



Aus der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Dipl. phys. Günther Gademann)



Die definitive, externe Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

retrospektive Analyse von 204 Patienten

der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg aus den Jahren 1995 bis 2005

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Doktorgrades Dr. med. (Doctor medicinae)
an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Johann Jakob Wendler

aus Berlin

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Wendler, Johann Jakob:

Die definitive, externe Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms - retrospektive Analyse von 204 Patienten der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg aus den Jahren 1995 bis 2005.

Med. Fak. Univ. Magdeburg, Diss., Okt. 2009. – 102 Bl., 64 Abb., 19 Tab..

Kurzreferat:

In den Jahren 1995 bis 2003 wurden insgesamt 204 Patienten mit einem lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinom einer definitiven, externen, 3D-konformalen Strahlentherapie bis 74 Gy mit kurativer Intention unterzogen. Die retrospektive Auswertung dieser Daten im Sinne einer internen Qualitätskontrolle, basierend auf einheitlicher standardisierter Technik, zeigt hervorragende Ergebnisse bezüglich einer sehr guten Verträglichkeit und einer exzellenten Wirksamkeit auch unter Nicht-Studienbedingungen. Nach RTOG/ EORTC entwickelten insgesamt nur eine Minderheit der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen der Bestrahlung, wovon den Hauptteil geringgradige Beschwerden ersten bis zweiten Grades (G1-G2) ausmachten. Im unteren Urogenitaltrakt wiesen 1/4 der Patienten akute unerwünschte Wirkungen (G1) und rund 1/5 chronische Nebenwirkungen (G1/G2) auf. Im unteren Gastrointestinaltrakt erlitten weniger als 1/4 der Patienten akute (G1) bzw. 1/10 chronische Beschwerden (G1/G2). Zum Beobachtungsendpunkt waren mehr als 95% der Patienten im unteren Urogenital- und Gastrointestinaltrakt beschwerdefrei (G0). Bezüglich der kurativen Intention erreichten mehr als 90% einen PSA-Tiefstwert von $\leq 1,0$ ng/ml. Bei rund 8% der Patienten kam es zu einem biochemischen Rezidiv (ASTRO-Phoenix), so dass die biochemische Kontrollrate von 92% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten zu nennen ist. Bei 76,9% lag der PSA-Wert zum Beobachtungsendpunkt unter 1,0 ng/ml, wovon sich 37,6% nahezu unter der Nachweisgrenze befanden. Diese Daten aus dem klinischen Einsatz können die publizierten, guten Ergebnisse der externen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aus der aktuellen, weltweiten Literatur im Rahmen von randomisierten Multicenter-Studien reproduzieren. Diese Untersuchung unterstützt den derzeitigen Trend einer Dosisescalation und die standardisierten Anwendung auch in der Praxis und lässt nachhaltig entstandene Erkenntnisse und Fragestellungen künftig in die Planung und Bewertung der Strahlentherapie und allgemeinen Behandlung des Prostatakarzinoms mit einfließen.

Schlüsselwörter:

Prostatakarzinom - definitive externe 3D-konformale Strahlentherapie - unerwünschte Nebenwirkungen – Urogenitaltrakt – Gastrointestinaltrakt - biochemische Kontrollrate - PSA.

Betreuer der Dissertation

- Herr Prof. Dr. med. habil. Dipl. phys. Günther Gademann
Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dekan

- Herr Prof. Dr. med. habil. Hermann-Josef Rotkötter
Direktor des Instituts für Anatomie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Gutachter

- Herr Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- Herr Priv. Doz. Dr. med. Joachim Leißner
Chefarzt der Klinik für Urologie Krankenhaus Holweide-Köln, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln

Öffentliche Verteidigung

- am 17.05.2010

Prüfungskommissionsvorsitz

- Herr Prof. Dr. med. Holger Amthauer
Leiter der Klinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Großeltern, meinen Eltern und meiner Lebenspartnerin,

die mir mit ihrer Prägung, ihrer Unterstützung und ihrem Zuspruch

den Weg zu meiner Profession in seiner Art erst ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	1
2	Zielsetzung der Arbeit	3
3	Grundlagen	4
3.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	4
3.2	Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms	5
3.3	Anatomie der Prostata	6
3.4	Wachstum, Ausbreitung und Metastasierungsverhalten des Prostatakarzinoms	6
3.5	Histologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms	7
3.6	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	8
3.7	Diagnostik des Prostatakarzinoms	8
3.8	Definitive, externe Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	10
3.9	Multimodale Konzepte der definitiven, externen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	14
4	Material und Methoden	16
4.1	Bestrahlungsplanung	16
4.2	Bestrahlungstechnik	17
4.3	Art der Studie und Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien	19
4.4	Datenerhebung	20
4.5	Nachsorgeuntersuchungen	21
4.6	Datenverwaltung, -verarbeitung und –auswertung, Literaturrecherche	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Patientencharakteristik	23
5.1.1	Diagnosejahr und Altersverteilung	23
5.1.2	Initiales PSA	24
5.1.3	Gleason-Score, Grading	25
5.1.4	Staging	26
5.1.5	Bestrahlungsjahr	27
5.1.6	Bestrahlungstechnik	28
5.1.7	Gesamtdosis	29
5.1.8	Zielvolumen, Planungszielvolumen	29
5.1.9	Dosisvolumenhistogramm	30
5.1.10	Präradiotherapeutische Beschwerden	30
5.1.11	Beobachtungszeit, Definition der Zeiträume der Unerwünschten Wirkungen	31
5.1.12	Hormontherapie	32
5.1.13	Gynäkomastieprophylaxe	33

5.2	Unerwünschte Wirkungen (UW)	34
5.2.1	Akute Unerwünschte Wirkungen	35
5.2.1.1	Akute UW am unteren Urogenitaltrakt	35
5.2.1.2	Akute UW am unteren Gastrointestinaltrakt	36
5.2.2	Subakute Unerwünschte Wirkungen	37
5.2.2.1	Subakute UW am unteren Urogenitaltrakt	37
5.2.2.2	Subakute UW am unteren Gastrointestinaltrakt	38
5.2.3	Chronische Unerwünschte Wirkungen	39
5.2.3.1	Chronische UW am unteren Urogenitaltrakt	39
5.2.3.2	Chronische UW am unteren Gastrointestinaltrakt	40
5.2.4	Unerwünschte Wirkungen zum Beobachtungsendpunkt	41
5.2.4.1	UW zum Beobachtungsendpunkt am unteren Urogenitaltrakt	41
5.2.4.2	UW zum Beobachtungsendpunkt unteren Gastrointestinaltrakt	42
5.2.5	Abhängigkeiten zwischen den UW und den Strahlentherapieparametern	43
5.3	Therapieerfolg	45
5.3.1	PSA vor Beginn der Strahlentherapie	45
5.3.2	Downstaging	45
5.3.3	PSA nach Beendigung der Strahlentherapie	46
5.3.4	PSA-Nadir (Tiefstwert)	46
5.3.5	PSA-Anstieg, Biochemisches Rezidiv	48
5.3.6	Fehlende Tumorkontrolle, Metastasierung	49
5.3.7	PSA zum Beobachtungsendpunkt	50
5.3.8	Klinik zum Beobachtungsendpunkt	52
5.3.9	Überlebensraten	53
5.3.10	Abhängigkeiten zwischen den präradiotherapeutischen Risikoparametern und den postradiotherapeutischen Therapieerfolgsparmetern	57
5.4	Sonderfall – Case Report	59
6	Diskussion	62
7	Zusammenfassung	74
8	Anhang	76
9	Abbildungsverzeichnis	81
10	Tabellenverzeichnis	84
11	Quellenverzeichnis	85
12	Danksagung	93
13	Curriculum vitae	94
14	Eidesstattliche Erklärung	95

Abkürzungsverzeichnis

1S-2P	Isozentrische Steh-Pendelfeld-Technik
3S	Isozentrische 3-Felder-Technik
4S	Isozentrische 4-Felder-Technik
AAH	Atypische Adenomatöse Hyperplasie
ADT	Androgendeprivationstherapie
AHT	Adjuvante Hormontherapie
ASAP	Atypische Kleindrüsige Proliferation
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUG	Ausscheidungsurogramm
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
cPSA	Komplexiertes PSA
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only (verstorbene Patienten z.Bsp. am PCA)
DE	Dosiseskalation
DRU	Digitorektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESR	Europa-standardisierte Rate
EU	Europäische Union
fPSA	Freies (ungebundenen) PSA
FU	Früherkennungsuntersuchung
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKS	Ganzkörperskelettszintigraphie
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GS	Gleason-Score
Gy	Gray
HB-CA	Harnblasenkarzinom
HGPIN	Hochgradige (high grade) Intraepitheliale Neoplasie
hK3	Humanes Kallekrein 3
HMG-Co-A	Hydroxymethylglutaryl-Co-Enzym-A
HT	Hormontherapie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiotherapy
LAE	Lymphadenektomie
LE	Lebenserwartung
LGPIN	Niedriggradige (low grade) Intraepitheliale Neoplasie
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
M	Fernmetastasenstadium nach TNM
MAB	Maximale Androgenblockade
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Patientenzahl
N	Lymphknotenmetastasenstadium nach TNM
NHT	Neoadjuvante Hormontherapie
PCA	Prostatakarzinom
PIA	proliferatorische inflammatorische Atrophie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning Target Volume
PZV	Planungszielvolumen
RPE	Radikale Prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
ST	Strahlentherapie
T	Tumorstadium (-kategorie) nach TNM
tPSA	Totales (gesamtes) PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TV	Target Volume
UGT	Urogenitaltrakt
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	Ultraviolettes Licht
UW	Unerwünschte Wirkungen
WSR	Welt-standardisierte Rate
ZV	Zielvolumen

1 Einleitung zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Die historischen Wurzeln der heutigen kurativen Therapie des Prostatakarzinoms (PCA) reichen weit zurück. Die ältesten Schriften über Krebs stammen aus dem altertümlichen China und Ägypten 2000 bis 3000 Jahre v. Chr. Bereits dort behandelte man rund 1000 v. Chr. die Dysurie mittels Blasenkatheter aus Bronze. Hippokrates von Kós beschrieb als Erster rund 400 v. Chr. Miktionsstörungen und Krebserkrankungen. Zu dieser Zeit des Antiken Griechenlands beschrieb er Krebs mittels der Vier-Säfte-Lehre und erachtete zusammen mit Galenos von Pergamon eine Therapie noch als nachteilig, trotzdem dessen Lehre als Grundlage der westlichen Medizin bis zur frühen Neuzeit angesehen wurde [109]. 100 Jahre später gab Herophilus von Chalkedon erstmals der Vorsteherdrüse ihren Namen, rund 1900 Jahre bevor R. De Graaf die genaue Anatomie der Prostata beschrieb. Erst mit der modernen Chirurgie von J.-L. Petit und seinen Schülern wurde zu Beginn des 18. Jh. auch der Grundstein für die moderne Pathologie des Harntraktes durch G. Morgagni gelegt. Mit der ersten histologischen Beschreibung 1853 stufte J. Adams das PCA zunächst als sehr seltene Erkrankung ein [3]. Als anfänglich palliative Therapie begründete V. Czerny 1889 mit der ersten Prostatektomie beim PCA die Prostatachirurgie. H. Young folgte 1904 mit der ersten radikalen Prostatektomie (RPE) mit kurativer Intention [122]. Fast zeitgleich mit der Gründung der Urologie entstand 1895 durch die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch W.C. Röntgen und 1896 der Radioaktivität durch H. Bequerel ein völlig neuer medizinischer Fachbereich, die Radiologie [9]. Bereits in den folgenden zwei Jahren nutzten erstmals E. Grubbé palliativ [49] und L. Freund kurativ [38] die Röntgenstrahlung zur Geschwulstheilung und begründeten damit die Strahlentherapie [39]. Mittels Radium-Brachytherapie behandelten zum ersten Mal 1908 H. Minet [79] mit pal-

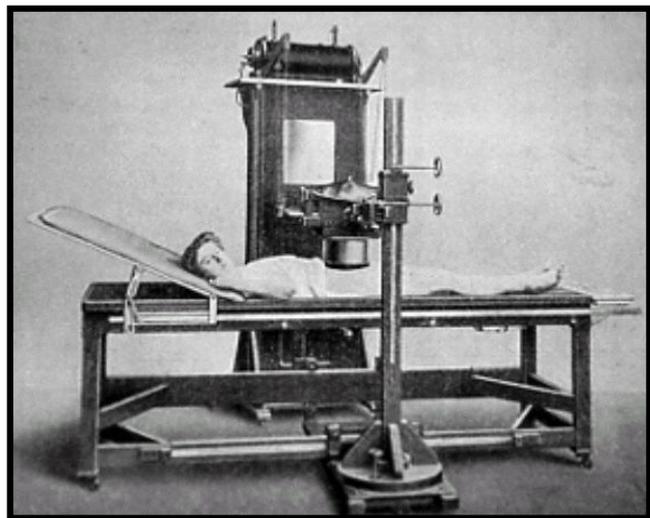


Abb. 1: Externe Röntgen-Strahlentherapie um 1920, [120].

liativer und 1922 S. Cade [16] mit kurativer Intention ein PCA als Alternative zur Operation. Damit trat die externe ST für einige Jahrzehnte vorerst in den Hintergrund. In den 1940er Jahren entdeckte C. Huggins et al. das androgenabhängige Wachstum des PCA und begründete damit die Hormontherapie des PCA [62]. Anfangs nur palliativ bei Metastasen

angewendet, ist sie heute eine wichtige Ergänzung auch zur kurativen, externen Strahlentherapie (ST). Diese erlangte mit der Entwicklung der hochenergetischen Cobalt-Teletherapie in den 1950er Jahren neue Popularität. Nachdem 1960 die erste Cobalt-Teletherapie des PCA von F. George et al. veröffentlicht wurde [42], folgte 1965 die Erstanwendung der Megavolt-Radiotherapie mittels Linearbeschleuniger durch M. Bagshaw et al. [8]. Aber erst die Entdeckung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in den 1970er Jahren durch R.J. Ablin et al. [2] und M.C. Wang et al. [115], sowie die Entwicklung der Ultraschall-gestützten Prostatabiopsie ermöglichten seit den 1990er Jahren mit der Früherkennung eine neue Ära der kurativen PCA-Therapie.

Seither erfährt die definitive, externe ST des PCA eine ständige technische Optimierung mit Erhöhung der Therapieeffektivität und Reduzierung der therapietoxizitätsassoziierten Morbidität und stellt heute bisher die einzige nicht-invasive Methode zur primär kurativen Therapie des PCA dar. Allein der dieser Arbeit zugrunde liegende Beobachtungszeitraum umfasst eine tiefgreifende Wandlung im Vorgehen bei der ST des PCA. Zwar gilt die RPE als Goldstandard, doch ist die definitive externe ST für viele Patienten mit fehlender Operations- oder Narkosefähigkeit sowie auf eigenen Wunsch die Therapie der Wahl und verspricht für die Zukunft ähnliche Heilungsraten wie die RPE.

2 Zielsetzung der Arbeit

Zwischen 1995 und 2003 wurden an der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg 204 Patienten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien mit einem lokal begrenzten bis lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostatakarzinom per definitiver, externer Strahlentherapie behandelt.

Als Zielsetzung dieser retrospektiven Untersuchung soll folgendes analysiert werden:

- hauptaugenmerklich die strahlentherapeutischen akuten, subakuten und chronischen unerwünschten Wirkungen (UW) im unteren Gastrointestinal- (GIT) und Urogenitaltrakt (UGT), sowie eventuelle Abhängigkeiten von der Bestrahlungstechnik und den Bestrahlungsparametern;
- an zweiter Stelle der Therapieerfolg anhand des posttherapeutischen PSA-Verlaufs und Tumorstadiums, des krankheitsfreien Gesamt- und rezidivfreien Überlebens, sowie eventuelle Abhängigkeiten von den prätherapeutischen Diagnoseparametern und den Bestrahlungsparametern.

Die erhobenen klinischen Daten dienen in erster Linie einer Qualitätskontrolle der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg und sollen mit den Ergebnissen anderer internationaler Veröffentlichungen und derzeitiger klinischer Kenntnisse verglichen und diskutiert werden. Es handelt sich hierbei um keine klinische Studie.

3 Grundlagen

3.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCA) stellte 2002 mit 48.650 Neuerkrankungen und einem Anteil von 22,3% an allen männlichen Krebserkrankungen* (n = 218.250) in Deutschland den national häufigsten [41] bösartigen Tumor des Mannes dar, während es in der EU in Bezug auf die Welt-standardisierte Rate (WSR) an fünfter Stelle steht [69]. Mit 11.422 Krebssterbefällen im Jahr 2002 [108], entsprechend 10,4% aller männlichen Krebssterbefälle* (n = 109.631), steht das PCA an dritter Stelle der männlichen Krebssterbefallursachen* in Deutschland [25]. Seit 1980 stieg in Deutschland in Bezug auf die Europa-standardisierte Rate (ESR) die Inzidenz des PCA für alle Altersgruppen von 44,7/100.000 (n = 16.817) stetig bis 2002 auf 98,5/100.000 (n = 48.642) an, während die Mortalität 2002 mit 24,3/100.000 fast gleich geblieben ist [69] (Abb. 2).

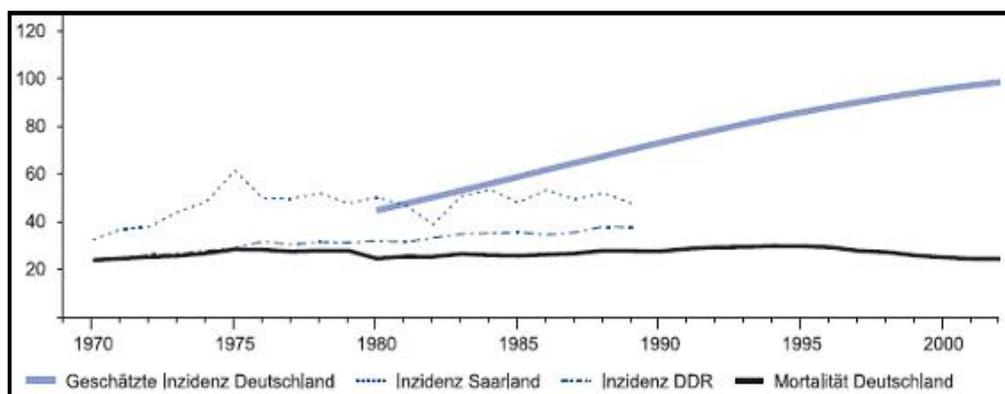


Abb.2: Inzidenz und Mortalität des PCA in Deutschland 1970-2002 in Bezug auf die ESR, [69].

2002 war die Inzidenz des PCA in Sachsen-Anhalt mit 95,5/100.000 (n = 1.192) (76,6/100.000 in Bezug auf die ESR) [41] bundesweit vergleichsweise gering, jedoch betrug der Erfassungsgrad nur durchschnittlich 79,8% (DCO-Anteil 18,8%) [69]. 2005 starben an einem PCA 366 Männer in Sachsen-Anhalt von insgesamt 11.203 Männern in Deutschland, womit es bundesweit die vierthöchste Mortalität aufwies [108].

Für 2001-2002 lag in Sachsen-Anhalt das PCA nach Krebstodesfällen für alle Altersgruppen zusammen (n = 7.942) mit 8,7% auf dem 2. Platz nach Lungenkrebs [41]. Das Durchschnittsalter der PCA-Patienten zum Diagnosezeitpunkt lag in Sachsen-Anhalt 2002 bei 68,2 Jahren (Abb. 3 Anhang E), das Lebenszeitrisiko bei 8,27% (mit DCO-Anteil) [41]. Dabei befanden sich für 2001-2002 in Sachsen-Anhalt nach der UICC-Klassifikation von 874 klassifizierten der insgesamt 1616 PCA-Patienten 1,7% im Stadium T1, 59,8% im Stadium T2, 20,7% im Stadium T3 sowie 17,7% im Stadium T4 [41].

* einschließlich bösartiger Neoplasien in situ und unsicheren Verhaltens mit Ausnahme von nicht registrierten Hautkrebserkrankungen

3.2 Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms

Obwohl die stark altersabhängige Inzidenz des latenten PCA (siehe Abb. 3 Anhang d) weltweit gleich ist, zeigt das klinisch manifeste PCA signifikante migrationsabhängige geographische und ethnische Unterschiede. So ist die Inzidenz des PCA bei kaukasischen Einwohnern Nordamerikas und Westeuropas niedriger als bei Afroamerikanern, aber höher als bei in Asien oder in Amerika lebenden Asiaten [121]. Daher erscheinen neben genetischen vor allem migrations- und geographieabhängige Umweltfaktoren ätiologisch bedeutend. Die androgen stimulierte Karzinogenese gilt als Pathomechanismus bewiesen [62].

In den meisten Fällen tritt das PCA sporadisch und wesentlich seltener familiär auf, wobei das Risiko vom Verwandtschaftsgrad abhängig ist. Das hereditäre PCA macht nur einen kleinen Anteil aller Fälle aus. Dabei sind die genauen molekulargenetischen Entstehungsmechanismen und zentral regulatorischen Gene derzeit noch weitgehend unbekannt trotz zahlreicher Beschreibungen [85].

Die proliferatorische inflammatorische Atrophie (PIA), die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) und die atypische kleindrüsige Proliferation (ASAP) stellen eine mögliche, die niedrig- und die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (LGPIN und HGPIN) eine sichere Präkanzerose dar [15].

Wichtigste Präventionsfaktoren sind die Ernährung und die Lebensweise. So stellt zum einen eine erhöhte Kalorienzufuhr, eine fettreiche Ernährung und Bewegungsmangel entsprechend einer westlichen Lebensweise eine Risikoerhöhung dar. Zum anderen schreibt man entsprechend der mediterranen und asiatischen Ernährungsweise einer pflanzenreichen Kost mit hohem Anteil an Lycopenen, Vitamin E, Selen und Phytoöstrogenen eine Risikoreduktion zu. Hingegen gelten die Risikofaktoren Rauchen, Alkoholkonsum und das metabolische Syndrom als nicht gesichert. Eine präventive Wirkung der Hauttyp-abhängigen UV-Exposition, der genetisch determinierten Vitamin-D-Synthese sowie einer hohen Ejakulationsfrequenz zur Senkung einer lokalen Karzinogenexposition ist noch ungeklärt. Eine venerisch-infektiöse Genese und Assoziation mit chronischen Prostatentzündungen als Prädisposition zu einem PCA wird vermutet. Die Chemoprävention mittels 5 α -Reduktase-Hemmer (Finasterid), HMG-Co-A-Reduktase-Hemmer, nichtsteroidaler Entzündungshemmer, Antihypertonika und Nahrungsinhaltsstoffe wird kontrovers diskutiert [77].

Inwieweit eine wirkliche Prävention des PCA durch Vermeidung soziologischer und umweltbedingter Risikofaktoren möglich ist, bleibt vorerst noch offen.

3.3 Anatomie der Prostata

Die etwa 25g schwere, kastaniengroße Prostata umgibt den Anfangsteil der Urethra masculinae. Umgeben von einer derben Bindegewebskapsel, wird sie in das lockere fibroadipöse Spatium subperitoneale eingebettet. Nach kranial wird sie breitbasig mittels Septum rectovesicale (Denonvillier´sche Faszie) und M. pubovesicalis am Fundus vesicae befestigt. Dorsal wird sie gegen das Rektum durch das Septum rectoprostaticum abgegrenzt, während der Apex kaudal zwischen den Levatorschenkeln liegt. Dorsobasal münden die Samenbläschen, Ampullae ducti deferentis, Ductus ejaculatorii und Sinus prostatici ein. In das stark fibromuskuläre Stroma myoelasticum prostatae sind 30-70 tubuloalveoläre Einzeldrüsen eingelagert, die mit 15-30 Öffnungen in die Sinus prostatici einmünden. Die klinisch-funktionelle Einteilung des kompakten Organs ohne eigentliche Läppchengliederung wurde zugunsten einer anatomisch-histologischen Zonierung aufgegeben [76] (siehe Tab. 1 Anhang h). Die Zellen des zwei- bis mehrreihigen, tubuloalveolären Drüsenepithels sind in Abhängigkeit von ihrer sekretorischen Aktivität, hormonellen Situation und dem Alter des Mannes hochprismatisch bis flach [113].

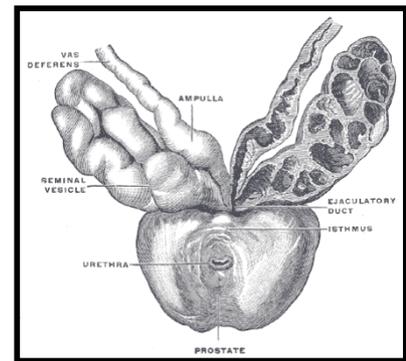


Abb. 5: Anatomie der Prostata, Samenbläschen und -leiter, [48].

3.4 Wachstums-, Ausbreitungs- und Metastasierungsverhalten des Prostatakarzinoms

Die natürliche Entwicklung des lokal begrenzten PCA verläuft in der Regel langsam. In fast 95% befindet sich das PCA in der peripheren Zone. Überwiegend erfolgt ein multifokales Wachstum, dabei meist in Apex oder Basis. Die lokale Ausbreitung findet zunächst in der äußeren und mittleren Zone und erst später im inneren und periurethralen Drüsenbereich statt. Oft wird die Kapsel schon früh infiltriert, aber erst spät durchbrochen, so dass sie eine prognostisch wichtige Barriere für eine extrakapsuläre Tumorausdehnung und Metastasierung darstellt (siehe 3.6). Prädisloktionsorte sind dafür Apex und Basis entlang der Gefäß-Nerven-Stränge. So können per continuitatem neben dem periprostaticen Bindegewebe und den darin gelegenen Strukturen die Samenbläschen, die Harnblase und das Rektum infiltriert werden. Die Harnblase und die Samenbläschen werden häufiger und früher befallen, da die Denonvillier´sche Faszie eine Rektuminfiltration verzögert [44].

Das Adenokarzinom der reichlich lymphdrainierten Prostata metastasiert lymphogen früher als hämatogen, wobei die iliakalen, sakralen und hypogastrischen Lymphknotengruppen als jeweils mögliche primäre Absiedlungsorte prognostisch besonders bedeutend sind. Im

folgenden Verlauf können alle retroperitonealen und thoracocervicalen Lymphknotenstationen befallen werden. Das Auftreten der Lymphknotenmetastasen korreliert dabei mit dem Stadium, Volumenanteil und Grading des PCA (siehe 3.5) sowie mit der Höhe des prätherapeutischen PSA und erhöht das Risiko einer Fernmetastasierung.

Die hämatogene Absiedlung erfolgt häufig in die Knochen, wobei mit abnehmender Häufigkeit LWS, Femur, Becken, BWS und Rippen befallen werden, und meist osteoplastische Metastasen vorzufinden sind. Neben der Lunge und der Leber als häufigste Metastasenorgane können praktisch alle Organe betroffen sein. Die häufig vertretene Theorie der bevorzugten Ausbreitung vom prostatovesikalen über den sakralen und paravertebralen Venenplexus in das knöcherne Becken und die Wirbelsäule wird kontrovers diskutiert [32].

3.5 Histologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms

Die Einteilung in histologische Differenzierungsgrade sowie Stadien des PCA ist für die Prognose des Krankheitsverlaufes und die Wahl der Therapie bedeutend.

Etwa 95% der PCA macht das gewöhnliche Adenokarzinom der tubulo-alveolären Drüsen aus, das mit rund 60% häufiger von heteroformer und multifokaler Histologie ist. Zu den Grundtypen zählen das glanduläre, kribriforme, solid-trabekuläre und anaplastische Wachstumsmuster. Zusätzlich tritt eine fast immer in Minimalform nachweisbare neuroendokrine Differenzierung auf und ist selten deutlich ausgeprägt. Einige Prostatakrebsformen sind mit weniger als 5% selten, wozu muzinöse, papillärduktale, adenoidzystische, karzinoide und kleinzellige Karzinome sowie Plattenepithel- und Urothelkarzinome zählen [81].

Das weltweit verbreitete Grading des PCA nach Gleason [43] basiert ausschließlich auf der histologischen Bewertung von Wachstumsmuster und Architektur des PCA, wobei Drüsenform, -größe und -abstand sowie Herdgrenze und Stromainvasion betrachtet werden (Abb. 6). Dabei werden wegen der Multifokalität und Heterogenität die beiden ausgedehntesten, histologischen Formen bewertet und zu einer Summe, dem Gleason-Score, addiert. Die Einteilung wird neben der Malignitätseinteilung vor allem gegenüber anderen Gradingssystemen zur genaueren Bestimmung der Prognose verwendet (siehe Tab. 2 Anhang i).

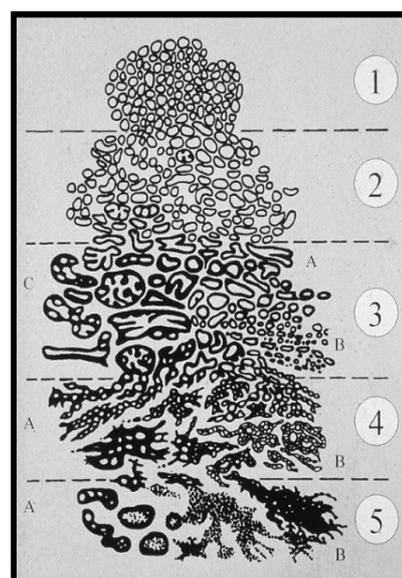


Abb. 6: Histologie nach dem Gleason-Grading [43], (siehe auch Tab. 2 Anhang i).

3.6 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

In Europa und zunehmend auch im angloamerikanischen Raum erfolgt die Stadieneinteilung des PCA gemäß der TNM-Klassifikation nach der UICC (2002) [119] in Kategorien (Abb. 7), (siehe auch Tab. 4 Anhang f und Tab. 5 Anhang g).

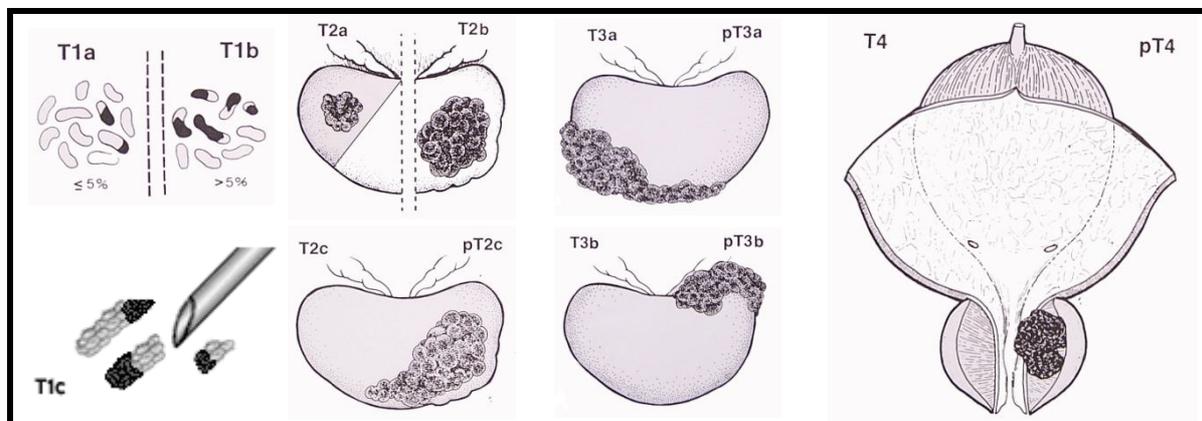


Abb.7: T-Kategorien - mögliche Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors gemäß der Stadieneinteilung des Primärtumors (T) nach UICC 2002, [119].

3.7 Diagnostik des Prostatakarzinoms

In der Regel ist ein symptomatisches PCA nicht mehr kurabel, da meist ein organüberschreitendes oder metastasiertes Stadium vorliegt. Ziel der Früherkennungsuntersuchung (FU) ist deshalb die Detektion in einem frühen Stadium und damit die Senkung von Morbidität und Mortalität. Erscheinen in praxi das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und die digitorektale Untersuchung (DRU) suspekt, erfolgt die Diagnosesicherung durch eine mittels transrektalen Ultraschall (TRUS) geführte, systematische Stanzbiopsie. Im Rahmen des primären, klinischen Stagings des PCA werden zur Beurteilung des Lokalbefundes und zum Ausschluss von Lymphknoten-, Organ- oder Skelettmetastasen zusätzlich eine Abdomensonographie, eine (ggf. thoraco-)abdominopelvine CT bzw. ggf. eine lokale MRT mit Rektumspule, ein konventionelles Lungen-Röntgen und eine Ganzkörperskelettszintigraphie (GKS) durchgeführt. Im Falle eines unklaren Lymphknotenstatus dient die laparoskopische oder offene iliaceale Lymphadenektomie (LAE) als regionäres Lymphknoten-sampling zum Metastasenausschluss.

Das prostata-, aber nicht tumorspezifische PSA ist der bedeutsamste und sensitivste Marker für Screening, FU und Verlaufskontrolle des PCA. Das PSA ist eine chymotrypsinartige Glycoprotein-Serinprotease der Kallikreinfamilie (hK3), dessen Expression im Zytoplasma der Ductus und Acini prostatici genetisch gesteuert und durch (Dihydro-)Testosteron stimuliert wird. Seine Hauptfunktion besteht in der Spermienmotilitätssteigerung nach der Ejakulation durch Liquifikation des Seminalplasmakoagulums mittels Proteolyse der gelformenden Proteine Seminogelin I und II sowie Fibronektin aus den Samenblasen. Zuvor

muss die nicht aktive Präkursorform des sezernierten PSA durch das prostataspezifische, autoaktivierungsfähige humane Kallikrein 2 extrazellulär enzymatisch aktiviert werden. Im Serum kommt das PSA überwiegend in inaktivierter, mit den Proteinaseinhibitoren α -1-Antichymotrypsin und α -2-Makroglobulin komplexierter Form (cPSA) vor [26]. Rund 1/5 des totalen PSA (tPSA) liegen in freier Form (fPSA) vor. Beim PCA ist dieser Anteil vermindert, wobei die cut-off-Werte des PSA-Quotienten um 20% als Obergrenze in praxi variieren [95]. Neben dem PSA-Quotienten aus fPSA/ tPSA können auch alterskorrigierte PSA-Referenzwerte, -Dichte (PSA/ Prostatavolumen oder /Transitionalzone), -Molekularformen, -Verdopplungszeit und -Anstiegsrate zur Erhöhung der Spezifität bei der Unterscheidung zwischen maligner und benigner Prostataerkrankung insbesondere im sogenannten PSA-Graubereich (4-10 ng/ml) herangezogen werden [95]. Zwischen erhöhten PSA-Werten und fortgeschrittenen Tumorstadien existiert eine positive, aber keine direkte Korrelation. Die Indikation zur diagnostischen Prostatabiopsie stellen ein erhöhtes PSA über dem cut-off-Wert und ein PSA-Anstieg unklarer Ursache im Verlauf [5; 102].

Der positive Vorhersagewert für ein PCA liegt im PSA-Bereich zwischen 2-4 ng/ml bei rund 10%, von 4-10 ng/ml bei 25% und über 10 ng/ml bei 50-60%. Ein organbegrenztet Tumorstadium wird bei PSA-Werten <4 ng/ml in ca. 90%, zwischen 4-10 ng/ml noch in 70% und > 10 ng/ml lediglich in 50% der Fälle gefunden [95]. Umstritten ist die Wahl des cut-off-PSA-Wertes zwischen 2-4 ng/ml, wobei das PCA-Risiko bei einem PSA-Wert zwischen 2,1-3,0 ng/ml 23,9% und zwischen 3,1-4,0 ng/ml 26,9% beträgt. Ab einem PSA von >10 ng/ml sollte eine GKS durchgeführt werden, bei >100 ng/ml liegen meist bereits Metastasen vor.

Die Kombination von PSA, Gleason-Score und klinischem Stadium hat sich als brauchbare Vorhersagemöglichkeit des pathologischen Stadiums erwiesen. Insgesamt haben rund 70% ein lokalisiertes, nicht metastasiertes PCA mit einem niedrigen Lymphknotenmetastasenrisiko von <10% bei einem PSA <20 ng/ml, einem Stadium \leq T2a, einem Gleason-Score \leq 6 und einer fehlenden perineuralen Tumorinvasion [53; 95]. Aufgrund von Testungenauigkeiten bleibt das Restrisiko einer inadäquaten Therapie durch ein Over- oder Understaging. Der positive prädiktive Wert der verschiedenen Kombinationen von PSA, DRU und TRUS reicht in Screening-Populationen von 20% bis 80%. Bei einem suspekten Befund der drei Methoden beträgt die positive Biopsierate 6-25%, bei zwei 18-60% und bei drei 56-72%. Die DRU ist allein untauglich als FU, jedoch trägt sie zur Planung der Biopsie bei und findet in 10-15% ein PCA, ohne dass das PSA über 4 ng/ml liegt. Ebenfalls ist auch der TRUS wegen zu geringer Sensitivität von 60% zur alleinigen FU nicht geeignet, jedoch dient er vor allem durch die genauere Prostatavolumenbestimmung sowie Stanz-Biopsie zur Wahl der

entsprechenden Therapiemethode. Mindeststandard und Biopsietechnik der Wahl ist die systematische, bilaterale und lateral gerichtete Sextanten-Biopsie [60], ggf. mit Re- und erweiterten Biopsien.

3.8 Definitive, externe Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Zur kurativen Therapie des früh diagnostizierten PCA ist ein nicht metastasiertes, lokalisiertes Stadium (NX-N0, M0) erforderlich, für die grundsätzlich die operative und die Strahlentherapie (ST) zur Option stehen. Für deren Wahl ist die möglichst genaue Kenntnis des Tumorstadiums, des Gleason-Scores, des PSA, sowie der Komorbidität, des Alters und der Lebenserwartung (LE) und des Wunsches des Patienten in Abhängigkeit von seiner Lebensqualität, der jeweiligen therapiespezifischen Indikationen und Vorteile sowie Kontraindikationen und möglichen unerwünschten Wirkungen (UW) notwendig.

Eine prospektive Risikocharakterisierung des PCA hilft sowohl bei der Wahl der definitiven, externen ST als auch bei der Wahl der ST-Parameter, wie das Zielvolumen und die Höhe der Bestrahlungsdosis sowie bei der Entscheidung für eine Kombination mit einer Androgen-Deprivationstherapie. Dazu dienen Nomogramme mit der Wahrscheinlichkeitsschätzung des Tumorstadiums und der Prognoseeinschätzung des rezidivfreien Überlebens nach der kurativen Therapie [47; 124].

Zu den Kontraindikationen der definitiven, externen ST zählen ein Karnofsky-Index <50%, eine Lebenserwartung weniger als 5 Jahre, eine nicht mögliche entsprechende Lagerung zur Bestrahlung, eine bereits ausgeschöpfte Höchstdosis der Bestrahlungsfelder oder akut- und chronisch-entzündliche Prozesse der Risikoorgane bzw. des periprostatatischen Gewebes [53].

Die Indikation zur definitiven, externen ST des lokalen (T1-T2, N0, M0) und lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten PCA (T3-T4, N0, M0) ist durch die Kontraindikation und die Ablehnung einer kurativen radikalen Prostatektomie des Patienten mit einer Lebenserwartung >5-10 Jahren sowie dessen Wunsch nach Heilung und der Akzeptanz radiogener UW gegeben [53].

Während in frühen Stadien (T1-T2) in der Regel das klinische Zielvolumen (ZV) nur die Prostata erfasst, werden im lokal fortgeschrittenen Stadium (T3-T4) die Samenbläschen und das periprostatatische Gewebe mit einbezogen. Auch in lokal fortgeschrittenen Stadien (T3, N0, M0) ist eine Kuration noch möglich, jedoch zeigt sich hier eine deutlich höhere Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate, insbesondere bei zusätzlich schlechten Prognosefaktoren (T3-T4, G2/3, Gleason-Score 7b/8-10, PSA > 20 ng/ml).

Die proportionale, direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung bildet die wesentliche Basis für die Wahl stadienadaptierter Gesamtdosen und die Dosisescalation (DE) beim lokalen PCA [125].

Das den Tumor umgebende Normalgewebe der Risikoorgane limitiert durch UW die maximal tolerable Gesamtdosis und die Größe des ZV, während das lokale Tumorstadium eine gewisse Mindestgesamtdosis der Zielorgane zur lokalen Tumorkontrolle fordert [125].

