Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Determinanten des biochemischen Prostatakarzinomrezidivs – Gibt es eine Dosis-Wirkungsbeziehung in der Salvage-Radiotherapie?

Bestrahlung mit 66,6 Gy und 70,2 Gy im Vergleich.

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Faehndrich

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Hinkelbein

2. Prof. Dr. med. V. Budach

3. Prof. Dr. med. T. Wiegel

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 4
2.	Allgemeiner Teil	
	2.1 Anatomie und Physiologie	Seite 7
	2.2 Epidemiologie	Seite 10
	2.3 Ätiologie	Seite 10
	2.4 Pathogenese	Seite 11
	2.5 Klassifikation und Grading	Seite 12
	2.6 Klinik und Prognose	Seite 13
	2.7 Diagnostik und PSA-Monitoring	Seite 13
	2.8 Therapie	Seite 16
	2.9 Technik der radikalen Prostatektomie und	
	Lymphadenektomie	Seite 19
	2.10 Technik der perkutanen Strahlentherapie	Seite 20
3.	Daten und Analyse	Seite 22
4.	Patientencharakteristika	Seite 25
5.	Ergebnisse	Seite 32
6.	Ereignisdatenanalyse	
	6.1 Univariate Analyse	Seite 47
	6.2 Multivariate Analyse	Seite 63
7.	Diskussion	Seite 67
8.	Zusammenfassung	Seite 77
9.	Definitionen	Seite 79
10	. Abkürzungen	Seite 81
11	. Literaturverzeichnis	Seite 82
12	. Lebenslauf	Seite 88
13	. Selbständigkeitserklärung	Seite 89
14	. Danksagung	Seite 90

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist bei Männern die häufigste Tumorerkrankung in Deutschland, in Europa insgesamt und in den USA. Ungefähr jeder 10. Mann in Deutschland erkrankt an einem Prostatakarzinom [1].

Bereits Ende der neunziger Jahre hatte das Prostatakarzinom in Deutschland den Lungenkrebs als häufigsten bösartigen Tumor bei Männern abgelöst. 2006 führt es mit 26% (etwa 58.500 Fälle) noch vor dem Kolonkarzinom (16%, ca. 36.300 Fälle) und dem Bronchialkarzinom (14%, ca. 32.550 Fälle) die Zahl der Krebsneuerkrankungen an. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) beträgt 2006 in Deutschland etwa 110 je 100.000 Männer.

Unter den bei Männern zum Tode führenden Krebserkrankungen liegt das Prostatakarzinom hingegen mit 10% (etwa 11.135 Fälle) nur an dritter Stelle, nach Lungenkrebs (26%) und Darmkrebs (12%). Die Sterberate beträgt etwa 24 je 100.000 Männer.

Mit dem Alter nimmt die Häufigkeit des Prostatakarzinoms stark zu. Eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist sehr selten, und nur 10% der Prostatakarzinome traten 2006 vor dem 60. Lebensjahr auf. So steigt die Neuerkrankungsrate von 80 je 100.000 Männer im Alter 50-54 Jahren auf über 700 je 100.000 ab einem Alter von 70 Jahren. Insgesamt ist seit 1980 die Zahl der jährlich aufgetretenen neu Prostatakrebserkrankungen um 200% gestiegen (Anstieg der Inzidenz um 110%). Das mittlere Erkrankungsalter ist im gleichen Zeitraum von 73 auf 69 Jahre (2006) gesunken und entspricht damit dem Durchschnitt aller Krebsformen [85].

Während die Ätiologie immer noch nicht genau geklärt ist, ist die ansteigende Inzidenz überwiegend durch die steigende Lebenserwartung sowie neue Methoden der Früherkennung zu erklären, die in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz gekommen sind: Prostata-spezifisches-Antigen (PSA)-Screening, transrektaler Ultraschall (TRUS) sowie verbesserte Biopsietechniken. Auf diese Weise werden auch einige latente Karzinome entdeckt, also solche, die nicht klinisch manifest werden und nur ein Zufallsbefund bei einer Obduktion gewesen wären [2]. Das Prostatakarzinom ist also ein Tumor, der häufig langsam wächst und erst spät symptomatisch wird bzw. spät metastasiert [40].

Die möglichen Therapiestrategien richten sich nach dem Tumorstadium und dem Risikoprofil, welches u.a. die Tumordifferenzierung, eine evtl. Metastasierung und das Patientenalter berücksichtigt. Zu den kurativ intendierten Optionen gehören neben der

radikalen Prostatektomie (RP), welche die Standardtherapie bei lokal begrenzten Tumoren ist, die primäre Radiotherapie (perkutan oder als Brachytherapie) sowie die postoperative Strahlentherapie (adjuvant oder als Salvage Strahlentherapie). Eine neure Methode ist der hochintensiv fokussierte Ultraschall (HIFU), der in Deutschland inzwischen seit ca. 8 Jahren zur Anwendung kommt. Bei kleinen, gut differenzierten Tumoren kann die Strategie des kontrollierten Zuwartens (Active Surveillance) sinnvoll sein. Palliative Therapiemöglichkeiten bieten die Hormon- oder Chemotherapie.

Nach einer kurativen Therapie besitzt die Messung des PSA-Wertes als Verlaufskontrolle einen hohen Stellenwert in der Tumornachsorge. Da es sich bei dem PSA um ein gewebsspezifisches Enzym handelt, sollte der Wert zum Beispiel nach einer radikalen Prostatektomie (RP) nicht mehr nachweisbar sein.

Ein persistierender PSA-Wert nach RP bedeutet, dass nicht alle Resektionsränder frei von Tumorgewebe sind und Resttumorgewebe in der Prostataloge verblieben ist oder aber bereits Metastasen vorhanden sind. Was aber ein zunächst in den Nullbereich abgefallener und später wieder ansteigender Wert bedeutet, kann man nicht mit Sicherheit sagen. Entweder handelt es sich um ein lokales Rezidiv, welches sich initial nur biochemisch, d.h. in Form eines ansteigenden PSA-Werts präsentiert, oder um Fernmetastasen. Ein Lokalrezidiv kann ab einer gewissen Größe evtl. mit einer Biopsie gesichert werden, ein noch rein biochemischer Progress jedoch nicht.

Fernmetastasen sind im Anfangsstadium diagnostisch generell schwer zu detektieren und eventuell sind schon präoperativ systemische Mikrometastasen übersehen worden [4]. Aber gerade die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasen ist von größter Wichtigkeit, denn nur ersteres kann strahlentherapeutisch kurativ behandelt werden [5].

Bisher gab es keine einheitliche Definition eines biochemischen Progresses. Das machte die Vergleichbarkeit von Studien unter diesen Gesichtspunkten schwierig. In den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie (S3-Leitlinien) wird seit September 2009 eine Progressdefinition nach Operation von einem PSA-Wert > 0,2 ng/ml, der in mindestens zwei Messungen bestätigt wurde, empfohlen [76].

Im Falle eines lokalen bzw. biochemischen Tumorrezidivs nach radikaler Prostatektomie bietet die Salvage Radiotherapie (RT) die Möglichkeit einer Kuration. In zahlreichen überwiegend retrospektiven Studien wurde untersucht, welche Faktoren von prognostischer Relevanz hinsichtlich des Rezidivrisikos bzw. des rezidivfreien Überlebens nach einer Salvage-Bestrahlung sind [6, 57].

Bislang gibt es viele Belege dafür, dass lokale Tumorkontrolle und rezidivfreies Überleben durch eine postoperative Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Nachbeobachtung verbessert werden können [7, 74]. Eine tatsächliche Überlebenszeitverbesserung ist bisher noch nicht gezeigt worden [73].

Präoperative Faktoren, die eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Rezidivrisiko haben, sind seit längerem bekannt. Zu diesen gehören ein hoher Gleason-Score (≥ 8), ein Befall der Samenblasen [8], der präoperative PSA-Wert, der Resektionsstatus und das Tumorstadium [9, 76, 77].

Als relevant für das rezidivfreie Überleben nach einer Salvage-Bestrahlung wurden folgende Faktoren erachtet, die in einer großen retrospektiven Studie von Stephenson et al. untersucht wurden: der PSA-Wert vor RT (≤ 2 ng/ml), der Gleasonscore (≤ 7), der Resektionsstatus und die PSA-Verdopplungszeit (PSADT ≤ 10 Monate) [57]. Neben den genannten prognostischen Faktoren ist aber auch die Bestrahlungsdosis von Relevanz. Für den Fall, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung bestünde, würde diese einen weiteren Ansatz zur Therapieoptimierung bieten. Ausreichend gut belegte Daten hinsichtlich einer optimalen Gesamtdosis bei der Salvage-Bestrahlung gibt es aber bislang nicht. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung kann in Dosis-Eskalationsstudien untersucht werden, welche z.B. für die für die primäre RT eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen haben. Derartige Studien sind für die Salvage-RT jedoch noch nicht durchgeführt worden.

Aufgrund der spärlichen Daten sind daher bisher keine höheren Dosen als die im Allgemeinen applizierten 66 Gy üblich. In den aktuellen S3–Leitlinien wird eine Dosis von mindestens 66 Gy empfohlen [76].

In der vorliegenden Arbeit werden retrospektiv Daten zur Salvage-RT mit dem Ziel evaluiert, zur Klärung der Dosisfindung beizutragen. Hierzu werden Patientenkollektive verglichen, die mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy bzw. einer auf 70,2 Gy eskalierten Gesamtdosis bestrahlt wurden, nachdem es im Anschluss an eine radikale Prostatektomie zu einem biochemischen Rezidiv gekommen ist. Neben der Gesamtdosis werden weitere tumorspezifische Faktoren untersucht, die Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Anatomie und Physiologie

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine akzessorische Geschlechtsdrüse. Sie hat ein Volumen von ungefähr 3 x 4 x 2 cm und wiegt ca. 20 g.

Die Prostata liegt extraperitoneal zwischen Harnblase (Basis prostatae) und Diaphragma urogenitale (Apex prostatae) und umschließt in diesem Abschnitt die Harnröhre (Pars prostatica urethrae). Die Prostata hat Kontakt mit dem Fundus der Harnblase, dem Beckenboden, sowie dem Rektum. Direkt kranio-dorsal der Prostata liegen die paarigen Samenbläschen, Vesiculae seminalis, ebenfalls akzessorische Geschlechtsdrüsen.

Ventral ist die Prostata von der Zuckerkandl'schen Faszie umgeben, die den arteriovenösen Plexus enthält. Dorsal bildet sie mit der perirektalen und perivesikulären Faszie die Denonvillier'sche Faszie (Fascia rectoprostatica). Neurovaskuläre Bündel sind dorsolateral zwischen der Prostatafaszie (bindegewebige Kapsel der Prostata) und der Levatorfaszie eingeschlossen.

Puboprostatische Ligamente inserieren an der Prostatabasis [13], unterstützen den äußeren urethralen Sphinkter und verankern die Urethra im Beckenboden [14].

Die Prostata wird in drei Lappen eingeteilt: zwei Seitenlappen und einen Mittellappen (Isthmus prostatae ventral der Ductus ejaculatorii). Nach McNeal (1968) erfolgt die histologische Unterteilung in Zonen: die periphere (entspricht den Seitenlappen) und die zentrale Zone (entspricht dem Mittellappen), ferner eine Transitional- und eine Sphinkterzone [15].

Blutversorgung, Lymphabfluss und Innervation:

Die Blutversorgung der Prostata erfolgt über die A. vesicalis inferior aus der A. iliaca communis, sowie zusätzlich über die A. rectalis media aus der A. iliaca interna. Die Samenblasen werden zusätzlich über die A. ductus deferentis aus der A. umbilicalis versorgt.

Der venöse Abfluss erfolgt zunächst über irreguläre Venengeflechte vor und neben der Prostata und Harnblase (Plexus vesicoprostaticus, auch Plexus Santorinii genannt). Verbindungen können zur V. dorsalis penis und dem Plexus rectalis bestehen. Im weiteren Verlauf drainiert das Blut über die V. iliaca externa in die V. cava inferior oder über die V. rectalis superior in das Pfortadersystem.

Der Lymphabfluss erfolgt über die Nodi lymphatici sacrales, gluteales inferiores und paravesiculares, sowie der Nodi lymphatici iliaci externi obturatorii in die Nodi lymphatici iliaci communes.

Für die sympathische und parasympathische nervale Versorgung der Prostata ist der Plexus hypogastricus inferior (Ganglion pelvicum) zuständig.

Physiologie und Funktion:

Das fibromuskuläre Stroma der Prostata enthält 30-50 tubuloalveoläre Drüsen, die das Prostatasekret bilden und in die Urethra einmünden. Die Innendrüsen stehen unter Androgen-Östrogen-Einfluss, die Außendrüsen nur unter Androgeneinfluss. Die Ausführungsgänge der Samenblasen münden mit den Samenleitern als Ducti ejaculatorii auf dem Colliculus seminalis in die Urethra ein.

Das Sekret der Prostata bildet mit 60-70% den Hauptbestandteil des Ejakulats. Es enthält proteolytische Enzyme (u.a. auch saure Phosphatase und das Prostataspezifische Antigen) und Spermin, hat einen pH-Wert von 6,4-6,8 und wirkt bewegungsauslösend auf die Spermien. Das fruktosereiche, alkalische Sekret der Samenblasen macht 30-40% des Ejakulats aus.

Pathologie:

<u>Prostatitis:</u> Dies ist ein mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Harnverhalt, Algurie und Schmerzen im Bereich der Leistengegend einhergehendes Krankheitsbild, das meist durch E.coli oder andere Erreger eines Harnwegsinfektes hervorgerufen wird. Hier kommt es neben erhöhten Leukozyten auch zu einem PSA-Anstieg. Bei der abakteriellen Protatitis finden sich ähnliche Symptome, ohne dass ein Erreger nachgewiesen werden kann.

Benigne Prostatahyperplasie (BPH): Mit dem Alter nehmen aufgrund einer Änderung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses sowohl Größe als auch das Gewicht der Prostata zu. Ab einem Volumen von ca. 30 ml spricht man von einer BPH. Aufgrund der v.a. periurethralen Größenzunahme kommt es häufig zu sog. Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) wie z.B. häufiges, erschwertes und schmerzhaftes Wasserlassen, Harnverhalt und Dranginkontinenz, welche auch die Erstsymptome eines Prostatakarzinoms sind.

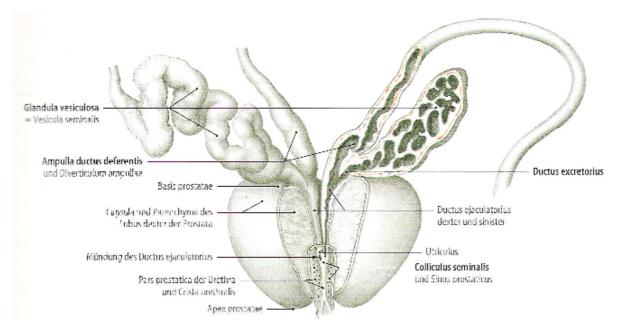


Abb.1: Prostata, Bläschendrüsen und Samenleiter, Ansicht von oben. Aus: Tillmann [16]

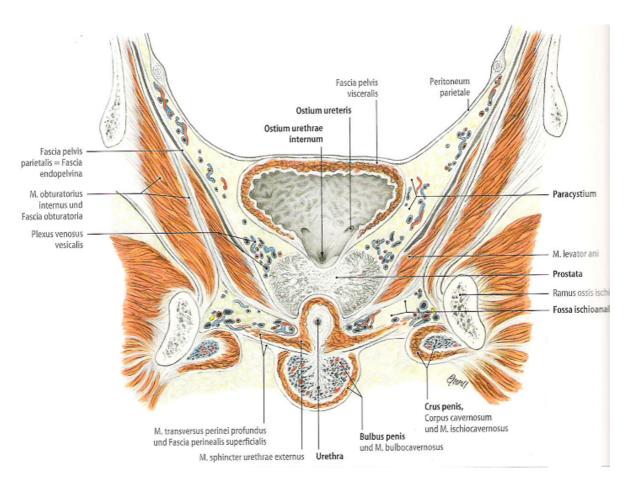


Abb.2: Frontalschnitt durch ein männliches Becken im Bereich der Prostata. Aus: Tillmann [16]

2.2. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Nach dem Lungen- und Kolonkarzinom ist es das bei Männern am häufigsten zum Tode führende Malignom. Im Jahr 2006 waren in den USA 234.460 Neuerkrankungen zu verzeichnen und 27.350 Prostatakarzinom-assoziierte Todesfälle. In Deutschland kommt es pro Jahr zu rund 49.000 Neuerkrankungen und 11.000 Todesfällen [18].

Diese hohen Zahlen sind zum Teil dadurch zu erklären, dass durch die Einführung von PSA-Tests v.a. in den USA und Europa mehr Neuerkrankungen zu einem früheren Zeitpunkt entdeckt werden. Doch auch durch die steigende Lebenserwartung und der mit dem Alter steigenden Inzidenz des Prostatakarzinoms werden zunehmend mehr Tumoren diagnostiziert. Häufig bleibt die Diagnose im hohen Alter eine Zufallsdiagnose ohne klinische Relevanz.

Auffällig ist zudem eine ethnische Verteilung. So erkranken Asiaten wesentlich seltener an Prostatakrebs als Europäer oder Nordamerikaner. Nahrungsbestandteile der asiatischen Kost werden im Darm zu Phytoöstrogenen umgebaut, die möglicherweise einen protektiven Effekt aufweisen. Untersuchungen an in die USA eingewanderten Asiaten der 2. Generation haben ergeben, dass diese nicht weniger häufig an Prostatakrebs erkranken als die restliche Bevölkerung. Am häufigsten betroffen sind Afroamerikaner [19].

2.3. Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Die häufigsten Risikofaktoren sind Alter sowie eine positive Familienanamnese. Ist ein Verwandter ersten Grades erkrankt, verdoppelt sich das Erkrankungsrisiko gegenüber dem der Normalbevölkerung. Wenn zwei oder mehr Verwandte ersten Grades betroffen sind, steigt das Risiko um das 5 bis 11-fache an.

Diskutiert wird auch eine genetische Disposition. Mehrere putative Genorte sind gefunden worden, konnten aber noch nicht als allgemein klinisch nutzbar akzeptiert werden [17].

Vieles spricht dafür, dass eine fettreiche und zugleich ballaststoffarme Ernährung das Erkrankungsrisiko erhöht. Eine ethnographische Komponente – möglicherweise in Zusammenhang mit Ernährungsfaktoren – spielt eine Rolle.

2.4. Pathogenese des Prostatakarzinoms

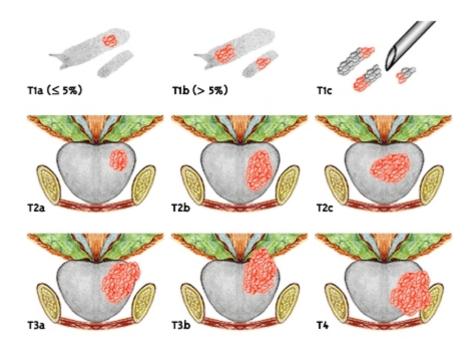
Die weitaus häufigste Manifestationsform des Prostatakarzinoms ist das Adenokarzinom, das in den Azini entsteht. Selten findet man Plattenepithelkarzinome oder kleinzellige Formen des Adenokarzinoms.

