Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

# Retrospektive Untersuchung über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom und biochemischem Rezidiv nach erfolgter Prostatektomie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jörg Lütcke
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

Abstract/Abstrakt.....3/4
1 Einleitung.....5
2 Allgemeiner Teil
2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....6
2.2 Makroskopische Anatomie der Prostata.....7
2.3 Mikroskopische Anatomie (Histologie) der Prostata.....10
2.4 Funktion der Prostata.....10
2.5 Diagnose des Prostatakarzinoms.....11
2.6 Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) - Marker des Prostatakarzinoms.....13
2.6.1 Der absolute PSA-Wert.....15
2.6.2 Das freie und das gebundene PSA.....16
2.6.3 Die PSA-Dichte.....17
2.6.4 Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity).....17
2.6.5 Die PSA-Verdopplungszeit.....18
2.7 Therapieplanung und Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms.....20

3 Methoden
3.1 Statistische Methoden.....23
3.2 Patientenrekrutierung.....24
3.3 Einschlusskriterien.....24
3.4 Ausschlusskriterien.....24
3.5 Datenermittlung.....24
3.6 Bestrahlungsplanung und Bestimmung der Bestrahlungsvolumina.....25
3.7 Definitionen.....26

4 Ergebnisse.....28
5 Diskussion.....55
6 Zusammenfassung.....64
7 Literaturverzeichnis.....66
8 Lebenslauf.....73
9 Eidesstattliche Versicherung.....74
10 Publikationsliste.....75
10 Danksagungen.....76

Abstract

***Background and Purpose***

In patients with prostate cancer (PC) and biochemical relapse after radical prostatectomy, salvage radiotherapy (SRT) could improve biochemical progression free survival (BPFS). We updated data from a single centre survey.

***Material and Methods***

Overall, 151 patients were analysed. A biochemical relapse after SRT was diagnosed when the PSA exceeded the post SRT nadir by 0.2ng/mL with subsequent increase. Parameters with significant impact on biochemical progression free survival (BPFS) in univariate analysis were included in a multiple Cox regression.

***Results***

After a median follow-up of 82 months, 18 (12%) patients had died with 10 (6.6%) deaths PC-related. Univariate analysis revealed a significant impact for pre-SRT PSA level (median 0.34ng/mL), Gleason score, PSA-Doubling-Time (PSADT) (median 5.7 months) and tumorstage on BPFS. Multivariate analysis confirmed the impact of pre-SRT PSA level, Gleason score and PSADT on BPFS.

***Conclusion***

In this series of patients, we found a remarkably low rate of PC-related deaths. Our data support early initiation of SRT. However, this treatment strategy could carry the risk of overtreatment in at least a subset of patients.

## Abstrakt

### Hintergrund

Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, die nach erfolgter radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv erleiden, kann die Salvage-Radiotherapie das biochemisch rezidivfreie Überleben verbessern. In dieser Arbeit wurde Daten aus einer Single-Center-Studie ausgewertet.

### Material und Methoden

Insgesamt wurden Daten von 151 Patienten analysiert. Ein biochemisches Rezidiv wurde bei einem PSA-Anstieg um 0,2ng/ml über dem PSA-Nadir nach der Salvage-Radiotherapie, gefolgt von einem weiteren PSA-Anstieg, diagnostiziert. Die Parameter mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben in den univariaten Analysen wurden mittels der Cox-Regression in einer multivariaten Analyse erneut analysiert.

### Ergebnisse

Bei einem medianen Follow-Up von 82 Monaten verstarben18 Patienten (12%), davon 10 (6,6%) an einer Prostatakarzinom bedingten Ursache. Die univariaten Analysen zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben für folgende Parameter: PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie, Gleason-Score, PSA-Verdopplungszeit und das Tumorstadium. Die multivariaten Analysen bestätigten die statistische Signifikanz für den PSA-Wert vor der Strahlentherapie, den Gleason-Score und die PSA-Verdopplungszeit.

### Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigten eine bemerkenswert niedrige Rate an Prostatakarzinom assoziierter Todesfälle. Nach unseren Ergebnissen sollte die Salvage-Radiotherapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt initiiert werden. Dennoch besteht bei diesem Vorgehen das Risiko einer Übertherapie zumindest bei einem Teil der Patienten.

## 1 Einleitung

Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind und nach einer radikalen Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv erleiden, das heißt einen Wiederanstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA), können, bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben, von einer Radiotherapie (RT) profitieren[1]. Diese Radiotherapie, eingesetzt bei einem Krankheitsprogress nach kurativ intendierter Primärtherapie, wird Salvage-Radiotherapie (SRT) genannt. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass der Abfall des PSA-Wertes nach einer Salvage-Radiotherapie auf einen nichtmessbaren Bereich eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Auftretens eines erneuten biochemischen Rezidivs hat[2].

Jedoch lag der mediane Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie lediglich bei 42 Monaten.

Zudem wurde auch jüngst durch eine Studie von Trock et al. dargestellt[3], dass eine Salvage-Radiotherapie einen positiven Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom haben kann. Auch aufgrund dieser Daten wird die Salvage-Radiotherapie als eine Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit postoperativem biochemischen PSA-Rezidiv angesehen.

Für unterschiedliche Faktoren konnte dabei ein Einfluss auf die Zeitdauer der biochemischen Rezidivfreiheit gefunden werden, wie: histologisch-pathologisches Grading, Resektionsstatus und PSA-Wert vor Beginn der SRT[4].

In den letzten Jahren war die Höhe des PSA-Wertes, ab der vom Radiotherapeuten eine SRT eingeleitet werden sollte, in Diskussion. Aktuell wird in den Deutschen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms eine möglichst früher Beginn der Salvage-Radiotherapie empfohlen – der PSA-Wert sollte unter 0,5ng/ml liegen[5]. Allerdings entstammen diese Empfehlungen Daten von retrospektiven Studien mit relativ kurzen Nachbeobachtungszeiträumen. In der hier vorgestellten Arbeit waren die PSA-Werte zu Beginn der Salvage-Radiotherapie nicht nur niedriger als in den meisten veröffentlichen Studien, sie lagen zudem auch deutlich unterhalb des oben genannten Wertes in den angesprochenen deutschen Leitlinien.

Eine kürzlich veröffentliche Definition des biochemischen Rezidivs nach Salvage Radiotherapie war die Grundlage zur Berechnung unserer Daten[6]. Mit dieser Arbeit präsentieren wir eine retrospektive Beobachtungsserie mit relativ langem

Nachbeobachtungszeitraum, bei der wir unterschiedliche Parameter hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz bezogen auf das biochemische Rezidiv untersuchten.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Die Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Das Prostatakarzinom ist in Deutschland zurzeit das häufigste Karzinom des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen in den Jahren 2007 und 2008 bewegte sich jeweils um 64.000 und macht mittlerweile rund 26 % aller Krebsneuerkrankungen des Mannes aus, gefolgt von Darmkrebs und Lungenkrebs[7]. Weltweit liegt die Prävalenz des Prostatakarzinoms, das heißt die Anzahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt, an zweiter Stelle aller Krebserkrankungen und ist für 5,8% der durch Krebs verursachten Todesfälle verantwortlich[8]. Die Prognose für das Jahr 2012 sagt sogar noch eine Steigerung auf knapp 68.000 Neuerkrankungen pro Jahr voraus[7].

Bezogen auf die deutschlandweite Mortalität, das heißt die Sterberate bezogen auf die Anzahl der Individuen, liegt der Prostatakrebs allerdings hinter den beiden genannten Entitäten Lungen- und Darmkrebs. So sind im Jahr 2007 11.448 und in 2008 12.134 Patienten an Prostatakrebs verstorben, während im gleichen Zeitraum über 29.000 Männer an Lungenkrebs verstarben, obwohl dieser mit rund 14% einen weit geringeren Anteil an Krebsneuerkrankungen ausmacht[7].

Wenn man alle Altersklassen zusammen betrachtet, dann beträgt die Inzidenz, also die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres, etwa 120 pro 100.000 Männer. Bei den über 75-jährigen Männern steigt die Inzidenz auf über 800 pro 100.000 Männer[9].

Insgesamt ist ein Anstieg aller Krebsneuerkrankungen in den letzten Jahren zu beobachten, was möglicherweise auf die veränderte Altersstruktur und eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist. Das Prostatakarzinom hat seit Beginn der Schätzungen und Aufzeichnungen durch das Robert-Koch-Institut im Jahre 1980 bis zum heutigen Tage einen Zuwachs an Neuerkrankungen pro Jahr um mehr als das Dreifache erfahren[9].

Das Prostatakarzinom ist ein Malignom des Alters und ist vor der vierten bis fünften Lebensdekade selten anzutreffen. Unterschiedlichste weltweite Autopsie-Studien

zeigten, dass mit steigendem Alter auch die Häufigkeit eines postmortal histologisch gesicherten Prostatakarzinom anstieg und dass bei den über 80-jährigen fast 75% ein Prostatakarzinom hatten[10,11,12] .
Auffallend bei der epidemiologischen Betrachtung des Prostatakarzinoms und seiner deutlichen Zuwachsrate ist die große Diskrepanz zwischen dem Anstieg der Inzidenz und der in den letzten Jahren fast kontinuierlich verlaufenden Mortalität des Prostatakarzinoms.

## 2.2 Makroskopische Anatomie der Prostata

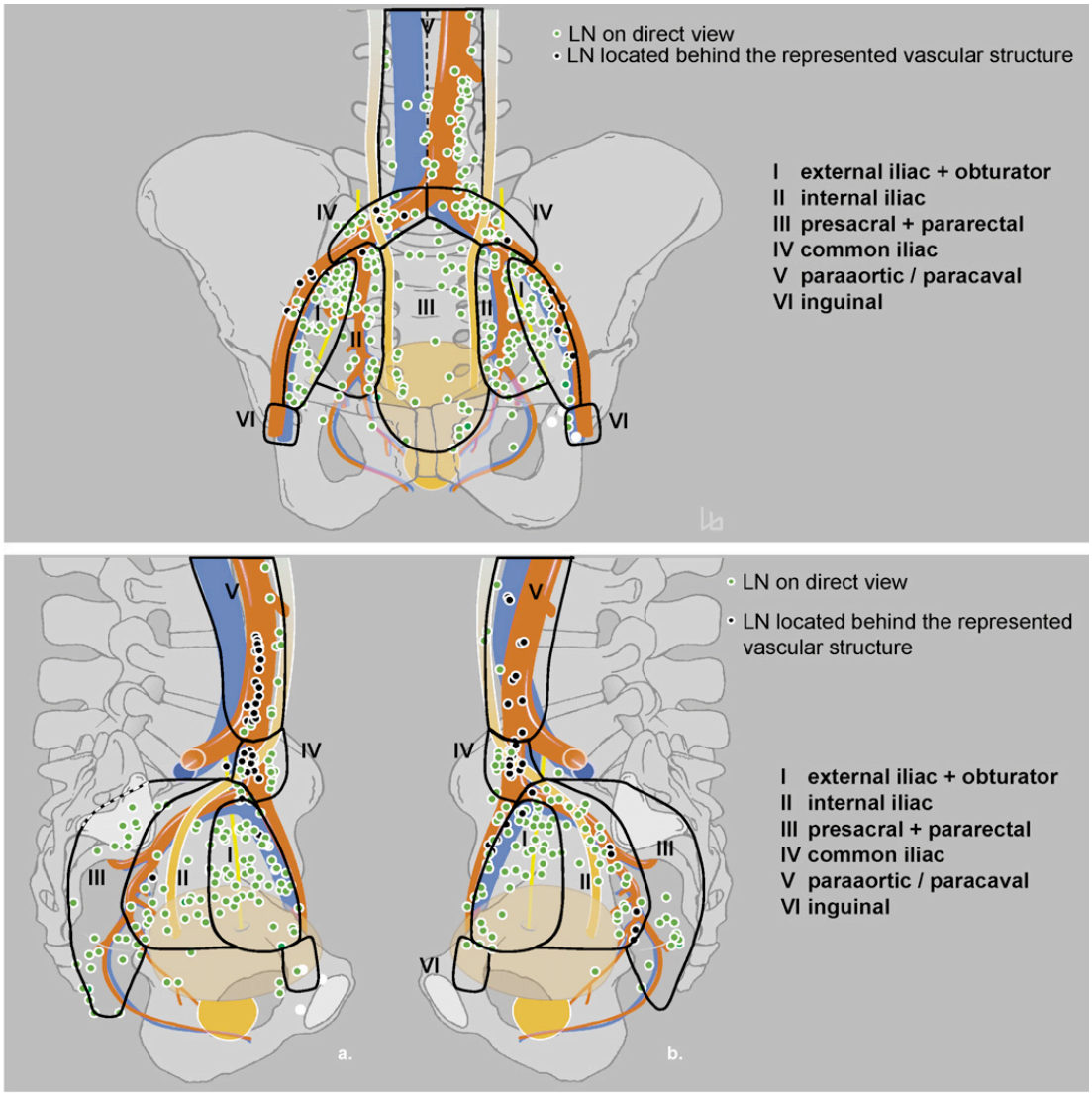
Die Prostata gehört zu den männlichen Geschlechtsorganen. Sie wird zusammen mit den Samenblasen (Vesiculae seminales) und den Cowper´schen Drüsen (Glandulae bulbourethrales) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen gezählt.
Aufgrund ihrer Lage im kleinen Becken wird sie auch „Vorsteherdrüse“ genannt, da sie, vom Damm aus gesehen, vor der Vesica urinaria (Harnblase) am Blasenausgang liegt. Getrennt durch eine bindegewebige Faszie, die Fascia rectoprostatica (Denovilliersche Faszie), grenzt sie dorsal an das Rektum und ist somit bei der rektalen Untersuchung gut zu ertasten.
Ebenso steht sie in Nachbarschaft des dorsalen und periprostatischen Venenplexus, der für die erektile Funktion von Bedeutung ist.
Die Prostata hat keinerlei Verbindung zum Peritoneum und ist nur unvollständig von einer Kapsel aus fibromuskulärem Gewebe umgeben[13]. Eine endopelvine Faszie überzieht die Prostata ventral, in deren parietalen Blatt der N. cavernosus verläuft.
Laut gängiger Lehrbuchliteratur beträgt ihr Sagittaldurchmesser ca. 2 – 3 cm, die Breite ca. 4cm und die Dicke ca. 1-2 cm bei einem Gewicht von etwa 20-25g und wird als „kastaniengroß“ bezeichnet.
Die Basis der Prostata ist der Teil, der der Harnblase anliegt. Der Apex liegt, dem Diaphragma urogenitale zugewandt, der Basis gegenüber[14].
Durch die Drüse ziehen der proximale Teil der Urethra (Pars prostatica urethrae) sowie die beiden Samenleiter, Ductus deferens dexter und sinister, die zusammen im Colliculus seminalis paarig in die Urethra münden.

In der Terminologia Anatomica, dem von der Federative Committee of Anatomical Terminology (FCAT) festgelegten internationalen Standard für die Terminologie der menschlichen Anatomie, werden folgende Bereiche der Prostata unterschieden:
Der Isthmus prostatae, der ventral der Urethra liegt und überwiegend frei von Drüsengewebe ist, sowie ein rechter, ein linker und ein mittlerer Lappen.
Nach den Arbeiten von McNeal et al. ist die Prostata in vier verschiedene Abschnitte unterteilt – drei davon sind zum Drüsengewebe zu zählen, während der vierte Abschnitt als vorderes fibromuskuläres Stromagewebe bezeichnet wurde[15,16].

In der Klinik hat sich die Einteilung in drei konzentrische Zonen bewährt: die urethrale oder periurethrale Zone, die den Raum unmittelbar um die Harnröhre umfasst, eine Innenzone oder auch Transitionalzone genannt, die etwa 20%-30% des Drüsengewebes enthält[12,14] und die periphere Zone. Diese Gliederung entspricht weitestgehend den pathologischen Prozessen, die von ihnen ausgehen können. So liegt meist der Ursprung der benignen Prostatahyperplasie in der Transitionalzone und die periphere Zone ist in erster Linie Entstehungsort von malignen Prozessen[17].
Die periphere Zone enthält mit ca. 70% den größten Drüsenanteil.
Die Blutversorgung erfolgt über Äste der A. iliaca interna. Die Rami prostatici gehen zum einen von der A. vesicalis inferior aus und zum anderen entspringen sie von der A. rectalis media[18].

Der venöse Abfluss erfolgt über einen periprostatischen Plexus in die Vv. iliacae internae[18].
Die Lymphe der Prostata wird in die regionären Lymphknoten drainiert. Aus dem subkapsulären lymphatischen Geflecht der Prostatadrüse ziehen Lymphbahnen kranial zu den externen iliacalen Lymphknoten, lateral zu den hypogastrischen Lymphknoten und dorsal zu den subaortalen sakralen Lymphknoten[19].

Eine 2009 durchgeführte Studie über den regionalen Lymphabfluss gibt einen guten bildlichen Überblick über die Drainagestationen beim Prostatakarzinom[20]:




(European Urology 53 (2008) 118–125)

Bei diesen Untersuchungen wurde von Patienten mit nicht-kapselübergreifendem Prostatakarzinom mittels radiologischer bzw. nuklearmedizinischer Bildgebung wie Single-photon-Emissions-CT (SPECT), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nach sonographisch gesteuerter intraprostatischer Injektion von Technetium (Tc-99m) die Lymphdrainagegebiete der Prostata dargestellt. Des Weiteren erfolgte intraoperativ mittels Gamma-Sonde der Nachweis der Lymphknoten, die Technetium speicherten. Es zeigte sich, dass fast 70% der Lymphknoten in den Drainagegebieten entlang der A. iliaca interna und externa, in der Obturatorius-Region und entlang der A. iliaca communis lagen[20]. In einem Review, in dem Arbeiten bezüglich der Erfassung der sogenannten Wächter-Lymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) beim Prostatakarzinom mittels bildgebender Technik verglichen wurde, waren die Gebiete entlang der A. iliaca externa, der A.

iliaca interna und entlang der A. iliaca communis die häufigsten Orte einer lymphogenen Metastasierung[21]. Hier wurde die Detektion mittels SPECT-CT und vorher erfolgter sonographisch gestützter Injektion von Technetium in die Prostatadrüse und anschließender intraoperativer Gegenprobe ebenfalls mit einer Gamma-Sonde durchgeführt.