Abgesehen vom individuell zu treffenden Therapieschema werden derzeit allgemein für Patienten mit niedrigem Risiko (T1a-T2a, N0, M0 und GS ≤ 6 / 7a und PSA < 10 ng/ml) 70-72 Gy empfohlen. Patienten mit mittlerem Risiko (T2b, NX-N0, M0 oder PSA 10-20 ng/ml oder GS 7a) können von einer DE über 72 Gy und einer Androgen-Deprivationstherapie (ADT) profitieren. Für Patienten mit hohem Risiko (T2c-T4, NX-N0, M0 oder GS > 7 / $\geq 7b$ oder PSA > 20 ng/ml) werden eine DE und eine ADT empfohlen. Steigende Dosen und die Kombination mit einer neoadjuvanten und/ oder adjuvanten ADT erhöhen die Rate der lokalen Tumorkontrolle, des rezidivfreien und Gesamtüberlebens [17].

Die Nachsorge der kurativen, externen ST sollte sich an der Prognose, am Therapiekonzept und an den klinischen Befunden orientieren und dient neben der Behandlung von UW der frühzeitigen Entdeckung eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs bzw. einer systemischen Progression. Dazu sollten die PSA-Kontrollen in den ersten 2 Jahren nach ST alle 3-4 Monate und anschließend mindestens alle 6 Monate sowie eine DRU durchgeführt werden [53]. Ein postradiotherapeutischer TRUS und eine Re-Biopsie werden routinemäßig nicht empfohlen [22; 53]. In der Regel geht ein biochemisches Rezidiv einer klinischen lokalen oder systemischen Manifestation um mehrere Monate bis Jahre voraus. Fehlende oder paradoxe PSA-Reaktionen sind bei einem Progress möglich aber äußerst selten.

Je höher die Bestrahlungsdosis ausfällt, desto stärker ist die Ausprägung möglicher UW, aber desto geringer ist auch das Risiko der lokalen Progression. Die radiogenen UW entstehen durch die toxische Mitbestrahlung der periprostatisch, in den Bestrahlungsfeldern gelegenen, gesunden Gewebestrukturen. Zu diesen sog. Risikoorganen gehören insbesondere die Harnblase und das Rektum, daneben der Dünn- und Dickdarm, die Nerven- und Lymphgefäßstraßen, die Haut und die Hüftgelenkköpfe. Das Risikoorgan Urethra verläuft durch die Prostata und liegt damit zwangsweise im ZV. Als Risikofaktoren für UW gelten das ZV, die Gesamtdosis, die Fraktionierung und die Bestrahlungstechnik, die Komorbidität sowie eine zusätzliche ADT, vorangegangene Operationen oder Vorerkrankungen der Risikoorgane. Die aktinischen UW werden durch die RTOG/ EORTC in Grade eingeteilt [105] (siehe Tab. 14 Anhang j und Tab. 15 Anhang k). Dazu gehören im Sinne einer Zystitis, Urethritis, Proktitis, Enteritis oder Prostatitis gehäufte und imperativer Harn- und Stuhldrang, erhöhte Harn- und Stuhlfrequenz, Dys-, Poly-, Pollakis-, Alg- und Hämaturie, rektale Schleim- und Blutabgänge, Diarrhoe, Tenesmen, sowie Nekrosen, Perforationen und Obstruktionen der Harnwege und des Darmtraktes sowie Harn und Stuhlinkontinenz. Zu

weiteren Nebenwirkungen zählen die erektile Dysfunktion (ED) bis Impotenz, sowie Beinlymphödeme und Hüftkopfnnekrosen [105].

Die akuten, meist milden UW betreffen vor allem das Rektum und die Harnblase neben den selteneren systemischen UW wie Müdigkeit, Fieber oder Übelkeit. Sie sind zumeist ohne Therapieunterbrechung konservativ leicht behandelbar und klingen innerhalb weniger Wochen komplett ab. Zu den chronischen UW zählen neben der ED vor allem die chronische Strahlenzystitis und -proktitis, welche oft langwierig zu behandeln sind. In seltenen Fällen entwickeln sich Urethrastrikturen, eine hämorrhagische Zystitis, Harnblasenschrumpfung und Rektum-Sigmoid-Stenosen oder –Ulzera [7].

Im Rahmen der ST mit resultierenden direkten und indirekten DNA- und Zytoplasmaschäden kommt es zu charakteristisch morphologischen und zytologisch, histologisch sowie immunhistochemisch graduierbaren, nicht malignen Veränderungen der Prostata [23; 81]. Postradiotherapeutisch findet man residuales Tumorgewebe mit Nukleolenvergrößerung, Kernpyknose, bizarre Kerne und Zellkernzerfall sowie Zytoplasmavakuolisierung und Zellmembranrupturierungen. Das tumorfreie Prostatadrüsengewebe zeigt eine Epithelatrophy und Plattenepithelmetaplasie sowie Zellkernatypien, während es im Stroma zum Ödem, zur Fibroblastenproliferation, Degeneration der glatten Muskelzellen, Endothelläsionen und arteriomyointimalen Proliferation mit resultierender Ischämie, zur Hyalinisierung und Sklerose kommt [81]. Sehr ähnlich ist die zyto- und histologische Regression des Prostatagewebes auch nach einer antiandrogenen Hormontherapie (HT) [24; 81], wobei der Effekt der ST durch eine neoadjuvante HT verstärkt werden kann [125].

Im Verlauf nach der definitiven, externen ST kommt es beim radiosensiblen PCA-Gewebe zur protrahierten Regression über mehrere Monate bis Jahre, wobei nach 1 bis 4 Jahren zunehmend weniger residuales Tumorgewebe zu finden ist, und es insgesamt aufgrund der Apoptose und Fibrosierung zu einer Größenab- und Konsistenzzunahme der Prostata kommt [22; 90]. Da die Prostata jedoch im Gegensatz zur RPE nicht entfernt wird und PSA in geringerer Menge sowohl im nichtneoplastischen als auch neoplastischen Gewebe weitergebildet wird, ist grundsätzlich kein PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze zu erwarten [4; 24]. Dabei korreliert ein höherer histopathologischer Tumorregressionseffekt mit einem niedrigeren posttherapeutischen PSA-Wert, einer größeren lokalen Tumorkontrolle und einem längeren rezidivfreien Überleben [22; 24; 125].

Zur Beurteilung des Therapieerfolges ist das postradiotherapeutische PSA als zuverlässiger sowie praktikabler und damit wichtigster Parameter anzusehen, dessen Verlauf als Anhalt für die weitere Prognose und Therapie genutzt wird. Während der posttherapeutische PSA-Abfall auf einen Therapieerfolg hinweist, bedeutet ein steigender PSA-Wert ein Therapieversagen,

kann jedoch nicht zwischen einer fehlenden lokalen Tumorkontrolle oder einer Progression vorexistierender Metastasen unterscheiden [4; 23]. Davon zu differenzieren ist auch ein kurzzeitiger PSA-Anstieg nach der ST gefolgt von einem weiteren PSA-Abfall, welcher als „gutartiges Bouncing-Phänomen“ beschrieben wird [4; 52].

Um eine einheitliche Interpretationsbasis für die zahlreichen Autorenmeinungen zu schaffen, gab die ASTRO 1997 Richtlinien (ASTRO-Definition) zum PSA nach einer definitiven ST heraus. So galten zunächst als biochemisches Rezidiv nach ST drei konsekutive PSA-Anstiege, mit der Rückdatierung auf den zeitlichen Mittelpunkt zwischen dem postradiotherapeutischen PSA-Tiefstwert (Nadir) und dem ersten der drei gestiegenen PSA-Werte danach, oder jeglicher PSA-Anstieg, der groß genug für eine Therapieinitiation war [4]. Um die Auswirkung einer antiandrogenen HT auf den postradiotherapeutischen PSA-Verlauf zu berücksichtigen, einen konkreten Wert für ein biochemisches Rezidiv festzulegen und die statistischen Verzerrungen durch die Rezidivrückdatierung und eine zu kurze Nachbeobachtungszeit zu verhindern, verfassten 2006 die RTOG und ASTRO die so genannte Phoenix-Definition [98]. Diese legte das biochemische Rezidiv als PSA-Anstieg um mindestens 2 ng/ml über den PSA-Nadir fest für ST allein und ST plus HT, sowie die Datierung auf das Datum der Feststellung und eine Beschreibung der Kontrollzeit von maximal 2 Jahren weniger als die mediane Mindestnachbeobachtungszeit in Studien [98].

Der optimale cut-off-Wert für den PSA-Nadir nach ST wird bisher kontrovers bei Zielwerten zwischen 0,5 und 4,0 ng/ml diskutiert [4]. Dabei scheint das Erreichen eines PSA-Nadirs (Tiefpunktes) $<1,0$ ng/ml, insbesondere $<0,5$ ng/ml, nach der ST mit einem prognostisch günstigeren Verlauf verbunden zu sein [23; 73; 124]. Ein nach der ST kontinuierlich ansteigender PSA-Wert über 0,5 ng/ml pro Jahr oder insgesamt über 1,0 ng/ml kann frühzeitig auf eine langfristig fehlende Tumorkontrolle hinweisen [4; 53].

Für das Therapieversagen nach der ST gibt es verschiedene Definitionen: Ein biochemisches Rezidiv bedeutet einen alleinigen PSA-Anstieg. Eine fehlende Lokalkontrolle ist durch einen Nachweis von malignen Zellen im Biopstat nach mindestens 18 Monaten nach ST, durch ein steigendes PSA ohne Hinweis auf eine Metastasierung in bildgebenden Diagnoseverfahren oder durch einen makroskopischen Rezidivtumornachweis gekennzeichnet. Ein „Biopsie-Versagen“ zeigt sich bei einer positiven Biopsie mit residualem Tumorgewebe und stabilem oder fallenden PSA. Ein systemisches Therapieversagen besteht bei einer Metastasierung mit steigendem PSA-Wert.

3.9 Multimodale Konzepte der definitiven, externen Strahlentherapie des PCA

Im Kontrast zur unmittelbar definitiven ST nach der Diagnosestellung verschiebt man bei der verzögerten Therapie „wait and see“ oder „watchful waiting“ die sofortige Behandlung unter engmaschiger Kontrolle (Re-Staging) des Patienten bis zu einem signifikanten Tumorprogress. Grundlage dafür sind das relativ langsame Tumorwachstum eines wenig aggressiven PCA mit meist jahrelanger Latenz bis zur klinischen Manifestation [18; 64] und die Vermeidung von Therapienebenwirkungen. Diese Vorgehensweise gilt als Behandlungsoption für gut informierte Patienten mit hoher Compliance und einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahren bei einem lokalisierten, nicht metastasierten PCA im Stadium T1a mit einem guten bis mäßigen Differenzierungsgrad [53].

Im Rahmen eines multimodalen Konzeptes der kurativen ST nutzt man den additiven Effekt der Androgen-Deprivationstherapie (ADT) mit Unterdrückung des androgenabhängigen Wachstums des PCA [62; 114]. Sie beruht entweder auf der chirurgischen (bilateralen ggf. subkapsulären Orchiektomie) bzw. medikamentösen (hypophysären LHRH- bzw. GnRH-Agonisten und -Antagonisten) Kastration (Androgen-Sekretionshemmung) oder der Androgenhemmung mittels nicht-steroidaler (periphere Androgen-Rezeptorhemmung) bzw. steroidaler Antiandrogene (periphere und zentrale Androgen-Rezeptorhemmung mit Androgen-Sekretionshemmung). Die Kombination der peripheren mit der zentralen Hormonhemmung bezeichnet man als komplette bzw. maximale Androgenblockade (MAB). Nach dem zeitlichen Verhältnis zur definitiven Therapie unterscheidet man die neoadjuvante (vorherige), konkomitante (begleitende) und adjuvante (nachfolgende) ADT. Ziel der ADT in Kombination mit der definitiven ST des lokalen und lokal fortgeschrittenen PCA ist die höhere Kontrolle des lokalen Tumors und evt. bereits vorliegender Mikrometastasen zur Erhöhung der Heilungsrate, indem sie den Tumorprogress verlangsamt, das klinisch- und PSA-rezidivfreie Intervall verlängert und eventuell die PCA-freie Überlebenszeit verlängert sowie die PCA-spezifische Mortalität senkt [13; 51; 92; 116].

Die neoadjuvante Hormontherapie (NHT) vor der definitiven, externen ST zielt auf eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle und Verminderung der Komplikationsrate ab, indem sie durch ein mögliches Downsizing und -staging des PCA die Effizienz der toxischen Strahlenwirkung auf die Tumorzellen erhöhen und durch ein kleineres ZV umliegendes, gesundes Gewebe schonen kann [91].

Bei inoperablen, gut informierten Patienten mit hoher Compliance und einer Lebenserwartung von >10 Jahren gilt das lokalisierte bis lokal fortgeschrittene PCA (T1b-T4, NX-N0, M0) als Indikation für die kombinierte Strahlen- und Hormontherapie mit kurativer Intention [53].

Besonders schwerwiegend sind kurzzeitige UW der HT wie Libidoverlust und erektile Dysfunktion, Gynäkomastie und Mastodynie, sowie Hitzewallungen und Diarrhoe. Nach Langzeitanwendung können Hodenatrophie, Haarverlust, Osteoporose, Muskelschwund, Anämie, Hyperlipoproteinämie und Adipositas, psychische und kognitive Veränderungen sowie ein Progress des PCA aufgrund entstandener Hormonresistenz hinzutreten [58].

Im Rahmen einer zusätzlichen ADT kann die prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüsen mit insgesamt 12 (8-15) Gy zur Vermeidung oder Reduktion einer Gynäkomastie und Mastodynie angewendet werden [31].

4 Material und Methoden

Die Zuführung der Patienten zur definitiven, perkutanen Strahlentherapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCA erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit der niedergelassenen Urologen und den stationären urologischen Einrichtungen aus dem Großraum Magdeburg mit den Radioonkologen der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg.

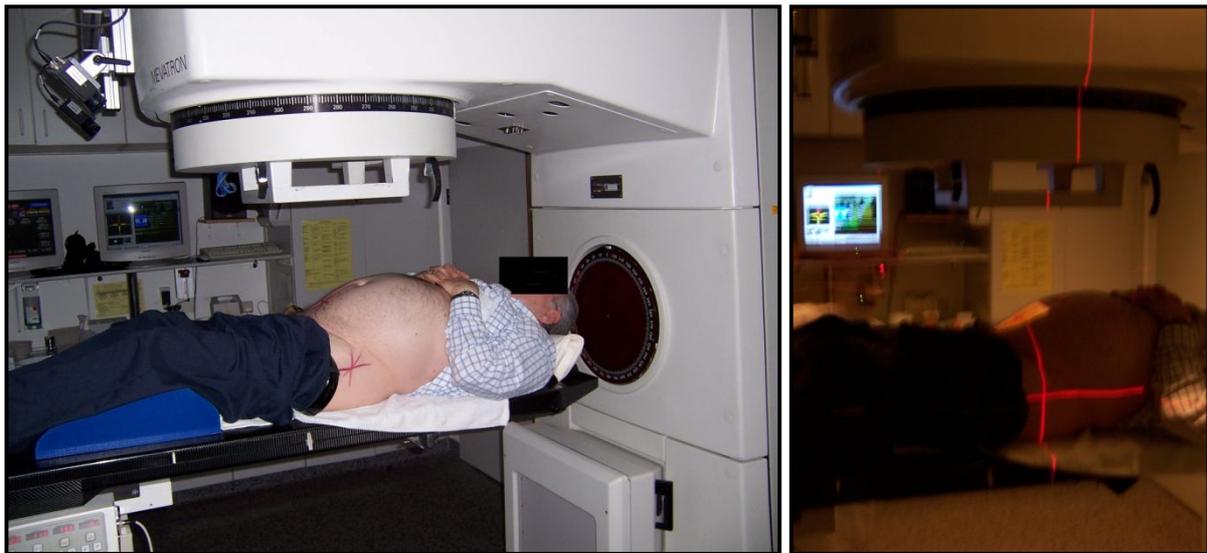


Abb. 8: Prostatakarzinom-Patient zur definitiven, externen Strahlentherapie; Bestrahlungsfeldmarkierung mit der dargestellten Einstellung des Isozentrums mittels Laser.

4.1 Bestrahlungsplanung

Die therapeutische Bestrahlungswirkung wird nur bei hoher Effektivität der Radiotherapie erzielt, d.h. wenn die Strahlenbehandlung möglichst zielvolumenadaptiert durchgeführt wird, so dass der Tumor eine deutlich höhere Dosis als das Normalgewebe erhält, welches Strahlenschäden kompensieren kann.

Bei der früher üblichen 2D-Bestrahlungsplanung (konventionelle ST) erfolgte die Festlegung des Zielvolumens und der Bestrahlungsfelder anhand anatomischer Strukturen in Röntgen-Simulatoraufnahmen. In nur wenigen CT-Schnitten an markanten Stellen (z.B. obere, mittlere und untere Feldgrenze) wurde die Dosisberechnung vorgenommen.

Bei der heutigen 3D-Bestrahlungsplanung (konformale ST) wird zunächst das Zielvolumen in den Planungs-CT-Schnitten vom Radioonkologen definiert. Auf dieser Grundlage erfolgt die Festlegung der Bestrahlungstechnik zielvolumenadaptiert unter Berücksichtigung der Risikoorgane. Der so entstandene Bestrahlungsplan (Abb. 9) wird in der Röntgen-Simulation

auf den Patienten übertragen. Diese exakte Organanpassung erlaubt höhere Herddosen bei gleichzeitig besserer Schonung gesunder Nachbarstrukturen.

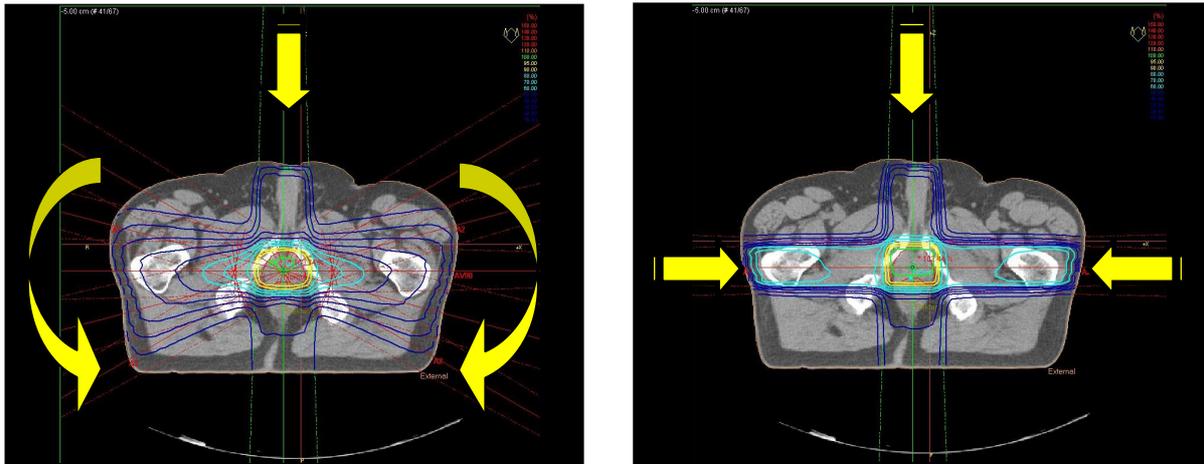


Abb. 9: Bestrahlungsplan verschiedener Bestrahlungstechniken (links: isozentrische Steh-Pendelfeldtechnik; rechts: isozentrische 3-Felder-Technik).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen Patienten die 3D-konformale Bestrahlungsplanung angewendet und als klinisches Bestrahlungszielvolumen das Zielvolumen erster Ordnung, die Prostata ggf. einschließlich Samenbläschen, gewählt, welches zur Vermeidung von Unterdosierungen bei bekannter möglicher inter- und intrafraktioneller Lagevariabilität des Patienten aber auch der Prostata selbst um einen Sicherheitssaum von 1 cm zum Planungszielvolumen (PTV) erweitert wurde. Als zugrunde liegender Körper wird dabei ungefähr eine Kugel angenommen. Die Volumendefinition und Bestrahlungsplanung orientierte sich am ICRU 50 Report (1993) [63].

4.2 Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden am Linearbeschleuniger mit einer Energie von 18 MeV-Photonen bestrahlt. Die Dosierung erfolgte mit Einzeldosen von 2 Gy an fünf Werktagen pro Woche. In Abhängigkeit von der Gesamtdosis ergab sich somit eine Gesamtbehandlungszeit von 7 bis 8 Wochen.

Vorteilhaft im Dosistiefenverlauf ist dabei die große Eindringtiefe der hochenergetischen Photonenstrahlung unter weitgehender Schonung hautnahen, gesunden Gewebe. Unterschiedlichste Kombinationen in der Anordnung von Steh- und Pendelfeldern werden in der Literatur beschrieben und kommen zur Anwendung.

Die Auswahl der Bestrahlungstechnik sollte individuell anhand des Zielvolumens und der Dosis-Volumen-Histogramme für Zielvolumen und Risikoorgane getroffen werden (Abb.10).

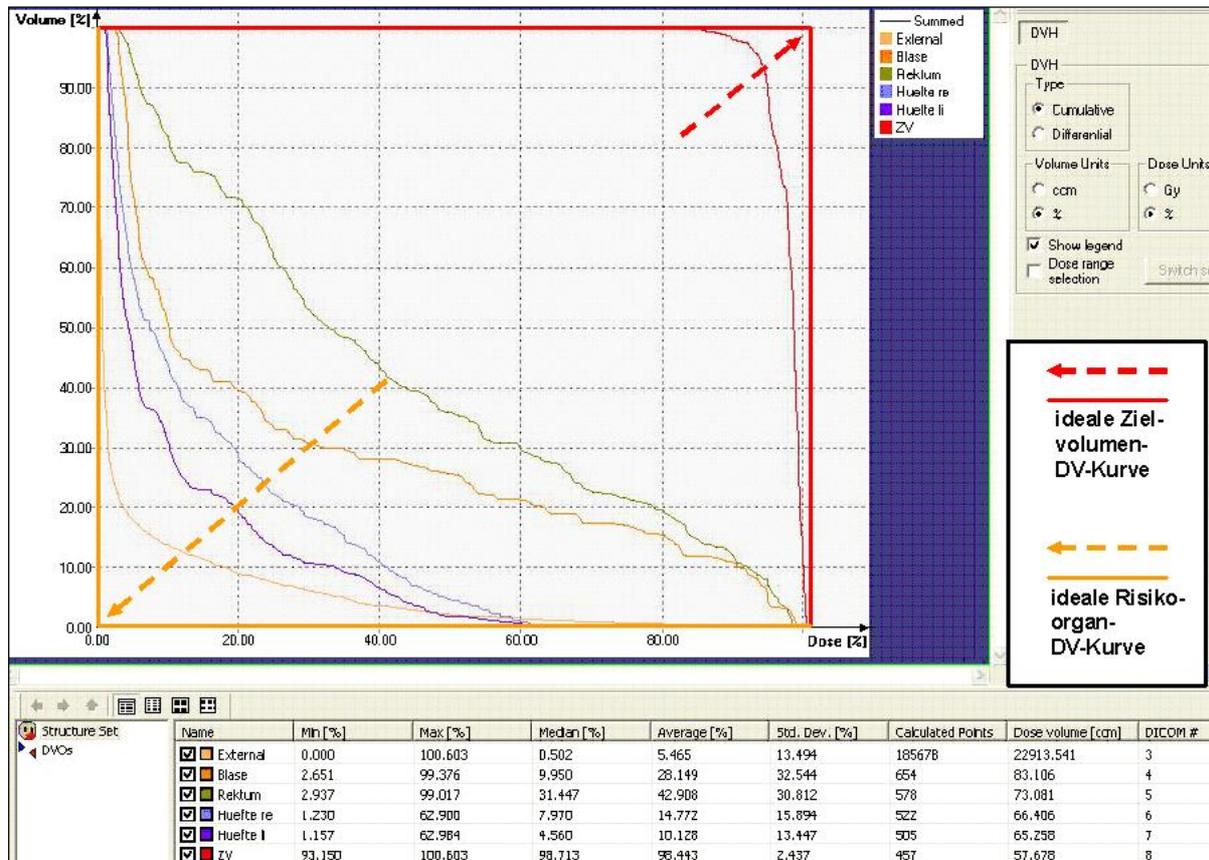


Abb. 10: Dosis-Volumen-Histogramm für das Zielvolumen und die Risikoorgane nach der isozentrischen Steh-Pendelfeldtechnik mit Darstellung des Dosisanteils der jeweiligen Strukturen zur Abschätzung der UW und des Therapieerfolgs.

Die UW an den Risikoorganen Rektum und Harnblase fallen umso geringer aus, je konformaler die Bestrahlungsfelder an das Zielvolumen angepasst sind (rote Idealkurve in Abb. 10) und je weniger Volumen der Risikoorgane im Strahlenfeld liegt und damit eine möglichst geringe Dosis erhält (orange Idealkurve in Abb. 10). Andererseits erhöht ein zu eng erfasstes Planungszielvolumen das Progressionsrisiko bedeutend.

Bei den ausgewerteten Patienten kamen folgende Bestrahlungstechniken zum Einsatz:

- isozentrische 3-Felder-Technik
(1 ventrales und 2 rechts-links-opponierende Felder)
- isozentrische 4-Felder-Technik
(2 ventral-dorsal-opponierende und 2 rechts-links-opponierende Felder)
- isozentrische Steh-Pendelfeldtechnik
(1 ventrales Feld und 2 rechts-links-laterale Pendelfelder)

So erfolgt bei der Bestrahlungsplanung über die Dosisvolumenhistogramme eine rechnerische Abschätzung der möglichen Unerwünschten Nebenwirkung an den Risikoorganen bei den unterschiedlichen Feldertechniken, so dass für jeden Patienten eine optimale Bestrahlungstechnik gewählt wird.

4.3 Art der Studie und Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Datenerhebung erfolgte rein retrospektiv aus den Patientenakten und Datenbanken sowohl von der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg für den Bestrahlungsplanungs- und Bestrahlungszeitraum als auch von den ambulant und stationär tätigen Urologen im Großraum Magdeburg für den Zeitraum der Diagnose sowie der Behandlung vor und nach der Strahlentherapie.

Die Patienten wurden wie folgt mittels Datenbank und Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg ausgewählt:

1. Ermittlung der unter PCA verschlüsselten Patienten (C61 nach ICD-10) für den Zeitraum von 1995 bis 2003 mittels „Lantis“, dem Strahlentherapie-Patienten-Verwaltungs- und Verifikationssystem des Klinik-Netzwerkes.
2. Grobe Selektion dieser Patienten unter Berücksichtigung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Erhebung per papierschriftlich archivierter Entlassungsbriefe für den Zeitraum von 1995 bis 1997, sowie für den Zeitraum von 1998 bis 2003 per in „Microsoft Word“ für „Windows XP“ elektronisch gesicherter Entlassungsbriefe.
3. Genaue Selektion der in diese Studie eingeschlossenen Patienten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand der archivierten Krankenakten aus dem Strahlentherapiearchiv und Zentralarchiv.

Für die Auswahl des Patientenkollektivs galten folgende Kriterien:

Einschlusskriterien:

- ein lokal begrenztes bis lokal fortgeschrittenes Prostataadenokarzinom [c/p T1a-T3b(3-4)]
- von 01.01.1995 bis 31.12.2003 an der Universität Magdeburg aufgrund eines Prostataadenokarzinoms mit einer definitiven externen Radiotherapie der Prostata und ggf. Samenbläschen strahlentherapeutisch behandelte Patienten
- ggf. inklusive präradiotherapeutischer, hormoneller Therapie
- ggf. vorausgehende pelvine Staging-Lymphadenektomie (diagnostische LAE)
- postradiotherapeutischer Nachbeobachtungszeitraum bis zum Stichtag 31.05.2005

Ausschlusskriterien:

- kein Prostataadenokarzinom
- erweitertes Zielvolumen der Radiotherapie über die Prostata und Samenbläschen hinaus
- vorangegangene oder erweiterte Strahlentherapie (Beckenvorbestrahlung, Brachytherapie)
- Fixierung oder Infiltration von Nachbarstrukturen außer den Samenbläschen (c/p T4)
- Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen (c/p NX, N1, MX, M1) zum Zeitpunkt der Diagnose und Strahlentherapie des PCA
- vorangegangene radikale Prostatovesikulektomie, vorangegangene Prostataadenomenukleation oder andere größere, invasive Operationen im kleinen Becken
- andere primäre, kurativ intendierte Therapieansätze eines PCA
- andere maligne Tumorerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose des PCA

4.4 Datenerhebung

Zur Erfassung dieser Informationen habe ich zunächst die 204 Patientenakten meines Patientenkollektivs aus der Klinik für Strahlentherapie aufgearbeitet und deren Daten dokumentiert. Dann ordnete ich die Patienten zu den jeweiligen ambulant behandelnden Urologen (siehe 4.5) zu, welche ich jeweils mit einem Schreiben (siehe Abb. 4 Anhang a) und nachfolgend telefonisch um Mitarbeit und Ermöglichung meines Zugangs zu ihren Patientendaten bat. Nach deren Bestätigung der von mir insgesamt 204 ausgewählten Patienten und nach gemeinsamer Terminvereinbarung besuchte ich die urologischen Kollegen (siehe 4.5) in insgesamt 13 verschiedenen urologischen Praxen, wo ich Zugang zu deren Aktenarchiven und deren digitalen Datenbanken erhielt. Für die vollständige Datenerhebung waren dazu meist mehrere Besuche der urologischen Kollegen notwendig. Bei Unklarheiten der Datenlage erfolgte die gemeinsame Besprechung einzelner Patienten mit den urologischen Kollegen.

Für diese Arbeit sollten für jeden Patienten folgende Daten retrospektiv erhoben werden:

- Prädiagnostische, eigenanamnestische Daten zur Prostata, zum unteren UGT und unteren GIT und zur allgemeinen Morbidität; behandelnder Facharzt (ambulanter Urologe).
- Initial erhöhte, prädiagnostische Werte des gesamten und freien PSA, Datum und Lokalisation der zur Diagnose führenden Prostata-Stanzbiopsie oder TURP, pathologische Differenzierung nach histologischer Beschreibung, Grading und Gleason-Score, klinische Stadieneinteilung anhand des TNM-Systems der UICC.
- Operationsunfähigkeit und Bestrahlungswunsch des Patienten, Beginn und Ende der ST.

- Zielorgane, Bestrahlungstechnik, Gesamt- und Einzeldosen, Zielvolumen, Feldlänge, minimale, maximale und mediane Dosisvolumen von Rektum und Blase, akute UW auf den unteren UGT und unteren GIT von Anfang bis eine Woche nach der ST.
- Anwendung und UW der hormonellen Therapie, Gynäkomastie-prophylaktische ST.
- Akute strahlentherapeutische UW auf den unteren UGT und unteren GIT.
- Poststrahlentherapeutische (subakute und chronische) UW auf den unteren UGT und unteren GIT.
- Prä- und postradiotherapeutische PSA-Verlaufswerte nach der Diagnosestellung.
- Neuerkrankungen und nicht UW-bedingte Beschwerden der Risikoorgan-abhängigen Funktionen des unteren UGT und unteren GIT; Datum und Lokalisation eines Rezidivs und einer Metastasenbildung des PCA.
- Todesdatum und -ursache, ansonsten Datum und Befunde der letzten Nachuntersuchung.

4.5 Nachsorgeuntersuchungen

Die Behandlung und Beurteilung der akuten UW und des Allgemeinzustands der Patienten erfolgte routinemäßig ambulant einmal pro Woche oder beschwerdeorientiert sowie nach Beendigung der ST durch die Radioonkologen der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg ggf. mit urologischem, chirurgischem oder gastroenterologischem Konsil. Unterbrechungen der Bestrahlungstherapie durch stationäre Behandlungen fanden nicht statt.

Nach Beendigung der ST fand die Beurteilung und Therapie der subakuten und chronischen UW, des Allgemeinzustands der Patienten und des Therapieerfolgs bei den jeweiligen ambulant und teils stationär tätigen Urologen im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen statt. In alphabetischer Aufzählung waren es folgende, in insgesamt 13 verschiedenen Praxen ambulant tätige, Fachärzte für Urologie: Dr. med. Knut Arensmeier (Magdeburg), Dr. med. Knut Bauer (Burg), Dr. med. Olaf Bohse (Magdeburg), Peter Dannöhl (Magdeburg), Dr. med. Erhard Diebel (Magdeburg), Dipl.-Med. Stephan Ermscher (Magdeburg), Dr. med. Ingolf Heina (Schönebeck), Dr. med. Hans-Otto Ilse (Oschersleben), Dipl.-Med. Thomas Hempel (Zerbst), Dipl.-Med. Manfred Kammel (Schönebeck), Dr. med. Detlef Klatte (Magdeburg), Dr. med. Albrecht Kühne (Wolmirstedt), Dr. med. Lutz Langen (Magdeburg), Dr. med. Wolfgang Lessel (Magdeburg), Stephan Mertins (Staßfurt), Dr. med. Dirk Samland (Magdeburg) und Dipl.-Med. Annette Schmeichel (Magdeburg).

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten nicht einheitlich, sondern individuell nach dem Beschwerdebild und Therapiekonzept, jedoch mindestens alle drei Monate in den ersten zwei postradiotherapeutischen Jahren bzw. aller 6 Monate in den Folgejahren.

Stichtag für die Erfassung dieser Daten war der 31.05.2005.

Es ist gelungen, eine Toxizitätsgraduierung der ST für den unteren GIT und UGT nach der in der Literatur etablierten, modifizierten RTOG/EORTC-Systematik (deutsche Version) [105] vorzunehmen, welche als Goldstandard und Referenz-Scoring-Schema für Modifizierungen oder andere Scoring-Systeme gilt und eine vertretbare Gradeinteilung aus retrospektiv gewonnenen Daten erlaubt [21] (für Definitionen der Zeiträume der UW siehe 5.1.11).

4.6 Datenverwaltung, -verarbeitung und –auswertung, Literaturrecherche

Alle Daten wurden in Datenbanken des Datenverarbeitungsprogramms „Access“ des „Microsoft-Office“ für „Windows XP“ verwaltet. Dabei wurde jedem Patienten ein Identifikationscode zugeordnet und dessen Daten in Formularseiten bzw. Tabellen festgehalten. Die Daten wurden zur statistischen Auswertung aufgearbeitet und in das Statistikprogramm „SPSS“ Version 13.0 für Microsoft Windows konvertiert. Die Textverarbeitung der Dissertation erfolgte mit „Microsoft Word 2007“. Die Bild- und Grafikbearbeitung erfolgte mit „Microsoft Word 2007“, „SPSS“ Version 13.0“, „Microsoft Power Point 2007“ und „Adobe Photoshop 5.0“ auf „Windows Vista“.

Die Literaturrecherche fand sowohl über die Internetsuchmaschine Google (www.google.de) als auch mittels der Medizinischen Internetdatenbank PubMed (www.pubmed.gov), der Elektronischen Zeitschriftenbibliothek der Universitätsbibliothek Magdeburg (<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?bibid=UBMD>) via Intranet der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg sowie mittels themenbezogener Fachjournale und Fachliteratur statt. Die Recherche der gesamten veröffentlichten Literatur auf englischer oder deutscher Sprache über die letzten 5 Jahre bis April 2009 erfolgte mittels der primären Schlagworte im Titel oder Abstract: prostate cancer, cancer of the prostate, prostatic cancer, adenocarcinoma of the prostate, prostatic adenocarcinoma, radiation therapy, external beam, irradiation und radiotherapy. Zusätzlich wurden thematisch relevante Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre studiert, auf die in der Literatur der letzten 5 Jahre explizit verwiesen wurde.

Die Zuordnung der Zitate zum Text erfolgte in Ziffern nach Nummerierung des Quellenverzeichnisses in alphabetischer Reihenfolge.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.2003 wurden entsprechend den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Datenerhebung 204 Patienten wegen eines PCA in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg definitiv strahlentherapeutisch mit kurativer Intention behandelt.

Die Indikation zur definitiven, externen ST ergab sich neben den ST-spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien auch durch die Entscheidung des Patienten für eine ST und der behandelnden Ärzte gegen eine RPE.

Bei freier Therapiewahl entschieden sich 62,7% (n = 128) gegen eine RPE und für eine ST. Bei 37,3% (n = 76) wurde wegen Kontraindikationen eine RPE seitens der behandelnden Ärzte abgelehnt, wobei 2,5% (n = 5) erst nach Abbruch einer geplanten RPE wegen intraoperativer Komplikationen bei intraoperativem Verdacht auf ein Tumorstadium T3-4 der ST zugeführt wurden. Die hier untersuchten Patienten werden durch die folgenden Parameter charakterisiert:

5.1.1 Diagnosejahr und Altersverteilung

Das PCA wurde bei dem Gesamtkollektiv (n = 204) zwischen dem 15.06.1990 und dem 17.07.2003 diagnostiziert. Der Hauptteil dieses Gesamtkollektivs wurde entsprechend der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in der zweiten Hälfte des Evaluierungszeitraums diagnostiziert.

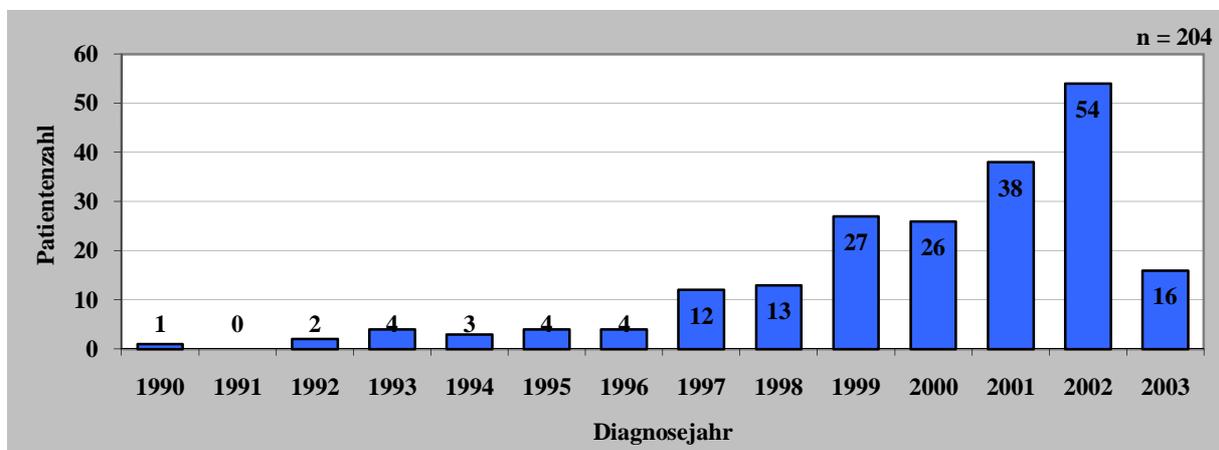


Abb. 11: Anzahl der PCA-Diagnosen pro Jahr.

Bei dem Gesamtkollektiv (n = 204) betrug das mittlere Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt 68,31 Jahre (Min.: 44,63 Jahre; Max.: 82,72 Jahre; Median 68,3 Jahre) und zum Zeitpunkt des ST-Beginns 69,44 Jahre (Min.: 45,72 Jahre; Max.: 87,62 Jahre; Median 70,1 Jahre).

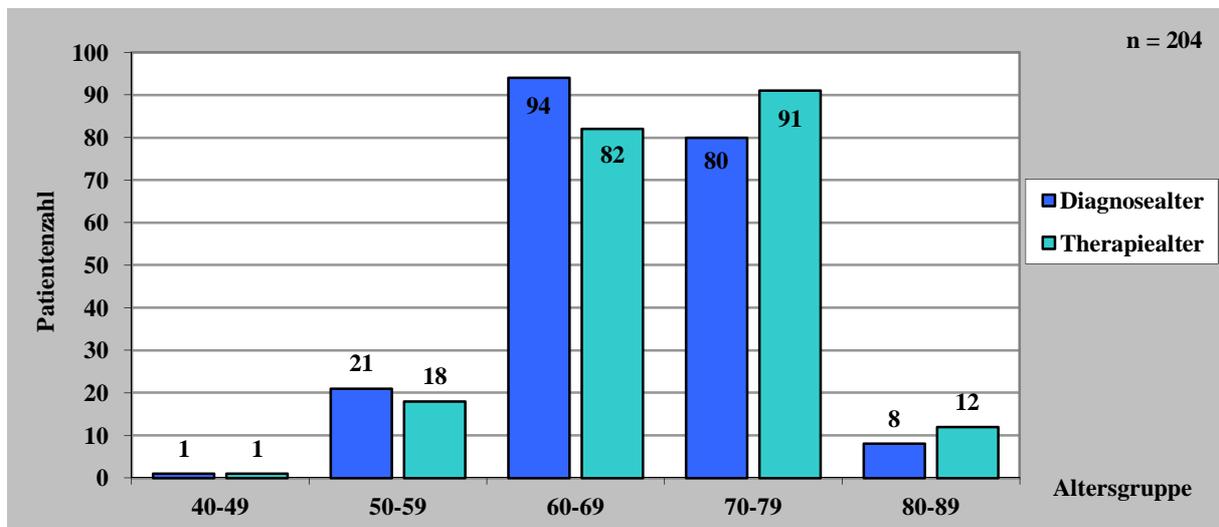


Abb. 12: Altersstruktur zum Diagnosezeitpunkt und Beginn der ST.

