs Samenblaseninvasion-:78,3%;
bNED „wait and see“: Samenblaseninvasion + 32,4% vs. Samenblaseninvasion-: 59,4%. Es wird deutlich, dass bei beiden Gruppen (adjuvant/Wait and See) das biochemische rezidivfreie Überleben bei bestehender Samenblaseninvasion schlechter ist als bei nicht vorhandener Samenblaseninvasion.

Betrachtet man die Salvage-Radiotherapie, konnten *Wiegel und Hinkelbein et al. 2009* in ihrer Arbeit darlegen, dass univariat und multivariat kein signifikanter Einfluss der Samenblaseninfiltration auf das biochemisch rezidivfreie Überleben besteht [168].

Zu dieser Erkenntnis kamen zuvor schon *Stephenson et al. 2007* und *Trabulsi et al. 2008* [140,150]. Interessanterweise konnten 2004 *Stephenson und seine Kollegen* in einer Analyse univariat und multivariat bei der Salvage-Therapie einen signifikanten Einfluss der Samenblaseninfiltration sehen ($p < 0,001$). Die Patienten mit Samenblaseninfiltration hatten eine biochemische Kontrolle von 27%, die Patienten ohne Infiltration eine biochemisch rezidivfreie Überlebensrate von 52% [138]. Zu diesem Schluss waren bereits *Pisansky et al. 2000* in ihrer Arbeit gekommen [119].

Auch bei den Patienten mit einer Bestrahlung bei klinischem Lokalrezidiv konnten *Choo et al. 2002* und *MacDonald et al. 2004* keinen signifikanten Einfluss der Samenblaseninvasion auf die biochemische Kontrolle finden [25,88].

Unsere Resultate in der adjuvanten Gruppe weisen der Samenblaseninvasion einen signifikanten Einfluss auf die biochemische Kontrolle zu (siehe Tabelle 18).

In den beiden anderen Gruppen konnte, wie auch in der Literatur beschrieben, die Samenblaseninvasion nicht als signifikanter Prognosefaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben dargelegt werden.

Bestrahlungsdosis

Einige Studien haben ein signifikant verbessertes biochemisch rezidivfreies Überleben hinsichtlich der applizierten Gesamtdosis bei der Salvage-Strahlentherapie gezeigt. Gesamtdosen zwischen 64 Gy und 66 Gy werden im Allgemeinen empfohlen, und es sind lokale Tumorkontrollen von 58-100%, Überlebensraten nach 5 Jahren von 50-92% sowie ein PSA-rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren von 50% erreichbar [66,75,86,129,138]. Die Bestrahlungsdosis, die im Falle eines PSA-Rezidivs und klinischen Tumorrezidivs nach radikaler Prostatektomie am sinnvollsten appliziert werden soll, ist derzeit jedoch nicht mit letzter Eindeutigkeit geklärt.

Manche Arbeitsgruppen sehen bei höheren PSA-Werten eine Dosisescalation von bis zu 70 Gy für sinnvoll an [75]. Auch in einer aktuellen Arbeit von *Mendenhall et al.*

2009 wird eine applizierte Gesamtdosis von > 70 Gy für optimal erachtet, jedoch ist sie aufgrund der Spätnebenwirkungen wahrscheinlich nicht praktikabel [95].

Stephenson et al. konnten in ihrer Arbeit von 2007 jedoch keinen signifikanten Einfluss der Bestrahlungsdosis bei der Salvage-Strahlentherapie auf das biochemisch rezidivfreie Überleben finden [140].

Trabulsi et al. 2008 konnten dieses Faktum in ihrer Analyse bei adjuvanter und Salvage-Bestrahlung bestätigen [150].

Auch in der Arbeit von *MacDonald et al. 2004* zeigte die Bestrahlungsdosis (<66 Gy vs. ≥66 Gy) keinen signifikanten Einfluss auf das biochemische Outcome bei Salvage-Bestrahlung bei klinischem Lokalrezidiv [88].

Bei der adjuvanten Bestrahlung findet sich als mehrheitlich eingesetzte Gesamtdosis die Applikation von 60 Gy bei Einzeldosen von 2,0 Gy, wie schon bei *Bottke und Wiegel 2007* beschrieben und von den drei großen randomisierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie angewendet wurde [8,10,147,169].

In unserer Arbeit ist in den jeweiligen univariaten Analysen für alle drei Patientenkollektive kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis ≤/≥ 60 oder >60 Gy (adjuvante/additiv mediane Dosis von 59,4 Gy, Salvage-Bestrahlung mediane Dosis von 64 Gy, Bestrahlung bei klinischem Lokalrezidiv mediane Dosis von 66 Gy) auf die biochemische Kontrolle auszumachen.

Alter, Kapselpenetration

Abschließend soll noch kurz auf den Einflussfaktor *Alter* und *Kapselpenetration* eingegangen werden. Die aktuelle Literatur, die sich mit diesen Variablen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens beschäftigt, ist spärlich.

Weder konnten *Trabulsi et al. 2008* das Alter bei der adjuvanten und Salvage-Bestrahlung noch konnten *Wiegel und Hinkelbein et al. 2009* das Alter bei der Salvage-Bestrahlung als signifikanten Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle darlegen [150,168]. Dieser Erkenntnis schließen sich unsere Resultate an. Auch wir konnten in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss des Alters auf das biochemisch rezidivfreie Überleben erkennen (siehe Tabelle 18).

Mit der *Kapselpenetration* beschäftigte sich die Arbeitsgruppe von *Stephenson et al. 2004* und kam zu dem Schluss, dass die Kapselpenetration bei Salvage-Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf die biochemische Kontrolle hat [138]. Mit dieser Erkenntnis decken sich unsere Resultate bei der Gruppe mit PSA-Rezidiv ($p=0,655$).

Bolla et al. 2005 betrachteten die Männer mit Kapselpenetration gesondert. Auch diese Autoren konnten für diese Subgruppe einen signifikanten Benefit der adjuvanten Radiotherapie im Hinblick auf die biochemische Kontrolle bestätigen (bNED adjuvant : Kapselpenetration+ : 73,3% vs Kapselpenetration- : 76,4%; bNED „wait and see“ : Kapselpenetration + 52,6% vs Kapselpenetration - : 52,2%) [8].

Es wird deutlich, dass bei beiden Gruppen (adjuvant/Wait and See) das biochemische rezidivfreie Überleben bei einer bestehenden Kapselpenetration schlechter oder zumindest nahezu gleich ist wie bei nicht vorliegender Kapselpenetration.

Bei den in unserer Klinik adjuvant/additiv bestrahlten Patienten zeigte sich die Kapselpenetration als signifikanter Einflussfaktor auf die biochemische Kontrolle

($p=0,017$). Das 3-JbNED der Patienten mit Kapselpenetration lag bei 63,6% und das der Patienten ohne Kapselpenetration bei 80,8%.

6.2. Akute und chronische Nebenwirkungen der konformalen dreidimensionalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

6.2.1. Allgemeines

Trotz der Erkenntnis, dass die postoperative adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie von Vorteil hinsichtlich der biochemischen Kontrolle sein kann, gibt es für ihren Einsatz nach radikaler Prostatektomie gewisse Einschränkungen.

Diese betreffen vor allem die intestinalen und urologischen Nebenwirkungen durch die postoperative Bestrahlung, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führen kann und darum in die Entscheidung der Therapieoptionen mit einbezogen werden müssen.

Bis jetzt liegen jedoch nur wenige prospektive Veröffentlichungen vor, die sich ausschließlich mit der akuten und chronischen Toxizität der dreidimensionalen konformalen postoperativen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie (adjuvante oder Salvage-Radiotherapie) näher auseinandersetzen. Diese sind unizentrisch, beschränken sich überdies auf nur einen Datenpool mit einer geringen Patientenzahl aus nur einer einzigen strahlentherapeutischen Klinik [26,111]. Die zu diesem Thema 2007 publizierte umfangreichste Arbeit, die ihr Patientenkollektiv von elf verschiedenen radioonkologischen Kliniken bezog (prospektive Datensammlung, jedoch retrospektive Auswertung), hat speziell die Langzeitnebenwirkungen und Einflussfaktoren auf diese nach postoperativer Strahlentherapie (adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie) untersucht [45].

Wichtig zu erwähnen ist, dass dank dem technischen Fortschritt, wie eben der Einführung dreidimensionaler konformaler Bestrahlungsverfahren, mittlerweile bei gleichen Dosen sowohl die Akut- als auch die Spätnebenwirkungen im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie signifikant minimiert werden konnten [36].

Die Rate von Akut- und Spätfolgen nach adjuvanter Strahlentherapie mit 60 Gy ist gering. In der deutschen Multicenterstudie von *Wiegel et al. 2009* lag die Rate schwerer Grad-III-Akut- oder Spätfolgen <1%, da alle Patienten primär dreidimensional bestrahlt wurden [169]. In den beiden anderen Studien von *Bolla et al. 2005* und *Thompson et al. 2007* lag die Rate der Spätfolgen höher, dort wurde die 3-D-Bestrahlung nicht routinemäßig eingesetzt (siehe Tabelle 44) [8,147].

Betrachtet man die Nebenwirkungsrate bei der Salvage-Strahlentherapie, so geht diese Therapieoption ebenfalls mit einer geringen Rate an schweren akuten und chronischen Nebenwirkungen einher. Studien beschreiben, dass erst- und zweitgradige Rektum und Blase betreffende akute Nebenwirkungen in 0-10% der Fälle vorkommen, während langfristige höhergradige Nebenwirkungen mit \leq 3-6% oder weniger noch seltener sind [45,86,105,111,116,138,168].

Im Folgenden werden die akuten und chronischen Nebenwirkungen dieser Studie kritisch bewertet und mit anderen Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Jedoch zeigten sich hier einige Schwierigkeiten, die zunächst kurz erläutert werden sollen.

Ein zuverlässiger Vergleich der von uns gefundenen Nebenwirkungen mit denen anderer Forschergruppen, wird teilweise durch die oftmals unterschiedliche Gradeinteilung der beschriebenen Toxizitäten erschwert.

In der Regel werden die Graduierungen nach den Vorgaben der RTOG/EORTC [126] verwendet, es kommen jedoch oftmals modifizierte Einteilungen zur Anwendung (vgl. unsere Studie bzw. siehe die Arbeiten von *Choo et al. 2008* und *Pearse et al. 2008* [26,111]).

Manche Arbeitsgruppen geben die Nebenwirkungsraten auch anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen an, wieder andere Untersuchungen beschreiben die beobachteten Nebenwirkungen teilweise nur prozentual ohne aktuarisches Auftreten, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse oft erschwert [8,147].

Nicht nur die verschiedenen Gradeinteilungen der Toxizitäten, sondern auch unterschiedliche Parameter in der Durchführung der Bestrahlung müssen bei dem Vergleich unserer Ergebnissen mit denen anderer bedacht werden.

So erschweren zum Beispiel unterschiedliche Gesamtdosen, die Verwendung von 3D- und konventionellen Bestrahlungsregimes, die Bestrahlungswinkel, die Verwendung eines Boosts bzw. das Zielvolumenkonzept den direkten Vergleich unserer Studie mit den Angaben über die Höhe und Dauer bzw. dem aktuarischen Auftreten der Nebenwirkung in anderen Arbeiten. Soweit möglich wurden diese individuellen Unterschiede in unseren Ausführungen berücksichtigt.

