

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ERFASSUNG DER LANGZEITERGEBNISSE (10 JAHRE)
DER KOMBINIERTEN
TELE-/HIGH-DOSE-RATE-BRACHYTHERAPIE
(KIELER METHODE)
BEIM PROSTATA-KARZINOM**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
NATHALIE BRÜSKE

aus Kiel

Kiel 2014

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Razvan Galalae

2. Berichterstatter: Prof. Dr.O.Jansen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.03.2016

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG.....	1
1.1. Epidemiologie.....	1
1.2. Anatomie der Prostata.....	2
1.3. Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	2
1.3.1. Digital-rektale Untersuchung.....	3
1.3.2. Transrektale Ultraschalluntersuchung.....	3
1.3.3. Histologische Einteilung nach Gleason.....	3
1.3.4. PSA (Prostataspezifisches Antigen) und Früherkennung.....	4
1.4. Klassifikation.....	6
1.4.1. Stadieneinteilung, Staging.....	6
1.4.2. Risikoklassifikation.....	8
1.5. Therapie des Prostatakarzinoms.....	8
1.6. Zielsetzung.....	10
2. MATERIAL UND METHODE.....	11
2.1. Methode - historische Entwicklung.....	11
2.1.1. Online- Planung der HDR-Therapie.....	12
2.2. Patienten- und Therapiecharakteristika.....	16
2.3. Erfassung der Langzeittoxizität.....	19
2.4. Statistische Methoden.....	22
3. ERGEBNISSE.....	22
3.1. Primäre Endpunkte.....	22
3.1.1. Gesamtüberleben.....	22
3.1.2. Krebspezifisches Überleben.....	24
3.1.3. Tumorfrees Überleben.....	25
3.1.4. Lokalrezidivfreies Überleben.....	26
3.1.5. Fernmetastasenfreies Überleben.....	27
3.1.6. Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO/ PHÖNIX.....	28
3.2. Primäre Endpunkte nach Risikogruppen.....	30
3.2.1. Gesamtüberleben stratifiziert nach Risikogruppen.....	30

3.2.2. Krebspezifisches Überleben nach Risikogruppen.....	31
3.2.3. Tumorfrees Überleben nach Risikogruppen	32
3.2.4. Lokalrezidivrate nach Risikogruppen.....	33
3.2.5. Fernmetastasenfreies Überleben nach Risikogruppen.....	34
3.2.6. Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen.....	35
3.2.7. Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO.....	36
3.2.8. Biochemische Tumorkontrolle nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen.....	36
3.2.9. Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach PHÖNIX...	38
3.2.10. Univariate Analyse des Gesamtüberlebens: Non High- Risk versus High- Risk	38
3.2.11. Univariate Analyse: krebspezifisches Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	39
3.2.12. Univariate Analyse: tumorfrees Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	40
3.2.13. Univariate Analyse: lokalrezidivfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	41
3.2.14. Univariate Analyse: fermetastasenfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	42
3.2.15. Univariate Analyse: biochemischer Rezidivfreiheit nach ASTRO der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	43
3.2.16. Univariate Analyse: biochemischer Rezidivfreiheit nach PHÖNIX in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe.....	44
3.3. Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC-Klassifikation....	46
4. DISKUSSION.....	47
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	54
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	56
7. TABELLENVERZEICHNIS.....	64
8. GRAPHIKVERZEICHNIS.....	65

9. DANKSAGUNG.....66

10. LEBENSLAUF66

1. Einführung

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung, welche vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata) ausgeht. Der Prostatakrebs gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes in den USA und Europa [1] und ist innerhalb der Gruppe der an Krebs gestorbenen Männer für etwa zehn Prozent der Todesfälle verantwortlich. Er stellt somit die dritthäufigste tödliche Krebserkrankung nach Lungen- und Darmkrebs dar [1].

In Deutschland wird derzeit jährlich bei über 58.000 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Der deutlich gestiegenen Inzidenz steht allerdings keine Steigerung der Sterblichkeit entgegen [2].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zurzeit bei 69 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt Prostatakrebs nur selten auf und ist bei sehr jungen Männern praktisch unbekannt [3].

Obwohl das Prostatakarzinom häufig auftritt und heute wirksame Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen, ist über seine Ursachen relativ wenig bekannt.

Als "Hauptrisiko" gilt bisher das Alter. Die Krebsregister in Deutschland verzeichneten im Jahr 2004 unter 100.000 Männern zwischen 45 und 59 Jahren rund 271 Erkrankungsfälle. In der Altersgruppe der 60- bis 74-jährigen waren bereits rund 989 von 100.000 Männern betroffen. Diese Erkrankungsrate verdoppelte sich für die über 75-jährigen sogar noch einmal [4]. Auch die genetische Disposition spielt bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle (familiäre Häufung). Daher gelten Männer, deren Vater oder Bruder Prostatakrebs hatten, als Risikopatienten mit etwa doppeltem Erkrankungsrisiko [5]. Diese positive Familienanamnese in Kombination mit zunehmendem Alter ab 40 Jahre und in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit lässt das Prostata- Krebs Risiko extrem ansteigen [6]. Die höchsten Inzidenzen finden sich innerhalb der schwarzen US-Bevölkerung (304/100.000) [6]. Als ein Tumorpromoter wird das Hormon Testosteron bewertet. Eine Erhöhung des Testosteronspiegels in der oberen Quartile führt zu einem doppelten Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, auch fettreiche Ernährung, sowie mangelnde Aktivitäten werden als Ursache diskutiert [7].

1.2. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine muskuläre circa 4 cm große, walnußförmige Drüse. Sie liegt retrosymphysär, direkt unterhalb der Harnblase und umschließt dort die Harnröhre. Dorsal wird sie durch den Mastdarm begrenzt, ventral durch die Schambeinfuge (Symphysis pubis). Mit dieser ist sie durch ein Band, das Ligamentum puboprostaticum, verbunden. Diese anatomisch enge Beziehung zu den Nachbarorganen macht die Problematik bei der Behandlung dieses Organs, insbesondere mit der Strahlentherapie, deutlich [8].

Die Prostata ist eine exokrine Drüse und setzt sich aus 40-50 epithelialen, gefäßreichen Einzeldrüsen, mit fibromuskulären Anteilen zusammen. Sie umgibt eine feste, fibröse Kapsel. Bei einem 20-jährigen Mann wiegt die Prostata circa 20 g, sie nimmt aber im Verlauf des Lebens an Gewicht zu. Sie kann > 100 g schwer werden. Zusammen mit dem Hoden gehört die Prostata zu den Fortpflanzungsorganen des Mannes. Die Einteilung nach Mc Neal unterscheidet verschiedene Zonen: eine anteriore, eine periphere, eine zentrale Zone und die Transitionalzone [9]. Das Drüsengewebe der Prostata besteht zu $\frac{3}{4}$ aus der peripheren Zone, dort entwickeln sich 70 % aller Prostatakarzinome. In der Transitionalzone entstehen die benignen Prostatahyperplasien.

1.3. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Folgende Untersuchungsmethoden werden zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms verwendet: die digital-rektale Untersuchung, der transrektale Ultraschall, die Biopsie der Prostata und die Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen). Eine Knochenszintigraphie sollte bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom das Vorliegen von ossären Metastasen ausschließen. Die Computertomographie des Beckens kann zur Abklärung des pelvinen Lymphknotenstatus verwendet werden.

Beim Prostatakarzinom ist Symptomarmut typisch. Wenn Symptome vorliegen, sind sie eher unspezifisch. Diese Symptome können Dysurie, Obstruktion der Blasenentleerung, Obstipationssymptome, Defäkationsschmerzen, Ejakulationsschmerzen, sowie auch Blut im Ejakulat sein.