5.1.2 Initiales PSA

In der präradiotherapeutischen Datensammlung konnte bei 175 Patienten des Gesamtkollektivs retrospektiv das initiale Gesamt-PSA erfasst werden, das im Median 10,2 ng/ml (Mittel 20,74 ng/ml; Min.: 0,65 ng/ml; Max.: 467 ng/ml) betrug. Davon waren 47,4% (n = 83) der PSA-Werte $\leq 10,0$ ng/ml. Von den Patienten mit einem Gesamt-PSA > 20 ng/ml (n = 44) lagen 75% (n = 33) zwischen 20-50 ng/ml, 18,2% (n = 8) zwischen 50-100 ng/ml und 6,8% (n = 3) > 100 ng/ml.

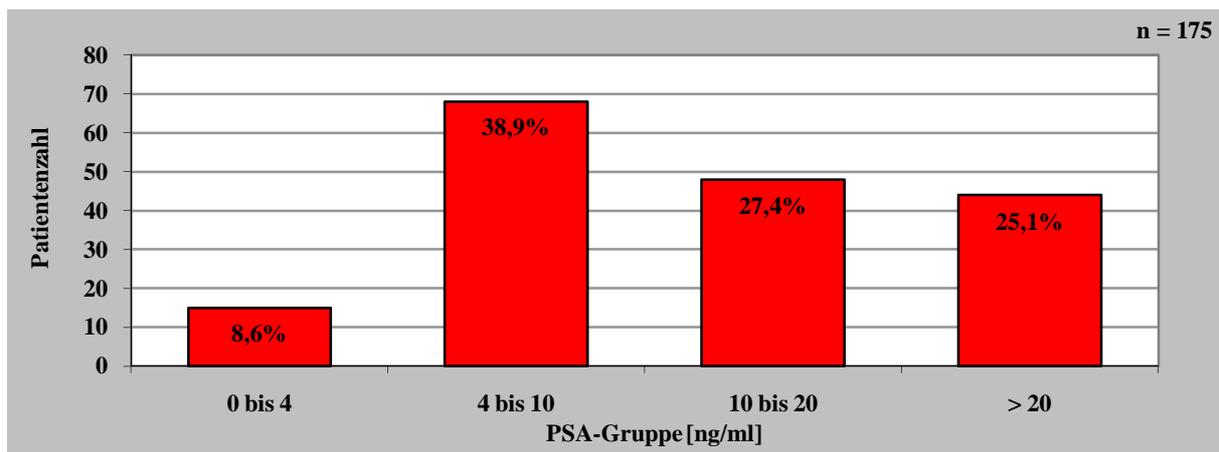


Abb. 13: Initiales PSA nach prognostischen Gruppen.

5.1.3 Gleason-Score (GS), Grading

Der Gleason-Score (GS) wurde bei 140 Patienten des Gesamtkollektivs vom Pathologen angegeben. Der mittlere Gleason-Score (n = 140) betrug 4,98 (Median 5; Min.: 2; Max.: 9). In drei Fällen setzte sich der GS 8 aus den Gleason-Graden 5 + 3 zusammen. Alle übrigen Gleason-Grade des jeweiligen GS unterschieden sich voneinander in nicht mehr als einem Punktwert.

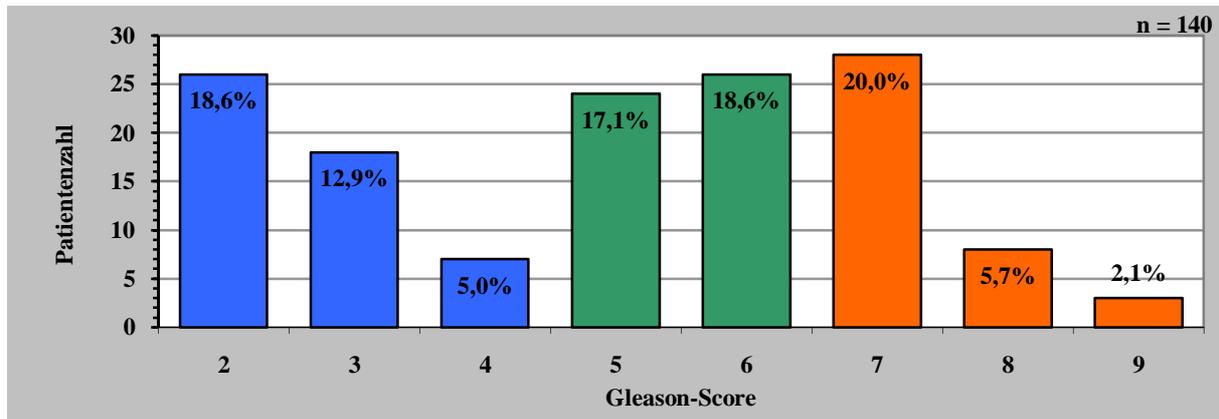


Abb. 14: Anteil der einzelnen Gleason-Scores zum Diagnosezeitpunkt.

Für 62 Patienten des Gesamtkollektivs wurde im pathologischen Befund nur ein Grading nach WHO angegeben. Anhand der Korrelationstabelle (siehe Tab. 3 Anhang e) [54; 55; 57; 95] konnte der GS aus dem Grading berechnet werden, so dass insgesamt für 202 Patienten des Gesamtkollektivs Gleason-Scores vorlagen, die in prognostische, zum Diagnosezeitpunkt allgemein gültige Gruppen eingeteilt wurden [43].

36,8% (n = 75) aller Patienten wiesen ein low-risk-PCA (GS 2-4) auf, 37,2% (n = 76) ein intermediate-risk-PCA (GS 5-6) und 25,0% (n = 51) ein high-risk-PCA (GS 7-10).

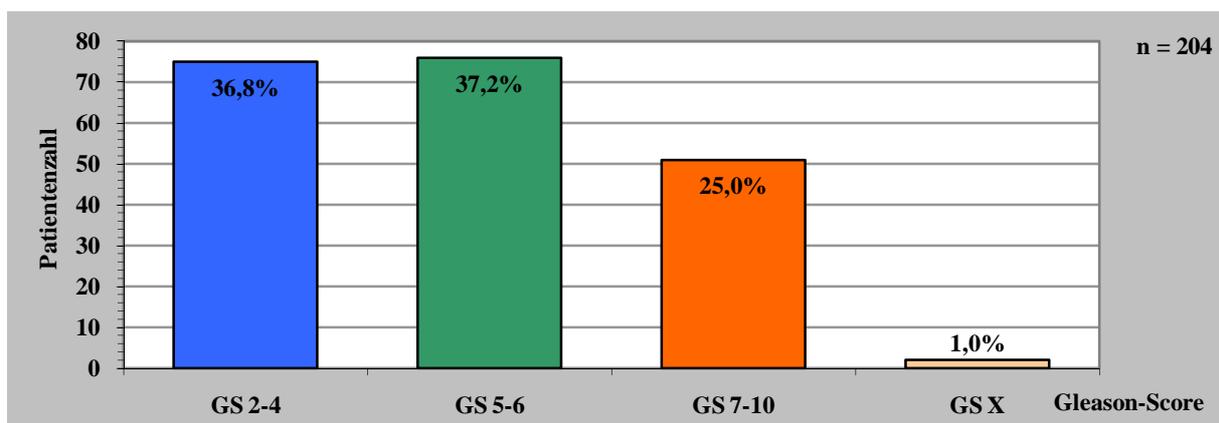


Abb. 15: Gleason-Score-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt.

5.1.4 Staging

Aus den Angaben der pathologischen und bildgebenden Befunde wurde die T-Kategorie nach der TNM-Klassifikation erfasst. Vom Gesamtkollektiv lag bei 65,3% (n = 133) ein auf die Prostata begrenztes Tumorstadium ohne Kapselüberschreitung (T1-2) vor. Bei 8,3% (n = 17) mit dem Stadium T2-3 zeigte sich klinisch eine Kapselinfiltration, wobei ein eindeutiges Kapselüberschreiten nicht beschrieben wurde. Mit dem Stadium T3-4 war in 18,1% (n = 37) die Prostatakapsel bereits überschritten, wobei bei 6,4% (n = 13) ein Stadium T4 nicht eindeutig auszuschließen war. Für 17 Patienten (8,3%) konnte die T-Kategorie retrospektiv nicht erfasst werden (TX) (siehe auch 3.6 Abb.7 und Tab.4 Anhang f) [119].

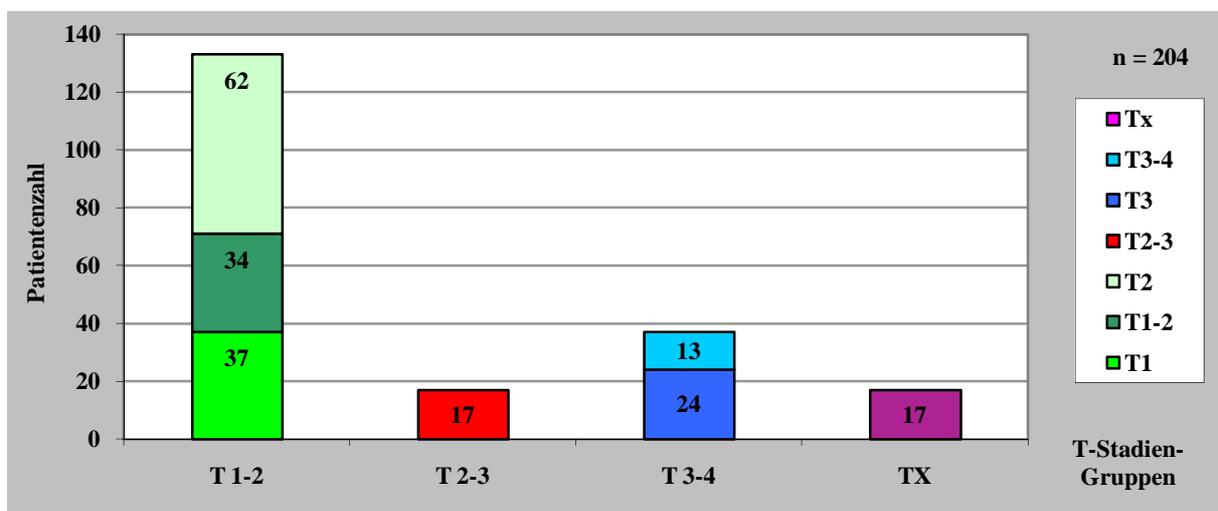


Abb. 16: Aus T-Kategorien zusammengefasste Tumor-Stadien-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt nach TNM-Klassifikation der UICC 2002 [119].

5.1.5 Bestrahlungsjahr

Aufgrund des Wandels der Bevorzugung der jeweiligen Bestrahlungstechnik von der Beckenvorbestrahlung mit Prostata-Boost hin zur primären Bestrahlung der Prostata während des Zeitraums dieser retrospektiven Erhebung (siehe 4.3) wurde der Hauptteil dieses Gesamtkollektivs in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums dieser retrospektiven Erhebung primär an der Prostata bestrahlt (siehe 5.1.6).

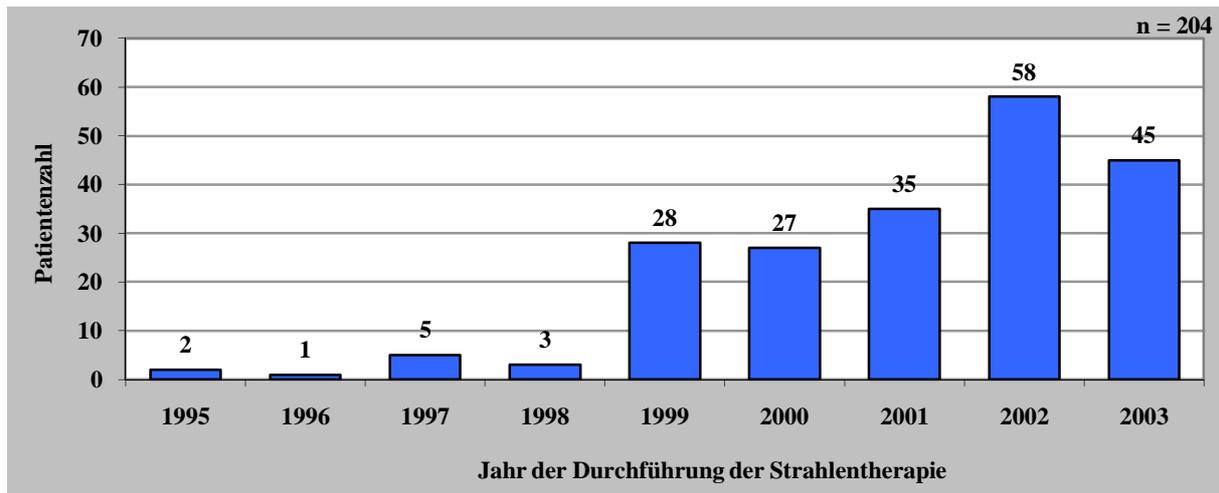


Abb. 17: Anzahl der bestrahlten Patienten pro Jahr.

Die ST (n = 204) wurde durchschnittlich 5,28 Monate (Median) nach der Diagnosestellung (Mittel: 13,56 Monate; Min.: 0,3 Monate; Max.: 147,35 Monate) begonnen. 13,2% (n = 27) erhielten die erste Bestrahlung innerhalb von 3 Monaten, 44,1% (n = 90) zwischen 3 und 6 Monaten, 22,5% (n = 46) zwischen 6 und 12 Monaten, 9,3% (n = 19) zwischen 1 und 2 Jahren, sowie 10,9% (n = 22) 2 Jahre nach Diagnosestellung.

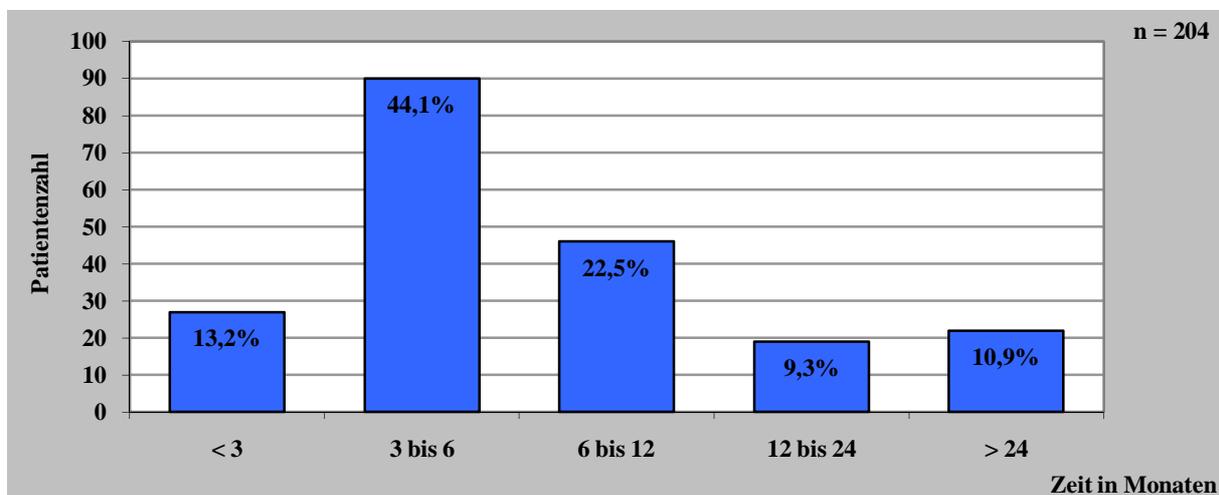


Abb. 18: Zeitgruppen ST-Beginn nach Diagnosestellung.

5.1.6 Bestrahlungstechnik

69,2% (n = 141) wurden mit einer isozentrischen Steh-Pendelfeld-Technik, 22,5% (n = 46) mit einer isozentrischen 3-Felder-Technik und 8,3% (n = 17) mit einer isozentrischen 4-Felder-Technik behandelt.

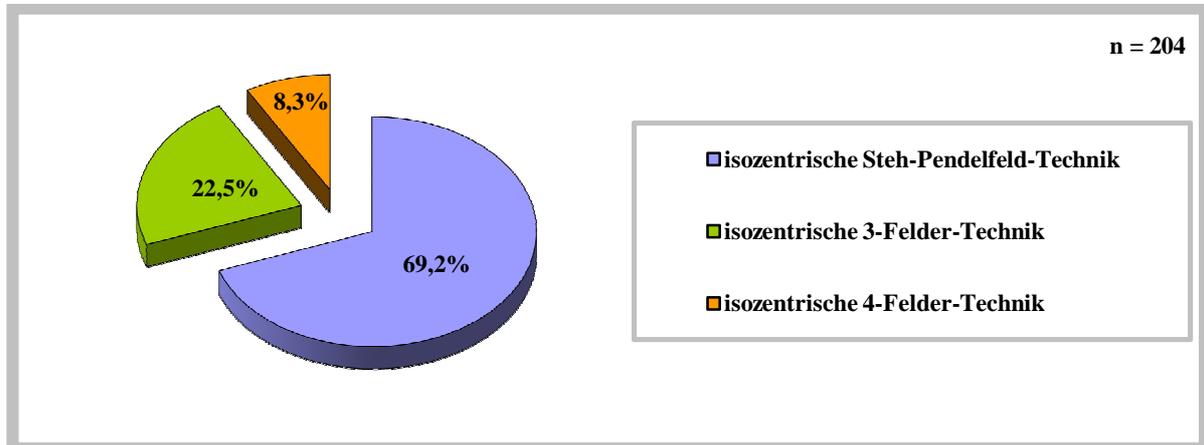


Abb. 19: Häufigkeiten der Bestrahlungsfelder-Techniken.

Die folgende Verteilung der Anwendung der verschiedenen Bestrahlungstechniken über die Jahre des behandelten Patientenkollektivs veranschaulicht auch den Trend in der Bevorzugung der jeweiligen Bestrahlungstechnik.

Das Ausschlusskriterium “Beckenbestrahlung plus Boost“ war zu Beginn des Erfassungszeitraums dieser Erhebung noch die bevorzugte Bestrahlungstechnik.

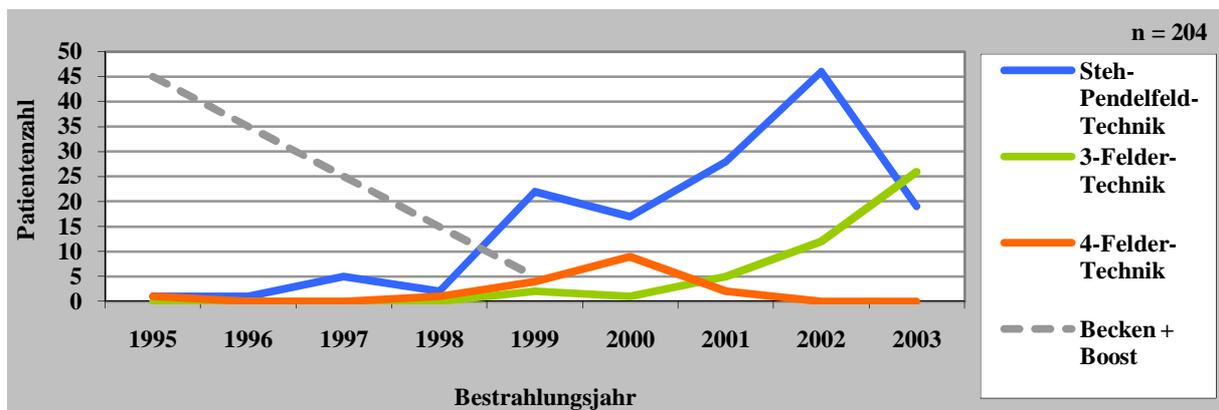


Abb. 20: Anwendung der Bestrahlungsfelder-Techniken über die Bestrahlungsjahre.

5.1.7 Gesamtdosis

Die Patienten erhielten eine Gesamtdosis im Bereich von 66 bis 74 Gray (Gy) (Median 72 Gy) mit Einzeldosen von 2 Gy. 7,8% (n = 16) wurden mit 66 Gy, 28,9% (n = 59) mit 70 Gy, 59,9% (n = 122) mit 72 Gy und 3,4% (n = 7) mit 74 Gy behandelt.

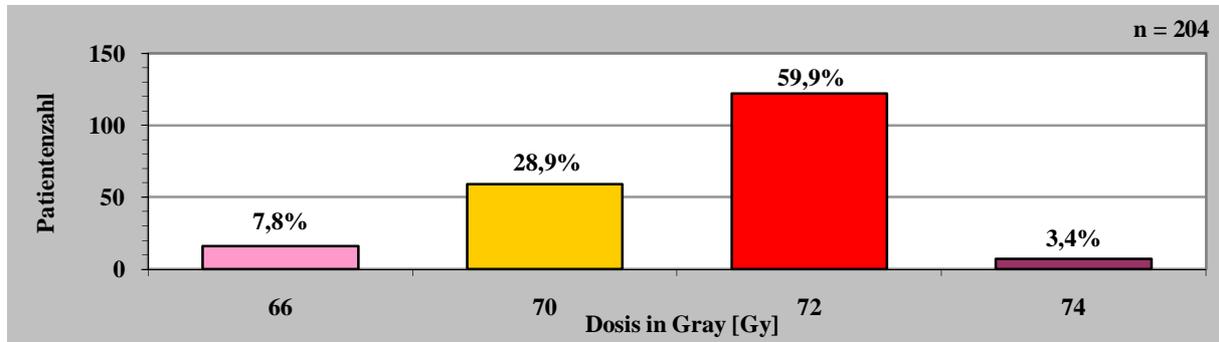


Abb. 21: Häufigkeiten der Gesamtdosen.

Die technische Entwicklung der Bestrahlungsplanung in dem hier zugrunde liegenden Beobachtungszeitraum erlaubte durch eine bessere Schonung der Risikoorgane den Einsatz höherer Gesamtdosen im ZV.

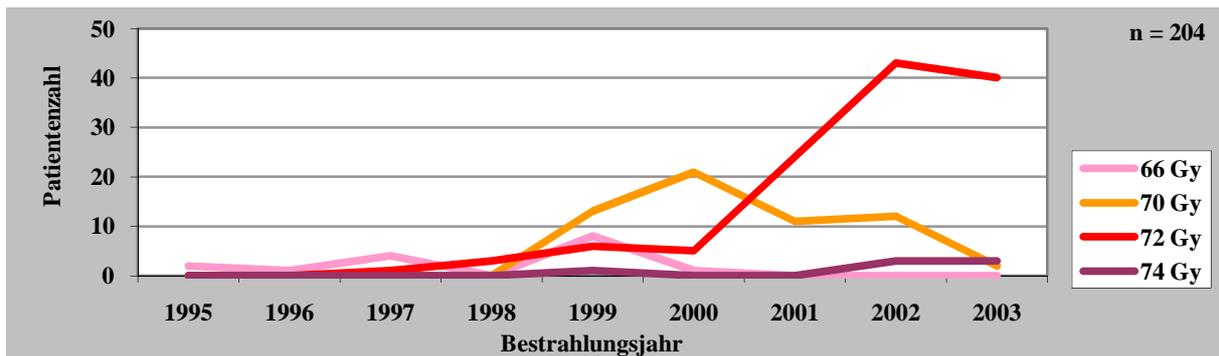


Abb. 22: Anwendung der Gesamtdosen über die Bestrahlungsjahre.

5.1.8 Zielvolumen (ZV), Planungszielvolumen (PZV)

Bei 83,8% (n = 171) wurde die Prostata einschließlich der Samenbläschen als ZV definiert, bei 15,7% (n = 32) nur die Prostata. In 6 Fällen des Gesamtkollektivs konnte die Größe des PZV retrospektiv nicht erfasst werden. Im Median betrug die Größe des PZV (n = 198) 262 ccm (Mittel 259,86 ccm; Min.: 70,0 ccm; Max.: 482,0 ccm). Bei einer hypothetischen Kugelform des PZV bzw. der Prostata ($V = 4/3 \pi r^3$) ergibt sich ein Durchmesser des PZV im Median von 7,94 cm (Mittel: 7,92 cm; Min.: 2,56 cm; Max.: 9,73 cm) inklusive eines Sicherheitssaums rundum von 1 cm. Daraus ergibt sich ein Durchmesser des ZV im Median von rund 6 cm.

5.1.9 Dosisvolumenhistogramm (DVH)

Für die Risikoorgane Harnblase und Rektum wurden DVH mit Angabe der minimalen, medianen und maximalen Dosisvolumina erfasst.

Volumendosen der Risikoorgane	Patientenzahl (n)	Mittelwert [%-Gy/ccm]
minimale Dosisvolumen Blase	197	19,15
maximale Dosisvolumen Blase	196	102,36
mediane Dosisvolumen Blase	195	61,12
minimale Dosisvolumen Rektum	189	15,38
maximale Dosisvolumen Rektum	189	101,72
mediane Dosisvolumen Rektum	189	69,10

Tab. 6: Dosisvolumen-Histogramme der Risikoorgane des unteren UGT und GIT.

5.1.10 Präradiotherapeutische Beschwerden

Für einen Vergleich mit den UW der ST wurde die prätherapeutische Klinik bzw. Funktion des unteren Urogenitaltrakt (UGT) und Gastrointestinaltrakt (GIT) anhand der modifizierten Systematik der RTOG/ EORTC (Radiation Therapy and Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [105] in die Grade „0“ bis „5“ eingeteilt (siehe Tab. 14 Anhang j und Tab. 15 Anhang k).

Im unteren UGT zeigten 66,2% (n = 135) keine Beschwerden, 27,9% (n = 57) Beschwerden 1. Grades, 4,4% (n = 9) Beschwerden 2. Grades, 1,5% (n = 3) Beschwerden 3. Grades und kein Patient (0%) Beschwerden 4. Grades.

Im unteren GIT hatten 99,0% (n = 202) keine Beschwerden, je 0,5% (n = 1) Beschwerden 1. und 2. Grades, kein Patient (0%) Beschwerden 3. und/oder 4. Grades.

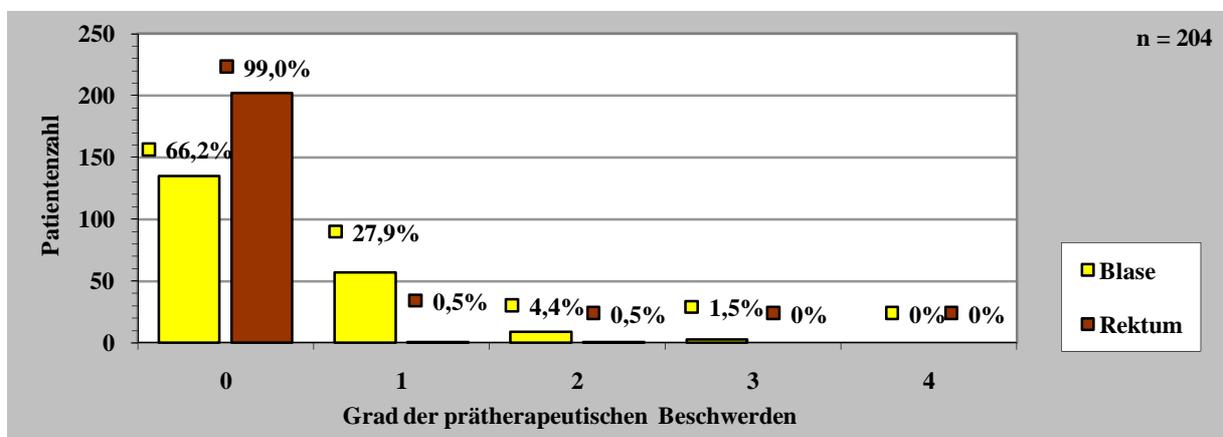


Abb. 23: Häufigkeiten der prätherapeutischen Beschwerden des unteren UGT und GIT (nach RTOG/EORTC).

5.1.11 Beobachtungszeit, Definitionen der Zeiträume der Unerwünschten Wirkungen

Stichtag für die Erfassung dieser retrospektiven Daten war der 31.05.2005.

Der mediane Gesamtbeobachtungszeitraum (n = 204) von der Diagnose bis zum Nachbeobachtungsendpunkt betrug 36,6 Monate (Mittel: 42,92 Monate; Min.: 2,28 Monate; Max.: 170,04 Monate). Im Beobachtungszeitraum wurden 100% (n = 204) der Patienten auf akute UW befundet.

Darüber hinaus konnte aus der ärztlichen Dokumentation für 88,2% (n = 180) eine postradiotherapeutische Nachbeobachtung evaluiert werden. Von diesen wurden für 98,9% (n = 178) die subakuten UW und für 97,8% (n = 176) die chronischen UW bewertet. Für 11,8% (n = 24) der Patienten konnten retrospektiv keine auswertbaren Daten der Nachbeobachtungszeit erhoben werden.

Die mediane postradiotherapeutische Nachbeobachtungszeit (n = 180) vom Beginn des subakuten Beobachtungszeitraums bis zum Beobachtungsendpunkt (Follow-up) betrug 28,2 Monate (Mittel: 31,53 Monate; Min.: 0,12 Monate; Max.: 74,64 Monate). Davon wurden 40,5% (n = 73) bis zu 2 Jahre, 41,1% (n = 74) 2 bis 4 Jahre und 18,4% (n = 33) 4 bis 7 Jahre nachbeobachtet.

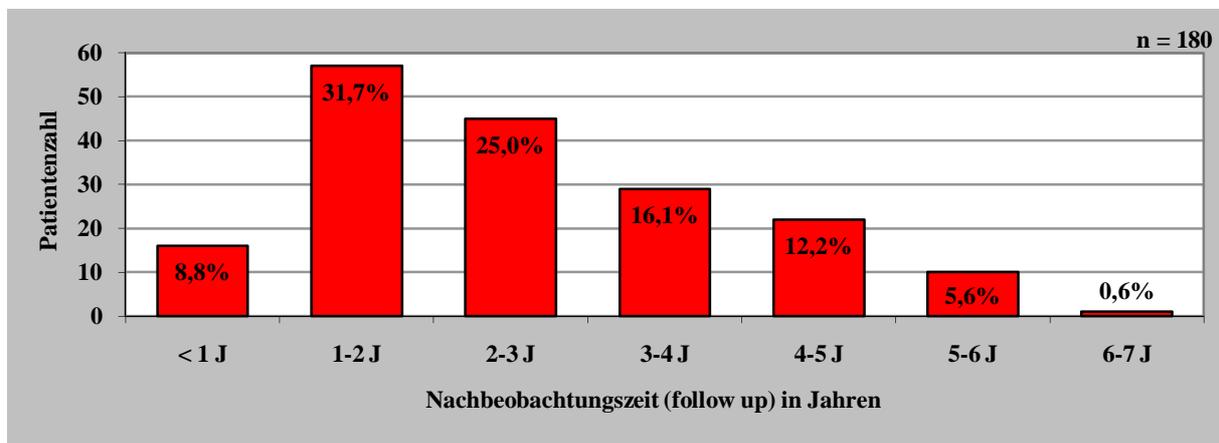


Abb. 24: Gruppen der Nachbeobachtungszeit Follow-up (nach Ende der ST).

Bei der Einteilung der Beobachtungszeiträume zur Auswertung der akuten und chronischen unerwünschten Wirkungen (UW) gibt es in der Literatur aufgrund der nicht systematisierten Nachsorgeuntersuchungen keine einheitlichen Schemata, jedoch wurde sich an den empfohlenen radioonkologischen Vorgaben orientiert [88; 89; 105].

Demnach wurden die Beobachtungszeiträume wie folgt definiert:

- prätherapeutisch = bis zum 1. Radiotherapietag
- akut = vom 1. Radiotherapietag bis zum 7. postradiotherapeutischen Tag
- subakut = vom 8. postradiotherapeutischen Tag bis zum 90. postradiotherapeutischen Tag
- chronisch = ab dem 91. postradiotherapeutischen Tag
- Beobachtungsendpunkt = letzter Tag des Zeitraums chronischer UW (Stichtag).

Bei der Erfassung chronischer UW wurde eine Beschwerdedauer über mindestens zwei Nachsorgeuntersuchungen sowie die als radiogene Symptome oder Erkrankungen dokumentierten Beschwerden aus dem definierten o.g. Beobachtungszeitraum der chronischen UW zur Grundlage genommen.

5.1.12 Hormontherapie (HT)

Die Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes eine Hormontherapie erhielten, wurden in Hormontherapiekonzeptgruppen je nach dem primären Therapieansatz und der Therapiedauer im zeitlichen Bezug auf die Strahlentherapie eingeteilt.

HT-Gruppe	Definition des HT-Zeitraums: Die Hormontherapie wurde ...
neoadjuvant	≤ 12 Monate vor der ST begonnen und spätestens mit dem ST-Beginn beendet.
neoadjuvant- (konkomitant)-adjuvant	≤ 12 Monate vor der ST begonnen und während dieser oder danach weiter fortgeführt.
(konkomitant)-adjuvant	≤ 1 Monat vor der ST begonnen und während dieser oder danach weiter fortgeführt.
verzögernd	> 12 Monate vor der ST beendet.
verzögernd-neoadjuvant	> 12 Monate vor der ST begonnen und spätestens mit dem ST-Beginn beendet.
verzögernd-adjuvant	> 12 Monate vor der ST begonnen und während dieser oder danach weiter fortgeführt.

Tab. 7: Definition der Hormontherapiekonzepte nach dem zeitlichen Ansatz.

80,4% (n = 164) des Gesamtkollektivs bekamen im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit eine HT. 14,2% (n = 29) bekamen gar keine HT. Bei 5,4% (n = 11) Patienten kann aufgrund der fehlenden postradiotherapeutischen Nachbeobachtung eine mögliche adjuvante HT nicht ausgeschlossen werden.

17,7% (n = 36) bekamen primär eine verzögernde HT und 57,8% (n = 118) primär eine neoadjuvante HT. Insgesamt erhielten 74,5% (n = 152) eine HT im definierten Zeitraum der neoadjuvanten HT. In einem Fall konnte eine neoadjuvante HT nicht ausgeschlossen werden. 4,9% (n = 10) bekamen primär eine adjuvante HT. Insgesamt erhielten 70,1% (n = 143) eine HT im definierten Zeitraum der adjuvanten HT.

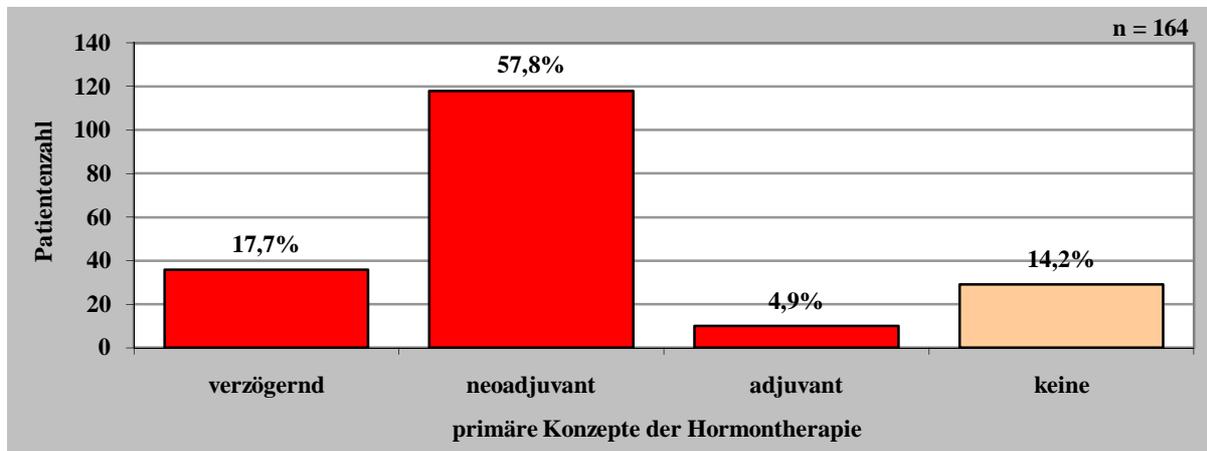


Abb. 25: Häufigkeiten der primären Konzepte der HT zusätzlich zur ST.

Die gewünschte radioonkologische Verfahrensweise der neoadjuvanten HT war es, bei diesem Patientengut, eine neoadjuvante HT bei einem initialen PSA-Wert >10 ng/ml einzuleiten und erst mit der ST zu beginnen, wenn der PSA-Wert unter 10 ng/ml abgefallen war.

Kombinationen der HT	Patientenzahl (n = 164; 80,4%)	Anteil [% von n = 204]
adjuvant	10	4,9
neoadjuvant - ...	11	5,4
neoadjuvant - adjuvant	102	49,9
neoadjuvant	5	2,5
verzögernd - ...	1	0,5
verzögernd - adjuvant	31	15,2
verzögernd - neoadjuvant	3	1,5
verzögernd	1	0,5

Tab. 8: Kombination der HT nach Ansatz und Weiterführung.

5.1.13 Gynäkomastieprophylaxe

Bei 29,4% (n = 60) wurde eine prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüsen mit 12 Gy durchgeführt, um eine Mastodynie und/ oder Gynäkomastie durch eine HT zu vermeiden bzw. zu vermindern. Darunter wurde in einem Fall zwar eine Gynäkomastie-prophylaktische ST verabreicht, jedoch konnte retrospektiv keine nachfolgende HT eruiert werden. Bei 50,9% (n = 104) wurde keine Gynäkomastie-prophylaktische ST durchgeführt, obwohl eine HT angewendet wurde. Bei 19,6% (n = 40) wurde weder eine HT noch eine Gynäkomastie-prophylaktische ST durchgeführt.

5.2 Unerwünschte Wirkungen (UW)

Die zwei folgenden Kurvendiagramme veranschaulichen den Verlauf der nachfolgenden Einzelbeobachtungen der Unerwünschten Wirkungen (UW) [88; 89; 105] jeweils am unteren Urogenitaltrakt (UGT) und Gastrointestinaltrakt (GIT) .

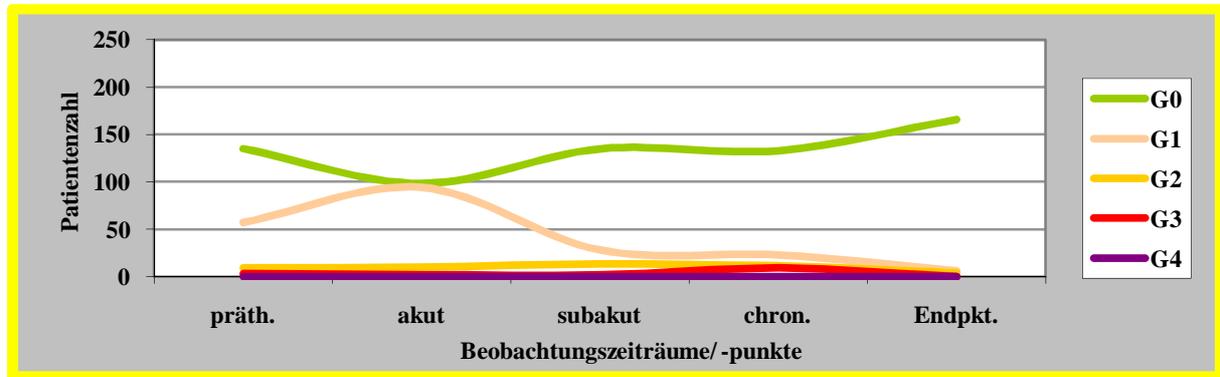


Abb. 26: Beschwerden nach einzelnen Graden (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT im Verlauf.