Als potenzielle Präkanzerosen werden die intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) diskutiert. Warum aus mancher intraepithelialen Neoplasie ein klinisch relevanter Tumor wird und aus anderen nicht, ist jedoch ungeklärt. Die benigne Prostatahyperplasie ist keine Präkanzerose.

Die meisten Karzinome entstehen kapselnah in der peripheren Zone. Später breiten sie sich per continuitatem auf Samenblasen, Blase, Bindegewebe des kleinen Beckens und Urethra aus. Die frühe lymphogene Metastasierung erfolgt in die pelvinen, später in die paraaortalen Lymphknoten. Hämatogen metastasiert das Prostatakarzinom insbesondere in die Wirbelsäule und Beckenknochen.

2.5. Klassifikation und Grading

Die Tumorklassifikation erfolgt anhand der TNM – Klassifikation maligner Tumoren der UICC (International Union Against Cancer) 2002 [66].



Stadium	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Zufälliger Befund, < 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Befund, > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	< Hälfte eines Lappens
T2b	> Hälfte eines Lappens
T2c	Beide Lappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3a	Extrakapsulär, Samenblasen frei
T3b	Samenblase(n) befallen
T4	Tumor fixiert oder mit Infiltration anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen

Die Tumordifferenzierung erfolgt anhand des Gleasonscores [20]. Es wird das Wachstumsmuster des Tumors mit Punkten von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert) bewertet und die Summe aus dem Muster mit dem größten und zweitgrößten Anteil gebildet.

Im deutschsprachigen Raum wird zudem noch eine Einteilung verwendet, die sowohl nach Entdifferenzierung, als auch Zellkernveränderung beurteilt und so die Malignitätsgrade I-III, untergliedert in a und b festlegt [67].

2.6. Klinik und Prognose

Im Frühstadium zeigen die Patienten keine Symptome, später kann es zu Hämaturie und Blasenentleerungsstörungen kommen. Knochenschmerzen können Anzeichen einer Fernmetastasierung sein.

Die Prognose ist abhängig vom Differenzierungsgrad, PSA-Wert und Tumorstadium. Nach radikaler Prostatektomie beträgt die 10-Jahresüberlebensrate beispielhaft im Stadium T2a und einem Gleasonscore zwischen 4 und 6 etwa 75% [22].

2.7. Diagnostik

<u>Digitale-rektale Untersuchung:</u>

Die digitale rektale Untersuchung ist eine einfache und nicht-invasive Screening-Methode in der Erkennung des Prostatakarzinoms, wobei sich hier jedoch kleine Karzinome dem Nachweis entziehen. Die Prostata wird in ihrer Größe, Oberfläche, Abgrenzbarkeit, Verschiebbarkeit der Rektumschleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Derbe, knotige Veränderungen können auf ein Karzinom hinweisen, sind jedoch nicht spezifisch. Ein verdächtiger Tastbefund sollte in jedem Fall eine weitere diagnostische Abklärung initiieren.

PSA-Monitoring:

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease, deren Expression von Testosteron bzw. Dihydrotestosteron gesteuert wird. Das PSA dient in erster Linie der Verflüssigung des Ejakulats und der Motilitätssteigerung der Spermien, indem es Seminogelin I und II sowie Fibronektin spaltet.

Zunächst wurde das PSA von Li und Beling 1973 [23] im Seminalplasma nachgewiesen, von Sensabaugh und Crim [24] wurde es fünf Jahre später im Seminalplasma charakterisiert. Im Prostatagewebe isoliert wurde es zuerst von Wang et al. 1979 [25].

Der Nachweis von PSA im Serum durch Radio- oder Enzymimmunassays wird heute zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Da es zahlreiche verschiedene Testsysteme gibt, kommt es zu schwankenden Normbereichen (2,5 - 7 ng/ml), wobei der internationale Standard einen Normalwert bis 4 ng/ml vorsieht. Da jedoch mit der Größenzunahme der Prostata im Alter auch der PSA-Wert ansteigt, wurden nach Oesterling et al. altersspezifische Grenzwerte definiert [80]:

Alter (Jahre)	PSA-Grenzwert (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

Die PSA-Konzentration im Serum kann über den Normalwert erhöht sein, wenn die Gewebsschranke zwischen Gefäßen und Drüsenlumina durchbrochen wird. Dies ist z.B. nach digitaler Manipulation und diagnostischen Eingriffen, bei Zellvermehrung wie bei benigner Prostatahyperplasie, bei Prostatitis oder Tumorwachstum der Fall. Daher ist eine PSA-Erhöhung nicht immer auf ein Prostatakarzinom zurückzuführen. Das PSA ist demnach als gewebsspezifisch für die Prostata, jedoch nicht als tumorspezifisch anzusehen.

Die Unterscheidung zwischen benigner und maligner Erkrankung in dem Bereich von 4-10 ng/ml ist nicht immer einfach. Bei einem Schwellenwert von 4,0 ng/ml liegen die Sensitivität und die Spezifizität für die frühe Detektion eines Prostatakarzinoms [75] bei 80% bzw. bei 36%. Um die Spezifizität und damit die Aussagekraft der PSA-Messung zu verbessern, kann eine Bestimmung der molekularen Formen des PSA erfolgen. Das PSA liegt im Serum zum einen als freies und zum anderen als an Proteaseinhibitoren gebundenes Molekül vor (fPSA und cPSA) [81]. Die Bildung des Quotienten aus fPSA/PSA hilft bei der Unterscheidung des Prostatakarzinoms (Quotient erniedrigt) von der BPH (Quotient erhöht) [82].

Weiterhin dienen die Bestimmung von PSA-Velocity und PSA-Verdopplungszeit (PSADT) der Differenzierung zwischen pathologischen und physiologischen Werten: In der Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) [26] wurde der zeitabhängige PSA-Verlauf untersucht. So zeigte sich, dass sich der PSA-Spiegel bei Gesunden im Laufe von 15 Jahren kaum ändert, bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie mäßig und bei Patienten mit Prostatakarzinom stark. Daraus lassen sich PSA-Velocity und PSADT

errechnen (Pearson et al. 1994 [27]). Das Konzept der PSA-Velocity basiert auf drei PSA-Messungen innerhalb von zwei Jahren. Als karzinomverdächtig gilt ein PSA-Anstieg von > 0,75 ng/ml bzw. > 20% (Oesterling et al. 1993 [83]).

Die PSADT ist die Zeit, in der sich der PSA-Wert verdoppelt. Sie beträgt beim Gesunden ca. 83, bei benigner Prostatahyperplasie 14 Jahre und beim Karzinom 10 Jahre oder weniger und erlaubt somit ebenfalls Rückschlüsse auf Benignität bzw. Malignität. Sie dient v.a. auch als prognostischer Parameter für ein Tumor- bzw. Rezidivwachstum beim Screening, im Rahmen der Therapiestrategie des Active Surveillance und in der Tumornachsorge im Anschluss an eine kurativ intendierte Therapie (z.B. radikale Prostatektomie).

<u>Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS):</u>

Die transrektale Ultraschalluntersuchung ist eine Methode, um das Volumen der Prostata zu bestimmen. Echoarme Zonen können Hinweis auf ein Prostatakarzinom sein, wobei diese von Gefäßen, Zysten aber auch BPH und Prostatitis abzugrenzen sind. Weiterhin kann eine eventuelle Samenblaseninfiltration durch ein Prostatakarzinom erkannt werden.

Stanzbiopsie:

Beim Vorliegen von einem PSA-Wert von 4 ng/ml bei der ersten Früherkennungskonsultation, bei einem karzinomverdächtigen Ergebnis der digitalenrektalen Untersuchung oder bei einem auffälligen PSA-Anstieg empfehlen die aktuellen S3-Leitlinien die Entnahme von 10-12 Biopsien [76]. Diese werden mittels einer Stanze transrektal entnommen. Nach histologischer Untersuchung werden sie bei Malignität mittels Grading und/oder Gleasonscore eingeteilt.

CT, MRT, PET, Knochenszintigraphie:

Bildgebende Verfahren spielen aufgrund ungenügender Sensitivität und Spezifizität zumeist eine geringe Rolle in der Tumordetektion, der Staging-Untersuchung sowie in der Verlaufskontrolle nach Operation bzw. Radiatio.

Allein die Knochenszintigraphie (Tc-99m) besitzt einen nachgewiesenen Wert und wird in der Routine bei erhöhtem Risiko für ossäre Metastasen zum Ausschluss eingesetzt.

PSA-Wert als Verlaufskontrolle:

Nach einer radikalen Prostatektomie (RP) sollte der PSA-Wert in den nicht-messbaren Bereich (Nullbereich) abfallen. Es wird empfohlen, im ersten Jahr nach erfolgter RP die

PSA-Kontrollen dreimonatlich durchzuführen und im Anschluss daran in sechsmonatigen Abständen. Wird postoperativ der Nullbereich nicht erreicht, muss davon ausgegangen werden, dass die Schnittränder nicht tumorfrei waren, also Resttumorgewebe im Körper verblieben ist. Möglicherweise lagen aber auch bereits präoperativ nicht nachweisbare Mikrometastasen vor. Sinkt der Wert zunächst in den Nullbereich und steigt daraufhin wieder an, liegt ein Rezidiv vor [28].

2.8. Therapie

Abhängig vom Tumorstadium und Patientenalter bzw. der Lebenserwartung unterscheidet man kurative und palliative Therapieansätze.

1) Kurativ intendierte Behandlungsoptionen

a) Operation:

Bei klinisch lokal begrenzten Tumoren aller Risikogruppen (T1b-T2 N0 M0) sowie beim lokal fortgeschrittenen Tumor (T3 N0 M0) kann die radikale Prostatektomie ein kurativer Ansatz sein. Hierbei werden ebenfalls die Samenblasen sowie ggf. regionäre Lymphknoten entfernt (Prostatovesikulektomie und Lymphadenektomie). Der operative Zugang erfolgt meist retropubisch oder laparoskopisch. Ziel ist die komplette Resektion (R0-Resektion) unter Erhalt von Harnkontinenz und ggf. Potenz [76].

b) primäre Radiotherapie:

Moderne strahlentherapeutische Techniken und Konzepte bieten neben der radikalen Prostatektomie zunehmend eine Alternative mit zumindest vergleichbaren Ergebnissen. Man unterscheidet hier die perkutane Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger und die Brachytherapie. Letztere kann entweder als High-dose-rate (HDR)-Brachytherapie im Afterloadingverfahren oder als Low-dose-rate (LDR)-Brachytherapie mit der Implantation von radioaktiven Seeds erfolgen.

Je nach Tumorstadium und Risikoprofil kommen unterschiedliche Therapiekonzepte zum Einsatz:

Bei lokal begrenzten Tumoren: Patienten mit Tumoren niedrigen Risikoprofils (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie ≤ T2a) sollten perkutan mit einer Dosis von mindestens 70-72 Gy nach ICRU 50 bestrahlt werden. Ebenfalls ist eine Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR) mit Implantation radioaktiver Seeds als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil möglich [76].

Bei Tumoren des mittleren Risikoprofils (PSA-Wert 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie T2b) sollte eine intensivierte Therapie z.B. mit Dosiserhöhung und/oder zusätzlicher hormonablativer Therapie erfolgen.

Liegen <u>Tumoren des hohen Risikoprofils</u> (PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder klinisches Stadium ≥ T2c) vor, sollte zusätzlich zur Strahlentherapie eine (neo-) adjuvante hormonablative Therapie für mindestens 2 bis 3 Jahre erfolgen.

Radiotherapie <u>bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom</u>: hier sollten Patienten in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie (mit einer Dosis von mind. 70-72 Gy) eine Hormontherapie als adjuvante oder als neoadjuvante und adjuvante Therapie ebenfalls für mindestens 2-3 Jahre erhalten. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT3 ist die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR) kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption [76].

c) postoperative Radiotherapie:

Adjuvante Radiotherapie: Bei lokal fortgeschrittenem Tumor bzw. nach R1- oder R2-Resektion wird 4-12 Wochen nach RP auch bei Erreichen des PSA-Nullbereichs eine perkutane Radiatio angeschlossen, was das rezidivfreie Überleben verbessert. Diese erfolgt mit einer geringeren Dosis (60-64 Gy) als die Salvage RT [73, 76].

<u>Salvage Radiotherapie:</u> Wenn im postoperativen Verlauf der PSA-Wert persistiert oder wieder ansteigt und ein Lokalrezidiv vermutet wird, kann ein Absinken des PSA-Wertes und eine lokale Tumorkontrolle durch perkutane Radiotherapie erreicht werden. Die empfohlene Gesamtdosis liegt bei mindestens 66 Gy [76].

d) Hochintensiv fokussierter Ultraschall (HIFU):

Bei der HIFU handelt es sich um eine neuere Methode in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Hierbei sendet ein transrektal eingeführter Schallkopf Schallwellen mit einer Frequenz von vier Megahertz (MHz) aus. Diese werden in einem etwa drei bzw. vier Zentimeter entfernten Brennpunkt gebündelt. Dort kommt es zu einer Hitzeentwicklung von 90° bis 100° C, welche das Tumorgewebe koaguliert. Das umliegende Gewebe wird praktisch nicht erwärmt und somit geschont.

e) Active Surveillance

Ein kontrolliertes Zuwarten kommt in Frage, wenn ein kleiner, gut differenzierter Tumor vorliegt (T1 oder T2, PSA < 10 ng/ml, Prostatastanzbiopsie mit maximal zwei tumortragenden Stanzzylindern und einem Gleasonscore ≤ 6). Zunächst werden digitalrektale Untersuchungen und PSA-Bestimmungen alle drei Monate durchgeführt, bei

stabilem Befund kann der Abstand auf sechs Monate erhöht werden. Stanzbiopsien werden alle 12-18 Monate veranlasst. Bei einer PSADT unter drei Jahren, einem zunehmenden Tastbefund, mehr als zwei tumortragenden Stanzzylindern bei einer Re-Biopsie oder einem Gleasonscore > 6 wird eine lokale Therapie eingeleitet.

f) Hormontherapie:

Monotherapie: Beim nicht metastasiertem Prostatakarzinom kann bei sehr alten Patienten bzw. begrenzter Lebenserwartung eine Monotherapie mit Bicalutamid (Casodex), einem nicht-steroidalen Antiandrogen, erfolgen, um einen klinischen Progress zu vermeiden.

Neoadjuvante Therapie: Auch in Kombination mit einer Radiotherapie kommt der Hormonentzug zum Einsatz: im lokal fortgeschrittenen Stadium kann er neoadjuvant das Drüsen- und somit das Zielvolumen reduzieren. Der Hormonentzug sollte beim High-risk Prostatakarzinom auch nach Radiatio mindestens für 2-3 Jahre fortgesetzt werden.

2) Palliative Behandlungsoptionen

a) Hormontherapie:

Der Hormonentzug wird als palliative Therapie im metastasierten Stadium eingesetzt. Eine Tumorprogression kann so verzögert werden. Bei der Hormontherapie werden die männlichen Sexualhormone durch LHRH-Analoga, teils in Kombination mit Antiandrogenen entzogen. Der operative Hormonentzug (Orchiektomie) ist eine weitere Möglichkeit.

b) Chemotherapie:

Nach Versagen der Hormontherapie kommen Chemotherapieschemata mit Taxanen und Kortikosteroiden in Frage. Die aktuell wirksamste Kombination ist Docetaxel mit Prednisolon [84]. Bei ossären Metastasen werden Bisphosphonate eingesetzt. Diese hemmen den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklasten.

2.9. Technik der radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie

Bereits 1904 wurde die Technik der perinealen radikalen Prostatektomie (RP) von Hugh Hampton Young [29] an der Johns Hopkins University erstmalig durchgeführt. Die derzeit am häufigsten angewandte Technik der retropubischen RP wurde 1947 von Millin [30] beschrieben. Sie bietet den Vorteil, dass gleichzeitig eine Lymphadenektomie zum Staging mit ausgeführt werden kann. Zunächst werden nach einem medianen Unterbauchschnitt die Lymphknoten aus dem Bereich der Vena iliaca externa und der Fossa obturatoria entnommen. Im weiteren Verlauf werden Prostata, Samenblasen und Samenleiter entfernt: Die endopelvine Faszie wird eröffnet. Dann wird zunächst die Urethra durchtrennt, es folgt die Freilegung und Abtrennung der Prostata von der Harnblase. Nachdem auch die Samenblasen von Harnblase, Rektum und Ureteren getrennt wurden, werden sie zusammen mit der Prostata entfernt. Gefäße werden mittels Ligatur versorgt und durchtrennt, da mit dem Elektrokauter die Nerven geschädigt werden könnten. Nach Möglichkeit (d.h. Tumorausdehnung) werden die Faszien und die darin enthaltenen neurovaskulären Bündel geschont. Abschließend wird die Harnblase mit der Harnröhre anastomosiert. Es erfolgt eine Katheterschienung für mindestens drei Tage.

Eine minimal-invasive Operationsmethode bietet der laparoskopische Zugang. Diese Operation wird zunehmend auch roboterassistiert mit dem daVinci-System durchgeführt, was den Vorteil einer 8 bis12-fachen Vergrößerung und dreidimensionaler Darstellung bietet.

Die häufigsten Nebenwirkungen der RP stellen die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion dar. Gerade die Impotenz war früher nahezu unvermeidbar. Die Rate und Ausprägung der Impotenz und Inkontinenz konnte durch eine Weiterentwicklung der Operationstechniken verbessert werden. Walsh et al. beschrieb potenzerhaltende Schonung des Gefäß-Nervenstranges, welche möglich ist, solange keine Kapselinfiltration oder -penetration vorliegt [31]. Eine kontinenzerhaltende Operationsmethode wurde ebenfalls von Walsh et al. 1990 beschrieben: Präzise Plexus Dissektion des Apex prostatae, Schutz des der die pelvicus, Sphinktermuskulatur autonom innerviert, Schonung des Sphincter urethrae externus. Wichtige anatomische Leitlinie ist hierbei die Zuckerkandl-Faszie, da sie die Prostata-Kommissur bedeckt [32].

Patientenalter und Tumorausbreitung beeinflussen jedoch Potenz- und Kontinenzerhalt nachteilig, sodass mit zunehmendem Patientenalter alternative Behandlungsmethoden in den Vordergrund treten.

2.10. Technik der perkutanen Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie erfolgt von außen über die Haut ("perkutan"). Die Strahlung wird durch Elektronenbeschleuniger (Linearbeschleuniger) erzeugt. Die Elektronen werden hier auf eine Energie von 3 MeV bis 20 MeV beschleunigt und anschließend mit Hilfe starker Magnetfelder senkrecht zum Austrittsfenster gelenkt. Die Elektronen werden auf einem Target abgebremst, wodurch eine Energieumwandlung in hochenergetische Röntgenstrahlung (Photonen) erfolgt.