1.3.1. Digital-rektale Untersuchung

Der digitale Tastbefund wird in Deutschland seit 1971 im Rahmen einer Früherkennung empfohlen. Es ist aber als singulärer Parameter nicht ausreichend. Der digitale Tastbefund kann nur als Verdachtsdiagnose zur Erkennung des Prostatakarzinoms fungieren. In der Regel werden durch den Tastbefund die Fälle entdeckt, bei denen das Tumorwachstum lokal fortgeschritten ist und eine kurative Therapie selten möglich ist [10]. Empfohlen zur Früherkennung wird die Kombination aus rektalem Tastbefund, PSA- Wertbestimmung und transrektalem Ultraschall (TRUS).

1.3.2. Transrektale Ultraschalluntersuchung

Mit Hilfe des TRUS lässt sich die Form, Größe, das Volumen, die Begrenzung und die Binnenstruktur der Prostata bestimmen. Ferner kann bei intraprostatisch detektierten Veränderungen der Prostata unter sonographischer Kontrolle eine Prostatabiopsie durchgeführt werden. Nach internationalem Standard wird eine Sextantenbiopsie entnommen, es erfolgen dafür Stanzbiopsien an Basis, Mitte und Apex je eine im linken und rechten Lappen der Prostata [11]. Idealerweise sollte sich die Anzahl der Biopsien individuell nach dem Alter des Patienten, der Tumorverdopplungszeit und das daraus resultierende Risiko, ein klinisch signifikantes Karzinom zu entwickeln, richten [12]. Zunehmend wird daher die 10-, 12- oder 14-fach- Biopsie durchgeführt, damit kann die Detektierbarkeit von Karzinomen deutlich verbessert werden.

1.3.3. Histologische Einteilung nach Gleason

Zur histologischen Einteilung des Prostatakarzinoms wird der Gleason Score verwendet [13]. Dabei wird nach dem histologischen Bild die am häufigsten und am zweithäufigsten vorkommenden Tumorzellreihen mit einem Grading zwischen 1 und 5 bewertet. Die beiden Ziffern werden zur Gleason Summe addiert (zusammen also zwischen Minimum 2 und Maximum 10). Die Tumoranteile in den jeweiligen Stanzen sollten in Prozent quantifiziert werden. Auch wenn nicht vorherrschend, sollten ferner Grad 5 Anteile im histopathologischen

Befund mit Prozentangabe und Lokalisation Erwähnung finden. Ein Zweitgutachten erhöht generell die Objektivität der histopathologischen Diagnose und sollte im Rahmen von Studien praktiziert werden (Referenzpathologe).

Im Hinblick auf die mögliche Krankheitsentwicklung zeigt ein Gleason Score unter sieben eine deutlich günstigere Prognose. Ein Gleason Score von 8-10 ist mit einer eher ungünstigen Prognose assoziiert.

1.3.4. PSA (Prostataspezifisches Antigen) und Früherkennung

Die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung für Männer über 50 Jahre wäre wünschenswert, um die Krebsdiagnose möglichst früh in einem noch heilbaren Stadium zu stellen. Daher wird allen Männern ab 50 (oder ab 45 bei positiver Familienanamnese) zu einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung durch einen Facharzt geraten, die neben der rektalen Tastuntersuchung der Prostata auch die Bestimmung des PSA-Wertes durch einen PSA-Test beinhalten soll. In Deutschland ist nur die Tastuntersuchung Teil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms. Für die PSA-Kontrolle müssen gesetzlich versicherte Männer derzeit selbst aufkommen, wenn sie zur Früherkennung eingesetzt werden soll. Die Kosten für die Abklärung von Symptomen oder der Verlaufskontrolle bei Patienten werden von den gesetzlichen Krankenversicherungen hingegen übernommen.

Das PSA ist ein Kallikrein-ähnliches Protein, es wird von dem Drüsenepithel der Prostata und den periurethalen Drüsen gebildet. Es dient zur Verflüssigung des Ejakulats und ist in höherer Konzentration im Seminalplasma (bis zu 3ng/ ml) zu bestimmen [14]. Als Good Clinical Practice hat sich die quantitative Bestimmung des PSA-Wertes im Blut gezeigt. Im Serum liegt das Gesamt PSA (t-PSA) zu 80 % als komplexiertes PSA (c-PSA) und zu 20 % als freies PSA (f-PSA) vor. Bei einem f-PSA über 20% ist eher von einem gutartigen Tumor auszugehen, ist der Wert unter 10%, dann ist eine weitere Diagnostik nötig, welche ein Karzinom ausschließen soll.

Des weiteren ist die Nennung und die Kalibrierung des jeweiligen Messverfahrens wichtig. Daher sollte für jede Messmethode ein eigener Referenzbereich übermittelt werden. Die Konsequenz daraus wäre, dass für ein PSA- Screening die einheitliche Messmethode eine Grundvoraussetzung für die Beurteilung von zeitlichen Verläufen ist. Studien konnten allerdings nicht eindeutig aufweisen, dass ein PSA-Screening von Vorteil für Patienten ist,

weil es zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann oder klinisch insignifikante Prozesse aufgedeckt werden [15,16]. Männer, die an Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms interessiert sind, brauchen eine gute ärztliche Beratung und Betreuung. Es sollte dann im Rahmen der Früherkennung eine PSA-Diagnostik und ein digitaler Tastbefund erfolgen. Die Analyse der Prostata-Anstiegsgeschwindigkeit kann zusätzlich helfen, den Prostatatumor früher zu erkennen. Ein Anstieg von 0,06 - 0,16 ng/ml/Jahr gilt als ein normaler Alterungsprozess [17], ein Anstieg von 0,75 ng/ml/Jahr und höher ist mit einem 15-fach erhöhten Prostatakarzinom-Risiko assoziiert [18]. Das Risiko an Prostatakrebs zu versterben ist generell mit einem steileren Anstieg des PSA-Wertes höher. Ferner korreliert eine hohe PSA-Verdopplungsgeschwindigkeit oft mit hohen Gleason-Scores [19].

Der prätherapeutische PSA-Wert hat auf der einen Seite eine Screening- und eine Prognosefunktion: ein steigender PSA kann ein Indiz für einen krankhaften Prozess in der Prostata sein und sollte weiter abgeklärt werden. Die Höhe des prätherapeutischen PSA-Wertes lässt aber auch eine Voraussage über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf zu. Bei einem PSA-Wert bis 10 ng/ml ist eher von einem lokal begrenzten Tumor auszugehen, also mit einer guten Prognose assoziiert. Bei einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml liegt eine mittlere Prognose vor und bei einem Wert mehr als 20 ng/ml ist von einer eher ungünstigen Prognose auszugehen.

Auf der anderen Seite ist der PSA-Wert nach durchgeführter Therapie ein wichtiger Bewertungsmaßstab. Die regelmäßige Kontrolle des PSA-Blutspiegels ist im Rahmen der Nachsorge obligat und kann ein Hinweis auf ein Rezidiv bzw. Krankheitsprogress sein. Allerdings ist die Interpretation des gemessenen PSA-Wertes auch von der Form der durchgeführten Therapie abhängig. Nach der radikalen Prostatektomie darf der PSA-Wert nicht messbar sein, weil von einer vollständigen Entfernung des potentiell PSA-produzierenden Gewebes (Tumor und Prostatadrüse) auszugehen ist. Nach der Strahlentherapie sollte der gemessene PSA-Wert sinken und sich innerhalb eines Zeitraumes von 1- 1,5 Jahre auf einen konstanten Wert von 1-2 ng/ml einpendeln. Dabei wird ein NADIR-Wert erreicht (geringstgemessener Wert nach Therapie) und registriert. Dieser ist Ausgangspunkt der Definition des PSA-Versagens bzw. Anstiegs nach Radiotherapie.