Eine weitere Schwierigkeit zeigt sich in der Beurteilung der chronischen urologischen Nebenwirkungen Pollakisurie, Harnröhrenstenose und Nykturie. In der verwendeten Klassifikation der RTOG/EORTC werden diese nicht eigens berücksichtigt [126]. Die Einführung einer eigenen, eng angepassten Einteilung wurde für die spätere Diskussion notwendig.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit ist es nur schwer möglich, die exakte Ausprägung der Toxizitäten bzw. die bereits vor Bestrahlungsbeginn bestehenden Symptome und Begleiterkrankungen richtig zu erfassen.

In einem Teil der Fälle waren die Symptome vor Strahlentherapie in den Akten nicht vermerkt, darum wurden die Beschwerden nach Strahlentherapie ohne eine Berücksichtigung der etwaigen vorbestehenden Symptome erfasst.

Eventuell bestehende Vorerkrankungen könnten von uns also auch teilweise als Toxizitäten der Bestrahlung gewertet worden sein.

Gleiches gilt für Nebenwirkungen medikamentöser Therapien und Interventionen nach Abschluss der Bestrahlung, die irrtümlich der postinterventionellen Toxizität zugerechnet wurden.

Ein Grund für ein höheres/niedrigeres Auftreten urologischer und intestinaler Toxizitäten in den Studien anderer Autoren sind die teilweise unterschiedlichen und längeren Nachbeobachtungszeiten (siehe Tabelle 46) im Vergleich zu dem Follow-Up von 37 Monaten in unserer Untersuchung.

Das mediane Follow-Up von 37 Monaten in unserer Arbeit scheint zu kurz zu sein, um adäquate Aussagen über die chronischen Toxizität zu machen. Hinzu kommt, dass auch unsere Patientenzahl offensichtlich zu gering scheint, um als repräsentativ für solche Patienten gelten zu können, die eine postoperative Strahlentherapie erhielten.

Abschließend bleibt anzumerken, dass ein Vergleich der intestinalen und urologischen Nebenwirkungen mit Literaturangaben nicht zuletzt deshalb schwierig erscheint, da diese zum Teil in der Literatur nicht einzeln, wie in vorliegender Arbeit, abgehandelt wurden. Wir haben die Symptome „rektaler Blutabgang“,

„Diarrhoe/Stuhlfrequenzerhöhung“ und „Proktitis“ als intestinale Nebenwirkungen und die urologischen Symptome „Hämaturie“, „Harnwegsstenose“, „Algurie“, „Nykturie“ und „Pollakisurie“ als urologische Toxizität zusammengefasst.

6.2.2. Akute Nebenwirkungen

6.2.2.1. Adjuvante Bestrahlung

Knapp die Hälfte (49,6%) der adjuvant bestrahlten Patienten hatten in unserer Arbeit eine akute intestinale Gesamtoxizität Grad 1.

Akute Grad-2-Nebenwirkungen bestanden bei 19% der Patienten und akute Grad-3-Nebenwirkungen waren mit 2,5% seltene Ereignisse, hier zeigten 3 Patienten (2,5%) eine radiogen induzierte akute Stuhlfrequenzerhöhung.

Akute rektale Nebenwirkungen Grad 4 traten bei den adjuvant bestrahlten Patienten nicht auf.

Hinsichtlich der akuten urologischen Gesamtoxizität zeigten 40,6% der adjuvant bestrahlten Patienten keine Beschwerden. Urologische Nebenwirkungen Grad 3, welche die akute Nykturie und die akute Pollakisurie betreffen, waren wiederum seltene Ereignisse mit 4,1 %, akute urologische Nebenwirkungen Grad 4 traten zu keinem Zeitpunkt auf.

Mildere akute urologische Nebenwirkungen (Grad 1) fanden sich in 32,2% der Fälle und Grad-2-Nebenwirkungen bei 23,1 % der Patienten.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse über das Auftreten akuter Nebenwirkungen, dass die adjuvante Bestrahlung gut verträglich ist und keine fataleren Komplikationen auftreten. Kein Patient unseres Kollektivs hat die adjuvante Strahlentherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Im Literaturvergleich bewegen sich die Ergebnisse dieser Arbeit in einem ähnlichen Häufigkeitsspektrum wie diejenigen anderer Autoren, jedoch ist, wie oben bereits erläutert, ein direkter Vergleich zum Teil nur schwer möglich.

REFERENZ	AN-ZAHL	TECHNIK/ DOSIS (MEDIAN)	GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	TOXIZITÄTS SCORE/ DIVERSES
Zelevsky et al. 1997 [176]	42	3-D- konformale RT/ 64,8 Gy	GU:29% GI:41%	GU:64% GI:38%	GU:7% GI:21%	GU:0% GI:0%	GU:0% GI:0%	RTOG
Bolla et al. 2005 [8]	457	2-D-kon- ventionelle RT/ 60 Gy	Diarrhoe: 38,1% Pollakisurie: 33% Dysurie: 50,1% Hämaturie: 94,7%	Diarrhoe: 38,3% Pollakisurie: 44,9% Dysurie: 37,9% Hämaturie: 3,7%	Diarrhoe: 17,7% Pollakisurie: 17,3% Dysurie: 10,3% Hämaturie: 0,9%	GU/GI: 10%	GU/GI: 0,4%	WHO/ Abbruch der RT wegen NW: 3%
Choo et al. 2008 [26]	76	4-Felder- Technik, 18- MeV Photonen/ 60 Gy (60-66 Gy)	GU:12% GI:5%	GU:72% GI:76%	GU:16% GI:17%	GU:0% GI:1%	GU:0% GI:0%	NCI Expanded Common Toxicity Criteria questionnaire, version 2
Eigene Daten	121	3-D- konformale RT/ 59,4 Gy (50,0-66,6 Gy)	GU:40,6% GI:28,9%	GU:32,2% GI:49,6%	GU:23,1% GI:19%	GU: 4,1% GI:2,5%	GU:0% GI:0%	s.Kapitel 2.4

Tabelle 45: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen, GU: genitourinary (urologisch), GI gastrointestinal

Die Arbeit von *Zelevsky et al. 1997* bestätigt unsere Ergebnisse der akuten urologischen und rektalen Nebenwirkungen. Grad-3- und -4-Nebenwirkungen traten zu keinem Zeitpunkt auf. 29% und 41% der Fälle hatten keine urologischen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen. Grad-1-Nebenwirkungen zeigten sich bei 64% (urologisch) und 38% (intestinal) des Patientenkollektivs. Akute urologische Nebenwirkungen Grad 2 waren im Vergleich zu unseren Ergebnissen mit 7% niedriger. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 deckten sich jedoch mit 21% annähernd mit unseren Resultaten [176].

In der EORTC-Studie wurden 10% akute Grad-3- (urologisch und intestinal) und 0,4% akute Grad-4- (urologisch und intestinal) Nebenwirkungen beobachtet. 14 von den 457 adjuvant behandelten Patienten hatten die Therapie wegen akuter Nebenwirkungen unterbrochen [8].

Wiegel et al. 2007 berichteten von akuten urologischen Nebenwirkungen Grad 3 in 3% und von akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 in 12% der Fälle der adjuvant bestrahlten Patienten. Akute rektale Grad 3 und urologische und intestinale Beschwerden Grad 4 zeigten sich in dieser Arbeit nicht [167].

In der Arbeit von *Choo et al. 2008* über die urologischen und rektalen Nebenwirkungen bei adjuvanter Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie finden sich ebenfalls keine akuten urologischen und intestinalen Nebenwirkungen Grad 4. Akute urologische und gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3 (urologisch: 0%, intestinal 1%) waren seltene Ereignisse. Die akuten intestinalen Nebenwirkungen Grad 2 betragen bei *Choo et al. 2008* 17%, bei uns 19%. Die Ergebnisse von *Choo et al. 2008* unterscheiden sich von unseren lediglich bei den Grad-0- und Grad-1-Nebenwirkungen. *Choo et al. 2008* berichten über deutlich weniger Patienten ohne Nebenwirkungen (urologisch: 12%, intestinal 5%), entsprechend hatten deutlich mehr Patienten (urologisch: 72%, intestinal 76%) eine akute Grad-1-Nebenwirkung [26]. Die Differenz der Grad-0- und -1- akuten Nebenwirkungen zu denen in der Literatur kann ihre Ursache in der retrospektiven Auswertung unserer Ergebnisse haben, da evtl. vorvorhandene Symptome nicht immer vollständig in den Akten erfasst worden sind. Somit könnten mildere akute, nicht als solche vom Patienten als belastend empfundene Nebenwirkungen interpretiert und in den Akten festgehalten worden sein. Des weiteren könnte die unterschiedliche Verwendung von verschiedenen Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten diese Differenz erklären.

6.2.2.2. Salvage-Bestrahlung

Unsere Patienten, die eine Salvage-Strahlentherapie wegen eines PSA-Rezidivs erhielten, zeigten keine akute intestinale Gesamtoxität Grad 3 oder 4. Bei den wegen eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlten Patienten hatte nur ein Patient eine Grad-3-Gesamtoxität, intestinale Nebenwirkungen Grad 4 traten in dieser Gruppe nicht auf.

Die Mehrzahl unserer Patienten (39%) in der PSA-Rezidiv-Gruppe hatte eine intestinale Grad-1-Gesamtoxität, gefolgt von 34,1% Grad-2-Gesamtnebenwirkungen.

Von den Patienten mit einem klinischen Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie zeigten jeweils 40% eine intestinale Gesamtoxität Grad 0 und eine Grad 1. 16 % der Fälle berichteten über eine intestinale Gesamtoxität Grad 2.

Was die akute urologische Gesamtoxizität in unserem Patientenkollektiv anbelangt, so traten auch bei der Salvage-Bestrahlung zu keinem Zeitpunkt akute urologische Nebenwirkungen Grad 4 auf. Zwei Patienten der Gruppe mit klinischem Lokalrezidiv (8%) klagten über eine akute urologische Toxizität Grad 3, in der PSA-Rezidiv-Gruppe zeigten sich keine akuten urologischen Grad-3-Nebenwirkungen.

Knapp 50 % der Patienten in beiden Gruppen hatten eine milde (Grad 1) akute urologische Gesamtoxizität.

Die urologischen Nebenwirkungen Grad 2 waren mit 8 Fällen (19,5%) und einem Fall (4%) bei der PSA-Rezidiv und klinischem Lokalrezidiv-Gruppe eher seltene Ereignisse.

Insgesamt zeigen die Ergebnissen unserer Arbeit über das Auftreten akuter Nebenwirkungen, dass die Salvage-Bestrahlung gut verträglich ist. Keiner unserer Patienten hat die Salvage-Strahlentherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Im Literaturvergleich fällt auf, dass einige Arbeitsgruppen alle Patienten mit einer Salvage-Bestrahlung auf Nebenwirkungen analysiert haben, ohne dabei in Betracht zu ziehen, ob ein Patient wegen eines PSA-Rezidivs oder eines klinischen Lokalrezidivs bestrahlt wurde [21,111]. Wir haben in unserer Arbeit beide Gruppen separat auf Nebenwirkungen untersucht, da es zum einen Unterschiede in dem Zeitintervall zwischen der radikalen Prostatektomie und der Bestrahlung gibt und zum anderen die Gesamtdosis und teilweise auch die Zielvolumendefinition differiert.

Auch wenn unsere Patientenzahlen im Vergleich zur Literatur geringer sind, decken sich unserer Ergebnisse größtenteils mit denen der verschiedenen Arbeitsgruppen.