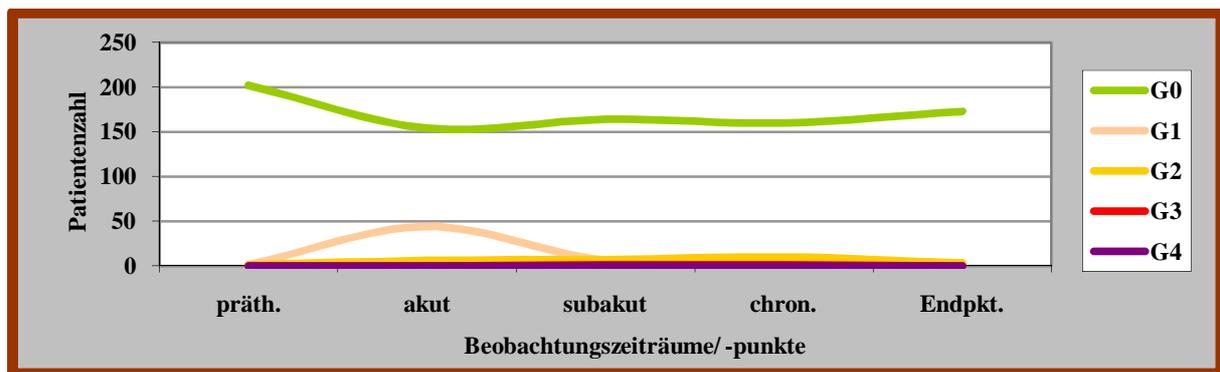


Abb. 27: Beschwerden nach einzelnen Graden (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT im Verlauf.

Sowohl für den unteren UGT als auch unteren GIT zeichnet sich im Verlauf des akuten Beobachtungszeitraums eine deutliche Zunahme des Beschwerdegrades G1 bei gleichzeitig deutlicher Abnahme der Beschwerdefreiheit (G0) und annähernd gleich bleibender Häufigkeit der Beschwerdegrade G2 und G3 ab. Vergleichsweise zeigt sich ein rund halb so häufiges Auftreten von Beschwerden am unteren GIT. Sowohl für den unteren UGT als auch GIT kommt es im Verlauf des subakuten Beobachtungszeitraums zu einem gegenläufigen Trend mit deutlicher Abnahme des Beschwerdegrades G1 zugunsten der Beschwerdefreiheit (G0). Außerdem zeigt sich am unteren UGT ein geringer Anstieg der Beschwerdegrade G2 und G3 mit einem Maximum im chronischen Beobachtungszeitraum. Zum Beobachtungsendpunkt erreichen die Häufigkeiten der Beschwerdegrade G1, G2 und G3 ihren Tiefstwert zugunsten des Höchstwertes der Beschwerdefreiheit (G0) am unteren UGT. Im Gegensatz dazu bleiben am unteren GIT die Häufigkeiten aller Beschwerdegrade über den gesamten Beobachtungszeitraum in etwa auf gleich niedrigem Niveau. (Abb. 26, 27 sowie Abb. 62 und 63 Anhang c).

5.2.1 Akute Unerwünschte Wirkungen (UW)

5.2.1.1 Akute UW am unteren Urogenitaltrakt (UGT)

Bei 100% (n = 204) des Gesamtkollektivs wurden die akuten Beschwerden am unteren UGT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Dabei zeigten 72,5% (n = 148) keine Beschwerden. 25,0% (n = 51) wiesen den Beschwerdegrad G1 und 2,5% (n = 5) den Beschwerdegrad G2 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G3 und/ oder G4.

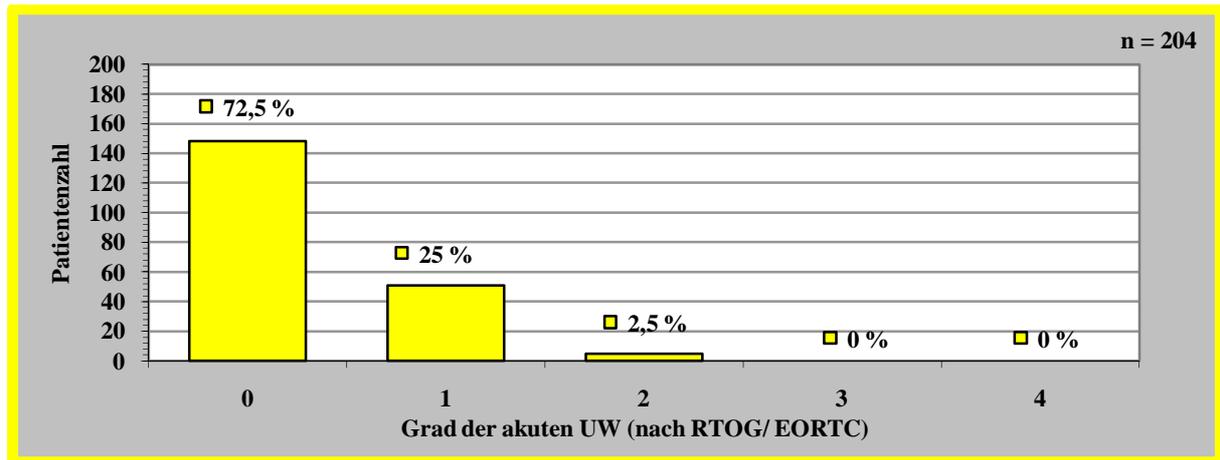


Abb. 28: Häufigkeiten der akuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

Für 100% (n = 204) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 61,2% (n = 125) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 10,3% (n = 21) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 1,0% (n = 2) um zwei Grad. Bei 25,0% (n = 51) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,5% (n = 5) um zwei Grad. Insgesamt kam es bei 11,3% (n = 23) zu einer Abnahme, bei 27,5% (n = 56) zu einer Zunahme der Beschwerden.

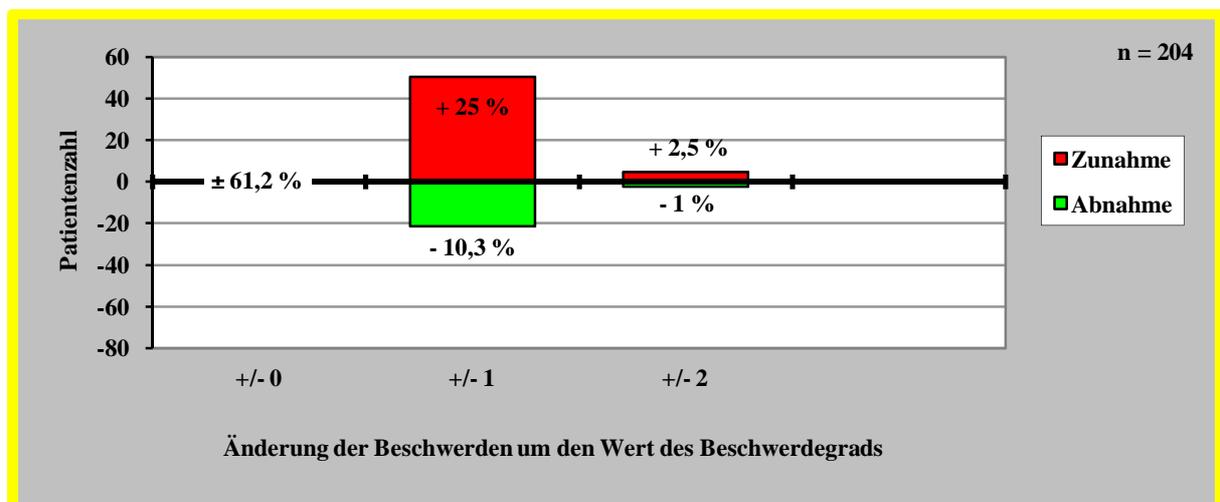


Abb. 29: Dynamik der UW vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

5.2.1.2 Akute UW am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT)

Bei 100% (n = 204) des Gesamtkollektivs wurden die akuten Beschwerden am unteren GIT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Dabei zeigten 75,9% (n = 155) keine Beschwerden. 22,1% (n = 45) wiesen den Beschwerdegrad G1 und 2,0% (n = 4) den Beschwerdegrad G2 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G3 und/ oder G4.

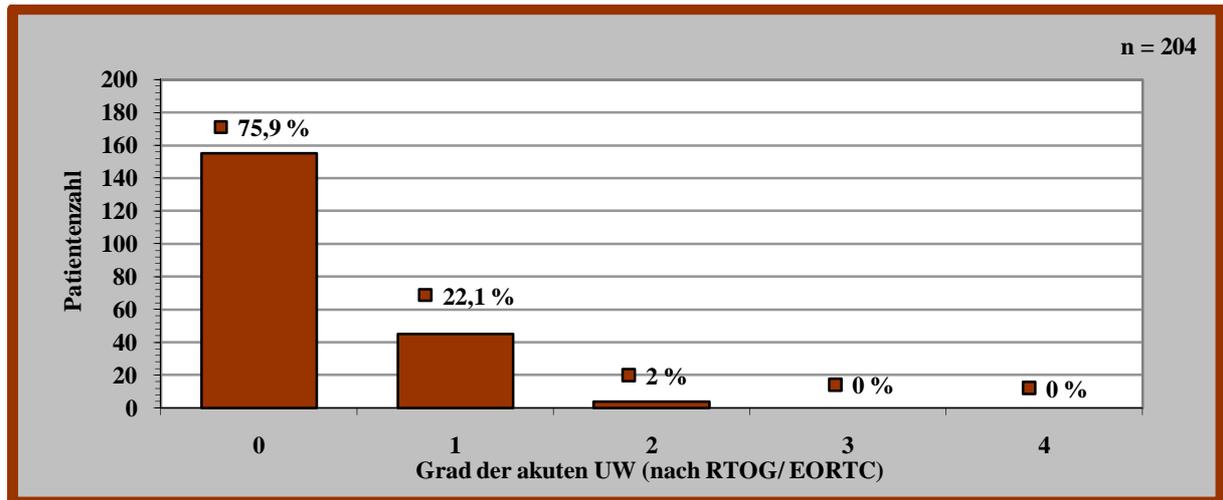


Abb. 30: Häufigkeiten der akuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

Für 100% (n = 204) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 75,9% (n = 155) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 22,1% (n = 45) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,0% (n = 4) um zwei Grad. Insgesamt kam es bei 24,1% (n = 49) zu einer Zunahme, bei keinem Patienten zu einer Abnahme der Beschwerden.

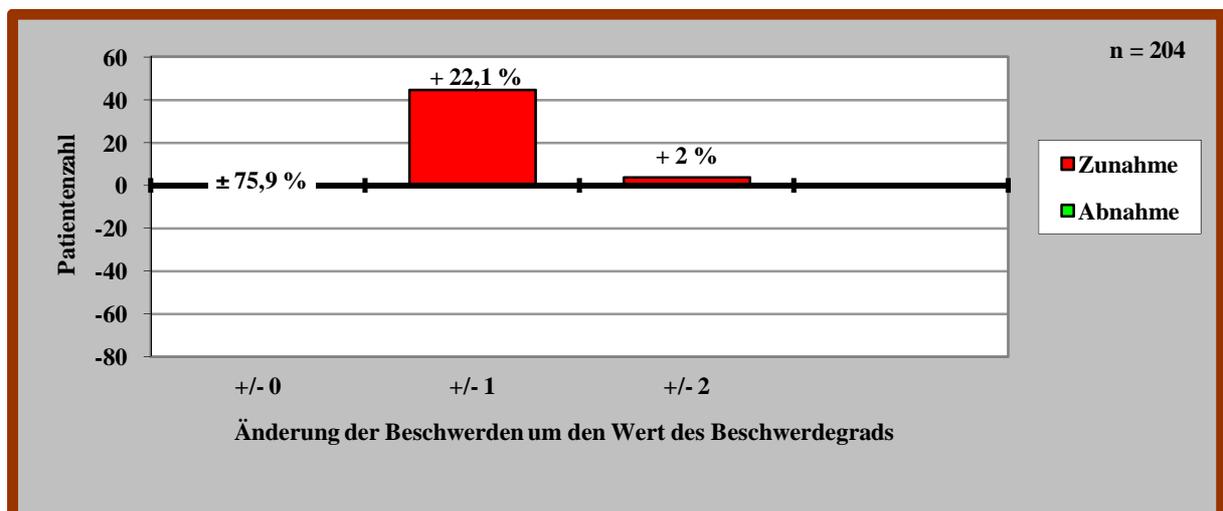


Abb. 31: Dynamik der UW vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

5.2.2 Subakute Unerwünschte Wirkungen (UW)

5.2.2.1 Subakute UW am unteren Urogenitaltrakt (UGT)

Bei 178 Patienten (87,3%) des Gesamtkollektivs wurden die subakuten Beschwerden am unteren UGT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 84,2% (n = 150) keine Beschwerden. 11,8% (n = 21) wiesen den Beschwerdegrad G1, 3,4% (n = 6) den Beschwerdegrad G2 und 0,6% (n = 1) den Beschwerdegrad G3 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G4. Für 12,7% (n = 26) konnten die subakuten Beschwerden des unteren UGT nicht berechnet werden.

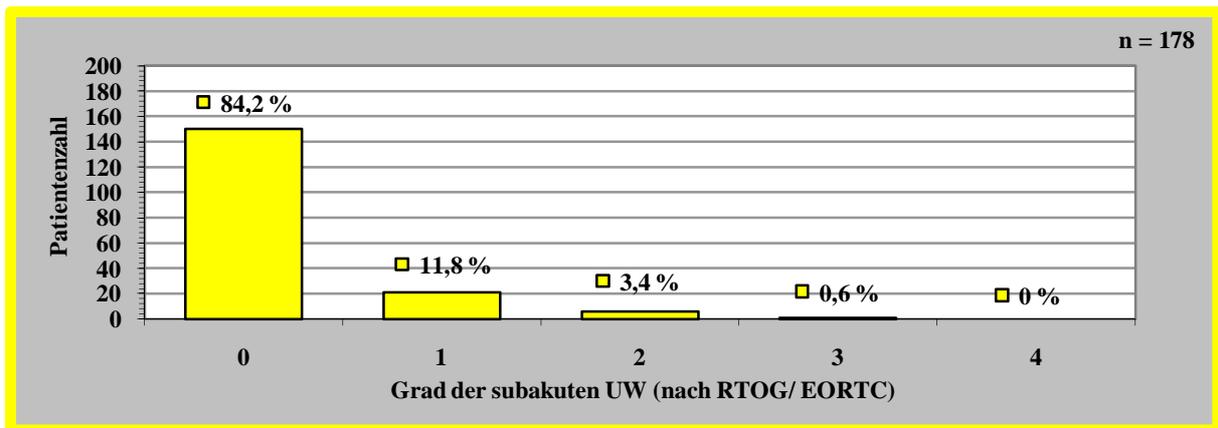


Abb. 32: Häufigkeiten der subakuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

Für 178 Patienten (87,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 50,0% (n = 89) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 36,0% (n = 64) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 1,7% (n = 3) um zwei Grad. Bei 9,5% (n = 17) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,8% (n = 5) um zwei Grad. Insgesamt kam es bei 37,7% (n = 67) zu einer Abnahme, bei 12,3% (n = 22) zu einer Zunahme der Beschwerden.

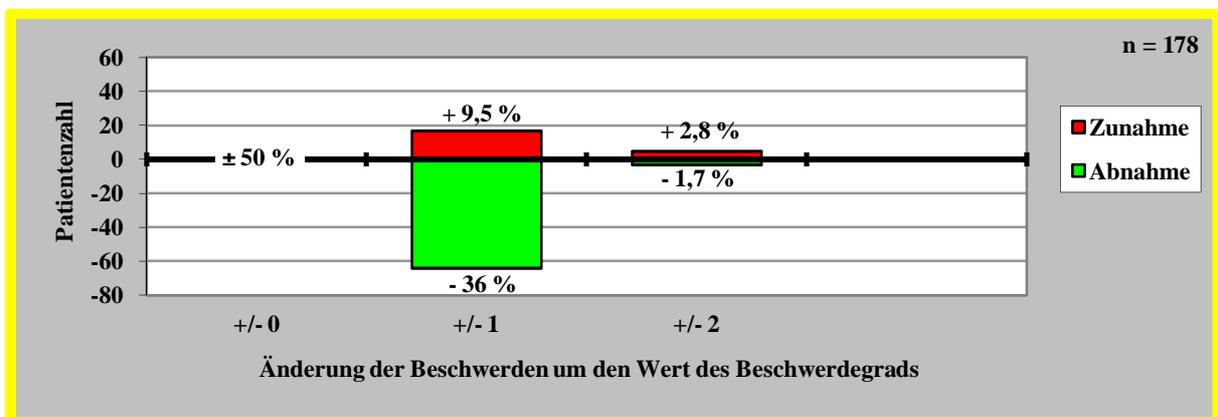


Abb. 33: Dynamik der UW vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

5.2.2.2 Subakute UW am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT)

Bei 178 Patienten (87,3%) des Gesamtkollektivs wurden die subakuten Beschwerden am unteren GIT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 92,1% (n = 164) keine Beschwerden. 3,9% (n = 7) wiesen den Beschwerdegrad G1 auf. 3,4% (n = 6) wiesen den Beschwerdegrad G2 auf. 0,6% (n = 1) wiesen den Beschwerdegrad G3 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G4.

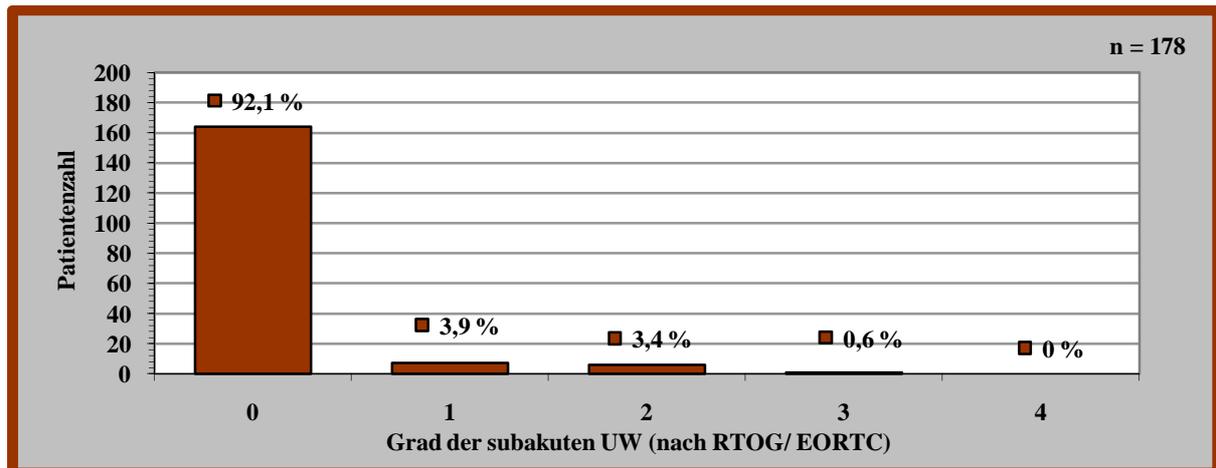


Abb. 34: Häufigkeiten der subakuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

Für 178 Patienten (87,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 71,3% (n = 127) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 20,3% (n = 36) kam es zu einer Beschwerdegradabnahme um einen Grad, bei 2,2% (n = 4) um zwei Grad. Bei 3,4% (n = 6) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,8% (n = 5) um zwei Grad. Insgesamt kam es bei 22,5% (n = 40) zu einer Abnahme, bei 6,2% (n = 11) zu einer Zunahme der Beschwerden.

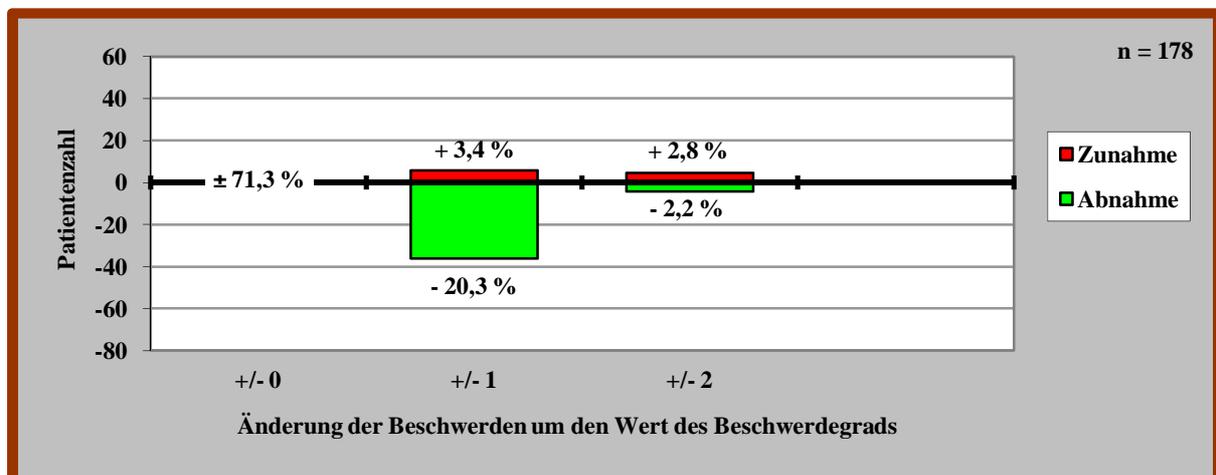


Abb. 35: Dynamik der UW vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

5.2.3 Chronische Unerwünschte Wirkungen (UW)

5.2.3.1 Chronische UW am unteren Urogenitaltrakt (UGT)

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs wurden die chronischen Beschwerden am unteren UGT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 79,5% (n = 140) keine Beschwerden. 12,5% (n = 22) wiesen den Beschwerdegrad G1, 5,7% (n = 10) wiesen den Beschwerdegrad G2 und 2,3% (n = 4) den Beschwerdegrad G3 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G4.

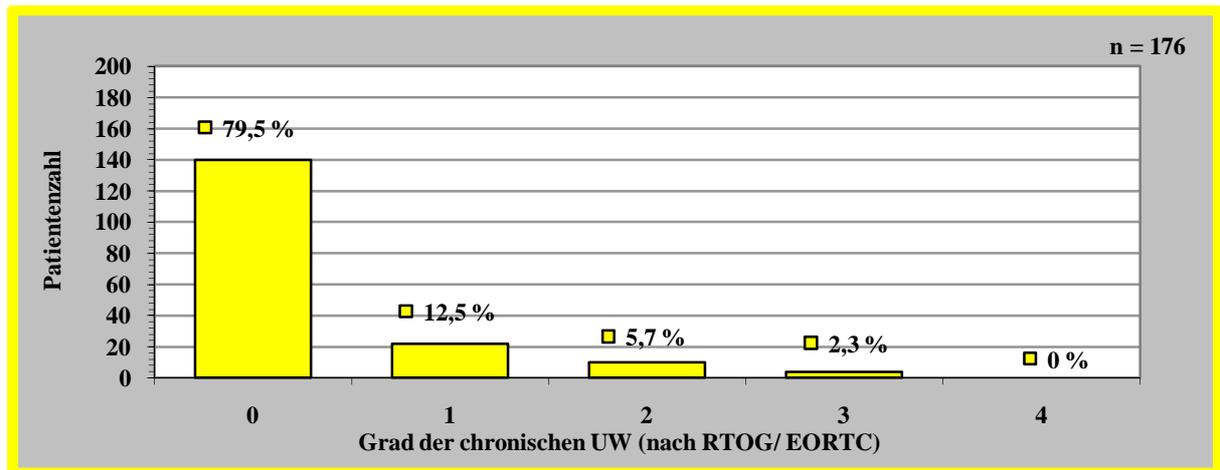


Abb. 36: Häufigkeiten der chronischen UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

Für 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 75,0% (n = 132) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 9,1% (n = 16) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 2,3% (n = 4) um zwei Grad. Bei 8,5% (n = 15) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,8% (n = 5) um zwei Grad und bei 2,3% (n = 4) um drei Grad. Insgesamt kam es bei 11,4% (n = 20) zu einer Abnahme, bei 13,6% (n = 24) zu einer Zunahme der Beschwerden.

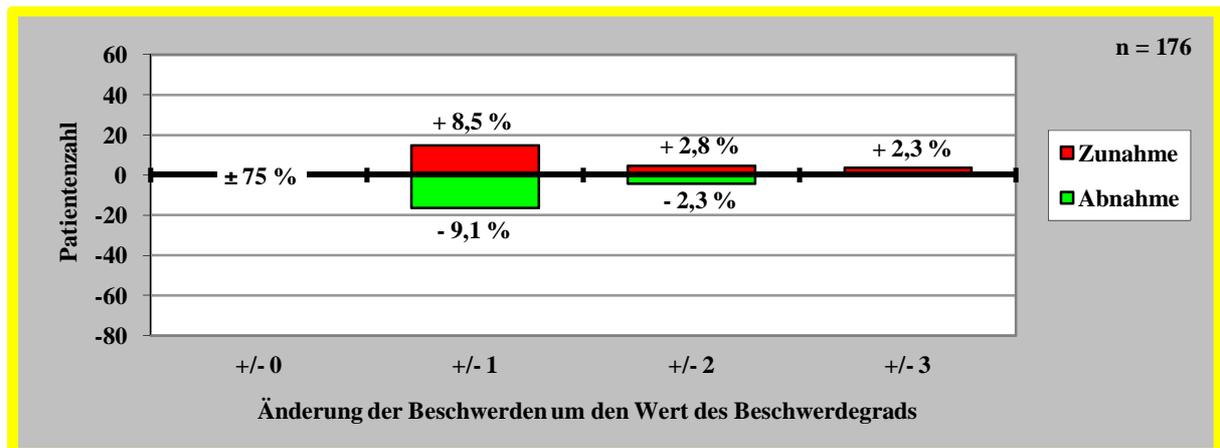


Abb. 37: Dynamik der UW vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

5.2.3.2 Chronische UW am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT)

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs wurden die chronischen Beschwerden am unteren GIT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 90,9% (n = 160) keine Beschwerden. 3,4% (n = 6) wiesen den Beschwerdegrad G1, 5,1% (n = 9) den Beschwerdegrad G2 und 0,6% (n = 1) den Beschwerdegrad G3 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G4.

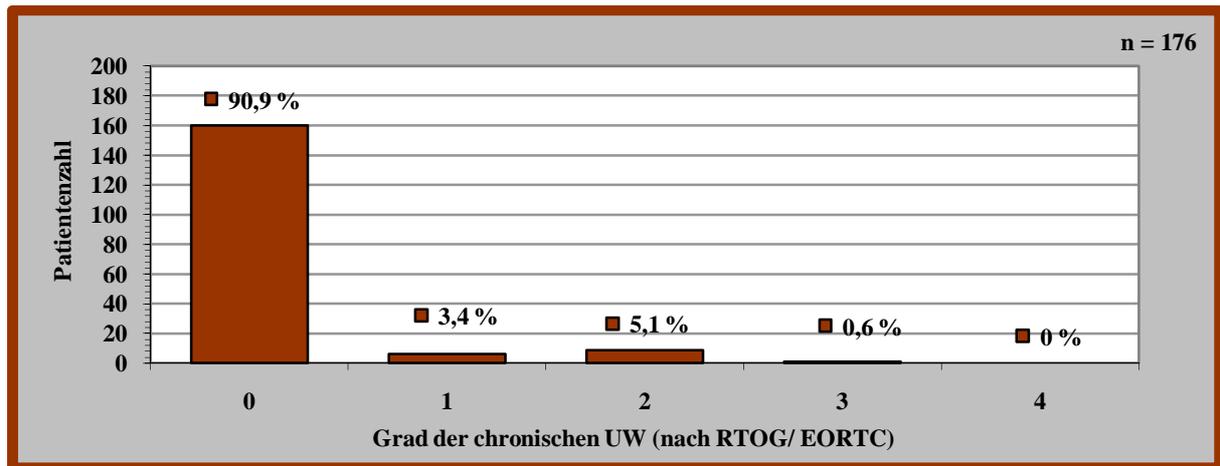


Abb. 38: Häufigkeiten der chronischen UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum berechnet werden. Davon zeigten 91,5% (n = 161) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 2,3% (n = 4) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 1,1% (n = 2) um zwei Grad. Bei 2,8% (n = 5) kam es zu einer Beschwerdezunahme um einen Grad, bei 2,3% (n = 4) um zwei Grad. Insgesamt kam es bei 3,4% (n = 6) zu einer Abnahme, bei 5,1% (n = 9) zu einer Zunahme der Beschwerden.

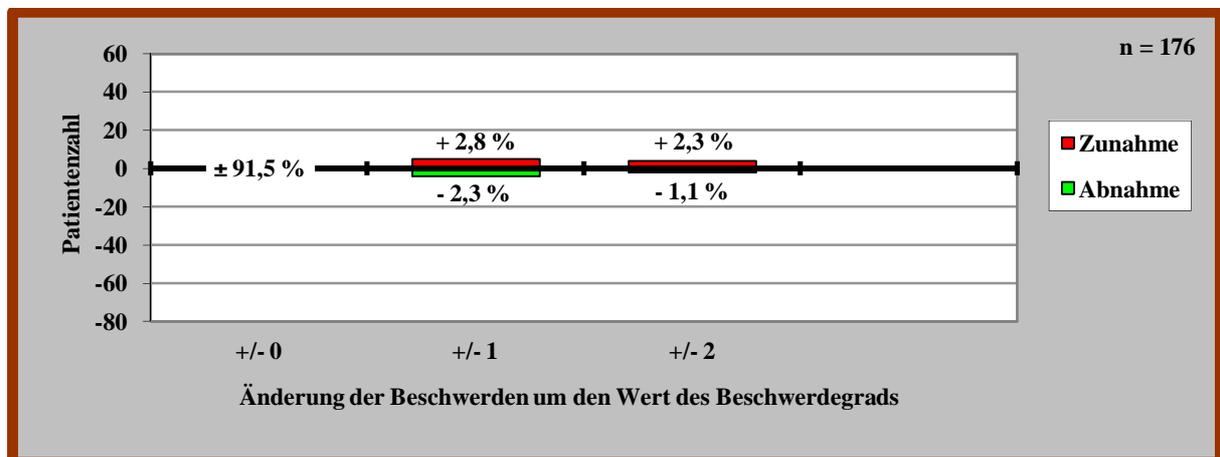


Abb. 39: Dynamik der UW vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

5.2.4 UW zum Beobachtungsendpunkt

5.2.4.1 UW zum Beobachtungsendpunkt am unteren Urogenitaltrakt (UGT)

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs wurden die chronischen Beschwerden zum Beobachtungsendpunkt am unteren UGT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 94,9% (n = 167) keine Beschwerden. 4,0% (n = 7) wiesen den Beschwerdegrad G1 und 1,1% (n = 2) den Beschwerdegrad G2 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G3 und/oder G4.

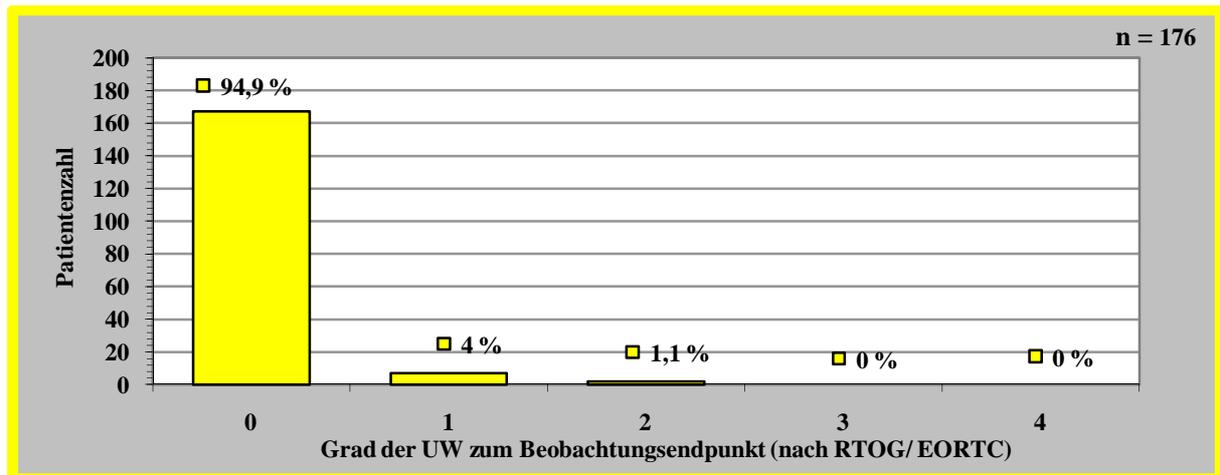


Abb. 40: Häufigkeiten der UW-Grade zum Beobachtungsendpunkt (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt berechnet werden. Davon zeigten 79,5% (n = 140) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 12,0% (n = 21) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 4,5% (n = 8) um zwei Grad und bei 4,0% (n = 7) um drei Grad. Insgesamt kam es bei 20,5% (n = 36) zu einer Abnahme, bei keinem Patienten zu einer Zunahme der Beschwerden.

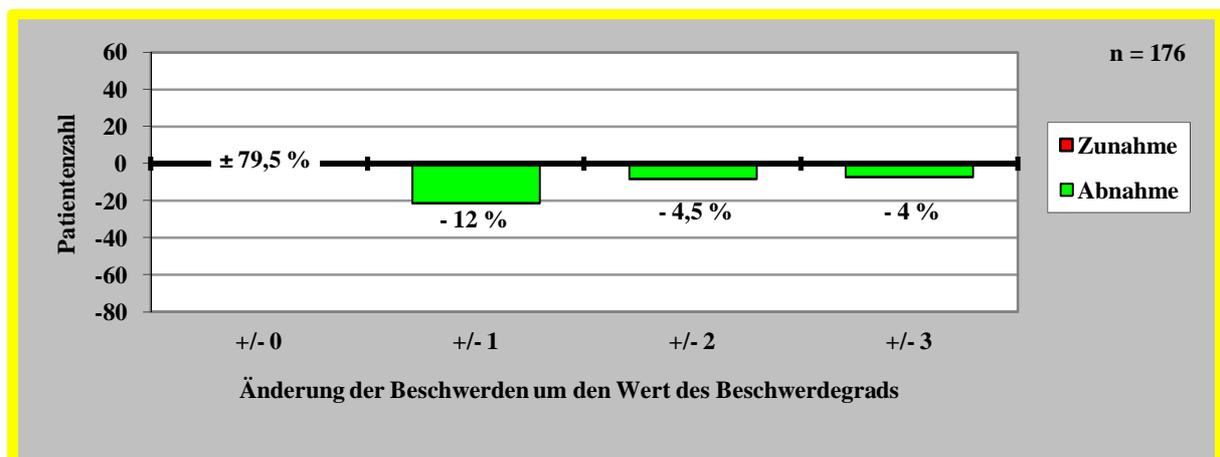


Abb. 41: Dynamik der UW vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT.

5.2.4.2 UW zum Beobachtungsendpunkt am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT)

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs wurden die chronischen Beschwerden zum Beobachtungsendpunkt am unteren GIT (nach RTOG/ EORTC) erhoben. Davon zeigten 98,3% (n = 173) keine Beschwerden. 1,7% (n = 3) wiesen den Beschwerdegrad G2 auf. Kein Patient zeigte einen Beschwerdegrad G1, G3 oder G4.

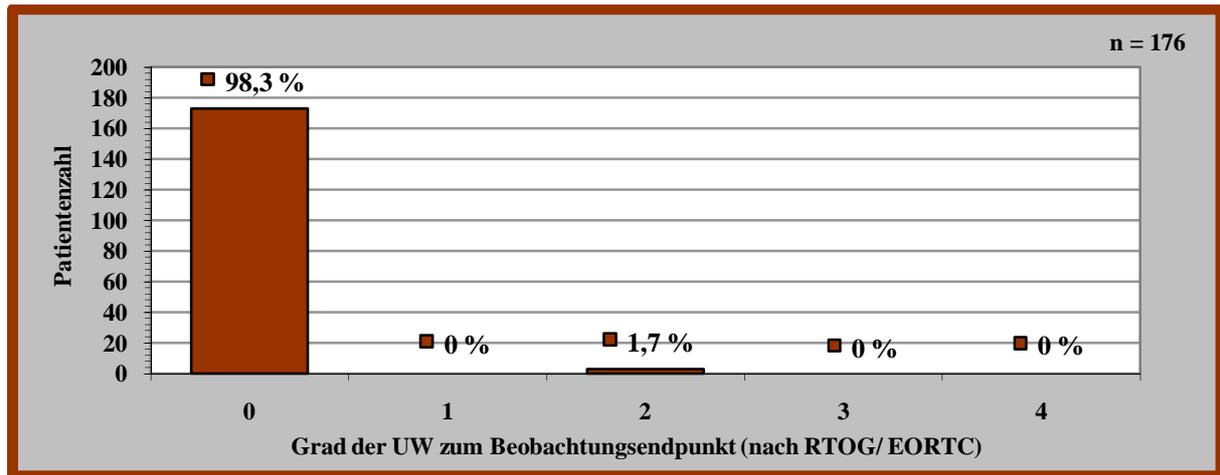


Abb. 42: Häufigkeiten der UW-Grade zum Beobachtungsendpunkt (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

Bei 176 Patienten (86,3%) des Gesamtkollektivs konnte die Dynamik der UW (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt berechnet werden. Davon zeigten 92,6% (n = 163) keine Veränderung des Beschwerdegrades. Bei 2,8% (n = 5) kam es zu einer Beschwerdeabnahme um einen Grad, bei 4,0% (n = 7) um zwei Grad und bei 0,6% (n = 1) um drei Grad. Insgesamt kam es bei 7,4% (n = 13) zu einer Abnahme, bei keinem Patienten zu einer Zunahme der Beschwerden.

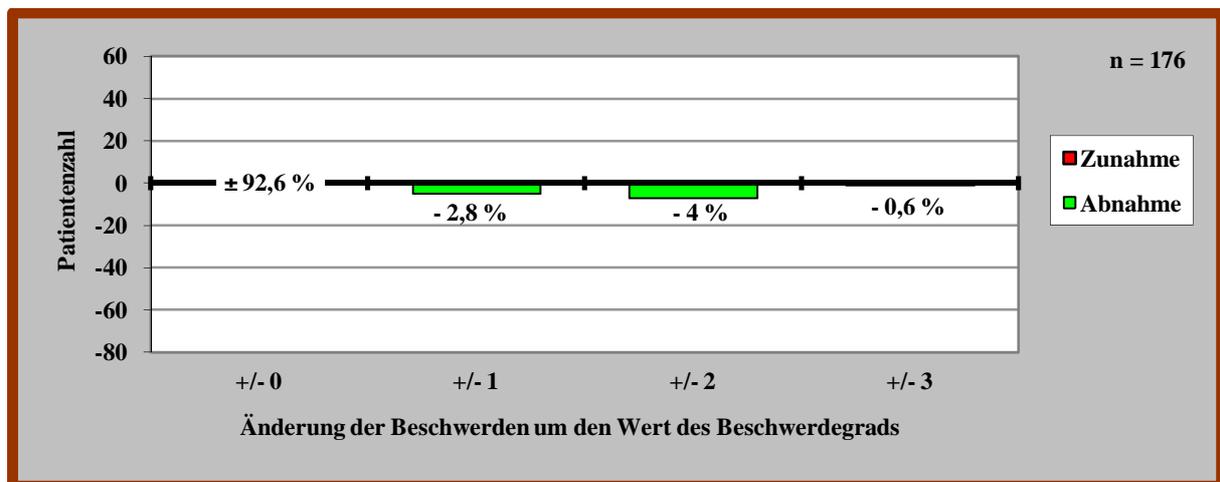


Abb. 43: Dynamik der UW vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT.

5.2.5 Abhängigkeiten zwischen den UW und den Strahlentherapieparametern

Die zu testende Hypothese, war die Annahme, dass eine positive Korrelation zwischen vermehrten UW am unteren UGT bzw. GIT auf der einen Seite und einer höheren Gesamtdosis, einem größeren Zielvolumen und einem größeren Dosisvolumen der Harnblase bzw. des Rektums auf der anderen Seite bestünde.

Es wurde mittels orientierendem Kruskal-Wallis-Test und genauerem Jonckheere-Terpstra-Test auf Abhängigkeiten (Monte-Carlo-Signifikanzen) zwischen folgenden Parametern getestet:

Einerseits den Risikoorganparametern,

- den akuten, subakuten sowie chronischen UW und UW zum Beobachtungsendpunkt am unteren UGT und unteren GIT,
- der Dynamik der UW am unteren UGT und unteren GIT zwischen den jeweiligen Beobachtungszeiträumen,

und andererseits den Strahlentherapieparametern,

- Gesamtdosis, Zielvolumen, minimales und medianes Dosisvolumen der Blase sowie des Rektums.

Für den unteren UGT zeigten sich Signifikanzen (grün markiert) zwischen der Gesamtdosis und den akuten UW (einseitig: $p = 0,039$), dem ZV und den akuten, subakuten und chronischen UW (einseitig: $p = 0,026$, $p = 0,045$, $p = 0,043$) als auch zwischen der Gesamtdosis und den akuten UW (einseitig $p = 0,039$). Weitere Tendenzen zur Signifikanz (rot markiert) zwischen den einzelnen Parameter waren zu sehen (Tab. 9 und 10).