Die amerikanische Gesellschaft für Strahlentherapie (ASTRO-Kriterien) definiert das Vorliegen eines Rezidives, wenn nach Erreichen des NADIR-Wertes ein dreimaliger Anstieg des PSA-Blutwertes (gemessen in Abständen von jeweils drei Monaten) registriert wird [20]. Der Zeitpunkt des PSA-Versagens wird retrospektiv auf die Hälfte des Zeitintervalls zwischen

dem NADIR und dem ersten erhöhten PSA-Wert gelegt. Die neuere Phoenix- Definition macht das PSA-Versagen an einem PSA-Wertanstieg von mehr als 2 ng/ml über den erreichten NADIR-Wert fest [21]. Nach bestimmten Strahlentherapietechniken (z.B. Brachytherapie) sind Schwankungen der posttherapeutisch gemessenen Werte möglich. Dieses Phänomen wird als PSA- Bounce bezeichnet [22] und erschwert die Interpretation der PSA-Werte insbesondere im Kontext der neueren Phoenix-Definition des PSA-Versagens.

1.4. Klassifikation

1.4.1. Stadieneinteilung, Staging

Zur Stadieneinteilung bedient man sich der UICC-Klassifikation [23]. Mit Hilfe des TNM-Systems (T: Tumor; N: Nodus- Lymphknoten; M: Metastasen) von 2010 lässt sich die Tumorausdehnung einteilen. Die T- Kategorie zeigt die lokale Ausdehnung des Tumors, die N- Kategorie den regionären Lymphknotenbefall und die M- Kategorie steht für potenzielle Fernmetastasen (siehe auch Tabelle 1). Das TNM- System ist im Falle der prätherapeutischen Ersterfassung ein individueller, klinisch-pathologischer Parameter.

Tabelle 1 : TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms [23]

Stadium	Beschreibung
Tx	keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors möglich
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Zufälliger Befund
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5% des Gewebes
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5% des Gewebes
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	über die Prostatakapsel hinaus
T3a	über Prostatakapsel ohne Befall der Samenblase
T3b	Prostatakapsel und Samenblase
T4	Der Tumor infiltriert oder ist fixiert
Nx	keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymph.)
M1b	Metastasen in den Knochen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

1.4.2. Risikoklassifikation

Neben der UICC- Klassifikation nach dem TNM- System werden zur Bewertung bzw. Risikoeinstufung des primär klinisch diagnostizierten Prostatakarzinoms drei Kriterien verwendet: der prätherapeutische PSA-Wert (iPSA), der Gleason- Score und die T-Kategorie. Bei Patienten der Low-Risk-Gruppe müssen alle Kriterien gleichzeitig erfüllen werden. Bei der Intermediate-Risk und High-Risk-Gruppe reicht das Erfüllen eines Kriteriums. In der Tabelle 2 ist die Definition der Risikogruppen aufgeführt.

Tabelle 2: Definition der Risikogruppen

Risikogruppe	Low-Risk	Low-Interm.- Risk	High- Interm.-Risk	High-Risk
Kriterien	T1-T2b PSA <10 Gleason 2-6	T2c oder PSA 10– 20 oder Gleason 3+4	2 Low-Interm.- Kriterien oder PSA 20-35 oder Gleason 4+3	3 Low-Interm. Kriterien oder 2 High- Interm.Kriterien oder T3 oder PSA > 35 oder Gleason 8-10

1.5. Therapie des Prostatakarzinoms

Die Früherkennung ist beim Prostatakarzinom sehr wichtig, da nur die klinischen Stadien cT1-T3 N0 M0 potenziell kurativ behandelbar sind.

Die radikale Prostatektomie gilt als eine anerkannte Standardtherapie, sie macht aber nur Sinn bei kleinen, klar abgegrenzten Tumoren, die noch keine Metastasen gebildet haben [24,25]. Die Männer sollten unter 70 Jahre alt sein, keine oder kaum Morbidität und eine Lebenserwartung über 10 Jahre haben. Es gibt verschiedene operative Zugänge: retropubisch,

perineal, laparoskopisch oder roboter-assistiert. Studien haben allerdings gezeigt, dass die Wahl des Zugangs für das Endresultat nicht so entscheidend ist [26,27]. Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist die Heilung, der Erhalt der Harninkontinenz und der Erhalt der erektilen Funktion. Die radikale Prostatektomie ist bei allen Risikogruppen einsetzbar, bei der High Risk- Gruppe allerdings nur mit Einschränkung.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die perkutane Strahlentherapie (Teletherapie) [28,29], diese sollte mit einem dreidimensionalen Bestrahlungsplan durchgeführt werden. Die alleinige Teletherapie ermöglicht die Option zur Erhöhung der applizierten Dosis und damit eine bessere Tumorkontrolle, ist jedoch mit einer höheren Toxizität verbunden [30-34]. Auch diese Therapie ist grundsätzlich bei allen Risikogruppen einsetzbar, allerdings auch hier eingeschränkt bei High-Risk-Patienten. Insbesondere bei Immediate-Risk und High-Risk Patienten hat sich eine Kombination mit der Hormontherapie als sinnvoll erwiesen, da es zu einem strahlensensitiven Effekt kommt und damit zu einer verbesserten Wirkung der Radiotherapie [35-37].

Die Brachytherapie ist eine Strahlentherapieform, bei der die Strahlenquelle direkt an das zu bestrahlende Körperorgan gebracht wird. Besonders geeignet ist diese Form der Therapie bei Tumoren der Prostata, der Gebärmutter, der Brust und des Kopf- Halses. Die Brachytherapie kann als Monotherapie angewendet werden, aber auch in Kombination mit der Teletherapie. Die alleinige Brachytherapie ist eine weitere Therapieoption bei Low Risk- Patienten. Dabei lassen sich LDR-Monotherapie (Low-Dose-Rate-Brachytherapie) und das sogenannte Afterloading, die HDR-Monotherapie (High-Dose-Rate-Brachytherapie) unterscheiden. Bei der LDR-Brachytherapie werden transperineal radioaktive Seeds mit Jod 125 / Palladium 103 in die Prostata implantiert. Dies erfolgt unter direkter Visualisierung über den TRUS. Die geeigneten Patienten für die LDR-Brachytherapie haben einen PSA-Wert unter 10 ng/ml, einen Gleason- Score unter 7, sowie einen cT1c-cT2b Tumor [38-41] und sollten weitere Selektionskriterien erfüllen (z.B. Prostatavolumen unter 50-60 ml, ein initial niedriger IPSS-Score von 0-8) [42-44].

Bei der HDR- Brachytherapie werden ebenfalls transperineal unter Ultraschallführung Hohlnadeln in die Prostata implantiert, in welche anschließend eine schrittbewegte Quelle (z.B. Iridium 192) eines Afterloaders temporär beladen wird. Diese Form der Brachytherapie wird in der Regel aufgrund der hohen Dosisleistung fraktioniert durchgeführt. Sie wird als Monotherapie bei Low- Risk Patienten (meist noch im Rahmen von Studien) [45-47] bzw. als Boost- Verfahren (zur lokalen Dosisaufsättigung) bei höheren Risikoklassifikationen

verwendet [48].

Die primäre alleinige Hormontherapie kann bei älteren Patienten und Patienten mit einer geringen Lebenserwartung angewendet werden. Bewährt hat sie sich meist im Sinne einer palliativen Behandlung, eine gute Aufklärung des Patienten ist dahingehend wichtig. Verglichen mit einer kurativen Lokalthherapie erwies sich jedoch die primäre Hormontherapie in einer randomisierten Studie als minderwertig und war mit einer höheren Rate an distanten Fernmetastasen assoziiert [49].