## 2.3 Mikroskopische Anatomie (Histologie) der Prostata

Die Prostata setzt sich aus Fibrozyten, die das Bindegewebe bilden, glatten Muskelzellen und den Drüsen bildenden Zellen zusammen. Der Drüsenkörper besteht laut gängigen Lehrbüchern aus 30 – 50 tuboloalveolären Drüsen, die zusammen über eine Vielzahl von kleinen Öffnungen am Colliculus seminalis in die Urethra, pars prostatica, münden.
Die epithelialen Zellen und die Stromazellen exprimieren auf ihrer Oberfläche Androgenrezeptoren und wachsen androgenabhängig.
Die Drüsen werden von einem zwei- bis mehrreihigem Epithel ausgekleidet, welches je nach Aktivitätszustand hoch- bis isoprismatisch oder flach sein kann. Die Epithelzellen der tuboloalveolären Drüsen sezernieren u.a. das Prostata-spezifische Antigen (PSA). Dieses Protein ist auch im Blutserum nachweisbar und seine Messung wird zur Frühdiagnostik und Nachkontrolle des Prostatakarzinoms sowie zur Erfassung eines eventuellen Rezidivs eingesetzt.

## 2.4 Funktion der Prostata

Die Prostata produziert ein dünnflüssiges, saures Sekret (pH ca. 6,4), das mit einem Anteil von 15 – 30% zur Ejakulatmenge beiträgt.
Es enthält u.a. Zink, Zitronensäure, Prostaglandine, Proteasen und Spermin. Das letztere dient der Verbesserung der Motilität und der Befruchtungsfähigkeit der Spermien. Die Prostaglandine stimulieren den Uterus und die Proteasen verflüssigen das Ejakulat.

## 2.5 Diagnose des Prostatakarzinoms

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms verläuft in mehreren Schritten, von der körperlichen Untersuchung bis zur histopathologischen Karzinomsicherung.

Zu Beginn stehen die digital rektale Untersuchung sowie die Bestimmung des PSA-Wertes.

Die digital rektale Untersuchung weist nach Studien selbst in Kombination mit dem PSA-Wert eine nicht zufriedenstellende, stark vom Untersucher abhängige Sensitivität - definiert als Quotient aus den richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen - von 59 - 64% auf[22]. Insbesondere bei niedrigen PSA-Werten von kleiner als 10ng/ml ist der positive prädiktive Wert - ein Parameter der angibt, ob bei Personen, die mittels eines Testverfahrens für krank gehalten werden auch wirklich erkrankt sind - zwischen 4 und 45% bescheiden[23]. Bei einer Meta-Analyse lag die Sensitivität der digitalen rektalen Untersuchung als Screeningmethode zwischen 49% bis 69,2%. Die Spezifität – definiert als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summer aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen - zwischen 18% und 99,5%[24].

Laut den S-3 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird diese Untersuchung aufgrund ihrer Einfachheit mit einem hohen Empfehlungsgrad aber weiterhin befürwortet[5].

Als folgender Schritt zur Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung des Prostata-spezifischen-Antigens im Serum etabliert[24].

Das PSA wurde 1979 entdeckt und die Bestimmung seiner Serumkonzentration 1986 in die Diagnostik eingeführt[25] . Es ist eine dem Kallikrein ähnliche Serinprotease und wird in der wissenschaftlichen Literatur auch teilweise als „human kallikrein 3“ bezeichnet [26] , das der Verflüssigung des Spermas dient. Das PSA ist prostataspezifisch jedoch nicht prostatakarzinomspezifisch, das heißt es wird sowohl von benignen als auch von malignen epithelialen Zellen sezerniert. Differentialdiagnostisch kommt eine Erhöhung des PSA-Wertes im Serum bei einer Prostatitis, einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und dem Prostatakarzinom vor. Auch nach einer Manipulation durch eine digital rektale Untersuchung, eine transrektalen Ultraschalluntersuchung, nach einer längeren Fahrradfahrt oder nach einer Ejakulation kann der PSA-Wert erhöht sein[27].

Der PSA-Grenzwert, der eine weitere Diagnostik induziert, hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Wurde früher noch ein Wert von > 4.0ng/ml[28] als Schwelle für die

Indikationsstellung zur Durchführung der nächsten diagnostischen Stufe – der Stanzbiopsie – angesehen, so wurde dieser in vielen Arbeitsgruppen heutzutage bei Männern über dem 60. Lebensjahr auf Werte deutlich unterhalb der 4.0ng/ml-Grenze herabgesetzt[29]. Die damit einhergehende Erhöhung der Sensitivität der Diagnostik führt allerdings zu einer erniedrigten Spezifität. Die Erniedrigung des Schwellenwertes erfolgte, da in Studien gezeigt wurde, dass bei circa 1/3 der Patienten, die einen PSA-Wert von > 4.0ng/ml zum Zeitpunkt der Diagnose eines Prostatakrebses hatten, bereits eine organüberschreitende Erkrankung vorlag[30].

Die Bewertung der absoluten Höhe des PSA-Wertes wird neben den bereits aufgeführten nicht-prostatakarzinombedingten Veränderungen auch dadurch erschwert, dass unterschiedliche Test-Kits mit unterschiedlichen Referenzbereichen auf dem Markt sind, die die Vergleichbarkeit untereinander beschränken. In einer Meta-Analyse wurden 14 Studien bezüglich der Sensitivität und der Spezifität des PSA-Screenings untersucht. Die Sensitivität wurde mit Werten von 66,7% bis 100% angegeben, die Spezifität lag zwischen 18 und 100%[24].

Daher ist man in letzter Zeit zum Teil dazu übergegangen, die PSA-Kinetik bei den durchgeführten Blutserumuntersuchungen zu beachten. Hiermit sind Berechnungen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, auch als PSA-Velocity bezeichnet, oder die Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit gemeint.

Ein Anstieg des PSA von 0.75ng/ml pro Jahr gilt als karzinomverdächtig[31].

Die PSA-Verdopplungszeit beschreibt den Zeitraum, in dem sich der PSA-Wert, verdoppelt hat unter der Vorstellung, dass bei Vorliegen einer malignen Entartung des Prostatagewebes ein exponentieller Anstieg der Serumkonzentration erfolgt. Im biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie kann eine kurze PSA-Verdopplungszeit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine bereits metastasierte Erkrankung nach einem erneuten PSA-Anstieg nach Prostatektomie verbunden sein, während bei einem höheren Wert die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung nach einem biochemischen Rezidiv geringer ist[32].

Eine weitere Möglichkeiten der PSA-Diagnostik bei Männern mit einem PSA-Wert von > 4.0 – 10.0ng/ml ist die Differenzierung des Gesamt-PSA vom freien PSA im Serum. Grundsätzlich gilt hier: Je kleiner der Anteil des freien PSA, desto höher ist das Karzinomrisiko[27].

Des Weiteren kann die PSA-Dichte gemessen werden: Hier wird der Serumspiegel des PSA gemessen und durch das mittels transrektaler Ultraschalluntersuchung gemessene Prostatavolumen geteilt.
Über die einzelnen hier aufgeführten Bestimmungsmethoden des PSA und der PSA-Kinetik wird weiter unten im Abschnitt 2.6.1 ff. eingegangen.
Bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf das Vorliegen einer malignen Entartung der Prostata wird zur feingeweblichen Einstufung und letztendlichen Verifizierung des Verdachts eine Nadelbiopsie eingefordert. Hiermit kann der Beweis für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms erbracht werden.
Bei histologischem Nachweis eines Prostatakarzinoms erfolgt in Abhängigkeit vom vorliegenden Risikoprofil, das nach d´Amico[33] in drei Stufen eingeteilt wird (genauere Erklärung im Abschnitt 2.7 auf Seite 17) eine weitergehende Ausbreitungsdiagnostik. Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil (Tumorkategorie cT1, PSA ≤ 10ng/ml, Gleason-Score 6) benötigen keine weitere Diagnostik[34]. Patienten mit einem höheren Risikoprofil oder entsprechenden klinischen Befunden wie Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen bedürfen zur Einschätzung, ob eine Metastasierung in die Lymphknoten oder in das Skelettsystem bereits stattgefunden hat, eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit CT (PET-CT), Knochenszintigraphie oder Magnet-Resonanztomographie[5]. In manchen Zentren wird eine diagnostische pelvine Lymphdadenektomie vor weiterer Therapieplanung durchgeführt.
Anhand dieser diagnostischen Maßnahmen kann entschieden werden, ob eine lokalisierte Erkrankung vorliegt. Grundlegend gilt, dass der Tumor, sobald er einmal lymphogen oder hämatogen metastasiert ist, in der Regel nicht mehr heilbar ist - ein kurativer Therapieansatz ist hier allenfalls eingeschränkt möglich.

## 2.6 Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) - Marker des Prostatakarzinoms

Die ersten diagnostischen Schritte, um vor einer Biopsie ein mögliches Prostatakarzinom aufzudecken, sind, wie schon oben beschrieben, die digital rektale Untersuchung und die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens. Die Serumwerte des PSA korrelieren bei entsprechend hohem Wert oder kurzer Verdopplungszeit sowohl mit der Aggressivität der malignen Entartung der Vorsteherdrüse als auch bei entsprechenden postinterventionellem Absinken mit dem

Erfolg der jeweilig gewählten Therapie[27]. Da die Spezifität des PSA-Screenings begrenzt ist und somit die Gefahr der Überdiagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht, hat man in den letzten Jahren weitere Variationen der PSA-Bestimmung und PSA-Berechnungen zu etablieren versucht, die alle ihre Schwächen und Stärken haben[27]. Das durch die Food and Drug Adminstration (FDA) im Jahre 1994 eingeführte PSA-Screening hatte in den USA zu einer deutlichen Reduktion der Diagnoserate von bereits metastasierten Prostatakarzinomen bei der Erstdiagnose und zu einer Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate geführt[27, 35]. Ob diese Ergebnisse jedoch lediglich auf die Vorverlegung der Diagnose zurückzuführen sind und es sich somit nur um eine scheinbare Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate handelt, ist allerdings weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Vor der PSA-Screening-Ära wurde das Prostatakarzinom durch die digital-rektale Untersuchung oder akzidentell durch eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) diagnostiziert, die in der Annahme einer benignen Prostatahyperplasie durchgeführt wurde [27,36]. Vor 1994 wurde außerdem die saure Prostataphosphatase als biologischer Marker in der Regel zum Ausschlussmarker ossärer Metastasen bei Prostatakarzinom benutzt[37].

In den Untersuchungen des PSA zur Einführung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zeigte sich, dass malignes Prostata-Gewebe fast 10 mal so viel PSA sezerniert, als die Zellen, die bei der benignen Prostatavergrößerung hyperplasieren[38]. Die Zweifel, dass das PSA sich als Marker des Prostatakarzinoms eignen würde, da es prostataspezifisch aber nicht tumorspezifisch ist, wurden durch Arbeiten von Catalona et al. widerlegt[39, 40]. Diese Arbeiten waren die Grundlage für die Zulassung des Prostata-spezifischen Antigens zur Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms bei der Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 1994.

Seit 1991 Catalona et al. in einer multizentrischen Studie die Eignung des PSA-Werts zum Screening bei Prostatakarzinom bewiesen, ist die Bedeutung des PSA-Wertes bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms sowie der weiteren Therapieentscheidungen nicht von der Hand zu weisen.

Interessanterweise hat jüngst die U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) die Empfehlung ausgesprochen, für jede Altersklasse keine weiteren reinen PSA-Screeninguntersuchungen durchführen zu lassen, da der Nutzen dieser Untersuchung nicht den Schaden aufwöge, der durch falsch-positive Ergebnisse und deren folgender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen entstünde[41].

Sie begründen ihre Empfehlung mit Ergebnissen aus anderen Studien, die zeigten, dass die meisten der Männer, die mittels des PSA-Screening von ihrer Krebserkrankung erfuhren, jedoch keine klinische Symptome aufwiesen, an anderen Ursachen als dem Prostatakarzinom verstarben. Zudem konnten keine durch das PSA-Screening erklärbare Reduktion der prostataspezifischen Mortalität nachgewiesen werden[41].

Da der absolute PSA-Wert ungeeignet ist[41], um zwischen einem klinisch irrelevanten Prostatakarzinom und einem aggressiv wachsenden Tumor zu differenzieren, wurden, wie oben beschrieben, weitere PSA-Berechnungen und Unterarten der Bestimmung der PSA-Dynamik wie z.B. die PSA-Verdopplungszeit entwickelt.

Die oben angesprochenen Varianten der PSA-Bestimmungen sowie Berechnungen der PSA-Kinetik zur Frühdiagnose des Prostatakarzinoms werden teilweise aufgrund ihrer Aussagekraft in der klinischen Praxis eingesetzt und werden in den folgenden Abschnitten genauer erklärt.

### 2.6.1 Der absolute PSA-Wert

Bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zeigte sich, dass bei ca. 1/3 der Patienten mit einem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert bei Diagnosestellung von 4.0ng/ml oder größer bereits ein kapselüberschreitendes Wachstum vorlag[27]. In den Arbeiten von Catalona et al.[39,40] wurde zunächst der Wert von >4ng/ml als Grenzwert für die Durchführung einer Stanzbiopsie zum histologischen Nachweis eines Prostatakarzinoms empfohlen. Bei Probanden ohne bekannte Prostatakarzinomerkrankung, die in den Screening-Untersuchungen einen PSA-Wert aufwiesen, der größer als 2,5ng/ml und kleiner als 4.0ng/ml war, hatten eine altersabhängige fast 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass der PSA-Wert innerhalb von vier Jahren auf Werte von über 4,0ng/ml ansteigen wird. Teilweise wurde bei diesen Probanden im Verlauf auch ein Prostatakarzinom detektiert[42]. Diese Ergebnisse veranlassten Catalona et al. seine Empfehlungen für den Grenzwert zur Biopsie auf 2,5ng/ml zu senken[43].

Zudem zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms die Wahrscheinlichkeit für eine Kapselüberschreitung mit der Höhe des PSA-Wertes zum Diagnosezeitpunkt zunahm[44].

Für Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom und folgender radikaler Prostatektomie gilt, dass nach erfolgreicher Entfernung des malignen und des

restlichen benignen Prostatagewebes der PSA auf einen Wert unterhalb der Nachweisgrenze sinkt[5]. Die Halbwertszeit des Prostata-spezifischen Antigens wird mit 2,6 Tagen angegeben, so dass nach einer Prostatektomie erwartet wird, dass nach zwei bis vier Wochen der PSA-Wert nicht mehr nachweisbar sein sollte, sofern das komplette Gewebe der Prostata entfernt wurde[45]. Für diese Patienten gilt, dass ein neuerlicher Anstieg des PSA einen Progress der Erkrankung anzeigt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach einer primären Radiotherapie die Prostata und somit auch nichtmalignes PSA-produzierendes Gewebe im Körper verbleibt, wird das posttherapeutische PSA-Monitoring diffiziler.

Bei Patienten, bei denen initial eine primär kurative radikale Prostatektomie erfolgte, wurde in einer Studie von Pound et al. das biochemische Rezidiv mit einem Anstieg des PSA auf > 0,2ng/ml festgelegt[46]. Nach den aktuellen S3-Leitlinien wird das biochemische Rezidiv nach einer Prostatektomie mit einem PSA-Werten von > 0,2 ng/ml definiert, der in einem Abstand von mindestens zwei Wochen bestätigt wurde[5].

Für Patienten, die sich zunächst einer Strahlentherapie unterzogen, wurde früher durch die American Society of Radiology and Oncology (ASTRO) das biochemische Rezidiv mit drei aufeinanderfolgenden Anstiegen des PSA-Wertes nach dem durch die Strahlentherapie erreichten Nadir festgelegt. Aktuell wird nach der Phoenix Consensus Conference[47] wie auch in den deutschen S3-Leitlinien ein durch mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg über dem postinterventionellen PSA-Nadir von > 2ng/ml als biochemisches Rezidiv definiert[5]. Bei der Festlegung des Zeitpunktes eines biochemischen Rezidivs kann es methodenabhängig zu einer Rückdatierung kommen.

### 2.6.2 Das freie und das gebundene PSA

Das Prostata-spezifische Antigen liegt in zwei verschiedenen Formen im Serum vor[48,49]. Zum einen das freie, ungebunden zirkulierende PSA und zum anderen ein komplexgebundenes (mit Alpha-1-Chymotrypsin)[48]. Das komplexgebundene PSA war bei Patienten mit einem Prostatakarzinom signifikant höher und entsprechend waren die Serumwerte des freien PSA bei diesen Patienten niedriger[48]. Bei Patienten die einen PSA-Wert zwischen 4,0ng/ml und 10ng/ml aufwiesen, zeigte sich, dass der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA bei 25% lag und dass bei nur 8% dieser Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden konnte[27]. Wenn die prozentualen Anteile des freien PSA am Gesamt-PSA jedoch unter 10% lagen, konnte man bei 56% dieser Patienten ein Prostatakarzinom feingeweblich nachweisen[27].