UW am unteren UGT	Gesamtdosis	Zielvolumen	Minimales Dosisvolumen Harnblase	Medianes Dosisvolumen Harnblase
Akute UW	0,194	0,251	0,815	0,305
Subakute UW	0,863	0,638	0,447	0,353
Chron. UW	0,504	0,097	0,388	0,652
Chron. UW zum Beobachtungsendpunkt	0,470	0,429	0,194	0,131
Dynamik zw. akuten und subakuten UW	0,099	0,751	0,599	0,653
Dynamik zw. subakuten u. chron. UW	0,866	0,688	0,858	0,853
Dynamik der chron. UW	0,654	0,857	0,331	0,425

Tab. 9: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren UGT und den ST-Parametern mittels Kruskal-Wallis-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p).

UW am unteren UGT	Gesamtdosis	Zielvolumen	Minimales Dosisvolumen Harnblase	Medianes Dosisvolumen Harnblase
Akute UW	0,075 / 0,039	0,053 / 0,026	0,753 / 0,374	0,978 / 0,486
Subakute UW	0,954 / 0,482	0,098 / 0,045	0,232 / 0,114	0,244 / 0,122
Chron. UW	0,916 / 0,450	0,085 / 0,043	0,225 / 0,112	0,123 / 0,062
Chron. UW zum Beobachtungsendpunkt	0,547 / 0,276	0,348 / 0,178	0,304 / 0,150	0,146 / 0,071
Dynamik zw. akuten und subakuten UW	0,438 / 0,216	0,581 / 0,290	0,265 / 0,134	0,421 / 0,204
Dynamik zw. subakuten u. chron. UW	0,611 / 0,312	0,680 / 0,337	0,891 / 0,450	0,808 / 0,406
Dynamik der chron. UW	0,468 / 0,230	0,480 / 0,243	0,914 / 0,457	0,858 / 0,424

Tab. 10: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren UGT und den ST-Parametern mittels Jonckheere-Terpstra-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p-zweiseitig/ p-einseitig).

Für den unteren GIT zeigten sich Signifikanzen (grün markiert) zwischen dem minimalen und medianen Dosisvolumen und den chronischen UW ($p = 0,017$; $p = 0,043$) als auch zwischen dem medianen Dosisvolumen und den UW zum Beobachtungsendpunkt ($p = 0,024$). Weiterhin zeigten sich Signifikanzen zwischen dem ZV und den akuten UW (einseitig: $p = 0,029$) als auch zwischen der Dynamik von akuten zu subakuten UW (zweiseitig: $p = 0,018$; einseitig: $p = 0,009$). Weitere Tendenzen zur Signifikanz (rot markiert) zwischen den einzelnen Parametern waren zu sehen (Tab.11 und 12).

UW am unteren GIT	Gesamtdosis	Zielvolumen	Minimales Dosisvolumen Rektum	Medianes Dosisvolumen Rektum
Akute UW	0,942	0,053	0,628	0,420
Subakute UW	0,284	0,436	0,382	0,580
Chron. UW	0,981	0,861	0,017	0,043
Chron. UW zum Beobachtungsendpunkt	1,000	0,637	0,540	0,024
Dynamik zw. akuten und subakuten UW	0,934	0,051	0,637	0,736
Dynamik zw. subakuten u. chron. UW	0,765	0,213	0,132	0,328
Dynamik der chron. UW	0,998	0,679	0,058	0,135

Tab. 11: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren GIT und den ST-Parametern mittels Kruskal-Wallis-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p).

UW am unteren GIT	Gesamtdosis	Zielvolumen	Minimales Dosisvolumen Rektum	Medianes Dosisvolumen Rektum
Akute UW	0,936 / 0,472	0,057 / 0,029	0,500 / 0,252	0,219 / 0,117
Subakute UW	0,634 / 0,323	0,128 / 0,064	0,381 / 0,186	0,580 / 0,287
Chron. UW	0,996 / 0,518	0,410 / 0,204	0,161 / 0,081	0,105 / 0,054
Chron. UW zum Beobachtungsendpunkt	0,959 / 0,522	0,928 / 0,465	0,266 / 0,133	0,141 / 0,072
Dynamik zw. akuten und subakuten UW	0,626 / 0,309	0,018 / 0,009	0,809 / 0,405	0,515 / 0,264
Dynamik zw. subakuten u. chron. UW	0,973 / 0,484	0,730 / 0,366	0,251 / 0,126	0,161 / 0,081
Dynamik der chron. UW	0,988 / 0,518	0,267 / 0,131	0,376 / 0,189	0,533 / 0,264

Tab. 12: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren GIT und den ST-Parametern mittels Jonckheere-Terpstra-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p -zweiseitig/ p -einseitig).

Die p -Werte in den Tabellen 9 bis 12 wurden bei Signifikanz ($\leq 0,05$) grün und bei Tendenz zur Signifikanz ($0,05 - 0,1$) rot markiert.

5.3 Therapieerfolg

5.3.1 PSA vor Beginn der Strahlentherapie

Für 191 Patienten des Gesamtkollektivs lagen zusätzlich PSA-Werte vor Beginn der ST vor. Deren medianer Wert betrug 3,08 ng/ml (Mittel: 8,21 ng/ml; Min.: 0,03 ng/ml; Max.: 296,93 ng/ml). Davon waren bei 59,1% (n = 113) der PSA-Werte $\leq 4,0$ ng/ml, 26,2% (n = 50) lagen zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml, sowie 7,9% (n = 15) zwischen $> 10,0$ ng/ml und $\leq 20,0$ ng/ml. 6,8% (n = 13) hatten einen PSA-Wert von > 20 ng/ml, davon 1,0% (n = 2) > 100 ng/ml.

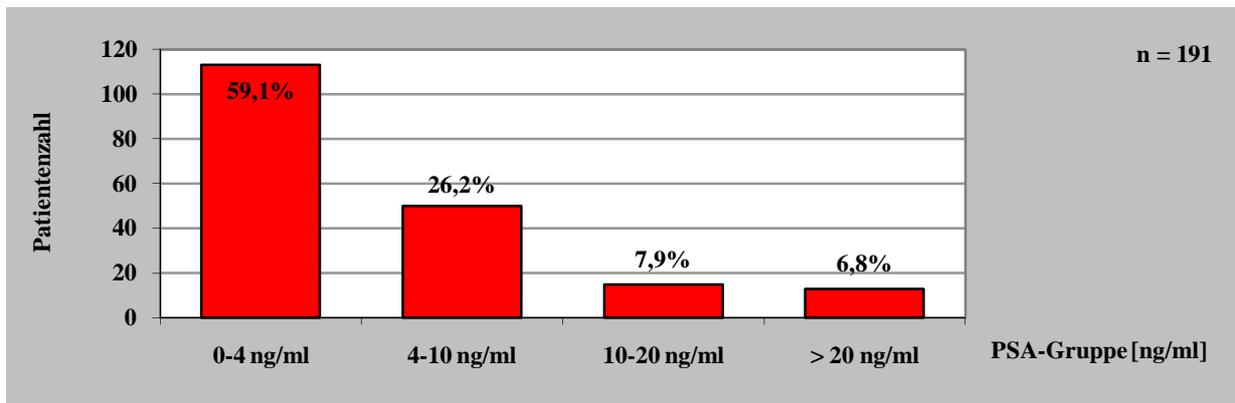


Abb. 44: PSA-Wert vor Beginn der ST nach prognostischen Gruppen.

Für 59,1% (n = 113) des Gesamtkollektivs konnte eine Differenz zwischen dem initialen PSA-Wert und dem letzten PSA-Wert vor Beginn der ST errechnet werden. Davon kam es bei 99,1% (n = 112) zu einer medianen Abnahme des PSA-Wertes von 10,7 ng/ml (Mittel: 18,93 ng/ml; Min.: 0,3 ng/ml; Max.: 394,0 ng/ml).

5.3.2 Downstaging

Von den 118 Patienten (57,8%) des Gesamtkollektivs mit Beginn einer neoadjuvanten, erstmaligen HT im Sinne eines Downstagings wurden bei 74,3% (n = 81) Patienten sowohl ein initialer PSA-Wert als auch ein letzter PSA-Wert vor Beginn der ST bestimmt. Davon kam es bei allen zu einer Abnahme des PSA-Wertes im Median von -11,1 ng/ml (Mittel: -20,44 ng/ml; Min.: -1,11 ng/ml; Max.: -394 ng/ml). Die mediane Zeit des Downstagings betrug dabei 5,04 Monate (Mittel: 5,66 Monate; Min.: 1,84 Monate; Max.: 13,96 Monate). Die mediane PSA-Absinkrate in der Downstaging-Gruppe betrug 1,92 ng/ml pro Monat (Mittel: 3,99 ng/ml pro Monat; Min.: 0,19 ng/ml pro Monat; Max.: 62,79 ng/ml pro Monat) nach dem Downstaging.

77 Patienten (95%) von den 81 Patienten mit einem Downstaging zeigten einen präradiotherapeutischen PSA-Wert von < 10 ng/ml (davon 67 Patienten < 4 ng/ml). Von

diesen 77 Patienten hatten 20 Patienten einen initialen PSA-Wert von > 20 ng/ml, 30 Patienten zwischen 10-20 ng/ml, 26 Patienten zwischen 4-10 ng/ml und ein Patient zwischen 0-4 ng/ml.

5.3.3 PSA nach Beendigung der Strahlentherapie

Bei 174 Patienten des Gesamtkollektivs lagen PSA-Werte nach Beendigung der ST vor. Der Median der ersten PSA-Werte nach Beendigung der ST ($n = 174$) betrug 0,47 ng/ml (Mittel: 2,26 ng/ml; Min.: 0,01 ng/ml; Max.: 133,52 ng/ml). 56,9% ($n = 99$) der PSA-Werte waren $\leq 0,5$ ng/ml, 8,0% ($n = 14$) lagen zwischen $> 0,5$ ng/ml und $\leq 1,0$ ng/ml, 25,3% ($n = 44$) zwischen $> 1,0$ ng/ml und $\leq 4,0$ ng/ml, sowie 6,9% ($n = 12$) zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml. 2,9% ($n = 5$) hatten einen PSA-Wert von > 10 ng/ml, davon 1,1% ($n = 2$) > 20 ng/ml.

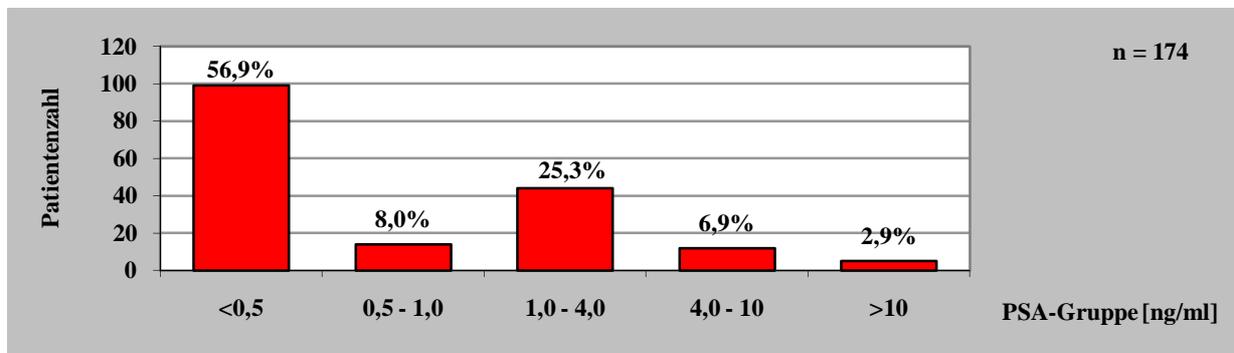


Abb. 45: Gruppen PSA-Werte nach Beendigung der ST

Für 83,3% ($n = 170$) des Gesamtkollektivs konnte eine Differenz zwischen dem letzten PSA-Wert vor Beginn und dem ersten PSA-Wert nach Beendigung der ST errechnet werden. Davon kam es bei 85,9% ($n = 146$) zu einer medianen Abnahme des PSA-Wertes von 2,2 ng/ml (Mittel: 4,73; Min.: 0,4 ng/ml; Max.: 72,36 ng/ml). Bei 4,7% ($n = 8$) kam es zu keiner Änderung des PSA-Wertes. Bei 9,4% ($n = 16$) kam es zu einer Zunahme des PSA-Wertes.

Die mediane Zeitdifferenz zwischen dem letzten PSA-Wert vor Beginn der ST und dem ersten PSA-Wert nach Beendigung der ST betrug 5,76 Monate (Mittel: 7,18 Monate; Min.: 2,27 Monate; Max.: 45,08 Monate).

5.3.4 PSA-Nadir (Tiefstwert)

Als PSA-Nadir (Tiefstwert) wurde der jeweils niedrigste PSA-Wert für Patienten mit PSA-Rezidiv vor dem biochemischen Versagen und für Patienten ohne PSA-Rezidiv im gesamten Zeitraum nach der ST definiert.

Für insgesamt 84,3% der Patienten (n = 172) des Gesamtkollektivs wurde ein weiterer PSA-Wert im Verlauf nach dem ersten PSA-Wert nach dem Ende der ST mit einem Median von 0,14 ng/ml (Mittel: 0,67 ng/ml; Min.: 0,00 ng/ml; Max.: 30,39 ng/ml) bestimmt. Davon erreichten 91,9% (n = 158) einen PSA-Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml. Aus dieser Gruppe erreichten 80,3% (n = 138) einen PSA-Nadir von $\leq 0,5$ ng/ml und 11,6% (n = 20) einen PSA-Nadir zwischen $> 0,5$ und $\leq 1,0$ ng/ml. Bei 8,1% (n = 14) wurde der PSA-Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml nicht erreicht.

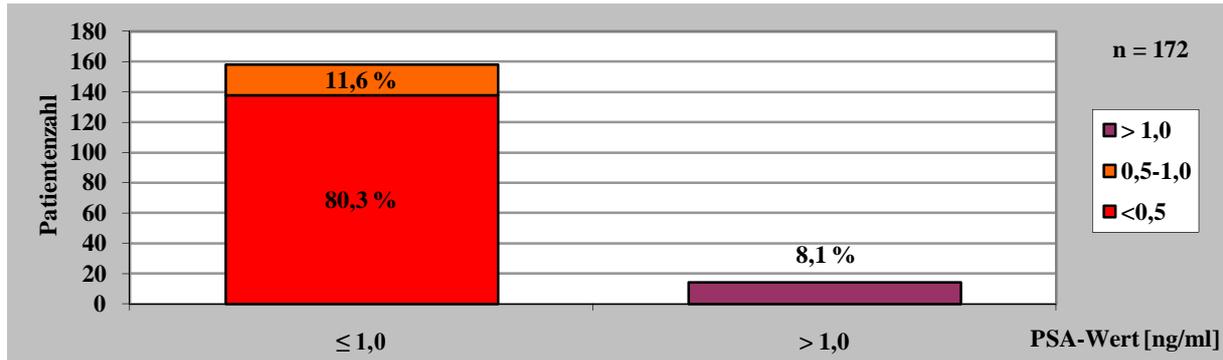


Abb. 46: Einteilung des PSA-Nadirs nach prognostischen Grenzwerten.

Von den Patienten mit einem PSA-Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml (n = 158) lag der Median des PSA-Tiefstpunkts nach Ende der ST bei 0,11 ng/ml (Mittel: 0,22 ng/ml; Min.: 0,00 ng/ml; Max.: 0,96 ng/ml). Davon lagen 48,7% (n = 77) mit einem PSA-Wert von $\leq 0,1$ ng/ml nahezu unterhalb der Nachweisgrenze. Der Median der Eintrittszeit des PSA-Tiefstwertes (Zeitdifferenz zwischen erstem PSA nach Ende der ST und Nadir) der Patienten mit einem PSA-Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml (n = 158) betrug 12,48 Monate (Mittel: 15,57 Monate; Min.: 0,24 Monate; Max.: 54,36 Monate). Dabei erreichten 14,6% (n = 23) ihren PSA-Tiefstwert in ≤ 6 Monaten, 31,0% (n = 49) innerhalb von > 6 bis ≤ 12 Monaten, 16,5% (n = 26) innerhalb von > 12 bis ≤ 18 Monaten, 15,2% (n = 24) von > 18 bis ≤ 24 Monaten und 22,7% (n = 36) in > 24 Monaten nach Beginn der ST.

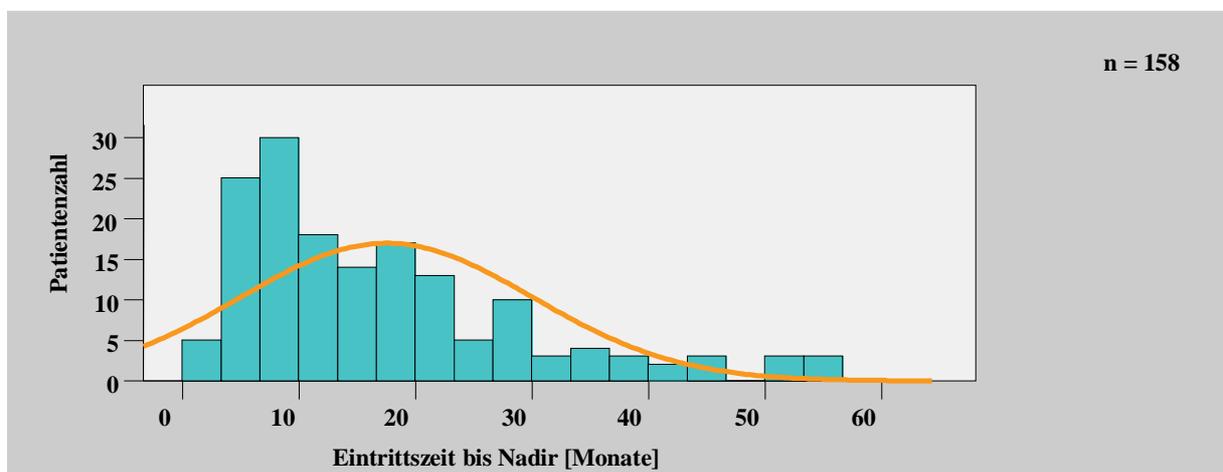


Abb. 47: Eintrittszeit des PSA-Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml nach ST-Beginn.

Für 82,4% (n = 168) des Gesamtkollektivs konnte eine Differenz zwischen dem letzten PSA-Wert vor Beginn der ST und dem PSA-Tiefstpunkt errechnet werden. Dabei kam es bei 2,4% (n = 4) zu einer Zunahme des PSA-Wertes, bei 2,4% (n = 4) zu keiner Änderung und bei 95,2% (n = 160) zu einer medianen Abnahme des PSA-Wertes um 2,45 ng/ml (Mittel: 5,15 ng/ml; Min.: 0,05 ng/ml; Max.: 72,89 ng/ml). Dafür lag die mediane Zeitdifferenz zwischen dem letzten PSA-Wert vor Beginn der ST und dem Erreichen des PSA-Tiefstpunkts (n = 160) lag bei 16,32 Monaten (Mittel: 20,0 Monate; Min.: 4,08 Monate; Max.: 63,96 Monate). Die berechnete mediane Absinkrate des PSA-Wertes (n = 160) betrug 0,14 ng/ml pro Monat (Mittel: 0,28 ng/ml pro Monat; Min.: <0,001 ng/ml pro Monat; Max.: 3,57 ng/ml pro Monat).

5.3.5 PSA-Anstieg, Biochemisches Rezidiv

Als biochemisches Rezidiv wurde analog der ASTRO-Definition [4] ein konsekutiver, dreifacher PSA-Anstieg nach ST, mit der Rückdatierung auf den ersten gestiegenen PSA-Wert nach Erreichen des postradiotherapeutischen PSA-Tiefstwertes (Nadir) oder jeglicher PSA-Anstieg, der groß genug für eine sekundäre HT-Initiation war, gewertet.

Im Fall des Erreichens des Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml (n = 158) kam es bei 43,0% (n = 68) der Patienten zu einem PSA-Anstieg mit einem medianen PSA-Wert von 0,5 ng/ml (Mittel: 0,85 ng/ml; Min.: 0,08 ng/ml; Max.: 16,50 ng/ml) nach einer medianen Zeit von 7,68 Monaten (Mittel: 10,99 Monate; Min.: 1,32 Monate; Max.: 53,52 Monate).

Dabei betrug die berechnete mediane PSA-Velocity (Anstiegsrate) 0,03 ng/ml pro Jahr (Mittel: 0,10 ng/ml pro Jahr; Min.: 0,005 ng/ml pro Jahr; Max.: 2,68 ng/ml pro Jahr).

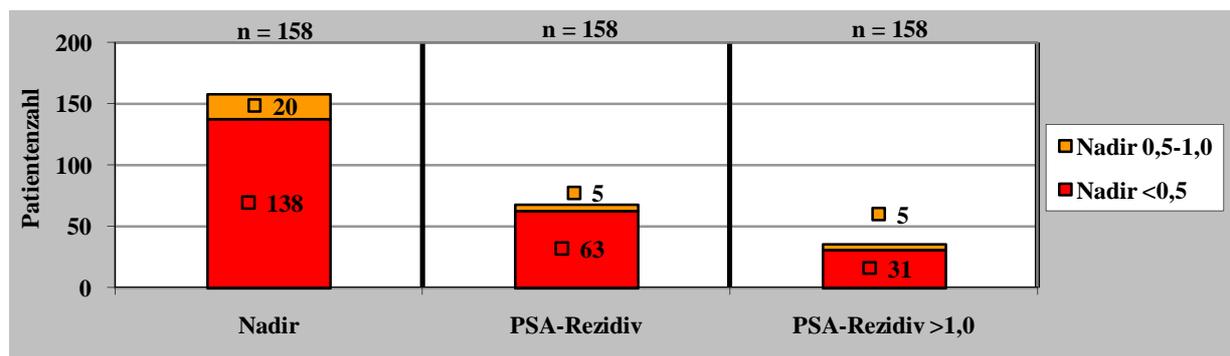


Abb. 48: Biochemisches Rezidiv im Verlauf nach Nadir-Gruppen.

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit kam es bei 22,8% (n = 36) zu einem Anstieg des PSA-Wertes auf $> 1,0$ ng/ml im Median auf 1,30 ng/ml (Mittel: 1,76 ng/ml; Min.: 1,0 ng/ml; Max.: 16,50 ng/ml) nach einer medianen Zeit von 12,8 Monaten (Mittel: 18,94 Monaten; Min.: 2,5 Monate; Max.: 57,1 Monate). Daraus berechnet sich eine mediane PSA-Velocity

(Anstiegsrate) von 0,05 ng/ml pro Jahr (Mittel: 0,26 ng/ml pro Jahr; Min.: 0,016 ng/ml pro Jahr; Max.: 2,68 ng/ml pro Jahr).

Das PSA-Maximum des PSA-Anstiegs (n = 68) im Fall des Erreichens des Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml lag im Verlauf der Nachbeobachtungszeit im Median bei 1,05 ng/ml (Mittel: 5,16 ng/ml; Min.: 0,08 ng/ml; Max.: 146,00 ng/ml). Davon hatten 30,9% (n = 21) ein PSA-Maximum von $\leq 0,5$ ng/ml, 16,2% (n = 11) zwischen $> 0,5$ ng/ml und $\leq 1,0$ ng/ml, 42,7% (n = 29) zwischen $> 1,0$ ng/ml und $\leq 4,0$ ng/ml; 2,9% (n = 2) zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml, 4,4% (n = 3) zwischen $> 10,0$ ng/ml und $\leq 50,0$ ng/ml sowie 2,9% (n = 2) $> 50,0$ ng/ml.

Im Fall des Erreichens des Nadirs $\leq 0,5$ (n = 138) kam es bei 45,7% (n = 63) der Patienten zu einem PSA-Anstieg mit einem medianen PSA-Wert von 0,5 ng/ml (Mittel: 0,83 ng/ml; Min.: 0,08 ng/ml; Max.: 16,50 ng/ml). Davon kam es bei 22,5% (n = 31) der Patienten zu einem PSA-Anstieg über 1,0 ng/ml.

Wertet man ein biochemisches Rezidiv nach der ASTRO-Phoenix-Definition von 2006 [98] als Anstieg des PSA nach ST um 2 ng/ml nach Erreichen eines PSA-Nadirs von $\leq 1,0$ ng/ml (n = 158) (d.h. „Nadir+2“), dann zeigte sich ein biochemisches Rezidiv bei 7,6% (n = 12) Patienten, wovon alle Betroffenen einen Nadir $\leq 0,5$ ng/ml erreicht hatten.

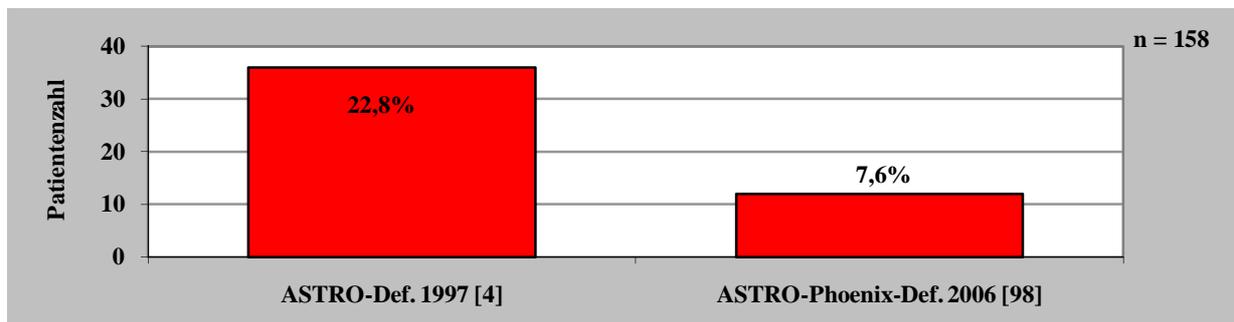


Abb. 49: Häufigkeit eines biochemischen Rezidivs [%] nach Definition ASTRO [4] und ASTRO-Phoenix [98].

5.3.6 Fehlende Tumorkontrolle, Metastasierung

Bei keinem der nachbeobachteten Patienten (n = 180) wurde mittels pathohistologischer oder bildgebender Verfahren ein Lokalrezidiv bzw. eine fehlende lokale Tumorkontrolle des PCA diagnostiziert. Von den 180 nachbeobachteten Patienten des Gesamtkollektivs wurden bei 89,3% (n = 161) keine Fernmetastasen (cM0) diagnostiziert, so dass bei diesen Patienten kein klinischer Hinweis auf ein systemisches Therapieversagen bestand.

Bei 10,6% (n = 19) lagen Fernmetastasen eines PCA vor. 5,6% (n = 10) hatten ausschließlich Skelettmetastasen (cM1b). Ein Patient (0,6%) hatte Skelettmetastasen (cM1b) und zusätzlich Lebermetastasen (cM1c). Ein Patient (0,6%) wies ausschließlich Fernmetastasen in nichtregionären Lymphknoten (cM1a) auf. Die Skelettmetastasen traten im Becken, in den

Rippen und der Wirbelsäule auf. Bei 3,9% (n = 7) wurde die Lokalisation der Fernmetastasen in den Unterlagen nicht beschrieben (cMX).

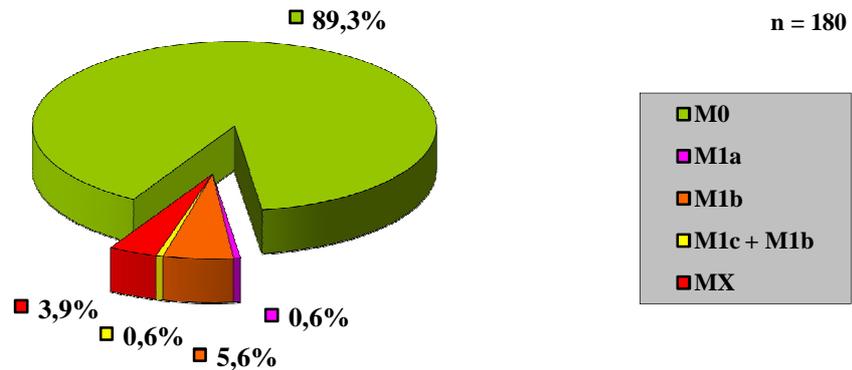


Abb. 50: Häufigkeit der Metastasierung des PCA nach Stadien der TNM-Klassifikation.

Im Fall des Erreichens des Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml (n = 158) traten bei 7,6% (n = 12) Fernmetastasen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit auf. Davon erreichten 7,0% (n = 11) zuvor einen Nadir $\leq 0,5$ ng/ml. Bei sechs Patienten mit Metastasen kam es im Verlauf der Nachbeobachtungszeit zu keinem Anstieg des PSA-Wertes über 1,0 ng/ml. Bei zwei Patienten mit Metastasen konnte kein PSA-Wert im Nachbeobachtungszeitraum erhoben werden. Neun Patienten mit Metastasen hatten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit einen Anstieg des PSA-Wertes über 1,0 ng/ml im Median auf 77,9 ng/ml (Mittel: 101,61 ng/ml; Min.: 1,8 ng/ml; Max.: 311,40 ng/ml).

5.3.7 PSA zum Beobachtungsendpunkt

Für 84,8% (n = 173) des Gesamtkollektivs wurde ein PSA-Wert zum Endpunkt des Beobachtungszeitraums der chronischen UW mit einem Median von 0,33 ng/ml (Mittel: 7,15 ng/ml; Min.: 0,01 ng/ml; Max.: 311,40 ng/ml) bestimmt. Davon zeigte sich bei 76,9% (n = 133) ein PSA-Wert $\leq 1,0$ ng/ml. Aus dieser Gruppe hatten 59,6% (n = 103) einen PSA-Wert $\leq 0,5$ ng/ml und 17,3% (n = 30) einen PSA-Nadir zwischen $> 0,5$ und $\leq 1,0$ ng/ml. Bei insgesamt 23,1% (n = 40) lag der PSA-Wert bei $> 1,0$ ng/ml (Abb. 51).

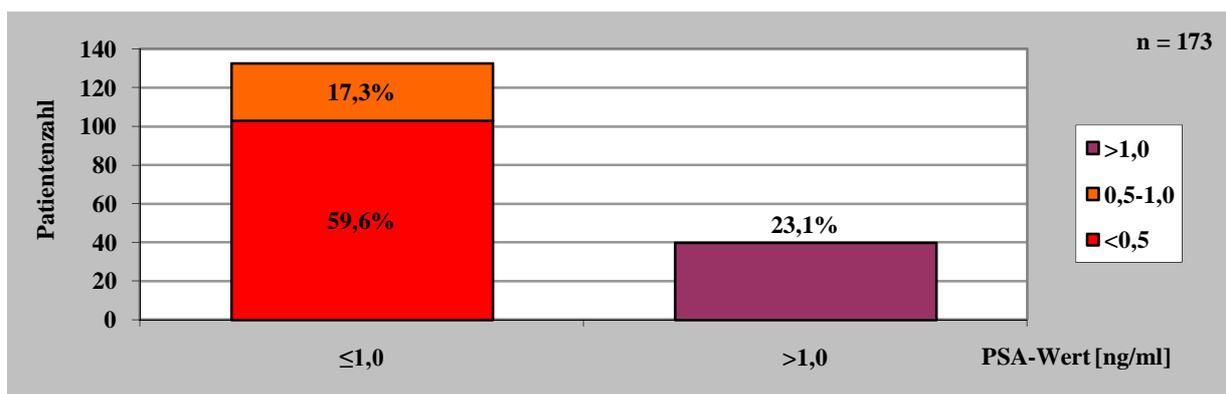


Abb. 51: PSA-Werte zum Beobachtungsendpunkt nach prognostischem Grenzwert.

Von den Patienten mit einem PSA-Wert von $\leq 1,0$ ng/ml ($n = 133$) lag der Median des PSA-Wertes zum Endpunkt des chronischen Beobachtungszeitraums bei 0,2 ng/ml (Mittel: 0,29 ng/ml; Min.: 0,01 ng/ml; Max.: 0,99 ng/ml). Davon lagen 37,6% ($n = 50$) mit einem PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml nahezu unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei 136 Patienten wurde nach Bestimmung des PSA-Nadirs zusätzlich ein PSA-Wert bestimmt. Dabei betrug der Medianwert bei 0,3 ng/ml (Mittel: 2,38 ng/ml; Min.: 0,01 ng/ml; Max.: 146,00 ng/ml). Davon lagen 61,7% ($n = 84$) der PSA-Werte $\leq 0,5$ ng/ml, 18,4% ($n = 25$) zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml sowie 19,9% ($n = 27$) $> 1,0$ ng/ml (Abb. 52).

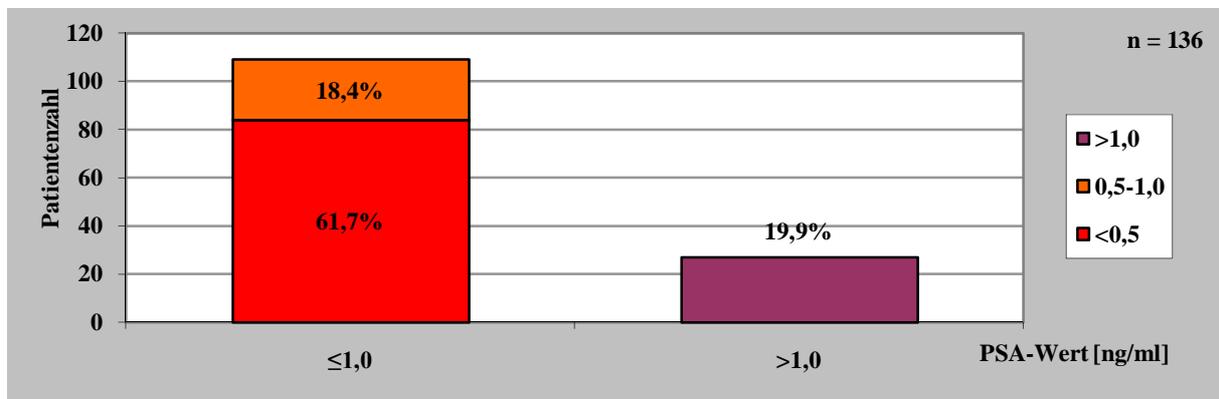


Abb. 52: PSA-Werte zum Beobachtungsendpunkt nach Erreichen des Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml.

Von den Patienten, die den Nadir $\leq 1,0$ ng/ml erreichten und bei denen ein weiterer PSA-Wert danach bestimmt wurde ($n = 136$), hielten 80,1% ($n = 109$) den PSA-Wert von $\leq 1,0$ ng/ml bis zum Beobachtungsendpunkt bzw. bis zum zuletzt bestimmten PSA-Wert. 19,9% ($n = 27$) stiegen über den Grenzwert von 1,0 ng/ml an. Von den Patienten, die den Nadir $\leq 0,5$ ng/ml erreichten und bei denen ein weiterer PSA-Wert danach bestimmt wurde ($n = 120$), hielten 70,0% ($n = 84$) diesen Grenzwert und stiegen 12,5% ($n = 15$) auf einen PSA-Wert zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml sowie 17,5% ($n = 21$) auf einen PSA-Wert $> 1,0$ ng/ml. Von den Patienten, die den Nadir $> 0,5$ und $\leq 1,0$ ng/ml erreichten und bei denen ein weiterer PSA-Wert danach bestimmt wurde ($n = 16$), hielten 62,5% ($n = 10$) diesen Grenzwert und stiegen 37,5% ($n = 6$) auf einen PSA-Wert $> 1,0$ ng/ml.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem Nadir $\leq 1,0$ ng/ml ($n = 158$) betrug 13,32 Monate (Mittel: 17,17 Monate; Min.: 0,00 Monate; Max.: 66,72 Monate). Davon wurden 27,8% ($n = 44$) weniger als 6 Monate, 19,6% ($n = 31$) 6-12 Monate, 13,9% ($n = 22$) 12-18 Monate, 9,5% ($n = 15$) 18-24 Monate, 16,5% ($n = 26$) 24-36 Monate, 8,2% ($n = 13$) 36-48 Monate und 4,5% ($n = 7$) mehr als 48 Monate nachbeobachtet.

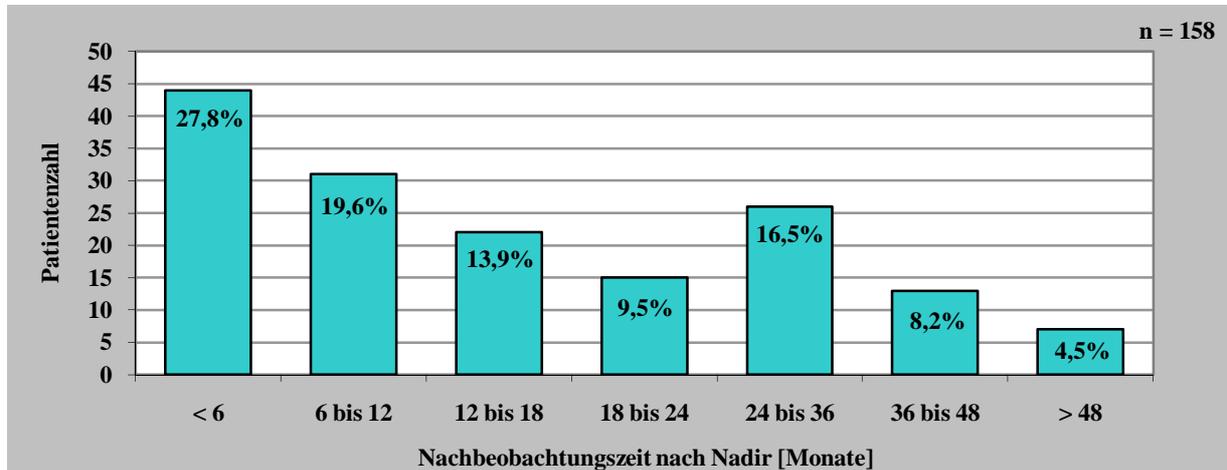


Abb. 53: Nachbeobachtungszeit nach PSA-Nadir $\leq 1,0$ ng/ml.

5.3.8 Klinik zum Beobachtungsendpunkt

Für 88,2% ($n = 180$) des Gesamtkollektivs konnte zum jeweiligen Endpunkt des chronischen Beobachtungszeitraums ein klinischer Zustand evaluiert werden. Davon lebten zu diesem Zeitpunkt 87,8% der Patienten ($n = 158$). 12,2% ($n = 22$) waren verstorben. 8,9% ($n = 16$) verstarben nicht an einem progressiven, disseminierten PCA, sondern an einer anderen Grunderkrankung. Für 24 Patienten konnte das Überleben zum Beobachtungsendpunkt retrospektiv nicht erhoben werden.

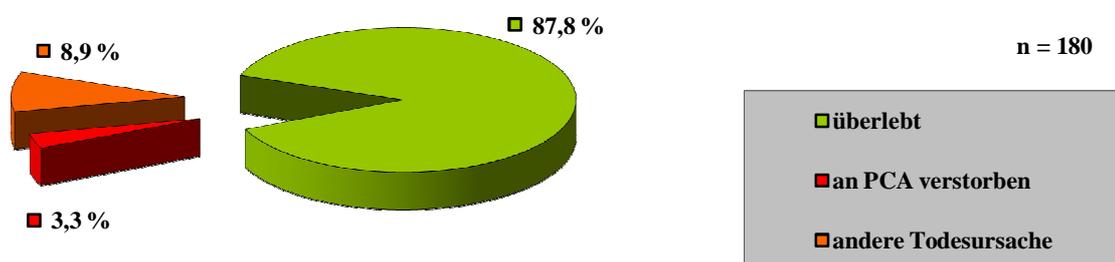


Abb. 54: Überleben der Patienten zum Beobachtungsendpunkt.

3,3% ($n = 6$) verstarben an einem progressiven, disseminierten PCA (siehe Tab. 13 Anhang b). Davon war bei vier Patienten ein initialer PSA-Wert bekannt, der bei einem Patienten unter 10,0 ng/ml und bei drei Patienten mit 11,0 ng/ml, 25,1 ng/ml und 82,7 ng/ml über 10,0 ng/ml lag.

Bei fünf Patienten war ein zusätzlicher PSA-Wert vor Beginn der ST bekannt, der bei vier Patienten unter 10,0 ng/ml und bei einem Patienten mit 13,8 ng/ml über 10,0 ng/ml lag.

Im prätherapeutischen pathohistologischen Befund zeigten je ein Patient einen Gleason-Score von 2-4 und 5-6 sowie vier Patienten einen Gleason-Score von 7-10.