Die perkutane Strahlentherapie kann als primäre, adjuvante oder Salvage Radiotherapie erfolgen.

Bei der Salvage-RT des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie wird die 3D-CT-geplante konformale Mehrfeldertechnik angewandt. Dabei werden z.B. 18 MeV Photonen fraktioniert in Einzeldosen von üblicherweise 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von ca. 66 Gy in wochentäglichen Sitzungen appliziert.

Die Planung basiert auf einer Computertomographie. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasst dabei die ehemalige Prostataloge ggf. inkl. der ehemaligen Samenblasenregion. In der Planungs-CT wird das Isozentrum festgelegt, der Punkt in dem sich die Zentralstrahlen der Bestrahlungsfelder schneiden.

Um zu gewährleisten, dass die ehemalige Prostataloge im klinischen Zielvolumen liegt, muss mit einem Sicherheitssaum um das Zielvolumen herum bestrahlt werden. Davon sind v.a. die Harnblase und das Rektum betroffen. In diesem Planungs-Zielvolumen (PTV) werden die Lage der ehemaligen Prostataloge, die u.a. abhängig von der Blasenund Rektumfüllung ist sowie die Repositionierungsgenauigkeit des Patienten am Linearbeschleuniger berücksichtigt.

Als invasive Maßnahme ist die Salvagestrahlentherapie mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Schwerwiegendste Nebenwirkungen sind Dick- und Enddarmbeschwerden, Blasenfunktionsstörungen sowie Sexualstörungen in Form einer erektilen Dysfunktion. Zur Erfassung und Auswertung werden die Nebenwirkungen anhand der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute der USA in fünf Grade eingeteilt (keine, leicht, mäßig, stark, lebensbedrohlich) [37].

Durch den Einsatz der 3D-konformalen Strahlentherapie wurde bezüglich der Häufigkeit von Akut- und Spätnebenwirkungen nach perkutaner Strahlentherapie in einer randomisierten Studie [79] eine signifikante Reduktion im Vergleich zur 2D-konformalen Strahlentherapie gezeigt. Insbesondere ist die Rate an späten Nebenwirkungen > Grad 2 bei Verwendung moderner Bestrahlungstechniken gering.

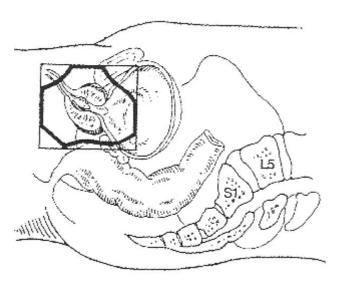


Abb. 4: Schematische Darstellung eines Zielvolumens für die Bestrahlung des Prostatakarzinoms, dem der Salvage-Bestrahlung entsprechend. Aus: Karstens [21]

3. Daten und Analyse

Einschlusskriterien

In der Auswertung eingeschlossen wurden nur Patienten mit Prostatakarzinom, die radikal prostatektomiert und lymphadenektomiert wurden und nachfolgend wegen eines biochemischen Rezidivs (PSA persistierend oder ansteigend) in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, bestrahlt wurden.

Nur Patienten, die eine Dosis von 66,6 Gy oder 70,2 Gy erhielten, sind in der Analyse enthalten. Ab ca. 2003 wurde die Gesamtdosis bei Patienten mit einem PSA-Abfall unter RT von ≥ 20% üblicherweise von 66,6 Gy auf 70,2 Gy eskaliert.

Ausschlusskriterien

Patienten mit manifester ossärer Metastasierung wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Lymphknotenbefall oder positiver Biopsie eines Rezidivs vor Bestrahlung.

Eine längerfristige neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie (d.h. vor und während der Bestrahlung), sowie Orchiektomie waren ebenfalls Ausschlusskriterien.

Eine Hormontherapie vor der OP war kein Ausschlusskriterium.

Zeitraum

Patienten, die in dem Zeitraum von November 1997 bis Juli 2007 bestrahlt wurden, sind in die Analyse eingeschlossen.

Biochemischer Progress

Es wurde die Progress-Definition nach Stephenson verwendet, wonach ein PSA-Anstieg von 0,2 ng/ml über Nadir und ein weiterer Anstieg als biochemischer Progress gelten [57]. Auch der Beginn einer Hormontherapie nach RT wurde wie ein Progress bewertet.

Prognostisch relevante Faktoren

Bei der vorliegenden Arbeit wurden folgende prognostische Faktoren zur Beurteilung des Rezidivrisikos nach Salvage-RT untersucht: Patientenalter bei RT, Tumorstadium, Samenblasenbefall, Lymphknotenstatus, Resektionsstatus, Gleasonscore und PSA vor RT.

Bestrahlung

In dieser Studie wurde eine 3D-CT-geplante konformale Mehrfeldertechnik angewandt. Dabei wurden Photonen mit einer Energie von 18 MeV in Einzeldosen von 1,8 Gy in 5 Fraktionen pro Woche appliziert.

Die Planung basierte auf einer Computertomographie mit 5 mm Schichtdicke axial – von der Crista iliaca kranial bis zum Beckenboden inklusive Perineum nach kaudal.

Das Zielvolumen schloss dabei die ehemalige Prostataloge und bei Tumorstadium pT3b die Samenblasenregion ein.

In der Planungs-CT wurde das Isozentrum festgelegt, der Punkt in dem sich die Zentralstrahlen der Bestrahlungsfelder schneiden. Gemäß der Empfehlung der International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU Report 50 und 62 [33, 38] wurde ein klinisches Zielvolumen (CTV) in die CT-Bilder eingezeichnet und ein Planungs-Zielvolumen (PTV) unter Berücksichtigung möglicher Lage- und Lagerungsvariabilität erstellt. Orientierungshilfen waren die erkennbaren anatomischen Strukturen sowie Kontrastmittel, welches in das Rektum appliziert wurde. Die Risikoorgane Harnblase, Rektum und Hüftköpfe wurden konturiert und ein Bestrahlungsplan erstellt. Die Größe des Zielvolumens orientierte sich zudem an der vom Pathologen angegebenen Prostatagröße.

Die Gefahr einer radiogenen Zystitis wurde vermindert, indem sowohl für die Planung, als auch die Bestrahlung eine Harnblasenfüllung von ≥ 250 ml angestrebt wurde.

Zur Schonung des Rektums wurde umgekehrt verfahren: Vor der Planungs-CT wurde eine Entleerung des Enddarms gefordert. Die Berechnung der Rektumdosis erfolgte anhand dieser Planungs-CT, sodass bei größerer Rektumfüllung während der Bestrahlung weniger Darmgewebe im Bereich hoher Strahlenbelastung lag. Insgesamt wurde darauf geachtet, dass diese Schwankung nicht zu groß war, um sicherzustellen, dass das Gebiet des gesicherten oder vermuteten Lokalrezidivs im Bereich der errechneten 95% Isodose lag.

Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen

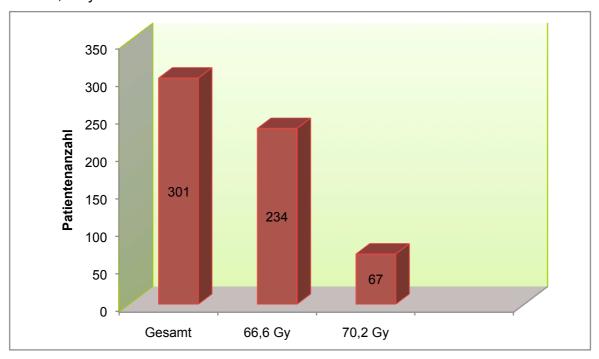
Die akuten Nebenwirkungen wurden nach den Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute der USA bewertet (CTC Version 2.0, [37]); die späten Nebenwirkungen anhand des Appendix IV der CTC Version 2.0 [37] mit dem Scoring-Schema der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Definiert sind fünf Schweregrade (keine, leicht, mäßig, stark, lebensbedrohlich).

Datenrekrutierung und Methodik

Die Datenerhebung fand retrospektiv anhand von Patientenakten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin statt. Es wurde eine SPSS Datenbank mit dem Programm SPSS 15.0 erstellt. Überlebenszeitanalysen wurden nach der Methode von Kaplan und Meier [34] berechnet und die Testung auf signifikante Unterschiede dieser Ereignisdaten mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Mit multivariaten Analysen wurde die Signifikanz einzelner Parameter auf das progressfreie Überleben mittels Cox-Regression [35] berechnet. Signifikante Parameter mit Einfluss auf die Ereignisse Progress nach Bestrahlung und PSA-Abfall in den Nullbereich wurden in multivariaten Analysen mittels logistischer Regressionen bestimmt.

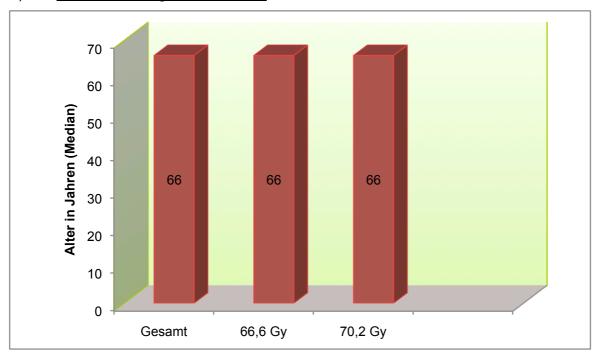
4. Patientencharakteristika

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 301 Patienten. Von diesen wurden 234 mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy bestrahlt und 67 Patienten mit einer Gesamtdosis von 70,2 Gy.



Gesamtdosis	66,6 und 70,2 Gy	66,6 Gy	70,2 Gy
Anzahl der Patienten	301 (100%)	234 (77,7%)	67 (22,3%)

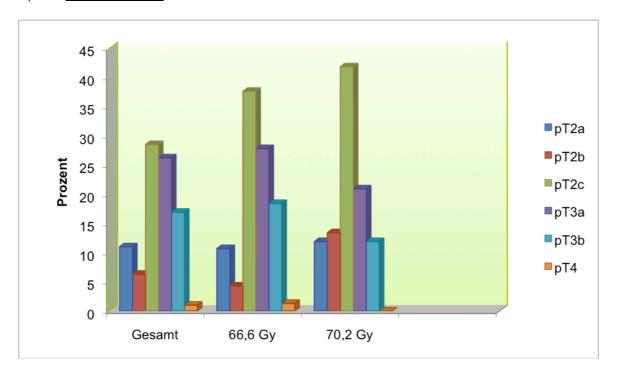
a) <u>Altersverteilung der Patienten</u>



Das mediane Alter aller Patienten, wie auch das der Patienten beider Subgruppen, betrug 66 Jahre.

Alter	Minimum	Maximum	Median
Gesamt	47	83	66
66,6 Gy	48	81	66
70,2 Gy	47	83	66

b) <u>Tumorstadien</u>



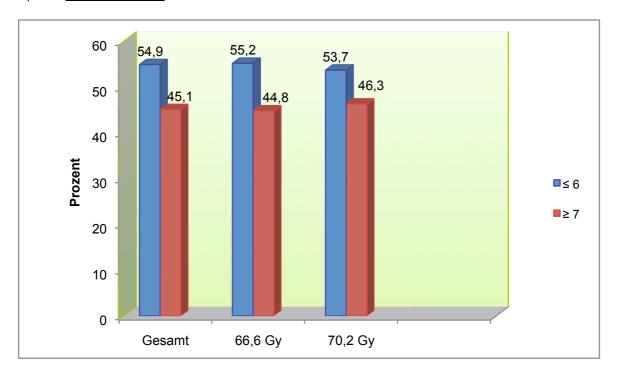
<u>Gesamtgruppe:</u> Bei insgesamt 55,8% aller Patienten war der Tumor auf die Prostata begrenzt (pT2), in 44,1% der Fälle lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Überschreitung der Organkapsel (pT3) vor.

66,6 Gy: Bei insgesamt 52,6% der Patienten war der Tumor auf die Prostata begrenzt (pT2), in 47,5% der Fälle lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Überschreitung der Organkapsel (≥ pT3) vor.

<u>70,2 Gy</u>: Bei insgesamt 67,1% aller Patienten war der Tumor auf die Prostata begrenzt (pT2), in 32,8% der Fälle lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Überschreitung der Organkapsel (pT3) vor.

Tumorstadium	Anzahl (%)			
	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy	
pT2a	33 (11%)	25 (10,7%)	8 (11,9%)	
pT2b	19 (6,3%)	10 (4,3%)	9 (13,4%)	
pT2c	116 (38,5%)	88 (37,6%)	28 (41,8%)	
рТ3а	79 (26,2%)	65 (27,8%)	14 (20,9%)	
pT3b	51 (16,9%)	43 (18,4%)	8 (11,9%)	
pT4	3 (1%)	3 (1,3%)	0	

c) <u>Gleasonscore</u>



<u>Gesamt:</u> Die histopathologische Untersuchung der Operationspräparate ergab, dass 54,9% der Tumoren (n = 165) einen Gleasonwert von \leq 6 hatten und 45,1% (n = 136) einen Gleasonwert von \geq 7 aufwiesen.

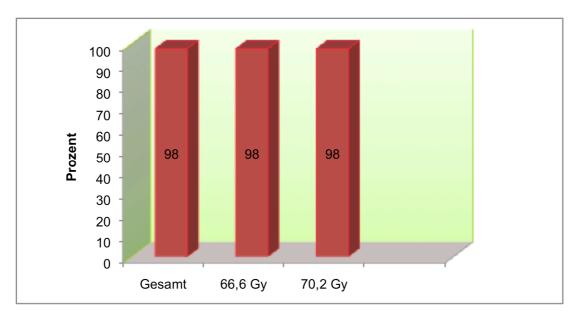
<u>66,6 Gy:</u> In dieser Gruppe ergab die Untersuchung in 55,2% der Fälle (n = 129) einen Gleasonwert von ≤ 6 und in 44,8% (n = 105) einen Gleasonwert von ≥ 7.

<u>70,2 Gy:</u> In dieser Gruppe ergab die Untersuchung in 53,7% der Fälle (n = 36) einen Gleasonwert von ≤ 6 und in 46,3% (n = 31) einen Gleasonwert von ≥ 7.

Gleasonscore	Anzahl (%)		
	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
2	2 (0,7%)	2 (0,9%)	0
3	6 (2%)	6 (2,6%)	0
4	6 (2%)	4 (1,7%)	2 (3%)
5	55 (18,3%)	43 (18,4%)	12 (17,9%)
6	96 (31,9%)	74 (31,6%)	22 (32,8%)
7	82 (27,2%)	61 (26,1%)	21 (31,2%)
8	43 (14,3%)	39 (16,7%)	4 (6%)
9	10 (3,3%)	5 (2,1%)	5 (7,5%)
10	1 (0,3%)	0	1 (1,5%)

d) <u>Lymphknotenstatus</u>

Lymphknotenstatus pN0



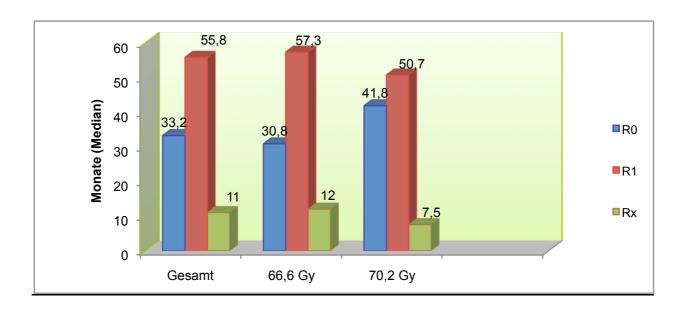
<u>Gesamt:</u> Bei 98,3% aller Patienten (n = 296) ergab die histologische Untersuchung des Lymphadenektomiepräparates einen pN0 Status. In 1,7% der Fälle (n = 5) wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt. Hier erfolgte die Klassifikation nach der präoperativen computertomographischen Diagnostik als cN0.

<u>66,6 Gy:</u> Bei 98,3% der Patienten (n = 230) ergab sich ein pN0 Status. In 1,7% der Fälle (n = 4) wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt.

70.2 Gy: Bei 98,5% der Patienten (n = 66) ergab sich ein pN0 Status. In weiteren 1,5% der Fälle (n = 1) wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt.

Lymph-knoten-	Anzahl (%)			
status	gesamt	gesamt 66,6 Gy 70,2 Gy		
pN0	296 (98,3%)	230 (98,3%)	66 (98,5%)	
pN1	0	0	0	
cN0	5 (1,7%)	4 (1,7%)	1 (1,5%)	

e) <u>Resektionsstatus</u>



<u>Gesamt:</u> Der Resektionsstatus ergab für 33,2% aller Patienten (n = 100) einen R0 Status. Bei 55,8% der Patienten (n = 168) lag ein R1 Status vor. Bei 11% der Fälle (n = 33) konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden.

<u>66,6 Gy:</u> Bei 30,8% der Patienten (n = 72) lag ein R0 Status vor und in 57,3% der Fälle (n = 134) ein R1 Status. In 12% der Fälle (n = 28) konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden.

70,2 Gy: Bei 41,8% der Patienten (n = 28) lag ein R0 Status vor und in 50,7% der Fälle (n = 34) ein R1 Status. In 7,5% der Fälle (n = 5) konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden.

Resektionsstatus	Anzahl (%)		
	gesamt 66,6 Gy 70,2 Gy		70,2 Gy
R0	100 (33,2%)	72 (30,8%)	28 (41,8%)
R1	168 (55,8%)	134 (57,3%)	34 (50,7%)
Rx	33 (11%)	28 (12%)	5 (7,5%)

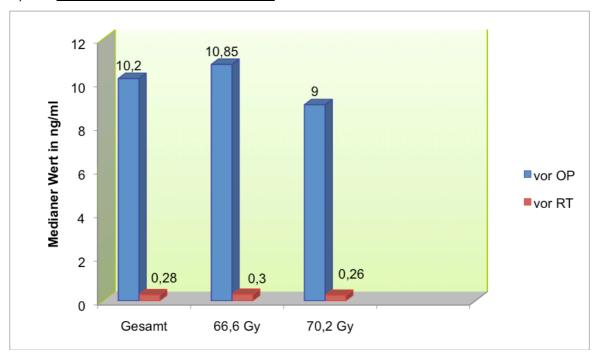
f) Zusammenfassender Vergleich wichtiger Patientencharakteristika

Parameter	Gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Patientenalter bei RT (Median in Jahren)	66 (range 47-83)	66 (range 48-81)	66 (range 47-83)
Tumorstadium ≤ T2c	56% (n = 123)	53% (n= 123)	67% (n = 123)
Samenblasenbefall	17% (n = 51)	18% (n = 43	12% (n = 8)
Lymphknotenstatus pN0	98% (n = 296)	98% (n = 230)	99% (n = 66)
Resektionsstatus R1	56% (n = 168)	57% (n = 134)	51% (n = 34)
Gleasonscore ≤ 6	55% (n = 165)	56% (n = 129)	54% (n = 36)

Bei Betrachtung der Faktoren, die allgemein als prognostisch relevant gelten und in dieser Arbeit analysiert wurden, erkennt man, dass die Patientencharakteristika und damit das Risikoprofil der beiden Gruppen relativ homogen waren.