### 2.6.3 Die PSA-Dichte

Die PSA-Dichte wird ermittelt über die Bestimmung des Prostatavolumens mittels einer transrektalen Sonographie und des Serum-PSA-Wertes. Veneziano et al. bestimmten einen Index (PSA-Wert geteilt durch das Prostatavolumen). Sie konnten signifikante Unterschiede in den Indices für PCA und Prostatitis zeigen[50]. Werte kleiner als 0.10ng/ml pro $cm^3$ weisen auf eine benigne Prostatahyperplasie hin. Werte größer als 0.15ng/ml pro $cm^3$ sprechen eher für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms[30].

Auch bei der Bestimmung der Dichte aus dem Volumen operativ entnommener Vorsteherdrüsen und dem PSA-Wert konnten signifikante Unterschiede zwischen einer Prostatitis und einem Malignom gezeigt werden[51]. Teilweise wurde die transrektale sonographische Messung des Prostatavolumens als zu umständlich, aufwendig und fehlerbehaftet angesehen, die somit die Genauigkeit des Index entsprechend beeinträchtigen würde[27].

### 2.6.4 Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity)

Fortlaufende PSA-Messungen sind die Grundlage für die Bestimmung der PSA-Velocity. Mit ihr wird der Anstieg des PSA-Wertes über einen gewissen Zeitraum (in der Regel ein Jahr) mittels einer linearen Regression ermittelt[52]. In einer ersten Beobachtung der PSA-Dynamik über die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wurde gezeigt, dass eine Zuwachsrate von 0,75ng/ml pro Jahr als signifikant hinweisend für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms war[27,53].

Weitere Studien bestätigten das Ergebnis, dass die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ein weiteres Instrument in der Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms sein kann[27, 54]. Andererseits wurde in einer Studie gezeigt, dass der Wert 0,75ng/ml Anstiegsgeschwindigkeit pro Jahr insbesondere für die Patienten geeignet ist, die totale Serum-PSA-Werte von >4,0ng/ml aufwiesen[55]. Dies beruht auf der Tatsache, dass Prostatamalignome bei höheren Serum-PSA-Werten auch eine stärkere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit generieren können[56].

Patienten mit geringeren PSA-Serum-Werten hingegen sollten schon ab einer Anstiegsgeschwindigkeit von 0,3ng/ml – 0,5ng/ml pro Jahr einer Gewebeentnahme zugeführt werden[27].

Es stellte sich ebenfalls heraus, dass die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ein guter Parameter ist, um die Aggressivität eines Prostatakarzinoms vorauszusagen: Patienten mit einer höheren PSA-Anstiegsgeschwindigkeit hatten eine fast 10 Mal so hohe prostataspezifische Mortalität sowohl nach einer radikalen Prostatektomie als auch nach einer primären Radiotherapie[57, 58].

Allerdings wurde auch beobachtet, dass gerade bei einem kurzen Beobachtungszeitraum die Spezifität der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit abnimmt und somit die Gefahr der Überdiagnostik durch nicht notwendige Stanzbiopsien gegeben ist[5, 59].

Schwächen bei der Berechnung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sind zum einen der natürlicherweise schwankende PSA-Wert im Serum beim Mann[60] und zum anderen die unterschiedlichen Test-Assays, die zur Bestimmung des totalen PSA-Wertes verwendet werden[27].

### 2.6.5 Die PSA-Verdopplungszeit

Aufgrund der Annahme, dass bei einem Prostatakarzinom ein exponentielles Wachstum der malignen Zellen vorliegt und somit auch die PSA-Werte exponentiell ansteigen, setzte sich zur Prognoseberechnung und Abschätzung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität die Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit als verlässlicher Prädiktor durch[52]. Die Errechnung der PSA-Verdopplungszeit erfolgt über eine logarithmische Transformation der PSA-Werte[52].

In der Literatur gibt es verschiedenste Berechnungsmethoden. Eine einheitliche Methode zum Beispiel bezüglich der Anzahl der PSA-Bestimmungen und des Abstands der PSA-Erhebungen konnte bisher noch nicht gefunden werden. Dies ist ein Kritikpunkt beim Vergleich von Studien, die sich mit der prädiktorischen Aussagekraft der PSA-Verdopplungszeit beschäftigen [61]. Die notwendige logarithmische Analyse der PSA-Verdopplungszeit wird dem Kliniker nunmehr durch im Internet verfügbare Nomogramme und Kalkulatoren erleichtert[52].

Die PSA-Verdopplungszeit zeigte sich in zahlreichen Studien in Bezug auf die prostataspezifische Mortalität, die Wahrscheinlichkeit des Scheiterns der Therapie und das Vorliegen von Metastasen als verlässlicher Prädiktor [52, 61, 62, 63].

In einem Review, der die verschiedenen Berechnungsmethoden und deren unterschiedliche Aussagekraft bezogen auf die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs und dem Auftreten von Metastasen untersuchte, wurde

allerdings keine Überlegenheit der PSA-Dynamik gegenüber der Messung einzelner PSA-Werte festgestellt. Wegen der ungenauen Vorhersagekraft wurde sogar davon abgeraten, als klinisch behandelnder Arzt Energie in die Beschaffung vorheriger PSA-Werte zu investieren, um eine PSA-Dynamik-Berechnung vornehmen zu können[64]. Jedoch bezog sich diese Studie allerdings auf die PSA-Dynamiken vor Einsatz einer Primärtherapie.

Die Berechnungen der PSA-Verdopplungszeiten aus nur zwei PSA-Werten erfolgt zum Beispiel der folgenden Formel[65]:

$$\frac{\ln(2) \times t}{\ln(\text{letzter PSA-Wert}) - \ln(\text{initialer PSA-Wert})}$$

Das „t“ ist bei dieser Berechnung die Zeit zwischen den beiden PSA-Bestimmungen.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden sämtliche PSA-Werte oberhalb der Nachweisgrenze von der Prostatektomie bis zum Beginn der Salvage-Radiotherapie in die Berechnung mit einbezogen und mittels einer Regressionsgerade die PSA-Verdopplungszeit errechnet. Ziel dieser Berechnungsart war es, das Ergebnis möglichst unabhängig von eventuellen PSA-Ausreißerwerten zu halten.

Wichtigster Einflussfaktor bei der Berechnung der PSA-Verdopplungszeit auf der Grundlage von lediglich zwei PSA-Werten ist der PSA-Ausgangswert[27]. Bei dieser Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit vor der Durchführung einer Primärtherapie kann die Berechnung verfälscht werden, denn der Zeitpunkt der Transformation der benignen Zellen in malignes Prostatagewebe kann nicht sicher bestimmt werden. Daher kann bei der Berechnung der PSA-Verdopplungszeit ein PSA-Wert durch hyperplasiertes, aber noch gutartiges Gewebe in die Berechnung mit einfließen und somit falsch niedrigere Werte generieren. Bei bereits erfolgter Prostatektomie muss in der Regel von einem Rezidiv des Karzinoms als Ursache des erneuten PSA-Anstiegs ausgegangen werden. Somit hat die PSA-Verdopplungszeit nach primärer Therapie eine höhere Aussagekraft und ist zum posttherapeutischen biochemischen PSA-Monitoring besser geeignet[27]. So wurde gezeigt, dass mit Hilfe der PSA-Verdopplungszeit die Wahrscheinlichkeit für ein metastasenfreies Überleben abgeschätzt werden kann[46]. Pound et al. legten dar, dass Männer mit einer PSA-Verdopplungszeit von mehr als 10 Monaten eine deutlich höhere Chance auf ein metastasenfreies Überleben bezogen auf die folgenden fünf Jahre haben.

Gegebenenfalls kann dies eine Entscheidungshilfe sein, um das weitere Therapie-Regime optimal anpassen zu können[27].

## 2.7 Therapieplanung und Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms:

Bei der Therapieplanung des Prostatakarzinoms ist zu bedenken, dass das Prostatakarzinom oft auch ohne Therapie eine langsam progrediente maligne Erkrankung ist. Daher sind die zu planenden Therapieschritte immer mit ihren jeweiligen Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen und auf die individuelle Konstellation des Patienten abzustimmen. Bei einem palliativen Therapieansatz gibt es zum Beispiel die hormonelle Therapie mit Androgen-Rezeptor-Antagonisten, LHRH-Analoga oder die Orchiektomie.

In der potentiell kurativen Situation besteht neben den gängigen weiter unten aufgeführten Behandlungsmethoden auch die Möglichkeit einer Active Surveillance, eine Behandlungsstrategie, bei der das Prostatakarzinom als beobachtungsbedürftig und noch nicht als therapiebedürftig eingestuft wird, insbesondere bei den Patienten, deren prätherapeutische Diagnostik ein niedriges Progressionsrisiko ergeben hat.

Laut den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird bei der Active Surveillance-Strategie in den ersten beiden Jahren eine vierteljährliche PSA-Bestimmung und Durchführung einer digital rektalen Untersuchung sowie in den ersten drei Jahren eine Biopsie alle 12-18 Monate gefordert. Bei stabilem Befund dann Rebiopsien alle drei Jahre. Sollte bei diesen Kontrollen eine relevante Progredienz des PSA-Wertes oder des histologischen Gradings erfasst werden, kann das Konzept der Active Surveillance verlassen und eine entsprechende Therapie gewählt werden.

Bei einem nicht metastasiertem Prostatakarzinom gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten: Bei kurativer Intention kommen der operative Eingriff, die primäre Strahlentherapie oder die Möglichkeit einer Ultraschallbehandlung, der sogenannte hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) in Frage. Bei der letztgenannten Intervention handelt es sich um eine Therapie, bei der durch Ultraschallwellen das Gewebe erhitzt und zerstört wird. Bei der Strahlentherapie stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Auswahl: die Brachytherapie, auch als interne Strahlentherapie bezeichnet, bei der eine Strahlenquelle in unmittelbare Nähe des Zielgebiets eingebracht wird oder die perkutane Strahlentherapie.

Für die Brachytherapie stehen wiederum zwei verschiedene Techniken zur Verfügung: Die low-dose-rate Brachytherapie (abgekürzt LDR-Brachytherapie) mit der

permanenten Platzierung von radioaktiven Seeds und einer Dosisrate < 1 Gray (Gy) pro Stunde oder die high-dose-rate Brachytherapie (abgekürzt HDR-Brachytherapie) mit dem ferngesteuerten kurzzeitigen Einbringen einer radioaktiven Quelle über zuvor applizierte Hohlnadeln, über die die radioaktive Quelle hineingefahren und unmittelbar nach der Bestrahlung wieder entfernt wird und einer Dosisrate > 10Gy pro Stunde.

Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom und einem organbegrenztem Befall sind die radikale Prostatektomie, die primäre Radiotherapie und der HIFU anerkannte Therapieverfahren, mit denen eine leitliniengerechte Behandlung mit kurativen Ansatz möglich ist[5].

Wie schon erwähnt besteht im Umgang mit dem Prostatakarzinom die Gefahr einer Übertherapie. Von einer kurativen Therapie profitieren insbesondere Patienten mit einem höheren Risikoprofil des Prostatakarzinoms und einer Lebenserwartung mit mehr als 10 Jahren [66]. Daher sollten nach den S3-Leitlinien bei den Therapieentscheidungen insbesondere das Patientenalter und die Komorbiditäten berücksichtigt werden. Zu erwähnen sei hier, dass gut differenzierte Tumore mit niedrigem Risikoprofil auch unabhängig von jedweder Therapie eine gute Prognose haben[67].

Bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens sollten also folgende Faktoren berücksichtigt werden: Klinische Untersuchungsergebnisse, lokale Ausbreitung des Karzinoms, PSA-Wert, Gleason-Score, das Lebensalter und die Nebenerkrankungen sowie die Lebenserwartung des Patienten[5].

Wie bereits oben erwähnt wird das Prostatakarzinom nach d´Amico in drei Risikogruppen eingeteilt[33]:

- niedriges Risiko = PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie ≤ 2a;
- intermediäres (mittleres) Risiko = PSA-Wert > 10ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b;
- hohes Risiko = PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c.

Des Weiteren werden anhand der gesammelten Untersuchungsergebnisse (PSA-Wert, klinisches Tumorstadium und Gleason-Score) mit Hilfe der sogenannten Partin-Tabellen, die an der John Hopkins University durch u.a. Alan Partin entwickelt wurden, die Wahrscheinlichkeiten für eine organbegrenzte Erkrankung, möglichen

Kapseldurchbruch, Samenblasenbefall bis zum Lymphknotenbefall abgeschätzt[68, 69, 70].

Neben den Partin-Tabellen können sogenannte Kattan-Nomogramme zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des 5-jährigen progressionsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie, perkutaner Radiotherapie oder permanenter Brachytherapie herangezogen werden [71]. Inzwischen liegt auch ein Kattan-Nomogramm zur Beurteilung der postoperativen Wahrscheinlichkeit der 7-jährigen Rezidivfreiheit vor und kann in der klinischen täglichen Praxis zur Therapieplanung und Risikostratifizierung eingesetzt werden[71,72].

# 3 Methoden

## 3.1 Statistische Methoden

Die Daten zu dieser Studie wurden retrospektiv in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie erhoben.

Für die statistische Auswertung und Aufbereitung der Daten wurde das Programm SPSS Version 19.0 für Windows der Firma SPSS Inc. Chicago/Illinois / USA verwandt.

Die Berechnungen der Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben der Patienten wurden mittels des Kaplan-Meier-Schätzers [73] durchgeführt. Der Vergleich der Überlebensfunktionen der Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren und deren Untersuchung auf eine bestehende Signifikanz erfolgte mittels Logrank-Test.

P-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Kontinuierliche Variablen wurden nach ihrem Median dichotomisiert.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz in den univariaten Analysen nach dem Logrank-Test erfolgte eine Dichotomisierung der kategorialen Variablen Tumorstadium entsprechend vorangegangener Arbeiten[3,4]. Der Gleason Score wurde nach den erwähnten Risikokriterien nach d´ Amico (siehe S. 19) in drei Gruppen aufgeteilt. Beim Tumorstadium wurde die organbegrenzte der kapselüberschreitenden Erkrankung gegenübergestellt.

Statistisch signifikante Variablen der univariaten Analysen wurden mittels der Cox-Regression in einer multivariaten Analyse zur Bestätigung ihrer Rolle als statistisch signifikante unabhängige Faktoren erneut analysiert[74].

Folgende Parameter wurden analysiert: Patientenalter zu Beginn der Salvage-Radiotherapie, der PSA-Wert vor der radikalen Prostatektomie, die PSA-Verdopplungszeit des Zeitraums von der radikalen Prostatektomie bis zu Beginn der Salvage-Radiotherapie, die Länge des Zeitintervalls von der radikalen Prostatektomie an bis zum Beginn der Salvage-Radiotherapie, der PSA-Wert vor dem Beginn der Salvage-Radiotherapie, das Tumorstadium (≤ pT2c versus ≥ pT3a), der Rand-Resektionsstatus (R0 versus R1), der Gleason-Score (≤ 6 versus = 7 versus ≥ 8) und der postoperative PSA-Nadir (0 versus > 0).

Die Daten dieser Arbeit stammen von Patienten, die sich zunächst mit kurativem Ansatz einer radikalen Prostataektomie unterzogen. Nach einem biochemischen Rezidiv, der sich in einem erneuten PSA-Anstieg zeigte, wurden sie mit kurativem Ansatz mittels Radiotherapie auf das Prostatabett behandelt.

## 3.2 Patientenrekrutierung

Die in die statistische Analyse einfließenden Daten, stammen von Patienten, die in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikum Berlin, Charité, Campus Benjamin Franklin im Zeitraum vom 5.11.1997 bis zum 15.4.2004 eine Salvage-Radiotherapie erhalten haben. Die radikalen Prostatektomien fanden im Zeitraum von Juni 1989 bis Dezember 2003 statt.

## 3.3 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Patienten gab es folgende Parameter:

Alle Patienten litten initial unter einem Adeno-Karzinom der Prostata, die nach einer radikalen Entfernung der Prostata und der Samenblasen einen Wiederanstieg des Prostata-spezifischen Antigens aufwiesen. Die Operation sowie die pathologische Begutachtung der entnommenen Gewebe erfolgten in unterschiedlichen Kliniken beziehungsweise Instituten.

## 3.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien der Patienten in dieser Arbeit waren ein positiver Lymphknotenbefund, eine begonnene Hormontherapie im Zeitintervall zwischen der Operation und der Radiotherapie, eine Orchiektomie in der Vorgeschichte oder eine Unerreichbarkeit des Patienten unmittelbar nach der Strahlentherapie (lost-to-follow-up).

Eine Hormontherapie vor der Prostatektomie führte nicht zum Ausschluss.

## 3.5 Datenermittlung

Die PSA-Werte wurden durch die ambulant behandelnden Ärzte (Urologen, Onkologen und Hausärzte) übermittelt oder in der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, erhoben. Somit fanden die Messungen in unterschiedlichen Laboren mit verschiedenen Test-Assays und Referenzbereichen statt. Der PSA-Wert wurde mit Null angegeben, wenn er unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des jeweiligen Test-Assays lag.

Die histopathologische Einteilung erfolgte nach dem von Gleason et al. für Adeno-Karzinome der Prostata eingeführten Score[75, 76, 77].

Die Gleason-Scores wurden in der Regel direkt im Anschluss an die Prostatektomie bzw. die Stanzbiopsie durch den jeweiligen Pathologen ermittelt.
Bei einigen Patienten ist bei der ursprünglichen histopathologischen Untersuchung des Prostatapräparats das Grading nicht nach dem Gleason-Schema durchgeführt worden, sondern nach damals noch gebräuchlichen anderen Methoden, oder die Dokumentation hierüber war nicht in den verfügbaren Akten.
Teilweise war bei diesen Patienten eine nachträgliche Bestimmung des Gleason-Scores möglich. Diese Nachbegutachtungen wurden zum Teil vom Pathologen am jeweiligen Krankenhaus, in dem der Patient operiert wurde, durchgeführt. Im Übrigen erfolgte die nachträgliche Untersuchung in der Abteilung für Pathologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin.