Zum prätherapeutischen Staging des Primärtumors befanden sich zwei Patienten im Stadium T1-2 und 3 Patienten im Stadium T3-4.

Als Zielvolumen wurden bei allen die Prostata und die Samenbläschen bestrahlt. Davon jeweils drei Patienten mit einer Gesamtdosis von 70 Gy bzw. 72 Gy.

Zwei Patienten wurden innerhalb von 3-6 Monaten nach Diagnosestellung bestrahlt, ein Patient innerhalb von 12-24 Monaten und drei Patienten nach mehr als 24 Monaten.

Eine HT erhielten alle Patienten. Davon je ein Patient mit adjuvanten und neoadjuvanten Therapiebeginn sowie vier Patienten mit verzögerndem Therapiebeginn. Alle Patienten erhielten eine adjuvante HT mit MAB. Im Fall der neoadjuvanten HT (initialer PSA-Wert < 10,0 ng/ml) wurde ein Downstaging erfolgreich im Sinne einer PSA-Abnahme erreicht.

Nach Beendigung der ST wurde bei allen ein PSA-Wert bestimmt. Bei drei Patienten lag der erste PSA-Wert nach Beendigung der ST mit 12,60 ng/ml, 31,99 ng/ml und 133,52 ng/ml über 10,0 ng/ml. Ein Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml wurde von drei Patienten mit einem PSA-Tiefstwert von $\leq 0,5$ ng/ml erreicht. Bei diesen drei Patienten kam es im Verlauf der Nachbeobachtungszeit zu einem PSA-Rezidiv auf über 20,0 ng/ml.

Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt betrug 71,97 Jahre (Min.: 65,60 Jahre; Max.: 77,33 Jahre).

(siehe Tab. 13 Anhang b).

5.3.9 Überlebensraten

Für die Berechnung der Überlebensraten wurden die Todesfälle aufgrund einer anderen Ursache als ein PCA zensiert, d.h. es wird davon ausgegangen, dass die Patienten ohne dieses letale Ereignis zu diesem Zeitpunkt theoretisch mit einem PCA weitergelebt hätten. Bei der Beschreibung des rezidivfreien Überlebens ist von einem allgemeinen PSA-Anstieg als biochemisches Rezidiv ausgegangen worden (ASTRO) [4] (siehe 3.8).

Bei dem Vergleich verschiedener Einflussfaktoren wurde der Log-Rank-Test bei der Kaplan-Meier-Rechnung angewendet. Nach der orientierenden Signifikanzprüfung mittels Gesamtvergleichs wurde im positiven Fall einer Signifikanz die exaktere Signifikanzprüfung mittels Paarvergleich durchgeführt.

Dabei betrug im gesamten Patientengut (n = 204) die geschätzte, mittlere Gesamtüberlebenszeit mit einem PCA 12,5 Jahre (Min.: 11,1 Jahre; Max.: 13,9 Jahre) vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod an einem metastasierten PCA bzw. bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt.

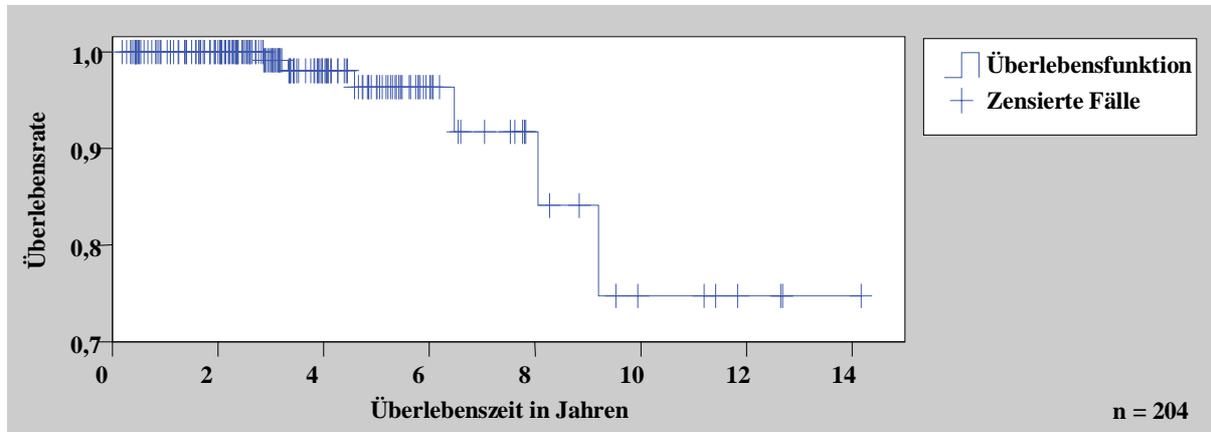


Abb. 55: Gesamtüberleben aller Patienten.

Für die Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurden die Patienten mit bestehender Progression vom Gesamtkollektiv ausgeschlossen.

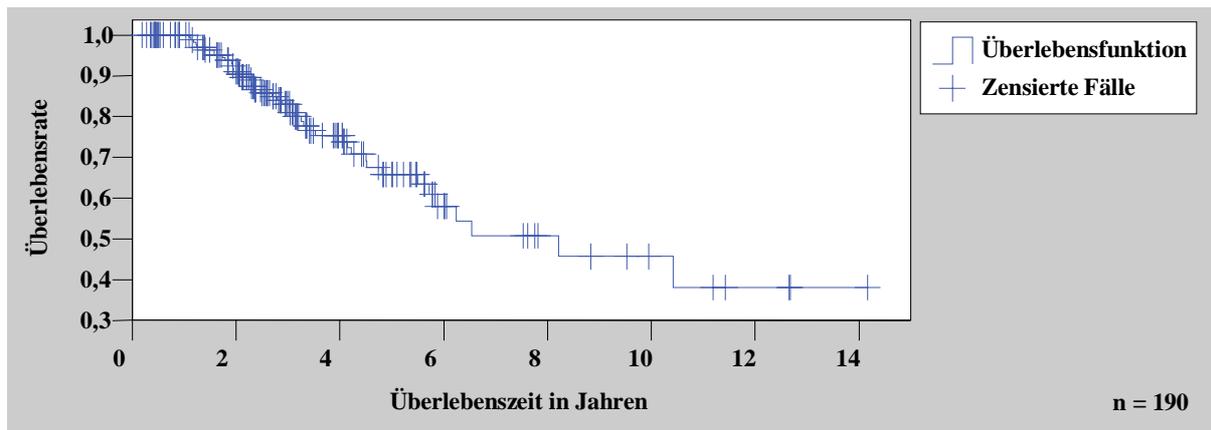


Abb. 56: Rezidivfreies Überleben bei Erreichen des PSA-Nadirs $\leq 1,0 \text{ ng/ml}$.

Für das rezidivfreie Überleben wurden die unterschiedlichen Überlebensfunktionen für die jeweils prognostisch unterschiedlichen Faktoren der Patientengruppen (initiales Gesamt-PSA; Gleason-Score; T-Staging; PSA-Nadir; HT-Ansatz) des Patientenguts berechnet. Dabei diente der Gesamtvergleich der jeweiligen Faktorengruppen zur Orientierung, ob eine Signifikanz vorliegt und nachfolgend im positiven Fall der paarweise Vergleich der jeweiligen Faktorengruppen zur genaueren Spezifizierung einer möglichen Signifikanz.

Es wurde geprüft, ob es einen Unterschied im rezidivfreien Überleben bezüglich von „Risikogruppen“ gebe. Angenommen wurde die Hypothese, dass ein längeres rezidivfreies Überleben für einen niedrigeren PSA-Nadir, eine neoadjuvante Hormontherapie, ein

niedrigeres T-Stadium, ein niedrigerer Gleason-Score und ein niedrigeres initiales PSA bestünde.

Im Falle des Erreichens des PSA-Nadirs ($n = 158$) zeigten sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen einem $\text{PSA} \leq 0,5$ und $\leq 1,0$ ng/ml ($p = 0,599$). Jedoch weist die grafische Darstellung auf einen scheinbaren Überlebensvorteil für die Patienten mit einem PSA-Nadir $> 0,5$ bis $\leq 1,0$ ng/ml gegenüber $\leq 0,5$ ng/ml hin.

Dabei betrug bei Erreichen des PSA-Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml die geschätzte, mittlere, rezidivfreie Überlebenszeit 8,5 Jahre (Min.: 7,2 Jahre; Max.: 9,9 Jahre) ausgehend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum paraklinischen oder klinischen Rezidiv des PCA.

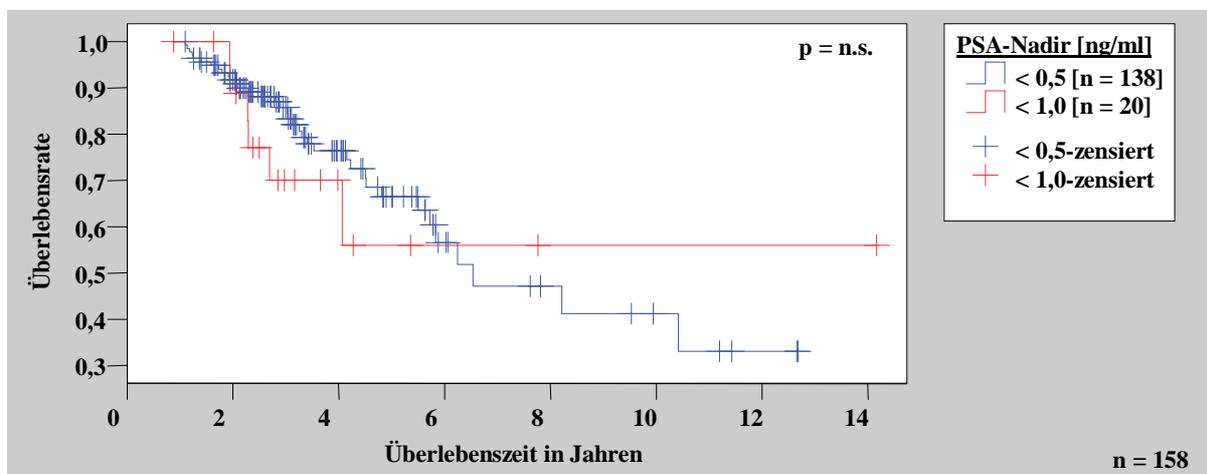


Abb. 57: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir.

In Bezug auf den gesamten Beobachtungszeitraum ($n = 190$) zeigten sich hoch signifikante Überlebensunterschiede ($p = 0,009$) zwischen einer neoadjuvant begonnenen HT gegenüber eines anderen (verzögernde und/oder adjuvante HT, keine HT) Therapieansatzes. Dabei weist die grafische Darstellung einen scheinbaren Überlebensnachteil für die Patienten mit einem neoadjuvanten HT-Ansatz auf.

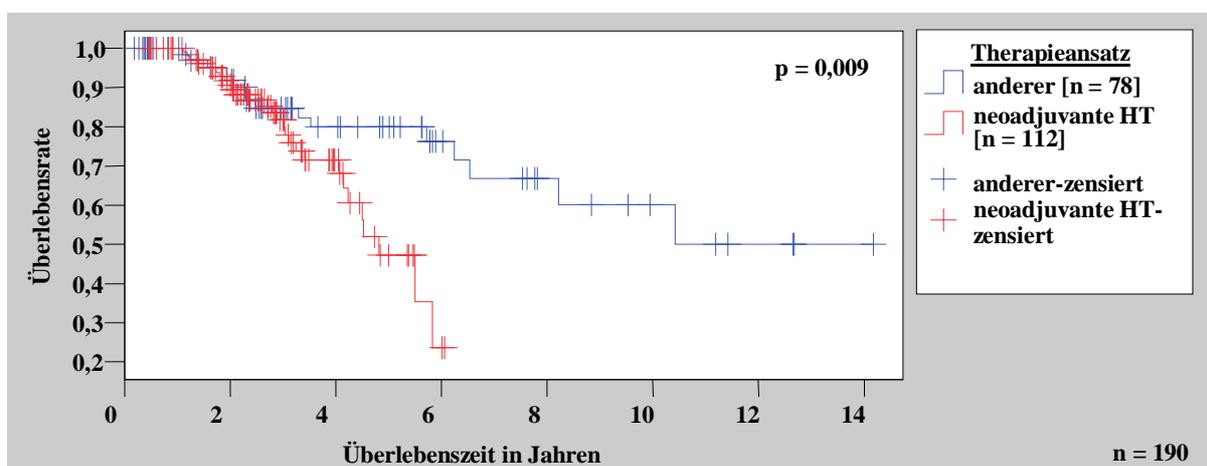


Abb. 58: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansatz.

Im Rahmen des T-Stagings ($n = 176$) zeigten sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen T-Stadium-Gruppen 1-2, 2-3 und 3-4 ($p = 0,268$). Dabei weist die grafische Darstellung einen scheinbaren Überlebensvorteil für die Patienten mit einem T-Stadium T1-2 und T3-4 gegenüber dem T-Stadium T2-3 auf.

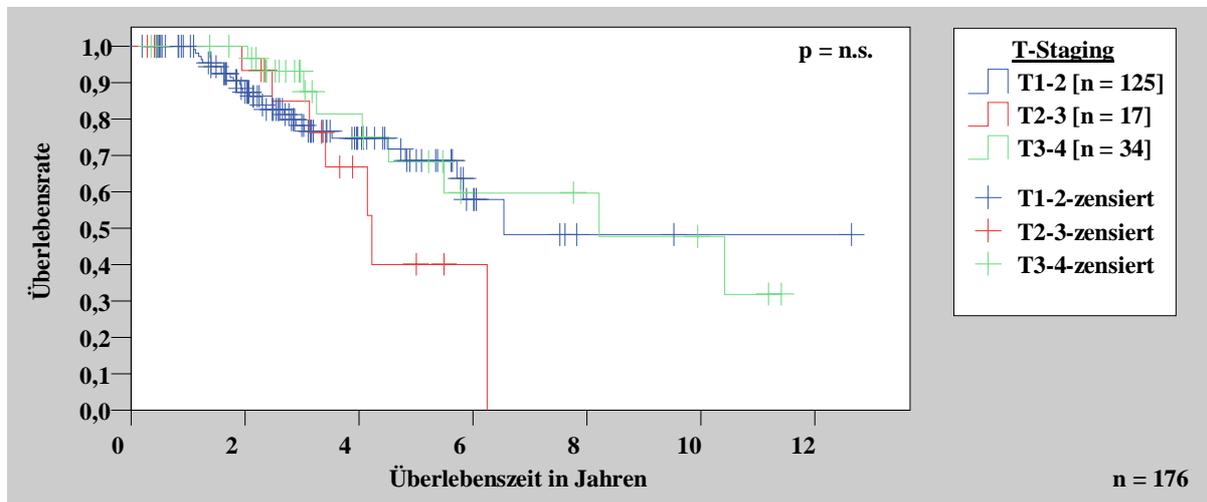


Abb. 59: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Staging.

Im Rahmen der histologischen Klassifizierung nach dem Gleason-Score ($n = 188$) zeigten sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen Gleason-Score-Gruppen 2-4, 5-6 und 7-10 ($p = 0,051$; $p = 0,060$; $p = 0,586$). Dabei weist die grafische Darstellung einen scheinbaren Überlebensvorteil für die Patienten mit der jeweils höheren Gleason-Score-Gruppe auf.

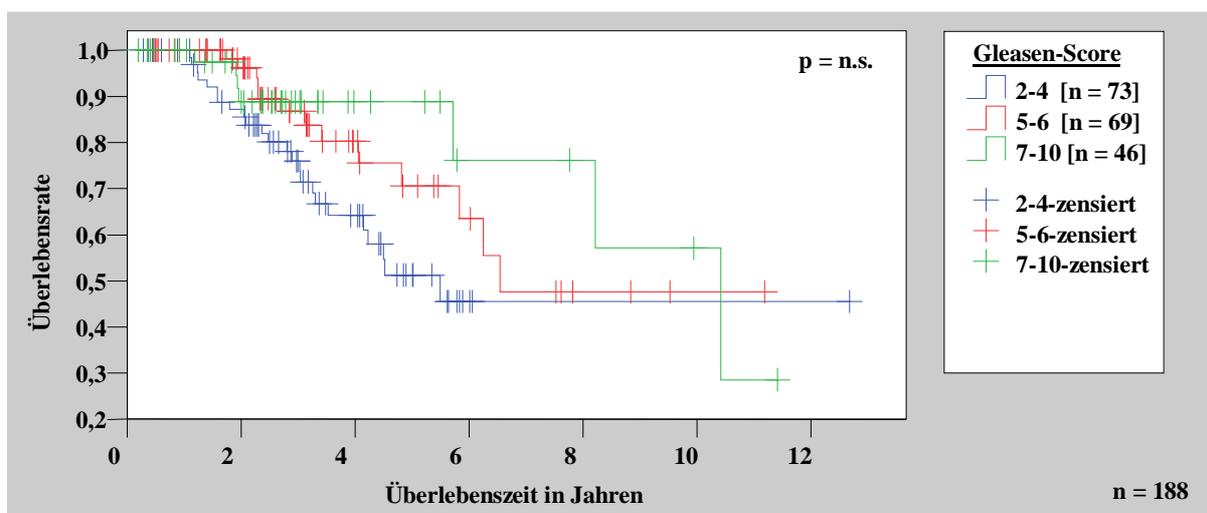


Abb. 60: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score.

Im Rahmen des initialen Gesamt-PSA-Wertes ($n = 165$) zeigten sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen PSA-Gruppen 0-4 ng/ml, 4-10 ng/ml, 10-20 ng/ml und >20 ng/ml ($p = 0,974$). Dabei weist die grafische Darstellung einen scheinbaren Überlebensvorteil für die Patienten mit der jeweils niedrigeren PSA-Gruppe auf.

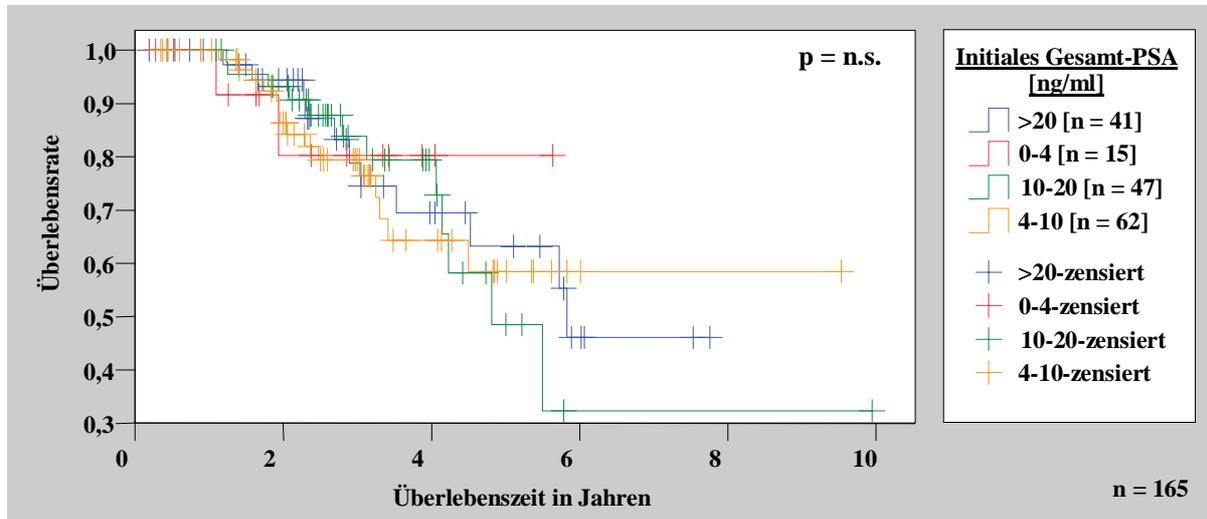


Abb. 61: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom initialen Gesamt-PSA.

5.3.10 Abhängigkeiten zwischen den präradiotherapeutischen Verlaufsrisikoparametern und den postradiotherapeutischen Therapieerfolgsparemtern

Die zu testende Hypothese, war die Annahme, dass eine positive Korrelation zwischen einem höheren PSA-Nadir auf der einen Seite und einem höheren initialen PSA, einem höheren Gleason-Score und einem höheren T-Stadium auf der anderen Seite bestünde.

Um folgende Variablen auf einen signifikanten Zusammenhang (Abhängigkeiten) zu prüfen, wurde der exakte Chi-Quadrat-Test mit der Berechnung der 2-seitigen Monte-Carlo-Signifikanz und dem Test auf einen linear-linearen Zusammenhang verwendet, da es sich um statistisch relativ kleine Fallzahlen handelt und von einer allgemeinen Ordnungsfunktion auszugehen ist.

Beim Test auf Abhängigkeit zwischen den initialen PSA-Gruppen und den postradiotherapeutischen PSA-Nadirgruppen zeigten sich keine Signifikanzen.

	Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Nadir < 0,5 und > 0,5 ng/ml	Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Nadir < 1,0 und > 1,0 ng/ml
Gruppen initiales PSA 0-4, 4-10 ng/ml, 10-20 und > 20 ng/ml	$p = 0,054$ (Tendenz zur Signifikanz)	$p = 0,139$

Tab. 16: Abhängigkeiten zwischen initialer PSA-Gruppe und PSA-Nadirgruppe mittels exaktem Chi-Quadrat-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig).

Weiterhin zeigten sich keine Signifikanzen beim Test auf Abhängigkeit zwischen den Gleason-Score-Gruppen bzw. zwischen den T-Staging-Gruppen auf der einen Seite und den postradiotherapeutischen PSA-Nadirgruppen bzw. PSA-Gruppen zum Beobachtungsendpunkt auf der anderen Seite.

	Gruppen Gleason-Score 2-4, 5-6, 7-10	Gruppen T-Staging 1-2, 2-3, 3-4
Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Nadir < 0,5 und > 0,5 ng/ml	p = 0,139	p = 0,897
Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Nadir < 1,0 und > 1,0 ng/ml	p = 0,157	p = 1,000
Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Wert < 0,5 und > 0,5 ng/ml zum Beobachtungsendpunkt	p = 1,000	p = 0,757
Gruppen postradiotherapeutischer PSA-Wert < 1,0 und > 1,0 ng/ml zum Beobachtungsendpunkt	p = 0,257	p = 0,348

Tab. 17: Abhängigkeiten zwischen PSA-Nadirgruppe bzw. letztem PSA nach ST und Gleason-Score- bzw. Staging-Gruppe mittels exaktem Chi-Quadrat-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig).

Um folgende Variablen auf einen signifikanten Zusammenhang (Abhängigkeiten) zu prüfen, wurde der Kurskal-Wallis-Test (H-Test) mit der Berechnung der Monte-Carlo-Signifikanz verwendet, da es sich um statistisch relativ kleine Fallzahlen handelt und auf das qualitative Ereignis des klinischen Rezidivs geprüft wurde.

Es wurde auf Abhängigkeit zwischen den Gleason-Score-Gruppen 2-4, 5-6 sowie 7-10 bzw. den T-Staging-Gruppen 1-2, 2-3 und 3-4 und dem klinischen Auftreten von Metastasen im Nachbeobachtungszeitraum getestet, wobei sich keine Signifikanz ($p = 0,761$) zeigte.

Bei der Prüfung auf Abhängigkeit zwischen den Gleason-Score-Gruppen 2-4, 5-6 sowie 7-10 und dem postradiotherapeutischen Auftreten eines PSA-Rezidivs über 1,0 ng/ml zeigte sich mit $p = 0,048$ ein signifikanter Zusammenhang.

5.4 Sonderfall – Case Report

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Sonderfall im Sinne eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (PCA) mit einem PSA >400 ng/ml ohne klinische oder bildgebende Zeichen einer Metastasierung, bei dem es unter neoadjuvanter, konkomitanter und adjuvanter Hormontherapie (HT) sowie externer Strahlentherapie (ST) mit kurativer Intention zu einem PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze kam. Nach rund 9 Jahren postradiotherapeutischer Nachbeobachtung gab es weiterhin keinen Anhalt für ein klinisches Rezidiv oder eine Metastasierung des PCA, wobei rund 7 Jahre nach der ST ein Urothelkarzinom der Harnblase diagnostiziert wurde.

Der 51-jährige Patient R.F. stellte sich am 6. September 1999 zur ambulanten urologischen Vorsorgeuntersuchung vor. Dabei fiel ein PSA von 467 ng/ml und ein karzinomsuspekter Palpationsbefund der Prostata in der digitalen rektalen Untersuchung auf. Die äußeren Genitale waren inspektorisch und palpatorisch unauffällig. Die Nieren, Harnblase und äußeren Genitale zeigten sich ohne pathologischen Befund, und es bestand eine subjektiv gute restharnfreie Miktion. Klinisch sowie paraklinisch bestanden keine lokalen oder systemischen Entzündungszeichen (Leukozyten 8,6 Tsd./ μ l i.S.). Anamnestisch waren eine neben einer Benignen Prostatahyperplasie I.^o (Volumen ca. 50 ccm) und ein ausgeheilter Analabszess mit Fistelbildung vor mehreren Jahren keine weiteren urologischen oder sonstigen Beschwerden bekannt. Im transrektalen Ultraschall stellte sich eine inhomogene Prostata mit Verdacht auf ein kapselüberschreitendes Karzinomwachstum beider Seitenlappen dar, wobei das rechte Samenbläschen infiltrierte schien (cT3b nach UICC 2002). Zur histologischen Sicherung der Verdachtsdiagnose folgte die transrektale, ultraschallgestützte 12-fach-Stanzbiopsie der Prostata. In allen 12 Stanzzyllindern wurde ein mittelgradig differenziertes, ausgedehntes, zum Teil hellzelliges Prostataadenokarzinom mit Nervenscheideninfiltration GII, G2a-b, Helpap 2a, Gleason-Score 5 (3+2) nachgewiesen. Es zeigten sich dabei keine Zeichen einer Prostatitis.

Bei einem klinischen V.a. ein lokal weitfortgeschrittenes Stadium cT3b-4 (nach UICC 2002) und V.a. eine bereits bestehende Metastasierung bei einem PSA > 400 ng/ml wurde noch im gleichen Monat nach vorheriger Gynäkomastie-prophylaktischer Bestrahlung beidseits mit 12 Gy eine antiandrogene HT mit Flutamid begonnen.

Zwischenzeitlich wurde ein Plattenepithelkarzinom der Uvula GII pT1 des Pharynx diagnostiziert und kurativ bestrahlt.

Die im Oktober 1999 nachfolgende Staging-Untersuchung mittels konventionellem Thorax-Lungen-Röntgen, Computertomographie des Abdomens und Beckens sowie mittels Ganzkörperskelettszintigraphie erbrachte keinen Anhalt für Lymphknoten- oder

Fernmetastasierung. Unter der antihormonellen Therapie kam es bis Dezember 1999 zu einem PSA-Abfall auf 56,4 ng/ml und einer Verkleinerung der Prostata bei weiterhin bestehendem V.a. ein kapselüberschreitendes Wachstum mit Samenbläscheninfiltration rechts. Unter Fortführung der HT zeigte sich ein erneuter PSA-Anstieg auf 66 ng/ml im Februar 2000. Zur bildmorphologischen Kontrolle wurde eine Magnetresonanztomographie des Beckens durchgeführt, die den Verdacht auf ein infiltrierendes Wachstum in das umgebende Fettgewebe im Sinne einer Kategorie T4 stellte.

Daraufhin wurde von einer radikalen Prostatovesikulektomie Abstand genommen und auf Wunsch des Patienten die definitive, externe Strahlentherapie unter Fortführung der bisherigen „neoadjuvanten HT“ geplant. Wegen eines weiteren PSA-Anstiegs auf 73 ng/ml bis März 2000 wurde zusätzlich ein LHRH-Agonist (Goserelin) als 3 Monatsdepot im Sinne einer maximalen Androgenblockade verabreicht

Sieben Monate nach der Diagnosestellung wurde am 14. April 2000 die definitive, externe Radiatio in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Magdeburg begonnen. Zur Anwendung kamen eine ventrale Steh- und bilaterale Pendelfeld-Technik bei Einzeldosen von 2 Gy à 5 Tage pro Woche und einem Zielvolumen der Prostata und Samenbläschen von 191 cm³ (medianes Dosisvolumen der Blase 62,6%-Gy/ccm und des Rektums 67,2%-Gy/ccm).

Unterdessen wurde am 27. April 2000 ein PSA von 7,96 ng/ml erreicht und die Radiatio Anfang Juni 2000 mit einer Gesamtdosis von 72 Gy abgeschlossen. Zum Mai 2001 stieg das PSA auf 12,8 ng/ml erneut an und im Juni 2006 gab der Patient Hitzewallungen an. Das freie Testosteron betrug 0,87 pg/ml. Daraufhin wurde die Antiandrogentherapie von Flutamid auf Cyproteronacetat und zusammen mit der LHRH-Agonisten-Gabe (Leuprorelin) als maximale Androgenblockade (MAB) bis zum Beobachtungsendpunkt fortgeführt. Hierunter senkte sich der PSA-Wert zunehmend bis auf 0,09 ng/ml im Dezember 2007 und verblieb auf diesem Niveau. In diesem Verlauf zeigte sich wiederholt klinisch und bildgebend im Re-Staging kein Anhalt für Lymphknoten- oder Fernmetastasen bis zum Betrachtungsendpunkt.

Als unerwünschte Nebenwirkungen (UW) der Strahlentherapie traten vorübergehend Beschwerden 2. Grades nach RTOG/ EORTC im Sinne einer leichtgradigen radiogenen Zystitis und Proktitis auf. Zum Beobachtungsendpunkt gab der Patient keine subjektiven Beschwerden im unteren Gastrointestinaltrakt und unteren Urogenitaltrakt mehr an.

Seit November 2005 bemerkte der Patient jedoch eine persistierende schmerzlose Makrohämaturie, woraufhin sich der dringende V.a. auf ein Malignom im harnableitenden System ergab. Einer abklärenden Diagnostik stellte sich der Patient trotz mehrfacher Empfehlungen teils ablehnend bzw. teils nur schrittweise und sehr zögernd gegenüber.

Das Ausscheidungsurogramm im Dezember 2006 ergab keinen pathologischen Befund. Beim Nachweis von G2-G3 Tumorzellen in der Urinausscheidungszytologie im Dezember 2007 willigte der Patient schließlich zur ambulanten Urethrozystoskopie ein, in der papilläre, teils solide Wucherungen der Harnblase und spülzytologisch G3-Urothelkarzinomzellen nachgewiesen werden konnten. Die daraufhin folgende transurethrale Resektion der Harnblase im Januar und die Nachresektion im Februar 2008 ergaben ein multilokuläres, nichtinvasives, papilläres, low grade pTa Urothelkarzinom des Blasenbodens und der rechten Seitenwand.

Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) des Patienten betrug rund 8 Jahre, ging jedoch nur bis zum Stichtag der statistischen Auswertung des Gesamtkollektivs mit 4,7 Jahren in die Gesamtstatistik mit ein.

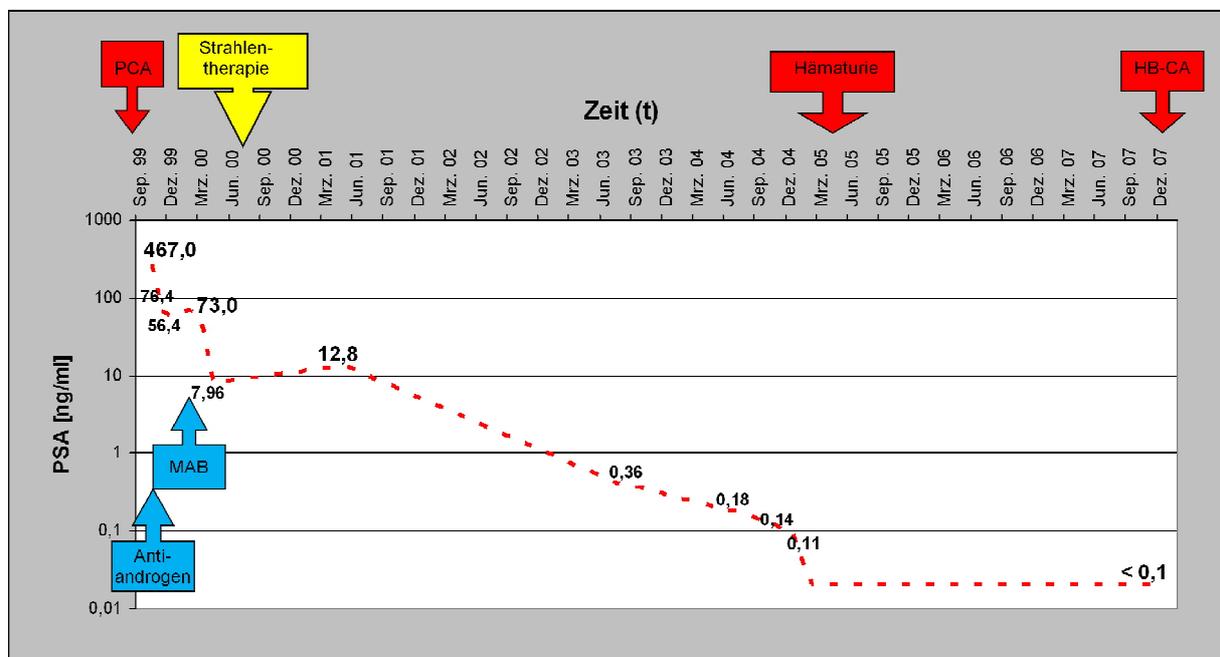


Abb. 62: Verlaufsdarstellung vom Beginn der PCA-Diagnose des Sonderfalls mit PSA-Verlaufswerten und Zeitpunkten der Therapiebeginn bis zum individuellen Beobachtungsendpunkt (logarithmische Darstellung der PSA-Werte).

6 Diskussion

Mit dieser Arbeit wurden im Sinne einer internen Qualitätskontrolle die Patienten der Universitätsklinik für Strahlentherapie Magdeburg nach einer definitiven, externen Strahlentherapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms sowohl auf die Nebenwirkungen als auch auf den Therapieerfolg hin retrospektiv untersucht. Dazu wurden sowohl die akuten, subakuten und chronischen unerwünschten Wirkungen im unteren Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt als auch der PSA- und klinische Verlauf im Sinne einer "Heilung", eines Rezidivs oder eines Progresses bestimmt und dies anschließend auf Abhängigkeiten von radioonkologischen Parametern geprüft.

Da es sich bei dem Intervall der postradiotherapeutischen Nachsorgezeit dieser Patienten von ein bis sieben Jahren um eine nur kurz- bis mittelfristige Beobachtung handelt und die geforderte Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren zur Beurteilung einer langfristigen Kuration nicht erreicht wird, richtet sich deshalb das Hauptaugenmerk auf die unerwünschten strahlentherapeutischen Nebenwirkungen.

Insgesamt spiegelt das ausgewertete Kollektiv von 204 Patienten nicht nur den wissenschaftlich-schulmedizinischen Trend über den Erfassungszeitraum von 1999 bis 2003 anschaulich wider, sondern stellt gerade aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien eine zur Auswertung und zur Diskussion anhand der Vergleichsliteratur repräsentative Gruppe für alle Prostatakarzinom-Patienten mit einer definitiven externen Strahlentherapie dar [117]. Dieser o.g. Zeitraum umfasst eine Ära der 3D-konformalen, definitiven externen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ohne Beckenbestrahlung, ohne Dosisescalation über die Gesamtdosis von 74 Gray hinaus und ohne IGRT. Die zur Diskussion grundlegende Literatur wurde ebenfalls nur aus dieser "Ära" vergleichend herangezogen.

Ein Hauptkriterium zur Beurteilung der Behandlungsqualität der Strahlentherapie ist die Häufigkeit und Intensität der unerwünschten Wirkungen (UW), die sich aufgrund der anatomischen Lage der Prostata nicht vermeiden lassen, da benachbarte gesunde Strukturen im Bestrahlungsfeld selbst liegen und einen Teil der applizierten Dosis erhalten. Um den genauen Grad der unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT) und Urogenitaltrakt (UGT) zu erfassen und deren Überschätzung zu vermeiden, wurden zunächst die urogenitalen und gastrointestinalen, präradiotherapeutischen Beschwerden der Patienten zum Zeitpunkt Null erfasst, anhand der modifizierten RTOG/EORTC-Systematik [105] bewertet und diese bei den graduierten

urogenitalen und gastrointestinalen Beschwerden während und nach der Strahlentherapie wie empfohlen berücksichtigt [46].

Trotz der zahlreichen Literatur über unerwünschte Wirkungen der definitiven externen ST des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (PCA) gibt es darunter aufgrund der großen Variabilität nur sehr wenige direkt vergleichbare Veröffentlichungen mit gleicher Methodik. Davon sind Arbeiten sowohl von Instituten im Rahmen von randomisierten Multicenter-“Vorreiterstudien“ als auch von Kliniken im Rahmen von wie in dieser Arbeit durchgeführten, retrospektiven nicht randomisierten Ergebnisabgleichen im Sinne von internen Qualitätskontrollen in den u. g. Tabellen (Tab. 18 und 19) aufgeführt (gleiche Ergebnisse “fett“ und differente Ergebnisse “kursiv“ gedruckt).

Die Veröffentlichungen von Kurtman [72], Ryu et al. [101] und Nasr et al. [83] zeigten gleichhäufige akute UW ersten Grades des UGT bzw. von Chou et al. [19], Ryu et al. [101], Nasr et. al [83] und Zietman et al. [126] gleichhäufige akute UW ersten Grades des GIT. Ebenfalls gaben die meisten der in der Tabelle 18 genannten Autoren keine UW dritten, vierten und fünften Grades an. Hauptsächliche Unterschiede zeigen sich dadurch, dass bei diesen Arbeiten häufiger akute UW zweiten Grades und seltener keine akuten UW (Grad 0) auftraten.

Autoren	Pat.zahl N	Akute UGT-UW nach RTOG in%/n					Akute GIT-UW nach RTOG in%/n				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Chou et al. 2000 [19]	198	27	40	33	0	0	44	29	27	0	0
Peeters et al. 2005 [86]	669	46		40-42	13	0	51		41-47	6-4	0
Deamaley et al. 2005 [27]	127	13-23	39-41	25-35	10-11	0-3	16-22	34-37	39-47	0-5	0
O’Sullivan et al. 2000 [84]	32/111	13	47	33	7	0	33	40	20	7	0
Kurtman 2001 [72]	26	40-56	25-50	10-18	0	0	20-31	31-60	0-12	20-25	0
Ryu et al. 2002 [101]	173	21-47	27-28	17-26	0	0	33-61	20-24	14-15	0	0
Nasr et al. 2005 [83]	131	50	31	17	2	0	64	27	9	0	0
Zietman et al. 2005 [126]	393	10-22	35-40	42-49	1	0-1	12-34	25-31	41-57	0-1	0
Wendler et al. 2009 [117]	204	72,5	25,0	2,5	0	0	75,9	22,1	2,0	0	0

Tab. 18: Häufigkeiten akuter UW nach RTOG/EORTC anderer Autoren im Vergleich zu dieser Arbeit [19; 27; 72; 83; 84; 86; 101; 117]

Verglichen mit den chronischen UW aus dieser Studie berichteten Dearnaley et al. (2007) [29], Karsdóttir et al. [65], O’Sullivan et al. [84], Kurtman [72] und Abdalla et al. [1] über gleiche Häufigkeitsverteilungen für den UGT. Ebenso wiesen dies die Arbeiten von Dearnaley et al. (1999) [28] und Geinitz et al. [40] für die chronischen UW des UGT und GIT bzw. von Ryu et al. [101] für chronische UW des GIT auf. Weiterhin beschrieben fast alle in der Tabelle 19 genannten Autoren gleichhäufige UW dritten Grades sowie keine UW vierten und fünften Grades. Häufigere chronische UW führten insgesamt Peeters et al. [86], Koper et al. [68], Goldner et al. [45] und Zietman et al. [126] auf, während Kurtman [72] und O’Sullivan et al. [84] zu selteneren chronischen UW kamen.