5. Ergebnisse

a) PSA-Werte vor OP und vor RT



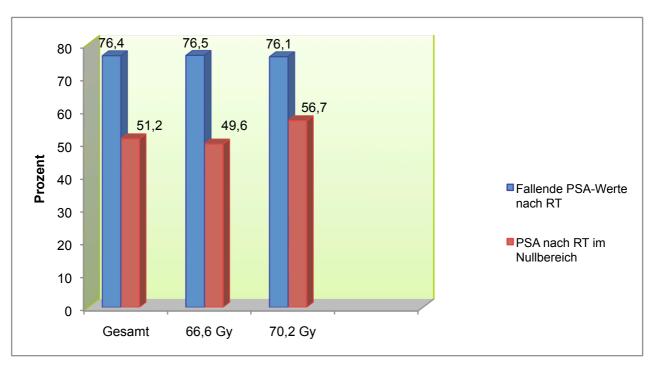
<u>Gesamt</u>: Der präoperative PSA-Wert betrug im Median 10,2 ng/ml. Der mediane PSA vor RT lag bei 0,28 ng/ml.

<u>66,6 Gy</u>: In dieser Gruppe betrug der präoperative PSA-Wert im Median 10,85 ng/ml. Der mediane PSA vor RT lag hier bei 0,3 ng/ml.

70,2 Gy: In dieser Gruppe betrug der präoperative PSA-Wert im Median 9 ng/ml. Der mediane PSA vor RT lag bei 0,26 ng/ml.

PSA	Anzahl (%)		
	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
vor OP	min: 0,54 ng/ml	min: 2,7 ng/ml	min: 0,54 ng/ml
	max: 106,86 ng/ml	max: 106,84 ng/ml	max: 46 ng/ml
	median: 10,2 ng/ml	median: 10,85 ng/ml	median: 9 ng/ml
vor RT	min: 0,01 ng/ml	min: 0,01 ng/ml	min: 0,02 ng/ml
	max: 8,87 ng/ml	max: 8,87 ng/ml	max: 2,39 ng/ml
	median: 0,28 ng/ml	median: 0,3 ng/ml	median: 0,26 ng/ml

b) PSA-Verlauf nach RT



Gesamt: Insgesamt sanken die PSA-Werte nach RT bei 76,4% aller Patienten. Davon erreichten 51,2% (n = 154) den Nullbereich, 48,8% erreichten ihn nicht (n = 147). 42,5% der Patienten erreichten den Nullbereich und wiesen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv auf (n = 128). Bei einem Teil der Patienten (25,2%, n = 76) fielen die PSA-Werte nach RT ab, ohne jedoch den Nullbereich zu erreichen. 14% der Patienten (n = 42) wiesen steigende Werte auf, ohne dass jedoch die Progressdefinition erfüllt wurde. Bei einem weiteren Teil der Patienten (4,7%, n = 14) schwankten die Werte, ohne dass der Nullbereich erreicht oder die Progressdefinition erfüllt wurde.

<u>66,6 Gy:</u> Nach RT sanken bei 76,5% Patienten dieser Gruppe die PSA-Werte, davon erreichten 49,6% (n = 116) den Nullbereich, 50,4% erreichten ihn nicht (n = 118). 41,9% der Patienten erreichten den Nullbereich und wiesen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv auf (n = 98). Einen fallenden PSA, ohne dass der Nullbereich bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erreicht wurde, gab es bei 26,9% der Patienten (n = 63), steigende Werte bei 13,3% der Patienten (n = 31) und bei 5,1% (n = 12) schwankten die Werte.

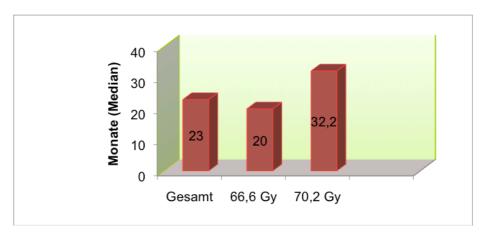
<u>70,2 Gy:</u> Nach RT sanken bei 76,5% Patienten dieser Gruppe die PSA-Werte, davon erreichten 56,7% (n = 38) den Nullbereich, 43,3% erreichten ihn nicht (n = 29). 44,8% der Patienten erreichten den Nullbereich und wiesen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv auf (n = 30). Ein fallender PSA, ohne dass der Nullbereich bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erreicht wurde, lag bei 19,4% der

Patienten (n = 13) vor, steigende Werte bei 16,4% und bei 3% der Patienten (n = 2) schwankten die Werte.

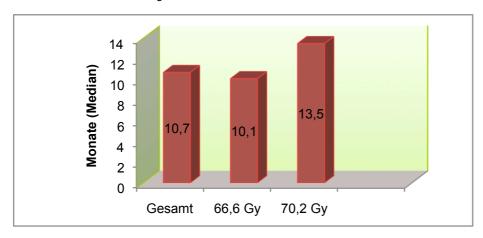
PSA-Verlauf nach RT	Anzahl (%)		
	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Nullbereich erreicht	154 (51,2%)	116 (49,6%)	38 (56,7%)
Nullbereich nicht erreicht	147 (48,8%)	118 (50,4%)	29 (43,3%)
PSA fallend (aber bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nicht im Nullbereich)	76 (25,2%)	63 (26,9%)	13 (19,4%)
Fallende Werte insgesamt ("PSA fallend" und "Nullbereich erreicht" zusammengefasst)	196 (76,4%)	179 (76,5%)	51 (76,1%)
Steigende Werte	42 (14%)	31 (13,2%)	11 (16,4%)
Schwankende Werte	14 (4,7%)	12 (5,1%)	2 (3%)
Nullbereich und kein Rezidiv	126 (42,5%)	98 (41,9%)	30 (44,8%)

c) Zeit zwischen OP und RT , Zeit bis zum 1. PSA-Anstieg nach OP, Zeit bis Nadir nach RT

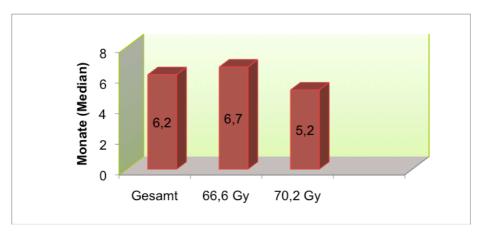
Zeit zwischen OP und RT



Zeit bis zum 1. PSA-Anstieg nach OP



Zeit bis Nadir nach RT



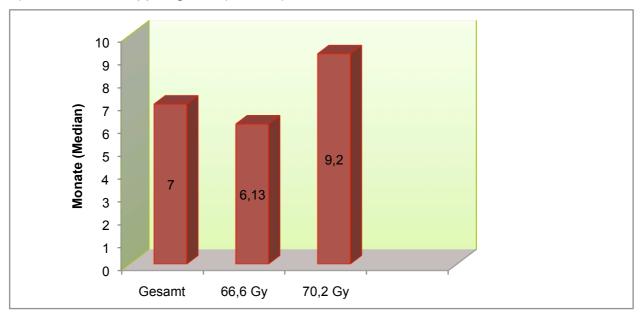
<u>Gesamt:</u> Die mediane Zeit zwischen OP und RT betrug insgesamt 23 Monate. Die mediane Zeit bis zum 1. PSA-Anstieg nach OP betrug 10,7 Monate und die mediane Zeit vom RT-Beginn bis zum Erreichen des Nadir lag bei 6,2 Monaten.

66,6 Gy: Die mediane Zeit zwischen OP und RT betrug in dieser Gruppe 20 Monate. Die mediane Zeit bis zum 1. PSA-Anstieg nach OP betrug 10,1 Monate und die mediane Zeit vom RT-Beginn bis zum Erreichen des Nadir lag bei 6,7 Monaten.

<u>70,2 Gy:</u> In dieser Gruppe betrug die mediane Zeit zwischen OP und RT 32,2 Monate. Die mediane Zeit bis zum 1. PSA-Anstieg nach OP betrug 13,5 Monate, und die mediane Zeit vom RT-Beginn bis zum Erreichen des Nadir lag bei 5,2 Monaten.

	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Zeit zwischen OP und	min: 1,7	min: 1,7	min: 2,1
RT	max: 176	max: 165,8	max: 176
(in Monaten)	median: 23	median: 20	median: 32,2
Zeit bis zum 1. PSA-	min: 0,43	min: 0,4	min: 0,9
Anstieg nach OP	max: 151,3	max: 151,3	max: 114,5
(in Monaten)	median: 10,7	median: 10,1	median: 13,5
Zeit RT-Beginn bis Nadir	min: 0,1	min: 0,1	min: 2,04
(in Monaten)	max: 66	max: 66	max: 30,8
	median: 6,2	median: 6,7	median: 5,2

d) PSA-Verdopplungszeit (PSADT) zwischen RP und RT



<u>Gesamt:</u> Die PSADT betrug im Median insgesamt 7 Monate. Teilweise lag eine negative PSADT vor, wenn die Werte noch fielen. Dies verkürzte die mediane PSADT geringfügig auf 6,7 Monate.

<u>66,6 Gy:</u> In dieser Gruppe betrug die PSADT im Median 6,13 Monate. Teilweise lag eine negative PSADT vor, wenn die Werte noch fielen. Dies verkleinerte den medianen Wert geringfügig auf 5,7 Monate.

70,2 Gy: Die PSADT betrug hier im Median 9,2 Monate. Eine negative PSADT kam in dieser Gruppe nicht vor, jedoch ein fehlender Wert, was die mediane PSADT nicht veränderte.

	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
PSADT	min: 0,4	min: 0,4	min: 1,89
(in Monaten)	max: 851,5	max: 851,5	max: 562,7
	median: 7	median: 6,13	median: 9,2
PSADT	min: - 41,5	min: -41,5	min: 1,89
(in Monaten, mit	max: 851,5	max: 851,5	max: 562,7
negativen bzw.	median: 6,7	median: 5,7	median: 9,2
fehlenden Werten)			

PSADT nicht bestimmbar oder ≤ 0

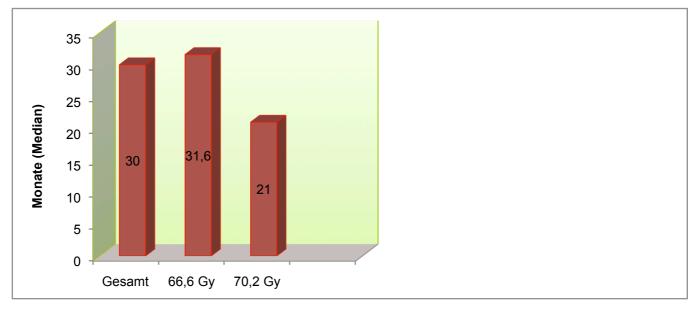
In der Berechnung der PSADT fanden sich 2 Patienten mit einer nicht bestimmbaren PSADT und 20 Patienten mit einer PSADT ≤ 0. Grund für eine nicht bestimmbare PSADT war, dass in der Zeit zwischen RP und RT nur ein PSA-Wert oberhalb des Nullbereichs vorlag, die PSADT also nicht berechnet werden konnte. War die PSADT ≤ 0, lag das daran, dass im Zeitintervall zwischen RP und RT kein PSA-Anstieg stattfand. Beide Gruppen wurden jedoch in die Studie aufgenommen, da postoperativ persistierende PSA-Werte vorhanden waren.

Eine Berechnung der medianen PSADT wurde für alle Gruppen zweimal durchgeführt: einmal mit allen Patientendaten und ein zweites Mal unter Ausschluss derer mit nicht bestimmbaren Werten bzw. solchen ≤ 0 .

Insgesamt ist die Veränderung der medianen PSADT als geringfügig anzusehen.

Für die weiteren Analysen erfolgte die Dichotomisierung am Median des jeweils höheren Wertes.

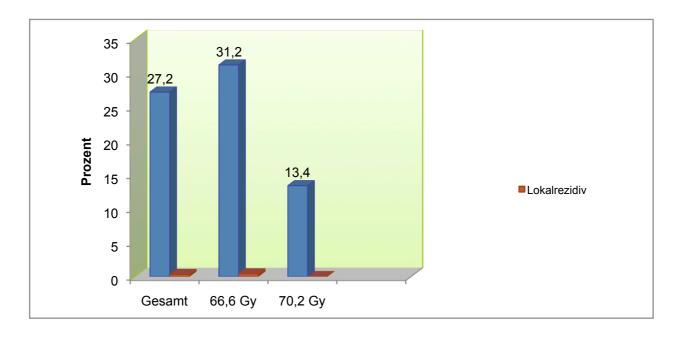
e) <u>Nachbeobachtungszeit nach RT</u>



Die mediane Nachbeobachtungszeit lag in der Gesamtgruppe bei 30 Monaten sowie bei 31,6 Monaten in der 66,6 Gy-Gruppe und bei 21 Monaten in der 70,2 Gy-Gruppe.

	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Nachbeobachtungszeit	min: 2,3	min: 2,3	min: 2,9
(in Monaten)	max: 84	max: 84	max: 58,1
	median: 30	median: 31,6	median: 21

f) PSA-Progress und Metastasierungsrate nach RT



<u>Gesamt</u>: Zu einem Rezidiv, definiert als PSA-Progress oder Lokalrezidiv, kam es insgesamt bei 28,6% der Patienten (n = 86). Davon entfielen 27,2% der Fälle auf einen biochemischen Progress (n = 82) in einem Fall kam es zum Lokalrezidiv. Knochenmetastasen traten in 2 Fällen auf, und es gab jeweils 1 Fall mit Lungenmetastasen und 1 Fall mit kutanen Metastasen. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv lag bei 14,4 Monaten. Insgesamt 71,1% der Patienten blieben nach Bestrahlung rezidivfrei (n = 214).

3 Patienten sind innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums verstorben, ein Patient davon verstarb an den Folgen des Prostatakarzinoms.

66,6 Gy: Zu einem Rezidiv kam es in dieser Gruppe bei 32,9% der Patienten (n = 77). In 31,2% (n = 73) kam es zu einem biochemischen Progress und in einem Fall zum Lokalrezidiv. Knochenmetastasen traten in 2 Fällen auf, und es gab jeweils 1 Fall mit Lungenmetastasen und 1 Fall mit kutanen Metastasen. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv lag bei 15 Monaten. In 66,7% der Fälle traten keine Rezidive auf (n = 156).

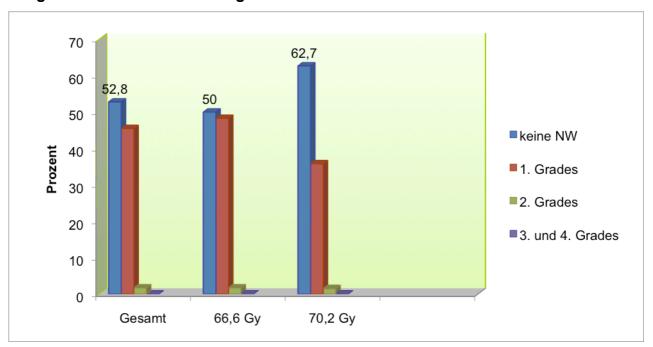
70,2 Gy: Zu einem Rezidiv kam es hier bei 13,4% der Patienten (n = 9). In 13,4% der Fälle (n = 9) kam es zu einem biochemischen Rezidiv. Lokalrezidive oder Fernmetastasen traten nicht auf. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv lag bei 12 Monaten. 86,6% der Patienten in dieser Gruppe (n = 58) blieben rezidivfrei.

PSA-Progress, Lokalrezidiv	Anzahl der Patienten (%)			
und Metastasen				
	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy	
Kein Rezidiv nach RT	214 (71,1%)	156 (66,7%)	58 (86,6%)	
Nur biochemischer Progress	82 (27,2%)	73 (31,2%)	9 (13,4%)	
nach RT				
Knochenmetastasen	2 (0,7%)	2 (0,9%)	0	
Lungenmetastasen	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	
Lokalrezidiv	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	
Kutane Metastasen	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	

g) Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden in urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spätnebenwirkungen eingeteilt und die verschiedenen Schweregrade nach den Common Toxicity Criteria (CTC) beurteilt. Eine genauere Beschreibung befindet sich im Anhang auf S. 74.

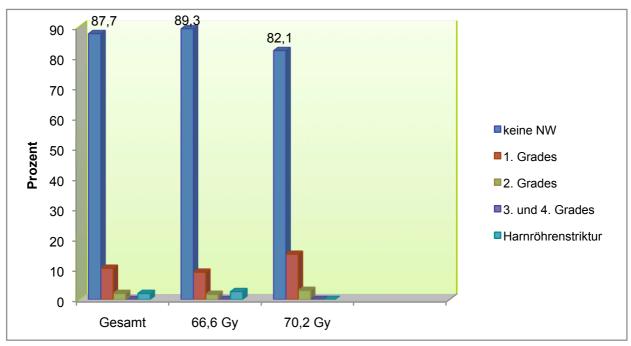
Urogenitale Akutnebenwirkungen



Urogenitale Akutnebenwirkungen 1. Grades traten in der gesamten Gruppe bei 45,5% auf, bei 1,7% aller Patienten kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. Urogenitale Akutnebenwirkungen 1. Grades traten in der 66,6 Gy Gruppe bei 48,3% auf, in 1,7% kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. Urogenitale Akutnebenwirkungen 1. Grades traten in der 70,2 Gy Gruppe bei 35,8% auf, in 1,5% kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. In keinem Fall wurden Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades beobachtet.

Urogenitale Nebenwirkungen	Anzahl der Patienten (%)		
unter der Radiotherapie	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Grad 0	159 (52,8%)	117 (50%)	42 (62,7%)
Grad 1	137 (45,5%)	113 (48,3%)	24 (35,8%)
Grad 2	5 (1,7%)	4 (1,7%)	1 (1,5%)
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0

Urogenitale Spätnebenwirkungen

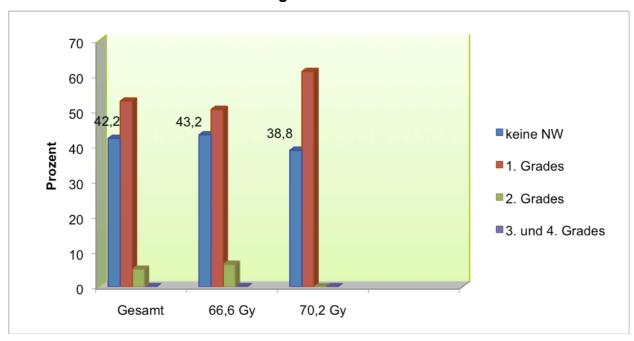


Urogenitale Spätnebenwirkungen 1. Grades traten in der gesamten Gruppe bei 10,3% auf, bei 2% aller Patienten kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. In 6 Fällen (2%) kam es zu einer Harnröhrenstriktur. Urogenitale Spätnebenwirkungen 1. Grades traten in der 66,6 Gy Gruppe bei 9% auf, in 1,7% kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. In 6 Fällen (2,6%) kam es zu einer Harnröhrenstriktur.

