

Aus der Klinik für Urologie (Campus Mitte)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Kombinierte interstitielle Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen
nicht metastasierten Prostatakarzinoms“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.Med. Stephan Kopke

aus Zittau

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Deger
 2. Prof. Dr. med. V. Budach
 3. Prof. Dr. med. J. Roigas

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhalt	Seite
1. Einleitung	4
2. Material und Methoden	10
2.1 Patientengut	10
2.2 Klinisches Staging und Ausbreitungsdiagnostik	11
2.3 Technik der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie	15
2.4 Technik der Afterloading- Applikation mit Iridium 192	17
2.5 Nachuntersuchung und Verlaufskontrollen	29
2.6 Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	33
4. Diskussion	48
5. Zusammenfassung	70
6. Literatur	77
7. Anlage: Selbständigkeitserklärung, Lebenslauf	84

1. Einleitung

In Deutschland werden laut Statistiken aus dem Jahr 2002 jährlich etwa 48.650 Prostatakarzinome neu diagnostiziert. So ist die Prostata mit 22,3 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann geworden, hat das Bronchialkarzinom überholt. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,4 % an dritter Stelle.

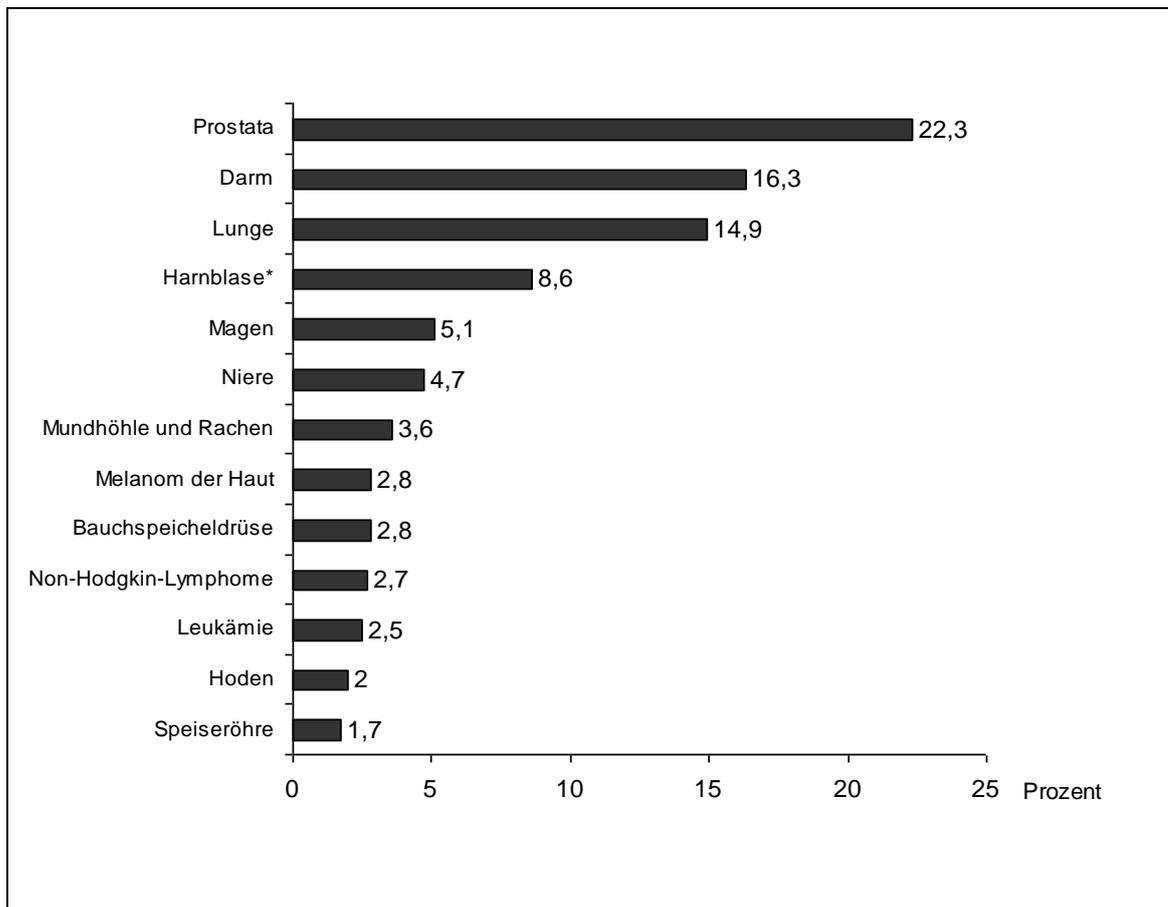


Abb. 1: Schätzung des prozentualen Anteils der Krebsneuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2002 [24].

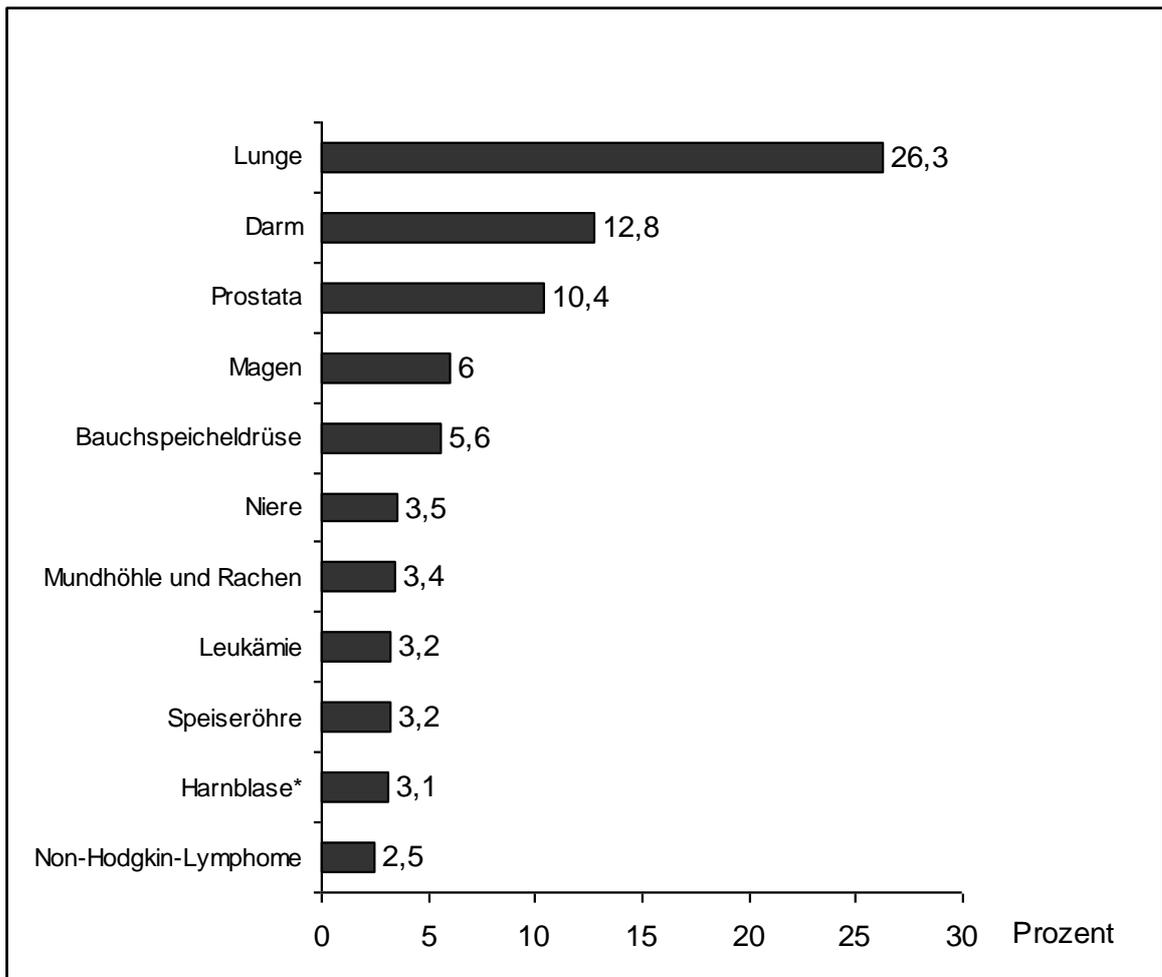


Abb. 2: Schätzung des prozentualen Anteils der Krebssterbefälle in Deutschland für das Jahr 2002 [24].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 71 Jahren, 5 Jahre höher als für alle anderen Krebserkrankungen. Erste Erkrankungen treten nur selten vor dem 50. Lebensjahr auf.

Im Vergleich mit den übrigen Ländern der EU liegen die für Deutschland ermittelten Erkrankungsdaten an Prostatakrebs im oberen Bereich. Die höchsten Raten finden sich in Finnland, Schweden und Belgien. Die niedrigsten in Griechenland, Spanien und Italien [24].

Seit Ende der 80er Jahre war ein steiler Anstieg der Neuerkrankungen zu verzeichnen. Dieser ist im Wesentlichen durch die Einführung neuer spezieller Früherkennungsmethoden (Prostata-spezifisches Antigen [PSA], freies PSA und Ratio aus PSA und freiem PSA) begründet. Ein Anstieg der krankheitsspezifischen Mortalität war jedoch nicht zu beobachten [24].

Prostata

Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970–2002

Fälle pro 100.000 (Europastandardbevölkerung)

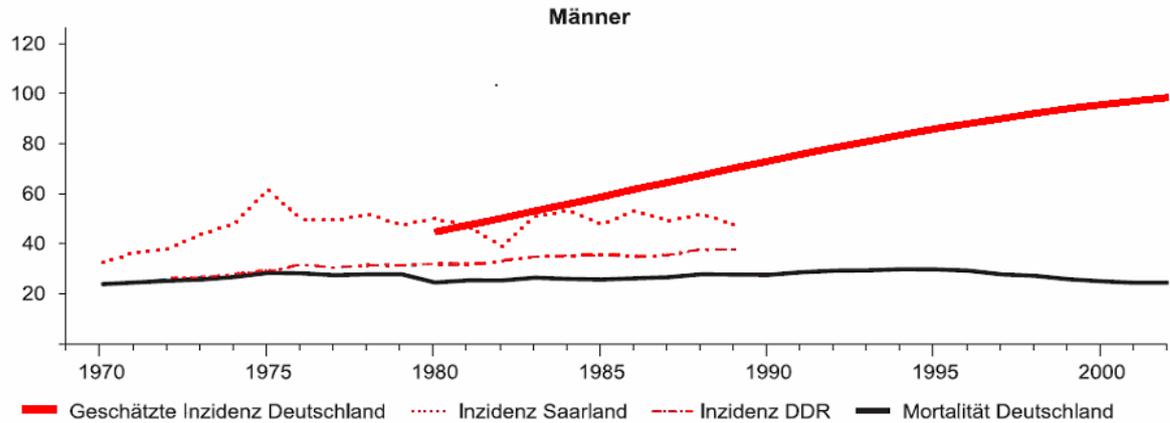


Abb. 3: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland 1970-2002 [24].

Histologisch liegt in den meisten Fällen ein Adenokarzinom, ausgehend von der peripheren Zone der Prostata, vor. Selten sind es Sarkome und undifferenzierte Karzinome [42].

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1-2 cN0 cM0 G1-3) erfolgt primär eine lokale Behandlung mit kurativer Zielsetzung. Dabei stehen heute zwei anerkannte Therapieverfahren zur Verfügung:

1. die radikale Prostatovesikulektomie
2. die Strahlentherapie

Für die Wahl eines der beiden Therapieverfahren sind folgende Kriterien ausschlaggebend:

1. das klinische TNM- Stadium des Prostatakarzinoms,
2. die Präferenz des Patienten und/ oder die durch seinen behandelnden Arzt favorisierte Therapie,
3. das Operations- und Narkoserisiko des Patienten, bedingt durch sein Alter und die vorhandenen Begleiterkrankungen,

4. die örtlich vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten und Schwerpunkte der behandelnden Klinik.

Deshalb wurden auch Patienten, die primär für eine radikale Prostatvesikulektomie in Frage kamen, in der Charité, Campus Mitte, einer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit kurativer Zielsetzung unterzogen.

Strahlentherapeutisch stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Die bis Ende der 80er Jahre angewandte zweidimensionale perkutane Bestrahlung wurde durch die Fortschritte der Computertechnik von der dreidimensionalen computertomografiegestützten Bestrahlungsplanung und konformalen Bestrahlungstechnik abgelöst. Diese Technik konnte ihre Überlegenheit bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und der Akut- und Spättoxizität in verschiedenen Studien belegen. Gleichzeitig war durch die dreidimensionale Planung eine Verbesserung der Anpassung des Bestrahlungsvolumens an die anatomischen Gegebenheiten möglich. Ziel der Technik war die Dosisescalation am Zielorgan zur Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse bei gleicher oder reduzierter Toxizität [1].

Einen weiteren Fortschritt stellt die IMRT dar. Durch die **Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)** lässt sich innerhalb eines Bestrahlungsfeldes die Dosis modulieren, d.h. unterschiedlich verteilen. Zur Erzeugung intensitätsmodulierter Felder werden computergesteuerte Strahlenblenden, sogenannte Multi- Leaf- Kollimatoren, eingesetzt. Dabei wird die unterschiedliche Intensität aus einer Einstrahlrichtung dadurch erzeugt, dass verschiedene vom Kollimator geformte Einzelfelder konstanter Intensität ganz oder partiell überlagert werden und sich die Intensitäten hier addieren.

Durch eine Modifikation der Dosisverteilung der einzelnen Bestrahlungsfelder wird eine hohe Dosisuniformität im Bestrahlungsvolumen erreicht. Bei der Bestrahlung der Prostata kann die Dosisverteilung an die Konvexität des Rektums besser angepasst und die Gesamtdosis bei unveränderter Toxizität erhöht werden. Limitierend für den Routineeinsatz ist der extrem hohe Aufwand, sodass das Verfahren derzeit nur in wenigen Zentren zur Verfügung steht [1].

Ein anderes strahlentherapeutisches Verfahren zur kurativen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die Brachytherapie dar. Dabei werden zwei grundlegende Verfahren unterschieden.

1. Die low dosis brachytherapy (LDR).

Bei dieser Methode erfolgt die Implantation einer Strahlenquelle in die Prostata (permanente Brachytherapie). Für die Seedimplantation werden Jod(J)-125 und Palladium(Pb)-103 als Radionuklide verwendet.

2. Die high dosis brachytherapy (HDR).

Bei dieser Methode wird in Afterloading- Technik über Hohlnadeln die Strahlenquelle in die Prostata temporär eingebracht. Verwendung findet dabei Iridium(Ir)-192. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung.

Die Indikation zur permanenten Brachytherapie (LDR) als Monotherapie wird in der Urologischen Klinik der Charité, Campus Mitte, eng gestellt. Es sollten nur Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score von maximal 7 oder Grading 2 und einem Prostatavolumen unter 50 cm³ dieser Therapieform unterzogen werden. Zusätzlich sollte nur eine Probe der Stanzbiopsie positiv sein [8].

Seit Dezember 1992 wurde an der Urologischen Klinik der Charité, Campus Mitte, in enger Zusammenarbeit mit der Strahlentherapeutischen Klinik der Charité, Campus Mitte und bis 1996 mit der Strahlentherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Campus Benjamin Franklin, die interstitielle Strahlentherapie mit Iridium 192 in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung der Prostata beim lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinom unter kurativer Zielsetzung etabliert und durchgeführt.

Bis heute gibt es keine Standardtherapie für das lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte, Prostatakarzinom.

In dieser Arbeit soll gezeigt werden, ob die Dosisescalation aus dem kombinierten Vorgehen der interstitiellen Hoch- Dosis- Brachytherapie (HDR) und der 3D- konformalen Strahlentherapie die Therapieergebnisse für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen,

nicht metastasierten Prostatakarzinom eine Therapiealternative für diese Hochrisikogruppe darstellt.

Ziel der Arbeit ist es:

1. Erarbeitung prognoserelevanter Faktoren durch Analyse der prätherapeutisch erfassten Parameter (PSA, Grading, Patientenalter etc.) für die HDR-Brachytherapie,
2. Progressionsfreies Überleben, Erfassen eines lokalen und/oder systemischen Progresses, mit deren Auswertung,
3. Einfluss der Parameter, wie z. B. des PSA-Nadir und des Regressionsgrading zur Beurteilung des progressionsfreien Überlebens,
4. weitere Selektionsmerkmale von Patientengruppen, die von der HDR-Brachytherapie profitieren.

2. Material und Methoden

Im Dezember 1992 wurde an der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums der Charité, Humboldt Universität zu Berlin, in enger Zusammenarbeit mit der Strahlentherapeutischen Klinik der Charité und der Strahlentherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, die interstitielle Strahlentherapie mit Iridium 192 in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung eingeführt.

Die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1-3; pN0) wurde mit kurativer Zielsetzung durchgeführt.

2.1 Patientengut

Von Dezember 1992 bis März 2001 wurden 442 Patienten mit einem stanziobiologisch gesichertem und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (cT1-cT3; cM0; pN0) durch eine Kombination aus interstitieller Strahlentherapie mit Iridium 192 und 3D konformaler perkutaner Bestrahlung der Prostata behandelt.

Für die kombinierte Strahlentherapie wurden primär Patienten mit einem klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Nachweis einer Metastasierung (cT3, G1-3, pN0, cM0) ausgewählt. Des Weiteren wurden auch Patienten mit einem cT1 und cT2, G1-3, pN0, cM0 Prostatakarzinom, die eine radikale Prostatovesikulektomie ablehnten und solche, die ein hohes internistisches Operations- und Narkoserisiko aufwiesen, mit dieser Methode behandelt. Patienten, die anamnestisch einer transurethralen Resektion der Prostata unterzogen wurden, stellten zunächst keine Kontraindikation dar.

Ausschlusskriterien waren:

1. Patienten, bei denen in der zunächst durchgeführten pelvinen Lymphadenektomie Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren,
2. Patienten mit einem Prostatavolumen $> 60 \text{ cm}^3$,
3. Patienten mit nachgewiesener subvesikaler Obstruktion,
4. Patienten mit vorausgegangener Hochvolttherapie der Prostata,
5. cT4-Prostatakarzinome mit Beteiligung von Rektumwand, Blasenauflage, Levatormuskel und/oder Harnstauung,

6. Patienten mit anamnestisch antiandrogener Therapie von mehr als 3 Monaten,
7. ab 1997 Patienten, die sich anamnestisch einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) oder Urethrotomia interna unterzogen hatten.

Es konnten von Dezember 1992 bis März 2001 insgesamt 411 Patienten mit einer mediane Beobachtungszeit von 60 Monaten (6 - 120 Monate) ausgewertet werden.

Das mediane Alter der behandelten Patienten betrug 67 Jahre (49 - 83 Jahre).

2.2 Klinisches Staging und Ausbreitungsdiagnostik

Die Stadieneinteilung der Patienten erfolgte nach der TNM- Klassifikation von 1992 und 1997. Zur Vergleichbarkeit mit der Literatur wurden die Daten der Patienten, die primär nach der TNM- Klassifikation von 1992 eingeteilt wurden, nach der Klassifikation von 1997 nochmals ausgewertet. Die Festlegung des T-Stadiums erfolgte klinisch in T2, T3 und T4 entsprechend des rektalen Tastbefundes und der transrektalen Sonographie der Prostata.

TNM- Klassifikation der UICC von 1997 [40]:

Primärtumor:

T1: Klinisch nicht erkennbarer Tumor, nicht tastbar

T1a: zufällig bei der transurethralen Resektion (TUR-P) festgestellt, in $\leq 5\%$ des TUR - P Materials nachweisbar

T1b: zufällig bei der transurethralen Resektion (TUR-P) festgestellt, im $> 5\%$ des TUR - P Materials nachweisbar

T1c: nachweisbar durch die Prostatabiopsie bei z.B. erhöhtem PSA-Wert

T2: Tumor begrenzt auf die Prostata

T2a: Tumor befällt einen Lappen

T2b: Tumor befällt beide Lappen (früher T2c)

T3: Tumor durchbricht die Kapsel

T3a: extrakapsuläre Ausbreitung

T3b: Samenblaseninfiltration

T4: Tumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen (z.B. Blasen Hals, Rektum)

Regionale Lymphknoten:

N+ Tumor befällt die regionären Lymphknoten

Fernmetastasen:

M+ Fernmetastasen

Die TNM-Klassifikation wurde 2002 [41] erneut insofern geändert, dass das T2-Stadium wieder in T2a, T2b und T2c entsprechend der Nomenklatur von 1992 geändert wurde [16].

Die histologische Differenzierung erfolgte nach den WHO-Richtlinien entsprechend dem Grading- System von Mostofi [31].

Das Prostatakarzinom wurde in der Regel mittels transrektaler Stanzbiopsie der Prostata gesichert. Nach Vorliegen des histologischen Ergebnisses erfolgte bei allen Patienten eine Ausbreitungsdiagnostik. Neben der Anamneseerhebung erfolgten bei stationärer Aufnahme ein Ganzkörperstatus und eine Blutuntersuchung.

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

1. Bestimmung des PSA-Wertes im Serum
2. digital-rektale Untersuchung
3. transrektaler Ultraschall mit einem 7,5 mHz Linearschallkopf zur Ermittlung des klinischen Tumorstadiums und des Prostatavolumens
4. transabdominelle Sonographie der Nieren, Leber, ableitenden Harnwege und der iliakalen Gefäße
5. Ganzkörperskelettszintigraphie bei einem PSA- Wert > 10 ng/ml
6. wenn indiziert, eine konventionelle Röntgenuntersuchung der Lendenwirbelsäule und des Beckens in zwei Ebenen
7. alle verdächtigen Areale, die mittels Ganzkörperskelettszintigraphie festgestellt wurden, wurden gezielt radiologisch untersucht
8. Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen
9. bis Dezember 1997 bei allen Patienten eine bilaterale pelvine Lymphadenektomie der iliakal- obturatorischen Region, danach nur noch Patienten mit einem berechneten Lymphknotenmetastasenrisiko > 5% (siehe Seite 12)

Bei alle Patienten, bei denen zunächst eine Fernmetastasierung ausgeschlossen wurde, erfolgte bis Dezember 1997 generell eine bilaterale pelvine Lymphadenektomie. Ab Januar 1998 wurden nur noch Patienten pelvin lymphadenektomiert, die nach Risikoanalyse eine Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen von über 5% hatten. Die Risikoanalyse erfolgte zunächst nach einem internen Score (1997 – 1999), ab 2000 dann nach den Kattan-Nomogrammen bzw. dem Prostogramm [20, 32, 33].

Die Patienten wurden auf Grundlage der vorliegenden prätherapeutischen Befunde, wie in Tabelle 1 dargestellt, in drei Risikogruppen eingeteilt.

	T-Stadium	Grading	PSA (ng/ml)	n
Geringes Risiko	cT1c – cT2	G1 – G2	< 10	90
Mittleres Risiko	cT1c – cT2	G1 – G2	10 - 20	49
Hohes Risiko	cT3	G3	> 20	256

Tabelle 1: Kriterien der durchgeführten Risikogruppeneinteilung und Anzahl der nach den prätherapeutischen Befunden eingruppierbaren Patienten in der Urologischen Klinik der Charité, Campus Mitte

In Tabelle 2 sind die einzelnen prätherapeutischen Parameter aufgeführt.