Eine neue Form der Behandlung ist die Active Surveillance. Hierbei werden Patienten aktiv überwacht, die eine längere Lebenserwartung haben und weitere Anforderungen erfüllen wie ein PSA-Wert unter 10 ng/ml, ein Gleason- Score ≤ 6 , T-Kategorien T 1c und T 2 a, Tumor in $<$ als 2 Stenzen und $\leq 50 \%$ Tumor in einer Stanze. In den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung sollte der PSA-Wert dreimonatlich kontrolliert werden und die digital-rektale Tastuntersuchung durchgeführt werden. Nach diesem Zeitraum sollte das Intervall auf 6 Monate verlängert werden. In regelmäßigen Abständen von 12-18 Monaten sollten ferner Kontrollbiopsien entnommen werden. Bei Nichterfüllen der Eingangskriterien im Verlauf sollte eine kurative Therapie eingeleitet werden. Damit soll der beobachteten Übertherapie entgegengewirkt werden.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Möglichkeit des „Watchful Waiting“. Diese sollte bei älteren Patienten angewandt werden, die über 70 Jahre alt sind und/oder eine Lebenserwartung von unter 10 Jahre aufweisen [50]. Bei dieser Behandlungsoption werden die Patienten nur bei Auftreten von Symptomen palliativ behandelt.

1.6. Zielsetzung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war eine prospektive, systematische Untersuchung der Online-Planung (intraoperative Echtzeitplanung) der Brachytherapie. Es handelt sich dabei um die HDR- Therapie im Boost- Verfahren (Kieler Methode, Kiel Protokoll 3) bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. Diese neu entwickelte Behandlungsmethode wurde 2003 auf der Basis der gesammelten Erfahrungen der historischen Patientenkohorte, welche in den Kiel Protokollen 1 und 2 eingeschlossen und von 1986 bis 2003 behandelt wurden, eingeführt. Erhoben wurden dabei systematisch und prospektiv die ersten Langzeitergebnisse nach fünf Jahren. Die ersten 98 Patienten nach Einführung der Methode wurden unter folgenden

Endpunkten erfasst und analysiert: das Gesamtüberleben, das krebspezifische Überleben, das tumorfreie Überleben, die Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate, die biochemische Kontrolle nach ASTRO und PHÖNIX-Kriterien und die radiogenen Langzeitnebenwirkungen.

2. Material und Methode

2.1. Methode - historische Entwicklung

Im Jahre 1986 wurde die kombinierte HDR-Brachytherapie und die perkutane Strahlentherapie (Kieler Protokoll 1) an der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie neu entwickelt und eingeführt [51]. Die Teletherapie umfasste dabei die Prostataregion, die Samenblasen und die kompletten pelvinen Lymphabflusswege (das große Becken). Mittels perkutaner Strahlentherapie wurde eine Dosis von 50 Gy in 2 Gy täglichen Fraktionen appliziert, wobei die Dosis in der Prostataregion auf 40 Gy limitiert wurde, um eine Überdosierung zu vermeiden. Es wurde eine biaxiale Pendeltechnik verwendet. In der 3. und 5. Woche der Teletherapie wurde jeweils eine Fraktion Brachytherapie mit je 15 Gy appliziert. Diese basierte auf einer kompletten Volumetrie mittels transrektalen Ultraschalls, welche kurz vor der eigentlichen Durchführung berechnet wurde (Vorplanung).

Das Kieler Protokoll 2 wurde 1991 initiiert und beinhaltete eine moderne, CT-geführte perkutane Strahlentherapie (4-Felder-Box) in einem reduzierten Bestrahlungsvolumen, welches die Prostataregion, die Samenblasen und die regionären Lymphabflusswege im kleinen Becken beinhaltete. Die Dosierung der Teletherapie blieb gleich: 50 Gy Gesamtdosis bei einer täglichen Einzeldosis von 2 Gy. Die HDR- Brachytherapie wurde unverändert durchgeführt.

2003 wurde das Kieler Protokoll 3 eingeführt, wobei die Teletherapie unverändert in Technik und Dosierung durchgeführt wurde. Die Online-Planung ersetzte die Vorplanung und modernisierte wesentlich die HDR- Brachytherapie (siehe auch Kapitel 2.1.1.).

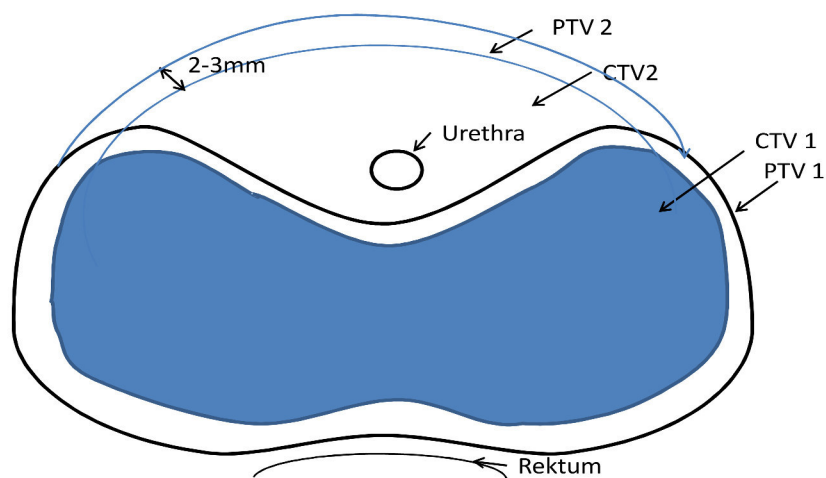
2.1.1. Online- Planung der HDR-Therapie

Das Kieler Protokoll 3 wird seit 2003 angewendet. Dabei erfolgte die Therapieplanung nicht mehr prätherapeutisch (Vorplanung), sondern wurde mittels transrektal sonographischer, systematischer Volumetrie der Prostata in 5 mm Schichten intraoperativ vollzogen. Auf der Basis dieser axialen Bildgebung wurden zunächst die Zielvolumina exakt vom Arzt definiert.

In Analogie zur perkutanen Strahlentherapie wurde auch in der interstitiellen Brachytherapie ein klinisches Zielvolumen (CTV, Clinical Target Volumen) definiert, welches das eigentliche Tumervolumen (GTV, Gross Tumor Volumen) und den möglichen subklinischen Tumorbefall in der Prostata erfasste. Dieses CTV wurde allerdings in CTV1 und CTV2 unterteilt [48]. Das CTV 1 entsprach der peripheren Zone nach McNeal, wo sich die Mehrzahl der Karzinome entwickelt. Das CTV2 umfasste die gesamte Prostatadrüse, um der bekannten Multifokalität des Prostatakarzinoms Rechnung zu tragen.

Das Planungszielvolumen (PTV, Planing Target Volumen) entsprach dem CTV mit 2-3 mm umgebender Sicherheitszone. Das PTV 1 entsprach der peripheren Zone der Prostata, das PTV 2 umfasste die gesamte Prostata (siehe auch Abbildung 1).