Urogenitale Spätnebenwirkungen 1. Grades traten in der 70,2Gy Gruppe bei 14,9% auf, in 3% kam es zu Nebenwirkungen 2. Grades. In keinem Fall wurden Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades beobachtet.

Urogenitale	Anzahl der Patienten (%)		
Spätnebenwirkungen	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Grad 0	264 (87,7%)	209 (89,3%)	55 (82,1%)
Grad 1	31 (10,3%)	21 (9%)	10 (14,9%)
Grad 2	6 (2%)	4 (1,7%)	2 (3%)
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0
Harnröhrenstriktur	6 (2,6%)	6 (2%)	0

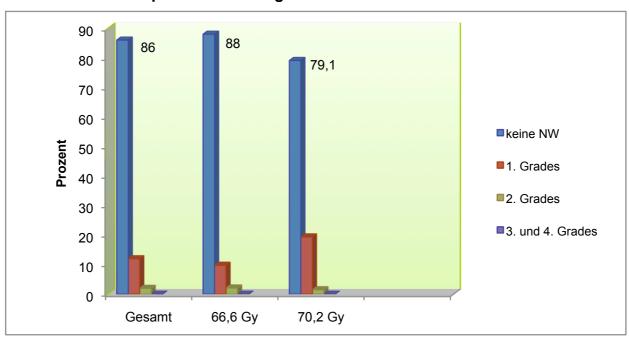
Gastrointestinale Akutnebenwirkungen



Zu gastrointestinalen Akutnebenwirkungen 1. Grades kam es insgesamt bei 52,8% aller Patienten, 5% zeigten Nebenwirkungen 2. Grades. In der 66,6 Gy Gruppe kam es bei 50,4% der Patienten zu gastrointestinalen Akutnebenwirkungen, 6,4% zeigten Nebenwirkungen 2. Grades. Gastrointestinale Akutnebenwirkungen 1. Grades traten in der 70,2 Gy Gruppe bei 61,2% der Patienten auf, Nebenwirkungen 2. Grades kamen nicht vor. In keinem Fall wurden Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades beobachtet.

Gastrointestinale	Anzahl der Patienten (%)		
Nebenwirkungen	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
unter der Radiotherapie			
Grad 0	127 (42,2%)	101 (43,2%)	26 (38,8%)
Grad 1	159 (52,8%)	118 (50,4%)	41 (61,2%)
Grad 2	15 (5%)	15 (6,4%)	0
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0

Gastrointestinale Spätnebenwirkungen



Zu gastrointestinalen Spätnebenwirkungen 1. Grades kam es insgesamt bei 12%, 2% zeigten Nebenwirkungen 2. Grades. In der 66,6 Gy Gruppe kam es bei 9,8% der Patienten zu gastrointestinalen Spätnebenwirkungen, 2,1% zeigten Nebenwirkungen 2. Grades. Gastrointestinale Spätnebenwirkungen 1. Grades traten in der 70,2 Gy Gruppe bei 19,4% der Patienten auf, zu Nebenwirkungen 2. Grades kam es in 1,5% der Fälle. In keinem Fall wurden Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades beobachtet.

Grastrointestinale	Anzahl der Patienten (%)		
Spätnebenwirkungen	gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Grad 0	259 (86%)	206 (88%)	53 (79,1%)
Grad 1	36 (12%)	23 (9,8%)	13 (19,4%)
Grad 2	6 (2%)	5 (2,1%)	1 (1,5%)
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0

h) <u>Zusammenfassender Vergleich der Ergebnisse</u>

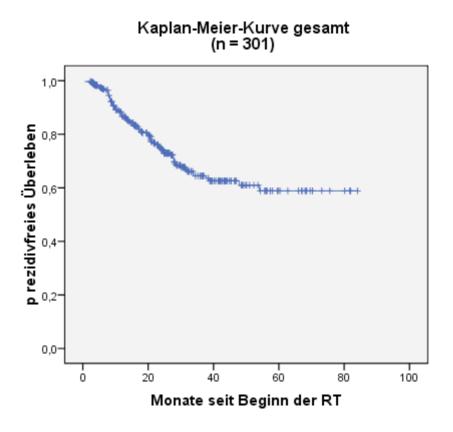
Parameter	Gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Zeit zwischen OP und RT(Median in Monaten)	23 (range 1,7-176)	20 (range 1,7-165,8)	32 (range 2,1-176)
Zeit bis PSA-Anstieg nach OP	10,7 (range 0,43-151,3)	10,1 (range 0,4-151,3)	13,5 (range 0,9-114,5)
(Median in Monaten) PSA vor OP (Median in Monaten)	10,2 ng/ml	10,85 ng/ml	9 ng/ml
PSA nach OP im Nullbereich	159,6% (n = 77)	60,3% (n = 140)	56,9% (n = 37)
PSA vor RT (Median in Monaten)	0,28 ng/ml	0,3 ng/ml	0,26 ng/ml
PSADT (Median in Monaten)	7 (range 0,4-851,5)	6,13 (range 0,4-851,5)	9,2 (range 1,89-562,7)
Zeit vom RT-Beginn bis Nadir (Median in Monaten)	6,2 (range 0,1-66)	6,7 (range 0,1-66)	5,2 (range 2,04-30,8)
Nachbeobachtungszeit (Median in Monaten)	30 (range 2,3-84)	31,6 (range 2,3-84)	21 (range 2,9-58,1)
Nullbereich nach RT erreicht	51,2% (n = 154)	49,6% (n = 116)	56,7% (n = 38)
Fallende Werte insgesamt	76,4% (n = 196)	76,5% (n = 179)	76,1% (n = 51)
Biochemisches Rezidiv	27,2% (n = 82)	31,2% (n = 73)	13,4% (n = 9)
Urogenitale Akutnebenwirkungen	47,2% (n = 143)	50% (n = 117)	37,3% (n = 25)
Urogenitale Spätnebenwirkungen	14,3% (n = 43)	13,3% (n = 31)	17,9% (n = 12)
Gastrointestinale Akutnebenwirkungen	57,8% (n = 174)	56,8% (n = 133)	61,2% (n = 41)
Gastrointestinale Spätnebenwirkungen	14% (n = 42)	11,9% (n = 28)	20,9% (n = 14)

6. Ereignisdatenanalysen

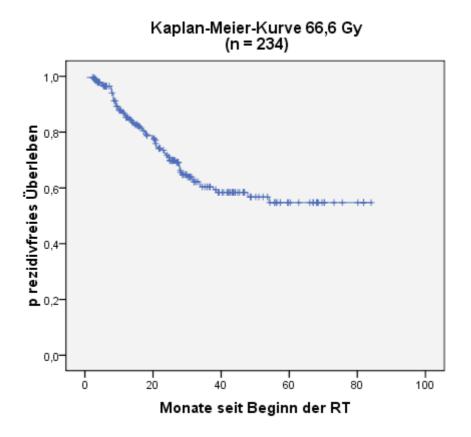
6.1 Univariate Analysen:

a) Kumulative Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit

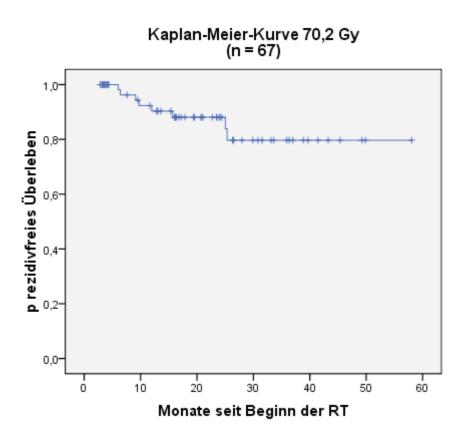
Es wurde eine Kaplan-Meier Kurve für alle Patienten zur Bestimmung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs berechnet. Dabei ergab sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit für die biochemische Rezidivfreiheit bei 12 Monaten von 86%, bei 24 Monaten von 74% und bei 36 Monaten von 64%. Die Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 55 Monaten (n = 27) wiesen keine Rezidive mehr auf und die Kurve bildet eine Parallele zur x-Achse. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit betrug hier 58%.



In der Gruppe der mit 66,6 Gy bestrahlten Patienten ergab sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit für die biochemische Rezidivfreiheit bei 12 Monaten von 85%, bei 24 Monaten von 71%, und bei 36 Monaten von 60%. Die Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 55 Monaten (n = 26) wiesen keine Rezidive mehr auf und die Kurve bildet eine Parallele zur x-Achse. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit betrug hier 55%.



In der Gruppe der mit 70,2 Gy bestrahlten Patienten ergab sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit für die biochemische Rezidivfreiheit bei 12 Monaten von 90% und bei 24 Monaten von 88%. Die Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 26 Monaten (n = 18) wiesen keine Rezidive mehr auf und die Kurve bildet eine Parallele zur x-Achse. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit betrug hier 79%.



b) <u>Einflussgrößen auf die biochemische Rezidivfreiheit</u>

Um festzustellen, welche Parameter das rezidivfreie Überleben wesentlich beeinflussen, wurden univariate Analysen mittels Log-Rank-Tests sowohl für die Gesamtzahl der Patienten, als auch getrennt nach Bestrahlungsdosis durchgeführt. Die untersuchten Parameter waren im Einzelnen:

Das Patientenalter (dichotomisiert am Median), der Gleasonscore (≤ 6 vs. ≥ 7), das Tumorstadium (≤ T2c vs. ≥ T3a), der Samenblasenbefall, der Resektionsstatus (R0 vs. R1), der PSA-Wert vor OP (dichotomisiert am Median), der PSA-Verlauf nach OP (persistierender vs. aus dem Nullbereich wieder ansteigender Wert), der PSA-Wert vor RT (dichotomisiert am Median), das Erreichen des Nullbereichs nach RT, das Zeitintervall zwischen OP und RT-Beginn, sowie die PSA-Verdoppelungszeit zwischen Operation und Radiotherapiebeginn (dichotomisiert am Median) und die Gesamtdosis (66,6 Gy vs. 70,2 Gy)

Insgesamt waren sieben der zwölf Parameter statistisch signifikante Prädiktoren für das rezidivfreie Überleben für <u>das Gesamtkollektiv</u>: die Bestrahlungsdosis, der PSA-Wert vor RT (dichotomisiert am Median), ein Erreichen des Nullbereichs nach RT, der Samenblasenbefall, der PSA-Wert vor OP (dichotomisiert am Median), der Gleasonscore, und der Resektionsstatus.

Das Tumorstadium und die PSADT mit p-Werten von 0,054 und 0,052 waren grenzwertig signifikant.

<u>Signifikante Parameter</u> in der Gruppe der Patienten, die mit <u>66,6 Gy</u> bestrahlt wurden, waren: der PSA vor RT (dichotomisiert am Median) und vor OP (dichotomisiert am Median), Erreichen des PSA-Nullbereichs nach RT, der Samenblasenbefall, der Resektionsstatus, der Gleasonscore sowie das Patientenalter.

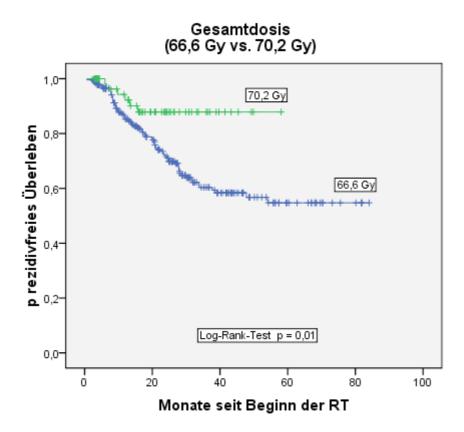
<u>Signifikante Einflussgröße</u> in der Gruppe der Patienten, die eine Gesamtdosis von 70.2 <u>Gy</u> erhielten, waren ein Erreichen des Nullbereichs nach RT und der PSA vor RT (dichotomisiert am Median). Parameter, die in der Nähe der Signifikanz lagen, waren das Tumorstadium (p = 0,063) und der Samenblasenbefall (p = 0,07).

Tabelle: Univariate Analysen möglicher prognostischer Faktoren – Log Rank Test

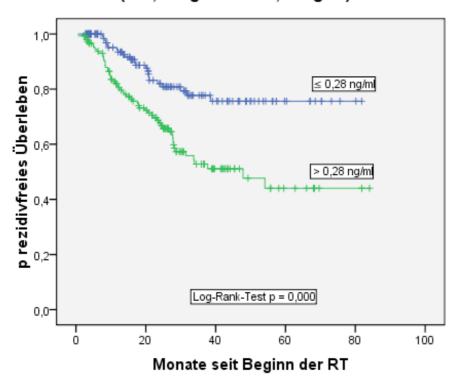
Untersuchter Parameter	Log-Rank Test		
	Gesamt	66,6 Gy	70,2 Gy
Patientenalter	p = 0,154	p = 0,038	p = 0,393
(Median 66 Jahre)			
PSA vor OP	p = 0,002	p = 0,002	p = 0,409
(Median gesamt: 10,2 ng/ml;			
66,6 Gy: 10,85 ng/ml;			
70,2 Gy: 9 ng/ml)			
PSA vor RT	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,025
(Median gesamt: 0,28 ng/ml;			
66,6 Gy: 0,3 ng/ml;			
70,2 Gy: 0,26 ng/ml)			
PSA nach RT im	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
Nullbereich			
PSADT	p = 0,052	p = 0,755	p = 0,384
(Median in Monaten gesamt: 7;			
66,6 Gy: 6,13; 70,2 Gy: 9,2)			
PSA nach OP	p = 0,709	p = 0,986	p = 0,166
(persistierend vs. aus dem			
Nullbereich ansteigend)			
Gleasonscore	p = 0,007	p = 0,0016	p = 0,104
(≤ 6 vs. ≥ 7)			
Tumorstadium	p = 0,054	p = 0,247	p = 0,063
(≤ T2c vs. ≥ T3a)			
Resektionsstatus	p = 0,027	p = 0,01	p = 0,383
(R1 vs. R0)			
Samenblasenbefall	p = 0,001	p = 0,003	p = 0,07
Zeit zwischen OP und	p = 0,556	p = 0,477	p = 0,791
RT(Median in Monaten: gesamt:			
23; 66,6 Gy: 20; 70,2 Gy: 32,2)			
Gesamtdosis	p = 0,01	-	-
(66,6 Gy vs. 70,2 Gy)			
	1		J

Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs

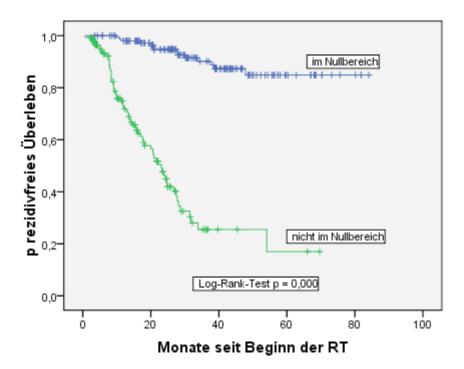
Darstellung der statistisch signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse für das Gesamtkollektiv.



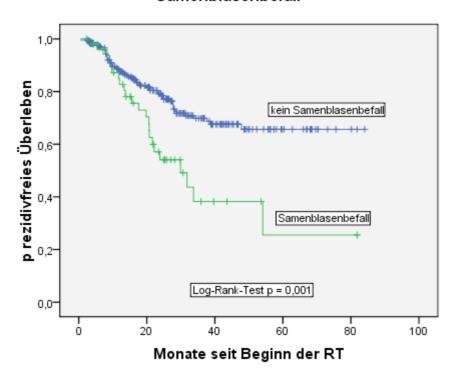
PSA vor RT (≤ 0,28 ng/ml vs. > 0,28 ng/ml)



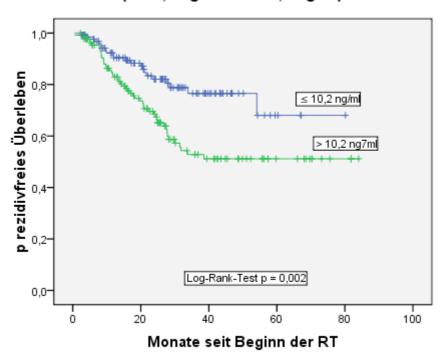
PSA nach RT im Nullbereich

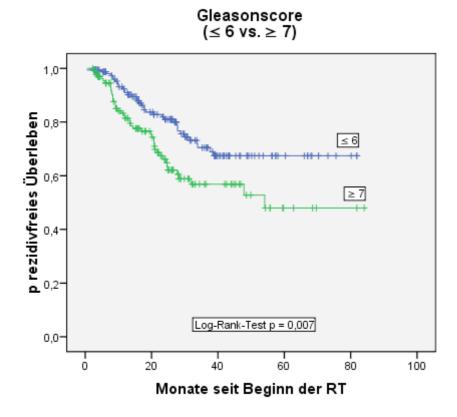


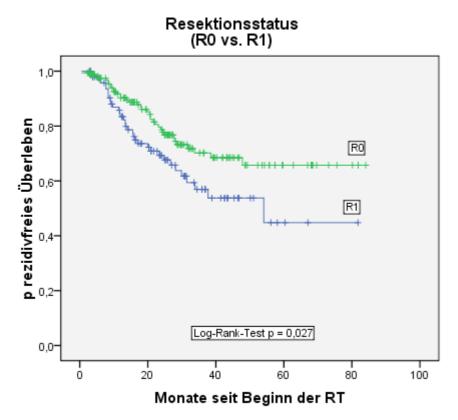
Samenblasenbefall



Präoperativer PSA (≤ 10,2 ng/m vs. > 10,2 ng/ml)

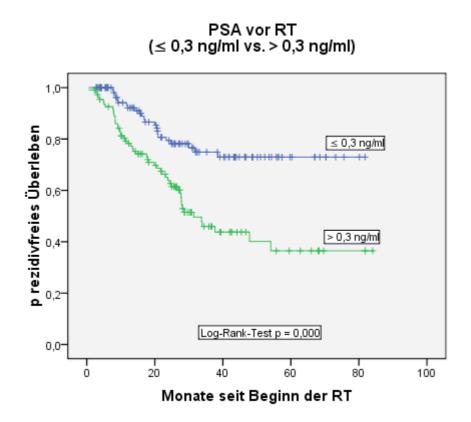




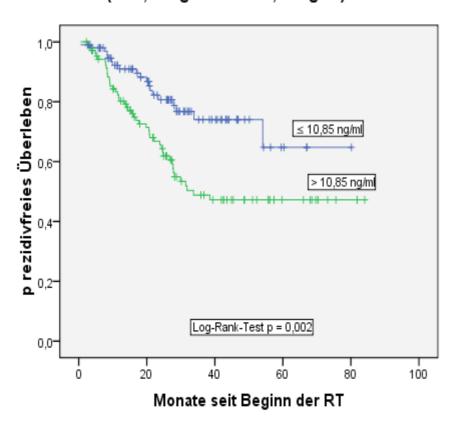


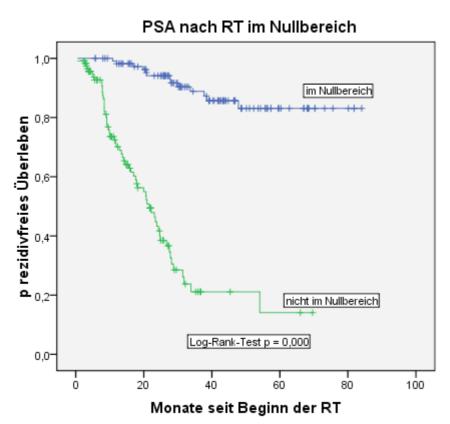
Rezidivfreies Überleben getrennt nach Behandlungsgruppen: 66,6 Gy-Gruppe

Darstellung der statistisch signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse für die Gruppe der Patienten, die mit 66,6 Gy bestrahlt wurden.