Medianes Alter (Jahre)	67
Mediane Beobachtungszeit (Monate)	60
Medianer initialer PSA-Wert (ng/ml)	11,8
Risikogruppe:	
niedriges Risiko n (%)	90 (22,7%)
mittleres Risiko n (%)	49 (12,4%)
hohes Risiko n (%)	256 (64,8%)
initialer PSA- Wert:	
< 4 ng/ml / n (%)	42 (10%)
4 bis 10 ng/ml / n (%)	147 (33%)
10,1 bis 20 ng/ml / n (%)	125 (28%)
> 20 ng/ml / n (%)	128 (29%)
Tumorstadium:	
cT1 / n (%)	26 (6 %)
cT2 / n (%)	167 (38 %)
cT3 / n (%)	247 (56 %)
Tumordifferenzierung (WHO)	
G1 / n (%)	80 (18 %)
G2 / n (%)	287 (65 %)
G3 / n (%)	75 (17%)

Tabelle 2: prätherapeutische Patientencharakteristik

Auf Grundlage der prätherapeutischen Parameter erfolgte die Risikogruppeneinteilung der Patienten.

Von den 442 behandelten Patienten erhielten 116 Patienten eine antiandrogene Therapie mit unterschiedlichen Medikamenten, die in der Regel durch den zuweisenden Urologen begonnen wurde. 223 Patienten erhielten keine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie. Bei den restlichen Patienten konnte keine oder eine Hormontherapie nicht erfasst werden. Die hormonelle Therapie wurde vor Beginn der Bestrahlung bei allen Patienten abgesetzt.

2.3 Technik der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie

Die Durchführung der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie in der Urologischen Klinik der Charité, Campus Mitte, erfolgte in Intubationsnarkose und Rückenlagerung des Patienten. Einführen der Veres-Nadel unterhalb des Nabels und nach Kontrolle einer korrekten Lage Anlage des Pneumoperitoneums. Entfernen der Veres-Nadel und Platzierung eines 10er Trokars. Unter Sicht werden zwei 5er Arbeitstrokare, jeweils lateral des Musculus rectus abdominis und ein 10er Trokar suprapubisch platziert (Abbildung 4).

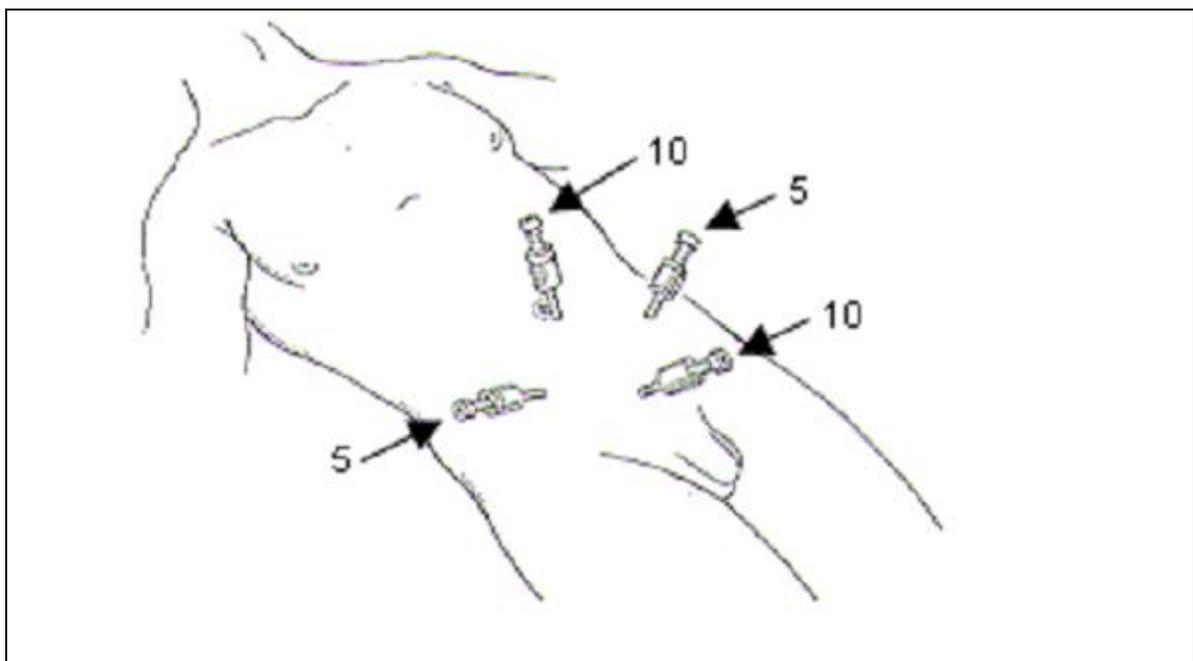


Abb. 4: Lage der Arbeitstrokare bei der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie

Die Lymphknotenpräparation beginnt medial der Vena iliaca externa (laterale Begrenzung) und wird nach distal bis zum Ramus anterior ossis pubis und nach proximal bis zur Gabelung der Arteria iliaca communis in die Arteria iliaca interna und externa durchgeführt. Die mediale Grenze ist die laterale Harnblasenwand. Danach erfolgt die Präparation in die Tiefe mit Darstellung des Nervus obturatorius (Abbildung 5).

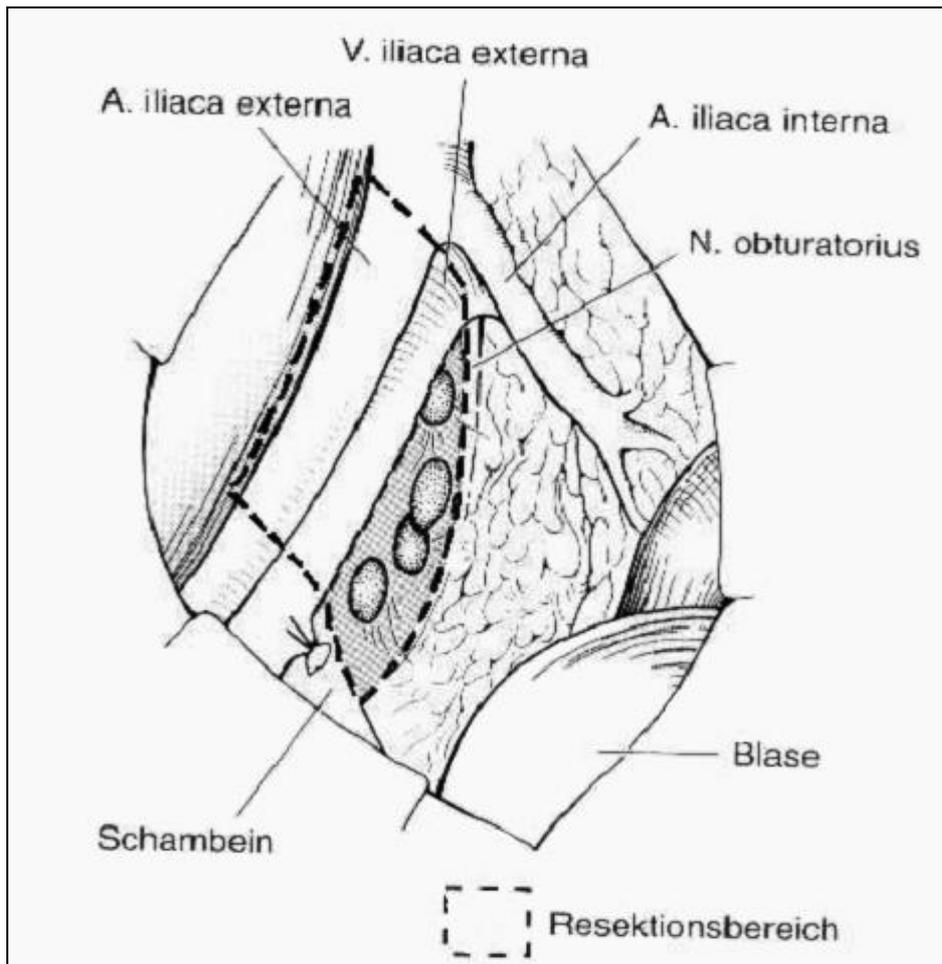


Abb. 5: Darstellung des Resektionsgebietes der Lymphadenektomie

Waren die Lymphknoten in der histologischen Aufarbeitung negativ, wurden zwei Sitzungen im Abstand von 7 Tagen der High-dose-rate-(HDR-) Brachytherapie mit Iridium 192 in Afterloading- Technik durchgeführt.

2.4 Technik der Afterloading- Applikation mit Iridium 192

Der Eingriff erfolgte in der Mehrzahl in rückenmarksnaher Leitungsanästhesie (in Ausnahmen in Lokalanästhesie bei gleichzeitiger Sedierung). Als perioperative Infektprophylaxe erhielten die Patienten bei Narkoseeinleitung einmalig Ampicillin und Sulbactam intravenös appliziert.

Der Patient wurde in Steinschnittlage gebracht und ein Harnblasenkatheter (14 oder 16 Ch.) in die Harnblase eingelegt und mit 15 ml NaCl geblockt. Dadurch wurde eine optimale Markierung der prostatistischen Harnröhre und des Blasenbodens gewährleistet und konnten im transrektalen Ultraschall gut identifiziert werden. Gleichzeitig konnte jederzeit die Harnblase über den Katheter für eine optimale Blasenentfaltung aufgefüllt werden.

Die Halterung für den Ultraschallkopf wurde am Operationstisch befestigt, der Schallkopf im Rektum platziert und danach in der Halterung fixiert. Die Prostata wurde systematisch longitudinal und in seriellen Transversalschnitten dargestellt (Combison 330, Firma Kretz®). Das Plexiglastemplate wurde am Schallkopf befestigt. Darüber konnten später die Applikationsnadeln parallel eingeführt und in der Prostata platziert werden.

Unter transrektaler Sonographiekontrolle erfolgte transperineal das Vorführen der 1,7 mm im Durchmesser messenden Hohladeln über das Template in die Prostata. Durch die Ultraschallkontrolle war es möglich, die Nadeln exakt unter Schonung der Harnröhre und der vorderen Rektumwand zu platzieren. Gleichzeitig war der Blasenhalss als kraniale Grenze sicher zu identifizieren. Als minimaler Abstand zum Rektum wurde 10 mm eingehalten. Um die rektale Dosisbelastung zu reduzieren, wurde mittels eines wassergefüllten Ballons eine Wasservorlaufstrecke um den Schallkopf erzeugt, die nach Beenden der Nadel-Platzierung wieder abgelassen wurde. Damit konnte sich die Rektumvorderwand wieder senken und die Prostata blieb fixiert. Diese Maßnahme führte zu Distanzvergrößerung zwischen Rektum und Prostata.

In der transversalen Schnittebene konnte die Nadelposition und -dichte zueinander und der Abstand zu den Risikoorganen Harnröhre und Rektumwand bestimmt werden. Gegebenenfalls wurde die Nadelposition korrigiert. Die endgültige Nadelposition wurde mittels Ultraschallbild dokumentiert.

In Abbildung 6 ist die Lagerung des Patienten und der Aufbau der ultraschallgestützten Nadelplatzierung dargestellt.

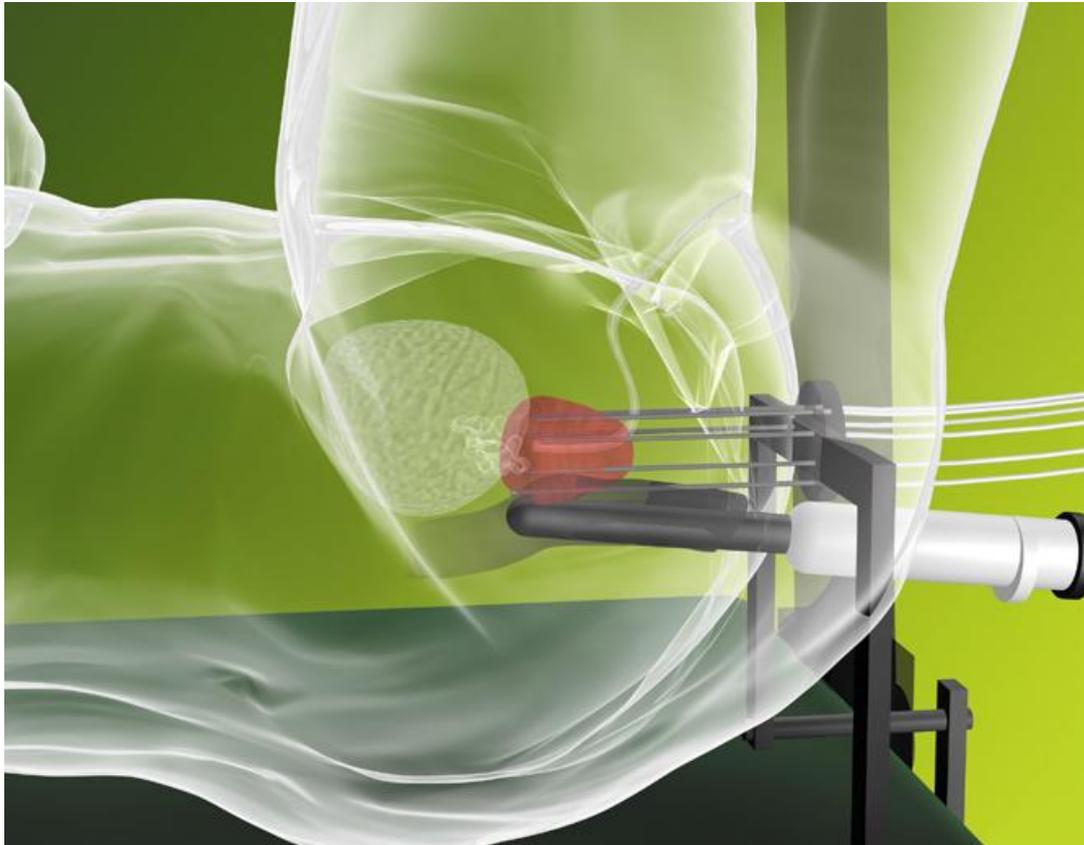


Abb. 6: Darstellung der Nadelplatzierung in Steinschnittlage unter transrektaler Ultraschallkontrolle (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Takeda Pharma GmbH)

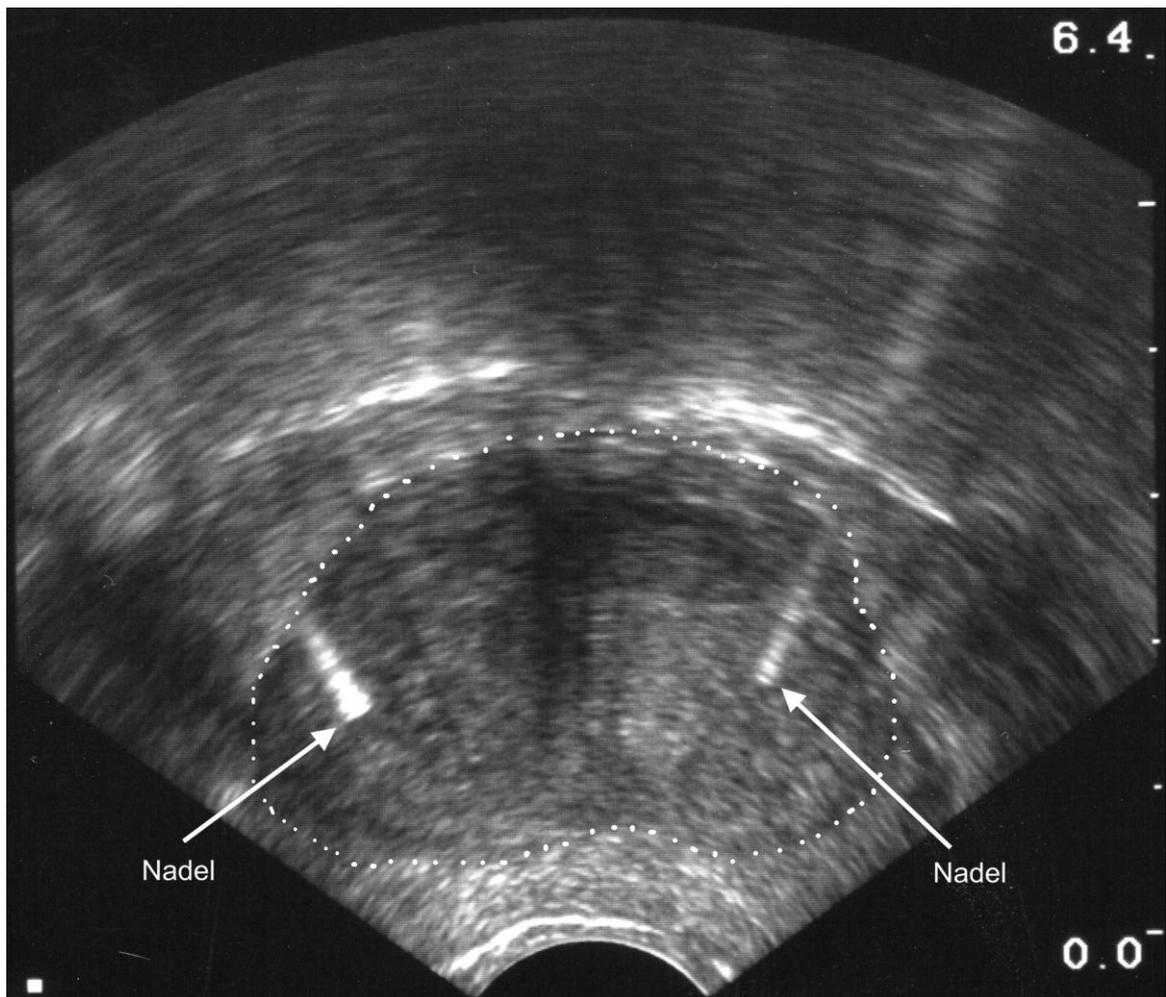


Abb. 7: Transversale Darstellung der Prostata mit zwei applizierten Nadeln*
 : Prostatabegrenzung