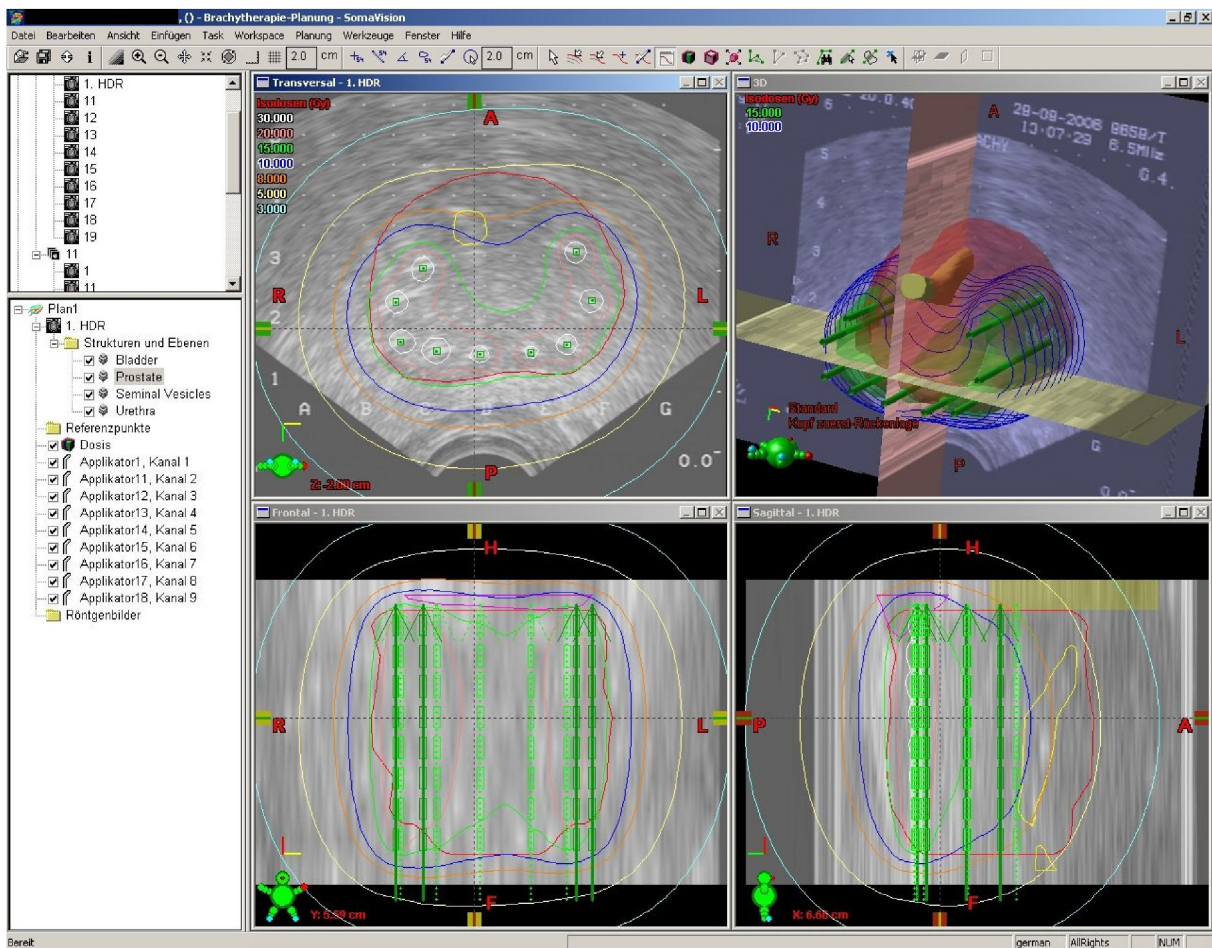
Abbildung 1: Definition von CTV/ PTV (Piktogramm)



Die Referenzisodose pro Fraktion wurde im Sinne des ICRU 58 [52] als minimale Zieldosis definiert (MTD, Minimum Target Dose). Die MTD 1 sollte pro Fraktion 15 Gy betragen und umschloss das PTV 1. Die MTD 2 betrug 8-9 Gy pro Fraktion und wurde als die PTV 2 umschließende Isodose festgelegt [53].

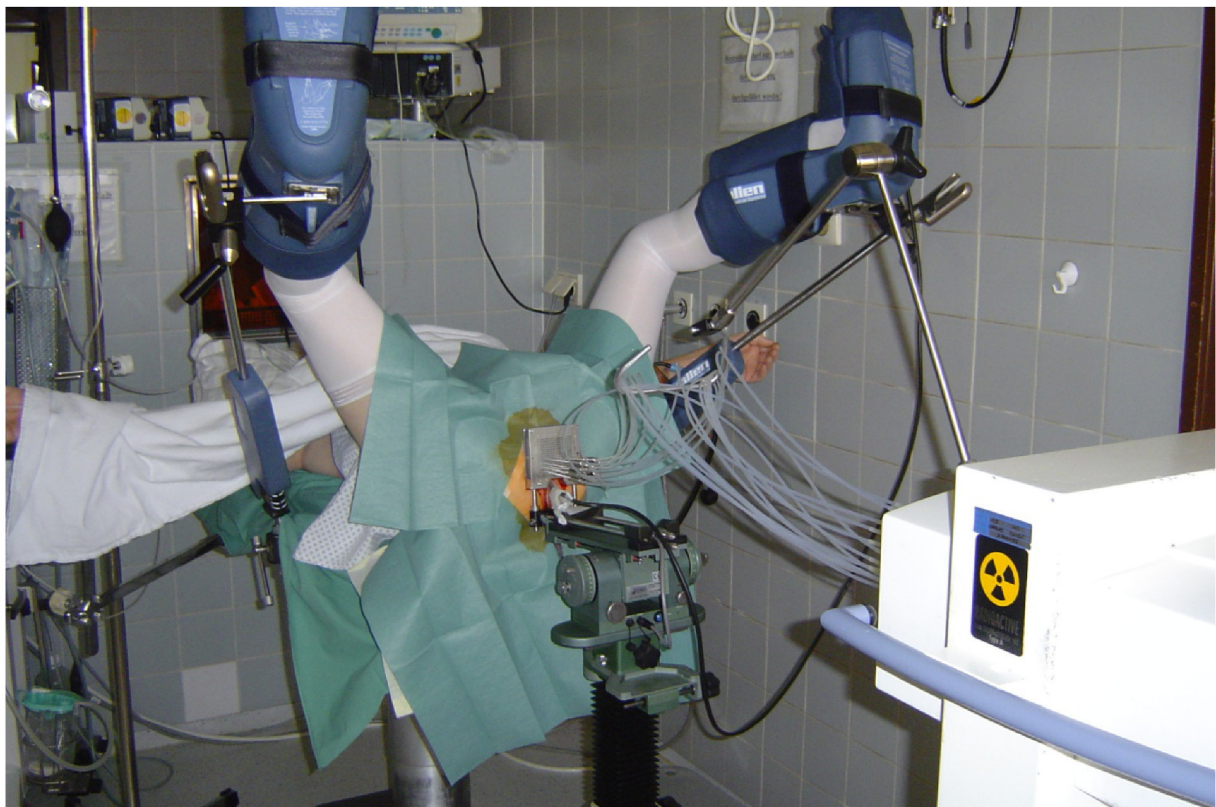
Die Zielvolumen- bzw. Referenzisodosendefinitionen berücksichtigten ferner die Toleranz der zu schützenden kritischen Normalgewebe und Organe (Rektum bis 8-9 Gy pro Fraktion, Urethra bis 10-12 Gy pro Fraktion). Dies macht die Abbildung 2 deutlich.