Wilder et al. 2000 legten in ihrer Arbeit dar, dass akute Grad-1- oder -2-Nebenwirkungen bei der Salvage-Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv in 70% der Fälle auftreten [170], *Catton et al. 2001* bestätigten dies mit 75% der Fälle [21].

Wiegel und Hinkelbein et al. Berichteten 2009 in ihrer Publikation nicht über akute urologische oder rektale Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 [168].

Die Arbeitsgruppe von *Pearse et al. 2008*, die sich speziell mit den akuten und chronischen Nebenwirkungen bei Patienten mit Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie beschäftigte, stellte zu keinem Zeitpunkt akute urologische und rektale Nebenwirkungen Grad 4 fest. Grad-3-Nebenwirkungen wurden selten vorgefunden (urologisch und gastrointestinal jeweils 2 Fälle). Milde akute urologische und gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 1 traten jeweils in 71% der Fälle auf, wohingegen 17% und 12% keine akuten urologischen oder rektalen Nebenwirkungen aufwiesen [111].

Vor allem hinsichtlich der akuten urologischen Nebenwirkungen Grad 0 und Grad 1 unterschieden sich unsere Ergebnisse von denen von *Pearse et al.* Während jene über deutlich weniger Patienten ohne Nebenwirkungen berichteten, fanden wir unter unseren Patienten deutlich mehr mit einer akuten Grad-1-Nebenwirkung.

Die Differenz zwischen den akuten Nebenwirkungen Grad 0 und 1 im Vergleich zur Literatur mag hierbei aus der retrospektiven Auswertung unserer Ergebnisse resultieren, da evtl. vorvorhandene Symptome nicht immer vollständig in den Akten erfasst worden sind. Folglich könnten mildere akute, nicht als solche vom Patienten als belastend empfundene Nebenwirkungen interpretiert und in den Akten festgehalten worden sein. Auch könnte die unterschiedliche Verwendung von

verschiedenen Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten diese Differenz erklären.

6.2.3. Chronische Nebenwirkungen

6.2.3.1. Adjuvante Bestrahlung

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich mit den chronischen urologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen nach adjuvanter dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie befasst. Aus der Tabelle 46 sind die Daten anderer Studien im Vergleich zum eigenen Datenmaterial zu ersehen. Alle Veröffentlichungen in Tabelle 46 sind im Vergleich zu unserer Arbeit prospektiver Natur.

Wie eingangs schon erwähnt, wurden jedoch unterschiedliche Scoring der chronischen Nebenwirkungen angewendet. Die Arbeitsgruppe von *Thompson (2006)* benutzte zum Beispiel kein festgelegtes Scoring-System für die Nebenwirkungen. Die publizierten Daten von Nebenwirkungen stammten lediglich von Verlaufsbögen, auf denen diese ohne ein Grading festgehalten wurden [147]. *Choo et al. 2008* [26] haben *Expanded Common Toxicity Criteria questionnaire version 2* vom *National Cancer Institut (NCI)* verwendet [104].

Wir nutzten in unserer Arbeit eine an das RTOG/EORTC-Schema angelehnte Einteilung [126].

REFERENZ	ANZAHL/ MEDIANES FOLLOW- UP	TOXIZITÄTS- SCHEMA	GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	Diverses
Wiegel et al. 2009 [169]	114/ 53,6 Monate	RTOG/ EORTC	n.d.	n.d.	GU:2% GI:1,4% bei medianem Follow-Up	GU/GI:0,3% Grad 3 GU: 1 Person bei medianem Follow-Up	GU:0% GI:0% bei medianem Follow-Up	GU/GI- Gesamttoxizität (>=Grad1): 21,9% bei medianem Follow-Up
Thompson et al. 2006 [147]	214/ 10,6 Jahre	keine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	GU/GI-Toxizität: 23,8% GI: 3,3% Harnröhren- stenosen: 17,8% bei medianem Follow-Up
Bolla et al. 2002 (Astro) [7]	423/ 3,8 Jahre	RTOG/ EORTC	n.d.	n.d.	GU Grad 2- 3 Inzidenz nach 3 Jahren: 14,7% GI: Inzidenz nach 3 Jahren: 2,5%	GU Inzidenz nach 3 Jahren:2,8% GI Inzidenz nach 3 Jahren: 0%	GU:0% GI:0% bei medianem Follow-Up	
Bolla et al. 2005 [8]	457/ 5 Jahre	RTOG/ EORTC	n.d.	n.d.	GU/GI:Inzidenz nach 5 Jahren: 20% (>=Grad2)	GU/GI Inzidenz nach 5 Jahren:4,2%	GU/GI:0% bei medianem Follow-Up	
Choo et al. 2008 [26]	76/ 42,2 Monate	NCI, Expanded Common Toxicity Criteria questionnaire, version 2	GU:18% GI:41% bei medianem Follow-Up	GU:64% GI:51% bei medianem Follow-Up	GU:15% GI:8% bei medianem Follow-Up	GU:4% GI:0% bei medianem Follow-Up	GU:0% GI:0% bei medianem Follow-Up	Gesamtinzidenz nach 36 Monaten: GI: >= Grad 2:8,1% Grad 3:0% GU: >= Grad 2: 16,4% Grad 3:2,7%
Eigene Daten	121/ 37 Monate	s.Kapitel 2.4.	GU:35,6% GI:57,8% bei medianem Follow-Up	GU:41,4% GI:21,5% bei medianem Follow-Up	GU:17,4% GI:19,1% bei medianem Follow-Up	GU:4,9% GI:0,8% bei medianem Follow-Up	GU:0% GI:0% bei medianem Follow-Up	

Tabelle 46: Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen, GU: genitourinary (urologisch), GI gastrointestinal, n.d. (nicht dokumentiert)

Keine der aufgeführten Arbeitsgruppen hat über chronische urologische oder gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 4 berichtet.

Chronische Grad-3-Nebenwirkungen waren durchweg in der Literatur seltene Ereignisse.

Die Arbeitsgruppe von *Bolla* hat 2002 auf dem Treffen der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) erste genauere Daten über akute und chronischen Nebenwirkung von der EORTC-Studie 22911 präsentiert. Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3 sind in dieser Publikation nicht erwähnt. Lediglich 2,8% der Patienten litten an einer chronischen urologischen Toxizität Grad 3 [7].

Choo et al. bestätigten 2008, dass chronische gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3 bei keinem ihrer Patienten auftrat. Die Rate an einer chronisch urologischen Toxizität Grad 3 lag mit 4% etwas über der Rate von *Bolla et al. 2002* [7,26].

Unsere Ergebnisse liegen im Rahmen dessen, was andere Studien ergeben haben. Chronische Grad-4-Nebenwirkungen traten bei unseren Patienten zu keinem Zeitpunkt auf. Chronische Grad-3-Nebenwirkungen waren ebenfalls seltene

Ereignisse, nur 0,8% (1 Patient) aller adjuvant bestrahlten Patienten hatten eine chronische gastrointestinale Nebenwirkung Grad 3 im Sinne einer chronischen Stuhlfrequenzerhöhung, und bei 4,9% (6 Patienten) der Fälle kam es zu einer chronischen urologischen Nebenwirkung Grad 3.

In der deutschen Multicenterstudie [169] wie auch in der Veröffentlichung der EORTC-Studie 2005 [8] wurden die urologischen und intestinalen Nebenwirkungen Grad 3 zusammengefasst und zeigten eine Häufigkeit von 0,3% [169] und 4,2% [8].

Die von uns ermittelten urologischen und intestinalen Nebenwirkungen Grad 2 ordnen wir mit einem Auftreten von 17,4 % (GU) und 19,1% (GI) im Vergleich zur Literatur mit 2%-15% (GU) und 1,4%-8% (GI) als erhöht ein (siehe Tabelle 46). Ein wichtiger Grund hierfür ist das eingangs erwähnte unterschiedliche Scoring der chronischen urologischen und intestinalen Nebenwirkungen. Unsere Patienten wurden durch standardisierte Erhebungsbögen in Anlehnung an das RTOG/EORTC-Schema [126] direkt zu den Toxizitäten befragt, d. h. die Probanden konnten höhere Angaben zu geringeren Toxizitäten (vor allem zu Grad-2-Toxizitäten) machen und dadurch die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen falsch, im Sinne von zu hoch, beeinflussen.

Eine Erklärung für unsere hohen Raten an chronischen urologischen Nebenwirkungen Grad 2 stellen am wahrscheinlichsten die Variablen Harnröhrenstenose, Pollakisurie und Nykturie dar, die in anderen Studien nicht in die Berechnung mit aufgenommen wurden, da sie in RTOG/EORTC [126] nicht klassifiziert waren. Bei singulärer Betrachtung der Toxizitäten treten im untersuchten Datenkollektiv 6,6% für Nykturie und 5,7% für Pollakisurie (jeweils Grad 2) mit als höchste Rate aller einzelnen Toxizitäten auf. Hier lässt sich ermessen, welchen großen Einfluß das verwendete Einteilungssystem auf die Höhe der Nebenwirkungsrate hat. Für die hohe Inzidenz von Nykturie und Pollakisurie könnten einerseits bereits vor Strahlentherapiebeginn bestehende erhöhte Miktionsfrequenzen und -beschwerden ursächlich sein, die dann als falsch im Sinne von zu hoch bewertet, den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zugerechnet wurden. Andererseits dürften Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und deren Behandlung (v. a. Diuretika) für eine am Tag bzw. in der Nacht erhöhte Miktionsfrequenz verantwortlich gemacht werden. Das Problem besteht hier in unserer retrospektiven Auswertung, welche Symptome, die vor der Bestrahlung bestanden, nicht immer vollständig erfasste.

Unsere im Vergleich zur Literatur höheren gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 könnten mit der Toxizität „chronisch intermittierender rektaler Blutabgang“ zusammenhängen, da bei singulärer Betrachtung diese Nebenwirkung im Vergleich zu den anderen rektalen Grad-2-Nebenwirkungen mit 15% am höchsten ist. Zu erwähnen ist aber, dass wir jede makroskopische Blutung als mindestens Grad 2 gewertet haben. Andere Forschergruppen taten dies nicht, weswegen sie unter Umständen weniger Grad-2-Nebenwirkungen als wir registriert haben. Beispielsweise haben wir einen einmaligen makroskopischen rektalen Blutabgang als Grad 2, fast alle anderen Forscher jedoch als Grad 1 gewertet.

Abschließend soll auf die chronischen Nebenwirkungen Grad 0/1 im Vergleich zu denen von *Choo et al. 2008* eingegangen werden. Hier unterschieden sich, ähnlich wie bei den akuten Nebenwirkungen bei adjuvanter Bestrahlung, deren Ergebnisse von den unseren. Jene Arbeitsgruppe berichtete über deutlich weniger Patienten ohne Nebenwirkungen, entsprechend hatten deutlich mehr Patienten eine chronische Grad-1-Nebenwirkung [26].

Die Differenz der chronischen Nebenwirkungen Grad 0 und 1 im Vergleich zur Literatur kann in diesem Fall wieder, wie oben beschrieben, an der retrospektiven Auswertung unserer Ergebnisse liegen. Auch könnte, wie oben bereits erklärt, die unterschiedliche Verwendung von verschiedenen Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten diese Differenz erklären.

Zusammenfassend zeigt sich an unseren Ergebnissen und im Literaturvergleich, dass die Anzahl an höhergradigen chronischen Nebenwirkungen nach adjuvanter Bestrahlung gering und diese Art der Bestrahlung gut verträglich ist.