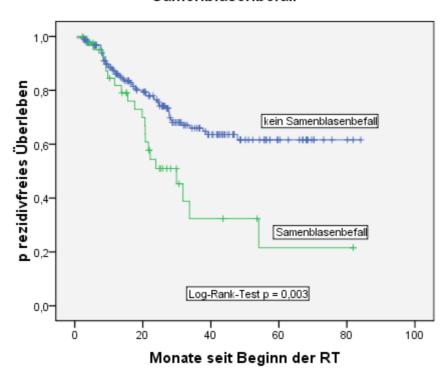


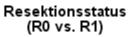
Präoperativer PSA (≤10,85 ng/ml vs. > 10,85 ng/ml)

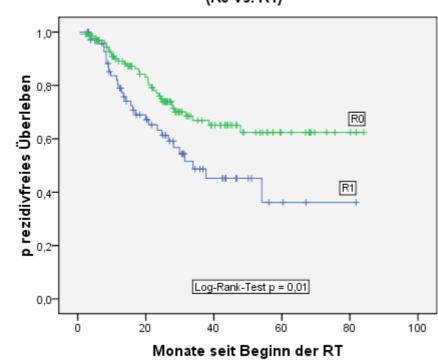


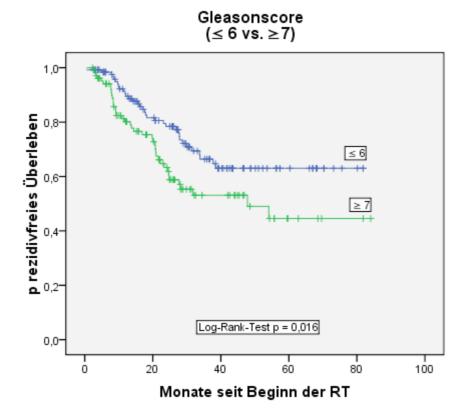


Samenblasenbefall

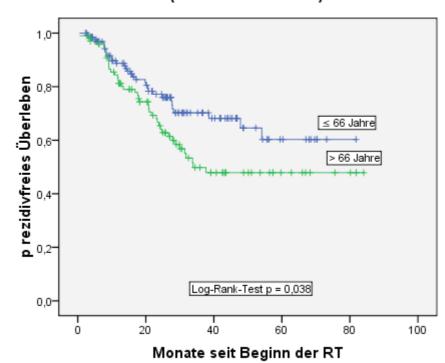








Patientenalter zum Zeitpunkt der RT (≤ 66 vs. > 66 Jahre)

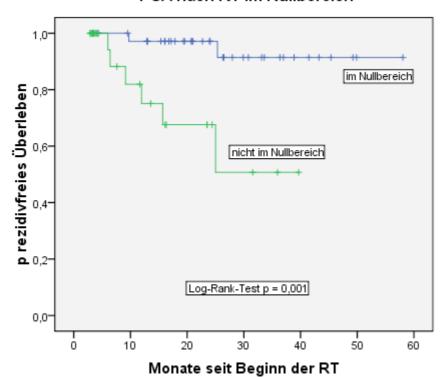


Rezidivfreies Überleben getrennt nach Behandlungsgruppen:

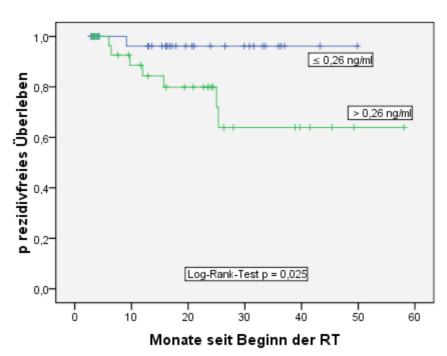
70,2 Gy-Gruppe

Darstellung der statistisch signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse für die Gruppe der Patienten, die mit 70,2 Gy bestrahlt wurden.

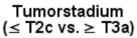
PSA nach RT im Nullbereich

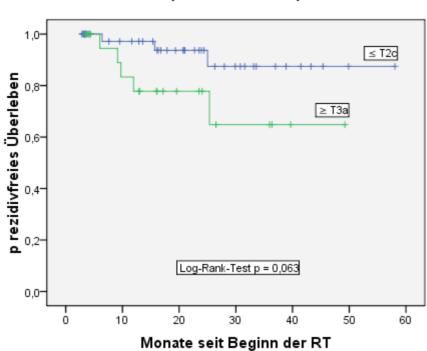


PSA vor RT (≤ 0,26 ng/ml vs. > 0,26 ng/ml)

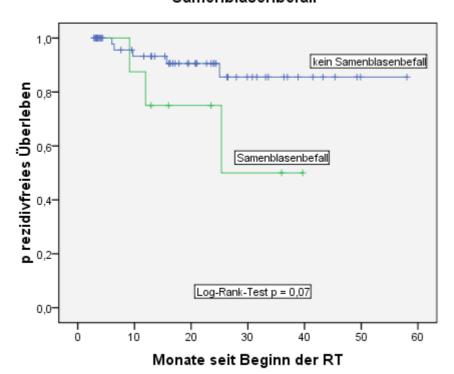


In der Nähe der Signifikanz waren das Tumorstadium und der Samenblasenbefall:





Samenblasenbefall



6.2 Multivariate Analysen:

Zur Ermittlung derjenigen unabhängigen Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf ein Erreichen des Nullbereiches nach RT haben und derjenigen, die Risikofaktoren für einen Progress sind, wurde eine Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt. Die unabhängigen Faktoren, die Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben, wurden mittels Cox-Regression bestimmt.

Einflussparameter für einen <u>Progress nach RT</u> waren in der <u>Gesamtgruppe</u> der PSA-Wert vor RT, die PSADT, der Resektionsstatus, ein Samenblasenbefall, sowie das Erreichen des Nullbereichs nach RT. Für die <u>66,6 Gy Gruppe</u> waren die relevanten Parameter: Patientenalter zum Zeitpunkt der RT, PSA-Wert vor OP und ein Erreichen des Nullbereichs nach RT. In der <u>70,2 Gy Gruppe</u> fanden sich folgende signifikante Parameter: PSA-Wert vor RT und das Tumorstadium.

Einfluss auf den <u>Erreichen des Nullbereichs nach RT</u> hatten in der <u>Gesamtgruppe</u> der PSA-Wert vor RT und ein Samenblasenbefall. Für die <u>66,6 Gy Gruppe</u> waren die relevanten Parameter ebenfalls der PSA-Wert vor RT und ein Samenblasenbefall, außerdem war der Resektionsstatus signifikant. In der <u>70,2 Gy Gruppe</u> fand sich nur der PSA-Wert vor RT als signifikante Einflussgröße.

Einfluss auf das <u>progressfreie Überleben</u> hatten in der <u>Gesamtgruppe</u> ein Samenblasenbefall, das Erreichen des Nullbereichs nach RT, sowie die Gesamtdosis. Für die <u>66,6 Gy Gruppe</u> waren die relevanten Parameter ebenfalls ein Samenblasenbefall, sowie das Erreichen des Nullbereichs nach RT. In der <u>70,2 Gy Gruppe</u> fand sich nur das Erreichen des Nullbereichs nach RT als signifikante Einflussgröße.

Der am höchsten signifikante unabhängige Parameter für einen biochemischen Progress nach RT war sowohl in der logistischen Regression als in der Cox-Regression ein nach RT nicht mehr messbarer PSA-Wert.

Tabelle: multivariate Analysen gesamt

Einflussgrößen	Progress nach RT	Erreichen des	Progressfreies
	(logistische	Nullbereichs	Überleben
	Regression)	nach RT	(Cox-Regression)
		(logistische	
		Regression)	
Patientenalter (Median	n.s	n.s	n.s
66 Jahre)			
PSA-Wert vor OP	n.s	n.s	n.s.
(Median gesamt: 10,2			
ng/ml; 66,6 Gy: 10,85			
ng/ml; 70, 2 Gy: 9 ng/ml)			
PSA-Wert vor RT	p = 0,004	p = 0,001	n.s.
(Median gesamt: 0,28	[OR: 2,771;	[OR: 2,619;	
ng/ml; 66,6 Gy: 0,3 ng/ml;	CI: 1,397 - 5,495]	CI: 1,498 - 4,58]	
70,2 Gy : 0,26 ng/ml)			
PSADT	p = 0,046	n.s	n.s
(Median in Monaten	[OR: 0,506;		
gesamt: 7; 66,6 Gy: 6,13;	CI: 0,259 - 0,989]		
70,2 Gy: 9,2)			
PSA nach OP	n.s	n.s	n.s.
(persistierend vs. Anstieg			
aus Nullbereich)			
Gleasonscore	n.s	n.s	n.s.
(≤ 6 vs. ≥ 7)			
Tumorstadium	n.s	n.s	n.s.
(≤ T2c vs ≥ T3a)			
Resektionsstatus	p = 0,023	n.s	n.s.
(R0 vs. R1)	[OR: 0,462;		
	CI: 0,237 - 0,089]		
Samenblasenbefall	p = 0,008	p = 0,02	p = 0,049
	[OR: 2,856;	[OR: 2,532;	[HR: 1,739;
	CI: 1,314 - 6,207]	CI: 1,16 - 5,526]	CI: 1,002 - 3,017]
Gesamtdosis	n.s	n.s	p = 0,017
(66,6 Gy vs. 70,2 Gy)			[HR: 0,289;
			CI: 0,104 - 0,802]
PSA nach RT im	p < 0,001	-	p < 0,001
Nullbereich	[OR: 5,332;		[HR: 9,478;
	CI: 2,677 - 10,621]		CI: 4,696 - 19,128]

Tabelle: Multivariate Analysen für 66,6 Gy

Einflussgrößen	Progress nach	Erreichen des	Progressfreies
	RT	Nullbereichs	Überleben
	(logistische	nach RT	(Cox-Regression)
	Regression)	(logistische	
		Regression)	
Patientenalter	p = 0,002	n.s.	n.s.
(Median 66 Jahre)	[OR: 3,218;		
	CI: 1,525 - 6,789]		
PSA-Wert vor OP	p = 0,013	n.s.	n.s.
(Median 10,85 ng/ml)	[OR: 2,555;		
	CI: 1,223 - 5,340]		
PSA-Wert vor RT	n.s.	p < 0,001	n.s.
(Median 0,3 ng/ml)		[OR: 3,112;	
		CI: 1,664 - 5,819]	
PSADT	n.s.	n.s.	n.s.
(Median 6,13 Monate)			
PSA nach OP	n.s.	n.s.	n.s.
(persistierend vs. Anstieg			
aus Nullbereich)			
Gleasonscore	n.s.	n.s.	n.s.
(≤ 6 vs. ≥ 7)			
Tumorstadium	n.s.	n.s.	n.s.
(≤T2c vs. ≥ T3a)			
Resektionsstatus	n.s.	p = 0,034	n.s.
(R0 vs. R1)		[OR: 0,049 ;	
		CI: 0,257 - 0,95]	
Samenblasenbefall	n.s.	p = 0,048	p = 0,025
		[OR: 2,233;	[HR: 1,903;
		CI: 1,006 - 4,958]	CI: 1,084 - 3,341]
PSA nach RT im	p < 0,001	-	p < 0,001
Nullbereich	[OR: 8,999;		[HR: 9,675;
	CI: 4,069 - 19,901]		CI: 4,892 - 19,133]

Tabelle: multivariate Analysen für 70,2 Gy

Einflussgrößen	Progress nach	Erreichen des	Progressfreies
	RT	Nullbereichs	Überleben
	(logistische	nach RT	(Cox-Regression)
	Regression)	(logistische	
		Regression)	
Patientenalter	n.s.	n.s.	n.s.
(Median 66 Jahre)			
PSA-Wert vor OP	n.s.	n.s.	n.s.
(Median 9 ng/ml)			
PSA-Wert vor RT	p = 0,032	p = 0,049	n.s.
(Median 0,26 ng/ml)	[OR:14,329;	[OR: 3,111;	
	CI: 1,266 -1 62,174]	CI: 1,005 - 9,633]	
PSADT	n.s.	n.s.	n.s.
(Median 9,2 Monate)			
PSA nach OP	n.s.	n.s.	n.s.
(persistierend vs. Anstieg			
aus Nullbereich)			
Gleasonscore	n.s.	n.s.	n.s.
(≤ 6 vs. ≥ 7)			
Tumorstadium	p = 0,02	n.s.	n.s.
(≤ T2c vs. ≥ T3a)	[OR: 10,045;		
	CI: 1,431 - 70,509]		
Resektionsstatus	n.s.	n.s.	n.s.
(R0 vs. R1)			
Samenblasenbefall	n.s.	n.s.	n.s.
PSA nach RT im	n.s.	-	p = 0,007
Nullbereich			[HR: 9,244;
			CI: 1,836 - 46,549]

7. Diskussion

Für die primäre Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist in Dosis-Eskalationsstudien nachgewiesen worden, dass eine Dosis von > 70 Gy effektiver ist als eine niedrigere Gesamtdosis (Pollack 2002 [10], Kupelian 2000 [11], 2001 [12]). Derartige Dosis-Eskalationsstudien existieren bislang für die Salvage-RT nicht. Aufgrund der spärlichen Daten sind daher bislang keine höheren Dosen als die im Allgemeinen applizierten 66 Gy üblich.

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv ein Kollektiv von 301 Patienten betrachtet, von denen 234 mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy und 67 mit 70,2 Gy bestrahlt wurden. Anhand dieser Daten wurde ermittelt, welche prognostischen Parameter hinsichtlich des biochemischen rezidivfreien Überlebens nach einer Salvagebestrahlung signifikant waren und ob eine höhere Bestrahlungsdosis hier einen Vorteil bietet, d.h. ob eine Dosis-Wirkungsbeziehung vorlag.

Nach Pound et al. [40] beträgt die Zeit zwischen biochemischem Rezidiv und klinischem Progress 8 Jahre. Das Prostatakarzinom ist also ein Tumor, der relativ langsam voranschreitet. Das bedeutet, dass eine lange Nachbeobachtungszeit nötig ist, um zu überprüfen, ob kurzfristige positive Ergebnisse wie eine biochemische Rezidivfreiheit auch tatsächlich eine Überlebenszeitverlängerung bedeuten. Die Rezidivfreiheit ist demnach lediglich ein Surrogatparameter für das Überleben. Aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufes und den vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeiten konnte zwar häufig eine Verbesserung der Rezidivfreiheit konstatiert werden, jedoch bislang selten eine tatsächliche Verbesserung der Überlebenszeit [44].

Es ist ebenfalls wichtig, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen der Tumor noch nicht metastasiert, aber so aggressiv ist, dass sie von einer (weiterführenden) Behandlung im Sinne von Metastasenfreiheit und Überlebenszeitverlängerung profitieren. Die lokale Tumorkontrolle ist wichtig, um eine Metastasierung von der Primärlokalisation aus zu verhindern.

Es ist wichtig zu erkennen, wann es sich um ein Lokalrezidiv handelt und wann nicht, also z.B. lediglich um noch verbliebenes benignes Prostatagewebe oder bereits um Fernmetastasen [4], die noch nicht mittels Szintigramm oder CT erkennbar sind. Es besteht also einerseits die Gefahr der Überbehandlung, aber andererseits z.B. auch die einer nicht effektiven bzw. nicht kurativen Behandlung. So wurde in zahlreichen Studien versucht, prognostische Faktoren zu finden, die so präzise wie möglich die verschiedenen Krankheitsverläufe vorhersagen.

Salvage-RT vs. adjuvante RT

Ist die Entscheidung zur postoperativen Weiterbehandlung gefallen, wird die Frage nach der optimalen Strategie aufgeworfen: wird direkt im Anschluss an die radikale Prostatektomie bestrahlt, z.B. bei R1-Resektion oder ungünstigem Risikoprofil oder nur bei persistierendem bzw. wieder ansteigendem PSA-Wert?

In Zusammenhang mit der Frage nach dem Zeitpunkt des Beginns einer Bestrahlung steht die Frage nach einem eventuellen PSA-Schwellenwert, unterhalb dessen bessere langfristige Ergebnisse erzielt werden können. Nach Schild [64] ist das Ergebnis bei früher Salvage-RT mit ausreichend hoher Dosis (≥ 64 Gy) und einem PSA ≤ 1,1 ng/ml ähnlich dem der adjuvanten Bestrahlung. Höcht et al. [72] haben gezeigt, dass bei der Salvage-RT ein niedriger Schwellenwert von < 0,33 ng/ml ein unabhängiger Prognosefaktor für eine Absinken des PSA-Wertes in den Nullbereich ist. Mit einem niedrigen Schwellenwert vor Bestrahlungsbeginn steigt die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaft guten Langzeitergebnisses. Es bleibt aber weiterhin offen, wann der beste Zeitpunkt für die Bestrahlung ist und wo genau der optimale PSA-Schwellenwert liegt, denn es fehlen bislang prospektive randomisierte Studien, welche die adjuvante und Salvage-RT vergleichen [39].

Stephenson [45] schlägt einen PSA-Schwellenwert von \leq 0,5 ng/ml vor, im Gegensatz z.B. zu den von der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology früher angegebnen 1,5 ng/ml. Auch bei Wiegel et al. [58] war ein Wert von \leq 0,33 ng/ml mit dem häufigen Erreichen des Nullbereichs nach RT und damit einem besseren Langzeitergebnis korreliert.

In der vorliegenden Arbeit war der mediane PSA-Wert von ≤ 0,28 ng/ml vor RT in der Gesamtgruppe ein signifikanter unabhängiger Parameter für das Erreichen des Nullbereichs und letzteres wiederum für das progressfreie Überleben. Auch die Untergruppenanalysen zeigten diese Ergebnisse.

Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren gelten gemeinhin ein Samenblasenbefall [8], der Gleasonscore [8], das Tumorstadium [9], der PSA-Wert vor RT [8], die PSADT [40, 3], sowie die Zeit bis zum PSA-Anstieg [40, 3]. Ein hoher Gleasonscore und eine kurze PSADT gelten allgemein als Hinweis auf mögliche okkulte Metastasen, wenn es nach radikaler Prostatektomie zum PSA-Anstieg kommt [57].

Nach Wiegel und Hinkelbein [3] ist die PSADT ein Prädiktor für einen lokalen und/oder systemischen Progress, und der stärkste Prädiktor für die Zeitdauer bis zum Auftreten von Metastasen. Eine PSADT von < 6 Monaten ist bei MacDonald [48] der einzig

relevante Risikofaktor für Knochenmetastasen und die krankheitsspezifische Überlebenszeit.

Die PSADT ist auch ein nützlicher Parameter zur Vorhersage des RT-Erfolges. So ist bei einer Verdoppelungszeit von < 1 Jahr eine schlechtere PSA-Antwort im Sinne eines Absinkens zu erwarten als bei einer Verdoppelungszeit von > 1 Jahr [49]. Sie ist in dieser Untersuchung für das gutes Langzeitergebnis nach Radiatio mit p = 0,032 von größerer Signifikanz als der PSA-Wert vor Radiatio (p = 0,044).

In einer Arbeit von Stephenson et al. [57] wurde ein Nomogram erstellt, um möglichst genau das Ergebnis einer Salvage Bestrahlung prognostizieren zu können. Parameter sind hier der PSA-Wert vor RT, Gleasonscore, PSADT, sowie der Resektionsstatus.

In der vorliegenden Arbeit lag die mediane PSADT zwischen 6 und 9 Monaten. Sie war jedoch einzig in der Gesamtgruppenanalyse hinsichtlich eines Progresses signifikant (p = 0,046). In allen univariaten und fast allen multivariaten Analysen war die Signifikanz des PSA-Wertes vor RT zur Beurteilung des Bestrahlungsergebnisses mit p = 0,004 größer.

Prädiktoren eines Progresses in der multivariaten Analyse waren in der Gesamtgruppe der PSA-Wert vor RT, die PSADT, der Resektionsstatus, ein Samenblasenbefall und der PSA-Wert nach RT (Erreichen des Nullbereichs). In der Gruppe mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy waren es das Patientenalter zum Zeitpunkt der RT, der PSA-Wert vor OP, sowie auch hier der PSA-Wert nach RT. In der Gruppe mit einer Gesamtdosis von 70,2 Gy zeigten sich erneut der PSA-Wert vor RT und das Tumorstadium relevant.

Für das Erreichen des Nullbereichs war in allen drei Gruppen der PSA-Wert vor RT entscheidend. Im Gesamtkollektiv und in der Gruppe mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy war außerdem der Samenblasenbefall signifikant. Die PSADT war hinsichtlich der PSA-Antwort nicht signifikant.

Biochemisches Rezidiv

Es werden in der Literatur unterschiedliche Definitionen eines biochemischen Rezidivs nach RP verwendet. Einige Autoren folgen den Richtlinien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology [59] bei der ein dreimaliger Anstieg über Nadir als Progress gilt. Andere Studien verwendeten als Definition einen zweimaligen Anstieg über Nadir [60,61] oder zwei Anstiege nach RT in Folge [59,62].

In dieser Arbeit wurde die Definition von Stephenson [57] verwendet, bei der ein Wert von 0,2 ng/ml oder mehr gefolgt von einem weiteren höheren Wert als Progress gilt. In

der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie [76] wird der biochemische Progress analog dazu als ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert von > 0,2 ng/ml definiert.

Vergleich von Studien

Die Vergleichbarkeit von Studien wird dadurch erschwert, dass unterschiedliche Progressdefinitionen und Nullbereichsdefinitionen verwendet werden. Ursächlich sind für letzteres die unterschiedlichen Messverfahren. So liegen die definierten Nullbereiche zwischen 0,01 ng/ml und 0,1 ng/ml. Der Nullbereich der hiesigen Klinik im Zeitraum der Datenerhebung lag bei < 0,03 ng/ml. Da jedoch auch Nachbeobachtungsdaten mit eingeschlossen wurden, die extern von ambulant behandelnden Ärzten bestimmt wurden, ergeben sich bereits innerhalb dieser Studie Uneinheitlichkeiten. Auch die Nachbeobachtungszeiten umfassen verschiedene Zeiträume. So kann z.B. der Beginn der RT den Anfangspunkt darstellen, aber auch das Ende der RT. In der vorliegenden Arbeit wurde der Beginn der RT als Anfangspunkt der Nachbeobachtungszeit definiert, ebenso wurden die Zeitintervalle bis zum Nadir und Progress berechnet.

Einige Studien sind multizentrisch und beinhalten somit eine uneinheitliche Durchführung und Begutachtung der Biopsien sowie unterschiedliche Operateure, wodurch der Krankheitsverlauf beeinflusst werden kann.

Ebenfalls spielt die uneinheitliche Bestimmung eines Schwellenwertes, ab dem eine Bestrahlung begonnen werden sollte eine Rolle.

Im Vergleich mit den anderen Studien, die eine Dosis-Wirkungsbeziehung in der Salvage-RT untersucht haben, ist die Rezidivrate und Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit in dem in der vorliegenden Arbeituntersuchten Kollektiv z.B. mit 50% vs. 28,6% (Rezidivrate) bzw. 45% vs. 61% (Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit) besser. Ein Grund kann die höhere mediane Gesamtdosis sein, aber auch das günstigere Risikoprofil der Patienten. So waren der mediane PSA-Wert vor OP mit 10,2 ng/ml und vor RT mit 0,28 ng/ml im Allgemeinen niedriger und ein Samenblasenbefall war seltener. Weiterhin lag bei über der Hälfte der Patienten ein R1-Status vor. Bereits in anderen Arbeiten wurde gezeigt, dass ein R1-Status eine guter Prädiktor für das Erreichen des Nullbereichs nach RT ist [58]. Ursächlich hierfür ist vermutlich, dass im Falle einer R1-Resektion und biochemischem Rezidiv, Resttumorgewebe in der ehemaligen Prostataloge das Ziel der Bestrahlung und somit potentiell kurativ behandelbar ist, wohingegen bei R0-Resektion und biochemischem Rezidiv eher von einer Metastasierung auszugehen ist.

Ein Vergleich der univariaten Analysen für prognostische Faktoren bestätigt die Relevanz von PSA vor RT und Gleasonscore. Die anderen Arbeiten zeigen z.T. den Vorteil einer Dosiseskalation von > 64 Gy bzw. > 65 Gy für die biochemische Rezidivfreiheit. In der vorliegenden Arbeit besteht ein Vorteil hinsichtlich des biochemischen rezidivfreien Überlebens bei einer höheren Dosis von 70,2 Gy gegenüber einer kleineren von 66,6 Gy.

Tabelle: Vergleich von Studien zur Salvage-Radiotherapie

	Schild 1996 (46)	Pisansky 2000 (51)	Anscher 2000 (52)	MacDonald 2003 (48)	King 2008 (71)	Diese Studie
Patientenzahl	46	166	89	09	122	301
Mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)	37	52	48	51	09 <	30
Biochemische Rezidivdefinition	≥ 0,3 ng/ml	≥ 0,3 ng/ml	2 10% Anstieg bei 2konsekutivenMessungen	≥ 0,3 ng/ml	> 0,1 ng/ml	≥ 0,2 ng/ml über Nadir und ein weiterer höherer Wert
Beobachtete biochemische Rezidivrate)	%07	54%	1	%09	%67	28,6%
Wahrscheinlichkeit für Freedom from biochemical failure	50% nach 3 und 5 Jahren	46% nach 5 Jahren	50% nach 4 Jahren	45% nach 5 Jahren	25% (60 Gy) vs. 58% (70 Gy) nach 5 Jahren	61% nach 4 Jahren
Medianer PSA vor RP	1	17 ng/ml	18 ng/ml	1	9,8 ng/ml	10,2 ng/ml
Medianer PSA vor RT	1	0,9 ng/ml	1,4 ng/ml	0,69 ng/ml	0,5 ng/ml	0,28 ng/ml
Mediane PSADT (Monate)	1	1	1	7,5	1	2
Medianes Alter (Jahre)	20	68	64	99	62	99
Resektionsstatus R1	1	1	ı	20%	%29	55,8%
Mediane RT-Dosis	64 Gy	64 Gy	66 Gy	64,8 Gy	67,8 Gy	66,6 Gy
Samenblasenbefall (pT3b)	ľ	31%	34%	20%	34%	16,9%
Hormontherapie vor RT	nein	nein	8 Patienten (9%)	nein	68 Patienten (55,7%)	nein
Zeit zwischen OP und RT (Median)	20 Monate	_	414 Tage	17 Monate	> 6 Monate	23 Monate
Dosiswirkungsbeziehung	≥ 64 Gy	≥ 64 Gy	> 65 Gy	≥ 64,8 Gy	70 Gy vs. 60 Gy	70,2 Gy vs. 66,6 Gy

Tabelle: Vergleich der Ergebnisse der nach univariater Analyse für die biochemische Rezidivfreiheit relevanten Faktoren

	Schild 1996 (46)	Pisansky 2000 (51)	Anscher 2000 (52)	MacDona Id 2003 (48)	Diese Studie
PSADT	1	ı	ſ	n.s.	n.s.
PSA vor RT	p = 0,02 (≤ 1,1 ng/ml)	n.s.	p = 0,03 (≤ 2,5 ng/ml)	p = 0,016 (≤ 0,69 ng/ml)	p = 0,000 (≤ 0,28 ng/ml)
Gleasonscore bzw. Tumorstadium	p = 0,006 (bei Tumorstadium 2)	p = 0,07 (bei Gleasonscore) p = 0,001 (bei Tumorstadium)	p = 0,04 (Tumor- stadium 1 und 2)	p = 0,018 (Gleason ≤ 6)	p = 0,007 (Gleason ≤ 6)
Resektionsstatus	n.s.	ı	n.s.	p = 0,017 (R1)	p = 0,007 (R1)
Samenblasenbefall	ı	1	n.s.	n.s.	p = 0,001
PSA vor RP	n.s.	p = 0,04	n.s.	1	p = 0,002 (≤ 10,2 ng/ml)
Dosis	p = 0,059 (≥ 64 Gy)	n.s bei biochemischer Rezidivfreiheit aber p = 0,03 bei klinischer Rezidivfreiheit (> 64 Gy)	p = 0,001 (≥ 65 Gy)	p = 0,026 (≥ 64,8 Gy)	p = 0,01 (70,2 Gy vs. 66,6 Gy)
Zeit zwischen RP und RT	ı	1	p = 0,07 (≤ 400 Tage)	1	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Dosis

Die Dosis-Wirkungsbeziehung für die definitive Bestrahlung wurde seit 1995 (Hanks 1995 [41], 1996 [42], Zelefsky 2001 [43]) in mehreren prospektiven Studien bewiesen. Seit dem Einsatz der 3-dimensionaler konformaler Radiotherapie (3D-CRT) ist es möglich, die Dosis, die im Zielvolumen appliziert wird, zu erhöhen und gleichzeitig, die Dosis, die auf das umliegende Gewebe trifft zu limitieren. Aussagen zur Dosis-Wirkungsbeziehung sind jedoch im Bereich der adjuvanten und insbesondere der Salvage-RT wesentlich seltener und basieren auf retrospektiven Daten mit überwiegend kleinen Fallzahlen.

Die allgemein übliche Bestrahlungsdosis für eine Salvage-Bestrahlung liegt etwa bei 66 Gy [53, 6]. Auswirkungen einer weiteren Dosiseskalation sind aber bisher unklar. Die meisten retrospektiven Studien über die Salvage-Radiotherapie berücksichtigen diese Frage nur am Rande und applizierten eine niedrigere (mediane) Dosis als in der vorliegenden Arbeit. Der direkte Vergleich zwischen einer Gesamtdosis von 66,6 Gy und 70,2 Gy fand bisher nicht statt.

Nach MacDonald et al. [48] lässt sich der größte Effekt bei einem PSA-Wert von < 0,6 ng/ml vor RT und einer Dosis > 64,8 Gy messen. Eine frühe Therapie mit ausreichend hoher Dosis verbesserte das Ergebnis. Auch bei Anscher [52] war ein Dosis von > 65 Gy entscheidend, ähnlich bei Forman und Parker [53, 54]. Bei MacDonald zeigte sich auch, dass Patienten mit einer R1-Resektionmit nachfolgendem PSA-Anstieg bessere Ergebnisse erzielten, als solche mit R0-Resektion und nachfolgendem Anstieg. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei ersteren noch ein lokales Geschehen vorlag, bei letzteren jedoch zum Teil schon ein systemisches. Dieses Ergebnis wurde auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Eine R1-Resektion mit nachfolgendem PSA-Anstieg war im Vergleich zu einer R0-Resektion mit nachfolgendem PSA-Anstieg sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der 66,6 Gy – Gruppe in der univariaten Analyse signifikant für das rezidivfreie Überleben (p = 0,027 bzw. p = 0,01) sowie in der 66,6 Gy – Gruppe für das Erreichen des Nullbereichs nach RT (p = 0,034).

Eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist dokumentiert für die primäre Radiotherapie [55, 56]: bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml oder aber einem PSA-Wert < 10 ng/ml und zusätzlichem schlechten prognostischen Faktoren (Gleason 7-10, T2b-T3) war eine höhere Dosis von Vorteil.

Valicenti [65] fand eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sowohl für die adjuvante als auch Salvage-Bestrahlung, allerdings war hier die applizierte mediane Dosis niedriger als in der vorliegenden Arbeit

(61,2 Gy bzw. 64,8 Gy). Andererseits wurde bei Katz [47] keine Verbesserung der Rezidivfreiheit bei einer Dosis von > 70 Gy gefunden. Auch Stephenson [57] fand in einer neueren Studie keine Dosis-Wirkungsbeziehung, wobei hier jedoch die mediane Dosis mit 64,8 Gy relativ niedrig war.

In einer Arbeit von Wiegel et al. [58] wurde gezeigt, dass das Erreichen des Nullbereichs nach RT ein signifikanter unabhängiger Faktor für das Langzeitergebnis ist. Auch in der vorliegenden Arbeit war dies in allen drei Gruppen prognostisch günstig für die Rezidivfreiheit. In der multivariaten Analyse war in allen drei Gruppen der PSA-Wert vor RT ein signifikanter Faktor für das Erreichen des Nullbereichs. In der Gesamtgruppe und der 66,6 Gy – Gruppe war außerdem der Samenblasenbefall signifikant für einen PSA-Abfall in den Nullbereich. In der 70,2 Gy – Gruppe erreichten zwar mehr Patienten den Nullbereich, jedoch zeigte sich die Dosis nicht signifikant für das Erreichen des Nullbereichs. Dies kann möglicherweise an dem relativ kleinen Patientenkollektiv liegen.

Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung

In der 70,2 Gy – Gruppe wurde häufiger der Nullbereich nach RT erreicht (56,7% vs. 49,6%) und es traten weniger Rezidive als in der 66,6 Gy – Gruppe (13,4% vs. 32,9%). Die Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit lag in der Kaplan-Meier-Analyse bei 88% nach 24 Monaten für die 70,2 Gy – Gruppe und bei 71% für den gleichen Zeitraum in der Vergleichsgruppe.

Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Rezidivfreiheit sowohl in der univariaten (p = 0.01) als auch in der multivariaten Analyse (p = 0.017). In der vorliegenden Arbeit konnte somit eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die Salvage Bestrahlung im untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesen werden.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen waren unter beiden Bestrahlungsdosen als gering anzusehen. Zu Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades kam es weder akut noch im Verlauf. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich, dass die Nebenwirkungsrate bei Radiatio mit der höheren Dosis beiden gastrointestinalen Akutnebenwirkungen (61,2% vs. 56,8%) sowie bei den Spätnebenwirkungen geringfügig höher war. (17,9% vs. 13,3% bei den urogenitalen und 20,9% vs. 11,9% bei den gastrointestinalen Spätnebenwirkungen). In Anbetracht des besseren Ergebnisses bezüglich der Rezidivrate und des Erreichens des Nullbereichs nach RT dürften diese jedoch zu rechtfertigen sein.

Mögliche Einschränkungen der Arbeit

Da erst seit ca. 2003 die Dosis mit 70,2 Gy eskaliert wurde, ist diese Patientengruppe kleiner und wurde über einen kürzeren Zeitraum nachbeobachtet. Möglicherweise bleibt zu vermuten, dass bei einem größeren Kollektiv mit einer längeren Nachbeobachtungszeit, die Signifikanz der Dosiseskalation noch deutlicher geworden wäre.

Andererseits besteht das Problem des Bias mit einer Patientenselektion, da sich in dem 70,2 Gy-Kollektiv diejenigen Patienten befinden, die bereits während der Bestrahlung mit einem PSA-Abfall um mind. 20% reagierten. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben.

Kleine Fallzahlen, Patientenselektion und eine eingeschränkte Beobachtungsqualität sind Nachteile einer retrospektiv angelegten Studie wie dieser.

Zur Absicherung der Ergebnisse notwendige prospektive randomisierte Studien fehlen bislang.

Weiterhin besteht die Problematik der sehr unterschiedlichen Definition von Nullbereichen durch die PSA-Messverfahren, was sowohl die Nachbeobachtungsphase der Patienten innerhalb dieser Studie, als auch den Vergleich zu anderen Studien betrifft. Auch die Uneinheitlichkeit hinsichtlich der Progressdefinition spielt hier eine Rolle.

8. Zusammenfassung

Daten über den Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung in der Salvage-Radiotherapie sind bislang spärlich. Dosis-Eskalationsstudien, die eine solche Wirkung für die primäre Bestrahlung des Prostatakarzinoms nachgewiesen haben, gibt es für Salvage-RT derzeit nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher anhand von retrospektiven Daten untersucht, ob es in der Salvage-Radiotherapie eine Dosis-Wirkungsbeziehung gibt. Dazu wurden die Daten von 301 Patienten ausgewertet, bei denen es nach radikaler Prostatektomie zu persistierenden oder ansteigenden PSA-Werten kam. Es wurden nur die Daten von Patienten analysiert, die entweder mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy (n = 234) oder mit 70,2 Gy (n = 67) bestrahlt wurden und im Intervall zwischen OP und Bestrahlung keine Hormontherapie erhalten hatten. Die Bestrahlung erfolgte in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Campus Benjamin Franklin mittels 3D-CT-geplanter Radiotherapie der Prostataloge sowie teilweise der ehemaligen Samenblasenregion.

Bei den untersuchten Patienten lagen im Operationspräparat Tumorstadien von pT2a bis pT4 vor, wobei in der 70,2 Gy-Gruppe der Anteil der pT2-Stadien höher war (67,1%) als in der 66,6 Gy-Gruppe (52,6%). Ein Lymphknotenbefall wurde bei keinem der Patienten histologisch nachgewiesen.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 30 Monate für die Gesamtgruppe, 31 Monate für die 66,6 Gy-Gruppe und 21 Monate für die 70,2 Gy-Gruppe. Als Rezidivdefinition wurde die Definition nach Stephenson mit einem Anstieg von ≥ 0,2 ng/ml über Nadir gefolgt von einem weiteren höheren Wert verwendet. Insgesamt kam es bei 28,6% der Patienten zu einem Rezidiv, 89,5% davon entfielen auf die 66,6 Gy-Gruppe und 10,5% auf die 70,2 Gy-Gruppe.