Autor	Pat.zahl N	Chronische UGT-UW nach RTOG in%/n					Chronische GIT-UW nach RTOG in%/n				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Dearnaley et al. 1999 [28]	114	47-91	2-35	6-15	0-5	0	59-91	5-36	2-5	0	0
Karsdóttir et al. 2008 [65]	198/247	70-81	12-21	6-9	0	0-1	60-69	1-4	29-34	0-2	0-1
Peeters et al. 2005 [86]	669	63-66		28-30	5-7	0,1	65-74		23-30	2-5	0,6
Dearnaley et al. 2007 [29]	843	78-71	14-17	6-8	2-4	0	37-27	45-47	14-20	4-6	0
O’Sullivan et al. 2000 [84]	32/111	93	7	0	0	0	93	7	0	0	0
Koper et al. 2004 [68]	123/266	63	28	9		0	53	40	7		0
Kurtman 2001 [72]	26	81	12-20	0	0	0	87-90	10-12,5	0	0	0
Geinitz et al. 2005 [40]	301	50-90	7-12	3-8	1-4	0	70-80	15-29	1-4	1	0
Ryu et al. 2002 [101]	173	40-67	21-23	6-10	1-2	0	41-78	16-21	5-7	0-1	0
Zapatero et al. 2005 [123]	360	55	30	14	1	0	68	22	9	1	0
Abdalla et al. 2002 [1]	449	75-84	14-19		2-6	0	83	15		2	0
Zietman et al. 2005 [126]	393	37	43	18-20	1-2	0	40-53	36-43	8-17	1	0
Goldner et al. 2009 [45]	399	50	31	16	2	0	60	15	23	2	0
Wendler et al. 2009 [117]	176/204	79,5	12,5	5,7	2,3	0	75,9	22,1	2,0	0,6	0

Tab. 19: Häufigkeiten chronischer UW nach RTOG/EORTC anderer Autoren im Vergleich zu dieser Arbeit [1; 28; 29; 40; 45; 65; 68; 72; 84; 86; 101; 123; 126]

Zusammenfassend fanden sich in der vergleichbaren Literatur weder Berichte von selteneren bzw. geringeren akuten noch von selteneren bzw. geringeren chronischen unerwünschten Wirkungen, wobei vor allem relativ häufiger Beschwerden 2. und 3. Grades nach RTOG/EORTC veröffentlicht wurden. Jedoch muss man hierbei einräumen, dass es sich um eine rein retrospektive Erhebung von subjektiven Daten handelt, die durch die behandelnden Strahlentherapeuten und Urologen anhand von ihrer Patientenanamnese und ihrer klinischen

Beurteilung gewonnen wurden. Diese basierten auf der reinen Formulierung der Beschwerden, wobei entsprechend ihres Fachgebietes üblicherweise weder die Urologen die RTOG/EORTC-Systematik, noch die Strahlentherapeuten urologische Beschwerde-Scores anwenden und somit primär keine Vereinheitlichung vorherrscht. Trotz dieser kritischen Sicht der eigenen Ergebnisse bei der Erhebung und Interpretation handelt es sich um valide Daten der behandelnden Strahlentherapeuten und Urologen mit den verhältnismäßig besten Nebenwirkungsdaten verglichen mit der entsprechenden Literatur. Zugrunde liegen dieser und der verglichenen Studien zudem eine gleiche Methodik und gleiche Auswertungsmethoden.

Die aus den Tabellen 18 und 19 abzulesenden Differenzen könnten aus einzelnen nur geringen Unterschieden im Studiendesign und von Gesamt- und Einzeldosen, Strahlenfeldertechniken, Planungsziel- und Dosisvolumina, Bewertungen der unerwünschten Wirkungen im Rahmen nach der RTOG/EORTC-Systematik sowie Hormontherapieanwendungen resultieren. U. a. werden die Beschwerden von den Patienten und behandelnden Ärzten oft unterschiedlich bewertet, was eine exakte, objektivierbare Graduierung erschwert [45]. Dies ist ein entscheidender Grund für die standardisierte Bewertung nach RTOG/ EORTC als Bewertungsmaßstab, wobei bei Benutzung dieser Standards immer eine subjektive Fehlerquelle bleibt. Auch hängt die Patientenzufriedenheit nach der Bestrahlung nicht nur von der subjektiven Bewertung ihrer aktuellen, behandlungsspezifischen Leiden ab, sondern auch vom subjektiven Vergleich ihrer post- mit den prätherapeutischen Beschwerden. So können sich die bei den Patienten nach der Behandlung in Erinnerung gerufenen Beschwerden vor Strahlentherapiebeginn stark vom tatsächlich erhobenen, subjektiven Beschwerdegrad vor dem Behandlungsbeginn unterscheiden [37]. Dabei kommt den proktitischen und Inkontinenz-Beschwerden eine subjektiv höhere Bedeutung zu als zystitischen Beschwerden [66]. Jedoch sollte man bei hohen UW-Raten stets berücksichtigen, dass auch in einer vergleichbaren Prostatakarzinomerkrankungs- und -therapiefreien Referenzgruppe der Bevölkerung überraschend häufig gleichartige, urogenitale und gastrointestinale Beschwerden vorkommen [10]. Deshalb ist bereits die „richtige“, individuelle Wahl der Therapiemethode von entscheidender Bedeutung, welche von komplexen Faktoren abhängig ist und die posttherapeutische Lebensqualität beeinflusst [106].

Generelle signifikante Zusammenhänge in dieser Arbeit zwischen den Häufigkeiten bzw. der Stärke der UW und den ST-Parametern, wie Gesamtdosis, Zielvolumen und Dosisvolumen, fanden sich in dieser Studie nicht (siehe 5.2.5). Die aufgetretenen einzelnen Signifikanzen und Tendenzen liegen aufgrund ihrer Anzahl und Verteilung statistisch eher im Zufallsbereich. Im Gegensatz dazu finden in der aktuellen Literatur zahlreiche für die

Bestrahlungsplanung richtungsweisende Untersuchungsergebnisse zu Risikoparametern für radiogene UW des unteren UGT und GIT.

Während Valicenti et al. [110] häufiger akute UW des UGT ohne vermehrte akute UW des GIT oder chronische UW nach einer neoadjuvanten HT herausfanden, beschrieben im Gegensatz dazu Schultheiss et al. [104] häufiger chronische UW des UGT und GIT nach einer neoadjuvanten HT. Dies wiederum konnten Liu et al. [74] für chronische UW des GIT nur bei kurzzeitiger Anwendung einer neoadjuvanten HT weniger als 2 Monate nachweisen.

Trotz einer Steigerung der Gesamtdosis (Dosisescalation über 74 Gy) konnten Peeters et al. (2005) [86] und Zietman et al. [126] mit ihren Untersuchungen keine signifikant höheren UW-Raten des unteren UGT und GIT bestätigen, während Goldner et al. [45] verstärkte UW des unteren UGT feststellten. Weiterhin beschrieben Peeters et al. [86] präradiotherapeutische Beschwerden des unteren UGT bzw. GIT sowie transurethrale bzw. abdominelle Voroperationen als signifikante Prognosefaktoren für vermehrte chronische UW des unteren UGT bzw. GIT.

Fiorino et al. [36] und Vargas et al. [111] stellten die eindeutige Abhängigkeit zwischen den Variablen eines größeren Dosisvolumens des Rektums sowie zwischen einem größeren ZV und häufigeren bzw. verstärkten chronischen Rektumbeschwerden dar. Dearnaley et al. (2005) [27] zeigten einen Nachteil eines größeren Sicherheitssaum des Planungszielvolumens von 1,5 cm gegenüber 1,0 cm durch vermehrte UW des unteren GIT und UGT bei gleichem Outcome der Patienten auf. Vordermark et al. [112], Mavroidis et al. [75] und Peeters et al. (2006) [87] betonten, dass die Stuhlinkontinenz im Sinne von UW des unteren GIT weniger vom Dosisvolumen des Anorektums, sondern vielmehr von der effektiven Dosis des Analkanals als entscheidender Risikofaktor abhängig ist. Diese plausible gezielte Aussage konnten wir nicht darstellen, da in der vorliegenden Arbeit bei der Definition der Risikoorgane in der Bestrahlungsplanung nicht zwischen Analkanal und Anorektum unterschieden wurde. Für künftige Betrachtungen und eine Optimierung der Behandlungsqualität sollte dies künftig berücksichtigt werden.

Neben den unerwünschten Wirkungen (UW) ist die Beurteilung des Therapieerfolgs primär anhand des PSA-Verlaufs und sekundär anhand krankheitsspezifischer, klinisch definierter Überlebensraten das zweite Hauptkriterium der Behandlungsqualität der Strahlentherapie (ST). Dabei wird jedoch zur ausreichenden Beurteilung der Kuration eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren gefordert, welche entsprechende prospektive, randomisierte Langzeitstudien zum Ziel haben. In dieser Studie handelt es sich bei einem postradiotherapeutischen Nachbeobachtungsintervall von ein bis sieben Jahren (Mittel rund 32 Monate) jedoch um eine nur kurz- bis mittelfristige Beobachtung. Somit sind die retrospektiven Daten zum Therapieerfolg nur eingeschränkt beurteilbar und nicht mit entsprechenden Langzeitstudien direkt vergleichbar.

Generell sollte der PSA-Wert nach der ST fallen, wobei allgemein gilt, dass je niedriger der PSA-Nadir ist, desto besser ist das zu erwartende Ergebnis im Sinne einer kurativen Intention. Da jedoch bei der primären ST des PCA im Gegensatz zur radikalen Prostatovesikulektomie (RPE) die Prostata als solches erhalten und in situ verbleibt, ist posttherapeutisch trotz fehlender Metastasierung (N0 M0) kein Absinken des PSA-Wertes auf null zu erwarten. Studien zu Rebiopsien konnten zeigen, dass die Prostataepithelien nach der ST ein variables Spektrum von unveränderter, aktiver Persistenz bis hin zum vollständigen Schwund bieten. Weiterhin existiert ein prolongierter Regressionseffekt der Radiation sowohl des benignen als auch des karzinomatösen Prostatagewebes bis zu 6-18 Monaten nach Bestrahlungsende [33], wodurch auch eine entsprechend lange Eintrittszeit bis zum Nadir zu erwarten ist. Beim zugrundeliegenden Patientenkollektiv wurden keine Prostata-Rebiopsien nach der Strahlentherapie durchgeführt. Außerdem gibt es bei der ST im Gegensatz zur Radikalen Prostatovesikulektomie kein histologisches Präparat, das unmittelbar auf einen Therapieerfolg bzw. Therapieversagen und die Notwendigkeit einer adjuvanten Maßnahme schließen lässt. Demzufolge war man in dieser Studie auf den postradiotherapeutischen PSA-Wert und die Staging-Untersuchungen im Verlauf angewiesen. In der Literatur fehlen jedoch konkrete Vorgaben über zeitliche Eckpunkte der PSA-Wertbestimmung im Rahmen der ST. Erstrebenswert wäre mindestens die Messung der PSA-Werte direkt vor Beginn der ST und 4-6 Wochen nach Beendigung der ST sowie eine engmaschige Bestimmung alle drei Monate, um exakter ein Absinken, einen PSA-Bounce (s.u.), den PSA-Nadir und einen PSA-Wiederanstieg zu beobachten und um entsprechende Studienergebnisse mit unterschiedlicher Strahlentherapiemethodik besser vergleichen zu können. Die mittlere Zeitdifferenz zwischen dem letzten PSA-Wert vor Beginn der ST und dem ersten PSA-Wert nach Beendigung der ST betrug in dieser Studie 7 Monate (Max.: 45 Monate). Dabei ist zu bedenken, dass dieser teils lange Zeitraum ohne PSA-Zwischenwert zu Fehlinterpretationen des Therapieerfolgs führen

kann. PSA-Werte während der ST wurden in diesem Patientengut nicht bestimmt, jedoch gibt es laut Literatur Überlegungen eines möglicherweise prognostisch bedeutsamen „intratherapeutischen“ PSA-Verlaufs mit der Option, die Therapieaggressivität entsprechend anzupassen [107].

In dieser Studie erreichten 91,9% bzw. 80,3% einen PSA-Nadir von $\leq 1,0$ ng/ml bzw. $\leq 0,5$ ng/ml (48,7% nahezu unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml). Die mittlere Eintrittszeit des PSA-Nadirs von $\leq 1,0$ ng/ml betrug 15,57 Monate [117]. Vergleichend dazu finden sich in der entsprechenden Literatur größerer Studien deutlich geringere PSA-Nadir-Raten. So erlangten in der Multicenter-Studie von Ray et al. [97] 63% bzw. 32% einen PSA-Nadir $\leq 1,0$ ng/ml bzw. $\leq 0,5$ ng/ml. In einem Dosisvergleich durch Zietman et al. [126] kamen in der 70 Gy-Gruppe 81% bzw. 45% und in der 80 Gy Gruppe 87% bzw. 60% auf einen PSA-Nadir $\leq 1,0$ ng/ml bzw. $\leq 0,5$ ng/ml in einer medianen Zeit von 28 bzw. 36 Monaten. Für das Erreichen eines medianen Nadirs von 1,0 ng/ml wurden in der Studie von Soto et al. [106] im Median 13 Monate benötigt. Bei Kuban et al. [70] erzielten von 4839 Patienten rund zwei Drittel einen Nadir $\leq 1,0$ ng/ml bzw. ein Drittel $\leq 0,5$ ng/ml. Mehrere Autoren konnten für die Prognose bedeutend nachweisen, dass ein niedrigerer PSA-Nadir und eine kürzere Zeit bis zum Erreichen des PSA-Nadirs unabhängig voneinander signifikant mit einer längeren PSA-rezidivfreien, PCA-krankheitsfreien und metastasenfreien Überlebenszeit korrelieren [97].

Das biochemische Rezidiv im Sinne eines definierten PSA-Anstiegs („biochemisches Therapieversagen“) gilt als legitimer Endpunkt eines Behandlungsergebnisses bei der definitiven externen ST des lokalisierten PCA [4; 98]. Die Ursache hierfür kann vielfältig sein. So kann es sowohl einen lokalen Tumorprogress oder ein lokales Tumorrezidiv als auch eine sich neu ausgebildete oder zunehmende, aber bereits bestehende und bisher nicht erkannte (Mikro-) Lymphknoten- oder Fernmetastasierung bedeuten. Die Relation zwischen dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs und einer geringeren Gesamt- und metastasenfreien Überlebensrate wird in der Literatur debattiert. Während einige Autoren wie Pollack et al. [94] eine stark signifikante, positive Korrelation nachwiesen, konnten dies andere wie Kupelian et al. trotz eines gewissen Trends zu einer verminderten Überlebensrate und dem Auftreten eines Rezidivs über eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren nicht bestätigen [71]. Diesbezüglich sind weitere Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vonnöten.

Bei der Bewertung eines PSA-Rezidivs muss man zunächst die unterschiedlichen Definitionen berücksichtigen [4; 98]. In dieser Studie zeigte sich analog der ASTRO-Definition [4] ein biochemisches Rezidiv bei 43% unserer Patienten (davon 22,8% PSA-Anstieg auf >1,0 ng/ml) und entsprechend der ASTRO-Phoenix-Definition von Roach et al. [98] bei 7,6%. Ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,048$) fand sich weiterhin zwischen den Gleason-Score-Gruppen 2-4 (low risk), 5-6 (intermediate) sowie 7-10 (high risk) und dem postradiotherapeutischen Auftreten eines PSA-Rezidivs über 1,0 ng/ml [117]. Parallel dazu sind in der Literatur gleiche Raten zum PSA-Rezidiv nach ASTRO, jedoch deutlich höhere Raten nach ASTRO-Phoenix zu finden. Goldner et al. [45] sahen bei 35% (ASTRO) bzw. bei 23% (ASTRO-Phoenix) ein biochemisches Rezidiv nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit und konnten ebenfalls signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv für high-risk- gegenüber low-risk-Patienten nachweisen. In der Patientengruppe von Kupelian et al. [71] trat in 14% ein PSA-Rezidiv (ASTRO-Phoenix) nach 5 Jahren auf. Morgen et al. [80] beschrieben in 34% (ASTRO) und 31% (ASTRO-Phoenix) der Fälle ein biochemisches Rezidiv, während ein höherer Gleason-Score signifikant mit einer höheren Rezidivrate korrelierte. Die Studienergebnisse dieser Autoren basieren jedoch auch auf einer längeren Nachbeobachtungszeit als in der hier durchgeführten Analyse, was die Unterschiede der Rezidivrate nach ASTRO-Phoenix zum einen durch die zunehmende empirisch festgestellte Ungenauigkeit und zum anderen durch die mit der Zeit zunehmenden Rate an späten Rezidiven erklären könnte. Zur Bestimmung eines biochemischen Rezidivs (PSA) wird die ASTRO-Definition (1996) inzwischen wegen ihrer falsch hohen Rate aufgrund artifizierlicher Ungenauigkeiten durch die Rückdatierung, die Notwendigkeit eines langen follow-up, falsch positiver Fälle aufgrund eines PSA-Bounces, Nichtberücksichtigung einer Hormontherapie und wegen der fehlenden klinischen Korrelation zur Heilungsrate nicht mehr empfohlen. Zu deren Vermeidung wurde sie durch die für die definitive externe ST mit oder ohne Hormontherapie ASTRO-Phoenix-Definition (2005) ersetzt, welche für den PSA-Verlauf definitionsgemäß mehr Spielraum lässt. Trotzdem oder gerade deswegen zeigen sich eine höhere Korrelation zum klinischen Verlauf bei gleichzeitig zunehmender Ungenauigkeit bei einem längeren follow-up, eine bessere klinische Vergleichbarkeit mit der RPE und eine Reduktion falsch positiver Rezidivfälle aufgrund eines PSA-Bounces [98]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden Ergebnisse sowohl objektiv für sich gesehen als auch im Vergleich mit großen Studien bei jedoch längeren Nachbeobachtungszeiträumen sehr gute PSA-Rezidivraten insbesondere bei Anwendung der empfohlenen ASTRO-Phoenix-Definition aufweist.

Abzugrenzen von einem PSA-Rezidiv ist der PSA-Bounce (“Sprung“) im Sinne eines vorübergehenden PSA-Anstiegs von mindestens 0,4 ng/ml über 3-6 Monate (bei ca. 15-50% der Patienten) innerhalb von 24 Monaten nach Strahlentherapieende, gefolgt von einem PSA-Abfall unter den Ausgangswert vor dem PSA-Bounce [52]. Dieses Phänomen kann zur Fehlinterpretation eines PSA- bzw. Lokalrezidivs und damit zu falsch hohen Rezidivraten und schlechteren rezidivfreien Überlebensraten führen [98] (5.2.5 Abb. 64). Die Bedeutung eines PSA-Bounce bleibt laut Literatur umstritten [61; 34; 100]. So konnten einige Arbeitsgruppen für Patienten mit einem PSA-Bounce ein erhöhtes Risiko für ein PSA-Rezidiv [61] sowie einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie, metastasenfreie und Gesamtüberleben bei einem PSA-Bounce unter der Größe von 1,4 ng/ml [34] feststellen. Ein PSA-Bounce wurde in dieser Arbeit nicht explizit statistisch festgehalten und wurde ohne adjuvante HT bei folgender PSA-Rezidivfreiheit nicht als PSA-Rezidiv gewertet. Sonst wurden postradiotherapeutische PSA-Anstiege im Sinne der ASTRO- und ASTRO-Phoenix-Definitionen [4; 98] als PSA-Rezidiv gewertet. Insgesamt könnten diese Definitionen den großen Unterschied der Rezidivraten von 43% (ASTRO) und 7,6% (ASTRO-Phoenix) in dieser Untersuchung erklären.

Bei 10,6% der Patienten wurde eine Fernmetastasierung beschrieben. Zum Beobachtungsendpunkt waren 3,3% der Patienten an einem progressiv disseminierten PCA verstorben. Damit betragen in dieser Studie das krankheitsfreie (metastasenfreie) Überleben 89,4%, das tumorspezifische Überleben 96,7% und das Gesamtüberleben 87,8%. Die geschätzte mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 12,5 Jahre nach Diagnosestellung des PCA, und die geschätzte, mittlere rezidivfreie Überlebenszeit nach Erreichen des PSA-Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml 8,5 Jahre [117]. Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit analogen Studien, wobei Zietman et al. [126] ein Gesamtüberleben von 96% und ein tumorspezifisches Überleben bis 99%, Goldner et al. [45] ein Gesamtüberleben von 87% und ein tumorspezifisches Überleben von 97%, Morgan et al. [80] ein krankheitsfreies Überleben von 93% sowie Dearnaley et al. (2007) [29] ein Gesamtüberleben von 89%, ein tumorspezifisches Überleben von 96% und ein krankheitsfreies Überleben von 93% beschrieben.

Neuere Publikationen legen das Hauptaugenmerk weniger auf die für den Vergleich der zugrundeliegenden Basisdaten wichtigen, einzelnen Häufigkeiten der klinischen und radioonkologischen Parameter bzw. deren Gruppeneinteilungen. Vielmehr prüfen sie auf Untersuchungen von Abhängigkeiten zwischen dem Therapieerfolg (v.a. PSA-Verläufe und Zielwerte) und den radioonkologischen Parametern und werten hauptsächlich möglich

Korrelationsfaktoren aus. Dabei legen diese teils prospektive Multicenterstudien mit größeren Patientenkollektiven und längeren Nachbeobachtungszeiten v.a. Wert auf den PSA-Nadir und die biochemische Rezidivfreiheit gegenüber den klinischen präradiotherapeutischen Standardparametern wie PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium und den therapeutischen Parametern wie Gesamtdosis, Dosisvolumen, Zielvolumen, Feldertechnik und Hormontherapie.

Generelle signifikante Überlebensunterschiede oder Abhängigkeiten zwischen den präradiotherapeutischen Risikoparametern, den therapeutischen Variablen oder den postradiotherapeutischen Therapieerfolgsparmetern fanden sich in dieser Studie nicht (siehe 5.3.9 und 5.3.10). Dabei ergaben sich einzelne scheinbare, nicht signifikante Überlebensvorteile einzelner Patientengruppen (T3-4 vs. T1-2 bzw. T2-3; PSA-Nadir $<1,0$ vs. $<0,5$; Gleason Score 7-10 vs. 5-6 vs. 2-4; initiales PSA 0-4 vs. 4-10 vs. >20 vs. 10-20). Jedoch zeigte sich ein hoch signifikanter Überlebensnachteil ($p = 0,009$) der Patienten mit einer neoadjuvant begonnenen Hormontherapie (HT) gegenüber eines anderen Hormontherapieansatzes [117]. Erklärbar wäre dieses primär nicht zu erwartende Phänomen als Bias durch die Vorselektion durch den behandelnden Arzt, wobei primär die high-risk-Patienten mit einem initialen PSA ≥ 10 ng/ml, jüngerem Diagnosealter, schnellem PSA-Anstieg, familiärer Vorbelastung, mit einem Gleason-Score 7-10 und/ oder einem Stadium $\geq T2-3$ und einer damit verbundenen primär schlechteren Prognose eine neoadjuvante HT mit einer Intention zum Downstaging erhielten.

Aufgrund der Komplexität der Hormontherapie ist eine Beurteilung des Einflusses auf den Therapieerfolg in dieser Arbeit nur sehr eingeschränkt möglich. Zum einen fehlte wegen der Retrospektivität ein klares Studiendesign mit genauen Kriterien der HT. Dadurch war eine genaue Differenzierung der Absicht der HT zum Tumor-Downstaging, zur Verzögerung der definitiven Therapie, zur adjuvanten Rezidivverzögerung bzw. Tumorkontrolle oder zur palliativen Beschwerdelinderung nicht immer möglich. Zum anderen konnten viele Unterbrechungen nicht berücksichtigt bzw. deren Begründung nicht evaluiert werden. Dadurch ergaben sich zur Strahlentherapie zusätzliche Konzeptgruppen der HT mit zusammengefassten, großen HT-Zeiträumen mit zum Teil sehr kleinen Fallzahlen. Ein deutlicher Einfluss der Hormontherapie auf den Therapieerfolg ist jedoch anzunehmen (siehe auch 3.9) [13; 51; 91; 92; 116]. Mit der Anwendung einer adjuvanten Hormontherapie berichteten Antonarakis et al. [6] über ein längeres krankheitsfreies und Gesamt-Überleben von Patienten mit einem lokalisierten bis lokal fortgeschrittenen, nichtmetastasierten PCA, wobei sich in bisherigen aktuellen Studienergebnissen wie von Schröder et. al (2007) [103]

ein Überlebensvorteil einer frühen adjuvanten HT gegenüber einer verzögerten adjuvanten HT abzeichnet.

Zusätzlich werden die Prognose und damit das Therapiekonzept durch den histologischen Tumorgrad und das Tumorstadium bestimmt. Dabei ist die Beurteilung des histopathologischen, klinischen und bildgebenden Befundes von der Interpretation des Untersuchers aus den Fachbereichen der Pathologie, Urologie, Radiologie und Nuklearmedizin abhängig. Die Problematik des Under- oder Overgradings bei der Frage des Entartungsgrades und der damit verbundenen Aggressivität des PCA sowie des Under- und Overstagings bei der Frage nach Kapselüberschreitung oder Metastasierung werden in der Literatur diskutiert [96]. Die histopathologische Einteilung in dieser Auswertung basiert auf dem zur Diagnosezeit allgemein gültigen und empfohlenen Gleason-Grading, wonach der Gleason-Score 7 zum High-grade-PCA mit schlechter Prognose zählte. Seit 2005 erhielt das Gleason-Grading eine erstmals grundlegende Revision mit bedeutsamen prognostischen Unterschieden, welche retrospektiv nicht berücksichtigt werden konnte und zur Zeit der Risikobewertung der Patienten durch die ambulanten Urologen und Strahlentherapeuten noch nicht existierte. Hierbei wird nach Helpap et al. (2009) [54] der Gleason-Score 7a (3+4) als Low-grade-PCA (low-intermediate-risk) von 7b (4+3) als High-grade-PCA (high-risk) unterschieden, da er eine deutlich bessere Prognose besitzt, zu den häufigsten histopathologischen Befunden in Fällen mit einem PSA <10 ng/ml und einer Tumorausbreitung <20% zählt und in 95% der Fälle mit einem nicht kapselüberschreitenden Stadium pT2 verbunden ist.

Insgesamt kann der klinische Einsatz der kurativ intendierten externen Radiotherapie außerhalb von Studienbedingungen mit der standardisierten 3D-Konformationstechnik die bekannten guten Studienergebnisse beim Prostatakarzinom reproduzieren [117].

Perspektivisch ist bei der derzeitigen technischen Entwicklung der definitiven externen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels Dosisescalation (>74-80 Gy) [29; 86; 99], intensitätsmodulierter Strahlentherapie (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT) [35] und Bild-geführter Strahlentherapie (Image-Guided Radiotherapy, IGRT) [93] eine Verbesserung der bisherigen Ergebnisse im Sinne von höheren Kurationsraten zugunsten gleicher oder geringerer unerwünschter Wirkungen zu erwarten. Gleichzeitig wird die Nachfrage nach nichtinvasiven kurativen Maßnahmen wie der externen Strahlentherapie steigen, um einer höheren Komplikationsrate im Rahmen einer "Übertherapie" durch eine "Überdiagnose" des eventuell klinisch nicht relevanten PCA bei gleichzeitig zunehmender Lebenserwartung entgegen zu wirken.

Ein wie in 5.3 beschriebener Sonderfall mit einem initialen PSA >400 ng/ml und einem kurativen Verlauf wurde bisher in der registrierten Literatur nicht beschrieben. Zwar liegen bei einem PSA >100 ng/ml meistens bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen des Prostatakarzinoms (PCA) vor [95], was gegen eine primäre kurative Intention spricht, jedoch gab es in diesem Sonderfall mit einem PSA von 467 ng/ml mit einem bioptisch gesicherten und bildgebend als T4 eingestuften high-risk-PCA weder klinisch noch bildgebend einen Anhalt für ein metastasiertes PCA. Unter der antiandrogenen Hormontherapie und Strahlentherapie (ST) kam es dann im kurativen Sinne bei einem follow-up von rund 8 Jahren zu einem PSA-Abfall auf <0,1 ng/ml. Gleichsam konnten auch andere Untersuchungen wie von Wiebe et al. [188] zeigen, dass high-risk-PCA-Patienten mit einem PSA >50 ng/ml ohne Anhalt für eine Metastasierung eine mit der Literatur vergleichbare Chance zur Kuration unter einer aggressiven Primärtherapie wie high-risk-PCA-Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert haben.

Auch das spätere Auftreten des Harnblasenkarzinoms nach der ST des PCA in dem beschriebenen Sonderfall ist zu diskutieren. Als Besonderheit sind kanzerogene Strahlenschäden der Risikoorgane von den reizbedingten unerwünschten Wirkungen (UW) der ST hervorzuheben. Obwohl ionisierende Strahlen mit einer Latenzzeit von ca. 10-20 Jahren kanzerogen wirken können [50], wiesen bisher keine Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für Blasen- [20] oder Rektumkarzinome [67] nach einer externen ST des PCA nach. Vielmehr scheint die gemeinsame Häufung von Prostata-, Rektum- und Blasenkarzinomen durch die jeweilige relative Häufigkeit dieser Tumoren mit teils unabhängigen Risikofaktoren zu beruhen. [20; 67]. Sehr selten kann es durch die definitive ST des PCA zur Induktion von Prostatazweitumoren kommen, wozu in erster Linie Sarkome zählen [82]. In dieser retrospektiven Studie ist kein Fall eines strahleninduzierten Zweitmalignoms bekannt geworden. Das Auftreten eines Harnblasenurothelkarzinoms bei dem hier beschriebenen Sonderfall muss eher als nicht kausale Assoziation interpretiert werden, zumal die Latenzzeit von 5 Jahren relativ kurz ist [20].

Schlussendlich ist dies die erste Beschreibung in der registrierten Literatur einer definitiven, externen Radiatio eines lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten PCA mit einem initialen PSA >450 ng/ml mit einem "kurativen" Verlauf über rund 8 Jahre unter Androgensuppression. Dieser Fall zeigt, dass die definitive, externe Strahlentherapie unterstützt durch eine (neo-)adjuvante Hormontherapie mit kurativer Intention auch bei lokal fortgeschrittenen PCA-Stadien mit deutlich erhöhten PSA-Werten durchgeführt werden kann, wenn eine kurative, radikale Prostatovesikulektomie nicht mehr möglich scheint.

7 Zusammenfassung

Insgesamt spiegelt diese Auswertung von 204 Patienten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg aus dem Zeitraum 1995-2005 sehr gute statistische Ergebnisse bezüglich der Ausprägung unerwünschter Wirkungen und der Therapieergebnisse im Sinne einer kurativen Intention der definitiven, externen, 3D-konformalen Strahlentherapie bis 74 Gy des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostataadenokarzinoms wider [117].

Nach RTOG/ EORTC entwickelten insgesamt nur eine Minderheit der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen der Bestrahlung, wovon den Hauptteil geringgradige Beschwerden ersten bis zweiten Grades (G1-G2) ausmachten. Im unteren Urogenitaltrakt wiesen 1/4 der Patienten akute unerwünschte Wirkungen (G1) und rund 1/5 chronische Nebenwirkungen (G1/G2) auf. Im unteren Gastrointestinaltrakt erlitten weniger als 1/4 der Patienten akute (G1) bzw. 1/10 chronische Beschwerden (G1/G2). Zum Beobachtungsendpunkt waren mehr als 95% der Patienten im unteren Urogenital- und Gastrointestinaltrakt beschwerdefrei (G0). Zum Beobachtungsendpunkt waren mehr als 95% der Patienten beschwerdefrei.

Bezüglich der kurativen Intention erreichten mehr als 90% einen PSA-Tiefstwert von $\leq 1,0$ ng/ml bzw. lagen rund 50% nahezu unterhalb der PSA-Nachweisgrenze. Bei rund 8% der Patienten kam es zu einem biochemischen Rezidiv, so dass die biochemische Kontrollrate von 92% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten bzw. einer geschätzten, mittleren Überlebenszeit von 8,5 Jahren betrug (ASTRO-Phoenix). Bei 76,9% der Patienten lag der PSA-Wert zum Beobachtungsendpunkt bei $\leq 1,0$ ng/ml, wovon sich 37,6% nahezu unter der Nachweisgrenze befanden.

Diese Ergebnisse finden sich auch in der aktuellen, weltweiten Literatur, sowohl von Instituten im Rahmen von randomisierten Multicenter-“Vorreiterstudien“ als auch von Kliniken im Rahmen von wie in dieser Arbeit durchgeführten, retrospektiven nicht randomisierten Ergebnisabgleichen im Sinne von internen Qualitätskontrollen. Die definitive Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis bis 74 Gy war mit einer relativ geringen Nebenwirkungs- und relativ hohen Tumorkontrollrate verbunden. Besonders hervorzuheben sind die im Vergleich insgesamt deutlich geringeren und selteneren akuten unerwünschten Wirkungen. Damit unterstützt diese Untersuchung den derzeitigen Studientrend zur Dosisescalation und deren standardisierten Anwendung in der Praxis - nicht zuletzt auch in unserer Einrichtung. Schlussendlich ist diese retrospektive Arbeit sinnvoll und durchaus

wiederholbar, um nachhaltig entstandene Erkenntnisse und Fragestellungen künftig in die Planung und Bewertung der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms im Alltag und in neuen Studien zu berücksichtigen. Weiterhin könnte eine Fortsetzung der retrospektiven Auswertung eine längere Nachbeobachtungszeit mit statistisch aussagekräftigeren Langzeitdaten zum Therapieerfolg enthalten und aktuelle gezielte Fragestellungen beantworten. Man muss aber alles in allem berücksichtigen, dass die Auswertung aufgrund des retrospektiven Charakters nur eine eingeschränkte Aussagekraft hat. Für eine exaktere Aussage, insbesondere zum Vergleich mit der radikalen Prostatovesikulektomie, werden randomisierte Langzeitstudien benötigt.

b.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Initialer PSA-Wert [ng/ml]		82,7	6,1		11,0	25,1
Diagnosealter [Jahre]	69	65	74	56	63	70
Gleason-Score-Gruppe	7-10	7-10	5-6	7-10	2-4	7-10
T-Stadium	X	1-2	3-4	3-4	1-2	3-4
PSA-Wert vor ST [ng/ml]		1,7	2,9	6,2	1,6	13,8
Gesamtdosis [Gy]	72	70	72	70	70	72
PSA-Wert nach ST [ng/ml]	31,9	12,6	2,5	0,8	0,3	133,5
Hormontherapiebeginn	verzögernd	verzögernd	neoadjuvant	verzögernd	adjuvant	verzögernd
Zeitspanne bis zum PSA-Tiefstwertes nach ST [Jahre]	0,5-2	>2	0,5-2	<0,5	<0,5	<0,5
PSA-Tiefstwert nach ST [ng/ml]	30,4	0,3	1,9	0,3	0,5	21,6
Maximum des biochem. Rezidivs [ng/ml]	94,6	77,9	252,0	146,0	26,6	311,4
Alter zum Stichtag [Jahre]	75	73	77	65	66	73
Letzter PSA-Wert [ng/ml]	94,6	77,9	252,0	146,0	26,6	311,4

Tab. 13: Parameter der an einem progressiven, disseminierten PCA verstorbenen Patienten dieser Studie (Ergebnisse 5.3.8).

c.

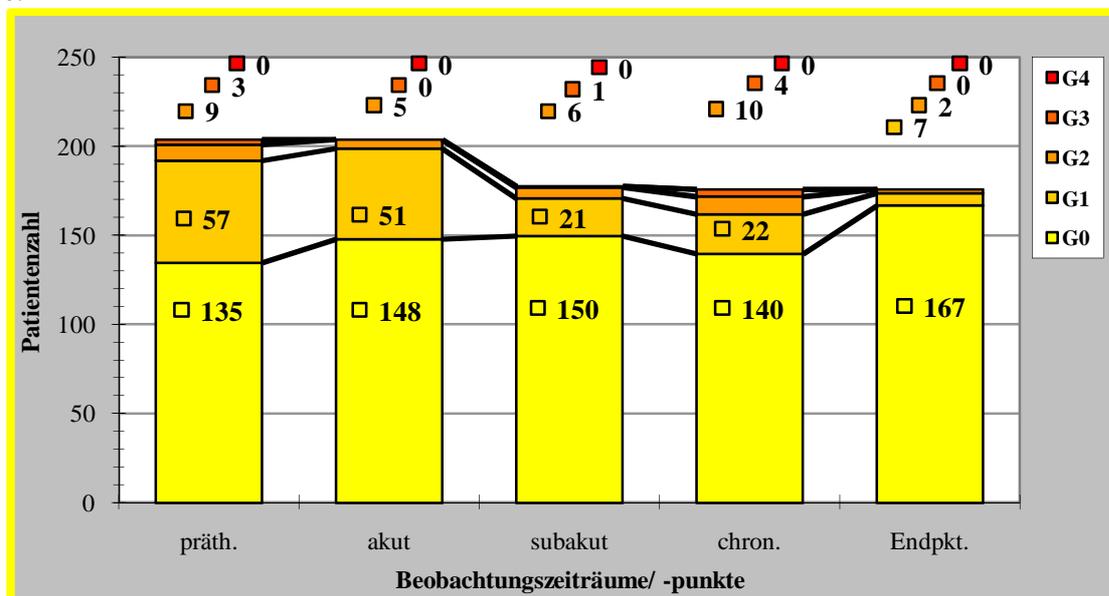


Abb. 63: Zusammenfassung Anzahl der UW-Grade des unteren UGT (Ergebnisse 5.2).

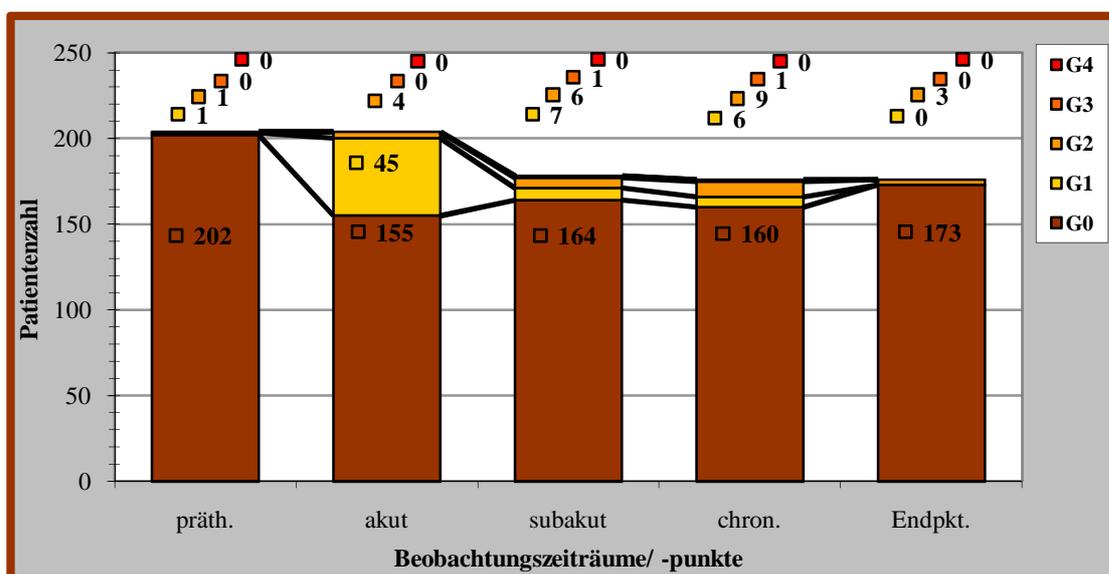


Abb. 64: Zusammenfassung Anzahl der UW-Grade des unteren GIT (Ergebnisse 5.2).

d.

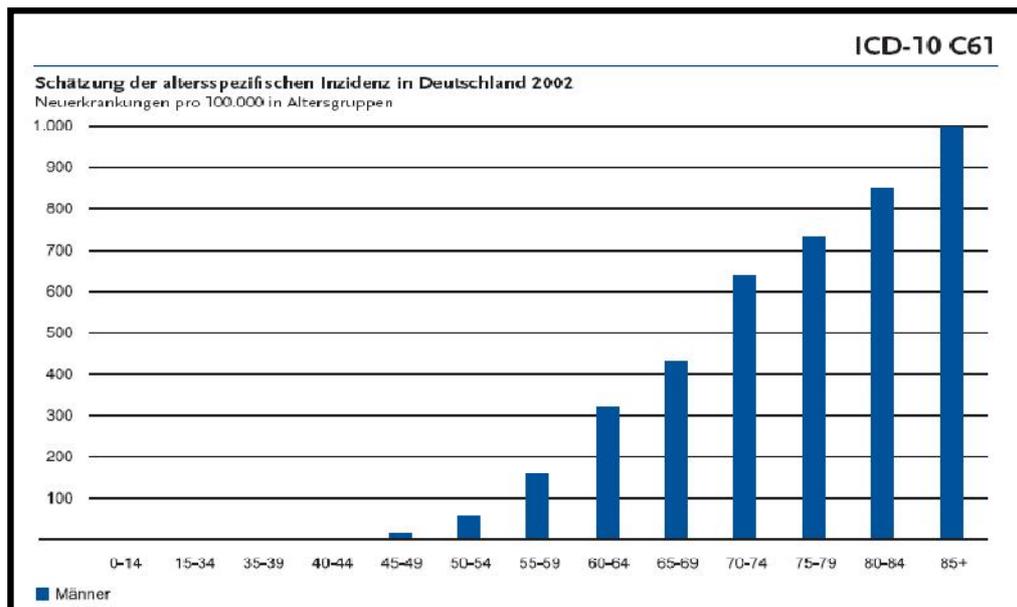


Abb. 3: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland 2002, [69], (Grundlagen 3.2).

e.