6.2.3.2. Salvage-Bestrahlung

Anders als in der Literatur zu chronischen Nebenwirkungen nach adjuvanter Bestrahlung beschrieben, sind prospektive Untersuchungen, die sich mit den chronischen Nebenwirkungen nach Salvage-Bestrahlung befassen, selten. Die Arbeitsgruppe von *Pearse et al. 2008* scheint aktuell die einzige zu sein, die prospektiv randomisiert die chronische Toxizität nach Salvage Bestrahlung bei PSA-Rezidiv und klinischem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie analysiert. Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung der Prostataloge (Gesamtdosis zwischen 60-66 Gy, 4-Felder-Technik und 18-MV Photonen) nach radikaler Prostatektomie mit nachfolgender Hormontherapie.

Die Forschergruppe bediente sich zur Einteilung der Nebenwirkungen der *Expanded Common Toxicity Criteria questionnaire version 2* vom *National Cancer Institut (NCI)* [104]. Bei einem Follow-Up von 45,1 Monaten und einer Patientenanzahl von 75 (49 PSA-Rezidiv, 26 klinisches Lokalrezidiv) zeigte sich bei beiden Gruppen zum einen kein Unterschied der Toxizitäten, sodass diese Gruppen in einer Analyse zusammengefasst werden, zum anderen traten keine chronischen urologischen und intestinale Nebenwirkungen Grad 4 auf. Nebenwirkungen Grad 3 waren wiederum seltene Ereignisse mit 1% im gastrointestinalen und 6% im urologischen Bereich. Knapp die Hälfte aller Patienten (49%) zeigten keine gastrointestinalen, knapp ein Viertel der Patienten (22%) keine urologischen Nebenwirkungen. Urologische Nebenwirkungen Grad 1 waren mit 49% am häufigsten, 42% der Patienten klagten über gastrointestinale Beschwerden Grad 1.

Gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 kamen in 8% der Fälle vor, knapp ein Viertel aller Patienten (24%) litt an einer chronischen urologischen Nebenwirkung Grad 2 [111].

Zum Vergleich der Literatur mit unseren Ergebnissen wurden die chronische urologische und gastrointestinale Gesamtoxizität unserer Gruppen PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv im Folgenden zusammengefasst.

GRAD	INTESTINALE NW	UROLOGISCHE NW
0	50%	48%
1	24%	24,2%
2	24%	22,7%
3	0%	1,5%
4	0%	0%

Tabelle 47: Gastrointestinale und urologische Gesamtoxizität beider Gruppen PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, NW (Nebenwirkungen)

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von *Pearse et al. 2008* vor allem hinsichtlich der Grad-3- und -4-Nebenwirkungen. In unserer Untersuchung traten keine Grad-4-Nebenwirkungen auf. Unsere Ergebnisse fallen im Vergleich zu *Pearse et al. 2008* bei den Grad-3-Nebenwirkungen etwas besser aus, da keine gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3 auftraten und bei den urologischen Nebenwirkungen Grad 3 nur ein Patient eine urologische Grad-3-Nebenwirkung im Sinne einer chronischen Pollakisurie aufwies [111].

Auch liegen unsere gastrointestinalen Grad 0 und urologischen Grad-2-Nebenwirkungen im Rahmen der Resultate der oben genannten Publikation.

Diese Arbeitsgruppe hatte zudem deutlich weniger Patienten ohne urologische Nebenwirkungen zu verzeichnen, entsprechend zeigten deutlich mehr Patienten eine chronische urologische Nebenwirkung Grad 1 [111]. Die Differenz der chronischen Nebenwirkungen Grad 0 und 1 im Vergleich zur Literatur kann wiederum, wie oben beschrieben, von der retrospektiven Auswertung unserer Ergebnisse berühren. Auch könnte, wie oben bereits erklärt, die unterschiedliche Verwendung von verschiedenen Gradeinteilungen der beschriebenen Toxizitäten diese Differenz erklären.

Unsere im Vergleich zur Literatur höheren rektalen Nebenwirkungen Grad 2 könnten wie oben bereits erwähnt, durch die Toxizität chronisch intermittierenden rektalen Blutabgangs bedingt sein, da bei singulärer Betrachtung diese Nebenwirkung im Vergleich zu den anderen rektalen Nebenwirkungen Grad 2 mit insgesamt 25% am höchsten ist. Hierbei ist hervorzuheben, dass wir jede makroskopische Blutung als mindestens Grad 2 gewertet haben. Andere Forschergruppen taten dies nicht, weswegen sie unter Umständen weniger Grad 2 Nebenwirkungen registrierten. Beispielsweise ist bei uns ein einmaliger makroskopischer rektaler Blutabgang als Grad 2, bei fast allen anderen Gruppen jedoch als Grad 1 gewertet worden.

Verschiedene andere retrospektive Studien konnten bestätigen, dass schwere Spätfolgen für die Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie relativ selten sind, diese Form der Therapie also gut verträglich ist [5,25,119,129]. Chronische Grad-3-Nebenwirkungen an Blase und Rektum werden in circa 3-4% der Fälle beschrieben [105,124,140]

Wiegel und Hinkelbein et al. 2009 hingegen berichteten in <2,5% der Fälle über schwere Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen [168]. Dies bestätigten *Mac Donald et al. 2004* in ihrer Arbeit, in der urologische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 in 2,9% der Fälle und gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3 in 1,9% der Fälle verzeichnet wurden [88].

Hinsichtlich der Grad-3- und -4-Nebenwirkungen korrelieren unsere niedrigen Nebenwirkungsraten gut mit denen in der Literatur vorgefundenen Resultaten.

Die derzeit neueste Untersuchung über die Spättoxizität nach Salvage-Radiotherapie bei einem PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist die von *Peterson et al. 2009*. Von 308 Patienten mit einem medianen Follow-Up von 60 Monaten, die mit einer medianen Dosis von 64,8 Gy (range 54,0 Gy-72,4 Gy) bei Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy mit 6-20 MeV bestrahlt wurden, hatten 13% urologische und gastrointestinale Nebenwirkungen. 12 Patienten (3,9%) mussten wegen einer Harnröhrenstenose Grad 2 mit einer Dilatation behandelt werden, 3 Patienten (0,9%) klagten über eine Cystitis Grad 3, und ein Patient berichtete über eine rektale Komplikation Grad 4 (0,3%). Das geschätzte Auftreten chronischer Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 fünf Jahre nach Bestrahlungsende belief sich auf 0,7% (95% Konfidenzintervall, 0,0%-1,6%), sodass auch hier die Rate an chronischen schweren Nebenwirkungen sehr niedrig war [116].

Zusammenfassend zeigt sich an unseren Ergebnissen und im Literaturvergleich, dass die Anzahl an höhergradigen chronischen Nebenwirkungen nach Salvage-Bestrahlung gering ist und die Salvage-Bestrahlung gut verträglich ist.

6.2.4. Einflussfaktoren auf das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamttoxizität Grad 2/3

Schwere Nebenwirkungen sind sowohl was die Akut- als auch die Spättoxizität betrifft seltene Ereignisse. Dennoch ist es gerade für die Lebensqualität des Patienten notwendig, Faktoren welche die Nebenwirkungsrate durch die Strahlentherapie beeinflussen können, zu identifizieren. Mit diesen Informationen kann man versuchen, die Therapiemodalitäten zu verbessern.

Insgesamt ist die Datenlage trotz ausführlicher Recherche zu diesem Thema eher dürftig. Es existieren aktuell nur drei aussagekräftige publizierte Arbeiten, die sich mit dieser Problematik bei Patienten mit postoperativer Bestrahlung bei Prostatakarzinom auseinandersetzen.

Im Folgenden wird nur auf die Einflussfaktoren für die chronische intestinale Toxizität eingegangen. Einflussfaktoren der chronischen urologischen Toxizität sind nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Feng et al. 2007 untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss der Faktoren „Alter, Tumorstadium, Gleason-Score, Samenblaseninvasion, Resektionsstatus, Bestrahlungsdosis, Bestrahlungsindikation, Hormontherapie und die Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlung“ auf die intestinale Spättoxizität bei Patienten, die eine adjuvante oder Salvage-Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie erhielten. Sie konnten in ihrer Studie darlegen, dass lediglich die Bestrahlungsindikation „adjuvant“ univariat einen signifikanten Einfluss auf die gastrointestinale Spättoxizität hatte ($p=0,04$). Multivariat war keiner der genannten Variablen signifikant [45].

Ebenso wenig konnten *Choo et al. 2008* in ihrer Publikation über die urologischen und intestinalen chronischen Nebenwirkungen bei adjuvanter Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie signifikante Einflussfaktoren, weder univariat noch multivariat, ausmachen. In dieser Arbeit wurden „Alter, die Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlung, Größe des Bestrahlungsfeldes, Bestrahlungsdosis, Art der Simulation (konventionell vs. Computertomografie), Schwere der akuten intestinalen Nebenwirkungen, An- oder Abwesenheit von vorbestehenden urologischen oder intestinalen Beschwerden vor Bestrahlung“ analysiert [26].

Zum gleichen Ergebnis kamen *Pearse et al. 2008* [111] in ihrer Veröffentlichung. Die Arbeitsgruppe untersuchte dieselben Einflussfaktoren wie *Choo et al. 2008* [26], jedoch mit dem Unterschied, dass ihr Patientenkollektiv keine adjuvante Bestrahlung, sondern eine Salvage-Bestrahlung bei PSA-Anstieg oder klinischem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie erhielt.

Wie in den zitierten Arbeiten konnten auch wir in unserer Studie weder univariat noch multivariat einen signifikanten Einflussfaktor auf die chronische intestinale Spättoxizität Grad 2/3 feststellen.

Jedoch bleibt anzumerken, dass in unserer Untersuchung anders als in Teilen der Literatur differente Einflussfaktoren analysiert wurden. Vorbestehende anatomische Veränderungen des Gastrointestinaltraktes (Divertikel, Hämorrhoiden, Polypen),

Diabetes mellitus, Nikotinkonsum oder BMI wurden zum Beispiel in den zitierten Veröffentlichungen nicht mit eingeschlossen.

Wichtige Einflussfaktoren wie zum Beispiel Bestrahlungsindikation, Bestrahlungsdosis, Bestrahlungstechnik, Alter, Tumorstadium, Planungszielvolumen, Hormontherapie, akute intestinale Gesamtoxizität haben wir in unserer Arbeit entsprechend der gängigen Literatur auf Signifikanz untersucht. Die Ergebnisse unserer Arbeit stimmen mit den in der Literatur aufgeführten Resultaten überein.

Um den Einfluss auf die Spättoxizität adäquat und abschließend zu klären, sind künftig jedoch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und vorzugsweise prospektiv randomisiert zu initiieren.

6.2.5. Erektile Dysfunktion

Die erektile Dysfunktion wurde in unsere Untersuchung aus folgenden Gründen nicht in die nähere Betrachtung mit einbezogen bzw. nicht als alleinige Toxizität nach Strahlentherapie gewertet.

Zum einen ist die erektile Dysfunktion bereits nach radikaler Prostatektomie ein häufiges Problem. Sie ist von der Operationsmethode abhängig und tritt insgesamt bei ca. 90% der Patienten auf [39,79].

Ca. 96% aller Patienten unseres Kollektivs geben einen erektile Dysfunktion Grad I-III an. Nur 5 Patienten (2,7%) sind frei von einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie und nachfolgender Bestrahlung.

Zum anderen erhielten 20% unseres Patientenkollektivs eine Hormontherapie; diese könnte eine weitere Ursache für eine bestehende erektile Dysfunktion sein.