Die Nebenwirkungen waren insgesamt gering, im Vergleich zeigte sich, dass die Rate bei der höher bestrahlten Gruppe etwas größer war, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In keinem Fall kam es zu Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades.

In der Kaplan-Meier-Analyse der Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit lag diese insgesamt nach 24 Monaten bei 74%, in der 66,6 Gy-Gruppe bei 71% und in der 70,2 Gy-Gruppe bei 88%. In der Gesamtgruppe kamen nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 55 Monaten keine weiteren Rezidive vor, die Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit betrug hier 58%.

Welche Parameter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für biochemische Rezidivfreiheit hatten, wurde in der univariaten Analyse mittels Log-Rank-Test untersucht. Dabei wurden größtenteils Faktoren bestätigt, die allgemein als prognostisch relevant gelten: Gleasonscore, Samenblasenbefall, Resektionsstatus, PSA-Wert vor OP, vor und nach RT. Bedeutsam für die vorliegende Arbeit war, dass sich die Dosis als signifikanter Parameter für die biochemische Rezidivfreiheit zeigte (p = 0,01). Auch in der multivariaten Analyse war die Dosis signifikant für das rezidivfreie Überleben (p = 0,017).

Die Frage nach einer Dosis-Wirkungsbeziehung für die Salvage-RT wurde bislang weder in prospektiven noch retrospektiven Arbeiten eindeutig beantwortet. Im Vergleich mit fünf größeren Studien, die auf diese Frage eingehen, zeigte sich, dass eine Bestrahlung mit einer höheren medianen Dosis zu einem besseren Ergebnis führt.

Im Vergleich zu anderen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit ein großes Kollektiv von 301 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten untersucht. Es zeigte sich eine Verbesserung der Rezidivfreiheit nach 24 Monaten und des progressfreien Überlebens von jeweils 88% und 13,4% in der 70,2-Gy Gruppe im Vergleich zu 74% und 31,2 % in der mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gy bestrahlten Gruppe.

Sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den beiden Untergruppen waren der PSA-Wert vor RT und das Erreichen des Nullbereichs nach RT für die biochemische Rezidivfreiheit von entscheidender Bedeutung. Für das Erreichen des Nullbereichs nach RT war in allen drei Gruppen der PSA-Wert vor RT eine signifikante unabhängige Einflussgröße, eine Signifikanz der Dosis konnte in dieser Hinsicht jedoch nicht nachgewiesen werden.

Auch andere Arbeiten konnten Hinweise darauf liefern, dass eine Dosiseskalation bzw. eine Dosis von ≥ 70 Gy in der Salvage-RT hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit von Vorteil ist [70,71]. Somit ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht nur für die primäre, sondern auch für die Salvage-Bestrahlung anzunehmen. Dies muss durch weitere – möglichst randomisierte – Studien gesichert werden.

9. Definitionen

Patientenalter: gemessen in Jahren von der Geburt bis zum Beginn der RT

<u>Gleasonscore:</u> histopathologische Einteilung für Adenokarzinome der Prostata nach Gleason u.a. [20]

Tumorstadium: nach Klassifikation der AJCC Cancer Staging Manual. 6.Auflage [36]

Resektionsstatus: ebenfalls nach Klassifikation der AJCC, 6.Auflage [36]

<u>PSA-Nullbereich:</u> von einem PSA-Wert gleich Null wurde ausgegangen wenn er anhand des Messverfahrens der jeweiligen Institution nicht messbar war.

Nadir: tiefster gemessener PSA-Wert nach Bestrahlung bzw. OP

PSA-Anstieg: erster nach OP vorhandener PSA-Wert über Nadir

<u>PSAvRT:</u> letzter PSA-Wert vor Radiotherapie bzw. bestimmt am 1.Bestrahlungstag vor Beginn der Radiatio

PSA-Verdopplungszeit (PSADT): time (years) x $log_e(2)/[log_e(PSA_2 - log_e(PSA_1))]$. Dabei ist PSA₁ der erste PSA Wert nach OP > 0,0ng/ml und PSA₂ der Wert des letzten Anstiegs, time ist die Zeitdifferenz dieser beiden Werte. Errechnetes Zeitintervall einer PSA-Verdoppelung zwischen Operationszeitpunkt und Radiotherapiebeginn.

<u>Biochemischer Progress:</u> Progress-Definition nach Stephenson: 0,2 ng/ml über Nadir und ein weiterer Anstieg (57). Auch der Beginn einer Hormontherapie nach RT wurde wie ein Progress bewertet.

<u>Progressdatum:</u> Datum des ersten Wertes nach Progress-Definition. Bei Hormontherapie wurde das Datum der letzten PSA-Messung vor Beginn der HT gewählt.

<u>Progressfreie Zeit:</u> Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis zum Progressdatum oder Beginn einer Hormontherapie bzw. Ende der Nachbeobachtungsperiode.

<u>Therapieerfolg:</u> als solcher gilt ein Absinken des PSA-Werts, ohne dass dieser den Nullbereich erreichen muss.

RT-Dosis: Radiotherapiedosis gemäß ICRU Report 50 und 62 [33,38].

<u>Nachbeobachtungszeit:</u> Zeit zwischen Beginn der Radiatio und letztem dokumentiertem PSA-Wert.

<u>Fallende Werte:</u> PSA-Werte, die nach Radiatio zwar fallen, aber bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode den Nullbereich noch nicht erreicht haben.

<u>Steigende Werte:</u> PSA-Werte, die nach Radiatio zwar steigen, aber bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode die Progressdefinition noch nicht erfüllt haben.

<u>Schwankende Werte:</u> PSA-Werte, die nach Radiatio steigen und fallen, ohne dass eine eindeutige Tendenz erkennbar ist

Akute Nebenwirkungen: bis 90 Tage nach Therapiebeginn anhaltend.

Späte Nebenwirkungen: länger als 90 Tage anhaltend bzw. nach 90 Tagen erstmalig auftretend.

Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen: die akuten Nebenwirkungen werden nach den Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute der USA bewertet (CTC Version 2.0, [37]); die späten anhand des Appendix IV der CTC Version 2.0 [37] mit dem Scoring-Schema der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Gastro-intestinale Akutnebenwirkungen

	Grad 0	Grad 1(leicht)	Grad 2 (mäßig)	Grad 3 (stark)	Grad 4
					(lebensbedrohlich)
Diarrhoe	Keine	gering (1x	mäßig (2-	stark (6-10/xTag)	bedrohlich (>
		/Tag)	5x/Tag)		10/Tag) oder
					parenterale
					Ernährung
Proktitis	keine	erhöhte Stuhlfrequenz, gelegentliches Blut im Stuhl, Hämorrhoiden, keine Medikation	erhöhte Stuhlfrequenz, Blut- und Schleimabgang, Analfissur, Medikation erforderlich	erhöhte Stuhlfrequenz/Diarrhoe (parenterale Flüssigkeitssubstitution erforderlich), rektale Blutung (Bluttransfusion	Perforation, Blutung oder Nekrose oder andere lebensbedrohliche Komplikation, die operative Versorgung
		erforderlich		erforderlich)	erforderlich macht

Gastro-intestinale Spätnebenwirkungen

Grad 0	Grad 1 (leicht)	Grad 2 (mäßig)	Grad 3 (stark)	Grad 4
				(lebensbedrohlich)
keine	leichte Diarrhoe,	mäßige Diarrhoe und	Obstruktion oder	Nekrose,
	leichte Krämpfe,	Koliken, Stuhlgang >	Blutung, die	Perforation,
	Stuhlgang 5x /Tag,	5x/Tag, starker	operativ versorgt	Fistel
	leichter rektaler Blut-	rektaler Blut- oder	werden muss	
	oder Schleimabgang	Schleimabgang		

Urogenitale Akutnebenwirkungen

	Grad 0	Grad 1 (leicht)	Grad 2 (mäßig)	Grad 3 (stark)	Grad 4 (lebensbedrohlich)
Inkontinenz	keine	Stress- inkontinenz	Spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	-
Dysurie	keine	Geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie	Mäßige Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	
Harnverhalt	Keine	Restharn, gelegentlich Katheter nötig	Katheter immer nötig	Operativer Eingriff nötig	-
Harndrang	Nicht erhöht	Gering vermehrt oder Nykturie, < 2x des Normalen	Mäßig vermehrt, > 2x des Normalen, aber < 1x Stunde	Stark vermehrt, > 1x Stunde oder Katheter nötig	-
Ureterobstruktion	Keine	Unilateral, kein Eingriff nötig	Bilateral, kein Eingriff nötig	Inkomplett bilateral, Operation nötig	Komplette bilaterale Obstruktion, Eingriff nötig

Urogenitale Spätnebenwirkungen

	Grad 0	Grad 1 (leicht)	Grad 2 (mäßig)	Grad 3 (stark)	Grad 4
					(lebensbedrohlich)
Hämorrha-	keine	Mikro-	intermittierende	starke	Nekrose,
gische		skopische	makroskopische	Frequenzerhöhung	geschrumpfte Blase <
Zystitis		Hämaturie,	Hämaturie,	und Dysurie,	100 ml, schwere
		leichte	erhöhte	häufige Hämaturie,	hämorrhagische
		Epithelatrophie	Frequenz	Blasenkapazität	Zystitis
				auf < 150 ml	-
				reduziert	

10. Abkürzungen

RT = Radiotherapie

RP = radikale Prostatektomie

PSA = prostataspezifisches Antigen

PSADT = PSA – Verdoppelungszeit (PSA-doublingtime)

Gy = Gray (Maßeinheit der Strahlendosis)

MeV = Megaelektronvolt

11. Literaturliste

- (1) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI (2006) Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage, Saarbrücken
- (2) Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncologica 2004; 43(4): 316-318.
- (3) Wiegel T, Hinkelbein W. Radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen elevation. Controversies in Uro-Oncology. Front Radiat Ther Oncol. Bsasel, Karger, 2002; 36: 35-42.
- (4) Rogers CG, Khan MA, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. CANCER December 1, 2004; 101(11): 2549-2556.
- (5) Kirkpatrick JP, Anscher MS. Radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Dec; 3 (12): 933-942.
- (6) Moul JW, Variables in predicting survival based on treating "PSA-only" relapse. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2003; 21: 292-304.
- (7) Do LV, Do TM, Smith R, Parker RG. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate. Impact on both local control and distant disease-free survival. Am J Clin Oncol (CCT) 2002; 25(1): 1-8.
- (8) Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. J Urol. 2006 Sep; 176(3): 985-990.
- (9) Molitierno J, Evans A, Mohler JL, et al. Characterization of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Urol Int 2006; 77: 130-134.
- (10) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5): 1097-1005.
- (11) Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, et al. Higher than standard radiation doses (> or = 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 567-574.
- (12) Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, et al. Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 621-625.
- (13) Myers RP. Detrusor apron, associated vascular plexus, and avascular plane: relevance to radical retropubic prostatectomy anatomic and surgical commentary. Urology 2002; 59: 472-479.
- (14) Stolzenburg, JU, Schwalenberg T, Horn LC, et al. Anatomical landmarks of radical prostatectomy. European Urolo gy 2007; 51: 629-639.

- (15) McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968; 49(3): 347-357.
- (16) Tillmann BN, Atlas der Anatomie des Menschen. Springer-Berlin 2005; 366, 385.
- (17) National cancer institute: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/prostate/healthprofessional
- (18) Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Prostataerkrankungen. Heft 36, Januar 2007.
- (19) Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. Am J Epidemiol 1995; 141(8): 732-740.
- (20) Gleason DF, Mellinge GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. Journal of Urology 1974; 111(1): 58-64.
- (21) Karstens JH. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 3. Auflage, Lehmanns Berlin 2002. 120; 123.
- (22) Zincke et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. J ClinOncol 1994 Nov; 12 (11): 2254-63
- (23) Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil. Steril. 1973: 24(2):134-44.
- (24) Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. J Forensic Sci 1978; 23(1): 106-115.
- (25) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human-prostate-specific-antigen. Investigative Urology 1979; 17 (12): 159-163.
- (26) Shock NW, Greulich RC, Andres R, et al. Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. U.S. Government Printing Office, publication 84-2450, Washington, D.C.,1984
- (27) Pearson JD, Morrell CH, Landis PK, et al. Mixed-effects regression models for studying the natural history of prostate disease. Stat Med 1994; 13 (5-7): 587-601
- (28) Roberts SG, Blute ML, Bergstrahl EJ, et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. Mayo Clinic Proc.2001; 76: 576-581.
- (29) Young HH, VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. Ann Surg. 1905; 41(4): 549-57.

- (30) Millin T. Retropubic prostatectomy. J Urol. 1948; 59(3): 267-80.
- (31) Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982; 128(3): 492-497.
- (32) Walsh PC, Quinlan DM, Morton RA, et al. Radical retropubic prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. Urol Clin North Am. 1990; 17 (3): 679-84.
- (33) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, ICRU Report 50. 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 20814, USA.
- (34) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric-estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association 1958; 53(282): 457-481.
- (35) Cox DR. Regression models and life-tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology 1972; 34(2): 187
- (36) AJCC Cancer Staging Manual. TNM Classification of Malignant Tumours. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M et al. Editors. 6th Edition. 2002.
- (37) Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998 (Publish date April 30, 1999 at http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc archive.html).
- (38) Prescribing, recording, and reporting photo beam therapy (supplement to ICRU Report 50), ICRU Report 62. 1999. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland 20814, USA.
- (39) Bottke D, Wiegel T. Percutaneous radiotherapy for low-risk prostate cancer: options for 2007. Worl J Urol 2007; 25: 53-57.
- (40) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281(17): 1591-1597.
- (41) Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al. Conformal technique dose escalation in prostate cancer: Improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment PSA > or = 10 ng/ml. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:141.
- (42) Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al. Conformal technique for dose escalation for prostate cancer: Biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific-antigen > 10 ng/ml. Int J Radiat Oncol Phys 1996; 35:861-868.
- (43) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 621-625.
- (44) Höcht S, Wiegel T, Schostak M, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Onkologie 2002; 25: 201-206.

- (45) Stephenson AJ, Shahrokh FS, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004; 291(11): 1325-1332.
- (46) Schild SE, Buskirk SJ, Wong W, et al. The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate-specific antigen following radical prostatectomy. J Urol 1996; 156(5): 1725-1729.
- (47) Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(3):483-489
- (48) MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 2003; 170: 1833-1837.
- (49) Ward JF, Zincke H, Bergstrahl E, et al. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. J Urol 2004; 172:2244-2248.
- (50) Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, et al. Is an anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? J Urol 2001; 166: 111-115.
- (51) Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated prostate-specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol 2000; 163: 845-850.
- (52) Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 369
- (53) Forman JD, Velasco J. Therapeutic radiation in patients with a rising post-prostatectomy PSA level. Oncology 1998; 12: 33.
- (54) Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. Radiotherapy Oncol 1998; 49: 103.
- (55) Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: The combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(2): 415-419.
- (56) Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < or = 10 ng/ml prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 649-654.
- (57) Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J of Clin Oncol 2007; 25 (15): 2035-2041.
- (58) Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome results of a retrospective study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008 0ct 27.

- (59) Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, et al. Salvage radiotherapy for rising or persisting PSA after radical prostatectomy. Urology 2002; 60: 281-286.
- (60) Do T, Parker RG, Do C, et al. Salvage radiotherapy for biochemical and clinical failures following radical prostatectomy. Cancer J Sci Am 1998; 4:324-349.
- (61) Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: Analysis of efficacy and prognostic factors. Urology 2002; 59:726-731.
- (62) Gark MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, et al. Impact of prostatectomy prostatic specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. Urology 1998; 51:998-1003.
- (63) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. JAMA 2005; 294:1233-1239.
- (64) Schild SE. Radiation therapy (RT) after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest) 2001; 96:94-98.
- (65) Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: The importance of radiation dose. Urology 1998; 52(6):1034-1040.
- (66) Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.): UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002
- (67) Helpap B, Böcking A, Dhom G, et al. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch- urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom". Pathologe (1985); 6:3-7
- (68) Michl U, Graefen M, Haese A, et al. Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy. Urologe 2003; A 42(9):1196-1202
- (69) Levinson AW, Su LM. Laparoscopic radical prostatectomy: current techniques. Curr Opin Urol 2007; 17: 98-103.
- (70) Roscigno M, Cozzarini C, Scatooni V et al. A reappraisal of the role of vesicourethral anastomosis biopsy in patient candidates for salvage radiation therapy after radical prostatectomy. Radiother Oncol (2007); 82: 30-37.
- (71) King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is evidence for dose escalation out there? Int J Radiat Oncol Biol Phys (2008); 71: 346-350
- (72) Höcht S, Lohm G, Moser L, Hinkelbein W. Radiotherapy in biochemical recurrences after surgery for prostate cancer. Front Radiat Ther Oncol (2008); 41: 77-85.
- (73) Bottke D, Wiegel T. pT3R1-Prostatakarzinom. Sofortige oder verzögerte Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie? Urologe (2008); 47: 1431-1435.

- (74) Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA (2008); 299: 2760-2769.
- (75) Brawer MK, Meyer GE, Letran JL et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology (1998); 52 (3): 372-378.
- (76) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.0. September 2009.
- (77) Chun FK, Graefen M, Zacharias M et al. Anatomic radical prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. World J Urol (2006); 24(3): 273-80.
- (78) Swindle P, Eastham JA, Ohori M et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol (2005); 174: 903-907.
- (79) Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(4):1151-61.
- (80) Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specificantigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993; 269: 57-60.
- (81) Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology 1996; 48: 55-61
- (82) Catalona W, Ritchie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination in serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 1994; 151: 1283–1290
- (83) Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in serum PSA (PSA-density) in a community-based cohort for men. J Urol A 1993; 149: 412
- (84) Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the tax 327 study. J Clin Oncol, 26 (2): 242-245, Jan 2008.
- (85) Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Band 36 Prostataerkrankungen. Stand: 24.1.2007.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Erklärung

"Ich, Julia Faehndrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Determinanten des biochemischen Prostatakarzinomrezidivs – Gibt es eine Dosis-Wirkungsbeziehung in der Salvage-Radiotherapie? Bestrahlung mit 66,6 Gy und 70,2 Gy im Vergleich selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

Datum Unterschrift

14. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Wolfgang Hinkelbein für die Überlassung des Themas. Außerdem danke ich Herrn Dr. Lutz Moser und Frau Dr. Alessandra Siegmann für die Unterstützung bei der Datenerhebung, fachlichen Fragen und den notwendigen Korrekturen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Gunnar Lohm, ebenfalls für die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie fachlichen Fragen.