### 3.6 Bestrahlungsplanung und Bestimmung der Bestrahlungsvolumina

Die Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patienten als rechnergestützte, konformale 3-dimensionale CT-Planung durchgeführt. Eingesetzt wurde hierfür das Planungssystem Cadplan der Firma Varian. Die Festlegung des Planungszielvolumens, des sogenannten Planning-Target-Volumen (PTV), erfolgte mittels der Planungs-CT vor der Strahlentherapie nach den Richtlinien des ICRU-Reports 50 und 62[78,79]. Zusätzlich wurden die Risikostrukturen Rektum und Harnblase bei der Bestrahlungsplanung markiert und die zu erwartende Strahlenbelastung dieser Organe errechnet. Die Bestrahlung erfolgte in der Regel als 3-4-Felder-Technik mittels 18 Mega-Volt Photonen eines Linearbeschleunigers.
Bei den Patienten die einen auf die Prostata begrenzten Tumor hatten, beschränkte sich das Bestrahlungsvolumen auf das ehemalige Prostatabett und den Hals der Harnblase mit einem Sicherheitssaum von 1cm. Bei kapselüberschreitenden Karzinomen oder Befall der Samenblasen wurde das Bestrahlungsvolumen auf das ehemalige Bett der Samenblasen ausgeweitet[80]. Die regionären Lymphknoten wurden nicht mitbestrahlt.

## 3.7 Definitionen

**Alter des Patienten**: Zeitraum von der Geburt bis zum Beginn der Strahlentherapie.

**PSA-Nullbereich**: Der PSA-Wert wurde mit Null angegeben, wenn er unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des jeweiligen Test-Assays lag.

**Tumorstadium**: Klassifiziert wurde nach dem Klassifikationsmanual der AJCC, 7. Auflage.

**Resektionsstatus**: Einteilung ebenfalls gemäß dem Klassifikationsmanual der AJCC, 7. Auflage.

**Gleason-Score**: Die histopathologische Einteilung erfolgte nach dem von Gleason für Adeno-Karzinome der Prostata eingeführten Score.

**Biochemischer Progress**: Ein biochemisches Rezidiv wurde nach den Kriterien von Stephenson[6] angenommen, die folgendermaßen lauten:

1. Anstieg des PSA-Wertes um 0,2ng/ml oder mehr über dem tiefsten Wert nach der Strahlentherapie, sogenannter Post-Strahlentherapie-Nadir, gefolgt von einem weiteren Anstieg.
2. Ein kontinuierlicher Anstieg des PSA-Wertes nach Beginn der Strahlentherapie.
3. Der Einsatz einer Hormontherapie nach Abschluss der Strahlentherapie.
4. Ein festgestellter klinischer Progress.

**Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs:** Als Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs wurde das Datum des zweiten Anstiegs nach Erreichen des Nadirs festgelegt. So sollte eine Rückdatierung vermieden werden.

Bei Einleitung einer Hormontherapie wurde das Datum der zuletzt vor Beginn der Hormontherapie durchgeführten PSA-Messung als Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs verwendet.

**PSA-Verdopplungszeit:**

In dieser Arbeit wurden sämtliche PSA-Werte oberhalb der Nachweisgrenze von der Prostatektomie bis zum Beginn der Salvage-Radiotherapie in die Berechnung mit einbezogen. In die logarithmisierten PSA-Werte wurde eine Regressionsgerade gelegt. Die Steigung dieser Gerade entspricht der PSA-Verdopplungszeit.

**Nachbeobachtungszeit:** Zeitintervall vom Ende der Radiotherapie bis zur letzten dokumentierten PSA-Messung oder bis zum Tode des Patienten.

**Akutnebenwirkungen:** Nebenwirkungen, die nicht länger als 90 Tage nach Strahlentherapiebeginn andauern.

**Spätnebenwirkungen:** Nebenwirkungen, die länger als 90 Tage nach Beginn der Radiotherapie anhalten beziehungsweise erst später auftreten.

**Bewertung der Nebenwirkungen:** Die Bewertung der Akut- und Spätnebenwirkungen erfolgte anhand der vom National Cancer Institute der USA herausgegebenen Common Terminology Criteria for adverse Events (CTCAE v. 3.0).

## 4 Ergebnisse

Es wurden anfänglich die Befunde von 162 Patienten in diese Arbeit mit eingeschlossen und untersucht.

Während der Datenerhebung stellte sich bei 10 Patienten heraus, dass deren PSA-Verdopplungszeit nach der radikalen Prostatektomie einen negativen Wert aufwies und sie daher definitionsgemäß keine Salvage-Radiotherapie erhielten. Bei diesen Patienten lag kein biochemisches Rezidiv vor und somit erhielten diese Patienten eher eine adjuvante Strahlentherapie, auch wenn eine leitliniengerechte adjuvante Strahlentherapie das Erreichen eines postoperativen PSA-Nullwertes erfordert. Diese Patienten wurden aus der Studie herausgenommen.

Bei einem weiteren Patienten lag zwar ebenfalls ein negativer Wert für die PSA-Verdopplungszeit vor, aber dieser Wert kam offensichtlich durch einen Ausreißer-Wert zustande bei sonst ansteigenden postoperativen PSA-Werten. Dieser Patient wurde nicht aus der Studie ausgeschlossen - hier werteten wir wie in einer vorab veröffentlichten Studie die PSA-Verdopplungszeit mit 100 Monaten[3].

Ein weiterer Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da sich bei der Datenerhebung herausstellte, dass im Intervall zwischen Operation und Radiotherapie bereits eine Hormontherapie begonnen worden war.

Somit wurden von insgesamt ursprünglich 162 Patienten 11 aus den genannten Gründen herausgenommen. Es verblieben somit 151 Patienten in der Analyse.

Bei 140 (= 92,7%) Patienten erfolgte zusätzlich zur radikalen Prostatavesikulektomie eine pelvine Lymphadenektomie. Bei diesen Patienten ergab die histologische Aufarbeitung der Lymphknotenpräparate einen negativen Lymphknotenstatus (pN0). Bei den übrigen 11 Patienten wurde die Beurteilung des Lymphknoten-Status mittels vorliegender CT-Bilder durchgeführt. Bei keinem dieser Patienten. waren vergrößerte Lymphknoten erkennbar. Der Lymphknoten-Status wurde in diesem Falle mit cN0 bewertet. Somit lag bei keinem dieser Patienten ein Befall der regionären Lymphknoten vor.

Bei 22 Patienten war initial keine Begutachtung der histologischen Präparate der Prostata nach Gleason erfolgt. Bei diesen erfolgte eine nachträgliche Untersuchung des entnommenen Prostatagewebes zur Beurteilung des histopathologischen Gradings nach dem Gleason-Score am Institut der Pathologie der Charité, Campus Benjamin Franklin.

Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten lag zwischen vier Monaten und 145,6 Monaten, bei einem Median von 80,2 Monaten (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:**

| **Nachbeobachtungszeitraum in Monaten** | |
|---|---|
| Mittelwert | 78,63 |
| Median | 80,22 |
| Minimum | 4,04 |
| Maximum | 145,64 |

Das Alter der Patienten zu Beginn der Radiotherapie betrug minimal 53,25 Jahre und maximal 80,9 Jahre, im Median 64,6 Jahre (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:**

| **Alter der Patienten in Jahren zu Beginn der Radiotherapie** | |
|---|---|
| Mittelwert | 65,03 |
| Median | 64,64 |
| Minimum | 53,25 |
| Maximum | 80,93 |

71 Patienten (47%) hatten einen kapselüberschreitenden Tumor (pT3a) oder einen Samenblasenbefall (pT3b). Einen in die Nachbarorgane infiltrativ wachsenden Tumor (pT4) wiesen drei Patienten auf (2%).

73 Patienten (48,3%) hatten ein Prostatakarzinom im Stadium pT2a-c. Bei 4 (2,6%) Patienten lagen keine Angaben bezüglich des Tumorstadiums vor (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:**

| Tumorstadium | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| pT2a | 17 | 11,3 |
| pT2b | 2 | 1,3 |
| pT2c | 54 | 35,8 |
| pT3a | 46 | 30,5 |
| pT3b | 25 | 16,6 |
| pT4 | 3 | 2,0 |
| Keine Angabe | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Sämtliche Patienten hatten einen negativen Lymphknotenstatus. Bei 140 Patienten (92,7%) war der negative Lymphknotenbefund histopathologisch gesichert. Bei 11 Patienten (7,3%), wurde der Lymphknotenstatus radiologisch beurteilt und mit cN0 bewertet (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:**

| Lymphknotenstatus | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| pN0 | 140 | 92,7 |
| cN0 | 11 | 7,3 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Im Median wurden 8 Lymphknoten entnommenen, der Mittelwert der entfernten Lymphknoten betrug 8,6 Lymphknoten. Das Minimum der entfernten Lymphknoten lag bei 2, das Maximum bei 28 Lymphknoten (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5:**

| **Anzahl der bei der Lymphadenektomie entnommenen Lymphknoten (von 140 Patienten)** | |
|---|---|
| Mittelwert | 8,56 |
| Median | 8,00 |
| Minimum | 2 |
| Maximum | 28 |

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten variierte stark (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:**

| **Anzahl der bei der Lymphadenektomie entnommenen Lymphknoten (LK)** | | |
|---|---|---|
| Anzahl der LK | Anzahl der Patienten | % |
| 2 | 4 | 2,9 |
| 3 | 9 | 6,4 |
| 4 | 8 | 5,7 |
| 5 | 11 | 7,9 |
| 6 | 16 | 11,4 |
| 7 | 14 | 10,0 |
| 8 | 14 | 10,0 |
| 9 | 10 | 7,1 |
| 10 | 11 | 7,9 |
| 11 | 5 | 3,6 |
| 12 | 9 | 6,4 |
| 13 | 7 | 5,0 |
| 14 | 4 | 2,9 |
| 15 | 5 | 3,6 |
| 16 | 1 | 0,7 |
| 17 | 1 | 0,7 |
| 18 | 1 | 0,7 |
| 19 | 1 | 0,7 |
| 20 | 2 | 1,4 |
| 21 | 1 | 0,7 |
| 22 | 2 | 1,4 |
| 25 | 1 | 0,7 |
| 26 | 2 | 1,4 |
| 28 | 1 | 0,7 |
| Gesamt | 140 | 100 |

83 Patienten (55%) hatten einen positiven Resektionsstatus (R1), bei 56 (37,1%) Teilnehmern der Studie konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Bei 12 Patienten (7,9%) war die Datenlage nicht vollständig und der Resektionsstatus war nicht mehr valide ermittel- und nachvollziehbar und wurde mit Rx bewertet (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:**

| Resektionsstatus | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| R0 | 56 | 37,1 |
| R1 | 83 | 55,0 |
| Gesamt | 139 | 92,1 |
| Rx | 12 | 7,9 |
| Gesamt | 151 | 100 |

65 Patienten (43%) der Patienten hatten einen Gleason-Score, der kleiner oder gleich 6 war. Bei 54 ( 35,8%) Patienten lag dieser gleich 7 und weitere 28 Patienten (18,5%) wiesen einen Gleason-Score größer oder gleich 8 auf. Bei den verbleibenden vier Patienten konnte der Gleason-Score nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8:**

| Gleason-Score | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| ≤ 6 | 65 | 43,0 |
| = 7 | 54 | 35,8 |
| ≥ 8 | 28 | 18,5 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

133 Patienten (88,1%) wurden mit einer Gesamtdosis von 66,6 Gray (Gy) bestrahlt. 6 Patienten (4,0%) erhielten nach Abschluss der Strahlentherapie eine Dosis von 64,8 Gy. 5 Patienten (3,3%) bestrahlten wir mit einer Gesamtdosis von 59,4 Gy und weitere

5 Patienten erhielten insgesamt 63,0 Gy appliziert. Ein Patient erhielt 66,0 Gy und ein weiterer Patient wurde mit einer Gesamtdosis von 68,4 Gy bestrahlt (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:**

| Gesamtdosis in Gray (Gy) | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| 59,4 | 5 | 3,3 |
| 63,0 | 5 | 3,3 |
| 64,8 | 6 | 4,0 |
| 66,6 | 133 | 88,1 |
| 66,0 | 1 | 0,7 |
| 68,4 | 1 | 0,7 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Der Rauminhalt des Planungszielvolumens (PTV) betrug für 149 Patienten im Median 183,74ml, der Mittelwert lag bei 194,57ml (siehe Tabelle 10). Bei 2 Patienten konnte eine Bestimmung aus technischen Gründen nicht erfolgen.

**Tabelle 10:**

| Planungszielvolumen (in ml) | |
|---|---|
| Mittelwert | 194,57 |
| Median | 183,74 |
| Keine Angabe | 2 |
| Patientenanzahl mit validen Daten | 149 |

Der präoperative PSA-Wert der Patienten betrug zwischen 2,3ng/ml und 106,8 ng/ml, bei einem Median von 12,0ng/ml. Bei 14 Patienten war die präoperative Bestimmung des PSA-Wertes nicht dokumentiert (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11:**

| präoperative PSA-Werte (in ng/ml) | |
|---|---|
| Mittelwert | 18,17 |
| Median | 12,00 |
| Minimum | 2,33 |
| Maximum | 106,84 |
| Vorhandene Angaben | 137 |
| Keine Angabe | 14 |

Waren die postoperativen PSA-Werte unterhalb des messbaren Bereiches des jeweiligen Testkits, wurden diese mit Null bewertet. Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Nullbereiche der PSA-Messverfahren. Diese lagen zwischen 0,000ng/ml bis 0,100ng/ml. Die meisten Test-Kits benutzen einen Nullbereich, der mit <0,030ng/ml definiert wurde (72,8%).
Bei 13 Patienten gab es keine Angabe.

**Tabelle 12:**

| **Nullbereiche des jeweiligen PSA-Messverfahrens** | | |
|---|---|---|
| in ng/ml | Anzahl der Patienten | % |
| < 0,000 | 1 | 0,7 |
| < 0,002 | 2 | 1,3 |
| < 0,010 | 8 | 5,3 |
| < 0,030 | 110 | 72,8 |
| < 0,040 | 7 | 4,6 |
| < 0,050 | 8 | 5,3 |
| < 0,100 | 2 | 1,3 |
| Keine Angabe | 13 | 8,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Bei 82 Patienten (54,3%) wurde postoperativ ein PSA-Wert unterhalb des jeweiligen Messbereichs erreicht und gleich Null gesetzt. 66 Patienten (43,7%) wiesen einen PSA-Wert im noch messbaren Bereich auf. Bei 3 Patienten waren diese Angaben nicht dokumentiert (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13:**

| **PSA-Wert = 0 vs. > 0 postoperativ** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| = 0 | 82 | 54,3 |
| > 0 | 66 | 43,7 |
| Keine Angaben | 3 | 2,0 |
| Gesamtanzahl | 151 | 100 |

Der PSA-Wert zu Beginn der Radiotherapie betrug im Median 0,344ng/ml, das Minimum lag bei 0,034ng/ml und der höchste PSA-Wert vor der Strahlentherapie bei 8,871 ng/ml (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14:**

| **PSA-Wert zu Beginn der Radiotherapie (in ng/ml)** | |
|---|---|
| Mittelwert | 0,817 |
| Median | 0,344 |
| Minimum | 0,034 |
| Maximum | 8,871 |

Vor der Salvage-Radiotherapie hatten die Patienten eine PSA-Verdopplungszeit von 0,35 Monate bis 100 Monate, bei einem Median von 5,7 Monaten (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15:**

| **PSA-Verdopplungszeit in Monaten** | |
|---|---|
| Mittelwert | 10,34 |
| Median | 5,7 |
| Minimum | 0,35 |
| Maximum | 100 |

Bei 42 Patienten (27,8%) erfolgte vor der Strahlentherapie eine erneute Biopsie zur Verifizierung eines Tumorrezidivs im ehemaligen Prostatabett, die bei keinem Patienten zu einem histologischen Nachweis eines lokalen Tumorrezidivs führte. Für diese Patientengruppe lag der mediane PSA-Wert vor Beginn der Radiotherapie bei 1,08ng/ml (Mittelwert 1,66ng/ml). (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16:**

| **Biopsie vor Radiotherapie** | | | |
|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % | Medianer PSA-Wert vor RT-Beginn (in ng/ml) |
| keine Biopsie erfolgt | 108 | 71,5 | 0,24 |
| Biopsie erfolgt (Anzahl der negativen Proben) | 42 (42) | 27,8 | 1,08 |
| Keine Angabe | 1 | 0,7 | - |
| Gesamtanzahl der Patienten | 151 | 100 | 0,344 |

Die Zeitspanne von der radikalen Prostatektomie bis zum Beginn der Salvage-Radiotherapie lag zwischen 1,6 Monaten und 165,8 Monaten, bei einem Median von 19,0 Monaten (siehe Tabelle 17**).**

**Tabelle 17:**

| **Zeitintervall von OP bis Beginn Radiotherapie (in Monaten)** | |
|---|---|
| Mittelwert | 29,09 |
| Median | 18,97 |
| Minimum | 1,58 |
| Maximum | 165,80 |

Bei 85 Patienten (56,3%) lag der PSA-Nadir nach der Radiotherapie unterhalb des Messbereichs des jeweiligen Testkits.
Bei 66 Patienten (43,7%) war nach der Radiotherapie der PSA-Wert durchgehend messbar (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18:**

| **PSA-Nadir nach Radiotherapie** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| = Null | 85 | 56,3 |
| > Null | 66 | 43,7 |
| Gesamtzahl | 151 | 100 |