Wie groß der Einfluss der Strahlentherapie auf die erektile Dysfunktion ist, kann unseren Daten nicht entnommen werden.

7. Zusammenfassung

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des Prostatakarzinoms an Bedeutung gewonnen. Neben der primären Therapieoption gilt sie auch als Sekundärbehandlung bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie als wertvolle kurative Maßnahme. Die postoperative Strahlentherapie kann entweder adjuvant (pT3/pT4, R0)/additiv (R1) unmittelbar postoperativ erfolgen oder erst im Falle eines PSA-Rezidivs oder eines klinischen Lokalrezidivs.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Effektivität und Verträglichkeit der postoperativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Ausgewertet wurden retrospektiv erfasste Daten von 187 Patienten mit einem nicht metastasierten Adenokarzinom der Prostata nach radikaler Prostatektomie. Beurteilungskriterien waren die Effektivität und Verträglichkeit einer unter kurativem Ansatz durchgeführten, konformalen, dreidimensionalen Bestrahlung. Die Mindestbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Es wurden drei Kollektive unterschieden: adjuvant/additive Radiotherapie, Salvage-Strahlentherapie bei biochemischen Rezidiv und Salvage-Strahlentherapie bei klinisch apparentem Lokalrezidiv.

Bei der Datenauswertung wurden folgende Punkte evident.

1.) Die aktuarische biochemische Kontrolle (PSA-Wert nach Bestrahlung < 0,2 ng/ml) des Gesamtkollektivs betrug nach 3 Jahren 62%. Sie variierte signifikant von 37,1% (klinisches Lokalrezidiv) bis 70,9% (adjuvant/additiv). Bei den wegen eines PSA-Rezidivs bestrahlten Patienten hat sich bei knapp mehr als der Hälfte (51,1%) gezeigt, dass der PSA-Wert nach Bestrahlung unter 0,2 ng/ml gefallen ist.

Aus den Daten lässt sich ableiten, dass die Bestrahlung der Prostataloge nach radikaler Prostatektomie im Hinblick auf das biochemisch rezidivfreie Überleben signifikant effektiver ist, wenn sie adjuvant/additiv und nicht in der Salvage-Situation gegeben wird.

Bei einer univariaten und multivariaten Analyse von Einflussfaktoren stellte sich heraus, dass bei den adjuvant/additiv bestrahlten Patienten die biochemische Kontrolle mit dem PSA-Wert vor Bestrahlung, der PSA-Reduktion und dem Gleason-Score assoziiert war. Bei den beiden anderen Kollektiven fand sich eine Assoziation lediglich mit der PSA-Reduktion. Damit stellt sich insbesondere der PSA-Wert sowohl in seiner Höhe als auch in seiner Dynamik als wichtiger Prognosefaktor dar. Insgesamt scheint eine frühzeitige Bestrahlung eine bessere Prognose für die biochemische Kontrolle zu versprechen. Interessanterweise ist bei keinem Patienten eine Assoziation zwischen der biochemischen Kontrolle und dem Alter, der Bestrahlungsdosis und dem Resektionsstatus zu erkennen.

2.) Das Gesamtüberleben des gesamten Kollektivs 3 Jahre nach Bestrahlung betrug 95,2% und variiert nicht signifikant zwischen den drei Kollektiven von 89,5% (PSA-Rezidiv), über 96 % (klinisches Lokalrezidiv) bis 96,9% (adjuvant/additiv). Die Daten der vorliegenden Arbeit belegen somit, dass der Zeitpunkt der postoperativen Strahlentherapie (adjuvant/additiv; PSA-Rezidiv oder klinische Rezidiv) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

3.) Was die Inzidenz von Lokalrezidiven nach Bestrahlung anbelangt, haben wir nur einen wegen eines klinischen Rezidivs bestrahlten Patienten zu verzeichnen, der 5 Monate nach Bestrahlung wieder ein Lokalrezidiv hatte.

4.) Betrachtet man die bei dem Gesamtkollektiv in Erscheinung getretene Toxizität, wird sichtbar, dass stärkere akute intestinale und urologische Nebenwirkungen (Grad 3) unter einer dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie nur selten auftreten (akute Grad-3-Nebenwirkungen < 4%, keine akuten Grad-4-Nebenwirkungen). Stärkere chronische intestinale und urologische Spätnebenwirkungen (Grad 3) zeigen sich sogar nur bei <1 % der Patienten des Gesamtkollektivs. Chronische Grad 4 Nebenwirkungen waren zu keinem Zeitpunkt zu erkennen.

Folglich ergeben die Untersuchungen dieser Arbeit, dass die Langzeitverträglichkeit der postoperativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms insgesamt recht gut ist.

Ein Problem stellt die hohe Ausprägung der erektilen Dysfunktion dar. Inwiefern diese jedoch allein auf die Strahlentherapie zurückzuführen oder vielmehr Resultat der vorausgegangenen Operation ist, geht aus unserer Untersuchung nicht hervor.

Weder univariat noch multivariat konnte ein signifikanter Einflussfaktor (vorbestehende anatomische Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, eine evtl. bestehende akute intestinale Gesamttoxizität, Bestrahlungsindikation, Bestrahlungsdosis, Bestrahlungstechnik, Alter, Tumorstadium, Planungszielvolumen und Hormontherapie) auf die chronische intestinale Spättoxizität 2/3 identifiziert werden.

Die erhobenen Daten sollten durch weitere Studien mit größerer Patientenzahl, längerem Follow-Up und vorzugsweise prospektiv randomisiertem Studiendesign validiert werden, um die Fragen der Effektivität und Toxizität der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie adäquat und abschließend zu klären.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1: Dreidimensionale Bestrahlungsplanung	19
Abbildung 2: Erhebungsbogen für Allgemeines.....	28
Abbildung 3: Erhebungsbogen II für chronische Nebenwirkungen	29
Abbildung 4: Anamnese –und Nachsorgedokumentationsbogen	30
Abbildung 5: Biochemisch rezidivfreies Überleben der drei Kollektive: Adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv ab Ende der Bestrahlung	44
Abbildung 6: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter (adjutant/additiv)	45
Abbildung 7: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor OP (adjutant/additiv)	46
Abbildung 8: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor RT (adjutant/additiv)	47
Abbildung 9: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir nach OP (adjutant/additiv)	48
Abbildung 10: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA- Reduktion nach Bestrahlung (adjutant/additiv)	48
Abbildung 11: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (adjutant/additiv)	49
Abbildung 12: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason- Score (adjutant/additiv).....	50
Abbildung 13: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Samen- blaseninfiltration (adjutant/additiv)	51
Abbildung 14: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Kapselpenetration (adjutant/additiv)	51
Abbildung 15: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor OP (PSA-Rezidiv).....	52
Abbildung 16: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor RT (PSA-Rezidiv)	53
Abbildung 17: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir nach OP (PSA-Rezidiv).....	54

Abbildung 18: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA-Reduktion nach Bestrahlung (PSA-Rezidiv)	54
Abbildung 19: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter (klinisches Lokalrezidiv).....	56
Abbildung 20: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer PSA-Reduktion nach Bestrahlung (klinisches Lokalrezidiv).....	57
Abbildung 21: Gesamtüberleben der drei Kollektive adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv ab Ende der Bestrahlung	63
Abbildung 22: Inzidenz von Metastasen der drei Kollektive adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	64
Abbildung 23: Aktuarisches Auftreten eines chronischen intermittierenden Blutabgangs (crB) Grad 2.....	72
Abbildung 24: Aktuarisches Auftreten einer chronischen Stuhlfrequenzerhöhung Grad 2/3	74
Abbildung 25: Aktuarisches Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamttoxizität Grad2/3	76

Tabellen

Tabelle 1: Altersgrenzen des PSA-Spiegels (Nach Oesterling et al. [107])	9
Tabelle 2: TNM-Klassifikation	13
Tabelle 3: Verteilung der Bestrahlungstechnik und Fraktionsdosis	26
Tabelle 4: Kriterien für akute und chronische Hämaturie	31
Tabelle 5: Kriterien für akute und chronische Harninkontinenz.....	32
Tabelle 6: Kriterien für akute und chronische Harnröhrenstenose.....	32
Tabelle 7: Kriterien für akute und chronische Pollakisurie	32
Tabelle 8: Kriterien für akute und chronische Nykturie	33
Tabelle 9: Kriterien für akute und chronische Algurie	33
Tabelle 10: Kriterien für sexuelle Funktionsstörung.....	33
Tabelle 11: Kriterien für akute und chronische Darmblutung.....	34
Tabelle 12: Kriterien für akute und chronische Erhöhung der Stuhlfrequenz.....	34
Tabelle 13: Kriterien für weitere akute und chronische proktitische Beschwerden (ausgeschlossen sind Darmblutung, Stuhlfrequenz)	35
Tabelle 14: Kriterien für akute und chronische Stuhlinkontinenz	35
Tabelle 15: Kriterien für akute und chronische radiogen induzierte Dermatitis.....	36
Tabelle 16: Patientencharakteristika für das Gesamtkollektiv und die Subgruppen, p* =Signifikanz (Kruskal-Wallis-U-Test)	42
Tabelle 17: Effektivität der Bestrahlung PC (Prostatakarzinom), RT (Strahlentherapie), 3-J-bNED (3-Jahres-biochemisch rezidivfreie Überleben), p=Signifikanz	43
Tabelle 18: Einflussfaktoren auf das nach 3 Jahren biochemisch rezidivfreie Überleben (3-J- bNED) Zusammenfassung , p= Signifikanz	60
Tabelle 19: Signifikanzniveau p der multivariaten Einflussfaktoren für das 3-J-bNED der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten.....	62
Tabelle 20: Signifikanzniveau p der multivariaten Einflussfaktoren für das 3-J-bNED der bCRT-Gruppe und statistische Kennwerte [Exp(B)und 95%- Konfidenzintervall für Exp(B)]	62
Tabelle 21: Häufigkeiten der akuten rektalen Blutabgänge der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	66
Tabelle 22: Häufigkeiten der akuten Stuhlfrequenzerhöhung der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	67

Tabelle 23: Häufigkeiten der proktitischen Beschwerden der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	67
Tabelle 24: Häufigkeiten der akuten intestinalen Gesamtoxität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	68
Tabelle 25: Häufigkeiten der akuten Hämaturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	68
Tabelle 26: Häufigkeiten der akuten Harnwegsstenose der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	69
Tabelle 27: Häufigkeiten der akuten Algurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA- Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	69
Tabelle 28: Häufigkeiten der akuten Nykturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	70
Tabelle 29: Häufigkeiten der akuten Pollakisurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	70
Tabelle 30: Häufigkeiten der akuten urologischen Gesamtoxität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	71
Tabelle 31: Häufigkeiten der chronischen intermittierenden rektalen Blutabgänge der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	73
Tabelle 32: Häufigkeiten der chronischen Stuhlfrequenzerhöhung der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, k.A.= keine Angaben	74
Tabelle 33: Häufigkeiten der chronischen Proktitis der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, k.A.= keine Angaben	75
Tabelle 34: Häufigkeiten der chronischen intestinalen Gesamtoxität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	76
Tabelle 35: Häufigkeiten der chronischen Hämaturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	77
Tabelle 36: Häufigkeiten der chronischen Harnwegsstenose der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	77
Tabelle 37: Häufigkeiten der chronischen Algurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	78