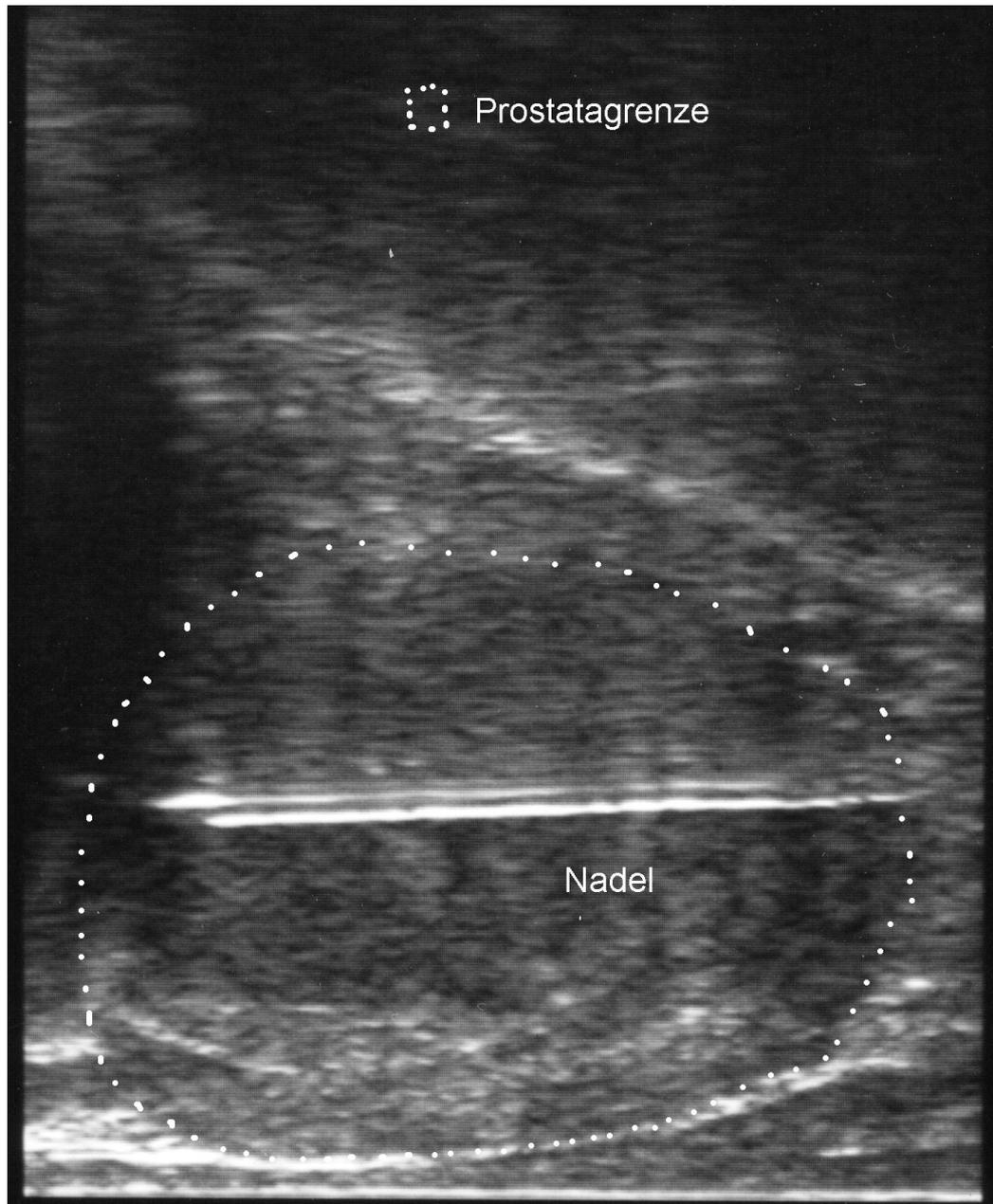


Abb. 8: Longitudinale Darstellung der Prostata mit einer vorgeführten Nadel*

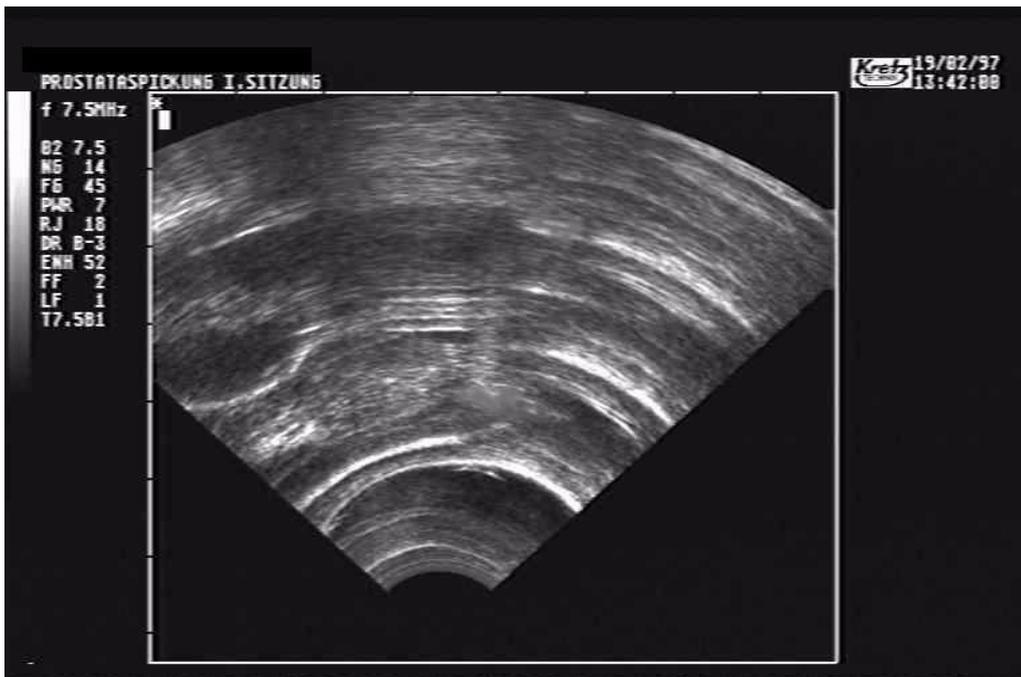


Abb. 9: Longitudinale Darstellung der Prostata mit der Wasser-Vorlaufstrecke*

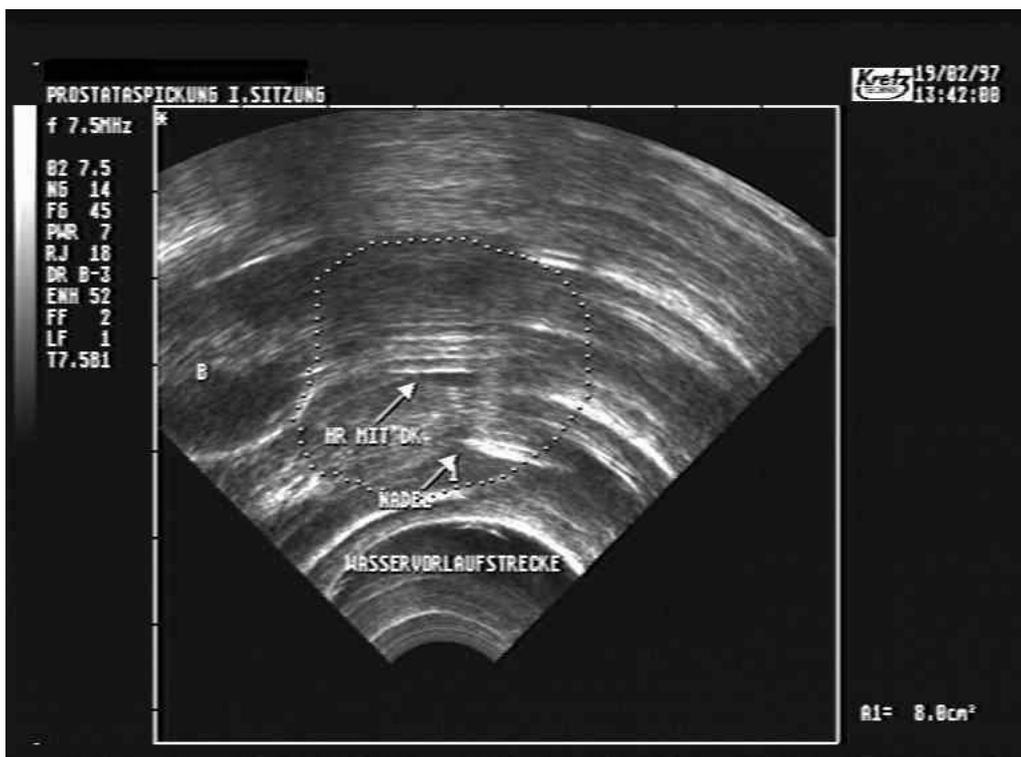


Abb. 10: Lagekontrolle der Hohlnadeln in der longitudinal Darstellung mit Wasser – Vorlaufstrecke B: Ballonkatheter, HR: Urethra mit Dauerkatheter, Nadel: Hohlnadel*: Prostatabegrenzung

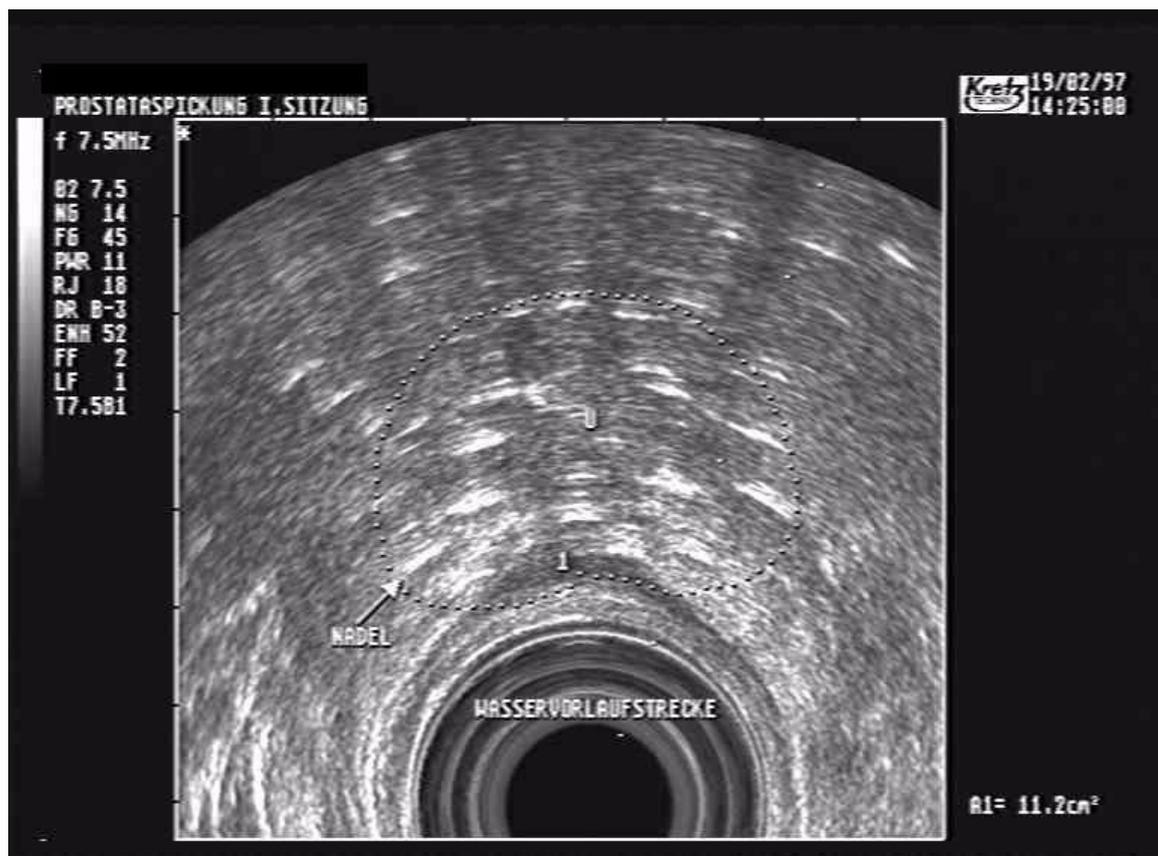


Abb. 11: Transversale Darstellung der Prostata nach vollständiger Platzierung der Hohladeln mit Wasser-Vorlaufstrecke *
 U: Urethra,: Prostatabegrenzung



Abb. 12: Transversale Darstellung der Prostata nach vollständiger Platzierung der Hohlnadeln ohne Wasser-Vorlaufstrecke*

* die Bilder wurden von Herrn OA Dr.med. Böhmer der Strahlentherapeutischen Klinik der Charité, Campus Mitte, zur Verfügung gestellt)



Abb. 13: Foto der transrektalen Ultraschallsonde mit auf dem Stativ befestigtem Template und bereits liegender Hohlnadeln [23]

Nach vollständiger Platzierung der Nadeln wurden diese mit Plexiglasschläuchen an die Quelle im Afterloading-Tresor angeschlossen. Für die interstitielle Brachytherapie mit Iridium 192 in HDR-Technik wurde das Gammamed 12i System der Klinik für Strahlentherapie an der Charité, Campus Mitte, verwendet.

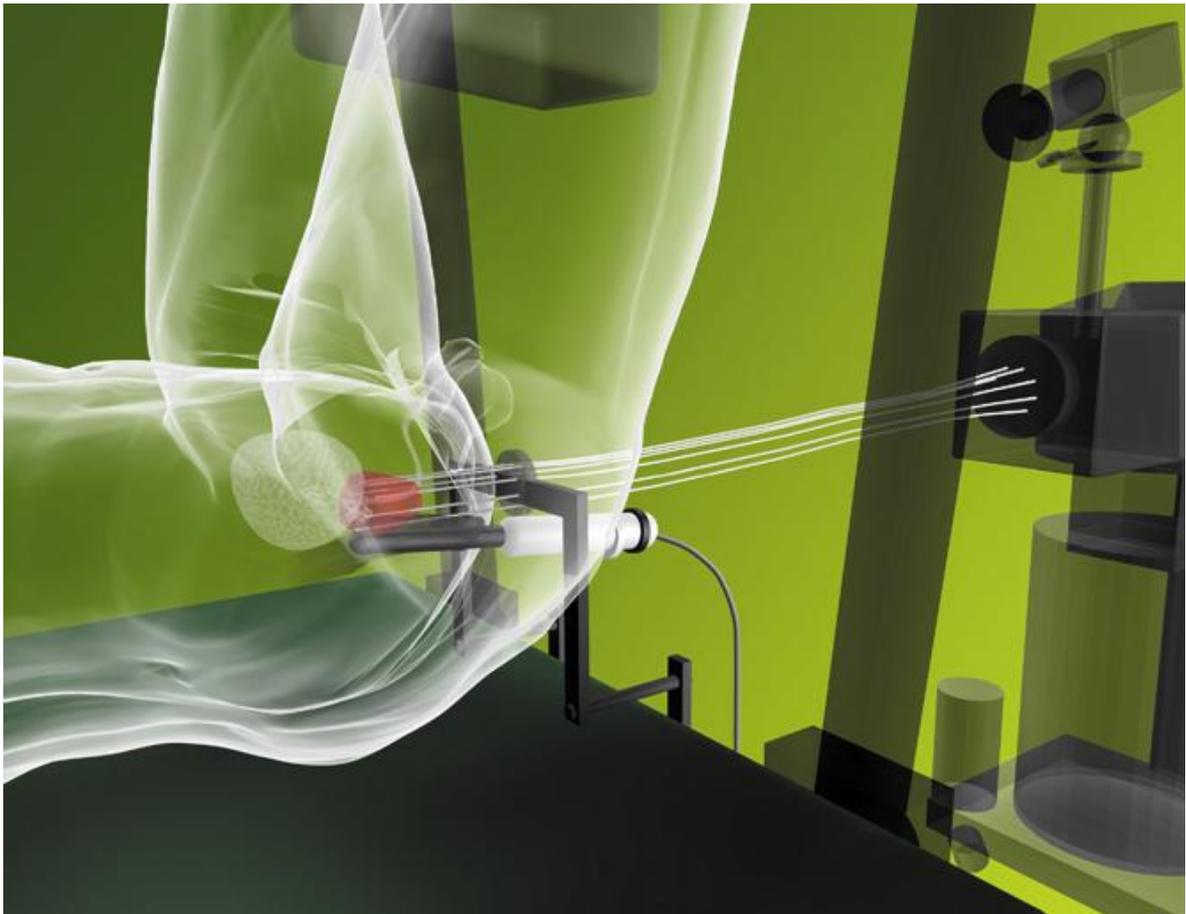


Abb. 14: schematische Darstellung der Nadelplatzierung und Verbindung mit Plexiglasschläuchen an die Iridium 192 Quelle im Afterloading-Tresor (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Takeda Pharma GmbH)

Nach Eingabe der Nadelposition mittels Digitizer in einen Computer wurde softwaregestützt der optimierte Bestrahlungsplan berechnet (Abbildungen 15 bis 17).

Die Bestrahlungsplanung und Durchführung der interstitiellen Bestrahlung erfolgte immer in Anwesenheit und Zusammenarbeit mit den Strahlentherapeuten und Physikern.

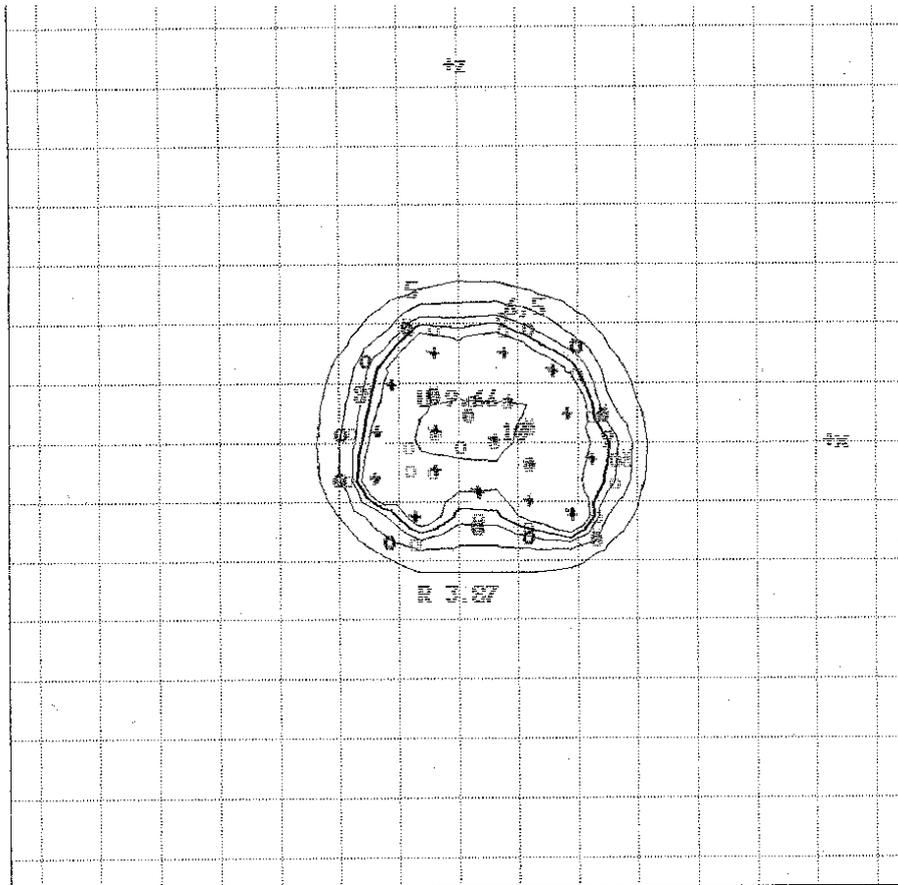


Abb. 15: Transversale Darstellung der Isodosiskurven
 Die Rektum-Dosis betrug bei dieser Planung 3,87 Gy (R: 3,87). Die
 Harnröhren-Dosis betrug 9,66 Gy (U: 9,66)
 — : Prostatakontur, die durch die 9 Gy Isodosiskurve gekennzeichnet wird

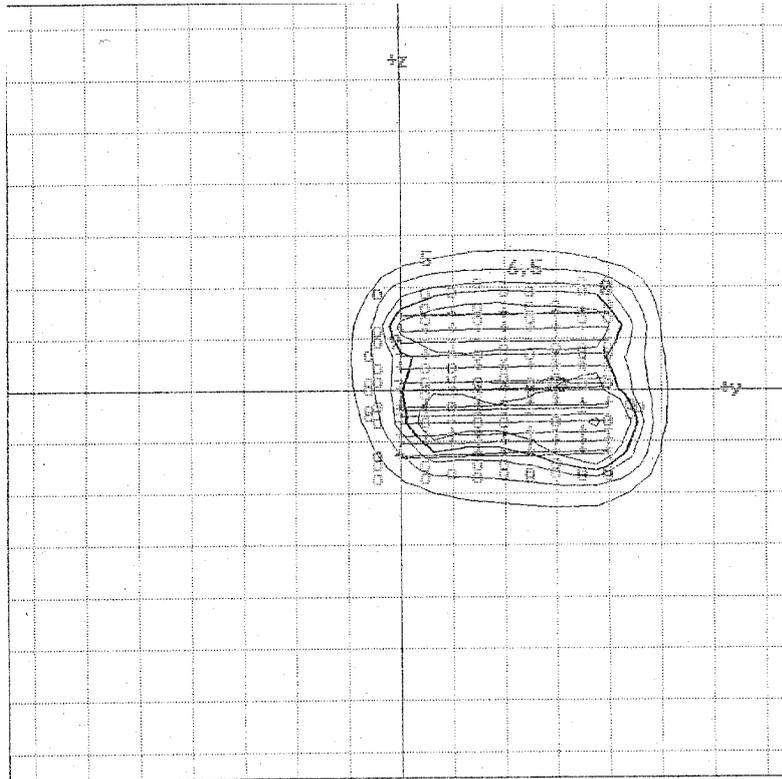


Abb. 16: Longitudinale Darstellung der Isodosiskurven

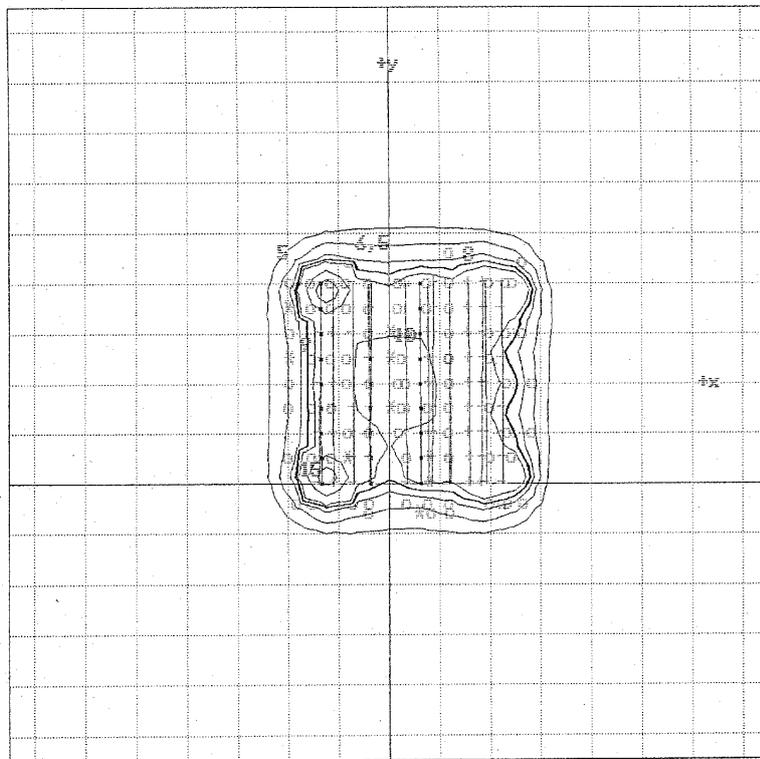


Abb. 17: Horizontale Darstellung der Isodosiskurven

Nach Applikation der interstitiellen Dosis wurden die Nadeln entfernt und die Nadel-einstichstellen am Damm zunächst manuell komprimiert und danach mit einem Druckverband versehen, um Nachblutungen im perinealen Bereich zu vermeiden. Der Blasenkatheter wurde in der Regel 24 Stunden belassen und danach entfernt.

Bei unserem Patientengut wurden zwischen 15 und 24 Nadeln platziert. Es erfolgten zwei Sitzungen im Abstand von einer Woche. Von Dezember 1992 bis Dezember 1993 wurde je Sitzung eine Dosis von 10 Gy appliziert. Da die dabei berechnete Isodose für die Urethra mit 10 Gy genau so hoch war wie für die gesamte Prostata, erfolgte ab Dezember 1993 eine Reduktion auf 9 Gy je Sitzung.

Nach den beiden Brachytherapiesitzungen erfolgte die 3D konformale externe Bestrahlung der Prostata. Von Dezember 1992 bis Dezember 1993 erfolgte die externe Bestrahlung in 4 Feld- Box- Technik und individueller Feldeinstellung. Die Einzeldosis jeder Sitzung betrug 2 Gy und wurde an 5 Tagen der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy durchgeführt. Die gesamte Behandlungszeit betrug somit 6 Wochen.

Ab Dezember 1993 wurde die Einzeldosis auf 1,8 Gy gesenkt. Die Gesamtdosis wurde für die cT1 und cT2 Prostatakarzinome auf 45 Gy und für die cT3 Tumore auf 50,4 Gy erhöht.

Das Zielvolumen für die Bestrahlung wurde bestimmt durch die gesamte Prostata und das angrenzende periprostatiche Gewebe. Bei Hochrisikopatienten wurden zusätzlich die Samenblasen mit einbezogen. Aufgrund der intraoperativen Bewegung der Prostata wurde in die Bestrahlungsberechnung ein Sicherheitsrand von 10 mm einbezogen [19].

Ziel der Kombination aus interstitieller und perkutaner Bestrahlung war das Erreichen einer hohen biologisch wirksamen Gesamtdosis am Zielorgan bei geringer Schädigung der Nachbarorgane (Strahlentoxizität).

Die interstitielle Therapie der Prostata mit Iridium 192 in HDR- Afterloading- Technik entspricht biologisch bei einem geschätzten α β -Wert von 6 Gy für das Prostataadenokarzinom einer perkutanen fraktionierten Therapie von etwa 40 Gy (10 Gy interstitielle Einzeldosis) bzw. 34 Gy (9 Gy interstitielle Einzeldosis) [4].

Durch die ultraschallgestützte Nadelplatzierung kann eine individuelle Dosisverteilung erzielt werden.

Unter Berücksichtigung der Hochvoltbestrahlung ergeben sich Tumordosen von insgesamt 79 bis 80 Gy bei T2- und 80 bis 84 Gy bei T3- Tumoren. Durch den steilen Dosisabfall bei

der interstitiellen Therapie zu den Risikoorganen Blasenaustritt, Harnröhre und Rektumwand verringern sich die strahlentoxischen Nebenwirkungen im Vergleich zur alleinigen 3D konformalen perkutanen Hochvoltbestrahlung mit äquivalenter Dosis.

2.5 Nachuntersuchung und Verlaufskontrolle

Alle Patienten wurden sowohl urologisch als auch strahlentherapeutisch nachgesorgt. Die erste Kontrolle erfolgte 3 Monate nach Abschluss der perkutanen Bestrahlung.

Neben der Anamnese, einer klinischen und paraklinischen Untersuchung wurden zusätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Erhebung von bestrahlungsbedingten Beschwerden und Zwischenfällen
2. digital-rektale Untersuchung (2x jährlich)
3. Bestimmung des PSA-Wertes (4x jährlich)
4. transrektale Sonographie der Prostata (1-2x jährlich)
5. abdominelle Sonographie der Nieren, der Leber und Bestimmung des Restharns (1-2 x jährlich)
6. ultraschallgestützte Stanzbiopsie der Prostata (1 x jährlich, wenn möglich)
7. Rektoskopie (1x nach 3 Monaten)

Alle Patienten erhielten 3 Monate nach Therapieabschluss eine Rektoskopie. Eine Wiederholung erfolgte nur bei symptomatischen Patienten und bei kontrollbedürftigen Befunden.