Der höchste PSA-Nadir nach Abschluss der Radiotherapie lag bei 5,160ng/ml bei einem Mittelwert von 0,177ng/ml (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19:**

| **PSA-Nadir nach der Radiotherapie (in ng/ml)** | |
|---|---|
| Mittelwert | 0,177 |
| Minimum | 0 |
| Maximum | 5,160 |

Bei 83 Patienten (55%) wurde im Nachbeobachtungszeitraum ein Progress festgestellt (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20:**

| Progress | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| nein | 68 | 45 |
| ja | 83 | 55 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Von den 83 Patienten mit einem biochemischen Progress erhielten 64 eine Hormontherapie (77,1%). Bei 18 (21,6%) der Patienten mit einem Progress wurde keine Hormontherapie initiiert (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21:**

| Hormontherapie nach Radiotherapie bei Progress | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| Progress | 83 | 100 |
| Hormontherapie erfolgt | 64 | 77,1 |
| Keine Hormontherapie | 18 | 21,6 |
| keine Angabe | 1 | 1,2 |

108 der eingeschlossenen Patienten erhielten vor Durchführung der radikalen Prostatektomie keine Hormontherapie (71,5%). Vor der Operation bekamen 24 Patienten Hormone bei ansteigenden PSA-Werten appliziert (15,9%). Bei 19 Patienten (12,6%) lagen diesbezüglich keine Daten vor (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22:**

| Hormontherapie vor Operation | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine Hormontherapie vor OP | 108 | 71,5 |
| Hormontherapie vor OP | 24 | 15,9 |
| Fehlende Angaben | 19 | 12,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Von den 151 Patienten sind insgesamt 18 im Laufe des Beobachtungszeitraums gestorben (11,9%). Von diesen 18 Todesfällen sind 9 mit Sicherheit auf das Prostatakarzinom zurückzuführen (6%) und ein weiterer Todesfall der malignen Grunderkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit zuzuordnen. Der PSA-Wert dieses Patienten lag beim letzten Follow-up bei 346 ng/ml. Diesen Tod behandelten wir in der Statistik als prostatakarzinombedingter Tod. Somit lag bei 10 der verstorbenen Patienten eine mit dem Prostatakarzinom assoziierte Todesursache vor (6,6%).
Bei weiteren 6 Patienten (4,0%) ist die Todesursache nicht auf das Prostatakarzinom zurückzuführen. Bei insgesamt zwei Todesfällen (1,3%) konnten keine verlässlichen Aufzeichnungen über die Gründe für den Tod ermittelt werden (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23:**

| **Todesursachen** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| Prostatakarzinom | 9 | 6,0 |
| Prostatakarzinom wahrscheinlich | 1 | 0,7 |
| Andere | 6 | 4,0 |
| unbekannt | 2 | 1,3 |
| Gesamtanzahl der Verstorbenen | 18 | 11,9 |
| Nicht verstorben | 133 | 88,1 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Tabelle 24 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der präoperativen Patientencharakteristika.

**Tabelle 24:**

| Parameter | Patienten |
|---|---|
| Anzahl der Patienten | 151 |
| Alter der Patienten: Median (Bereich) / in Jahren | 64.6 (53.25 - 80.9)) |
| **Tumorstadium initial** | |
| pT2a-c (auf die Prostata begrenzt) | 73 (48.3 %) |
| pT3a/b (Kapsel-überschreitend oder Befall der Samenblasen) | 71 (47.0 %) |
| pT4 (Infiltration von Nachbarstrukturen) | 3 (2 %) |
| Fehlende Angaben | 4 (2.6 %) |
| **Gleason Score** | |
| Gleason Score ≤6 | 65 (43 %) |
| Gleason Score 7 | 54 (35.8 %) |
| Gleason Score ≥ 8 | 28 (18.5%) |
| Fehlende Angaben | 4 (2.6%) |
| **Lymphknotenstatus** | |
| pN0 | 140 (92.7%) |
| cN0 | 11 (7.3%) |
| Anzahl der entnommenen LK: Median (Bereich) | 8 (2 - 28) |
| **Resektionsstatus** | |
| Resektionsstatus R0 | 56 (37.1%) |
| Resektionsstatus R1 | 83 (55.0%) |
| Resektionsstatus Rx | 12 (7.9%) |
| | |
| PSA-Wert vor der OP: Median (Bereich / in ng/ml) | 12.0 (2.3 - 106.8) |

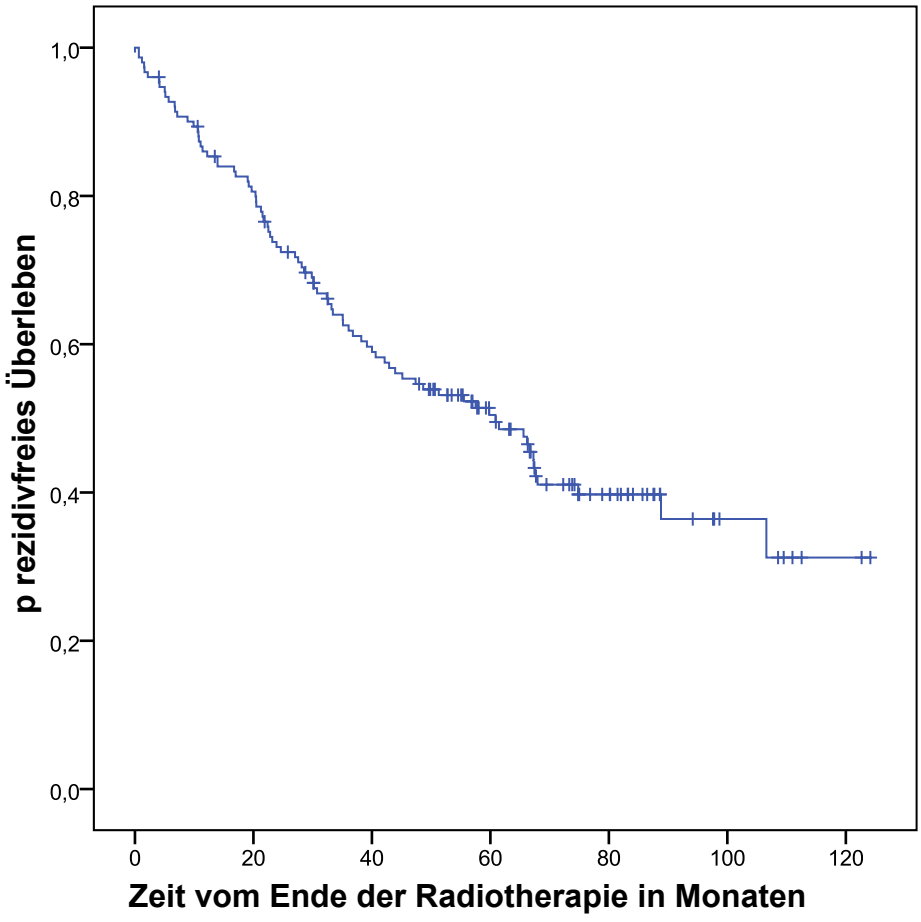
Tabelle 25 gibt die post-operativen Ergebnisse wieder.

**Tabelle 25:**

| Parameter | Patienten |
|---|---|
| Nachbeobachtungszeitraum: Median (Bereich) / in Monaten | 80.2 (4.0 - 145.6) |
| Zeitraum OP bis Strahlentherapie : Median (Bereich / in Monaten) | 19.0 (1.6 - 165.8) |
| PSA-Nadir nach der OP unterhalb der Nachweisgrenze | 82 (54,3 %) |
| PSA-Wert nach der OP durchgehend messbar | 66 (43.7 %) |
| PSA-Wert vor der Strahlentherapie: Median (Bereich) / in ng/ml | 0.34 (0.034 - 8.87) |
| PSA-Verdopplungszeit vor der Strahlentherapie: Median (Bereich) / in Monaten | 5.7 (0.35 - 100.0) |
| **Todesfälle** | |
| Todesfälle insgesamt | 18 (11.9%) |
| Prostatakarzinom-assoziiert | 10 (6.6%) |
| Nicht Prostatakarzinom-bedingt | 6 (3.9 %) |
| Unbekannte Todesursache | 2 (1.3%) |

Wenn man die Daten bezogen auf die Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv mittels Kaplan-Meier-Berechnung untersucht, konnte bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten eine Wahrscheinlichkeit von 50,5% für ein Überleben ohne eine biochemisches Rezidiv berechnet werden. Nach weiteren 20 Monaten, also nach 80 Monaten, lag diese Wahrscheinlichkeit bei 40,7% (siehe Grafik 1).

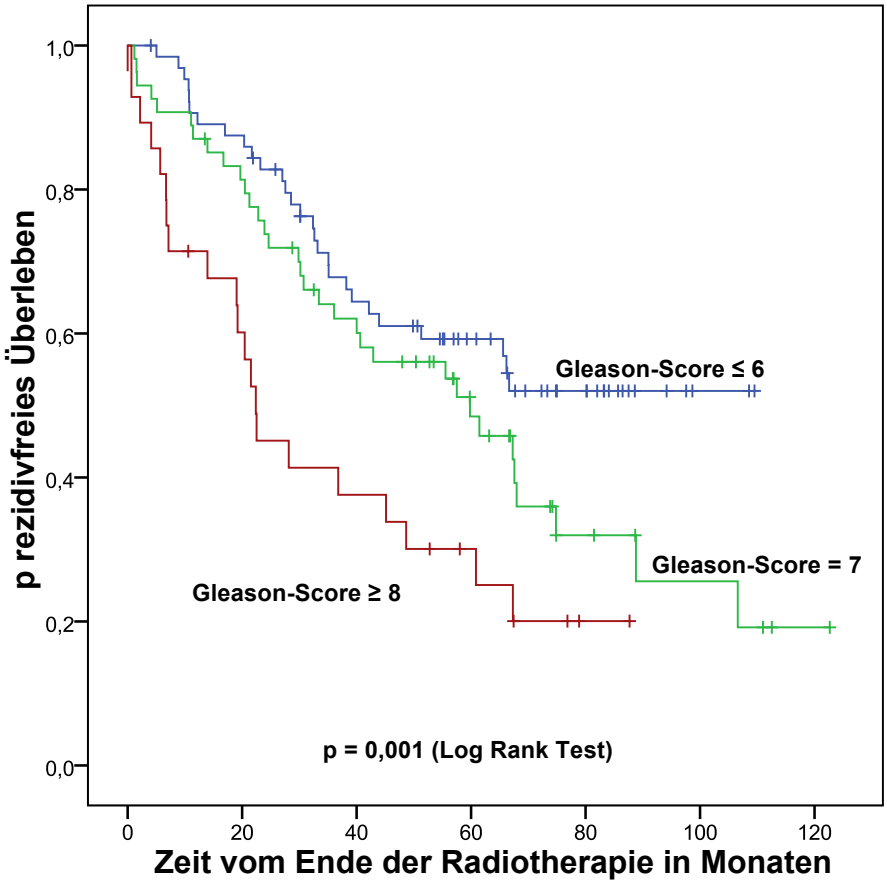
**Grafik 1: Kaplan-Meier-Kurve (n = 151)**



Zur Ermittlung der Parameter mit signifikantem Einfluss auf das rezidivfreie Überleben wurden Analysen mittels Logrank-Test durchgeführt. Folgende Parameter wurden in diese Prüfungen mit einbezogen:
Gleason-Score (aufgeteilt nach ≤ 6, = 7 und ≥ 8), der präoperative PSA-Wert (dichotomisiert am Median), postoperative PSA-Werte (dichotomisiert nach Erreichen eines Nullbereichs vs. weiterhin nachweisbarer PSA-Wert), PSA-Wert vor Beginn der Radiotherapie (dichotomisiert nach dem Median), das klinisch-pathologisch gesicherte Tumorstadium (dichotomisiert nach ≤ pT2c vs. ≥ pT3a), der Resektionsstatus (R0 vs. R1) und die PSA-Verdopplungszeit (dichotomisiert am Median).

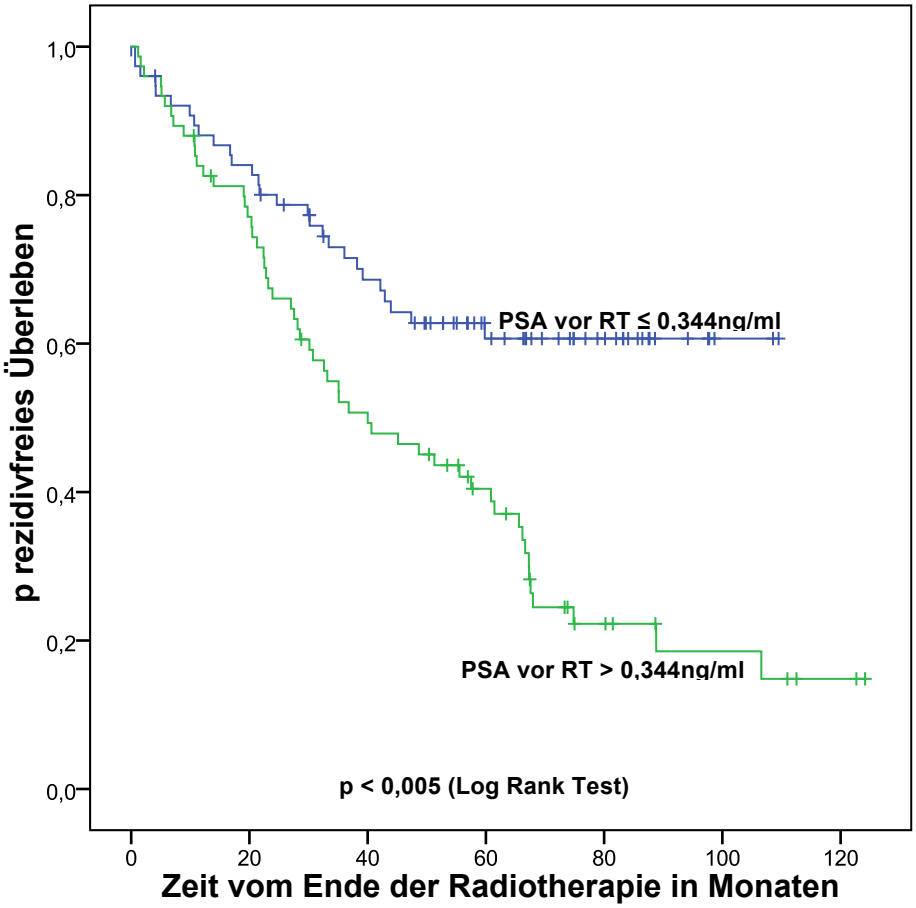
Nach diesen statistischen Berechnungen zeigten sich folgende signifikante Faktoren:
Bei der Einteilung des Gleason-Scores entsprechend seiner Risikoeinteilung in niedriges Risiko (≤ 6), mittleres und hohes Risiko ( = 7 bzw. ≥ 8) ergab sich ein p = 0,001 (siehe Grafik 2).

**Grafik 2: Kaplan-Meier-Kurve: Gleason-Score ≤ 6 versus = 7 versus ≥ 8**



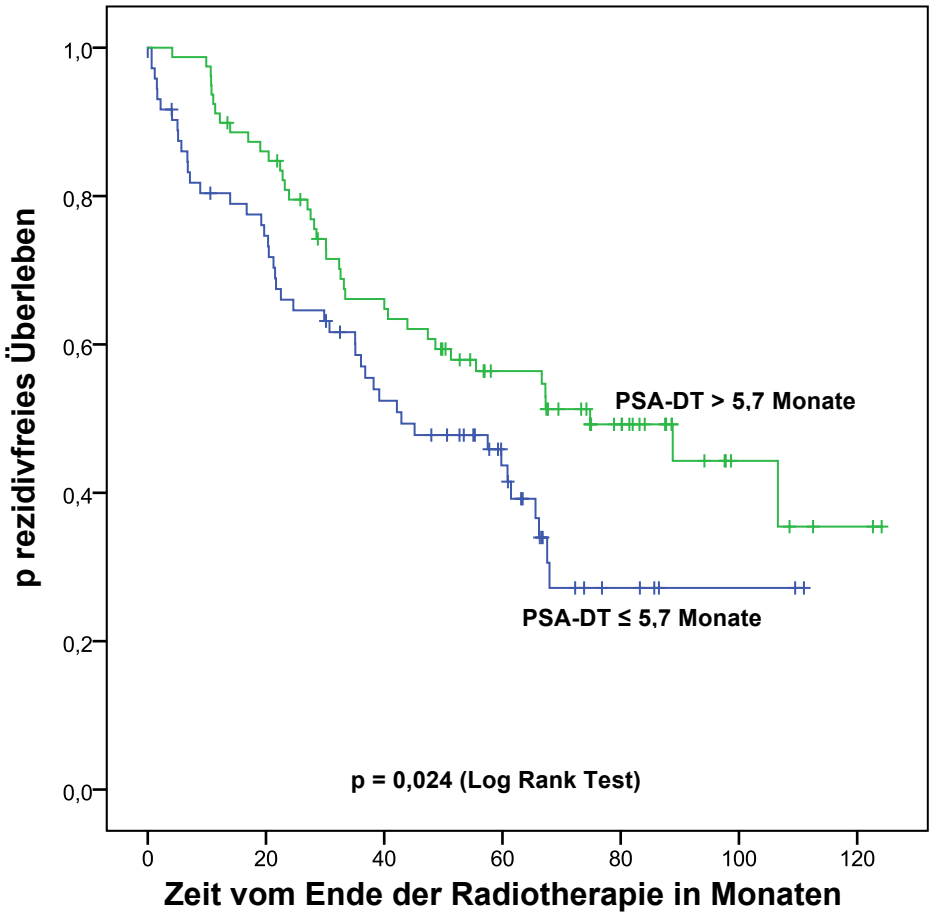
Auch bei der statistischen Auswertung der Auswirkung des PSA-Wertes vor Beginn der Radiotherapie nach der am Median erfolgten Dichotomisierung zeigte sich dieser Parameter als signifikant mit einem $p < 0{,}005$ (siehe Grafik 3).