Tabelle 38: Häufigkeiten der chronischen Nykturie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	78
Tabelle 39: Häufigkeiten der chronischen Pollakisurie der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	79
Tabelle 40: Häufigkeiten der chronischen urologischen Gesamtoxizität der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv; k.A.= keine Angaben	80
Tabelle 41: Häufigkeiten der Hautnebenwirkungen der Untergruppen adjuvant/additiv, PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv	80
Tabelle 42: Einflussfaktoren für das Auftreten einer chronischen intestinalen Gesamtoxizität Grad 2/3, n.s.= nicht signifikant.....	81
Tabelle 43: Überblick der drei randomisierten Studien Bolla et al. 2005 [8], Thompson et al. 2006[147] und Wiegel et al. 2009 [169]	86
Tabelle 44: Einfluss der Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung nach radikaler Prostektomie als Indiz des Therapieversagens	95
Tabelle 45: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen, GU: genitourinary (urologisch), GI gastrointestinal	105
Tabelle 46: Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen, GU: genitourinary (urologisch), GI gastrointestinal, n.d. (nicht dokumentiert).....	109
Tabelle 47: Gastrointestinale und urologische Gesamtoxizität beider Gruppen PSA-Rezidiv und klinisches Lokalrezidiv, NW (Nebenwirkungen)	111

9. Abkürzungsverzeichnis

2-D	zweidimensional
3-D	dreidimensional
3-J-bNED	3-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Überleben (biochemical No Evidence of Disease)
aCRT	adjuvant/additive Strahlentherapie
adj	adjuvant
Alk	Alkohol
AR	Androgenrezeptor
bCRT	Salvage-Radiotherapie bei biochemischem Rezidiv
Bem	Bemerkung
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostathyperplasie
CrB	Chronisch intermittierender Blutabgang
CT	Computertomographie
CTCGI	Akute intestinale Gesamttoxizität
CTC-Score	Common Toxicity Criteria Score
CTCUro	Akute urologische Gesamttoxizität
CTV	Klinische Zielvolumen
Div	Divertikel
D.m.	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dos-Beck	Dosis Becken
Dos-Loge	Dosis Prostataloge
Dos-PS	Dosis Prostata
Dos-SB	Dosis Samenblase
Dos-SBG	Dosis-Samenblasengebiet
DRU	Digital rektale Untersuchung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Erstdiagnose
et al.	et alii
ETS	E 26 transformations-spezifisch
FBvRT	Fragebogen vor Bestrahlung
FBnRT	Fragebogen nach Bestrahlung

FDG	Fluorodeoxyglukose
FrkH	Fraktion Hauptplan
FrkB	Fraktion Boostplan
FU	Follow-Up
G	Grading
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Gray
GU	Genitourinary
GÜ	Gesamtüberleben
HDR	High dose rate brachytherapy
Hrrh	Hämorrhoiden
HT	Hormontherapie
Hyt	Hypertonie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
k.A.	keine Angaben
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCRT	Salvage-Radiotherapie bei klinischem Lokalrezidiv
LDR	Low dose rate brachytherapy
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
li	links
LtzKoMRI	Letzte Kontrolle Rechts der Isar München
LtzKoUro	Letzte Kontrolle Urologe
MeV	Megaelectron Volt
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NäKoMRI	Nächste Kontrolle Rechts der Isar München
NäKoUrol	Nächste Kontrolle Urologe
n.b.	nicht bekannt
NCI	National Cancer Institut
n.d.	nicht dokumentiert

Niko	Nikotin
n.s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
PAR 2	protease-activated receptor 2
Pat	Patient
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
pLAD	periphere Lymphadenektomie
PLS	Planungssystem
Pol	Polyp
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pulm	pulmonal
P-Zone	periphere Zone
R-Status	Resektionsstatus
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
re	rechts
RöTh	Röntgen Thorax
rPr	radikale Prostatektomie
RT/RTX	Radiotherapie
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research
RTOGGI	Chronische intestinale Gesamttoxizität
RTOGUro	Chronische urologische Gesamttoxizität
RPE	Radikale Prostatektomie
Sext	sextant
Sono	Sonographie
Szinti	Szintigraphie
Tab.	Tabelle
TeB	Technik Boostplan
TeH	Technik Hauptplan
TEP	Totalendoprothese

TNM	Tumor – Nodes – Metastasen
TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2; 21q22.3
TRUS	Transrektaler Ultraschall
T-Stadium	Tumorstadium
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
Vol-B	Volumen Becken
Vol-Cy	Volumen Cystis (Harnblase)
Vol-PI	Volumen Prostataloge
Vol-PS	Volumen Prostata
Vol-Re	Volumen Rectum
Vol-SB	Volumen Samenblasen
vs	versus
WHO	World Health Organization (engl.), Weltgesundheitsorganisation (dt.)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

10. Literaturverzeichnis

[1] Akin O, Hricak H.

Imaging of prostate cancer
Radiol Clin N Am 45 (2007): 207-222.

[2] Altwein JE, Mohandessi B

Maximal androgen blockade
Urologe A 39 (2000): 27-35

[3] Altwein J.E. und Mohandessi B.

„Prostata- und Samenblasentumoren“
In: Praxis der Urologie Band II
Jocham D./Miller K. (Hrsg.), Thieme Verlag , 2003, 2.Auflage, 174 ff.

[4] Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR

Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: tenyear update
Int J Radiat Oncol Biol Phys 33 (1995): 37-43.

[5] Anscher MS, Clough R, Dodge R

Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first ten years
Int Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000): 369-375

[6] Bartels H, Brüggeboes B, Glaser F

Prostatakarzinom.:Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie
Dtsch.Ärztebl.89,11 (1992); 906-912

[7] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, 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 Bernier irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial
Lancet 360 (2002) 103–6

[8] Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozza L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierat M; European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)
Lancet 366 (2005) 572-578

[9] Bottke B, Wiegel T.

Vermeidung des Lokalrezidivs durch eine adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie – Indikationen, Ergebnisse und Nebenwirkungen
Urologe 45 (2006) 1251-1254

[10] Bottke D, Wiegel T:

Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: indications, results and side effects
Urol. Int. 78 (2007) 193-197

[11] Breslow N., C.W. Chan, G.Dhom

Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas
Int J Cancer 20 (1977) 680-688

[12] Bretan PN, Williams RD

Imaging techniques in the diagnosis and pelvic staging of prostatic cancer
In: Bruce AW, Trachtenberg J (eds) Adenocarcinoma of the prostate. Springer, BerlinHeidelbergNewYork, 1987, pp 83-106

[13] Breul J, F.Zimmermann, P.Dettmar, R.Paul

Prostatakarzinom
In: „Manual Urogenitale Tumoren- Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Liedl B, Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilian-Universität und der Technischen Universität (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien NewYork, 2003, 3.Auflage, S.6, 7,10,16,18,22

[14] Cadeddu JA, Partin AW, De Weese TL, Walsh PC

Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy
J Urol 159 (1998) 173-177

[15] Cancer statistics, 2003

Cancer J Clin 53/1 S.22

[16] Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, de Kernion JB

Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy
J Urol 162 (1999) 655-658

[17] Carter BS. Beaty TH. Steinberg GD, Childs B, Walsh PC

Mendelian inheritance of familiar prostate cancer
Proc Natl Acad Sci USA 89 (1992) 3367-71

[18] Catalona W.J., D.S. Smith, T.L.Ratliff

Measurement of prostatic-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer
N Eng J Med 324 (1991) 1156-1161

[19] Catalona WJ

Expectant management and the natural history of localized prostate cancer
J Urol 152 (1994) 1751-1752

[20] Catalona WJ, Ramos GR, Carvalhal GF

Contemporaray results of anatomic radical prostatectomy
CA Cancer J Clin 49 (1999) 282-296

[21] Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M.

Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate
Radiother Oncol 59 (2001) 51-60

[22] Chan TY, Chan DY, Stutzmann KL, Epstein JI

Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors?
J Urol 166 (2001) 2181-2184

[23] Cheung R, Kamat AM, De Crevoisier R, et al.

Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 63 (2005) 134-140

[24] Chodak GW

The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer
J Urol 152 (1994) 1766-1768

[25] Choo R, Hruby G, Hong J, Bahk E, Hong E, Danjoux C, Morton G, DeBoer G.

(In)-efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 (2002) 269-276

[26] Choo R, Pearse M, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw A, Cheung P.

Analysis of gastrointestinal and genitourinary morbidity of postoperative radiotherapy for pathologic T3 or positive surgical margins after radical prostatectomy using the NCI Expanded Common Toxicity Criteria
Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol 72 (4), (2008), 989-995

[27] Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI, Huland H:

Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer
World J Urol 24 (2006) 273-280

[28] Coffey, D.S.

Prostate cancer: An overview of an increasing dilemma
Cancer suppl. 71(3), (1993) 880-886

[29] Corn BW, Winter K, Pilepich MV.

Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31
Urology 54 (1999): 495-502

[30] Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P

A phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 72 (2008) 441-446

[31] Crawford ED, De Antoni EP, Stone NN

Prostate cancer awareness week demonstrates continual value to early detection strategies
J Urol 153 (1995): 312 A

[32] CTEP, (12.12.2003)

Common Terminology Criteria for Adverse Events
<http://ctep.cancer.gov/>
Stand: 01.04.2008

[33] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA; Loffredo M, Kantoff PW

Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial
JAMA. 299 (3), (2008 Jan 23) 289-95

[34] D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH, Steigler A, Chen MH.

Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate
Cancer 109 (10), (2007 May 15) 2004-10

[35] D'Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH

Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level
JCO 2006; 24(25) 4190-5

[36] Dearneley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A

Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial
Lancet 353 (1999) 267-272

[37] de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al.

Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET
J Nucl Med 44 (2003) 331-335

[38] De la Rosette JJ, Aarnink RG

New developments in ultrasonography for the detection of prostate cancer
J Endourol 15 (1995) 93-105

[39] Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2009:

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.uni-düsseldorf.de/AWMF/II/043/022.pdf>, Register Nr. 043/022, Stand September 2009

[40] Dilliogluligil Ö., Leibmann B.D., Leibmann N.S., Kattan M.W., Rosas A.L., Scardino P.T.

Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy
J.Urol.157 (1997) 1760-1767

[41] Djavan B, Seitz C, Marberger M

Prostatakarzinom
In: "Urogenitale Carcinome", Zielinski C, Jakesz R (Hrsg.), SpringerWienNewYork, 2000, S.63/64/69/71/77

[42] Eastham JA, Kattan MW, Rogers E et al.

Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy
J Urol 156/5 (1996) 1707-1713

[43] Ebert T, Bendhack ML

Prostatakarzinom-Diagnostik, hormonelle Therapie, Radio- und Chemotherapie
Urologe A; 36,(6/1997); 570-577

[44] Epstein, J.I.

Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy
Hum Path 26 (2), (1995) 229

[45] Feng M, Hanlon AL, Pisansky TM, Kuban D, Catton CN, Michalski JM, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Pollack A, Kestin LL, Valicenti RK, DeWeese TL, Sandler HM.

Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 68 (2007) 1417-1423

[46] Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Sanchez-Nieto B, Dearnaley DP

Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 (2001) 473-480

[47] Forman J.D., M.D. Wharan, D.J. Lee

Definitive radiotherapy following prostatectomy: resultant complications
Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.12 (1986) 185-189

[48] Forman J.D., Duclos M., Shamsa F., and Pontes E.J.