Abbildung 2: 3 D- Isodosenverteilung in axialen, sagittalen und koronaren Ebenen



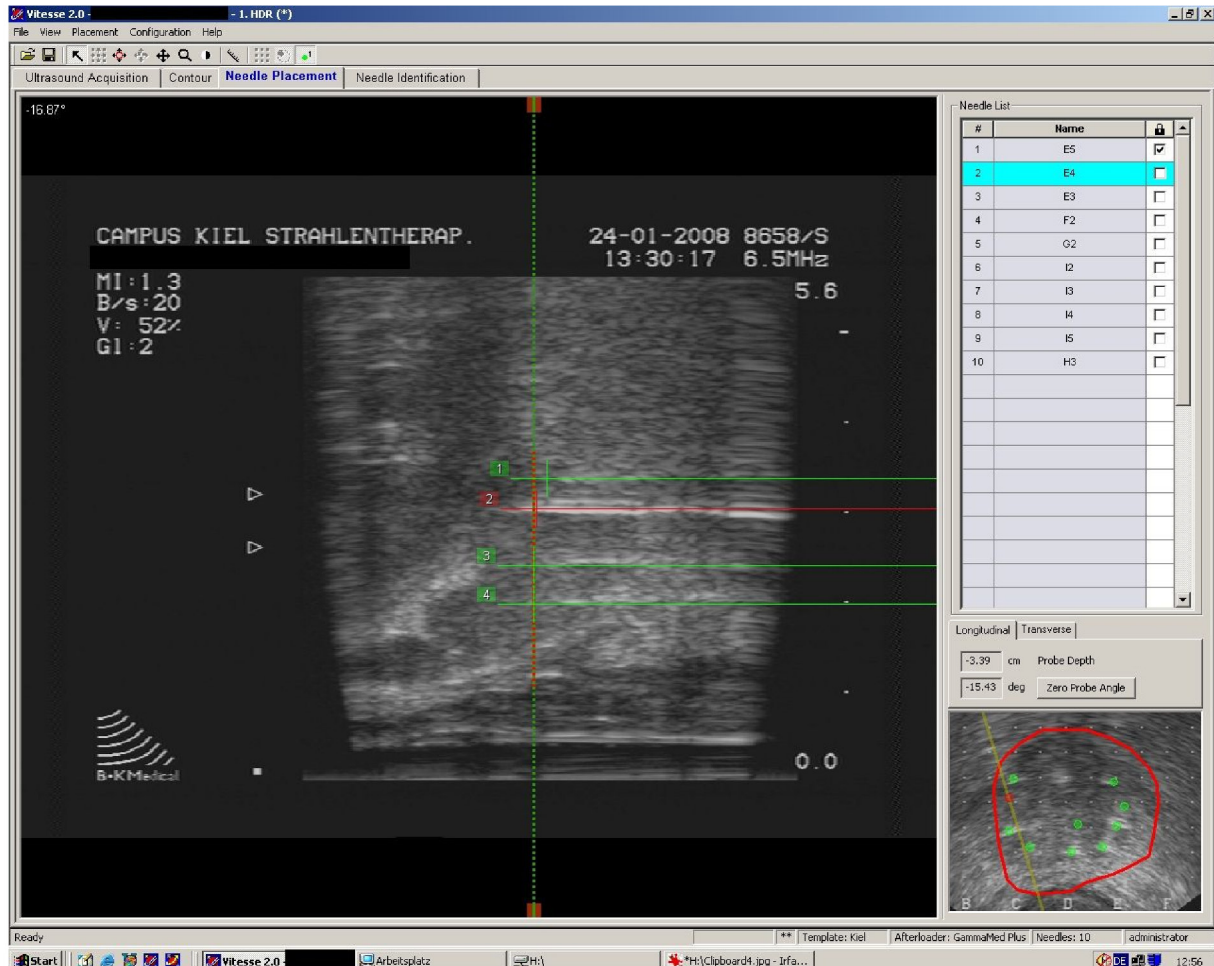
Diese Isodosenverteilung wurde mittels einer Nadelgeometrie erreicht, welche der peripheren Zone nach Mc Neal entsprach (Abbildung 2, Bilder oben rechts bzw. oben links). Die Implantation der Hohlnadeln erfolgte wie in Kieler Protokoll 1 und 2 unter transrektaler Ultraschallführung (TRUS). Dabei wurde der Patient in Steinschnittlage gelagert (Abbildung 3) und in der Regel mittels Spinalanästhesie suffizient analgisiert.

Abbildung 3 : Patient in Steinschnittlage während der Brachytherapie



Die Implantation der Hohlnadeln wurde in den axialen Schnittbildern im transrektalen Ultraschall visualisiert und in der Sagittalansicht wurden die Nadelspitzen kontrolliert bis auf die kraniale Kapselabgrenzung geführt (Abbildung 4).

Abbildung 4: Visualisierung der Nadelspitzenpositionen in der sagittalen Ansicht (TRUS)



Jede einzelne Nadel wurde so gezielt implantiert und im 3 D- Modell überprüft (Abbildung 2). Nach Vollendung der Nadelimplantation wurde die TRUS-Planimetrie wiederholt und die Zielvolumendefinitionen von CTV 1 bzw. CTV 2 und entsprechend PTV 1/ PTV 2 wurden ggf. angepasst. Unter Berücksichtigung der Risikostrukturen- Constraints (Urethra und Rektum) wurde die finale Dosisverteilung berechnet. Dieser Aspekt der Onlineplanung ist innovativ und kann als adaptiv im Sinne einer bildgeführten 4 D- Planung angesehen werden. Die Präzision der Strahlenapplikation und somit die Targetabdeckung bzw. die Schonung der Risikostrukturen konnte so deutlich gesteigert und verbessert werden. Zur Durchführung der Therapie wurde eine schrittbewegte Quelle (Iridium 192) eines modernen Afterloaders verwendet (Abbildung 5).

Abbildung 5: Therapie mit Hilfe eines Afterloaders



2.2. Patienten- und Therapiecharakteristika

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die ersten 98 Patienten mit einem Prostatakarzinom, welche nach Einführung des Kieler Protokolls 3 konsekutiv behandelt wurden, in der Datenanalyse erfasst. Das Durchschnittsalter lag zu Beginn der Strahlentherapie bei 65,5 Jahren, der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste Patient 80 Jahre alt. In Tabelle 3 sind die Häufigkeiten in Altersdekaden aufgeteilt dargestellt.

Tabelle 3 : Alter zu Behandlungsbeginn

Altersdekade	Häufigkeit	kumulative Prozentanteile
50- 59 Jahre	7	7,14
60- 69 Jahre	39	46,93
70- 79 Jahre	51	98,97
Ab 80 Jahre	1	100
gesamt	98	100

Beim klinischen Staging nach der TNM- Klassifikation der UICC waren 7 Patienten in die T1 Kategorie einzuordnen, bei 13 Patienten lag die T2a Kategorie vor. Die größte Patientengruppe bildeten 32 Patienten mit der T2b Kategorie. Die T2c Kategorie wurde bei 20 Patienten identifiziert, eine weitere größere Gruppe mit 24 Patienten wiesen eine extrakapsuläre Ausbreitung auf (T3a Kategorie). Bei 2 Patienten war die Samenblase beteiligt (T3b Kategorie). Die Tabelle 4 zeigt die Verteilung der T-Kategorien.

Tabelle 4 : Einteilung nach der T-Kategorie

T-Kategorie	Häufigkeit	kumulative Prozentanteile
T1	7	7,14
T2a	13	20,40
T2b	32	53,05
T2c	20	73,45
T3a	24	97,93
T3b	2	100
gesamt	98	100

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wiesen keine Lymphknotenmetastasen (cN0) bzw. keine Fernmetastasen (cM0) im prätherapeutischen klinischen Staging auf.

Der mittlere prätherapeutische iPSA betrug 13,3 ng/ml. Bei 61 Patienten lag ein iPSA unter 10 ng/ml vor. Bei 22 Patienten ließ sich ein iPSA- Wert von 10 bis 20 ng/ml feststellen. Nur 10 Patienten hatten einen iPSA-Wert von 20- 35 ng/ml, bei 5 Patienten lag ein iPSA von über 35 ng/ml vor. Der höchste Wert lag bei 50 ng/ml (Tabelle 5).

Tabelle 5: Stratifikation nach dem prätherapeutischen PSA-Wert

iPSA	Häufigkeit	kumulative Prozentanteile
Unter 10ng/ml	61	62,24
10-20ng/ml	22	84,68
20-35ng/ml	10	94,88
> 35	5	100
gesamt	98	100

Die größte Gruppe, die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen Gleason- Score von 2-6. Es waren 25 Patienten mit einem Gleason- Score von 7 erkannt worden. 15 Patienten hatten einen Gleason- Score von 8-10 und damit ein Grading 3. (Tabelle 6).