Gleason-Score	Differenzierungsgrad PCA	Pathologisch-Urologischer Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ nach Helpap	WHO nach Mostofi und TNM	WHO 2002	Modifiziertes Gleason-Grading nach Helpap et al. 2009
2	Low grade	G Ia	G 1	G 2	2
3-4	hoch differenziert	G Ib			3-4
5-6	intermediate grade mäßig differenziert	G IIa	G 2	G 3-4	5-7a (7a = 3+4)
7	high grade mäßig-wenig differenziert	G IIa - GIIb	G 3	G 5-6	7b-9 (7b = 4+3)
8-9	high grade wenig differenziert	G IIIa			
10	high grade undifferenziert	G IIIb	G 4	G 7-8	10

Tab. 3: Zuordnung der verschiedenen Gradingssysteme zum Gleason-Score, [54; 55; 57; 95], (Ergebnisse 5.1.3).

f.

Stadium UICC 2002	Stadieneinteilung nach Ausdehnung des Primärtumors (T)
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder zu palpieren noch durch bildgebende Verfahren sichtbar = inzidentielles Prostatakarzinom
T1a	zufälliger histologischer Befund in ≤ 5% des resezierten Gewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund in > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie nach erhöhtem PSA-Wert ohne klinische Symptomatik
T2	Tumor auf Prostata begrenzt ohne Kapseldurchbruch, zu palpieren oder durch bildgebende Verfahren sichtbar = klinisch manifestes Prostatakarzinom
T2a	Befall ≤ 50% eines Lappens
T2b	Befall > 50% eines Lappens
T2c	Befall beider Lappen
T3	extrakapsuläre Ausbreitung, = lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T3a	unilateraler oder bilateraler Kapseldurchbruch
T3b	Befall einer oder beider Samenbläschen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen (außer Samenbläschen), = lokal weit fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Tab. 4: T-Stadieneinteilung nach Ausdehnung des Primärtumors nach UICC 2002, [119], (Grundlagen 3.6).

g.

Stadium UICC 2002	Stadieneinteilung der regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M)	
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
NX		regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N1		regionäre Lymphknotenmetastase(n)
M0		keine Fernmetastasen
MX		Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M1		Fernmetastasen vorhanden
M1a		Tumor in nicht regionären Lymphknoten
M1b		Knochenmetastase(n)
M1c		andere Lokalisation(en) der Fernmetastasen

Tab. 5: N- und M-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 2002, [119], (Grundlagen 3.6).

h.

Anatomische Zone	Topographische Beschreibung	Histologische Beschreibung
anteriore Zone	vom Sphinkter internus am Blasenhalshals bis zum Sphinkter externus am Apex prostatae	nahezu drüsenfreies, fibromuskuläres Stroma
periphere Zone	mantelförmig, rund 70% des Drüsenteils	englumige, vorwiegend Hauptdrüsen in lockerem Stroma
zentrale Zone	konisch-trichterförmig mit der Spitze am Colliculus seminealis beginnend und zum Blasenhalshals ausdehnend, rund 25% des Drüsenteils	weilumige, ausgeprägt verzweigte Drüsen in aufgelockertem Stroma
transitionale (innere) Zone	lateral des Colliculus seminealis, rund 5% des Drüsenteils, zusammengefasst mit den periurethralen Gängen zur präprostatistischen Region	v.a. englumige urethrale Mukosaschleimdrüsen in straffem Stroma

Tab. 1: Anatomisch-histologische Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal, [76], (Grundlagen 3.3).

i.

Einteilung	Histologische Beschreibung
Grad 1	umschriebener, scharf abgegrenzter Herd mit minimaler Stromainvasion aus einzelnen, einheitlichen, mittelgroßen, dicht gepackten, glatt begrenzten, runden, hellzelligen Drüsen
Grad 2	weniger scharf abgegrenzter Herd mit milder Stromainvasion aus eher locker angeordneten, bis zu einem Drüsenummesser voneinander entfernten, umschriebenen, mittelgroßen, gerundeten, hellzelligen Drüsen
Grad 3	schwer abgrenzbarer Herd mit mäßig bis ausgedehnter Stromainvasion aus erheblich variabel in Größe und Gestalt geformten, teils länglichen, unregelmäßig konfluierenden, teils angulierten und mikroglandulären Drüsen bei mehr als einem Drüsenummesser Abstand voneinander; beginnendes, teilweises Auftreten kleiner bis großer papillärer und mittelgroßer bis großer kribriiformer Strukturen oder rundlicher, glatt begrenzter Massen
Grad 4	unscharf begrenzter Herd mit starker Stromainvasion aus mindestens vier verschmolzenen kleinen, teils muzinösen Drüsen mit ausgedehntem kribriiformen Muster und unregelmäßigen Lumina oder papillären Muster von irregulären Strängen und Verbänden
Grad 5	unscharf begrenzter Herd mit sehr starker Stromainvasion aus anaplastischen Epithelmassen oder soliden Nestern und Strängen einzelner winziger Drüsen mit teils zentraler Nekrose oder teils siegelringartigen bis sarkomatoiden Einzelzellen unter Aufhebung glandulärer Strukturen und kaum abgrenzbarer Drüsenlumina durch Fusion zu knotenhaften Arealen; kribriiform oder papillär-endometrioid mit Komedonekrosen oder solid-anaplastisch ohne drüsige Differenzierung mit abortiver Lumenbildung erscheinender Tumor

Tab. 2: Histologische Differenzierung des Prostatakarzinoms nach Gleason, [43], (Grundlagen 3.5).

j.

Akute UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik					
Toxizitätsgrad	0	1	2	3	4
Schleimhäute	Normal	Geringes Enanthem oder Beläge, evtl. geringe Schmerzen, keine Analgetika nötig	Schmerzhafte, fleckenförmige Mukositis mit entzündlichen seroanguinösen Belägen; milde Analgetika	Konfluierend fibrinöse Mukositis; evt. starke Schmerzen, die zentral wirksame Analgetika nötig machen	Ulzeration, Blutung oder Nekrose; (PEG / parenterale Ernährung)
Dick- und Enddarm mit Beckenregion	Normal	Öfter Stuhlgang oder veränderte (reduzierte) Stuhlkonsistenz, keine Medikamente nötig; (geringe) rektale Beschwerden, keine Analgetika nötig	Diarrhoe, Parasympatholika nötig (z.B. Diphenoxylat); (häufig) Schleimabgänge, aber keine Einlagen nötig; rektale oder abdominale Tenesmen, milde Analgetika nötig	Ausgeprägte Diarrhoe, die parenterale Ernährung nötig macht, ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, Einlagen nötig; starke Blähungen (Röntgen zeigt weite Darmschlingen); (zentral wirksame Analgetika)	(Sub)akute Darmobstruktion (Ileus), Darmfistel oder -perforation; Darmblutung, Transfusion nötig; schwerste abdominale Schmerzen, operative Entlastung und Umleitung
Rektaler Blutabgang	Normal	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
Harnleiter und Blase	Normal	Geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; (Harndrang gering verstärkt); Mikrohämaturie	Mäßig verstärkter Harndrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; (Polyurie: > 6 mal/Tag oder < 1 mal pro Stunde)	Massiver Harndrang (> 1 mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 150 - 100 cm ³	Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 ccm; schwere hämorrhagische Zystitis (Zystektomie notwendig)
0 = keine; 1 = gering/ leicht; 2 = mäßig/ deutlich; 3 = stark/ ausgeprägt; 4 = lebensbedrohlich; 5 = letal					

Tab. 14: Akute UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik [105].

k.

Chronische UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik					
Toxizitätsgrad	0	1	2	3	4
Schleimhäute	Normal	geringe Atrophie oder Trockenheit der Schleimhäute	mäßige Atrophie und Teleangiektasie; reduzierte Schleimproduktion	ausgeprägte Atrophie und Teleangiektasie, Verlust der Schleimproduktion	Ulzeration, Blutung (operative Therapie nötig)
Dick- und Enddarm mit Beckenregion	Normal	gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe; Stuhl < 5 mal pro Tag; geringer Schleim- oder Blutabgang	deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe; Stuhl > 5 mal pro Tag; viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang	massiv vermehrte (wässrige) Stühle, operationsbedürftige Darmobstruktion, (Ileus) oder Blutung	Nekrose, Perforation, Fistel; (sonstige lebensbedrohliche Darm-komplikationen)
Rektaler Blutabgang	Normal	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
Harnleiter und Blase	Normal	geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; (Harndrang gering verstärkt); Mikrohämaturie	mäßig verstärkter Harndrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; (Polyurie: > 6 mal/Tag oder < 1 mal pro Stunde)	massiver Harndrang (> 1 mal pro Stunde) und Dysurie; ausgeprägt generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität < 150 - 100 cm ³	Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 ccm; schwere hämorrhagische Zystitis (Zystektomie notwendig)
0 = keine; 1 = gering/ leicht; 2 = mäßig/ deutlich; 3 = stark/ ausgeprägt; 4 = lebensbedrohlich; 5 = letal					

Tab. 15: Chronische UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik [105].

9 Abbildungsverzeichnis

1. Abb.1: Externe Röntgen-Strahlentherapie um 1920, <http://www.biologie.de/w/images/a/ae/Roentgentherapie1920.jpg>, [120], (Einleitung 1).
2. Abb.2: nach der Bevölkerung der Europäischen Union altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland 1970-2002, [69], (Grundlagen 3.1).
3. Abb.3: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland 2002, [69], (siehe Anhang d).
4. Abb. 4: Schreiben an behandelnde Urologen zur Bitte um Mitarbeit und Zugang zu ihren Patientendaten, (siehe Anhang a).
5. Abb.5: Anatomie der Prostata, Samenblasen und Samenleiter. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. 20th ed., thoroughly rev. and re-edited by Warren H. Lewis., Fig.1160; Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107/. (22.11.2006), [48]., (Grundlagen 3.3).
6. Abb.6: Histologie nach Gleason-Grading [43], (Grundlagen 3.5).
7. Abb.7: T-Kategorien - mögliche Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors gemäß der Stadieneinteilung des Primärtumors (T) nach UICC 2002 [119], (Grundlagen 3.6).
8. Abb.8: Prostatakarzinom-Patient zur definitiven, externen Strahlentherapie, Bestrahlungsfeldmarkierung mit der dargestellten Einstellung des Isozentrums mittels Laser (Material und Methoden 4).
9. Abb.9: Bestrahlungsplan verschiedener Bestrahlungstechniken (links: isozentrische Steh-Pendelfeldtechnik; rechts: isozentrische 3-Felder-Technik, (Material und Methoden 4.1).
10. Abb.10: Dosis-Volumen-Histogramm für das Zielvolumen und die Risikoorgane nach der isozentrischen Steh-Pendelfeldtechnik mit Darstellung des Dosisanteils der jeweiligen Strukturen zur Abschätzung der UW und des Therapieerfolgs (Material und Methoden 4.2).
11. Abb.11: Anzahl der PCA-Diagnosen pro Jahr (Ergebnisse 5.1.1).
12. Abb.12: Altersstruktur zum Diagnosezeitpunkt und Beginn der Strahlentherapie (Ergebnisse 5.1.1).
13. Abb.13: Initiales PSA nach prognostischen Gruppen (Ergebnisse 5.1.2).
14. Abb.14: Anteil der einzelnen Gleason-Scores zum Diagnosezeitpunkt (Ergebnisse 5.1.3).
15. Abb.15: Gleason-Score-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt (Ergebnisse 5.1.3).
16. Abb.16: Aus T-Kategorien zusammengefasste Tumor-Stadien-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt nach TNM-Klassifikation der UICC 2002. (Ergebnisse 5.1.4).
17. Abb.17: Anzahl der bestrahlten Patienten pro Jahr (Ergebnisse 5.1.5).
18. Abb.18: Zeitgruppen ST-Beginn nach Diagnosestellung (Ergebnisse 5.1.5).
19. Abb.19: Häufigkeiten der Bestrahlungsfelder-Techniken (Ergebnisse 5.1.6).
20. Abb.20: Anwendung der Bestrahlungsfelder-Techniken über die Bestrahlungsjahre (Ergebnisse 5.1.6).
21. Abb.21: Häufigkeiten der Gesamtdosen (Ergebnisse 5.1.7).
22. Abb.22: Anwendung der Gesamtdosen über die Bestrahlungsjahre (Ergebnisse 5.1.7).

23. Abb.23: Häufigkeiten der prätherapeutischen Beschwerden des unteren UGT und GIT (nach RTOG/ EORTC), (Ergebnisse 5.1.10).
24. Abb.24: Gruppen der Nachbeobachtungszeit Follow-up (Ergebnisse 5.1.11).
25. Abb.25: Häufigkeiten der primären Konzepte der HT zusätzlich zur ST (Ergebnisse 5.1.12).
26. Abb.26: Beschwerden nach einzelnen Graden (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT im Verlauf (Ergebnisse 5.2).
27. Abb.27: Beschwerden nach einzelnen Graden (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT im Verlauf (Ergebnisse 5.2).
28. Abb.28: Häufigkeiten der akuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.1.1).
29. Abb.29: Dynamik der UW vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.1.1).
30. Abb.30: Häufigkeiten der akuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.1.2).
31. Abb.31: Dynamik der UW vom präradiotherapeutischen zum akuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.1.2).
32. Abb.32: Häufigkeiten der subakuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.2.1).
33. Abb.33: Dynamik der UW vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.2.1).
34. Abb.34: Häufigkeiten der subakuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.2.2).
35. Abb.35: Dynamik der UW vom akuten zum subakuten Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.2.2).
36. Abb.36: Häufigkeiten der chronischen UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.3.1).
37. Abb.37: Dynamik der UW vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.3.1).
38. Abb.38: Häufigkeiten der subakuten UW-Grade (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.3.2).
39. Abb.39: Dynamik der UW vom subakuten zum chronischen Beobachtungszeitraum nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.3.2).
40. Abb.40: Häufigkeiten der UW-Grade zum Beobachtungsendpunkt (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.4.1).
41. Abb.41: Dynamik der UW vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren UGT (Ergebnisse 5.2.4.1).
42. Abb.42: Häufigkeiten der UW-Grade zum Beobachtungsendpunkt (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.4.2).
43. Abb.43: Dynamik der UW vom chronischen Beobachtungszeitraum zum Beobachtungsendpunkt nach dem Wert des Beschwerdegrades (nach RTOG/ EORTC) am unteren GIT (Ergebnisse 5.2.4.2).

-
44. Abb.44: PSA-Wert vor Beginn der ST nach prognostischen Gruppen (Ergebnisse 5.3.1).
 45. Abb.45: Gruppen PSA-Werte nach Beendigung der ST (Ergebnisse 5.3.3).
 46. Abb.46: Einteilung des PSA-Nadirs nach prognostischen Grenzwerten (Ergebnisse 5.3.4).
 47. Abb.47: Eintrittszeit des PSA-Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml nach ST-Beginn (Ergebnisse 5.3.4).
 48. Abb.48: Biochemisches Rezidiv im Verlauf nach Nadir-Gruppen (Ergebnisse 5.3.5).
 49. Abb.49: Häufigkeit eines biochemischen Rezidivs [%] je nach Definition ASTRO und ASTRO-Phoenix (Ergebnisse 5.3.5).
 50. Abb.50: Metastasierungsfälle des Prostatakarzinoms (Ergebnisse 5.3.6).
 51. Abb.51: PSA-Werte zum Beobachtungsendpunkt nach prognostischem Grenzwert (Ergebnisse 5.3.7).
 52. Abb.52: PSA-Werte zum Beobachtungsendpunkt nach Erreichen des Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml (Ergebnisse 5.3.7).
 53. Abb.53: Nachbeobachtungszeit nach Nadir $< 1,0$ (Ergebnisse 5.3.7).
 54. Abb.54: Überleben der Patienten zum Beobachtungsendpunkt (Ergebnisse 5.3.8).
 55. Abb.55: Gesamtüberleben aller Patienten (Ergebnisse 5.3.9).
 56. Abb.56: Rezidivfreies Überleben bei Erreichen des PSA-Nadirs $\leq 1,0$ ng/ml (Ergebnisse 5.3.9).
 57. Abb.57: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir (Ergebnisse 5.3.9).
 58. Abb.58: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Hormontherapieansatz (Ergebnisse 5.3.9).
 59. Abb.59: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Staging (Ergebnisse 5.3.9).
 60. Abb.60: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score (Ergebnisse 5.3.9).
 61. Abb.61: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom initialen Gesamt-PSA (Ergebnisse 5.3.9).
 62. Abb.62: Verlaufsdarstellung vom Beginn der PCA-Diagnose des Sonderfalls mit PSA-Verlaufswerten und Zeitpunkten der Therapiebeginne bis zum individuellen Beobachtungsendpunkt (Ergebnisse 5.4).
 63. Abb.63: Zusammenfassung Anzahl der UW-Grade des unteren UGT (siehe Anhang c)
 64. Abb.64: Zusammenfassung Anzahl der UW-Grade des unteren GIT (siehe Anhang c).

10 Tabellenverzeichnis

1. Tab.1: Anatomisch-histologische Zoneneinteilung der Prostata; [76], (siehe Anhang h), (Grundlagen 3.3).
2. Tab.2: Histologische Differenzierung des Prostatakarzinoms nach Gleason, [43], (siehe Anhang i), (Grundlagen 3.5).
3. Tab.3: Zuordnung der verschiedenen Gradingssysteme zum Gleason-Score, [54; 55; 57; 95], (siehe Anhang e), (Ergebnisse 5.1.3).
4. Tab.4: T-Stadieneinteilung nach Ausdehnung des Primärtumors nach UICC 2002, [119], (Anhang f), (Grundlagen 3.6).
5. Tab.5: N- und M-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 2002, [119], (Anhang g), (Grundlagen 3.6).
6. Tab.6: Dosisvolumen-Histogramme der Risikoorgane des unteren UGT und GIT (Ergebnisse 5.1.9).
7. Tab.7: Definition der Hormontherapiekonzepte nach dem zeitlichen Ansatz (Ergebnisse 5.1.12).
8. Tab.8: Kombination der HT nach Ansatz und Weiterführung (Ergebnisse 5.1.12).
9. Tab.9: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren UGT und den ST-Parametern mittels Kruskal-Wallis-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p), (Ergebnisse 5.2.5).
10. Tab.10: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren UGT und den ST-Parametern mittels Jonckheere-Terpstra-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p-zweiseitig/ p-einseitig), (Ergebnisse 5.2.5).
11. Tab.11: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren GIT und den ST-Parametern mittels Kruskal-Wallis-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p), (Ergebnisse 5.2.5).
12. Tab.12: Abhängigkeiten zwischen den UW am unteren GIT und den ST-Parametern mittels Jonckheere-Terpstra-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (p-zweiseitig/ p-einseitig), (Ergebnisse 5.2.5).
13. Tab.13: Parameter der an einem progressiven, disseminierten PCA verstorbenen Patienten dieser Studie, (siehe Anhang b), (Ergebnisse 5.3.8).
14. Tab. 14: Akute UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik [105], (siehe Anhang j).
15. Tab. 15: Chronische UW der Radiotherapie (nach RTOG/EORTC) - Modifizierte RTOG-Systematik [105], (siehe Anhang k).
16. Tab.16: Abhängigkeiten zwischen initialer PSA-Gruppe und PSA-Nadirgruppe mittels exaktem Chi-Quadrat-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig), (Ergebnisse 5.3.10).
17. Tab.17: Abhängigkeiten zwischen PSA-Nadirgruppe bzw. letztem PSA nach ST und Gleason-Score- bzw. Staging-Gruppe mittels exaktem Chi-Quadrat-Test auf Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig), (Ergebnisse 5.3.10).
18. Tab.18: Häufigkeiten akuter UW nach RTOG/EORTC anderer Autoren im Vergleich zu dieser Arbeit, (Diskussion 6).
19. Tab.19: Häufigkeiten chronischer UW nach RTOG/EORTC anderer Autoren im Vergleich zu dieser Arbeit (Diskussion 6).

11 Quellenverzeichnis

1. Abdalla I, Ignacio L, Vaida F, Mei-Hsu, Awan A, Jani A, Mamo C, Weichselbaum RR, Vijayakumar S. Evolution of toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(4):296-303.
2. Ablin R.J., Soanes W.A., Bronson P., Witebsky E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J. Reprod. Fertil.*, 1970 a, 22: 573-574.
3. Adams J.: The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet*, 1853, 1: 393.
4. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
5. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, Crawford ED, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1310-9. Epub 2009 Mar 18.
6. Antonarakis ES, Blackford AL, Garrett-Mayer E, Eisenberger MA. Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy: a quantitative systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4998-5008. Review.
7. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-1681.
8. Bagshaw M.A., Kaplan H.S., Sagermann R.H.: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. *Radiology*, 1965, 85: 121-129.
9. Bernier J., Hall E.J., Giaccia A.: Radiation oncology: a century of achievements. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, 4, p. 737-747.
10. Bestmann B, Loetters C, Diemer T, Weidner W, Kuchler T, Rohde V. Prostate-specific symptoms of prostate cancer in a German general population. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(1):52-9. Epub 2006 Nov 14.
11. Birkenhake S., Sauer R.: Historical essentials influencing the development of radiooncology in the past 100 years. *Experientia*, 1995, 51, p.681-685.
12. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, Scrase C, Bossi A, Bolla M; EORTC radiation oncology group. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2006 Jun;79(3):259-69. Epub 2006 Jun 22.
13. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-106.
14. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol.* 1982 Sep;6 (6): 541-51.
15. Bruggmoser G., Mould R.F., Tai T.H.P., Mate T.P.: Prostate cancer review. 2003. ISBN 3-88603-803-3. Zuckschwerdt Verlag München.
16. Cade S.: Radiation Treatment of Cancer. Churchill, London 1929.

17. Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella TJ, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher VJ. *Oncology – An Evidence-Based Approach*. 12/2005; 2006 Springer Science+Business Media, Inc.; ISBN: 0387242910.
18. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994 Jan 27; 330 (4): 242-8.
19. Chou RH, Wilder RB, Ji M, Ryu JK, Leigh BR, Earle JD, Doggett RL, Kubo HD, Roach M, deVere White RW. Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Apr 1;47(1):115-9.
20. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M.: Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S7-S11.
21. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
22. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17 (4): 1155. Review.
23. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer*. 1997 Jan 15;79(2):328-36.
24. Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ, Perry GA, Esche BA. Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 1997 Jan 1;79 (1): 81-9.
25. Dachdokumentation Krebs im Robert Koch Institut, www.rki.de, Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie, Dachdokumentation Krebs, 05.2006.
26. De Angelis G., Brandt B., Schmid H.-P., Semjonow A.: Vom Antigen zum Tumormarker. *Urologe [A]*, 2000, 39, p.309-312.
27. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14; 92(3):488-98.
28. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):267-72.
29. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6):475-87.
30. Denmeade S.R., Isaacs J.T.: A history of prostate cancer treatment. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, 2, p. 389-396.
31. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, De Placido S.: Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005 Dec; 6 (12): 972-9. Review.
32. Dodds P.R., V.J. Caride, B. Lytton The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol* 126 (1981) 753 – 755.

33. Epstein JI. Benigne and malignant prostate following treatment. In: Silverberg SG (ed Prostate biopsy interpretation, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia New York (1995), pp 235-248.
34. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, Uzzo RG, Eisenberg D, Pollack A. A prostate specific antigen (PSA) bounce greater than 1.4 ng/ml Is clinically significant after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2006 Oct;29(5): 458-62.
35. Fenoglio P, Laliberte B, Allaw A, Ailleres N, Idri K, Hay MH, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, Azria D. Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organs-at-risk. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88(1):77-87.
36. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Menegotti L, Piazzolla A, Vavassori V, Valdagni R. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 15;57(4):953-62.
37. Fransson P.: Recall of pretreatment symptoms among men treated with radiotherapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2005; 44(4): 355-61.
38. Freund L.: Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *Wien Med Wschr* 1897; 47:428-434.
39. Freund L.: Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte. (Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1903).
40. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol.* 2005 Jul;76(1):27-34.
41. Gemeinsames Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, www.krebsregister-berlin.de, „Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht“, Schriftenreihe 01.2005 und 01.2006.
42. George F.W. et al.: Cobalt-60 telecurietherapy in the definitive treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J. Urol.* 1965, 93: 102-109.
43. Gleason D.F., Mellinger G.T.: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, 1974; 111, p.58-64.
44. Goldfarb S., Leiter E.: Invasion of the rectum by carcinoma of the prostate. *Arch Surg*, 1980, Sep;115(9):1117-9.
45. Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, Becker G, Wachter S, Glocker S, Zimmermann F, Wachter-Gerstner N, Schrott A, Bamberg M, Molls M, Feldmann H, Pötter R. Moderate risk-adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy: First report on 5-year morbidity and biochemical control from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2009 Feb;185(2):94-100. Epub 2009 Feb 25.
46. Goldner G., Wachter-Gerstner N., Wachter S., Dieckmann K., Janda M., Pötter R.: Acute side effects during 3-D-planned conformal radiotherapy of prostate cancer. Differences between patient's self-reported questionnaire and the corresponding doctor's report. *Strahlenther Onkol.* 2003 May;179(5): 320-7.
47. Graefen M, Huland H, Pientka Ludger, Miller Kurt, Rübber H. Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms – Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung. *Deutsches Ärzteblatt*; Sept. 2004; Jg. 101; Heft 39: A2619-A2623.
48. Gray H.: *Anatomy of the Human Body.* 20th ed., thoroughly rev. and re-edited by Warren H. Lewis., Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. 1-ISBN: 58734-102-6; www.bartleby.com.
49. Grubbé E.H.: Priority in the therapeutic use of X-rays. *Radiol.*, 1933, 21: 156-162.

50. Hall P.F.: Cancer risks after medical radiation. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1991;8(3):141-5.
51. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972-3978.
52. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3d-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):845-849.
53. Heidenreich A., Aus G., Abbou C.C., Bolla M., Joniau, V. Matveev, Schid H.-P., Zattoni F., S.: Guidelines on Prostate Cancer, update march 2007. European Association of Urology (EAU). Guidelines 2008 edition.
54. Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol.* 2009 May;24(5):661-6.
55. Helpap B., Egevad L.: Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe*, 2007, 46: 59-62.
56. Helpap B., Rübben H.: Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1998. ISBN 3-540-64006-1.
57. Helpap B., Sinicina I.: Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. *Urologe [B]*, 2002, 42: 121-127.
58. Higano CS. Side-effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61 (2 Suppl 1): 32-38.
59. Hinkelbein W., Miller K., Wiegel T.: Prostatakarzinom: Urologische und Strahlentherapeutische Aspekte. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1999. ISBN 3-540-65331-7.
60. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 1989, 142: 71-74, discussion 75.
61. Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. *Cancer.* 2006 Oct 1;107(7):1496-502.
62. Huggins C., Hodges C.V.: Studies on prostatic cancer. 1. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941, 1: 293.
63. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report No. 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: ICRU; 1993; www.icru.org/index.php?option=com_content&task=view&id=72; Contributed by DJ Smith, Sunday, 21 October 2007, Last Updated Wednesday, 07 May 2008.
64. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO: Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004 Jun 9; 291 (22): 2713-9.
65. Karlsdóttir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1478-86. Epub 2007 Dec 3.
66. Katz G, Rodriguez R.: Changes in continence and health-related quality of life after curative treatment and watchful waiting of prostate cancer. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1157-60.
67. Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G.: Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):661-8. Epub 2006 Mar 20. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1294-5.

68. Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, Levendag PC. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2004 Oct;73(1):1-9.
69. Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken Online-Version Juni 2006, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (DEKID) in Zusammenarbeit mit der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch Institut (RKI) und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG).
70. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman 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.
71. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):704-11.
72. Kurtman C. Toxicity outcome after three-dimensional conformal radiotherapy for early stage prostatic cancer. *Radiat Med.* 2001 Mar-Apr;19(2):89-92.
73. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 1):450-3.
74. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):59-67.
75. Mavroidis P, al-Abany M, Helgason AR, Agren Cronqvist AK, Wersäll P, Lind H, Qvanta E, Theodorou K, Kappas C, Lind BK, Steineck G, Brahme A. Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. Radiobiological study of 65 consecutive patients. *Strahlenther Onkol.* 2005 May;181(5):293-306.
76. McNeal J.E.: The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 1981, 2, 1, p. 35-49.
77. Meyer D., Engeler D., Schmid H.-P.: Präventionsmaßnahmen beim Prostatakarzinom. *Onkologie* 2006; 3: 23-26.
78. Milecki P, Piotrowski T, Dymnicka M. The comparison of radiotherapy techniques for treatment of the prostate cancer: the three-field vs. the four-field. *Neoplasma.* 2004;51(1):64-9.
79. Minet H. : Application du radium aux tumeurs vesicales, a l'hypertrophie et au cancer de la prostate. *Assoc. Franc. Urol.* 1909; 13 : 629.
80. Morgan PB, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Uzzo RG, Pollack A. Radiation dose and late failures in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):1074-81. Epub 2006 Dec 29.
81. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1992 Jul 1;70(1 Suppl):235-53. Review.
82. Müller AC, Ganswindt U, Bamberg M, Belka C.: Risk of second malignancies after prostate irradiation? *Strahlenther Onkol.* 2007 Nov;183(11):605-9. Review.
83. Nasr E, Merhej S, Nehme Nasr D, Fares G, Moukarzel M, Chalouhi E, Bulbul M, Sarkis P, Nemr E, Jabbour M, Khoury R, Ghazale G, Chehade G, Ghosn M, Chahine G, Abillamah A. A five-year experience in conformational radiotherapy in the treatment of prostate cancer. Evaluation of acute toxicity in 131 patients. *Prog Urol.* 2005 Feb;15(1):36-9. French.

84. O'Sullivan JM, Gribbin A, Taylor J, O'Neill L, Cosgrove S, Armstrong JG. Complications of treatment with local field external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(4):217-21.
85. Paiss T., Herkommer K., Chab A., Häussler J., Vogel W., Gschwend J.E., Hautmann R.E.: Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Urologe [A]* 2002; 41: 38-43.
86. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1019-34.
87. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1151-61. Epub 2006 Jan 18.
88. Perez CA, Brady LW: Acute radiation morbidity scoring criteria. In: Perez CA, Brady LW(eds): *Principles and practice of radiation oncology* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott 1993a; 51–53.
89. Perez CA, Brady LW: Late radiation morbidity scoring criteria. In: Perez CA, Brady LW(eds): *Principles and practice of radiation oncology* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott 1993b; 53–55.
90. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/ml as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Apr 1;49 (5): 1287-96.
91. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243-1252.
92. Pilepich MV, Winter K, Lawton C et al. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:381 (abstract 1530).
93. Pinkawa M, Pursch-Lee M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Klotz J, Nussen S, Eble MJ. Image-guided radiotherapy for prostate cancer: Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. *Strahlenther Onkol*. 2008 Dec;184(12):679-685.
94. Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE, Uzzo R, Horwitz EM. Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1;57(1):19-23.
95. PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms) – Vollversion 03/2002, <http://leitlinien.net>, Leitlinien der Deutschen Urologen, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), <http://awmf.org>, 09/2006.
96. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008 Jul;72(1):177-82. Epub 2008 Feb 15.
97. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15; 64(4):1140-50. Epub 2005 Sep 29.
98. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65 (4): 965-74.

99. Roach M 3rd. Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: do we need both? *Strahlenther Onkol.* 2007 Dec;183 Spec No 2:26-8. Review.
100. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, Pisters LL. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):2001-5.
101. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, Perez CA, Roach M 3rd, Sandler HM, Pollack A, Cox JD. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1036-46.
102. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. Epub 2009 Mar 18.
103. Schröder FH. Early versus delayed endocrine therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Mar;14(1):1-11. Review.
104. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 1;37(1):3-11.
105. Seegenschmiedt M.H., Sauer R.: The systematics of acute and chronic radiation sequelae. *Strahlenther Onkol,* 1993 Feb; 169 (2): 83-95.
106. Sommers BD, Beard CJ, D'Amico AV, Dahl D, Kaplan I, Richie JP, Zeckhauser RJ.: Decision analysis using individual patient preferences to determine optimal treatment for localized prostate cancer. *Cancer.* 2007 Nov 15;110(10):2210-7.
107. Soto DE, Andridge RR, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM, Pan CC. Predicting biochemical failure and overall survival through intrathrapy PSA changes during definitive external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Dec 1; 72(5):1408-15. Epub 2008 May 19.
108. Statistisches Bundesamt Deutschland 2006 (DESTATIS), Statistischer Informationsservice, Gesundheit, www.destatis.de.
109. Stone M.J.: History of the Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, *Proc. (Bayl Univ Med Cent),* 2003, 16, p. 30-58.
110. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, Sandler HM, Bosch W, Vijayakumar S, Michalski J, Purdy J. RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):614-20.
111. Vargas C, Yan D, Kestin LL, Krauss D, Lockman DM, Brabbins DS, Martinez AA. Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: use of dose-volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1;63(1):141-9.
112. Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R, Sailer M, Flentje M, Koelbl O. Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol.* 2003 Nov;69(2):209-14.
113. Waldeyer, A.: *Anatomie des Menschen.* 17. Aufl. 2003. Walter de Gruyter GmbH & Co.KG. ISBN: 3-11-016561-9.
114. Walsh PC: Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1975 Feb; 2(1): 125-140.

-
115. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M.: Purification of the human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 1979, 17, p. 159-163.
 116. Warde P.: Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group, 1995.
 117. Wendler J. J., Pambor C., Gademann G.: Magdeburger Ergebnisse der definitiven externen Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms 1995 – 2005. Abstract als E-Poster, 15. Jahreskongress der DEGRO 2009, P121.
 118. Wiebe E, Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Stitt L. Outcome analysis of prostate cancer patients with pre-treatment PSA greater than 50 ng/ml. *Can J Urol.* 2008 Jun;15(3):4078-83.
 119. Wittekind C., Meyer H.J., Bootz F., Wagner G.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. überarbeitete Auflage, Okt. 2002, Prostata. Springer Verlag. ISBN: 3-540-43664-2.
 120. www.biologie.de/biowiki/Bild:Roentgentherapie1920.jpg
 121. Yatani R. et al.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int. J. Cancer*, 1982, 29: 611-616.
 122. Young H.H.: Four cases of radical prostatectomy. *Johns Hopkins Bull.*, 1905, 16: 315.
 123. Zapatero A, Marín A, Cruz-Conde A, López MA, Mínguez R, García-Vicente F. [Dose escalation with three dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: more is better?] *Actas Urol Esp.* 2005 Oct;29(9):834-41. Spanish.
 124. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, Fearon BL, Stasi JP, Shippy AM, Scardino PT. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology.* 2007 Aug;70(2):283-7.
 125. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jun 1;41 (3): 491-500.
 126. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Sep 14; 294(10):1233-9. Erratum in: *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):899-900.

12 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. Dipl. phys. Günther Gademann (Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg) für die Übertragung dieses Promotionsthemas, die Betreuung und die Mithilfe zur Veröffentlichung dieser Daten.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Siegfried Kropf (Institut für Biometrie und Informatik der Universität Magdeburg) für die biometrische Unterstützung und Beratung bei der Auswertung der Statistik dieser retrospektiven Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Claudia Pambor (Fachärztin für Strahlentherapie in Magdeburg und ehemalige Oberärztin der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg) für ihre formalen und inhaltlichen Anregungen und ihre Unterstützung.

Abschließend danke ich in alphabetischer Reihenfolge den urologischen Kollegen Dr. med. Knut Arensmeier (Magdeburg), Dr. med. Knut Bauer (Burg), Dr. med. Olaf Bohse (Magdeburg), Peter Dannöhl (Magdeburg), Dr. med. Erhard Diebel (Magdeburg), Dipl.-Med. Stephan Ermscher (Magdeburg), Dr. med. Ingolf Heina (Schönebeck), Dr. med. Hans-Otto Ilse (Oschersleben), Dipl.-Med. Thomas Hempel (Zerbst), Dipl.-Med. Manfred Kammel (Schönebeck), Dr. med. Detlef Klatte (Magdeburg), Dr. med. Albrecht Kühne (Wolmirstedt), Dr. med. Lutz Langen (Magdeburg), Dr. med. Wolfgang Lessel (Magdeburg), Stephan Mertins (Staßfurt), Dr. med. Dirk Samland (Magdeburg) und Dipl.-Med. Annette Schmeichel (Magdeburg) für das zur Verfügung stellen der prä- und postradiotherapeutischen Patientendaten und für die bisherige sowie künftige gute und kollegiale Zusammenarbeit.

Die interdisziplinäre, uroonkologisch-strahlentherapeutische Thematik und Arbeit dieser Dissertation hat mein Interesse zum Fachgebiet der Urologie im Studium der Humanmedizin gelenkt und damit den Grundstein für meine Weiterbildung zum Facharzt für Urologie gelegt.

13 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Johann Jakob Wendler
geboren: 11.03.1980, Berlin, Deutschland
wohnhaft: Förderstedter Straße 68, D-39112 Magdeburg
Familienstatus: ledig



Schulbesuch

1986 – 1992 2. Grundschule in Berlin-Weißensee
1992 – 1999 2. Gymnasium Bühring-Oberschule in Berlin-Weißensee, Abitur - Note 2,0

Grundwehrdienst

1999 – 2000 Sanitätsdienst, Deutsche Bundeswehr, gem. Lazarettregiment 11 Fürstenau u. Sanitätsstaffel d. Heeresflugabwehrschule Rendsburg, Obergefreiter

Studium

10.2000 – 04.2007 Studium Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
08.2002 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
08.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
03.2006 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
04.2007 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
02.05.2007 Approbation als Arzt - Note 1,99

Famulaturen 2003 – 2005

Dres. K. Buchali/ T. Alexander/ S. Krüger - Praxis für Nuklearmedizin Berlin; Dres. H. Pralow/ J. Lampe/ R. Schöllner - Praxis f. Allgemein- u. Unfallchirurgie Magdeburg; Dr. H. Scheffler - Praxis f. Allgemeinmedizin Magdeburg; Prof. Dr. H. Klein - Klinik f. Kardiologie Univ. Magdeburg; Prof. Dr. P. Malfertheiner - Klinik f. Gastroentero-, Hepato- u. Infektiologie Univ. Magdeburg; Prof. Dr. C.-W. Wallesch - Klinik f. Neurologie Univ. Magdeburg; Prof. Dr. C. Huth - Klinik f. Herz-Thorax-Chirurgie Univ. Magdeburg; Prof. Dr. J. Frommer - Klinik f. Psychosomatik, -analyse u. -therapie Univ. Magdeburg

Praktisches Jahr 2006 – 2007

- Prof. Dr. med. H.-P. Schmid - Klinik f. Urologie Kantonsspital St.Gallen, Schweiz
- Prof. Dr. med. K.H. Neumann - Klinik f. Nephrologie und Endokrinologie Univ. Magdeburg
- PD Dr. med. F. Draijer - Klinik f. Unfall- u. Wiederherstellungschirurgie (Städt.) Klin. Magdeburg
- PD Dr. med. K. Ridwelski - Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie (Städt.) Klin. Magdeburg

Weiterbildung

15.06.07 – 30.06.08 Assistenzarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik f. Nephrologie (Nieren- u. Hochdruckkrankheiten sowie Endokrinologie) des Zentrums für Innere Medizin d. Universität Magdeburg und Kuratorium f. Dialyse u. Nierentransplantation (KfH) e.V. Magdeburg - Prof. Dr. med. K.H. Neumann
01.07.08 – 31.07.09 Assistenzarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Städtisches Klinikum Magdeburg gGmbH – Chefarzt Dr. med. R. Hein
seit 01.08.2009 Assistenzarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Magdeburg – komm. Leiter OA Dr. med. U.-B. Liehr

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Die definitive externe Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms - retrospektive Analyse von 204 Patienten der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg aus den Jahren 1995 bis 2005“ mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. habil. Dipl. phys. Günther Gademann, Herrn Prof. Dr. Siegfried Kropf und Frau Dr. med. Claudia Pambor selbständig und ohne sonstige fremde Hilfe durchgeführt und verfasst habe.

Bei der Abfassung der Dissertation habe ich keine anderen als die dort aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher keinem Fachvertreter an einer anderen in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg,	2009,	Johann Jakob	Wendler
Ort,	Datum,	Unterschrift	