Im ersten und zweiten posttherapeutischen Jahr erfolgte eine ultraschallgesteuerte transrektale Quadranten- oder Sextantenbiopsie der Prostata. Die Biopsie-Präparate wurden neben konventionellen histologischen Methoden auch mit immunhistologischen Markern am formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Material untersucht, um die Regression nach der kombinierten Strahlentherapie zu beurteilen. Dafür wurden so genannte Basalzellkeratine 34ßE12, CK 5/6, und CK 14 untersucht, die normalerweise bei Karzinomstrukturen nicht vorkommen, weil die Karzinomstrukturen keine Basalzellen haben. In sekretorischen Zellen der nicht malignen Drüsen ist PSA deutlich positiv, ist aber kaum noch oder nicht mehr nachweisbar in den atrophischen Zellen. Die Proliferationsaktivität konnte mit dem

Proliferationsmarker Ki67 (MIB 1) bestimmt werden. In vitalem und aggressiv wachsendem Gewebe ist der Proliferationsindex deutlich erhöht.

Das histologische Grading der Tumorregression wurde nach Kriterien von Dhom (1981) und Helpap (1985 und 1993) beurteilt [9, 14]. Diese Untersuchungen wurden an dem Pathologischen Institut der Charité, Campus Mitte, (Klinikdirektor Herr Prof. Dr. Diemel) durchgeführt. Die Kriterien der Regression sind in Tabelle 3 dargestellt.

Punkte	Morphologische Charakteristik	Regressionsgrad
10	Keine Regression	
8	Noch große Tumorausbreitung, nur fokale Regression mit Vakuolisierung, geringe Kernpyknose noch Nukleoli	I
6	Ansteigende Regression in allen Tumoranteilen bei noch breiter Ausdehnung	II
4	Wenige Tumornester mit deutlicher Regression, Kernpyknose ohne Nukleoli	
2	Wenige winzige Verbände von Zellen, kaum mehr als Tumorzellen identifizierbar	III
0	Kein Tumor mehr nachweisbar	X

Regressionsgrad I: keine oder nur geringe Regression

Regressionsgrad II: mäßiggradige Regression

Regressionsgrad III: starke Regression

Regressionsgrad X: kein Tumor nachweisbar

Tabelle 3: Untersuchungskriterien für das Regressionsgrading nach Strahlentherapie

Die Komplikationen der durchgeführten Strahlentherapie wurden nach dem Gradingssystem der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) eingeteilt. Dieses Grading-System beruht auf behandlungsbedingter Morbidität, Einschränkungen des Patienten im täglichen Leben und die für die Rehabilitation erforderlichen Maßnahmen.

- Grad 1-2: Komplikationen, die mit ambulanten Maßnahmen beherrscht werden können. Der Patient kann seiner täglichen Aktivität nachgehen.
- Grad 3: Komplikationen, die die tägliche Aktivität des Patienten beeinflussen und stationäre Aufnahme oder einen minimal chirurgischen Eingriff erfordern.
- Grad 4: Komplikationen, die eine längere stationäre Behandlung oder große chirurgische Eingriffe erfordern.
- Grad 5: Fatale Komplikationen

Grad 1- und Grad 2-Komplikationen wurden in der Akutphase nicht als Komplikationen betrachtet, sondern als therapiebedingte Nebenwirkungen bewertet. Sollten diese Nebenwirkungen länger als einen Monat nach Beendigung der Behandlung angehalten haben oder in einen höheren Grad übergegangen sein, wurden sie als Komplikationen bewertet. In dieser Arbeit wurden nur die Komplikationen erfasst, die einer Therapie bedurften.

Die vollständige Auswertung der erfassten Nebenwirkungen, Komplikationen und der postoperativen Lebensqualität war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Diese erfolgt durch einen Doktoranden der Strahlentherapeutischen Klinik der Charité, Campus Mitte.

Das Therapieversagen wurde nach den internationalen Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) aus dem Jahr 1997 definiert, wobei 3 konsekutive PSA-Wert Erhöhungen die Progression definieren. Der Versagenszeitpunkt wurde durch den Mittelwert zwischen der Zeit des erreichten PSA Tiefstwertes und des ersten PSA-Wert Anstieges festgelegt [4].

Patienten mit einem biochemischen Versagen erhielten eine Quadranten- oder Sextantenbiopsie (je nach Prostatavolumen) und eine Knochenszintigraphie. Als lokale Therapieversager wurden die Patienten definiert, die bei negativer Knochenszintigraphie eine positive Stanzbiopsie hatten.

Waren beide Untersuchungen – Biopsie der Prostata und Knochenszintigraphie-pathologisch, galt das als lokales und systemisches Therapieversagen (Tabelle 4).

Versagen	Stanzbiopsie	Nachweis Fernmetastasen
lokal	positiv	Negativ
systemisch	negativ	Positiv
beides	positiv	Positiv

Tabelle 4: Einteilung des Therapieversagens

2.6 Statistische Auswertung

Die analytischen Auswertungen wurden gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Charité durchgeführt (Dipl. stat. Tania Schink). Dafür wurden Software-Programme, wie SPSS und Excel für Windows[®] angewendet.

Für die graphische Darstellung der PSA-Werte wurde Box-plots angewendet. Der Vergleich zweier Gruppen erfolgte mittels Friedmann-Test. Für den Paarvergleich wurde der Wilcoxon signed rank test verwendet.

Zur Auswertung der PSA-Werte wurden die Mittel- und Median-Werte berechnet.

Der Einfluss einzelner Prognosefaktoren für das biochemische und Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test bestimmt. Zusätzlich wurde eine multivariante Coxregressions-Analyse durchgeführt, um den gemeinsamen Einfluss der verschiedenen Faktoren zu bestimmen.

3. Ergebnisse

Seit Dezember 1992 wird in unserer Einrichtung die interstitielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit Iridium 192 in Kombination mit einer 3D konformalen externen Bestrahlung durchgeführt. Zwischen Dezember 1992 und März 2001 wurden insgesamt 442 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit dieser Methode behandelt. Um einen ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum zu gewähren, wurden die ab April 2001 therapierten Patienten nicht mehr in diese Auswertung einbezogen.

Entsprechend der prätherapeutischen Kriterien wurden die Patienten in die drei Risikogruppen (geringes, mittleres und hohes Risiko) eingeteilt. In Abbildung 18 ist der Anteil der Patienten je Risikogruppe dargestellt. Der höchste Anteil der therapierten Patienten fand sich in der Hochrisikogruppe mit ca. 65%.

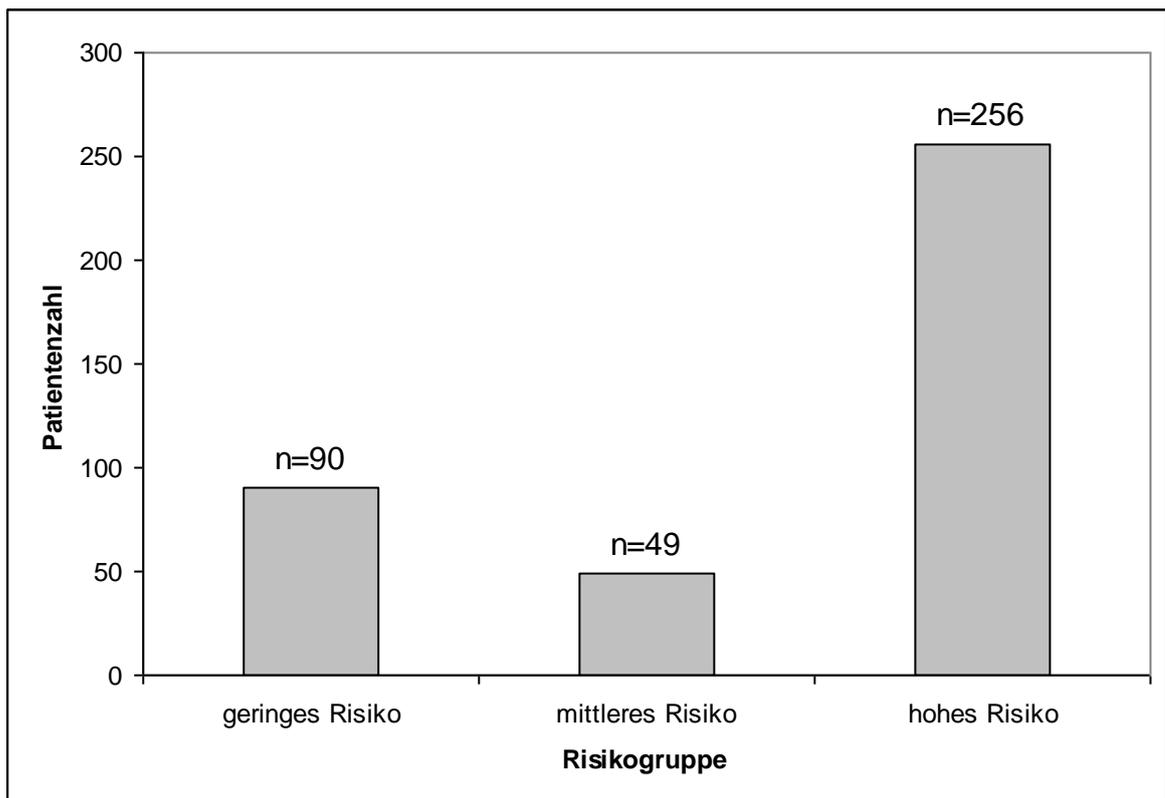


Abb. 18: Patientencharakteristik bezüglich der Risikogruppe

In Abbildung 19 ist die Verteilung der Patienten entsprechend dem klinischen T- Stadium dargestellt. 56 Prozent (N 248) der behandelten Patienten hatten klinisch ein T3 Prostatakarzinom. Einen T1a-T1c- Tumor hatten 6 Prozent (N 26), einen T2-Tumor 38 Prozent (N 168) (Abbildung 19).

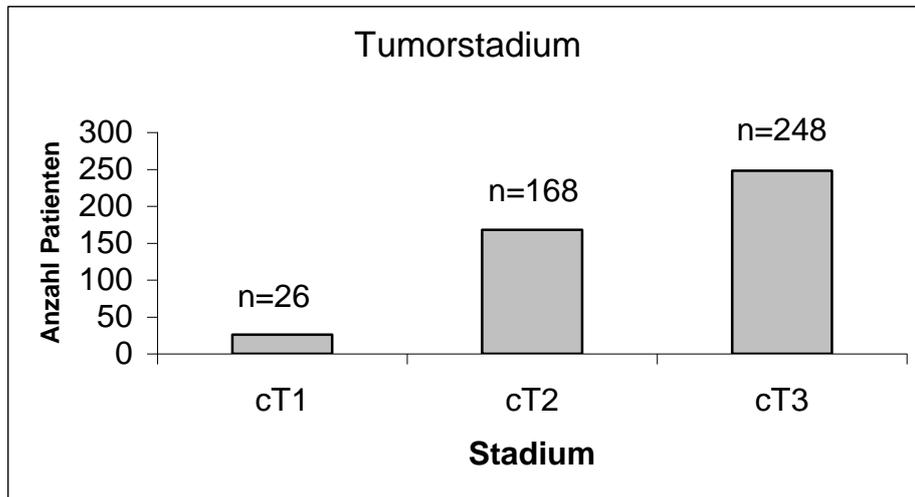


Abb. 19: Patientencharakteristik bezüglich des Tumorstadiums

In 65 Prozent (N 287) wurde ein mäßig differenziertes Prostatakarzinom nachgewiesen. 18 Prozent (N 80) waren gut und 17 Prozent (N 75) schlecht differenzierte Karzinome (Abbildung 20)

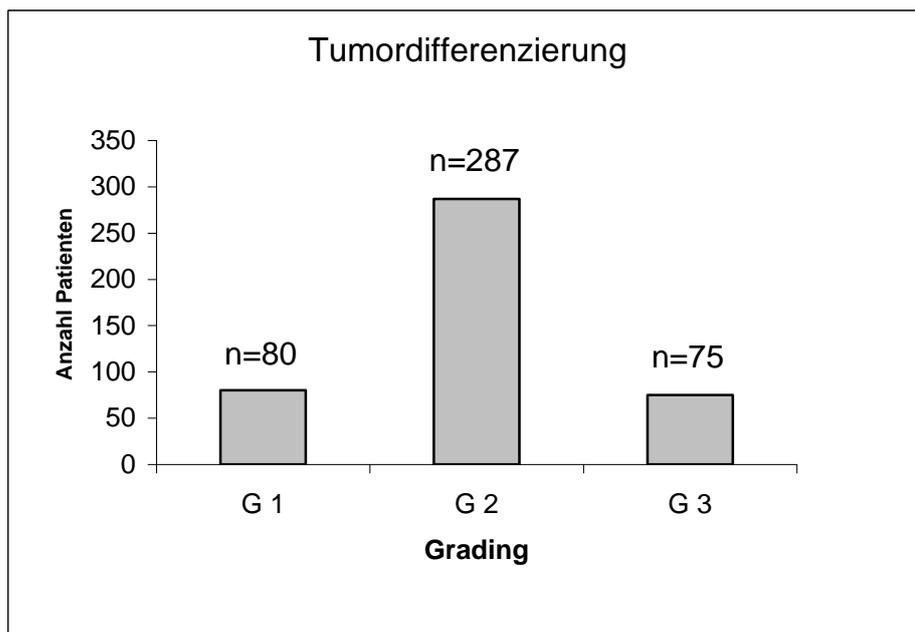


Abb. 20: Patientencharakteristik bezüglich der Tumordifferenzierung

Der mittlere präoperative PSA- Wert betrug 11,8 ng/ml.

In Abbildung 21 ist die Verteilung der Patienten bezüglich ihres Ausgangs- PSA- Wertes dargestellt.

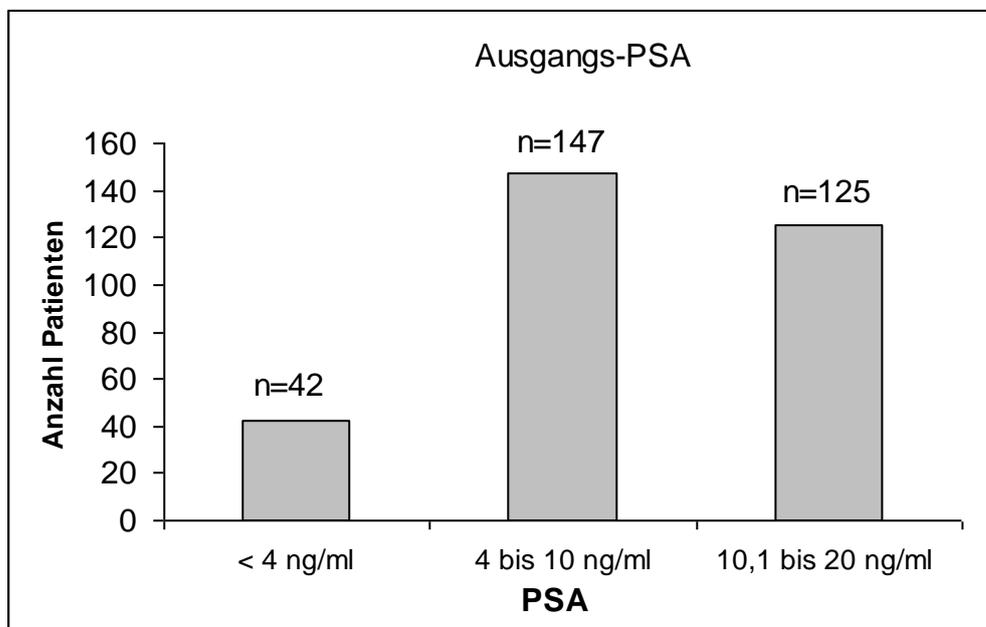


Abb. 21: Patientencharakteristik bezüglich Ausgangs- PSA

Bei Patienten, die vor der Therapie einer antiandrogenen Therapie von weniger als 3 Monate unterzogen wurden, wurde der PSA- Wert vor Beginn der Hormontherapie als Ausgangswert herangezogen. Insgesamt wurden 116 Patienten durch ihre betreuenden Urologen antiandrogen neoadjuvant bzw. adjuvant behandelt. Diese wurde bei der Erstvorstellung des Patienten abgesetzt.

In Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Biometrischen Institut der Charité (Dipl. stat. Tania Schink) konnte eine multivariante Analyse (cox regression) durchgeführt werden.

Die Progression wurde nach den ASTRO- Kriterien von 1997 definiert. Danach sind drei signifikante konsekutive Anstiege des PSA-Wertes nach erfolgter Therapie nach Erreichen des PSA-Nadir als biochemische Progression anzusehen. Der Zeitpunkt des Versagens wird durch den Mittelwert zwischen dem Zeitpunkt des PSA-Nadirs und der Zeit des ersten PSA-Anstieges festgelegt [5].

Nach erfolgter Strahlentherapie kam es wie in Abbildung 22 dargestellt zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,00001$) der mittlere PSA-Werte von 11,8 ng/ml auf 1,6 ng/ml nach 3 Monaten, auf 0,98 ng/ml nach 12 Monaten, auf 0,70 ng/ml nach 24 Monaten, auf 0,5 ng/ml nach 3 Jahren und nach 5 Jahren auf 0,30 ng/ml (Abbildung 22).

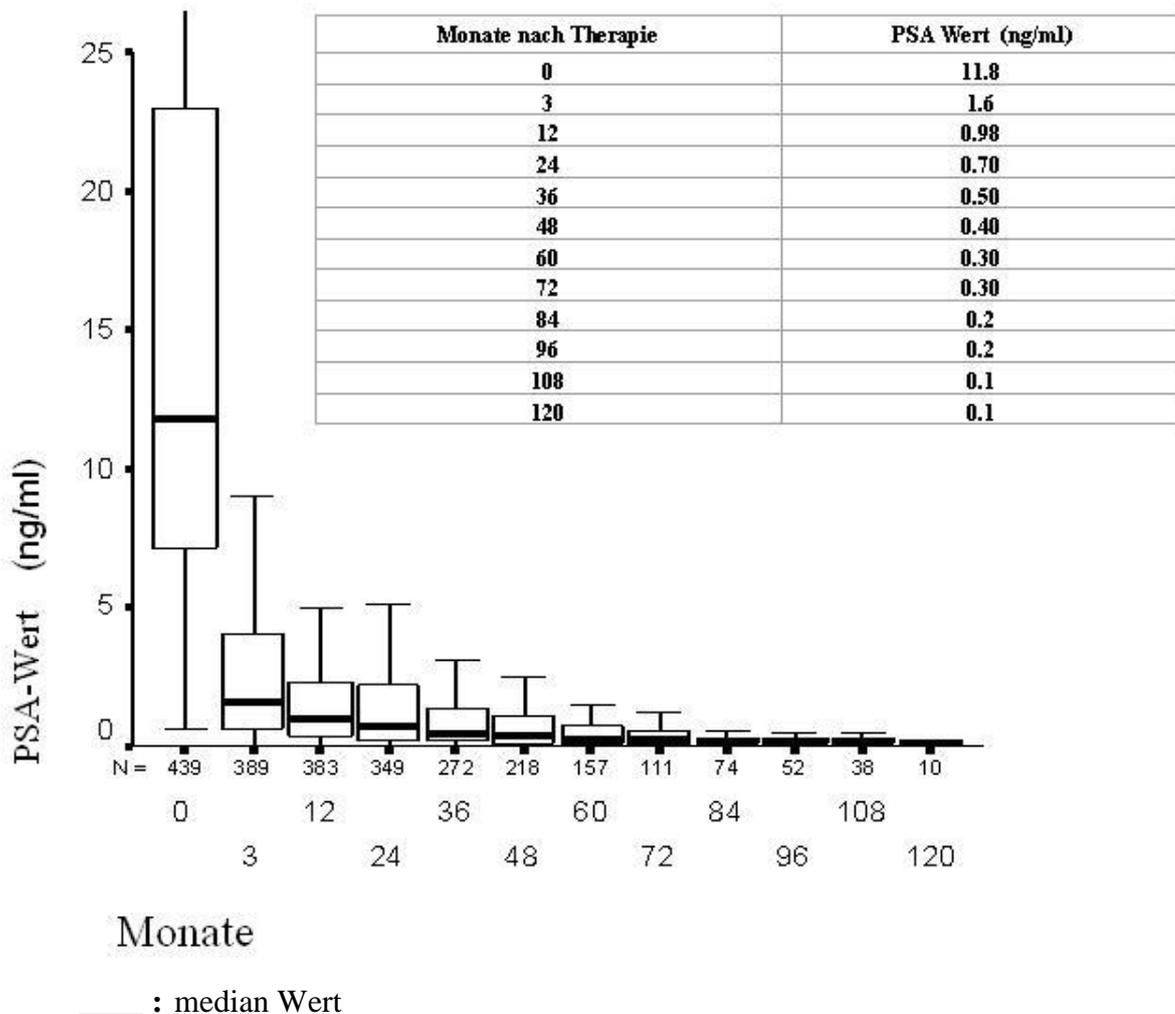


Abb. 22: PSA-Wert-Verlauf als BoxPlot Darstellung der kombiniert behandelten Patienten mit Afterloading Iridium 192 und perkutanen Strahlentherapie

131 Patienten (29,6 %) erlitten nach den ASTRO- Kriterien von 1997 eine Progression der Erkrankung.

Die Aufteilung der Therapieversager entsprechend der Patienteneigenschaften wird aus Tabelle 5 ersichtlich. In diesen Fällen erfolgten eine Knochenszintigraphie und eine Stanzbiopsie der Prostata. Patienten mit einer negativen Knochenszintigraphie und positiver Biopsie wurden als lokale Therapieversager eingestuft.

Die mediane Zeit jener 131 Patienten bis zur Progression betrug 18 Monate, der Ausgangs-PSA-Wert dieser Patienten war median 17,3 ng/ml. 66 Patienten hatten eine lokale Progression, 53 Patienten entwickelten Knochenmetastasen und 12 Patienten wiesen sowohl eine lokale Progression als auch eine Metastasierung auf. 19 von 442 Patienten (4 %) starben an den Folgen des Prostatakarzinoms und 35 Patienten (8%) starben an anderen Erkrankungen.

	Lokale Progression (N= 66 Patienten)	Metastasierung (N= 53 Patienten)	Beides (N= 12 Patienten)
Klinisches Stadium			
T1	3	1	-
T2	27	16	3
T3	36	36	9
Tumordifferenzierung (WHO)			
G1	14	6	-
G2	29	32	9
G3	13	15	3
Zeit zur Progression in Monaten (Mittelwert, Median)	18 (10; 30)	18 (8; 30)	9 (8; 18)
Ausgangs- PSA-Wert (ng/ml) (Mittelwert; Median)	16,6 (8; 36)	19,8 (13; 52)	22 (8; 49)

Tabelle 5: Verteilung der Therapieversager in Beziehung zu Tumorstadium und Tumordifferenzierung (Grading)

Im 5 Jahres follow-up betrug das progressionsfreie Überleben für alle Patientengruppen 65 Prozent. Aufgeteilt in die definierten Risikogruppen betrug das progressionsfreie Überleben für die Gruppe mit einem niedrigen Risiko 81%, für die Gruppe mit einem mittleren Risiko 65% und für die Hochrisikogruppe 59% (Tabelle 6).

Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 87% und das krankheitsspezifische Überleben 94%.