Tabelle 6: Grading (Gleason- Scores)

Gleason- Score	Häufigkeit	kumulative Prozentanteile
2-6	58	59,18
7	25	84,69
8-10	15	100
gesamt	98	100

Die Einteilung erfolgte entsprechen der Definition in Kapitel 1.4.2. in vier Risikogruppen. Damit ergab sich folgendes Bild: 30 Patienten waren in der Low-Risk Gruppe eingestuft. In der Low-Intermediate-Risk- Gruppierung fanden sich 25 Patienten. In der High-Intermediate-

Risk- Gruppe waren 8 Patienten. Die größte Patientengruppe mit 35 Patienten fand sich in der High-Risk- Gruppe. Die Tabelle 7 zeigt die Risiko-Einstufung.

Tabelle 7: Risiko-Einstufung

Risikoeinstufung	Häufigkeit	kumulative Prozentanteile
1 Low-Risk	30	30,61
2 Low-Interm.-Risk	25	56,12
3 High-Interm.-Risk	8	64,28
4 High-Risk	35	100
gesamt	98	100

2.3. Erfassung der Langzeittoxizität

Die Langzeittoxizität der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie wurde anhand des nach der RTOG/EORTC-Klassifikation (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) modifizierten Dokumentationsbogens der späten Nebenwirkungen „Abdomen/Unterbauch“, Version 1.0 (© Dr.Galalae, 2003) erfasst [54]. Der Dokumentationsbogen setzt sich aus elf Kategorien zusammen, die sowohl die Laborwerte (Kategorie 1), als auch die verschiedenen Organsysteme (Kategorie 2 bis 11) beinhalten. Jeder Kategorie sind Unterpunkte mit entsprechenden Funktionsstörungen 4, die mit einer Gradeinteilung von 0 (keine Funktionsstörungen) bis Grad 3 oder 4 (sehr starke Funktionsstörungen) bewertet werden. Für jeden Unterpunkt wird zusätzlich Beginn und Ende der Beschwerden dokumentiert. Insbesondere die Kategorien 10 (Harnblase/Urethra) und 11 (Allgemein/Gastrointestinal) bildeten einen Fokus der Analyse. Inhalt der

Nebenwirkungsdokumentation waren mögliche Funktionsstörungen hinsichtlich Blase, Inkontinenz, Urethra/Harnverhalt, Durchfall, Obstipation und Analsphinkterfunktion (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC-Klassifikation

Kategorie	Organsystem	Unterpunkte	Funktionsstörung	Grad
1	Laborwerte	1.1	Hämoglobin	0-4
		1.2	Leukozyten	0-4
		1.3	Granulozyten	0-4
		1.4	Thrombozyten	0-4
		1.5	Lymphozyten	0-4
2	Haut/Unterhaut RTOG	2.1	Hautveränderungen	0-4
		2.2	Unterhautveränderungen	0-4
		2.3	Pigmentierung im Strahlenfeld	0-3
3	Leber	3.1	Funktionsstörung	0-4
4	Niere	4.1	Funktionsstörung	0-4
5	Knochen	5.1	Knochen lokal im ehem. Strahlenfeld	0-4
6	Herz	6.1	Herzfunktion	0-4
		6.2	Hypertonie	0-4
		6.3	Hypotonie	0-4
		6.4	Phlebitis/Thrombose/Embolie	0-4
7	Gelenke	7.1	Gelenke lokal im ehem. Strahlenfeld	0-4

8	Nervensystem	8.1	Gemütslage	0-4
		8.2	Kopfschmerzen/Verhaltensveränderungen	0-4
		8.3	Schwindel	0-3
		8.4	Schlafstörungen	0-3
9	Endokrines System	9.1	Libido	0-3
		9.2	Amenorrhoe	-
		9.3	Hitzewallungen	0-3
10	Harnblase/Urethra	10.1	Blase	0-4
		10.2	Inkontinenz	0-3
		10.3	Urethra/Harnverhalt	0-3
11	Allgemein/Gastro-Intestinal	11.1	Karnofsky-Index	0-4
		11.2	Appetit	0-3
		11.3	Übelkeit	0-3
		11.4	Durchfall	0-4
		11.5	Obstipation	0-4
		11.6	Analsphinkterfunktion	0-3
		11.7	Alopezie	0-3
		11.8	Fieber/Schüttelfrost	0-4
		11.9	Myalgie/Arthralgie	0-3

2.4. Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical package for the social sciences) Version 20 für Windows durchgeführt und ausgewertet. Die Auswertung der primären Endpunkte Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, das tumorfreie Überleben, die Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate sowie die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO und PHÖNIX- Kriterien erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode (Ziegler et al. 2002). Konventionskonform wurde das alpha-Niveau zur Bewertung statistisch signifikanter Unterschiede auf $p = 0,05$ festgesetzt. Die Beurteilung des sekundären Endpunktes Langzeittoxizität erfolgte rein deskriptiv.

3. Ergebnisse

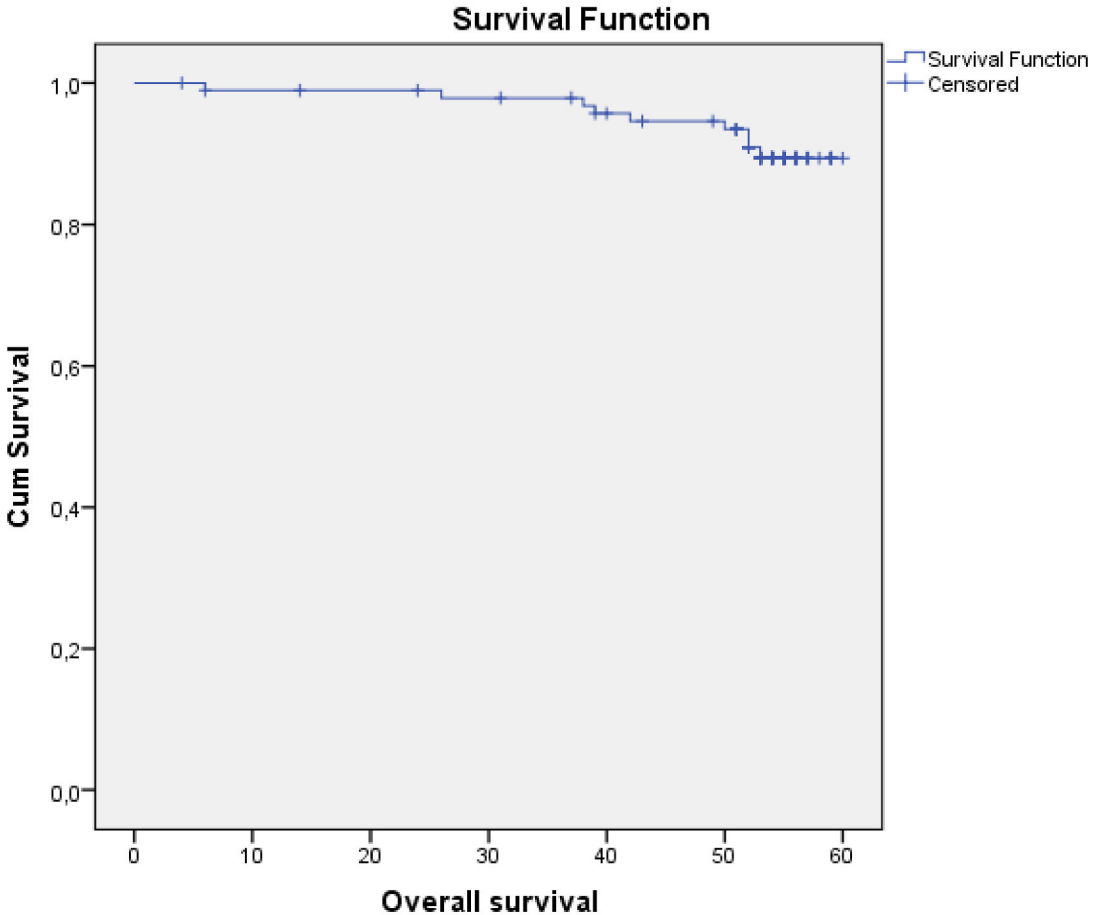
3.1. Primäre Endpunkte

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektives betrug 60 Monaten (6,77 bis 61,7 Monaten). Untersucht wurden folgenden Endpunkte: das Gesamtüberleben, das krebsspezifische Überleben, das tumorfreie Überleben, das Lokalrezidiv/ Fernmetastasenfreie Überleben, biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO [20] / PHÖNIX [21] und nach Einteilung der Risikogruppen.