**Grafik 3:Kaplan-Meier-Kurve : PSA-Wert vor der Radiotherapie, dichotomisiert am Median (0,344ng/ml)**



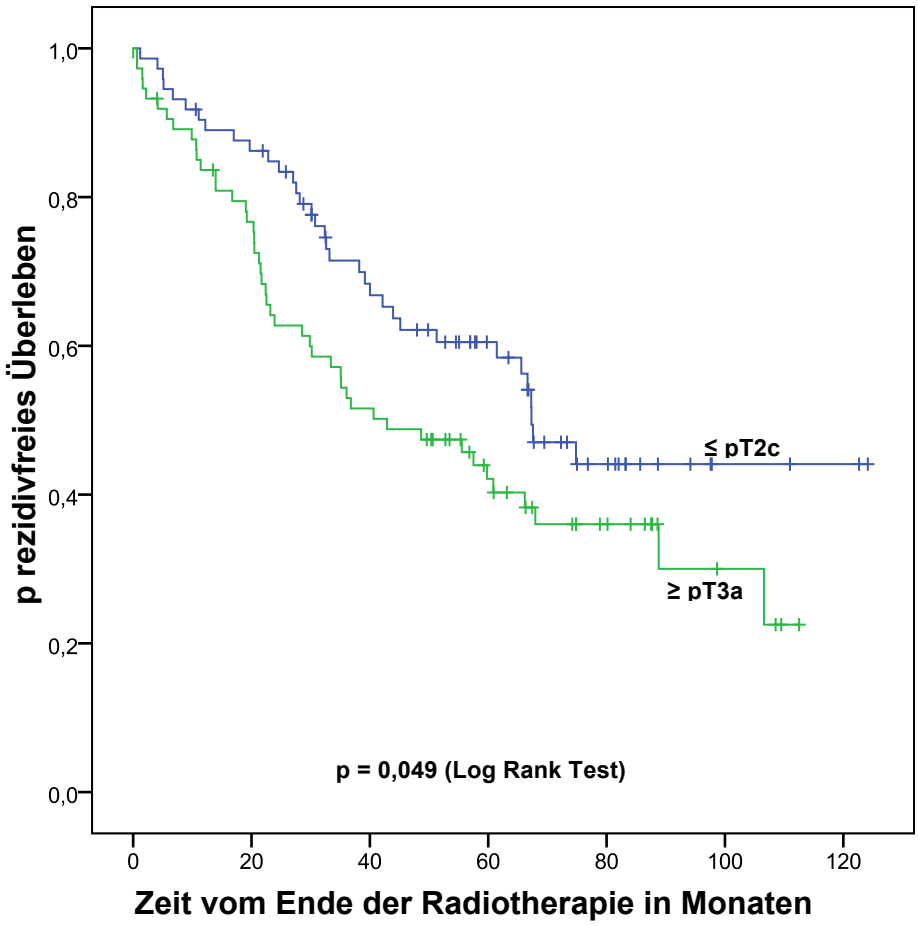
Ebenso hatte die PSA-Verdopplungszeit einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben mit einem p = 0,024 (siehe Grafik 4).

**Grafik 4: Kaplan-Meier-Kurve: PSA-Verdopplungszeit, dichotomisiert am Median (5,7 Monate)**



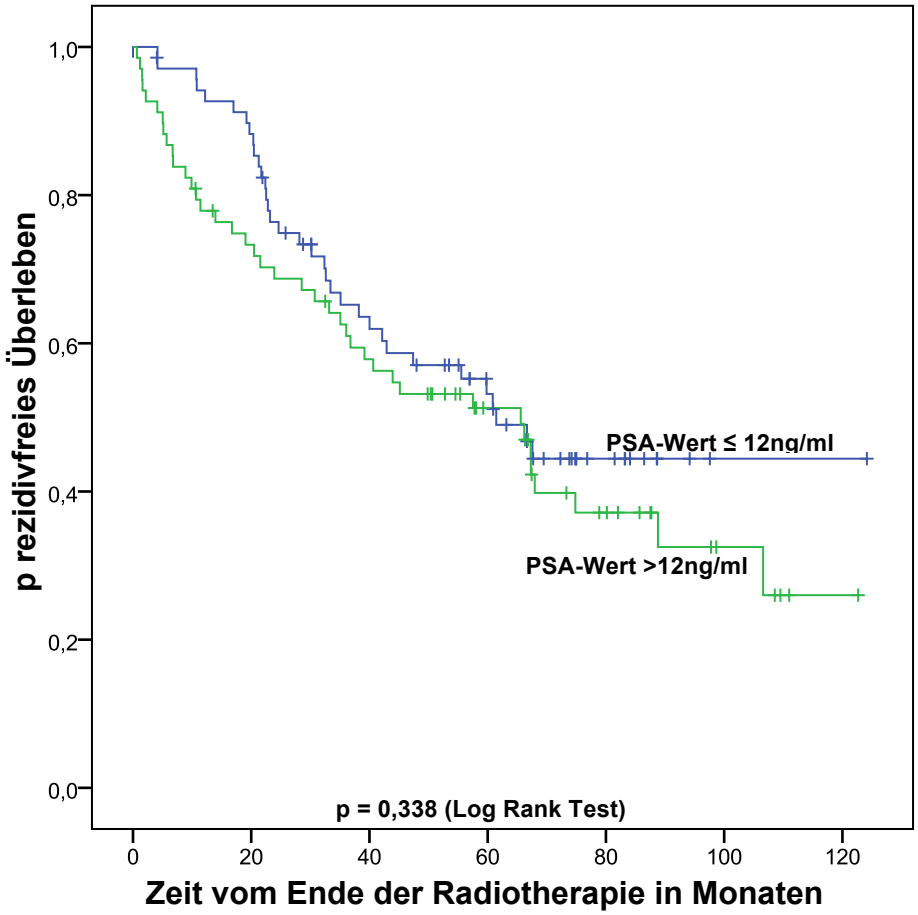
Auch das Tumorstadium - dichotomisiert nach Kapsel-überschreitendes Wachstum (≥pT3a) und auf die Prostata-Drüse begrenztes Wachstum (≤ pT2c) – war mit einem p = 0.049, bezogen auf das rezidivfreie Überleben knapp statistisch signifikant. (Grafik 5).

**Grafik 5: Kaplan-Meier-Kurve: Tumorstadium**

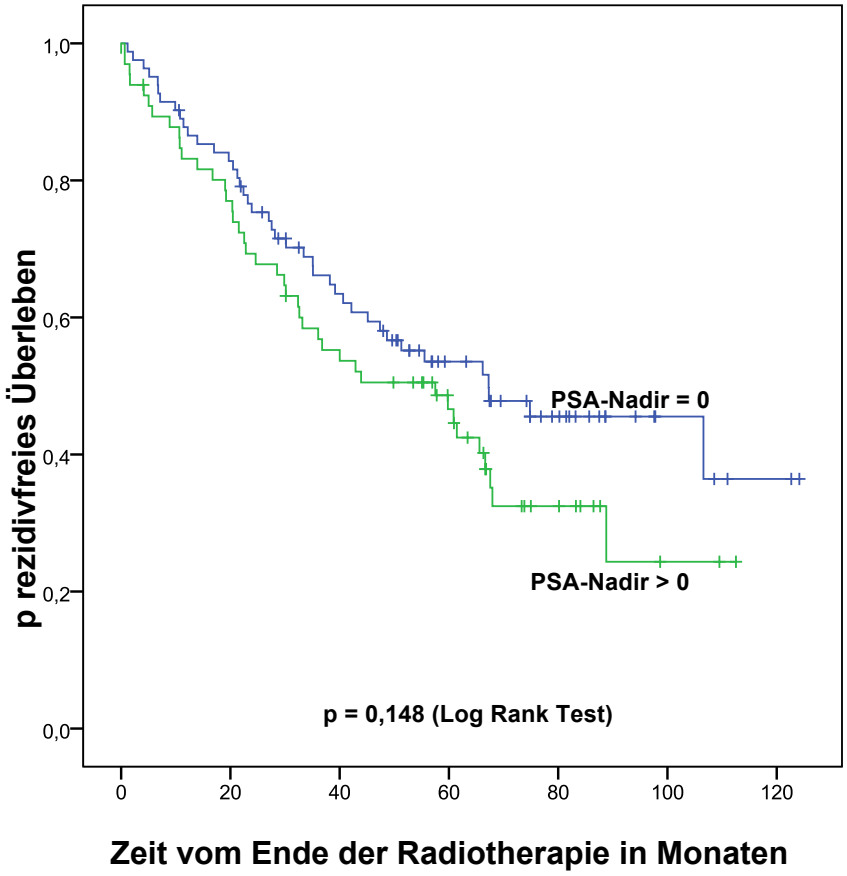


Der PSA-Wert prä- und postoperativ und der Resektionsstatus zeigten keine signifikanten statistischen Ergebnisse (Grafik 6, 7 und 8).

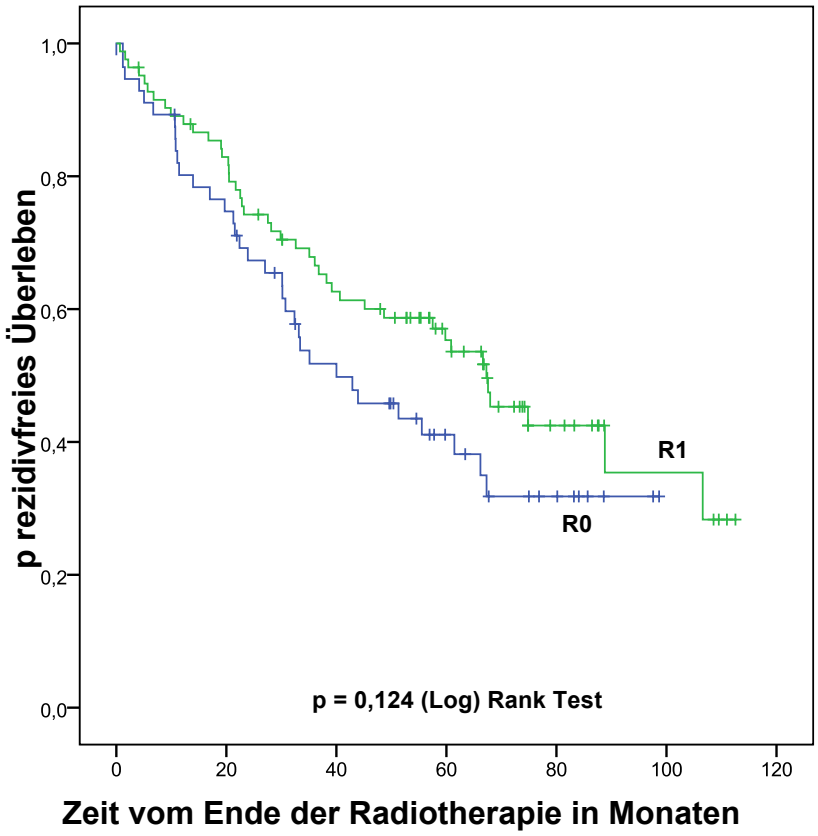
**Grafik 6: Kaplan-Meier-Kurve: PSA-Wert vor der Prostatektomie, dichotomisiert am Median (12ng/ml)**



**Grafik 7:** Kaplan-Meier-Kurve: PSA-Nadir postoperativ




**Grafik 8:** Kaplan-Meier-Kurve: Resektionsstatus



In der Tabelle 26 sind neben den schon genannten und graphisch dargestellten Parametern weitere nicht signifikante Einflussgrößen aufgelistet.

**Tabelle 26:**

| Parameter | Log-Rank-Test |
|---|---|
| Resektionsstatus (R0 vs. R1) | p = 0,124 |
| PSA-Wert postoperativ (= 0 vs. > 0) | p = 0,148 |
| Zeitintervall von OP bis RT (dichotomisiert am Median) | p = 0,171 |
| Bestrahlungsvolumen (dichotomisiert am Median) | p = 0,293 |
| PSA-Wert präoperativ (dichotomisiert nach dem Median) | p = 0,338 |

Die vier Variablen mit statistisch signifikantem Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben in den univariaten Analysen wurden in einer multiplen Cox-Regressionsanalyse weiter untersucht. In dieser multivariaten Analyse erwiesen sich die drei Variablen PSA vor Beginn der Strahlentherapie, PSA-Verdopplungszeit und Gleason-Score als unabhängiger Parameter mit statistisch signifikantem Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit, während das Tumorstadium kein signifikantes Ergebnis zeigte (siehe Tabelle 27).

**Tabelle 27: Multivariate Analysen**

| Parameter | Biochemisches Rezidiv |
|---|---|
| PSA-Wert vor der Strahlentherapie (dichotomisiert am Median) | p = 0.001<br>Hazard Ratio 2.178<br>95 % Konfidenzintervall 1.348 - 3.521 |
| PSA-Verdopplungszeit (dichotomisiert am Median) | p = 0.017<br>Hazard Ratio 0.580<br>95 % Konfidenzintervall 0.371 - 0.908 |
| Gleason-Score (≤6 vs. =7 vs. ≥8) | p = 0.026<br>Hazard Ratio 1.427<br>95 % Konfidenzintervall 1.043 – 1.953 |
| Tumorstadium (≥T3a vs. ≤T2c) | p = 0.122<br>Hazard Ratio 1.429<br>95 % Konfidenzintervall 0.909 - 2.248 |

Akute Nebenwirkungen (NW) nach der „Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0“ (CTCAE)[81] des Gastrointestinaltraktes (GIT) unter der Radiotherapie IV° oder V° konnten nicht gesehen werden. Ein Patient (0,7%) litt unter 3.-gradigen gastrointestinalen Beschwerden, die während der Strahlentherapie auftraten. 9 Patienten gaben Magen-Darm-Symptome II° im Bestrahlungszeitraum an (6%). 68 Patienten (45,0%) bemerkten leichte gastrointestinale Beschwerden. 69 Patienten hatten keinerlei diesbezüglichen Symptome (45,7%). Bei weiteren 4 Patienten konnten hier keine Angaben gemacht werden (siehe Tabelle 28).

**Tabelle 28:**

| **Akute Nebenwirkungen des GIT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 69 | 45,7 |
| I° | 68 | 45,0 |
| II° | 9 | 6,0 |
| III° | 1 | 0,7 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung unter der Strahlentherapie war die Proktitis (27,8% = 42 Patienten) gefolgt von der Diarrhoe (23,8% = 36 Patienten) (siehe Tab. 29).

**Tabelle 29:**

| **Art der akuten Nebenwirkungen des GIT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 69 | 45,7 |
| Proktitis | 42 | 27,8 |
| Diarrhoe | 36 | 23,8 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Bezogen auf den Urogenitaltrakt (UGT) wurden nur wenige höhergradige akute Nebenwirkungen während der Strahlentherapie festgestellt. Bei lediglich 3 Patienten (2%) konnten Beeinträchtigungen III° gesehen werden. 20 Patienten (39,1%) litten unter Beschwerden II° und 59 Patienten (39,1%) unter erst-gradigen Symptomen. Insgesamt hatten 65 Patienten (43%) keinerlei Beschwerlichkeiten hinsichtlich des Urogenitaltraktes. Bei 4 Patienten waren in den Aufzeichnungen hierüber keine Angaben gemacht worden (siehe Tab. 30).

**Tabelle 30:**

| **Akute Nebenwirkungen des UGT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 65 | 43,0 |
| I° | 59 | 39,1 |
| II° | 20 | 13,2 |
| III° | 3 | 2,0 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Die häufigsten urogenitalen Nebenwirkungen unter der Radiotherapie waren die Zunahme der Miktionsfrequenz bei insgesamt 35% der Patienten insgesamt; dies entspricht 65% der Patienten, die Nebenwirkungen angegeben haben. An zweiter Stelle folgt das Auftreten einer Zystitis bei insgesamt 17 Patienten (rund 11% der Patienten mit Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes) (siehe Tab. 31).

**Tabelle 31:**

| **Art der akuten Nebenwirkungen des UGT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 65 | 43,0 |
| Miktionsfrequenz | 53 | 35,1 |
| Zystitis | 17 | 11,3 |
| Pollakisurie | 3 | 2,0 |
| Urethritis | 3 | 2,0 |
| Infektion der Blase | 3 | 2,0 |
| Blasenkrämpfe | 1 | 0,7 |
| Inkontinenz | 1 | 0,7 |
| Ödem des Skrotums | 1 | 0,7 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Nach der Radiotherapie traten bei insgesamt 39 Patienten Nebenwirkungen auf. Hiervon waren bei 2 Patienten 3.-gradige Nebenwirkungen beobachtet worden. Bei drei weiteren Patienten wurden 2.-gradige unerwünschte Wirkungen festgestellt und bei 34 Patienten traten lediglich geringgradige chronische Nebenwirkungen auf. Beschwerden IV° wurden nicht beschrieben. Bei 108 Patienten (71,5%) wurde keine chronische therapiebedingte Beschwerdesymptomatik beobachtet (siehe Tab. 32).

**Tabelle 32:**

| **Chronische Nebenwirkungen des GIT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 108 | 71,5 |
| I° | 34 | 22,5 |
| II° | 3 | 2,0 |
| III° | 2 | 1,3 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Als häufigste gastrointestinale Spätnebenwirkung wurde von den Patienten eine Proktitis angegeben, gefolgt von der chronischen Diarrhoe. Eine strahlentherapiebedingte anale Inkontinenz wurde bei 3 Patienten beobachtet (2%) (siehe Tab. 33).