Predicting the need for adjuvant systemic therapy in patients receiving postprostatectomy irradiation
Urology 47 (3), (1997) 382-6

[49] Forman J.D., Meetze K, Pontes E, Wood DP, Shamsa F, Rana T, Porter AT:

Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level
J Urol 158 (1997) 1436-1440

[50] Fowler F.J., Barry M.J. , Lu-Yao G., Romand A., Wasson J., Wennberg J.E

Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy
Urology 42 (1993) 622-629

[51] Franks LM

Biology of the prostate and its tumors
In: Castro JE(ed) The treatment of prostatic hypertrophy and neoplasia
Medical and Technical Publ., London, 1974, pp 1-26

[52] Frentzel-Beyne B

Sonography of the prostate
Radiologe 34 (1994) 109-115

[53] Geinitz H, F.Zimmermann, R.Thamm, M.Molls

Zielgenau und gewebeschonend, Die konformale Strahlentherapie des Prostatakarzinoms,
MTA Spektrum
Radiologie 7, (2001) 302-307

[54] Gibbons RP, Correa RJ, Branner GE, Weissmann RM

Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term results
J Urol 141 (1989) 564-566

[55] Griffiths K, Khoury S

Primer on molecular control of prostatic growth
Scientific Communications International, 1994, Jersey

[56] Hammerer PG

Sonographic diagnosis of prostatic cancer
Radiologe 34 (1994) 116-121

[57] Haukaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, Foelling M.

When is bone szintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer?

Br J Urol 79 (1997) 770-776

[58] Hautmann R, Huland H

Prostatakarzinom

In „Urologie“, Hautmann R, Huland H (Hrsg), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2001, 3.Auflage, S.243/247-248

[59] Healy B

From the Intstitutes of Health:

Does vasectomy cause prostate cancer?

JAMA 269 (1993) 2620

[60] Hermans KG, van Marion R, van Dekken H, Jenster G, van Weerden WM, Trapman J

TMPRSS2:ERG fusion by translocation or interstitial deletion is highly relevant in androgen-dependent prostate cancer, but is bypassed in late-stage androgen receptor-negative prostate cancer

Cancer Res 66 (2006) 10658-10663

[61] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA

Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate

J Urol 142 (1989) 71-75

[62] Höcht S, Wiegel T, Schostak M, Hinkelbein W.

Adjuvante und kurative Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

Onkologie 25, (2002) 201-206

[63] Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT

Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective

Radiology 243 (2007) 28-53

[64] Hudson HC, Howland RJ

Radical retropubic prostatectomy for cancer of the prostate

J Urol 108 (1972) 944-947

[65] Hudson M.A., R.R. Bahnson, W.J.Catalona

Clinical use of prostatic-specific antigen in patients with prostatic cancer

J Urol 142 (1989) 1011-1017

[66] Hudson E, Kynaston H, Varma M, Carter A, Staffurth J, Barber J, Mason MD; Lester JF

Radiotherapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: a UK institutional experience and review of published studies

Clin Oncol (R Coll Radiol) 20 (2008) 353-357

[67] Huggins C., C.V. Hodge

Studies on prostatic cancer: The effect of castration on estrogen and of androgen injection in metastatic carcinoma of the prostate

Cancer Res 1 (1941) 293-297

[68] Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT

Cancer controll with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients

J Urol 167 (2002) 528-534

[69] Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF.

Evaluation of 18F-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer
Eur J Nucl Med Mol Imaging 35 (2), (2008) 253-63

[70] Igel T.C., Barrett D.M. Segure J.W. Benson R.C.Jr, Rife C.C

Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy
J.Urol.137 (1987) 1189-1191

[71] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50

Prescribing, recording and reporting Photon beam therapy. ICRU, Bethesda, 1993

[72] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ.

Cancer Statistics, 2007
CA Cancer 57 (2007) 43-66

[73] Jewett H.J.

Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically localized, nonobstructive cancer: Experience at the John Hopkins Hospital 1909-1963
J Urol 124 (1980) 492-494

[74] John EM, Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, Hislop TG, Howe GR, West DW, Hankin J, Dreon DM, The CZ, Burch JD and Paffenberger, Jr,RS.

Vasectomy and prostate cancer: Results from a multiethnic casecontrol study
J Natl Cancer Inst 87 (1995), 662-669

[75] King CR, Kapp DS.

Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there
Int J Radiat Oncol Biol Phys 71 (2008) 346-350

[76] King CR, Presti JC, Brooks JD, Gill H, Spiotto MT.

Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 70 (2008) 1472-1477

[77] Kopecky AA, Laskowsky TZ, Scott R

Radical retropubic prostatectomy in the treatment of prostatic carcinoma
J Urol 103 (1970) 641-644

[78] Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA

Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or =10)
J. Radiat Oncol Biol Phys, 60 (2001) 621-625

[79] Kurth KH, Rübben H.

Prostata

In: „Urologie“, Altwein JE, Rübben H (Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1993, 4. überarbeitete Auflage, 218-244

[80] Lawton C.A., M.Won., M.V. Pilepich, S.O.Asbell, W.U.Shipley, G.E. Hanks, J.D. Cox, C.A. Perez, W.T. Sause, S.R.L. Doggett, P.Rubin

Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of the RTOG studies 7506 and 7706
Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 (1991) 935-939

[81] Lee F, Gray JM, McLeary RD et al.

Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology and staging
Prostate 7 (1985) 117-129

[82] Lee WR, Hanks GE

Radiation therapy following radical prostatectomy
Cancer 75 (1995) 1909-1913

[83] Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, Hood L, Nelson PS

Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2
Cancer Res 59 (1999) 4180-4184

[84] Lohr F, Wenz F

Prostatakarzinom

in: „Strahlentherapie Kompakt“, Lohr F, Wenz F (Hrsg.) Prostatakarzinom, Urban&Fischer Verlag München Jena, 2003, 1.Auflage, S.111/115/126

[85] Macaluso-Pavone, M.

Does family history influence the risk of prostatic cancer?

In: Murphy, G., Khoury, S., Chatelain, C., Denis, L.: Proceedings-3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer, Diagnosis and Treatment, Paris-June 17-19, 1992; Scientific Communication International Ltd 1993; S.29-31

[86] MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, Swanson SK, Wong WW.

Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy
J Urol 170 (2003) 1833-1837

[87] MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE Swanson SK, Wong WW.

Salvage radiotherapy for palpable, locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy
Int J Rad Oncol Biol Phys 58 (2004) 1530-1535

[88] MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, Swanson K, Wong WW

Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ?
Urology 64 (4) (2004) 760-4

[89] MacDonald OK, D'Amico AV, Sadetsky N, Shrieve DC, Bakst AW, Carroll PR.

Predicting men at high risk for PSA failure after salvage radiotherapy for rising PSA following prostatectomy.
J Clin Oncol 24 (2006) 4570

[90] Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustavson G

Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report
Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 (2001) 61-69

[91] Mayer R, Pummer K, Quehenberger F, Mayer E, Fink L, Hackl A

Postprostatectomy radiotherapy for high risk prostate cancer
Urology 59 (2002) 732-739

[92] McCullough DL, McLaughlin AP, Gittes RF

Morbidity of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for prostatic cancer
J Urol 117 (1977) 206-207

[93] McNEal J.E.

Origin and development of carcinoma of the prostate
Cancer 23 (1969) 24

[94] McNeal BJ, Pauker SG, Sox HC

On the elicitation of preferences for alternative therapies
New Engl J Med 306 (1982) 1259

[95] Mendenhall WM, Henderson RH, Nichols RC, Keole SR, Mendenhall NP

Postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer
Am J Clin Oncol 2009 Jul 31 [Epub ahead of print]

[96] Michel M.S., L.Trojan, T.Knoll, S.Bross, P.Aiken

Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms
Radiologe 43 (2003) 441-447

[97] Momma T, Saito S, Toya K, Yorozu A

Three-year results of treatment for prostate cancer with low-dose rate temporary iridium-192 brachytherapy
Int J Urol 13 (2006) 218-223

[98] Monti AF, Ostinelli A, Frigerio M, Cosentino D, Bossi A, Cazzaniga LF, Scandolaro L, Valli MC

An ICRU 50 radiotherapy treatment chart
Radiother Oncol, 1995, 35, 145 – 150

[99] Müller-Lisse U.L., A.Hofstetter

Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms
Radiologe 43 (2003) 435/437/438

[100] Müller-Lisse U.L., Scheer M.

H-MR-Spektroskopie der Prostata: Ein Überblick
Radiologe 43 (2003) 481-488

[101] Mukesh G. Harisinghani, M.D., Jelle Barentsz, M.D., Ph.D., Peter F. Hahn, M.D., Ph.D., Willem M. Deserno, M.D., Shahin Tabatabaei, M.D., Christine Hulsbergen van de Kaa, M.D., Ph.D., Jean de la Rosette, M.D., Ph.D., and Ralph Weissleder, M.D., Ph.D.

Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer
N Engl J Med 348 (2003) 2491-2499

[102] Nag S., D.Beyer, J.Friedland, P. Grimm, R.Nath

American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 44 (1999) 789-799

[103] Nakabayashi M, Oh WK

Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for high-risk localized prostate cancer
Curr Treat Options Oncol.5(5), (2004) 349-55

[104] National Cancer Institute (NCI), (30.04.1999)

Common Toxicity Criteria
http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf
Stand: 01.04.2008

- [105] Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, Stroka-Perez G, Hohenfellner M, Debus J.**
Long term results and predictive factors of threedimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostetctomy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 (2007) 1411-1417
- [106] Noldus J, Palisaar RJ, Huland H**
Treatment of prostate cancer- the clinical use of radical prostatectomy
Eur Urol EAU 2003: 16-22
- [107] Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM**
Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation
Urol.Clin North Am 20 (4), (1993) 671-680
- [108] Oliver SE., May MT. and Gunnell D**
International Trends in Prostate-Cancer Mortality in the "PSA Era"
Int. J. Cancer: 92 (2001) 893-898
- [109] Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P., Walsh P.C., Wojno K.J., Oesterling J.E., Scardino P.T., Pearson J.D.**
Combination of prostatic-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer
JAMA 227 (1997) 1445-1451
- [110] Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ.**
Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates
J Urol 174 (2005) 1282-1286
- [111] Pearse M, Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw A, Cheung P.**
Prospective Assessment of gastrointestinal and genitourinary toxicity of salvage radiotherapy for patients with prostate-specific antigen relapse or local recurrence after radical prostatectomy
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 72 (2008) 792-798
- [112] Perez C.A.H.K.Lee,A.Georgiou,M.A. Lockett**
Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate
Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 (1994) 811-819
- [113] Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA**
Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison
Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 (2000) 629-637
- [114] Perrin,P**
Transrectal ultrasound for the diagnosis of prostate cancer
In: G.Murphy, S.Khoury, C. Chatelain, L.Denis: Proceedings-3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer, Diagnosis and treatment, Paris June 17-19, 1992; Scientific Communication International Ltd 1993; S.44-46
- [115] Peschel RE, Robnett TJ, Hesse D, King CR, Ennis RD, Schiff PB, Wilson LD.**
PSA based review of adjuvant and salvage radiation therapy vs. observation in postoperative prostate cancer patients
Int J Cancer 90 (2000) 29-36

[116] Peterson JL, Buskirk SJ, Heckman MG, Crook JE, Ko SJ, Wehle MJ, Igel TC, Prussak KA, Pisansky TM

Late toxicity after postprostatectomy salvage radiation therapy
Radiotherapy and Oncology 2009 Sept 17

[117] Petrovic Z, Lieskovsky G, Langholz B:

Radical prostatectomy and post-operative indication in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate
Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (1998) 139-147

[118] Pinto F, Prayer-Galetti T, Gardiman M, Sacco E, Ciaccia M, Fracalanza S, Betto G, Pagano F:

Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer
Urol Int 76; (2006) 202-208

[119] Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillmann DW, Blute ML, Buskirk SJ, Cheville JC, Ferrigni RG, Schild SE.

Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer
J Urol 163 (2000) 845-850

[120] 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
J. Radiat Oncol Biol Phys, 53, 2002, 1097-1105

[121] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials
Lancet 355, (2000) 1491-8

[122] Richard K. Valicenti, Leonard G. Gomella, and Carlos A. Perez

Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: A Review of the Issues and Options
Seminars
Radiation Oncology, Vol 13, (2003) 130-140

[123] Roach III M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR, Shipley WS.

Phase III trial comparing wholepelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation therapy oncology group 9413
J Clin Oncol Vol 21 (2003) 1904-1911

[124] Roscigno M, Cozzarini C, Scattoni V, Bertini R, Da Pozzo L, Pasta A, Montorsi F, Bolognesi A, Fiorino C, Colombo R, Fazio F, Rigatti P.

A reappraisal of the role of vesicourthral anastomosis biopsy in patient candidates for salvage radiation therapy after radical prostatectomy
Radiother Oncol 82 (2007) 30-37

[125] Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson B

The etiology of prostate cancer: what does epidemiology suggest?
Prostate 4 (1983) 333-344

[126] RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), 2006
RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema
<http://www.rtog.org/members/toxicity/main.html>
Stand: 01.04.2008

[127] Saghal A, Roach III M

Permanent prostate seed brachytherapy: a current perspective on the evolution of the technique and its application
Nat Clin Pract Urology 4 (2007) 658-670

[128] Schild SE, Wong WW, Grado GL, Buskirk SJ, Robinow JS, Frick LM, Ferrigni RG:

Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy
Mayo Clin Proc 69 (1994) 613-619

[129] Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG,

The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy
J Urol 156 (1996) 1725-1729

[130] Schild SE, Wong WW, Grado GL

The results of radical tertopubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathological stage C prostate cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 34 (1996) 535-541

[131] Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP Jr, Hinman J, Raasch J, Cummings GD, Grignon D, Littrup PJ.

Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage
Urology 54 (1999) 1044-1048

[132] Slattery M.L., M.C.Schumacher, D.W.West, L.M.Robison,T.K.

French Food consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer
Am J Clin Nutr 52 (1990) 752-757

[133] Slonim SM, Cuttino JT Jr, Johnson CJ, Yankaskas BC, Smith JJ, 3d, Silverman ML, and Libertino JA.

Diagnosis of prostatic carcinoma: Value of random transrectal sonographically guided biopsies
AJR 161 (1993) 1003-1006

[134] Spigelman, S. S., J. E. McNeal

Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations
J Urol 136 (6),1986, 1228-30

[135] Stamey, T.A.; Freiha, F.S.,McNeal,J.E.,Redwine,E.A., Whittemore, A.S.,Schmid,H-P.

Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer
Cancer suppl.71(3), (1993) 933-938

- [136] Staszewski J., W. Haenszel**
Cancer mortality among the Polish-born in the US
J Natl. Cancer Inst 35 (1965) 291-297
- [137] Steiner U, Miller K.**
Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom im Operationspräparat – was tun?
Urologe [B] 38 (1998) 31-34
- [138] Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM.**
Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy
JAMA 291 (2004) 1325-1332
- [139] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW**
Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy
J Natl Cancer Inst 17 (2006) 715-717
- [140] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MK, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A.**
Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate cancer after Radical Prostatectomy
J Clin Oncol 25 (2007) 2035-2041
- [141] Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED.**
Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794
J Clin Oncol 25 (2007) 2225-2229
- [142] Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slavin K, Scardino PT**
Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens
J Urol 174 (2005) 903-907
- [143] Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E**
Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control
J Urol 155 (1996) 1983-1986
- [144] Taylor N, Kelly JF; Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL, Pollack A**
Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 (2003) 755-763
- [145] Teh BS, Bastasch MD, Mai WY, Kattan MW, Butler EB, Kadmon D:**
Long-term benefits of elective radiotherapy after prostatectomy for patients with positive positive surgical margins
J Urol 175 (2006) 2097-2101

[146] Thompson IM, M.D., Phyllis J. Goodman, M.S., Catherine M. Tangen, Dr.P.H., M. Scott Lucia, M.D., Gary J. Miller, M.D., Ph.D., Leslie G. Ford, M.D., Michael M. Lieber, M.D., R. Duane Cespedes, M.D., James N. Atkins, M.D., Scott M. Lippman, M.D., Susie M. Carlin, B.A., Anne Ryan, R.N., Connie M. Szczepanek, R.N., B.S.N., John J. Crowley, Ph.D., and Charles A. Coltman, Jr., M.D.

The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer
N Engl J Med; 349 (2003) 213-222; 295-297

[147] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS; Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED.

Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer:
A randomized trial
JAMA 296 (2006) 2329-2335

[148] Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, Smith LR, Roulston D, Helgeson BE, Cao X, Wei JT, Rubin, MA, Shah RB, Chinnaiyan AM

TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer Cancer Res 66 (2006) 3396-3400

[149] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM

Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer
Science 310 (2005) 644-648

[150] Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, Catton CN, Michalski JM, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Lin DW, Anscher MS, Slawin KM, Roehrborn CG, Forman JD, Liauw SL, Kestin LL; DeWeese TL, Scardino PT, Stephenson AJ, Pollack A.

A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer
Urology, 2008; 72 (6) 1298-1302

[151] Trinca PJ, Austenfeld MS, Noblo MJ

Study shows no increased risk of prostate cancer in vasectomied men
AUA Today 7 (9), (1994) 1,16

[152] Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC.

Prostate cancer –specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy
JAMA 299 (2008) 2760-2769

[153] Van der Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML.

Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.36 (suppl.1), (1996), 309

[154] van der Kwast TH, Bolla M, van Poppel H, van Cangh P, Vekemans K, da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L.

Identification of Patients With Prostate Cancer Who Benefit From Immediate Postoperative Radiotherapy: EORTC 22911
J Clin Oncol 25 (2007) 4178-4186

[155] Van der Poel HG, Moonen L, Horenblase S.

Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer
J Surg Oncol 97 (2008) 377-382

[156] Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA.

Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer

Urology 54 (1999) 111-117

[157] Walsh PC, Donker PJ

Impotence following radical prostatectomy :insight into etiology and prevention

J Urol 128 (1982) 492-497

[158] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM

Purification of a human prostate specific antigen

Investig Urol 17, 1979; 159-163

[159] Watanabe H

History and application of transrectal ultrasonography of the prostate

Urol Clin North Am 16 (1989) 617-622

[160] Weingärtner K, Riedmiller H, Hertle L, Berdel WE

Prostatakarzinom

In: „Innere Medizin“, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W. (Hrsg.), Urban&Fischer, 2004, 5.Auflage, S.648

[161] Whittemore AS, Lele C, Friedmann GD, Stamey T, Vogelmann JH, Orentreich N

PSA as a predictor of prostate cancer in black men and white men

J Natl Inst 87 (1995) 354-360

[162] Wiegel T, Bressel M, Arps H, Hübener KH

Radiotherapy of local recurrence following radical prostatectomy

Strahlenther Onkol 181 (1992) 333-336

[163] Wiegel T, Bressel M.

Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy – results of 56 patients

Eur J Cancer 31A (1995) 5-11

[164] Wiegel T., Steiner U., Hinkelbein W.

Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

Strahlenther. Onkol. 173 (1997) 309-315

[165] Wiegel T, Bottke D, Willich N, Piechota H, Souchon R, Stoeckle M, Ruebe C, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K.

Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus „wait and see“ (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). Paper presented at the 41 st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17, 2005; Orlando, Fla. Abstract 4513.

[166] Wiegel T, Störkel S, Bottke D, Golz R, Siegmann A, Hinkelbein W, Willich N, Hertel L, Weißbach L, Miller K

pT3-Prostate cancer: Phase III study of adjuvant radiotherapy versus wait and see: Impact of pathologic review on analysis

Abstract 301; 2007, ASCO, Prostate Cancer Symposium

[167] Wiegel T, Bottke D, Willich N, Piechota H, Siegmann A, Stoeckle M, Ruebe C, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K.

Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus wait-and-see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP), (ARO 96-02/AUO AP 09/95)

J Clin Oncol 2007; Vol 25, No.18S. Abstract 5060

[168] Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K und Hinkelbein W.

Achieving an undetectable PSA after Prostatectomy for Biochemical Progression after Radical Prostatectomy is an independent Predictor of biochemical outcome-Results of a retrospective Study

Int J Radiat Oncol Phys Epub 70 (2008) 353-360

Int J Radiat Oncol Phys 73 (4), (2009) 1009-16

[169] Wiegel T, Bottke D, Steiner U; Siegmann A., Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K.

Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical Prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen (ARO 96-02/AUO AP 9/95)

J Clin Oncol 27 (18), (2009 Jun 20) 2898-9

[170] Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R

Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy

Am J Clin Oncol 23 (2000) 176-180

[171] Wilson S, Greer B, Hooper J, Zijlstra A, Walker B, Quigley J, Hawthorne S

The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells

Biochem J 388 (2005) 967-972

[172] Wirth M.

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

In: „Uroonkologie“, H.Rübgen (Hrsg.), Springer-Verlag, 2001, 3.vollständig überarbeitete Auflage, S.233-277, 257-264

[173] Wirth MP, Engelhardt FM.

PSA-Rezidiv nach primär kurativer Therapie – lokal oder systemisch?

Wann ist eine kurative Zweittherapie noch möglich?

Urologe 44 (2005) 997-1007

[174] Wu J.J., King S.C., Montana G.S., McKinstry CA, Anscher MS.

The efficacy of post prostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32 (1995) 317-323

[175] Yokomizo Am, Kawamoto H, Nihei K, Ishizuka N, Kakehi Y, Tobisu KI, and Naito S.

Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/- endocrine therapy versus endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy:

Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. Jpn J Clin Oncol 35 (2005): 34-36

[176] Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel BA und SA

Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy

Int J Radiation Oncology Biol.Phys Vol 39 (2), (1997) 327-333

[177] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA

High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer

J Urol. 166 (3), (2001) 876-81

[178] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ

Mutli-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation.

Int J Radiat OncolBiol Phys 67 (2007) 327-333

[179] Zimmermann F, H.Geinitz, M.Molls

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Praxis 90 (2001) 1632-1640

[180] Zinke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Meyer RP, Barrett DM

Long-term (15years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer

J Urol 152 (1994) 1850-1857

11. Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders den Patienten für ihr Vertrauen und ihre Mithilfe.

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. H. Geinitz für die engagierte wissenschaftliche Betreuung und für seine vielen wertvollen Anregungen zur Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Ohne Herrn Dr. med. R. Thamm wäre eine sinnvolle statistische Auswertung des umfangreichen Datenmaterials durch Programmierung der Datenbanken, als wichtige Grundlage für diese Studie, kaum möglich gewesen. Hierfür und für sein jederzeit offenes Ohr für statistische Fragestellungen möchte ich ihm danken.

Mein Dank gilt zudem meinem Bruder, Herrn PD Dr. med. N. Andratschke, für die Anregung, mich an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie um ein Dissertationsthema zu bewerben und Frau Renate Reifferscheid, Lektorin, für das Korrekturlesen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau N. Aebersold, Frau R. Engl, Frau H. Klose und Frau B. Wildemann aus den Sekretariaten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie für die freundliche Zusammenarbeit recht herzlich bedanken.