Risikogruppe	5 Jahres- progressionsfreies Überleben
niedriges Risiko	81 %
mittleres Risiko	65 %
hohes Risiko	59 %

Tabelle 6: 5 Jahres- progressionsfreies Überleben der einzelnen Risikogruppen

In Abbildung 23 ist das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Ausgangs-PSA-Wert dargestellt.

Das progressionsfreie Überleben korrelierte signifikant mit den Ausgangs-PSA-Werten. Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml erzielten signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit PSA-Werten zwischen 10 und 20 ng/ml ($p = 0,0031$). Bei einem Ausgangs-PSA-Wert > 20 ng/ml war die Signifikanz noch deutlicher ($p < 0,0001$).

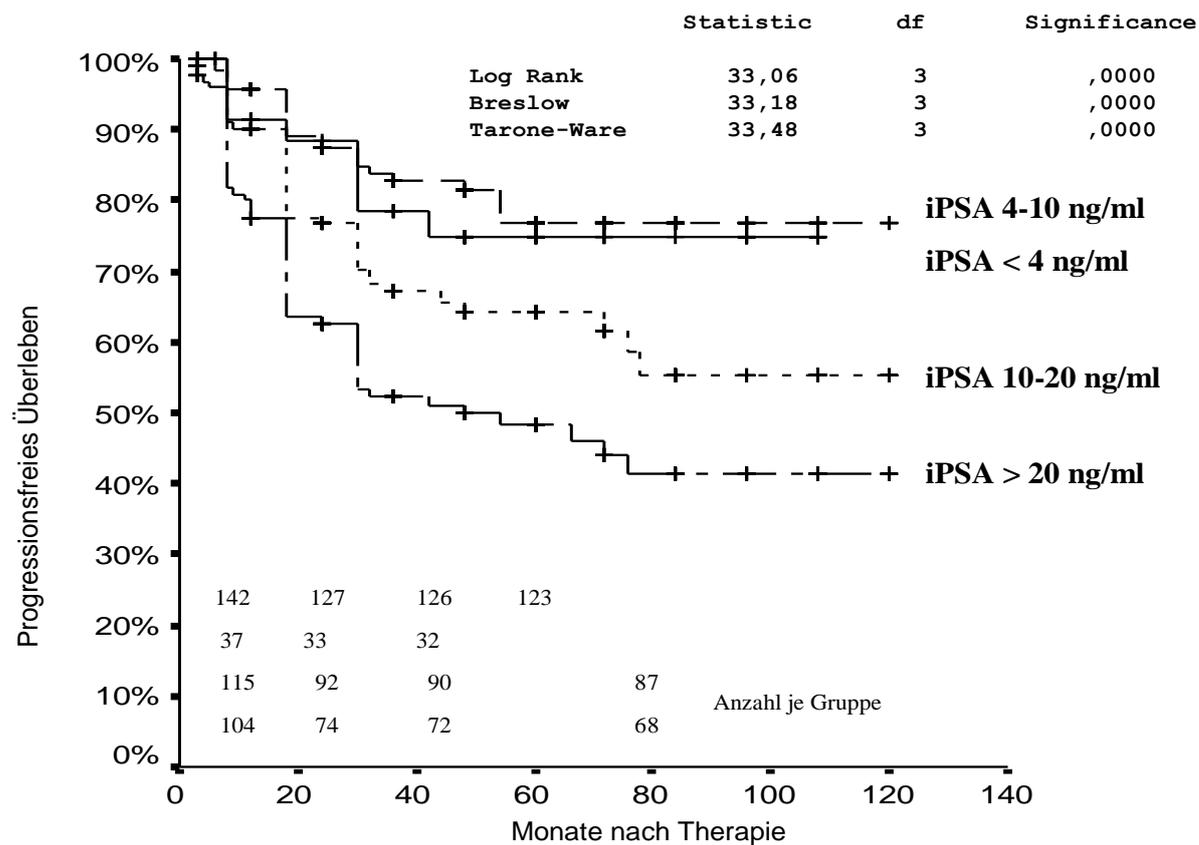


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben unter Berücksichtigung des initialen PSA-Wertes

Wir fanden jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied für Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert < 4 ng/ml und der Gruppe mit Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ($p = 0,6532$).

Den PSA-Nadir von $\leq 0,5$ ng/ml erreichten 58% (n = 235) der behandelten Patienten nach einer medianen Zeit von 12 Monaten. In Abbildung 24 ist die Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens vom Erreichen eines PSA- Nadir von $\leq 0,5$ ng/ml dargestellt. Es gab einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den Patienten, die den PSA- Nadir von $\leq 0,5$ ng/ml erreichten gegenüber der Patientengruppe, dessen PSA-Wert den Nadir von 0,5 ng/ml nicht erreichten.

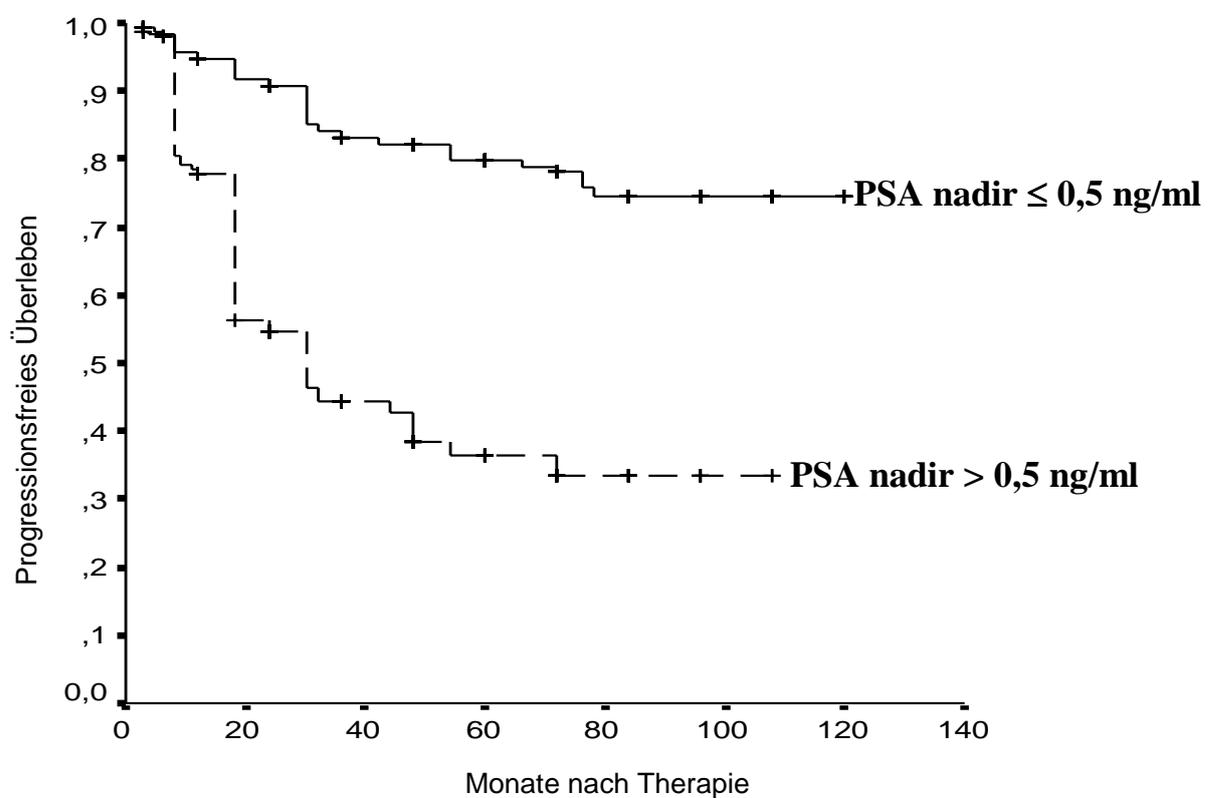


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben unter Berücksichtigung des Erreichens des PSA- Nadir

Im Vergleich der einzelnen Risikogruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Patienten der Niedrigrisikogruppe hatten ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Gruppe mit einem mittleren Risiko ($p = 0,0112$) und zur Hochrisikogruppe ($p = 0,0001$). Der Unterschied zwischen der mittleren Risikogruppe und den Hochrisikopatienten war statistisch nicht signifikant ($p = 0,4786$) (Abbildung 25).

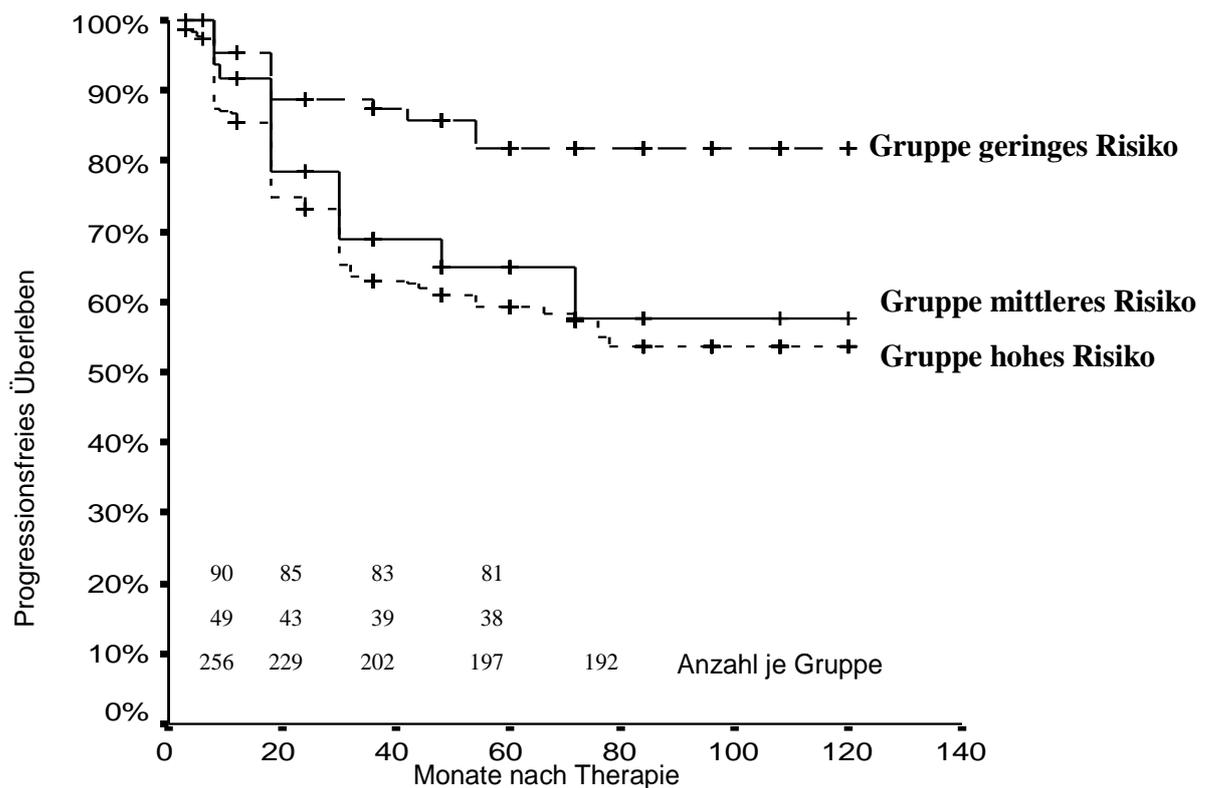


Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben hinsichtlich der Risikogruppen

In Abbildung 26 ist das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom klinischen T-Stadium dargestellt. Signifikant war der Unterschied zwischen dem cT1- Stadium und dem cT2-Stadium ($p = 0,05$) und dem cT3- Stadium ($p = 0,02$). Keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen dem cT2- und dem cT3- Stadium ($p = 0,36$).

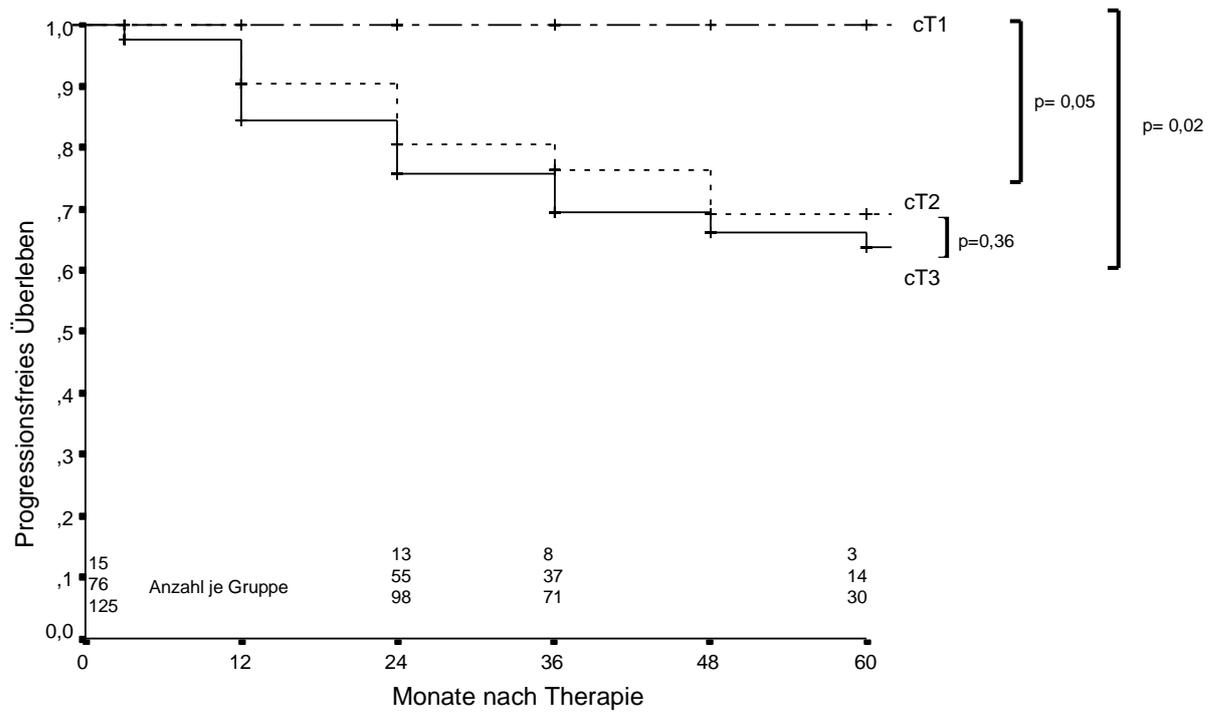


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben hinsichtlich des klinischen Tumorstadiums

Wie in Abbildung 27 dargestellt, war bei der Tumordifferenzierung nur für die G 3 Tumore ein signifikanter Nachteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens gegenüber den G1- und G2- Tumoren nachweisbar ($p = 0,04$).

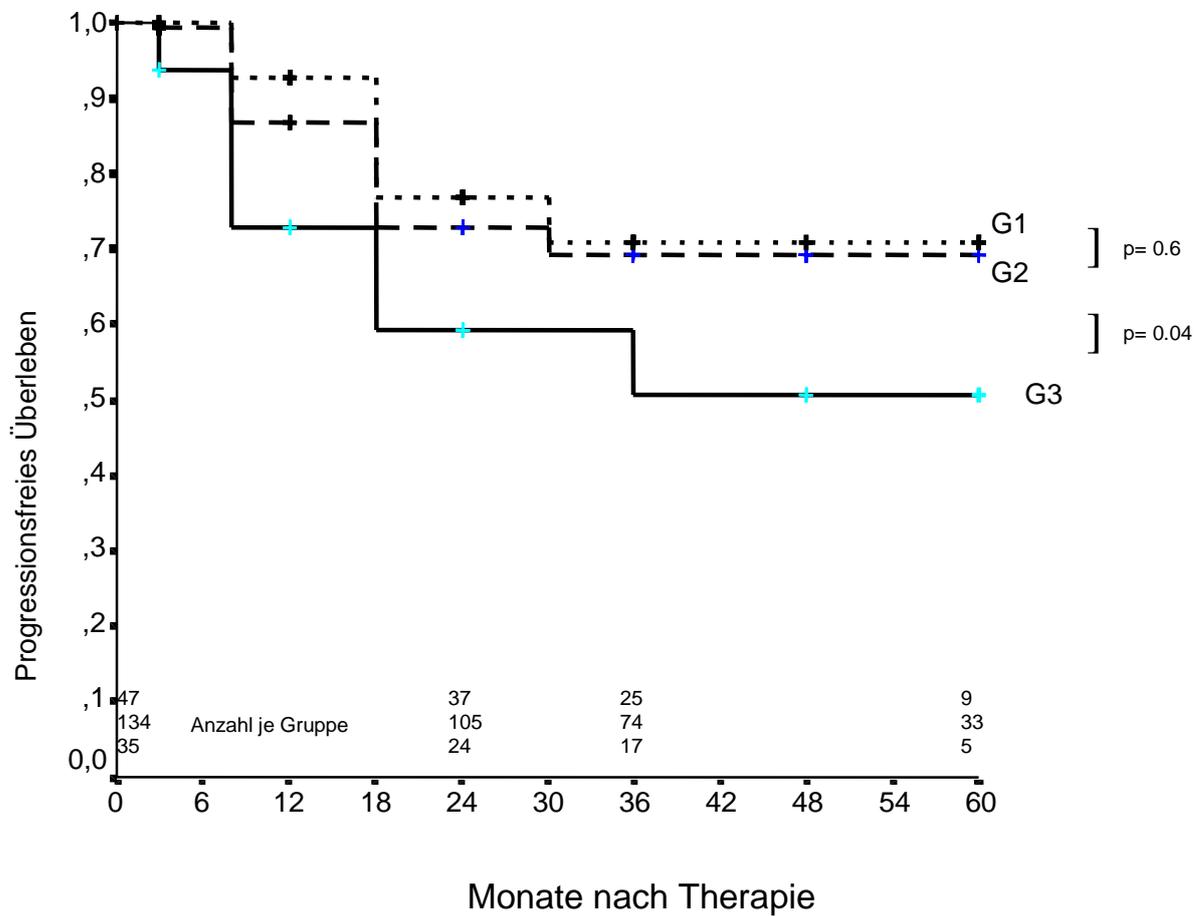


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben hinsichtlich der Tumordifferenzierung

Aus wissenschaftlichen Gründen wurden nach einem und nach 2 Jahren routinemäßig Stanzbiopsien der Prostata durchgeführt. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen negativem und positivem Prostatabiopsieergebnis 1 Jahr nach erfolgter Strahlentherapie zeigen ($p = 0,772$). Ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben fand sich jedoch zwischen dem negativen und positiven Ergebnis der Stanzbiopsien, die 2 Jahren nach Therapie durchgeführt wurden ($p = 0,0001$). Der Vergleich ist in Abbildung 28 dargestellt.

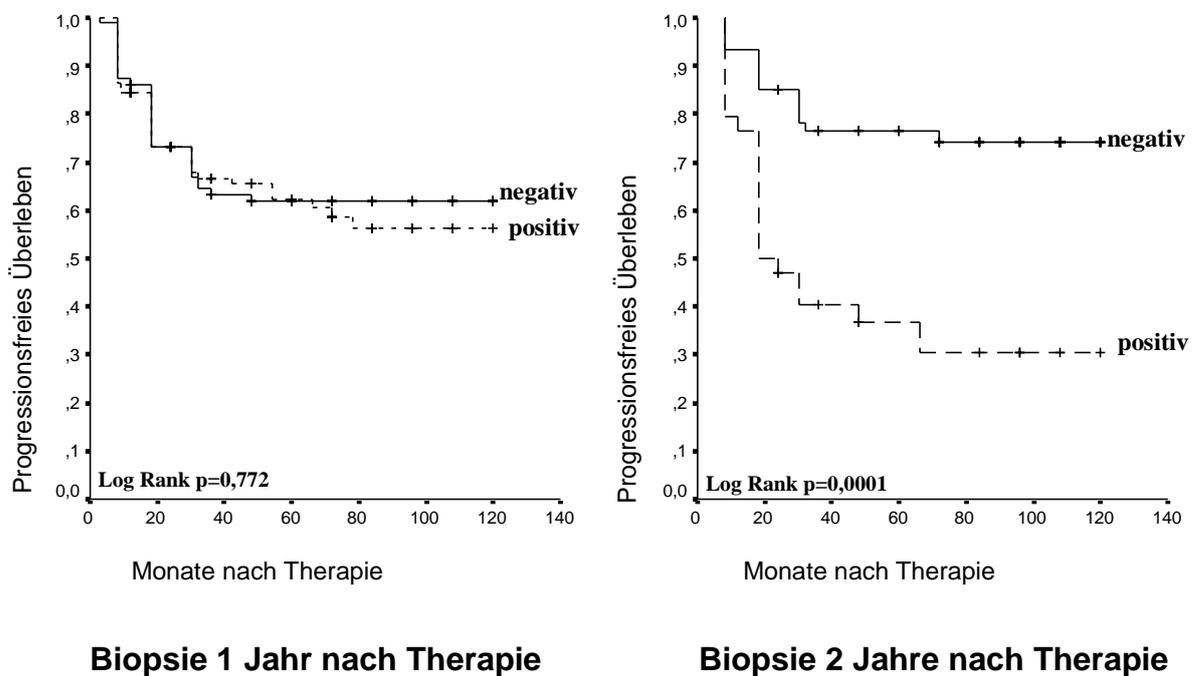


Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben hinsichtlich der Kontrollstanzbiopsien nach 1 und 2 Jahren.

Zusätzlich zeigte sich das Patientenalter zum Therapiezeitpunkt als statistisch signifikanter Prognosefaktor in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. So hatten Patienten, die zum Therapiebeginn älter als 70 Jahre waren, signifikant bessere Ergebnisse als jüngere Patienten. Die Signifikanz war am höchsten bei Patienten unter 65 Jahre ($p = 0,0002$). In der Gruppe der 65 bis 70 jährigen Patienten war der Unterschied im progressionsfreien Überleben gleichfalls signifikant ($p = 0,0388$).