**Tabelle 33:**

| **Art der chronischen Nebenwirkungen des GIT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 108 | 71,5 |
| Proktitis | 24 | 15,9 |
| Diarrhoe | 9 | 6,0 |
| Obstipation | 3 | 2,0 |
| anale Inkontinenz | 3 | 2,0 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Chronische Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes wurden bei insgesamt 55 Patienten beobachtet (36%). Bei 13 Patienten wurden Beschwerden II° und bei den verbleibenden 42 Patienten lediglich Beschwerden I° beschrieben. 92 Patienten (60,9%) gaben keine urogenitale Spätfolgen der Strahlentherapie an (siehe Tab. 34)

**Tabelle 34:**

| **Chronische Nebenwirkungen des UGT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 92 | 60,9 |
| I° | 42 | 27,8 |
| II° | 13 | 8,6 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

Als häufigste chronische Spätfolge des Urogenitaltraktes durch die Strahlentherapie wurde bei rund 20% der Patienten eine Inkontinenz berichtet. An zweiter Stelle steht die Zunahme der Miktionsfrequenz (siehe Tab. 35).

**Tabelle 35:**

| **Art der chronischen Nebenwirkungen des UGT** | | |
|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | % |
| keine NW | 92 | 60,9 |
| Inkontinenz | 30 | 19,9 |
| Miktionsfrequenz | 15 | 9,9 |
| Zystitis | 6 | 4,0 |
| Ödem des Skrotums | 2 | 1,3 |
| Striktur | 1 | 0,7 |
| Pollakisurie | 1 | 0,7 |
| Fehlende Angaben | 4 | 2,6 |
| Gesamt | 151 | 100 |

## 5 Diskussion

### *Die biochemische Rezidivfreiheit*

Diese retrospektive Arbeit zur Wirksamkeit einer Salvage-Bestrahlung des postoperativ biochemisch rezidivierten Prostatakarzinoms gehört mit 151 Patienten zu den monozentrischen Untersuchungen mit relativ großem Patientenkollektiv und mit fast 7 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit zu den Arbeiten mit längerem Follow-up. Sie zeigt, dass der PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie, die PSA-Verdopplungszeit und der Gleason-Score in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ohne biochemisches Rezidiv haben. Diese Untersuchung bestätigt Ergebnisse aus vorangegangenen Studien [82, 83, 84]. Allerdings ist ein Vergleich zwischen diesen Studien aufgrund der Heterogenität des Studienaufbaus, der Patientenzahlen und Patientencharakteristika oder verschiedener applizierter Strahlendosen erschwert.

Für den Gleason Score ist dieser Einfluss keine neuere Erkenntnis. Denn neben der Abschätzung der Prognose des Prostatakarzinoms *vor* der primären Therapie, hat der Gleason-Score bekanntermaßen auch seinen Stellenwert bei der Differenzierung zwischen einem lokalen und systemischen Rezidiv bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie[5 , 85].

Nach einer im Vergleich zu bereits vorliegenden Veröffentlichungen langen medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne biochemisches Rezidiv von 40,7%. Auch dieser Wert deckt sich mit bisherigen Ergebnissen, in denen die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne biochemisches Rezidiv bei Patienten mit Zustand nach Prostatektomie und Salvage-Radiotherapie nach fünf Jahren in verschiedenen Studien zwischen 10 – 55% lag[82].

Bei der Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv wird das wirkliche „Überleben“ durch das Überleben ohne biochemisches PSA-Rezidiv ersetzt. Das PSA-Rezidiv gilt aufgrund des allgemein langsamen Voranschreitens des Prostatakarzinoms und der somit geringen krankheitsspezifischen Sterblichkeit als anerkannter und gebräuchlicher Surrogat-Parameter[86].

In dieser Arbeit zeigte sich die PSA-Verdopplungszeit als statistisch signifikante Einflussgröße auf das biochemisch rezidivfreie Überleben. In ihre Berechnungen

flossen alle erhobenen PSA-Werte aus dem Zeitraum von der radikalen Prostatektomie bis zum Beginn der Salvage-Radiotherapie ein. Der Einfluss von möglichen Ausreißerwerten konnte so minimiert werde, verschlechtert aber die Vergleichbarkeit mit Arbeiten, in denen die PSA-Verdopplungszeiten nur mit zwei PSA-Werten berechnet wurde. Eine kurze PSA-Verdopplungszeit ist mit einem größeren Risiko assoziiert, Fernmetastasen zu entwickeln und an einem Prostatakarzinom zu versterben, insbesondere wenn der Gleason-Score hoch ist[6]. Auch unabhängig von anderen Einflüssen korreliert sie gut mit der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und scheint verlässliche die Entwicklung von Fernmetastasen vorherzusagen[87].

Auch der PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie hatte in dieser Arbeit einen statistisch signifikanten Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben. Fast ein Drittel unserer Patienten hatte einen geringeren PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie als der von den deutschen Leitlinien und den Leitlinien der europäischen Urologen-Vereinigung vorgeschlagene Grenzwert[88], ab dem eine Salvage-Radiotherapie begonnen werden sollte. Dies kann ein Hinweis sein, dass die Salvage-Radiotherapie umso erfolgreicher ist, je früher sie begonnen wird. Die Studie von Trock et al. zeigte, dass der Einfluss der Salvage-Radiotherapie auf dass biochemische rezidivfreie Überleben abnahm, wenn die Zeitspanne vom Nachweis eines biochemischen Rezidiv und dem Beginn der Radiotherapie über zwei Jahre lag[3]. Auch Stephenson et al. kommen zu dem Schluss, dass man den größten Erfolg erlangt, wenn man zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt, das heißt, wenn der PSA-Wert gerade wieder messbar ist, eine Strahlentherapie initiiert[6]. In diesem Falle bestehe allerdings dann das Problem, dass bei diesem frühen Beginn der Strahlentherapie weder durch die Bildgebung, noch durch einen histologischen Nachweis eine Aussage darüber gemacht werden kann, ob wirklich ein lokales Rezidiv vorliegt oder bereits Fernmetastasen vorliegen[6]. Stephenson beziffert die Wahrscheinlichkeit, dass bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs noch ein lokales Rezidiv vorliegt und diese Patienten von einer Salvage-Radiotherapie profitieren auf 50%. Die Rate an biochemischen Rezidiven nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten von fast 60% in der hier vorgelegten Arbeit unterstützt diese Vermutung.

Im Umkehrschluss muss man auch erwähnen, dass die anderen 50% ohne therapeutischen Nutzen einer Bestrahlung unterzogen werden und somit nur

Nebenwirkungen und auch unnötige Kosten verursacht würden, wobei es unklar bleibt, ob die Krankheit durch die erfolgte Strahlentherapie möglichweise langsamer voran schritt.

Die Aussage von Stephenson, je niedriger der PSA-Wert zu Beginn der Salvage-Radiotherapie, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben nach 6 Jahren[6], deckt sich auch mit unseren Ergebnissen wie in Grafik 3 gezeigt. Dort wird der statistisch signifikante Zusammenhang der Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Radiotherapie und der Länge des biochemischen rezidivfreien Überlebens dargestellt.

Allerdings ist auch zu bedenken, dass dieser positive Effekt durch die früher begonnene Strahlentherapie nur vorgetäuscht sein kann, da hierdurch möglicherweise eine nicht beeinflusste Entwicklung des Krankheitsprozesses lediglich ab einem früheren Zeitpunkt beobachtet wird, somit zwar der Nachbeobachtungszeitraum ohne Nachweis eines biochemischen Rezidivs verlängert wird, aber tatsächlich keinerlei therapeutischer Effekt vorliegt.

Neben dem Rezidiv des Prostatakarzinoms gilt als weitere mögliche Ursache für einen postoperativen PSA-Anstieg das Verbleiben von benignem Prostatagewebe in der Prostata-Loge, wobei Freedland et al. die Wahrscheinlichkeit für gering beziffern, dass dies einen Anstieg des PSA-Wertes auf über 0,2ng/ml bewirken könne[86]. Diese Annahme kann auch durch die Aussagen von Stamey et al. untermauert werden, die zeigten, dass PSA aus malignen Zellen 10fach mehr gebildet wird als aus gutartigem Gewebe[89].

In dieser Arbeit wurden bei 42 Patienten Nadelbiospien vorgenommen, um das Lokalrezidiv im Prostatabett histologisch nachzuweisen. Alle Biopsien waren negativ. Die bioptierten Patienten hatten im Median einen höheren PSA-Wert vor Beginn der Radiotherapie als das Gesamtkollektiv. Somit war eigentlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von positiven Biopsien zu rechnen, was sich jedoch nicht bestätigte. Dieses Ergebnis weist auf die geringe Aussagekraft einer Nadelbiopsie zur Sicherung des Lokalrezidivs vor Salvage-Radiotherapie hin, die auch weiterhin kein etablierter Standard ist.

Ein positiver Resektionsrand im OP-Präparat sollte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einhergehen, dass das für das postoperative biochemische Rezidiv ursächliche Gewebe sich in der Prostataloge befindet und durch die Salvage-Radiotherapie erfasst wird. In dieser Arbeit hatten Patienten mit einem positiven

Resektionsstatus eine höhere, aber keine statistisch signifikante höhere Wahrscheinlichkeit auf ein biochemisch rezidivfreies Überleben. In weiteren Arbeiten hatten dagegen Patienten mit einem positiven Resektionsstatus eine statistisch signifikante höhere Wahrscheinlichkeit auf ein Überleben ohne biochemischen Progress nach einer Salvage-Radiotherapie[4,90]. Ein Grund für diesen Unterschied mag die deutliche höhere Patientenzahl in den hier erwähnten Studien sein.
Für die Patienten in dieser Arbeit konnte, wie erwähnt, keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Für dieses Ergebnis kann eine bereits erfolgte, in der Bildgebung noch nicht sichtbare, Fernmetastasierung die Ursache sein. Teilweise wurde für Patienten mit positiven Resektionsstatus eine adjuvante Strahlentherapie vorgeschlagen[91]. Allerdings zeigte sich in einer Studie mit fast 3000 Patienten von denen 27% einen positiven Resektionsstatus hatten, dass diese eine 5- bzw. 7-Jahres-Progressionsfreie-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% bzw. 71% ohne weitere Therapie hatten[92] und somit ein hohes Risiko für eine Übertherapie bestehen könnte.
Dem gegenüber liegt das Risiko bei Patienten mit einem kapselüberschreitenden Tumor und positiven Schnittrand nach Prostatektomie für ein biochemisches Rezidiv zwischen 20 und 70%[93].

***Krankheitsspezifische Mortalität***

Auf eine Ereignisdatenanalyse zur krankheitsspezifischen Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit wurde in dieser Arbeit verzichtet, da trotz der mit über 80 Monaten langen medianen Nachbeobachtungszeit es nur zu einer geringen Anzahl von Todesfällen kam. Wegen dieser geringen Anzahl von Ereignissen konnte davon ausgegangen werden, dass eine Analyse von Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität nicht zu statistisch sinnvollen Ergebnissen führen würde.
Die in dieser Arbeit vorliegende geringe Mortalität deckt sich auch mit Ergebnissen aus einer Studie von Pound et al., die bei Patienten mit Prostatakarzinom und erfolgter Prostatektomie den natürlichen Verlauf dieser Patienten ohne weitere Therapie nach einem biochemischen Rezidiv verfolgten[46]. Hier zeigten sie in einer retrospektiven Studie, dass die mediane Zeitspanne nach einem biochemischen Rezidiv bis zu dem Auftreten von Metastasen 8 Jahre betrug und dass nach durchschnittlich weiteren 5

Jahren nach dem Auftreten der Metastasen der Tod bedingt durch das Prostatakarzinom eintrat.

Trock et al. verglichen in ihrer Studie drei Patientengruppen mit biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie: Eine Gruppe von 160 Männern erhielt alleinig eine Salvage-Radiotherapie. Eine weitere Gruppe (78 Männer) erhielt eine Kombination von Salvage-Radiotherapie und Hormontherapie und die dritte Gruppe (397 Männer) wurde ohne eine weitere Sekundärtherapie beobachtet. In der mit unserer Studie vergleichbaren Gruppe der Patienten mit alleiniger Salvage-RT zeigte sich nach einem medianen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine prostatakarzinombedingte Sterblichkeitsrate von 11,3% gegenüber der krankheitsspezifischen Mortalität in unserer Arbeit von 6,6%.

In weiteren Studien wurde die Prostatakarzinom-bedingte Sterblichkeit bei kürzerem Beobachtungszeitraum und längerer medianer PSA-Verdopplungszeit im Vergleich mit unseren Daten mit 2,8% bis 4,7% angegeben[83,94, 95, 96].

Wenn man den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum und die in dieser Arbeit ungünstigere kürzere PSA-Verdopplungszeit in Betracht zieht, ist die prostatakarzinombedingte Sterblichkeit in unserer Bezugsgruppe vergleichsweise gering.

Trock et al. konnten zeigen, dass die Salvage-Radiotherapie im Vergleich zum beobachtenden Zuwarten einen Vorteil bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben hat[3]. Diese Verbesserung bezog sich vor allem auf Patienten mit einer kurzen PSA-Verdopplungszeit und war unabhängig von weiteren Risikofaktoren wie Gleason-Score und Resektionsstatus.

Die in unserer Arbeit niedrige PSA-Verdopplungszeit mag die relativ geringe Prostatakarzinom-assoziierte Sterblichkeit erklären, obwohl sie normalerweise als ein Risikofaktor für ein erneutes Rezidiv nach der Salvage-Radiotherapie gilt. Interessanterweise profitierten in der oben erwähnten Studie von Trock von einer Salvage-Radiotherapie gerade die Patienten am meisten, die eine PSA-Verdopplungszeit von weniger als sechs Monaten hatten[3]. In unserer Arbeit war die PSA-Verdopplungszeit im Median unterhalb dieses Wertes. Somit könnte das hier untersuchte Patientenkollektiv zufällig eine außergewöhnlich gute Ansprechrate auf die durchgeführte Salvage-Bestrahlung aufweisen. Eine weitere mögliche Ursache für die geringe Anzahl von Prostatakrebs-assoziierten Todesfällen.

Möglicherweise kann auch hier der histologisch nachgewiesene pN0-Status der meisten unserer Patienten für die geringere Sterblichkeit ursächlich sein, da in vielen anderen Studien histologische Angaben bezüglich des Lymphknotenstatus fehlen und somit angenommen werden darf, dass ohne histologischen Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung die Rate eines mikroskopischen Befalls der Lymphknoten zu Beginn der Salvage-Radiotherapie möglicherweise höher ist.
Eine weitere Ursache für die vergleichsweise geringere krankheitsspezifische Sterblichkeit mag die Tatsache sein, dass in dieser Arbeit die medianen PSA-Werte vor Beginn der Strahlentherapie deutlich niedriger waren.
Allerdings stellt sich bei jeder Beobachtung der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit bei Patienten mit Salvage-Radiotherapie die in der Regel nicht zu klärende Frage, ob ein lokales Rezidiv vorliegt oder ob der erneute Anstieg des PSA-Wertes durch eine bereits erfolgte Fernmetastase bedingt ist. Denn lediglich das lokale Rezidiv kann potentiell von einer Salvage-Radiotherapie profitieren und potentiell geheilt werden[6].

***Nebenwirkungen***

In dieser Arbeit ist die Rate an Nebenwirkungen bezogen auf den Urogenitaltrakt und den Gastrointestinaltrakt als gering zu bewerten.
Chronische Nebenwirkungen III° des Gastrointestinaltraktes traten gerade einmal bei 2 Patienten auf, während der Urogenitaltrakt bei den Patienten von chronischen Nebenwirkungen III° verschont blieb.
Dennoch muss erwähnt werden, dass die Datenerhebung, insbesondere prätherapeutisch, nicht hinreichend durchgeführt wurde, so dass Ausgangswerte fehlen und somit der negative Effekt der Strahlentherapie auf die Kontinenz nicht eindeutig aufgezeigt werden kann.
Aufgrund der vertretbaren Toxizität der Strahlentherapie sollten bei Patienten mit einem höheren Risiko für ein späteres Rezidiv, einem klinischen Progress oder bei entsprechendem Wunsch des Patienten die Therapiemöglichkeiten voll ausgeschöpft werden, also auch eine frühere, ggf. auch adjuvante Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden.
Auch Valicenti et al. beschreiben in einem Review die Nebenwirkungen der modernen Strahlentherapie als gering[97]. Sie halten die Nebenwirkungen der Patienten mit

adjuvanter Strahlentherapie vergleichbar mit den unerwünschten Wirkungen nach alleiniger radikaler Prostatektomie. Allerdings wird hier erwähnt, dass validere Daten für eine klarere Aussage benötigt werden. Die Stressinkontinenz, die Proktitis und Zystitis treten bei der adjuvanten Radiotherapie etwas häufiger auf als bei alleiniger Operation[97].

Die Nebenwirkungen der moderneren Bestrahlungsmethoden scheinen einen eher milderen Charakter zu haben[97]. Dies lässt vermuten, dass die Salvage-Strahlentherapie bei der Therapie des rezidivierten Prostatakarzinoms an Bedeutung weiter gewinnen wird.

***Zeitpunkt der Strahlentherapie***

Betrachtet man unsere Ergebnisse in Kenntnis des niedrigen medianen PSA-Wertes zu Beginn der Strahlentherapie, scheint die sehr früh einsetzende Salvage-Bestrahlung die Therapie der ersten Wahl zu sein.