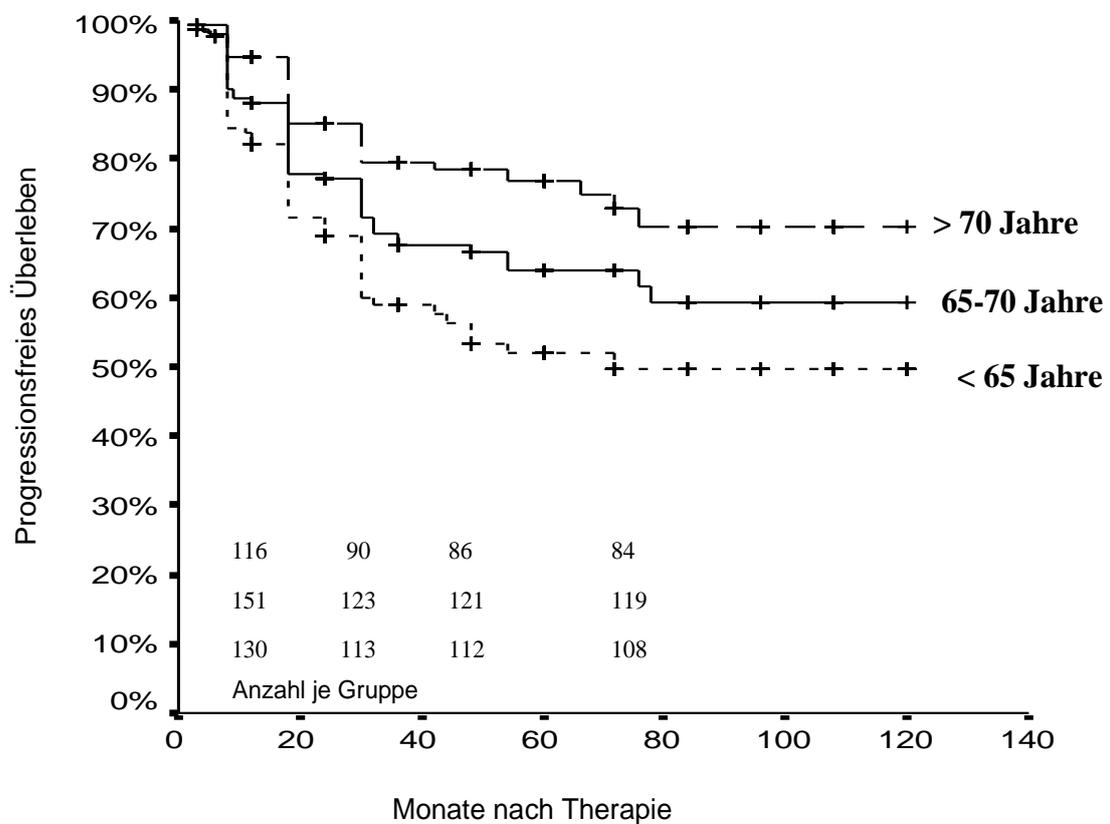


Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben hinsichtlich des Patientenalters zum Therapiezeitpunkt

Zusammenfassend sind der Ausgangs-PSA-Wert ($p < 0,001$), die Risikogruppe ($p = 0,014$) und das Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt ($p = 0,004$) statistisch signifikante Prognosefaktoren in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach HDR- Brachytherapie in Kombination mit der externen 3D- konformalen Bestrahlung des Prostatakarzinoms in unserer Patientengruppe.

Die Ergebnisse der multivarianten Cox-Regression sind in Tabelle 7 aufgeführt.

	B	p-Wert	Hazard ratio
Ausgangs-PSA-Wert	0,006	< 0,001	1,006 (1,003-1,009)
Alter	-0,037	0,004	0,964 (0,940-0,988)
Risikogruppen			
niedrig vs. mittel/ hoch	0,754	0,014	2,125 (1,167-3,870)
T-Stadium			
1 vs. 2 und 3	0,515	0,317	1,673 (0,611-4,583)
Grading			
1 und 2 vs. 3	0,317	0,132	1,373 (0,909-2,075)
Therapiejahr			
99-01 vs. 93-95	0,501	0,056	1,651 (0,987-2,760)
99-01 vs. 96-98	0,379	0,136	1,461 (0,888-2,404)

Tabelle 7: Ergebnisse der multivarianten Cox-Regression

Insgesamt traten bei 50 Patienten (11,3 %) Grad 3-4 Komplikationen nach RTOG/EORTC auf. 39 Patienten (8,8 %) entwickelten eine Harnröhrenstriktur, 11 Patienten (2,5 %) berichteten über eine Harninkontinenz. 6 Patienten (1,4 %) entwickelten eine Harnröhren-Rektumfistel. Bei diesen Patienten war die Anlage einer Kolostomie erforderlich. In 5 von 6 Fällen war ebenfalls eine Harnableitung in Form eines Ileum-Conduits notwendig. Ein Patient entwickelte eine einseitige Harnstauungsniere, die zum Funktionsverlust dieser Niere führte.

Eine detaillierte Auswertung der Toxizität und Komplikationen der HDR- Strahlentherapie war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Diese erfolgt durch einen Doktoranden der Strahlentherapeutischen Klinik der Charité.

4. Diskussion

In retrospektiven Analysen und prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass für das Prostatakarzinom mit ungünstigen prätherapeutischen Risikofaktoren (PSA- Wert ≥ 20 ng/ml, ein klinisches T 3- Stadium oder ein Gleason-Score > 7) eine Strahlendosis bis 70 Gy für eine biochemische Tumorkontrolle nicht ausreicht. Aufgrund der Strahlentoxizität vor allem auf die Rektumschleimhaut war eine Dosissteigerung durch die konventionelle 2D- Bestrahlungsplanung über 70 Gy nicht möglich [7, 34, 35, 38].

Dearnaley et al. konnte in einer Studie nachweisen, dass sich durch die Änderung der Bestrahlungstechnik von der 2D- Bestrahlungsplanung zur 3D- konformalen Planung die intestinale Toxizität bei gleicher Gesamtdosis senken ließ.

Es wurden 225 Patienten mit insgesamt 64 Gy mit je 2 Gy Einzeldosen bestrahlt und nach dem Zufallsprinzip in die beiden Behandlungsgruppen (2 D- Bestrahlungsplanung vs. konformale Bestrahlung) aufgenommen. Die Toxizität wurde nach 3 Monaten nach RTOG-Kriterien ausgewertet. Der Unterschied bei den intestinalen Komplikationen war signifikant. In der konformalen Gruppe trat ein Grad 1 Toxizität in 37 % gegenüber 56 % ($p=0,004$) in der konventionell bestrahlten Gruppe auf, Grad 2 Toxizität war bei 5 % gegenüber 15 % ($p= 0.01$) nachweisbar. Kein signifikanter Unterschied fand sich bei der urogenitalen Strahlentoxizität (53 vs. 59% Grad 1, $p=0.34$; 20 vs. 23% \geq Grad 2, $p=0.61$). Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3,6 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied der biochemischen Tumorkontrolle. Dearnaley schlussfolgert, dass die konformale Bestrahlungstechnik die strahleninduzierte Proktitis erheblich reduzieren kann [7].

Borghede berichtete über eine Serie von 50 Patienten, die einer HDR- Brachytherapie (2x 10 Gy) mit Iridium 192 in Kombination mit einer externen Bestrahlung (50 Gy). Von den behandelten Patienten befanden sich 38 im Stadium T1-T2 und 12 im Stadium T3. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate (18-92 Monate). Insgesamt waren bei 48 der 50 (96%) Patienten eine klinische und mittels Biopsie gesicherte Tumorkontrolle nachweisbar, im Stadium T1-2 bei 37 von 38 (97%) Patienten, im Stadium T3 bei 11 von 12 (92%) Patienten. Der PSA- Wert nach Therapie fiel bei 48 (84%) auf $\leq 1,0$ ng/ml, bei 4 (8%) auf einen Wert zwischen $>1,0$ und ≤ 2 ng/ml und bei 4 (8%) Patienten fiel der PSA-Wert nicht unter 2 ng/ml.

Wesentlich war, dass sich gegenüber der konventionellen Bestrahlungstechnik kein Anstieg der Spättoxizität fand (siehe Tabelle 8). Die Spättoxizität war mit der alleinigen externen Bestrahlung bei geringeren Gesamtdosen vergleichbar. In der wenn auch kurzen follow-up Zeit ließ sich eine bessere lokale Tumorkontrolle bei minimaler Spättoxizität erreichen. Eine Dosisescalation in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms scheint ohne Erhöhung der Toxizität möglich [2].

Symptom	Patientenzahl (n)
Nervenschädigung	0
Implantationsmetastasen	0
Urogenitale Symptome	
Dysurie (mild)	2
Hämaturie	1
Erhöhte Miktionsfrequenz	3
Inkontinenz	0
Harnröhrenstriktur	0
Intestinale Symptome	
Diarrhoe	
mild (ohne Therapie)	13
mittel (symptomatische Therapie)	4
schwerwiegend (erfordert operative Therapie)	0
Stuhlinkontinenz	0
Proktitis (leicht)	1
Erektile Dysfunktion	5

Tabelle 8 : Spättoxizität nach HDR- Brachytherapie [2]

Peeters et al. konnte in einer randomisierten Studie an insgesamt 669 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (Stadium cT1b bis cT4) zeigen, dass die 3D konformale externe Strahlentherapie effektiver als die konventionelle Bestrahlung ist. Die Gesamtdosis der konventionellen betrug 68 Gy, die der 3D konformalen 78 Gy. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 51 Monaten war sowohl die biochemische als auch die klinische Rezidivfreiheit in der mit 78 Gy bestrahlten Patientengruppe (n =333) signifikant besser als

im Patientenkollektiv, welches mit insgesamt 68 Gy (n = 331) bestrahlt wurde. Nach 5 Jahren waren in der Hochdosisgruppe noch 64 % und in der Niedrigdosisgruppe 54 % biochemisch und klinisch rezidivfrei (Hazard Ratio 0,74, p = 0,02). In der Subgruppenanalyse entsprechend der Einteilung in die Niedrig-, mittleres und Hochrisikogruppe waren die Unterschiede in der biochemischen und klinischen Rezidivfreiheit nur für die Gruppe mit mittlerem Risiko und die Hochrisikogruppe signifikant. Für das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben konnte im Beobachtungszeitraum jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen gefunden werden.

In der Gruppe mit einer Gesamtdosis von 78 Gy kam es zu einem leichten, aber nicht signifikanten Anstieg der gastrointestinalen Spättoxizität \geq Grad 2, die urogenitale Spättoxizität \geq Grad 2 unterschied sich nicht in beiden Patientenkollektiven. Signifikant häufiger waren in der Hochdosisgruppe die spezifischen Symptome der Inkontinenz und der späten rektalen Blutung. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine Dosisescalation bei vergleichbarer Toxizität zu einer besseren biochemischen Tumorkontrolle in der mittleren und Hochrisikogruppe führt [34].

Ein direkter Vergleich der Studien der alleinigen externen konformalen Strahlentherapie mit der HDR-Brachytherapie ist durch die unterschiedlichen Bestrahlungsdosen nicht möglich.

Um eine Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, mussten Kriterien erarbeitet werden, nach denen alle Studienergebnisse auszuwerten sind.

Durch die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) wurden 1997 die Kriterien für die Definition eines Versagens der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms festgelegt. Danach wird der konsekutive PSA-Anstieg in drei aufeinander folgenden Kontrollen nach Erreichen des PSA-Nadirs als Versagen bzw. Progression definiert. Der Zeitpunkt des Versagens wird durch den Mittelwert zwischen dem Zeitpunkt des PSA-Nadirs und der Zeit des ersten PSA-Anstieges festgelegt [5].

Diese Definition war jedoch nicht verbunden mit einer klinischen Progression oder dem Überleben nach Bestrahlung des Prostatakarzinoms. Unberücksichtigt blieb auch das „Bounce“- Phänomen, das heißt ein reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie innerhalb der ersten 1 – 2 Jahre bei dann wieder fallenden PSA- Werten. Nach Brachytherapie ist es somit auch notwendig, das Bounce- Phänomen von einer beginnenden Tumorprogression nach Bestrahlung zu unterscheiden. Nach der alten Definition wurden

diese Patienten als biochemische Versager eingestuft und in der Regel einer antiandrogenen Therapie unterzogen. Die Rückdatierung des biochemischen Versagens nach den alten Kriterien führt bei zu kurzen Nachbeobachtungszeiten zu einer Verzerrung und Verschlechterung der Ergebnisse.

In einer neuen Konsensuskonferenz am 21.01.2005 wurden die ASTRO- Kriterien nach Strahlentherapie des Prostatakarzinoms deshalb geändert. Als biochemisches Therapieversagen der Strahlentherapie mit und ohne gleichzeitige Hormontherapie wurde ein PSA-Wert-Anstieg um ≥ 2 ng/ml nach Erreichen des PSA- Nadir definiert. Als Zeitpunkt des biochemischen Therapieversagens wurde der Tag der PSA-Wert-Bestimmung definiert. In allen Studien sind diese Kriterien zu verwenden.

Gleichzeitig sollten in den Studien zur Vermeidung von Fehlern nur Ergebnisse mit einer ausreichend langen Nachbeobachtung beschrieben werden. Für historische Studien wird sich nach den neuen Kriterien das biochemische Therapieversagen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms nach hinten, d.h. zu einer verbesserten biochemischen Kontrolle verschieben [39].

In der eigenen Studie wurde die alte Definition der ASTRO- Kriterien von 1997 verwendet. Damit war eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen der anderen Arbeitsgruppen, deren Basis gleichfalls die ASTRO- Kriterien von 1997 waren, möglich.

Außerdem wurden einige Patienten nach der Definition von 1997 als Versager definiert und dadurch in der Regel einer antiandrogenen Therapie unterzogen.

Das weitere follow up unserer Patienten wird für eine zukünftige Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach den neu geltenden Festlegungen erfolgen. Für die hier vorgestellten Ergebnisse würde eine Aufarbeitung nach den neuen ASTRO- Kriterien bedeuten, dass die Festlegung des Zeitpunktes des biochemischen Versagens deutlich nach hinten verschoben wird, d.h. die Ergebnisse für das biochemische Versagen nach HDR- Strahlentherapie werden „besser“.

Martinez et al. zeigte bereits in einer Phase II Studie, dass die Kombination aus HDR-Brachytherapie und externer Bestrahlung die Therapieergebnisse für das lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom verbessert. 142 Patienten mit ungünstigen Ausgangsparametern wurden eingeschlossen. Sie hatten entweder einen PSA-Wert ≥ 10 ng/ml, ein Gleason-Score ≥ 7 und/ oder einer klinisches Stadium $\geq T2b$. Alle erhielten eine externe Bestrahlung mit im Median 46,0 Gy. Die ersten 58 Patienten erhielten zusätzlich 3

Sitzungen einer ultraschallgestützten Brachytherapie mit Iridium 192 mit 5,50 bis 6,50 Gy je Sitzung, die anderen 84 erhielten zwei Sitzungen mit 9,50 Gy je Sitzung. Keiner der 142 Patienten erhielt gleichzeitig eine antiandrogene Therapie, sondern erst beim Nachweis eines Therapieversagens. Das biochemische Versagen wurde nach den ASTRO- Kriterien von 1997 definiert.

Die biochemische Tumorkontrolle betrug nach 2 Jahren 89% und nach 5 Jahren 63%. In der multivarianten Analyse war einer hoher prätherapeutischer PSA-Wert, ein hoher Gleason-Score, ein hoher PSA-Nadir und eine kurze PSA-Nadirzeit assoziiert mit einem biochemischen Versagen. 14 Patienten (10%) entwickelten im Median von 1,7 Jahren (range: 0,2 bis 4,5 Jahre) ein klinisches Versagen, nach 5 Jahren betrug das klinische Versagen 22%, bei 16% ein lokales Versagen und bei 14% waren Metastasen nachweisbar. Das 5 Jahres krankheitsfreie Überleben betrug 89%, das Gesamtüberleben 95% und das krankheitsspezifische Überleben 96%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Im 5 Jahresverlauf war bei 9% der Patienten war eine Grad 3 Toxizität (RTOG) aufgetreten. Eine Grad 4 und 5 Toxizität wurde in keinem Fall beschrieben [30].

Parameter	2 Jahre follow up	5 Jahre follow up
biochemische Kontrolle	89%	63%
lokales Versagen	2%	16%
Metastasen	7%	14%
krankheitsfreies Überleben	89%	62%
Gesamtüberleben	99%	95%
krankheitsspezifisches Überleben	99%	96%

Tabelle 9: Ergebnisse der Phase II Studie der Kombination HDR- Brachytherapie mit Iridium 192 und Kombination mit der externen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit ungünstigen prätherapeutischen Parametern.

Pollack et al. die Wirksamkeit einer Strahlendosis von 70 gegenüber 78 Gy bei einem Kollektiv von 305 Patienten, die zwischen 1993 und 1998 einer konventionellen

Bestrahlung ihres Prostatakarzinoms im Stadium T1-T3 unterzogen wurden. 301 Patienten hatten einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten. Von den 301 Patienten waren 150 in der 70 Gy Gruppe und 151 in der 78 Gy Gruppe. Der Primärendpunkt war die biochemische Kontrolle entsprechend den ASTRO- Kriterien von 1997. Die biochemische Kontrolle betrug nach 6 Jahren für die 70 Gy Gruppe 64%, für die 78 Gy Gruppe 70% ($p = 0.03$). Ein prätherapeutischer PSA Wert > 10 ng/ml war in der Subgruppenanalyse in der Patientengruppe bis 78 Gy mit einer höheren biochemischen Kontrolle verbunden [62% für die 78 Gy Gruppe gegenüber 43% in der 70 Gy Gruppe ($p = 0.01$)]. Kein signifikanter Unterschied fand sich bei einem prätherapeutischen PSA ≤ 10 ng/ml (98% vs. 88%, $p = 0.056$). Rektale Nebenwirkungen waren in der 78 Gy Gruppe deutlich größer. Grad 2 oder höhere Toxizität wurden in 12% und 26% für die 70 Gy und 78 Gy Gruppe beschrieben ($p = 0.001$). Für die Harnblase fand sich mit ca. 10 % Toxizität kein Unterschied für beide Patientengruppen. Zusammenfassend schließt der Autor aus der Analyse, dass mit einer Dosisescalation von 70 auf 78 Gy sich die biochemische Kontrolle verbessern lässt, aber gleichzeitig die rektale Toxizität bei einer Dosis ≥ 70 Gy steigt [38].

Hsu et al. konnte mit der Kombination aus Hoch-Dosis-Brachytherapie (in Afterloading Technik) und 7-Feld externer konformaler Bestrahlung zeigen, dass eine Dosisescalation bei unveränderter Toxizität für die Nachbarorgane möglich ist. Durch diese Technik war eine bessere Dosiskontrolle unter Aussparung von Harnblase und Rektum während der Hoch-Dosis- Brachytherapie- Fraktionen möglich [17].

Drei Arbeitsgruppen verfügen derzeit über Studienergebnisse mit großen Patientenzahlen und Verläufen über mindestens 5 Jahre. Neben der eigenen ist es die Arbeitsgruppe am William-Beaumont-Hospital Virginia (USA) und die der Christian-Alberts-Universität Kiel.

In der folgenden Tabelle 10 sind die eigenen Daten mit denen der Arbeitsgruppen um Martinez (Virginia) und Kovacs/ Galalae (Kiel) zusammengefasst und verglichen [26, 9].

	Martinez et al. (N=207)	Kovacs/Galalae et al. (N=144)	Eigene Studie (N=442)
medianes Alter	69	68	67
Mediane Nachbeobachtung (Jahre)	4,7	8	5
initialer PSA-Wert (ng/ml)		12,15	11,8
Tumorstadium cT1 (n)	36 (17%)	2 (1%)	26 (6%)
Tumorstadium cT2 (n)	152 (73%)	96 (67%)	167 (38%)
Tumorstadium cT3 (n)	19 (9%)	46 (32%)	247 (56%)
Initialer PSA-Wert			
<4 ng/ml (n)	14 (7%)	60 (43%)*	42 (10%)
4-10 ng/ml (n)	107 (52%)		147 (33%)
10,1-20 ng/ml (n)	65 (31%)	31 (22%)*	125 (28%)
>20 ng/ml (n)	21 (10%)	47 (34%)*	128 (29%)
5-Jahres progressionsfreies Überleben	74%	74%	65%
* unterschiedliche Einteilung der PSA-Gruppen			

Tabelle 10: Patientendaten der HDR der eigenen Studie und der anderer Arbeitsgruppen [29, 10].

Für das Gesamtpatientenkollektiv ist das progressionsfreie Überleben der eigenen Patientengruppe mit 65% deutlich schlechter. Dies ist auf den deutlich größeren Anteil an klinisch T3- Prostatakarzinomen zurückzuführen. Insgesamt hatten in unserer Gruppe 67% aller untersuchten Patienten ein klinisches T3- Stadium und/oder ein G3- Karzinom und/oder einen prätherapeutischen PSA-Wert ≥ 20 ng/ml.

In unserer Studie erhielten alle Patienten mit einem Risiko für Lymphknotenmetastasen $\geq 5\%$ entsprechend der Kattan- Nomogramme [20] eine pelvine Lymphadenektomie. Lymphknotenpositive Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. In den Arbeitsgruppen um Martinez und Galalae erfolgte keine Lymphadenektomie, sondern eine externe Bestrahlung der pelvinen Lymphknotenregion, so dass nicht auszuschließen ist, dass auch lymphknotenpositive Patienten in deren Studien eingeschlossen wurden.

Gegenüber den anderen Arbeitsgruppen wurde in unserer Studie auch das Alter als ein unabhängiger Risikofaktor herausgearbeitet (siehe Abbildung 29). Dabei scheint der wesentliche Faktor nicht eine höhere Aggressivität des Prostatakarzinoms zu sein, sondern die längere Lebenserwartung der Patienten und dem damit höherem Risiko, im Verlauf der Erkrankung eine Tumorprogression zu erleiden.

58% unserer Patienten erreichten einen PSA-Nadir von $\leq 0,5$ ng/ml median nach 12 Monaten.

Ein Problem stellt die Vergleichbarkeit der Arbeiten bezüglich des Tumorgradings dar. Die Histologie der Prostatabiopsien der eigenen Patienten wurde nach der WHO- Grading-Einteilung nach Mostofi beurteilt und beschrieben. Da die histologische Begutachtung der meisten Patienten durch externe Pathologen erfolgte, war eine Nachbeurteilung der histologischen Präparate nach dem Gleason- Score praktisch nicht möglich. Eine Vergleichbarkeit ist wie in Tabelle 11 dargestellt, möglich [15].

WHO-Mostofi Grading	Gleason-Score
1	2-4
2	5-7
3	8-10

Tabelle 11: Vergleich WHO-Mostofi Grading vs. Gleason-Score- Klassifikation [15]

In der Analyse der Akut- und Spättoxizität finden sich vergleichbare Ergebnisse. In unserer Studie traten bei 50 Patienten (11,3 %) Grad 3-4 Komplikationen nach RTOG/EORTC auf. 39 Patienten (8,8 %) entwickelten eine Harnröhrenstriktur, 11 Patienten (2,5 %) berichteten über eine Harninkontinenz. 6 Patienten (1,4 %) entwickelten eine Harnröhren-Rektumfistel. Bei diesen Patienten war die Anlage einer Kolostomie erforderlich. In 5 von 6 Fällen war ebenfalls eine Harnableitung in Form eines Ileum-Conduits notwendig. Ein Patient entwickelte eine einseitige Harnstauungsniere, die zum Funktionsverlust dieser Niere führte.

Die Grad 3 und 4-Komplikationen waren vor 1994 bei 21% (18/ 87 der Patienten) aufgetreten. Nach Änderung der Bestrahlungsregimes traten diese nur noch bei 9% (32/ 355 der Patienten) auf. Diese Reduktion der Grad 3 und 4- Komplikationen ist nicht nur auf die Reduktion der Strahlendosis je Brachytherapiesitzung von 10 auf 9 Gy zurückzuführen, sondern auch auf die veränderte Patientenselektion. Von den dokumentierten Komplikationen hatten sich 49% der Patienten anamnestisch einer transurethralen Prostataresektion oder einer Urethrotomia interna unterzogen. So wurden ab 1994 Patienten mit vorausgegangener Operation einer Harnröhrenstriktur oder einer transurethralen Prostataresektion, sowie einer potentiellen subvesikalen Obstruktion oder einem Prostatavolumen $> 60 \text{ cm}^3$ aus der Studie ausgeschlossen.

Bei den 6 Patienten, die eine rektourethrale Fistel entwickelt hatten, wurde bei 5 eine rektale Biopsie aus der vorderen Schleimhautwand entnommen. Daraufhin wurden keine Schleimhautbiopsien mehr während der Rektoskopie bei Verdacht auf eine Strahlenproktitis durchgeführt.

Die ausführliche Analyse der Akut- und Spättoxizität, der postoperativen erektilen Dysfunktion sowie der Lebensqualität war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Diese Analyse erfolgt durch einen Doktoranden der Strahlentherapeutischen Klinik.

Martinez et al. wertete 207 Patienten aus, die einer externen Bestrahlung in Kombination mit einer HDR- Brachytherapie unterzogen wurden. Eingeschlossen waren Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 7 oder einem klinischen Stadium \geq T2b, d.h. mit ungünstigen Prognosefaktoren für die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Ausgeschlossen wurden Patienten, die älter als 85 Jahre waren, die ein Prostatavolumen > 65 cm³ oder eine Prostatalänge $> 5,5$ cm hatten oder gleichzeitig einer antiandrogen Therapie unterzogen waren.

Alle Patienten erhielten eine externe Bestrahlung mit einer mittleren Gesamtdosis von 46.0 Gy. Von 1991 bis 1995 wurden bei 58 Patienten drei HDR- Sitzungen mit 5,5 bis 6,5 Gy je Sitzung während der ersten, zweiten und dritten Woche der externe Bestrahlung durchgeführt. Ab Oktober 1995 erfolgten bei 84 Patienten zwei HRD- Sitzungen mit 8.25 Gy bis 9.50 Gy je Sitzung während der ersten und dritten Woche.

Die Therapieergebnisse wurden nach den ASTRO- Kriterien ausgewertet.

Das mittlere Alter bei Therapie betrug 69 Jahre, die mediane Nachbeobachtung 4,7 Jahre (0,6 bis 10,4 Jahre). Insgesamt betrug die biochemische Kontrolle nach 5 Jahren 74%. Nach 5 Jahren betrug die biochemische Kontrolle 85%, wenn ein prätherapeutisches Kriterium erfüllt war, 75% bei zwei Kriterien und 50%, wenn alle drei ungünstigen prätherapeutischen Kriterien vorlagen. Der Unterschied war signifikant ($p= 0,001$). In der multivarianten Analyse zeigte sich, dass eine geringe Gesamtstrahlendosis, ein hoher Gleason-Score und der erreichte PSA-Nadir verbunden waren mit einem biochemischen Versagen. Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren follow up 92%, das krankheitsspezifische Überleben 98% und das krankheitsfreie Überleben 68%. Nach 5 Jahren fanden sich eine urogenitale Grad 3 Toxizität (RTOG) in 8%, eine Grad 4 Toxizität wurde nicht beobachtet. Gastrointestinale Toxizität Grad 3 und 4 fand sich in je 0,5%. Es wurde eine erektile Dysfunktion von 51% 5 Jahre nach der HRD-Brachytherapie beschrieben [29].

Galalae et al. konnte die 8- Jahresergebnisse von 144 bestrahlte Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom auswerten. Sie erhielten eine externe Bestrahlung der Prostata und der regionalen Lymphknoten und zusätzlich ein Hochdosis- Brachytherapie mit Iridium 192 [10].

In der folgenden Tabelle 12 sind die prätherapeutischen Daten dieser Arbeitsgruppe zusammengefasst.

Variable	Patientenanzahl
WHO-Mostofi-Grading (Gleason Score)	
G1 (Gleason \leq 5)	22 (15,28%)
G2 (Gleason 6 und 7)	71 (49,30%)
G3 (Gleason 8 bis 10)	51 (35,14%)
T-Stadium nach AJCC/UICC 1992	
T1b T2a	29 (20,14%)
nur T1b	2 (1,4%)
T2b T3	115 (79,86%)
T2b	53 (36,8%)
T2c	16 (11,11%)
T3	46 (31,94%)
Adjuvante Hormontherapie	
Ja	54 (37,5%)
Nein	90 (62,5%)
PSA (ng/ml)	
\leq 10	60 (41,66%)
11 bis 40	55 (38,2%)
> 40	23 (15,97%)
Unbekannt	6 (4,16%)
Mittelwert 25,61, Median 12,15	
Alter: Mittelwert 68, Median 68 Jahre	

Tabelle 12: prätherapeutische Patientencharakteristik [10]

Die Patienten erhielten eine Strahlendosis von 50 Gy auf das Becken und 40 Gy auf die Prostata. Die Hoch-Dosis-Brachytherapie mit Iridium 192 erfolgte in 2 Fraktionen zu 15 Gy und 9 Gy nach 20 Gy und 40 Gy der externen Bestrahlung. In der ersten Sitzung wurde die periphere Zone der Prostata bestrahlt (15 Gy), in der zweiten Sitzung die gesamte Prostata (9 Gy).

Die mediane Nachbeobachtung betrug 8 Jahre (60 bis 171 Monate). Die allgemeine Überlebensrate betrug 71,5%, das krankheitsfreie Überleben 82,6%. Die biochemische Kontrolle betrug 72,9%. Die lokale Tumorkontrolle bei den T3 Tumoren war 91,3%, bei gleichzeitigen G3 Tumoren 88,23%. War eine Fernmetastasierung nicht nachweisbar bei den T3 Tumoren in 82,6% und bei den G3 Tumoren in 70,59% der Patienten. In der univariante Analyse war ein niedriges Tumorstadium, ein niedriges Grading, keine Hormontherapie, ein PSA-Wert < 40 ng/ml und ein PSA-Nadir < 1 ng/ml verbunden mit einem langen Überleben.

Nach der Bestrahlung wurde eine Grad 3 Toxizität (nach RTOG/EORTC) in 2,3% für das Urogenitalsystem und in 4,1% für das Rektum (Proktitis) beschrieben. Eine Grad 4 und 5 Toxizität wurde nicht beobachtet.

Kein signifikanter Unterschied wurde im Gegensatz zu unseren Daten für das prätherapeutische klinische T3 - Stadium gefunden, wie in Tabelle 13 dargestellt.

Tumorstadium	Patienten n (%)	Gesamtüberleben in Monaten (Median)	Biochemische Rezidivfreiheit in Monaten (%)	Medianes tumorfrees Überleben in Monaten
T1-2	98 (68%)	97	93 (72%)	96
T3	46 (32%)	90	75 (68,4%)	80
Signifikanz (log-rank)		nicht signifikant		nicht signifikant
T1b + 2a (UICC 92)	29 (20,1%)	98	95 (73,4%)	98
T2b + 2c (UICC 92)	69 (47,9%)	97	93 (68%)	96
T3 (UICC 92)	46 (32%)	90	75 (68,4%)	80
Signifikanz (log-rank)		nicht signifikant		nicht signifikant

Tabelle 13: Univariante Analyse des T-Stadiums nach Kaplan-Meier; 8 Jahresdaten [9]

In der multivariante Analyse waren der Ausgangs-PSA-Wert, der posttherapeutische PSA-Abfall und keine Hormontherapie unabhängige Prognosefaktoren (Tabelle 14).

	Patienten n (%)	Gesamtüberleben in Monaten (Median)	Biochemisches Rezidivfreiheit in Monaten (%)	Medianes tumorfreies Überleben in Monaten
WHO-Mostofi Grading				
G1-2	93 (64,6%)	93	91 (76,34%)	93
G3	51 (35,4%)	89	93 (62,75%)	89
Signifikanz (log-rank)		p < 0,1	nicht signifikant	nicht signifikant
PSA-Wert- Verlauf				
Nadir erreicht	104 (72,2%)	101	95 (79,8%)	95
Nadir nicht erreicht	40 (27,8%)	95	49 (50%)	70
Signifikanz (log-rank)		p < 0,1	p < 0,001	nicht signifikant
Tumorstatus nach Radiatio				
Komplette Remission	119 (82,6%)	105	93 (80,67%)	95
Progress	25 (17,4%)	95	51 (28%)	56
Signifikanz (log-rank)		p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001

Tabelle 14: Multivariate Analyse des Grading, des PSA- Verlaufes und des postoperativen Tumorstadiums nach Kaplan-Meier; 8 Jahresdaten [9]

In einer gemeinsamen Auswertung der kombinierten HDR- Brachytherapie der Kieler Arbeitsgruppe und der Gruppe des William-Beaumont-Hospital wurde die Ergebnisse von 579 Patienten (378 Patienten im William-Beaumont-Hospital (1991–2002) und 201 Patienten im Kieler Universitätsklinikum (1986–1999)) veröffentlicht [11]. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,3 (1,5 – 13,9) Jahre. Es wurden nur die Patienten (n = 324) analysiert, die keine Hormontherapie erhielten und bei einer Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 18 Monaten. Alle Patienten hatten mindestens einen negativen prognostischen Faktor (Stadium \geq T2b, Gleason-Score \geq 7, prätherapeutische PSA-Wert \geq 10 ng/ml): Davon wiesen 122 Patienten einen Faktor, 122 Patienten zwei Faktoren und 80 Patienten alle drei Faktoren auf. Alle Patienten wurden zusätzlich nach der erreichten Äquivalentdosis eingeteilt:

Dosislevel 1 \leq 94 Gy, n = 58, und Dosislevel 2, > 94 Gy, n = 266, mit der Annahme einer α/β -Ratio von 1,2.

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 5,3 Jahren (1,5–13,9). Die bioschemische Kontrolle betrug insgesamt 79%, die krankheitsspezifische Überlebensrate 98% und die Gesamtüberlebensrate 90%. Es fand sich kein Unterschied der Ergebnisse zwischen der Kieler Arbeitsgruppe und der Gruppe des William-Beaumont-Hospital. Die Dosisescalation auf > 94 Gy ergab für das gesamte hormonnaive Patientenkollektiv eine verbesserte biochemische 5-Jahres-Kontrolle von 85% versus 59% (p < 0,001) bei einer Gesamtdosis < 94Gy. In den Patientengruppen mit zwei und drei Risikofaktoren wurde ein substantieller Dosisescalationseffekt gesehen (p = 0,022 bzw. < 0,001). In der Patientengruppe mit nur einem Risikofaktor konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, so dass die Notwendigkeit einer Äquivalentdosis > 94 Gy in Frage gestellt wird.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die konformale HDR- Brachytherapie eine erfolgreiche Bestrahlungsmethode zur Dosisescalation für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist. Die Eskalation der Äquivalentdosis auf > 94 Gy führte zu verbesserten Langzeitergebnissen in der biochemischen Kontrolle von 85% bei Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren [11].

Pellizzon et al. berichtet über 119 Patienten, die eine HDR- Brachytherapie in Kombination mit einer konventionellen externen Bestrahlung erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem klinischen Stadium T3a oder niedriger und einem Prostatavolumen kleiner 60 cm³. Der PSA-Wert und die Histologie der Stanzbiopsie wurden erfasst.

Alle Patienten erhielten vor der HDR- Brachytherapie eine externe 6 MV-Photonenbestrahlung mit einer mittleren Dosis von 45 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy. Im Zielvolumen befanden sich die Prostata und die Samenblasen. Die Bestrahlungsplanung der HDR- Brachytherapie erfolgte mit dem Nucleon Planning System. Die Patienten wurden entsprechend ihres Risikos für ein biochemisches Versagen in zwei Risikogruppen aufgeteilt.

1. low-risk Gruppe (LR) mit und ohne neoadjuvanter totaler Androgenblockade
(Gleason < 6; cT1 oder cT2a; PSA < 10 ng/ml)
2. high-risk Gruppe (HR) mit und ohne neoadjuvanter totaler Androgenblockade
(Gleason \geq 6; cT2b oder cT3; PSA > 10 ng/ml)

Die erste Gruppe erhielt 16 Gy (4 Sitzung mit je 4 Gy), die 2. Gruppe 20 Gy (4 Sitzung mit je 5 Gy).

Beurteilt wurde das biochemische Versagen, die Akut- und Spättoxizität nach den RTOG/EORTC Kriterien.

Ergebnisse: Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten betrug die biochemische Kontrolle 69,5% und 75,3%. Akute Grad 1 und 2- Toxizität trat in 18,5 % (20/108) auf, die sich in 10,2% (11/108) spontan besserten. Grad 1 und 2- Spättoxizität trat in 12% (13/108) auf. Es war in keinem der Fälle eine Intervention notwendig. Grad 3 und 4- Toxizität wurde nicht beobachtet. Ein Vergleich der Ergebnisse ist nur eingeschränkt möglich, da hier eine Kombination der Brachytherapie mit konventioneller externer Bestrahlung erfolgte, nicht in Kombination mit einer 3D- konformalen externen Bestrahlung [35].

Zu den gleichen prätherapeutischen Prognosefaktoren wie in der eigenen Studie kommt Kuban et al. in einer Multicenterstudie von insgesamt 4839 Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata im Stadium T1b, T1c und T2, die einer externen Strahlentherapie mit \geq 60 Gy unterzogen wurden. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 6,3 Jahre. Nach den ASTRO- Kriterien von 1997 erfolgte eine Auswertung für das PSA- krankheitsfreie Überleben 5 und 8 Jahre nach Bestrahlung. Nach 5 Jahren waren es 59 %, nach 8 Jahren 53 % der Patienten. Betrug die Dosis \geq 70 Gy, waren es 61 bzw. 55 %. Nach den ASTRO- Kriterien hatten 1582 der 4839 Patienten (32,7 %) ein Therapieversagen.

Bei 416 Patienten lag ein lokales Versagen vor, bei 329 Patienten war eine Fernmetastasierung nachweisbar. Das größte Risiko für ein Therapieversagen bestand 1,5 bis 3,5 Jahre nach Therapie.

In einer multivariaten Analyse wurden der prätherapeutische PSA- Wert, der Gleason-Score, das Tumorstadium, die Strahlendosis und das Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt als signifikante Prognosefaktoren bestimmt.

In der mittleren Risikogruppe war die Höhe der Bestrahlungsdosis signifikant. In der Hochrisikogruppe war der Effekt nicht so ausgeprägt. Kein Effekt wurde zwischen 70 und 72 Gy in der Gruppe mit dem geringsten Risiko gesehen. In Zusammenfassung der Ergebnisse stellt die Bestrahlung eine effektive kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in den Stadien T1 und T2 dar [25].

Kestin et al. berichtet über 78 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T2b-T3cN0M0) und einem mittleren follow-up von 5,7 Jahren, die von 1991 bis 1998 in Kombination einer externen Bestrahlung mit drei (1991-1995) bzw. zwei (1995-1998) Sitzungen einer ultraschallgestützten transperinealen Hoch- Dosis-Brachytherapie (HDR) mit Iridium192 behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem PSA ≥ 10 ng/ml, einem Gleason Score ≥ 7 und dem oben genannten klinischen Stadium. Die Dosis der Brachytherapie wurde über die Jahre von 5,5 auf 10,5 Gy gesteigert [21].

Die Kontrollstanzbiopsien der Prostata erfolgten 18 Monate nach der Bestrahlung. Die Untersuchung der prä- und posttherapeutischen Stanzbiopsien erfolgte durch denselben Pathologen. Es wurde der Nachweis, die Ausdehnung und der Regressionsgrad des Prostatakarzinoms beschrieben. Das biochemische Versagen wurde entsprechend der ASTRO- Kriterien als drei aufeinander folgende PSA-Anstiege nach Erreichen des PSA-Nadirs definiert.

Bei 51% der Patienten ließ sich in der Stanzbiopsie nach Bestrahlung ein Prostatakarzinom nachweisen. Nach 7 Jahren waren 79% der Patienten mit negativer Kontrollbiopsie rezidivfrei vs. 62% mit positiver Biopsie und deutlich nachweisbarer Regression sowie 33% ohne oder nur minimal nachweisbarer Regression.

In der univarianten Cox Regressionsanalyse korrelierte folgende Parameter mit einem biochemischen Versagen:

1. Prozentsatz der Tumormenge in den prätherapeutischen Stanzbiopsie (p=0,01)
2. geringere Gesamtstrahlendosis (p=0,001)
3. geringere Dosis je Sitzung der Brachytherapie (p=0,001)
4. Prozentsatz der Tumormenge in den posttherapeutischen Stanzbiopsie (p=0,01)

Patienten mit einer Tumormenge < 25% in der posttherapeutischen Biopsie hatten in 81% kein biochemisches Versagen nach 7 Jahren gegenüber 62% bei einer Tumormenge von 25-49% und nur in 32% bei einer Tumormenge \geq 50% (p=0,01).

In der multivarianten Analyse waren nur die Tumormenge in der prätherapeutischen Stanzbiopsie und die Gesamtstrahlendosis signifikante Parameter für ein biochemisches Versagen. Nur das prätherapeutische Tumolvolumen und eine geringe Strahlendosis waren von allen analysierten Parametern signifikant für das Vorhandensein keiner bzw. einer nur gering nachweisbare Regression.

Prada Gómez et al. beschreibt die Ergebnisse von 100 Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom, die zwischen Juni 1998 und Dezember 2004 mit der Kombination aus externer Bestrahlung und HDR behandelt wurden. Die externe Bestrahlung erfolgte mit 46 Gy und die HDR in zwei Sitzungen mit je 11,5 Gy am Ende der ersten und dritten Woche der externen Bestrahlung. Ausgewählt wurden Patienten mit einem mittleren (PSA 10-20 ng/ml oder Gleason = 7 oder T2c) und hohem Risiko (zwei der Risikofaktoren, oder PSA > 20 ng/ml oder Gleason > 7 oder > T2c) entsprechend der Kriterien der American Joint Commission on Cancer (AJCC) von 1997. Ein Metastasennachweis führte zum Ausschluss.

Das biochemische Versagen wurde entsprechend der ASTRO- Kriterien von 1997 definiert [12].

	Parameter	Patientenzahl
Klinisches Stadium	T2a	22%
	T2b	26%
	T3	52%
PSA	≤ 10 ng/ml	22%
	> 10 ng/ml	78%

Tabelle 15: prätherapeutische Patientencharakteristik

Das mittlere follow up betrug 28 Monate (12 bis 79 Monate). Das Gesamtüberleben betrug 99%, das krankheitsfreie Überleben 87%. Eine Grad 4 oder 5 Toxizität wurde nicht beobachtet [12].

Kontrovers sind die Ergebnisse der Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie bei der Bestrahlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Die erste Phase-III-Studie (RTOG 85-31) wurde 1987 in den USA durch die Strahlentherapeuten der Radiology Therapy Oncology Group (RTOG) begonnen. Die Ergebnisse wurden von Pilepich et al. im Jahr 1995 und 2001 zusammengefasst. Es wurden 945 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T1-2, N+ bzw. T3) randomisiert. Die Patienten erhielten eine alleinige Bestrahlung oder zur Strahlentherapie eine adjuvante LHRH-Analoga-Dauertherapie. Die 5- 8- und 10-Jahres-Daten konnten einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten mit einem hohen Gleason- Score von 8-10 nachweisen, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten. Für Patienten mit einem niedrigen Gleason- Score fand sich dieser Vorteil nicht[36].

In der Folgestudie RTOG 86-10 wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom 2 Monate neoadjuvant antiandrogen behandelt und die Therapie während der Bestrahlung noch 2 Monate fortgesetzt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,7 Jahre (alle Patienten) bzw. 8,6 Jahre (lebende Patienten). Nach 8 Jahren zeigte sich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (42% vs. 30%, p = 0,016), eine Reduktion der Ausbildung von Fernmetastasen (34% vs. 45%, p = 0,04), eine Verbesserung des

krankheitsfreien Überlebens (33% vs. 21%, $p = 0,004$), der biochemischen Kontrolle (PSA $< 1,5$ ng/ml) (24% vs. 10%, $p = 0,0001$) und der Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität (23% vs. 31%, $p = 0,05$) in der neoadjuvant antiandrogen behandelten Patientengruppe.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings im Gegensatz zur Phase-III-Studie RTOG 85-31, dass die Vorteile der neoadjuvanten Androgenblockade in erster Linie in der Patientengruppe mit einem Gleason- Score 2-6 auftraten. In dieser Gruppe ergab sich eine signifikante Verbesserung aller Endpunkte, vor allem auch des Überlebens (70% vs. 52%, $p = 0,015$). Für die Patienten mit einem Gleason- Score 7-10 konnte keine signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle und für das Gesamtüberleben gezeigt werden [37].

Laverdiere et al. konnte anhand von Kontrollbiopsien 12 und 24 Monate nach Therapie zeigen, dass der Anteil positiver Biopsien geringer war bei den Patienten, die einer Kombinationstherapie mit länger anhaltender Hormontherapie unterzogen wurden. Er verglich Patienten mit einer alleinigen Bestrahlung, einer neoadjuvanten Hormontherapie von 3 Monaten und Bestrahlung und als dritte Gruppe Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie, die bis 6 Monate nach Bestrahlung fortgesetzt wurde. Diese Arbeit macht jedoch keine Aussagen zur biochemischen Tumorkontrolle [26].

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) führte gleichfalls eine Phase-III-Studie (EORTC 22863) durch, die die adjuvante Androgenblockade mit der alleinigen Bestrahlung verglich. Einbezogen und verglichen wurden 415 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T1-2, N0-X, G3; T3-4, N0, G1-3), 208 erhielten eine definitive Strahlentherapie mit 70 Gy und 207 Patienten eine zusätzliche Androgendeprivation mit dem LHRH- Agonisten Goserelin alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 3 Jahren. Durch die Kombinationstherapie konnte sowohl das Überleben (78% versus 62%, $p=0,0002$) als auch die biochemische Progressionsfreiheit (74% versus 40%, $p=0,0001$) signifikant verbessert werden [3].

In einer weiteren Phase-III-Studie (RTOG 92-02) wurden insgesamt 1554 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cT2c bis cT4) untersucht. Zunächst erhielten alle Patienten eine neoadjuvante komplette Androgenblockade (Goserelin und Flutamid) 2 Monate vor der Bestrahlung und die während der zweimonatigen Bestrahlung

fortgesetzt wurde. Danach erfolgte die Randomisierung in 2 Gruppen. Die erste Gruppe erhielt nach der Bestrahlung keine weitere antiandrogene Therapie, die zweite eine 2-jährige LHRH-Analogon-Gabe. Die 5-Jahresdaten zeigten eine Verbesserung der biochemischen Kontrolle, aber keinen Vorteil für das Gesamtüberleben (80% vs. 78,5%, $p=0,73$). Einen signifikanten Überlebensvorteil von 10% (81% vs. 70,7%, $p=0,044$) zeigt die adjuvant hormontherapierten Patientengruppe nur bei einem hohen Gleason- Score von 8-10 [13].

Die aktuellen Studien zeigen auch bei unterschiedlicher Bestrahlungstechnik, die heute teils nicht mehr dem aktuellen Standards der Bestrahlungstechnik entsprechen, einen Vorteil für die biochemische Progressionsfreiheit und das Überleben der hormontherapierten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit mittlerer und schlechter Prognose (cT2b-4, Gleason- Score 7-10 und PSA >10 ng/ml, Prostatavolumen > 50 cm³). Diese Patienten sollten neoadjuvant antiandrogen behandelt werden. Bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml und einem Gleason- Score von 8-10 muss eine adjuvante antiandrogene Therapie von mindestens 2 Jahren empfohlen werden.