Für Patienten mit entsprechenden pT3-Tumorstadium, die eine adjuvante Strahlentherapie erhielten, konnte ein statistisch signifikantes längeres biochemisch rezidivfreies Überleben im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die keiner weiteren Therapie zugeführt wurde, gesehen werden[98]. In einer jüngst aktualisierten randomisierten prospektiven Studie wurde bei einem Follow-up von 10,6 Jahren gezeigt, dass die Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, ein statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein biochemisch rezidivfreies Überleben hatten, als die Beobachtungsgruppe, in der Patienten erst nach einem erneuten PSA-Anstieg einer Folgetherapie zugeführt wurden[99]. Allerdings zeigte sich dort auch, dass die unmittelbare postoperative Strahlentherapie im Vergleich mit der Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das klinische Progressions-freie Überleben, das Vorhandensein von Metastasen oder das Überleben insgesamt hatte[99].

Auch in weiteren Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einem kapselüberschreitenden Wachstum und positiven chirurgischen Schnitträndern die adjuvante Strahlentherapie der Salvage-Radiotherapie bezogen auf das krankheitsfreie Überleben überlegen ist[100, 101]. Allerdings waren diese Arbeiten retrospektive Studien, die keine Beobachtungsgruppe ohne eine Folgetherapie zum

Vergleich hatten und auch aufgrund der geringeren Patientenzahlen weniger aussagekräftig.

In einem aktuellen systematischen Review, der insgesamt 41 zur Salvage-Radiotherapie veröffentlichte Studien untersuchte, zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisch rezidivfreies Überleben für die Patienten, die eine Salvage-Radiotherapie erhielten höher war, verglichen mit den Daten aus drei prospektiven randomisierten Studien, die die adjuvante Strahlentherapie untersuchten[102]. Der Autor dieses Reviews kommt zu dem Schluss, dass die Salvage-Radiotherapie möglichst früh begonnen werden sollte und schlägt einen Beginn einer Salvage-Radiotherapie vor einem Wiederanstieg des PSA-Wertes über 0,2ng/ml vor.

Zudem wird hier zu Recht aufgeführt, dass bei der prospektiven Beobachtung einer Patientengruppe in einem adjuvanten Setting, immer ein bestimmter Prozentsatz an Patienten ist, die keine progrediente Tumorerkrankung haben und die Ergebnisse somit verfälscht werden[102]. Bei der Salvage-Radiotherapie demgegenüber gibt es die Gewissheit, dass zumindest ein biochemischer Krankheitsprogress besteht.

Die adjuvante Strahlentherapie hingegen setzt viele Patienten einer unnötigen Strahlendosis aus. Allerdings kann eventuell auch gerade bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil des Prostatakarzinoms eine kurative therapeutische Chance verpasst werden, wenn auf einen weiteren PSA-Anstieg „gewartet“ wird.

Ob die adjuvante Strahlentherapie der Salvage-Radiotherapie bezogen auf das biochemisch rezidivfreie Überleben überlegen ist, ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. Diesbezüglich wurden weitere prospektive Studien initiiert, um die beiden Therapievarianten adjuvante Strahlentherapie und Salvage-Strahlentherapie miteinander zu vergleichen, allerdings sind hier Ergebnisse erst in einigen Jahren zu erwarten[103,104].

***Konklusion***

Die hier vorgelegten Ergebnisse sprechen für den Einsatz der Salvage-Radiotherapie als sinnvolles und früh einzusetzendes Verfahren mit kurativem Ansatz, gerade dann, wenn der postoperative PSA-Anstieg noch im niedrigen Bereich liegt.

Auch wenn in prospektiven Studien ein Vorteil der adjuvanten Radiotherapie dargestellt werden konnte[98,99], sollte der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie aufgrund unserer Daten kritisch hinterfragt werden.

Kritiker der zu frühen Radiatio halten der Strahlentherapie ihre hohe Toxizität mit entsprechenden Nebenwirkungen entgegen[105].

In dieser hier vorgelegten Arbeit belegen die Daten mit Einschränkung, dass sowohl die akuten als auch die chronischen schweren Nebenwirkungen in der heutigen modernen Strahlentherapie eher eine Seltenheit sind und die Salvage-Radiotherapie eine relativ nebenwirkungsarme Therapie des erneuten PSA-Anstiegs sein kann.

Insgesamt ist bei der Planung der Therapie des Prostatakarzinoms auf das Risikoprofil des Malignoms als auch auf die Nebenerkrankungen und die Lebenserwartung des Patienten zu achten und die entsprechenden Faktoren gegeneinander abzuwägen[5], um eine etwaige Übertherapie zu vermeiden.

Um die Frage der optimalen Therapie des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie zu beantworten, bedarf es weitere Ergebnisse von laufenden prospektiven Studien.

Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit zur Wirksamkeit einer Salvage-Bestrahlung des postoperativ biochemisch rezidivierten Prostatakarzinoms gehört mit 151 Patienten zu den monozentrischen Untersuchungen mit relativ großem Patientenkollektiv und mit fast 7 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit zu den Arbeiten mit einem längeren Follow-up.

Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Höhe des PSA-Wertes vor Beginn einer Salvage-Strahlentherapie eine statistisch signifikante Einflussgröße auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ist. Dieses Patientenkollektiv hatte zu Beginn der Strahlentherapie vergleichsweise niedrige PSA-Werte im Median. Unsere Ergebnisse weisen daher stark darauf hin, dass diese Behandlungsform um so wirksamer ist, je eher sie im Verlauf nach Detektion eines postoperativen Karzinomrezidivs eingesetzt wird.

Andererseits kann der gesehene Vorteil rein virtueller Natur sein und als rein statistisches Phänomen durch Vorverlegung der Therapie in einem sonst nicht beeinflussten Verlauf der Erkrankung zu Stande gekommen sein. Eine Klärung dieses Sachverhaltes lässt sich allerdings nur mittels prospektiv randomisierter Studien herbeiführen.

Neben den PSA-Werten vor Beginn der Salvage-Radiotherapie hatte auch das Tumorstadium in den univariaten Analyse, die PSA-Verdopplungszeit und der Gleason-Score sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines erneuten biochemischen Progresses. Diese durch den Therapeuten nicht beeinflussbaren Parameter können hilfreich für die Entscheidungsfindung sein, ob eine Salvage-Bestrahlung erfolgversprechend eingesetzt werden sollte. Hierbei muss allerdings die postoperative PSA-Verdopplungszeit sehr vorsichtig bewertet werden, denn einerseits ist das biochemische Rezidivrisiko um so höher, je kürzer die PSA-Verdopplungszeit ist, andererseits war die Salvage-Bestrahlung in einer anderen retrospektiven Arbeit gerade in dieser Situation erfolgreich.

Nach aktueller Datenlage ist die Salvage-Radiotherapie eine Option zur erneuten kurativen Therapie nach einem postoperativen biochemischen Rezidiv des Prostatakarzinoms. Bei geringen Raten an schweren und dauerhaften Nebenwirkungen dieser Therapieform kann sie die Wahrscheinlichkeit für ein

biochemisch rezidivfreies Überleben verbessern und die Rate an prostatakarzinom-bedingten Todesfällen vermindern.
Sicherlich sind die Ergebnisse der aktuellen prospektiven Studien abzuwarten, aber, solange diese Ergebnisse nicht vorliegen, sollte die frühe Salvage-Bestrahlung als eine Therapieform der ersten Wahl zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach einer Prostatektomie angesehen werden.

7 Literaturverzeichnis

[1] Stephenson AJ, Bollab M, Brigantic A, et al. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur. Urol. 2012; 61:443–451.

[2] 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 Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73:1009-1016.

[3] 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.

[4] Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004; Vol 291(11), 1325-32.

[5] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Urologie, Version 1.03 - März 2011.

[6] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007; 25:2035-2041.

[7] Robert-Koch-Institut (RKI) – Zentrum für Krebsregisterdaten – „Krebs in Deutschland 2007/2008“ – 8. Ausgabe, 2012.

[8] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.

[9] Robert-Koch-Institut (RKI) – Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 36 „Prostataerkrankungen“.

[10] Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. World J Radiol 2012; 4(6): 241-246.

[11] Guileyardo JM, Johnson WD, Welsh RA,et al. Prevalence of latent prostate carcinoma in two U.S. populations. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 311-316.

[12] Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. Urology 1986; 28: 324-329.

[13] Ayala AG, RO JY, Babaian RJ, Troncoso P, et al. The prostatic capsule does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J. Surg Pathol 1989 13: 21-27.

[14] McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urol (1981) Mar; 17 (Suppl): 11-16.

[15] McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog. Clin. Biol. Res. 1984; 145; 27–53.

[16] Fine S W & Reuter V E (2012) Histopathology 60, 142–152.

[17] Haas, G. P. et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. J. Natl Cancer Inst. 2007,99: 1484–1489.

[18] Herbert Lippert „Lehrbuch Anatomie“ – Urban&Fischer Verlag, 6. Auflage 2003.

[19] Jeschke S, Burkhard FC, Thurairaja R, et al. Extended Lymph Node Dissection for Prostate Cancer. Current Urology Reports 2008, 9:237–242.

[20] Mattei A, Fuechsel, FG, Dhar ND, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: Results of a multimodality mapping study. Eur. Urol. 2008; 53:118–125.

[21] Créhange G, Chen CP, Hsu CC et al. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: A rapidly evolving paradigm. Cancer Treatment Reviews 2012; 38:956–967.

[22] Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for prostate cancer. Rockville: AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality's); 2002.

[23] van Leeuwen PJ, van Vugt HA, Bangma CH. The implementation of screening for prostate cancer. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2010; 13, 218–227.

[24] Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003;16(2):95-101.

[25] Lee R, Localio AR, Armstrong K, et al. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. Urol. 2006 67: 762-8.

[26] Liua T, Hossaina M, Schepmoesa AA. Analysis of serum total and free PSA using immunoaffinity depletion coupled to SRM: correlation with clinical immunoassay tests. Journal of Proteomics 2012; 4747–4757.

[27] Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice, Cancer Letters 2007; 249: 30–39.

[28] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151(5):1283-90.

[29] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.

[30] Harrison´s „Innere Medizin“: Deutsche Ausgabe, 16. Auflage (2005).

[31] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992;267(16):2215-20.

[32] Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A. et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281: 1591.

[33] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969-74.

[34] Manikandan R, Qazi HA, Philip J, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? J Endourol 2007;21(10):1171-4.

[35] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 17 Regs Public-Use, Nov 2005 Sub (1973- 2003 varying), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006, based on the November 2005 submission. Accessed August 28, 2006.

[36] Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors, Urol. Clin. North Am. 1993, 20: 687-93.

[37] Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer, J. Urol. 1987; 138: 1181-4.

[38] Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, N. Engl. J. Med. 1987; 317: 909-16.

[39] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer, N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1156-61.

[40] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men, J. Urol. 1994; 151: 1283-90.

[41] Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012;157:120-134.

[42] Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen, JAMA 1996; 276: 1309-15.

[43] Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK, Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements, JAMA 1997; 277: 1452-5.

[44] Antenor JA, Roehl KA, Eggener SE, et al. Preoperative PSA and progression-free survival after radical prostatectomy for Stage T1c disease, Urology 2005; 66: 156.

[45] Djavana B, Moulb JW, Zlottac A, et al. PSA Progression Following Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: New Standards in the New Millenium. European Urology 2003; 43: 12-27.

[46] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy, JAMA 1999; 28: 1591-7.

[47] Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO. Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(4):965-74.

[48] Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer, Cancer Res. 1991; 51: 222-6.

[49] Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1- antichymotrypsin, Clin. Chem. 1991; 37: 1618-25.

[50] Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer, Eur. Urol. 1990; 18: 112-6.

[51] Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer, J. Urol. 1992; 147: 815-6.

[52] Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. Eur Urol. 2007 Mar;51(3):605-13.

[53] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease, JAMA 1992; 267: 2215-20.

[54] Smith DS, Catalona WJ, Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection, J. Urol. 1994; 152: 1163-7.

[55] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, et al. PSA velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. J. Urol., 2007 Mar;177(3):899-902.

[56] Yu X, Loeb S, Han M, et al. The association between total PSA and PSA velocity, J Urol 2007; 177: 1298-302.

[57] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy, N. Engl. J. Med. 2004; 351: 125-35.

[58] D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy, JAMA 2005; 294: 440-7.

[59] Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. Clin Chem 2005;51(8):1342-51.

[60] Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody 3rd T. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population, Urology 1996; 47: 59-66.

[61] Svatek R, Shulman M, Choudhary PK, et al. Critical Analysis of Prostate-Specific Antigen Doubling Time Calculation Methodology. CANCER March 1, 2006 / Volume 106 / Number 5.

[62] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:398-403.

[63] D´Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for Prostate Cancer specific Mortality following radical Prostatectomy or Radiation Therapy. J Urol 2004; Vol.172, S42–S47.

[64] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment Prostate-Specific Antigen (PSA) Velocity and Doubling Time Are Associated With Outcome but Neither Improves Prediction of Outcome Beyond Pretreatment PSA Alone in Patients Treated With Radical Prostatectomy. J Clin Oncol 2009; 27:3591-3597.

[65] Shulman MJ, Karam JA, Benaim EA: Prostate- specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. Urology 2004; 63: 732-736.

[66] Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2010; 73: 68–91.

[67] Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997;349(9056):906-10.

[68] Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150: 110–14.

[69] Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997; 277: 1445–51.

[70] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58: 843–8.

[71] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 90, No. 10, May 20, 1998.

[72] Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative Nomogram for Disease Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 5 (May), 1999: pp 1499-1507

[73] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric-Estimation from Incomplete Observations. Journal oft he American Statistical Association 1958; 53/282):457-481.

[74] Cox DR. Regression-Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology 1972; 34(2):187.

[75] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966;50:125–128.

[76] Gleason DF, VACURG. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, edior. Urologic pathology: the prostate. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977:171–213.

[77] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer. Hum Pathol. 1992;23:273–279.

[78] Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62, 1999), ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements).

[79] Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50, 1993), ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements).

[80] 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., 2009; Vol. 73, No. 4, pp. 1009–1016.

[81] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (http://ctep.cancer.gov), Publish Date: August 9, 2006.

[82] Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy for prostate cancer: A Literature Review. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 2008; 72, No. 4, pp. 972–979.

[83] Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, 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.

[84] Stephenson A, Shariat S, Zelefsky M, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325–1332.

[85] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy. Eur. Urol. 2007; 51: 1175–1184.

[86] Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology. 2003 Feb;61(2):365-9.

[87] Teeter AE, Presti Jr JC; Aronson WJ, et al. Does early prostate-specific antigen doubling time (ePSADT) after radical prostatectomy, calculated using PSA values from the first detectable until the first recurrence value, correlate with standard PSADT? A report from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Database Group. BJU International, 2009; Volume 104, issue 11,p. 1604-1609.

[88] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Actas Urol Esp 2011; 35:565-579.

[89] Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, N. Engl. J. Med. 1987; 317: 909.

[90] Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Long-Term Outcomes After High-Dose Postprostatectomy Salvage Radiation Treatment. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012; Vol. 84, No. 1, pp. 112e118.

[91] Anscher MS. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: the earlier the better. JAMA. 2004;291:1380-1382.

[92] Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. Cancer. 1998;82:902-908.

[93] 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.

[94] Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol 2000; 163:845-850.

[95] Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, et al. Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:1411-1417.

[96] Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol 2010; 97:467-473.

[97] Valicenti RK, Leonard GG, Perez CA, Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: A Review of the Issues and Options. Seminars in Radiation Oncology, 2003; Vol 13, No 2 (April),: pp 130-140.

[98] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III Postoperative Adjuvant Radiotherapy After Radical Prostatectomy Compared With Radical Prostatectomy Alone in pT3 Prostate Cancer With Postoperative Undetectable Prostate-Specific Antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924-2930.

[99] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27.

[100] Kalapurakal JA, Huang CF, Neriamparampil MM, et al. Biochemical disease-free survival following adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:1047-1054.

[101] Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. Radiother Oncol. 2001;59:51-60.

[102] King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):104-11.

[103] Parker C, Clarke N, Logue J, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). Clin Oncol (R Coll Radiol ) 2007; 19:167-171.

[104] Richaud P, Sargos P, Henriques de FB, et al. Postoperative radiotherapy of prostate cancer. Cancer Radiother 2010; 14:500-503.

[105] Ward JF, Blute ML. Use and Timing of Radiotherapy in High-Risk Prostate Cancer, JAMA. 2004;291(23):2817.

## 8 Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jörg Lütcke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Untersuchung über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom und biochemischem Rezidiv nach erfolgter Prostatektomie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Publikationsliste

Die Daten der Dissertation sind unter folgender Autorenschaft und folgendem Titel zur Veröffentlichung im International Journal of Radiation Oncology eingereicht:
Lohm G, Lütcke J, Jamil B, Höcht S, Neumann K, Hinkelbein W, Wiegel T, Bottke D „Salvage radiotherapy in patients with prostate cancer and biochemical relapse after radical prostatectomy - long-term follow-up of a single centre survey“

Der Eigenanteil der Mitwirkung bezog sich größtenteils auf die Sammlung und Auswertung der Daten.

Unterschrift des Doktoranden

Danksagungen

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. Wolfgang Hinkelbein für die Überlassung des Themas und für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn Dr. Gunnar Lohm für die engagierte wissenschaftliche Betreuung und Begleitung dieser Dissertation, seine ständige Gesprächsbereitschaft und die vielen wertvollen Anregungen zur Anfertigung dieser Arbeit. Seine prompte Hilfe bei fachlichen Fragen, seine genaue Durchsicht der Arbeit sein jederzeit offenes Ohr und seine Hilfsbereitschaft haben wesentlich zur Vollendung beigetragen.

Meinen Eltern danke ich für die Durchsicht der Dissertation und die konstruktive Kritik.

Zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau Carolin Lütcke und meinen Kindern, ohne deren Geduld und Verständnis das Arbeiten an dieser Dissertation neben dem Beruf nicht möglich gewesen wäre.