Hsu et al. berichtet in einer retrospektiven Analyse von 64 Patienten, die ein externe Bestrahlung der Prostata mit 45 Gy und eine HDR mit 18 Gy in drei Sitzungen kombiniert mit einer zwei Monate vor Strahlentherapie begonnenen antiandrogenen Therapie erhielten. Die Hormontherapie wurde nach der Bestrahlung bei Patienten mit einem Gleason- Score > 7 für zwei Jahre fortgesetzt. Eingeschlossen waren Patienten mit einem hohem Risiko (PSA > 10ng/ml; Gleason \geq 7; klinisch T3). Patienten mit einem errechneten Risiko von > 15% (berechnet nach den Partin- Tabellen) für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen erhielten zusätzlich eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussbahnen. Im Gegensatz zu anderen Gruppen wurden die drei Fraktionen der HDR innerhalb von 24 Stunden verabreicht, wobei die Nadeln einmalig gelegt, und dann für alle 3 Fraktionen belassen wurden.

Das mediane follow-up betrug 50 Monate (25-68 Monate). Nach 4 Jahren betrug das Gesamtüberleben 98% und das krankheitsspezifische Überleben 92%. Nur ein Patient entwickelte eine Grad 4 Toxizität [17].

Martin et al. berichtet über 102 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,6 Jahren, die einer HDR- Brachytherapie, in Kombination mit einer neoadjuvanten und adjuvanten antiandrogen Therapie, unterzogen wurden. Die biochemische Rezidivfreiheit

betrug 82%. Bei 14 der 102 Patienten wurde ein biochemisches Rezidiv gesichert. Davon zeigten 9 Patienten ein alleiniges biochemisches Rezidiv ohne Nachweis eines klinischen Progresses. Fünf Patienten entwickelten ein klinisches Rezidiv, davon drei Patienten ausschließlich Fernmetastasen, zwei ein Lokalrezidiv. Das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum (3 Jahre) betrug 90%, das krankheitsspezifische Überleben 98%. Ergebnisse nach einer längeren Nachbeobachtungszeit der insgesamt 826 von 1997 bis 2003 so behandelten Patienten bleiben abzuwarten, um die Effektivität der Behandlungsmethode abschließend beurteilen zu können [27].

In einer retrospektiven Analyse konnte D` Amico keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahresverlauf nach Strahlentherapie in der Niedrigrisikogruppe ohne bzw. bei gleichzeitiger Hormontherapie zeigen. In der mittleren und Hochrisikogruppe war dagegen ein Unterschied nachweisbar. In der mittleren Risikogruppe lag die biochemische Rezidivfreiheit nach 5 Jahren für die antiandrogen therapierte Gruppe bei 88 % versus 62 %, in der Hochrisikogruppe bei 68 % vs. 43 % für die nicht hormontherapierten Patienten [6].

Martinez et al. konnte im Ergebnis einer retrospektiven Multicenteranalyse (Universitätsklinik Kiel; William Beaumont Hospital; California Endocurietherapy Cancer Center) von insgesamt 1260 Patienten, die einer kombinierten HDR- Strahlentherapie unterzogen wurden, keinen Vorteil für die Gruppe der Patienten finden, die gleichzeitig eine neoadjuvante und adjuvante antiandrogen Therapie über 6 Monate unterzogen wurden. Die Hormontherapie erhöht nach seiner Meinung nur das Nebenwirkungsprofil und die Kosten.

Von den insgesamt 1260 zwischen 1986 und 2000 behandelten Patienten wurden die 934 Patienten ausgewählt, die einen PSA-Wert ≥ 10 ng/ml, oder einen Gleason-Score ≥ 7 oder ein klinisches Stadium $\geq T2b$ hatten. Davon erhielten 406 Patienten eine neoadjuvante antiandrogene Therapie, die über 6 Monate durchgeführt wurde. 528 wurden ohne Hormontherapie bestrahlt. Die biologische Equivalenzdosis (externe und HDR-Brachytherapie) betrug 90 bis 123 Gy (median 102 Gy).

Nach 5 und 8 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied, weder im Gesamtüberleben, im krankheitsfreien Überleben, noch in der biochemischen Kontrolle.

	Biochemische Kontrolle	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifisches Überleben	Metastasenrate
mit Hormontherapie	85%	83%	89%	16,6%
ohne Hormontherapie	81%	78%	94%	7,3%

Tab. 15: Follow-up nach 8 Jahren

In der Subgruppe von 177 Patienten, die alle 3 Risikofaktoren aufwiesen, war eine deutlich höhere Rate von Knochenmetastasen bei den hormontherapierten Patienten zu verzeichnen ($p = 0,09$; hazard ratio, 2,08). Diese negative Subgruppe verschlechterte die Ergebnisse der primär kurativen Strahlentherapie [28].

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom steht in Deutschland mittlerweile an erster Stelle (20%) der malignen Neuerkrankungen des Mannes vor dem Bronchialkarzinom und an dritter Stelle der tumorspezifischen Morbidität (10%). In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 40.600 Prostatakarzinome neu diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 71 Jahren, 5 Jahre höher als für alle Krebserkrankungen. Erste Erkrankungen treten nur selten vor dem 50. Lebensjahr auf.

Seit Ende der 80er Jahre war ein steiler Anstieg der Neuerkrankungen zu verzeichnen. Ein Anstieg der krankheitsspezifischen Mortalität war jedoch nicht zu beobachten. Dies ist im Wesentlichen in der Einführung neuer spezieller Früherkennungsmethoden (Prostata-spezifisches Antigen [PSA], freies PSA und Ratio aus PSA und freiem PSA) begründet.

Durch die PSA- Bestimmung wurden das Prostatakarzinom zunehmend im lokal begrenzten Stadium detektiert und konnte somit mit kurativer Zielsetzung behandelt werden. Für das klinische T1c bis T2b Stadium ohne Nachweis einer Metastasierung stellt die radikale Prostatovesikulektomie mit oder ohne pelviner Lymphadenektomie in ihren unterschiedlichen Techniken und die Strahlentherapie die Standardtherapie des Prostatakarzinoms mit guter lokaler Tumorkontrolle dar.

Ein therapeutisches Problem stellt weiterhin das klinische T3 Stadium des Prostatakarzinoms dar. Sowohl die radikale Prostatovesikulektomie, wie auch die konventionelle Bestrahlung sind im Vergleich zu den klinischen T1c bis T2b Stadium mit einer deutlich höheren lokalen Rezidivrate verbunden.

In in vitro- Untersuchungen und in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Dosissteigerung zu einer Effektivitätssteigerung der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms führt. Durch neue Bestrahlungstechniken konnte eine Dosisescalation ohne Ansteigen der Toxizität erzielt werden.

Die HDR- Brachytherapie stellt dabei eine Therapieoption des lokal fortgeschrittenen nicht metastasierten Prostatakarzinoms mit kurativer Zielsetzung dar. Die Dosissteigerung ist mit einer höheren biochemischen Tumorkontrolle für Patienten mit einem klinischen T3 Stadium ohne signifikante Steigerung der Toxizität im Vergleich zur alleinigen externen Strahlentherapie verbunden. Voraussetzung ist dabei der Ausschluss einer Fernmetastasierung.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit folgenden Kriterien eingeschlossen:

1. Patienten mit einem T3 pN0 M0 G1 - 3 Prostatakarzinom
2. Hochrisikopatienten mit einem T1 oder T2 pN0 M0 G1 - 3 Karzinom
3. Patienten, die aus verschiedenen Gründen eine radikale Prostatovesikulektomie ablehnten

Ausschlusskriterien für die HDR-Brachytherapie waren:

1. Vorausgegangene Hochvolttherapie der Prostata
2. T4 Prostatakarzinom mit Beteiligung von Rektumwand, Blasenauslass, Levatormuskel und Harnstauung
3. antiandrogene Therapie länger als 3 Monate

Das lokale Tumorstadium wurde mittels digitaler rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall ermittelt. Die ersten 230 Patienten erhielten alle eine laparoskopische pelvine Lymphadektomie. Nach 1997 wurde noch nur bei Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml, bei Karzinomen im klinischen Stadium $\geq T2$ und/ oder einer Tumordifferenzierung \geq Grading 2 eine laparoskopische pelvine Lymphadenektomie unterzogen. Wurde eine lymphogene Metastasierung nachgewiesen, erfolgte der Ausschluss aus dieser Studie. Diese Patienten erhielten eine antiandrogene Therapie. Bei Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml erfolgte zusätzlich eine Ganzkörperskelettszintigraphie, um eine ossäre Metastasierung auszuschließen.

Nach Ausschluss einer Fernmetastasierung erfolgten zunächst im Abstand von einer Woche zwei Sitzungen der HDR- Brachytherapie in Afterloadingtechnik. Dazu erfolgte eine transperineale Einlage von Hohlnadeln in Steinschnittlage. Die Sitzungen erfolgten unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie. Zur Markierung der Harnröhre und des Blasenbodens wurde transurethral ein Katheter in die Blase eingelegt. Es wurden durchschnittlich 18, maximal 24 Hohlnadeln in die Prostata platziert. Unter Zuhilfenahme eines am OP-Tisch fixiertem Templates wurden die Hohlnadeln ultraschallgestützt mit einer 7,5 Mhz transrektalen Ultraschallsonde vorgeführt und platziert. Die Kontrolle einer korrekten Lage der Hohlnadeln erfolgte in zwei Ebenen. Um die rektale Dosisbelastung zu reduzieren wurde mittels eines wassergefüllten Ballons eine Wasservorlaufstrecke um den Schallkopf erzeugt,

die nach Beenden der Nadel- Platzierung wieder abgelassen wurde. Damit konnte sich die Rektumvorderwand senken und die Prostata blieb fixiert. Diese Maßnahme führte zu Distanzvergrößerung zwischen Rektum und Prostata und damit zu einer Dosisreduktion an der Rektumvorderwand. Nach Platzierung und Kontrolle einer korrekten Lage der Nadeln wurden die Hohlnadeln mit Plexiglasschläuchen an die Iridium-192-Quelle im Afterloading-Tresor angeschlossen.

Die Planung der interstitiellen Bestrahlung erfolgte mit einer dreidimensionalen Berechnung. Vom Dezember 1992 bis Dezember 1993 betrug die interstitielle Einzeldosis 10 Gy und die der perkutane Radiatio insgesamt 40 Gy bei 2 Gy je Sitzung. Aufgrund von zwei Grad IV-Komplikationen (Bildung einer Harnröhrenrektumfistel) wurde ab Januar 1994 die interstitielle Dosis auf 9 Gy reduziert und entsprechend die perkutane Strahlendosis auf 45 Gy für die klinischen T1- und T2-Karzinome und auf 50,4 Gy für T3-Karzinome geändert. Die tägliche Einzeldosis wurde dabei auf jeweils 1,8 Gy reduziert.

Die Nachsorge erfolgte primär durch die behandelnden Urologen. Parallel stellten sich die Patienten in regelmäßigen Abständen in der Urologischen Klinik und in der strahlentherapeutischen Ambulanz der Charité, Campus Mitte, vor.

Neben normalen klinischen und paraklinischen Untersuchungen wurden folgende Untersuchungen im Rahmen der Studie durchgeführt und dokumentiert:

1. Erhebung von Beschwerden oder Zwischenfällen
2. digitale rektale Untersuchung (2x jährlich)
3. Bestimmung des PSA-Wertes (1/4 jährlich)
4. transrektaler Ultraschall (1-2x jährlich)
5. transabdominelle Sonographie der Nieren, Blase (Restharn) und Leber (1-2x jährlich)
6. Rektoskopie (nach 3 Monaten)
7. im ersten und zweiten Jahr nach Therapieabschluss erfolgten ultraschallgesteuerte Biopsien der Prostata im Sinne einer Sextanten- oder Quadrantenbiopsie.

Für die Wirksamkeitsüberprüfung der Brachytherapie mit perkutaner Bestrahlung wurden PSA-Verlauf und Biopsieergebnisse untersucht und korreliert.

Die Prostatabiopsien, in denen sich keine Tumoranteile mehr nachweisen ließen, wurden als „negativ“ definiert. Alle anderen Biopsien mit noch vorhandenen Tumoranteilen wurden als „positiv“ eingestuft und die unterschiedlichen Regressionsgrade dokumentiert.

Eine erste Auswertung der Studie erfolgte durch PD Dr.med. Deger im Rahmen seiner Dissertation.

248 (56%) der behandelten Patienten hatten klinisch ein lokal fortgeschrittenes T3 Prostatakarzinom. Einen T1-Tumor hatten 26 Patienten (6%), einen T2-Tumor 168 Patienten (38%).

Bei 287 (65%) Patienten wurde ein mäßig differenziertes Prostatakarinom nachgewiesen. 80 (18%) Patienten hatten ein gut und 75 (17%) Patienten ein schlecht differenziertes Prostatakarzinom.

Die mediane Beobachtungszeit der Patientenpopulation dieser Studie lag bei 60 Monaten (zwischen 6 und 120 Monaten).

Von den 442 von 1992 bis März 2001 behandelten Patienten konnte 411 in die prospektive Studie einbezogen werden.

131 Patienten (29,6%) erlitten eine Progression ihrer Erkrankung. Bei diesen wurde eine antiandrogene Behandlung eingeleitet. Die Progression wurde nach den ASTRO- Kriterien definiert. Bei 66 (14,9%) Patienten war eine lokale Progression, bei 53 (12%) Patienten eine Fernmetastasierung und bei 12 (2,7%) Patienten sowohl ein lokaler Progress als auch eine Fernmetastasierung nachweisbar. Die mediane Zeit bis zum Nachweis des Progresses betrug 18 Monate für die ersten beiden Gruppen und 9 Monate für die 12 Patienten mit lokalem Progress und Fernmetastasierung. 19 von 442 Patienten (4 %) starben an den Folgen des Prostatakarzinoms und 35 Patienten (8%) starben an anderen Erkrankungen.

Die Charakteristik der Patienten mit einem Therapieversagen ist in Tabelle 16 aufgelistet.

	Lokale Progression (N= 66 Patienten)	Metastasierung (N= 53 Patienten)	Beides (N= 12 Patienten)
Klinisches Stadium			
T1	3	1	-
T2	27	16	3
T3	36	36	9
Tumordifferenzierung (WHO)			
G1	14	6	-
G2	29	32	9
G3	13	15	3
Zeit zur Progression (Monate in Median)	18	18	9
Medianer Ausgangs- PSA-Wert (ng/ml)	16,6	18,4	22

Tabelle 16: Abhängigkeit des Therapieversagens in Abhängigkeit vom klinischen Stadium und Tumorgrading.

In der multivariaten Analyse waren der prätherapeutische PSA- Wert, das Tumorstadium, die Tumordifferenzierung und auch das Patientenalter zum Therapiebeginn die wichtigsten Prognosefaktoren für ein progressionsfreies Überleben. Als wichtigster postoperativer Faktor wurde das Erreichen eines PSA-Nadirs von 0,5 ng/ml ermittelt.

Im 5 Jahres follow-up betrug das progressionsfreie Überleben für alle Patientengruppen 65 Prozent. Aufgeteilt in die definierten Risikogruppen betrug das progressionsfreie Überleben für die Gruppe mit einem niedrigen Risiko 81%, für die Gruppe mit einem mittleren Risiko 65% und für die Hochrisikogruppe 59% (Tabelle 17).

Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 87% und das krankheitsspezifische Überleben 94%.

Risikogruppe	Progressionsfreies Überleben (5 Jahres follow-up)
niedriges Risiko	81 %
mittleres Risiko	65 %
hohes Risiko	59 %

Tabelle 17: progressionsfreies Überleben der einzelnen Risikogruppen

Das progressionsfreie Überleben korrelierte signifikant mit den Ausgangs-PSA-Werten. Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml erzielten signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit PSA-Werten zwischen 10 und 20 ng/ml ($p = 0,0031$). Bei einem Ausgangs-PSA-Wert > 20 ng/ml war die Signifikanz noch deutlicher ($p < 0,0001$).

Insgesamt traten bei 50 Patienten (11,3 %) Grad 3-4 Komplikationen nach RTOG/EORTC auf. 39 Patienten (8,8 %) entwickelten eine Harnröhrenstriktur, 11 Patienten (2,5 %) berichteten über eine Harninkontinenz. 6 Patienten (1,4 %) entwickelten eine Harnröhren-Rektumfistel. Bei diesen Patienten war die Anlage einer Kolostomie erforderlich. In 5 von 6 Fällen war ebenfalls eine Harnableitung in Form eines Ileum-Conduits notwendig. Ein Patient entwickelte eine einseitige Harnstauungsniere, die zum Funktionsverlust dieser Niere führte.

Eine Dosisescalation über 78 Gy verbessert die Therapieergebnisse beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom bzw. bei Hochrisikopatienten.

Die HDR- Brachytherapie stellt ohne Anstieg der Strahlentoxizität gegenüber der alleinigen konformalen Strahlentherapie eine alternative Behandlungsstrategie für das lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte Prostatakarzinom dar. Neue Behandlungsmethoden, wie IMRT, könnten bei weiterer Dosisescalation unter Reduzierung der Toxizität die therapeutischen Ergebnisse des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms weiter verbessern. Weitere Studien müssen klären, ob eine neoadjuvante oder adjuvante

antiandrogene Therapie die biochemische Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben verbessert.

Weitere Studien müssen zeigen, ob eine neoadjuvante oder adjuvante antiandrogene Therapie die strahlentherapeutischen Ergebnisse bezüglich biochemische Kontrolle und Gesamtüberleben für das lokal fortgeschrittene Hochrisikoprostatakarzinom verbessern kann.

7. Literatur

1. Boehmer D, Buchali A, Deger S, Loening SA, Budach V.
Stellenwert der Strahlentherapie in der Urologie
Urologe A. 2000 Mar;39(2):120-5.
2. Boghede G, Hedelin H, Holmäng S, et al.
Combined treatment with temporary short-term high dose rate Iridium-192
brachytherapy and external beam radiotherapy for localized prostatic carcinoma.
Radioth a Oncol 1997; 44:237-244.
3. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, et al.
Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in
patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III
randomised trial.
Lancet. 2002 Jul 13; 360(9327):103-6.
4. Brenner DJ, Hall EJ.
Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 15;43(5):1095-101.
5. Consensus Statements: Guidelines for PSA following radiation therapy
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1997, Vol. 37, No. 5; 1035-1041.
6. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I,
Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without
androgen suppression therapy for localized prostate cancer.
JAMA 2000; 284:1280-3.
7. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al.
Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in
prostate cancer: a randomised trial.
Lancet. 1999 Jan 23;353(9149):267-72.

8. Deger S, Bohmer D, Roigas J, Türk I, Budach V, Loening SA
Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms,
Urologe A. 2001 May;40(3):181-4.
9. Dhom G, Hohbach CH, Jacobi EH, Hohenfellner R
Pathology and classification of prostate malignancies: experience of German
prostate cancer registry.
Prostate cancer. International perspectives in Urology 3. (eds), Williams and
Wilkins; Baltimore (1982) 95-113.
10. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, et al.
Long term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose
escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:81–90.
11. Galalae RM, Martinez A, Nürnberg N, et al.
Hypofractionated Conformal HDR Brachytherapy in Hormone Naive Men with
Localized Prostate Cancer, Is Escalation to Very High Biologically Equivalent Dose
Beneficial in All Prognostic Risk Groups?
Strahlenther Onkol 2006, 182(3): 135-141.
12. Gómez P.
High dose brachytherapy (real time) in patients with intermediate- or high-risk
prostate cancer: technical description and preliminary experience.
Clinical & translational oncology: 2005, Vol. 7 (9), p: 389-97.
13. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al.
Radiation Therapy Oncology Group.
Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant
hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the
prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.
J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21): 3972-8.

14. Helpap B.
Histopathological effects of radiotherapy.
Brachytherapy of prostatic cancer. Bruggmoser, Sommerkamp, Mould (eds.),
Nukletron Verlag Veenendaal (1990): 41-52.
15. Helpap B.
Prognosefaktoren des Prostata-Karzinoms
Pathologe. 1998 Jan;19(1): 42-52.
16. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G
UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
4. Auflage 2. Revision, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1992
17. Hsu IC, Cabrera AR, Weinberg V, Speight J, Gottschalk AR, Roach M 3rd,
Shinohara K
Combined modality treatment with high-dose-rate brachytherapy boost for locally
advanced prostate cancer.
Brachytherapy. 2005; 4(3):202-6.
18. Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, Krieg R, Roach III M, Phillips T.
Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and
conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:851–8.
19. International Commission on Radiation Units and Measurements.
ICRU Report No. 50 Prescribing, recording, and reporting photon
beam therapy. Bethesda (MD): ICRU; 1993.
20. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA
Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal
radiotherapy in prostate cancer.
J Clin Oncol (2000) 18: 3352-3359.

21. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al.
Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy;
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Sep 1; 54(1):107-18.
22. Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD, Levin HS, Klein EA.
Stage T1–2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level < or = 10 ng/ml: radiation therapy or surgery?
Int J, Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 723–9.
23. Knocke-Abulesz TH,
Aktuelle Entwicklungen in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: HDR-Brachytherapie;
J Urol. Urogynäkol. 1/202, 15-18.
24. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert- Koch- Instituts, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2006.
25. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al.
Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era;
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Nov 15; 57(4): 915-28.
26. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al.
Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 247-252.

27. Martin T, Kurek R, Röddiger S, et al.
Neoadjuvante und adjuvante Kurzzeit-Hormontherapie in Kombination mit konformaler HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom.
J Urol Urogynaekol 2004 (D); 2 (3): 8-12.
28. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al.
Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Aug 1;62(5):1322-31.
29. Martinez AA, Gonzalez J, Spencer W, et al.
Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors
The Journal of Urology Vol. J Urol. 2003 Mar;169(3): 974-80.
30. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, et al.
Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont phase II dose-escalating trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):343-52.
31. Mostofi FK.
Grading of prostatic carcinoma.
Cancer Chemother Rep. 1975 Jan-Feb;59(1):111-7.
32. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE.
Combination of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer: a multi-institutional update.
JAMA 1997; 277:1445-51.
33. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD
Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium.

Urology. 2001 Dec;58(6): 843-8.

34. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al.
Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomised phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.
J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13): 1990-6.
35. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, et al.
Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer.
Radiother Oncol. 2003 Feb; 66(2): 167-72.
36. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, et al.
Androgen deprivation with radiotherapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomised comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group.
Urology 1995, 45: 616-623.
37. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al.
Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of prostate.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001;50: 1243-52.
38. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al.
Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Aug 1;53(5):1097-105.
39. Roach M, Hanks G, Thames H, 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. Radiation Oncology Biol. Phys., 2006; 65(4): 965–974.

40. UICC (1997) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl. (Wittekind Ch, Wagner G, Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York
41. UICC (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. (Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F, Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York
42. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Adenocarcinoma of prostate. Campbell's Urology sixth Edition, Saunders Verlag Pennsylvania (1992) 1159-1199.

Erklärung

„Ich, Stephan Kopke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„Kombinierte interstitielle Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen nicht metastasierten
Prostatakarzinoms“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer
Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 01.03.2008

Unterschrift

Lebenslauf:

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