3.1.1. Gesamtüberleben

Das mittlere Gesamtüberleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 57,98 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 90,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 6 entnommen werden.

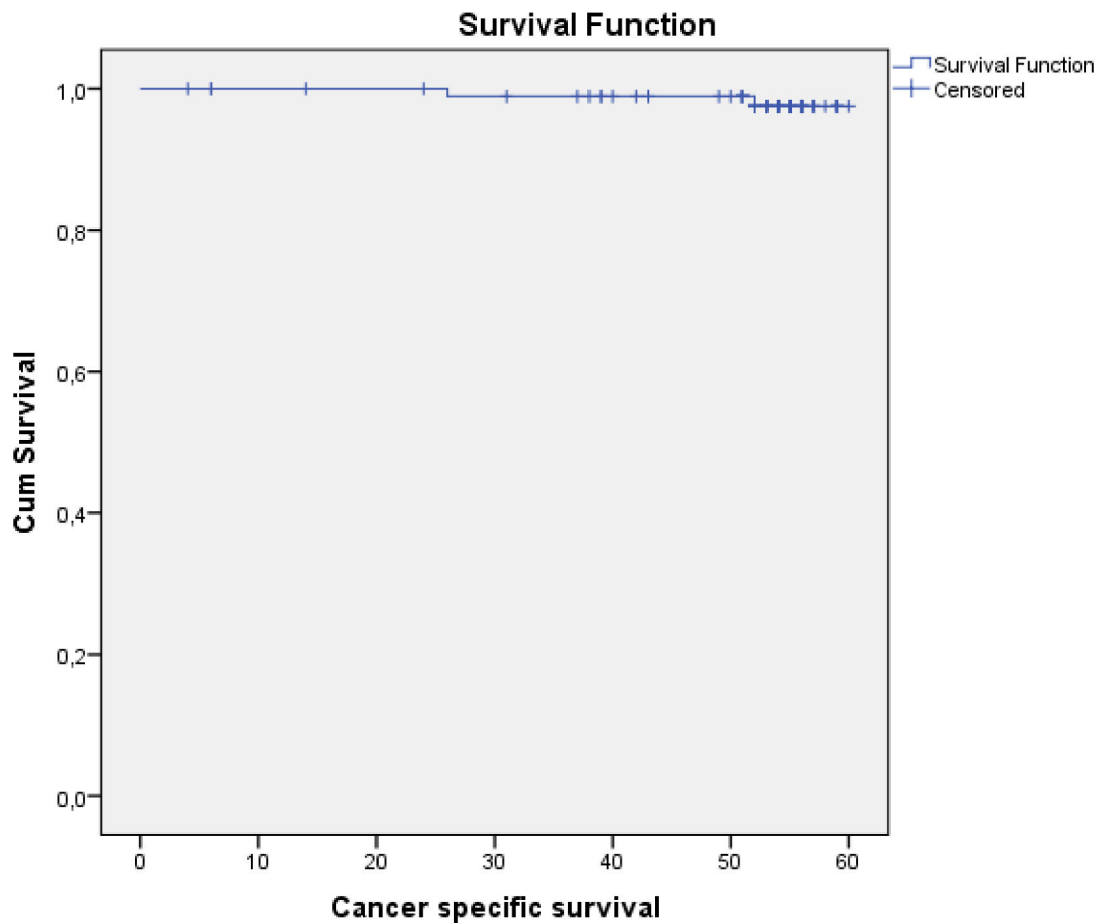
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Monaten



3.1.2. Krebsspezifisches Überleben

Das mittlere Prostata-Karzinom spezifische Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 59,52 Monate. Die Prostata-Karzinom spezifische 5-Jahres-Überlebensrate war 98 %. Die krebspezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 7 entnommen werden.

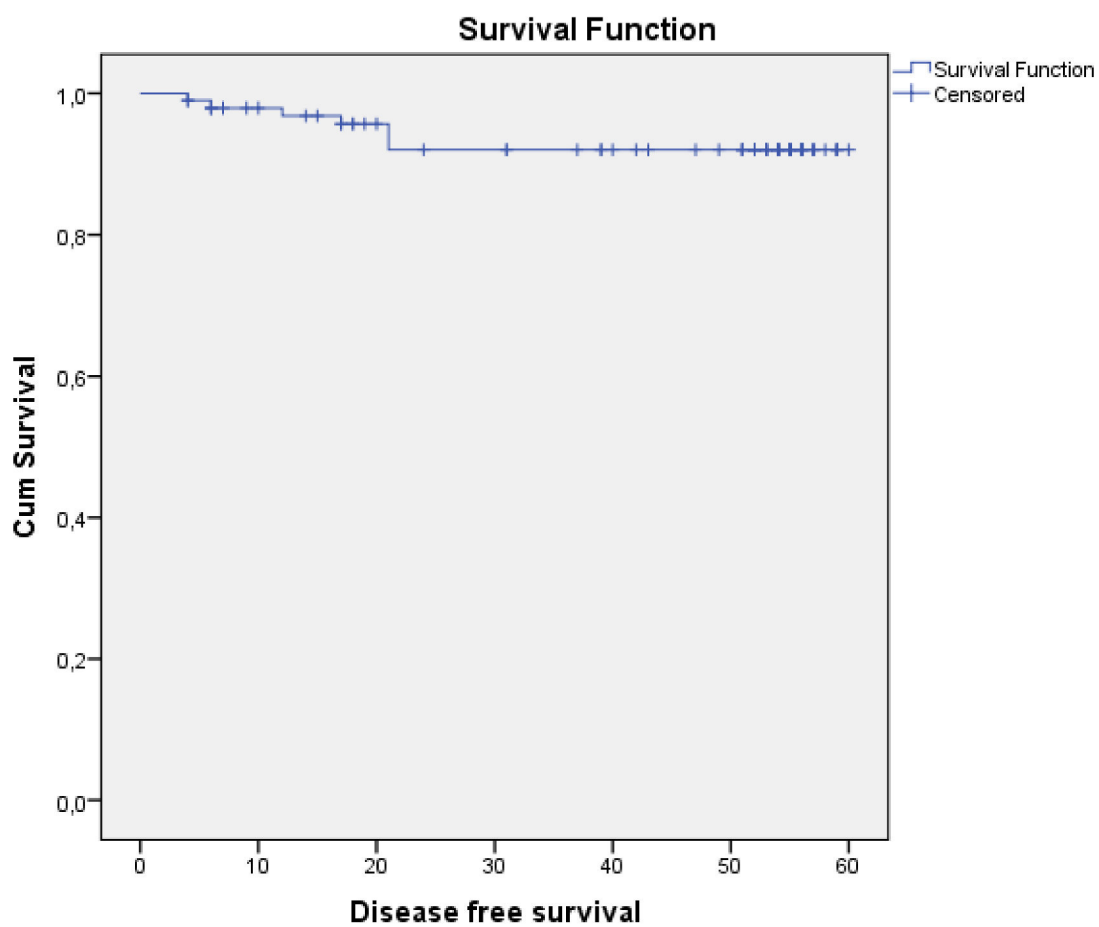
Abbildung 7: Krebsspezifisches Überleben in Monaten



3.1.3. Tumorfrees Überleben

Das mittlere tumorfrees Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 56,40 Monate. Die tumorfrees 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 92,9 %. Die krebspezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 8 entnommen werden.

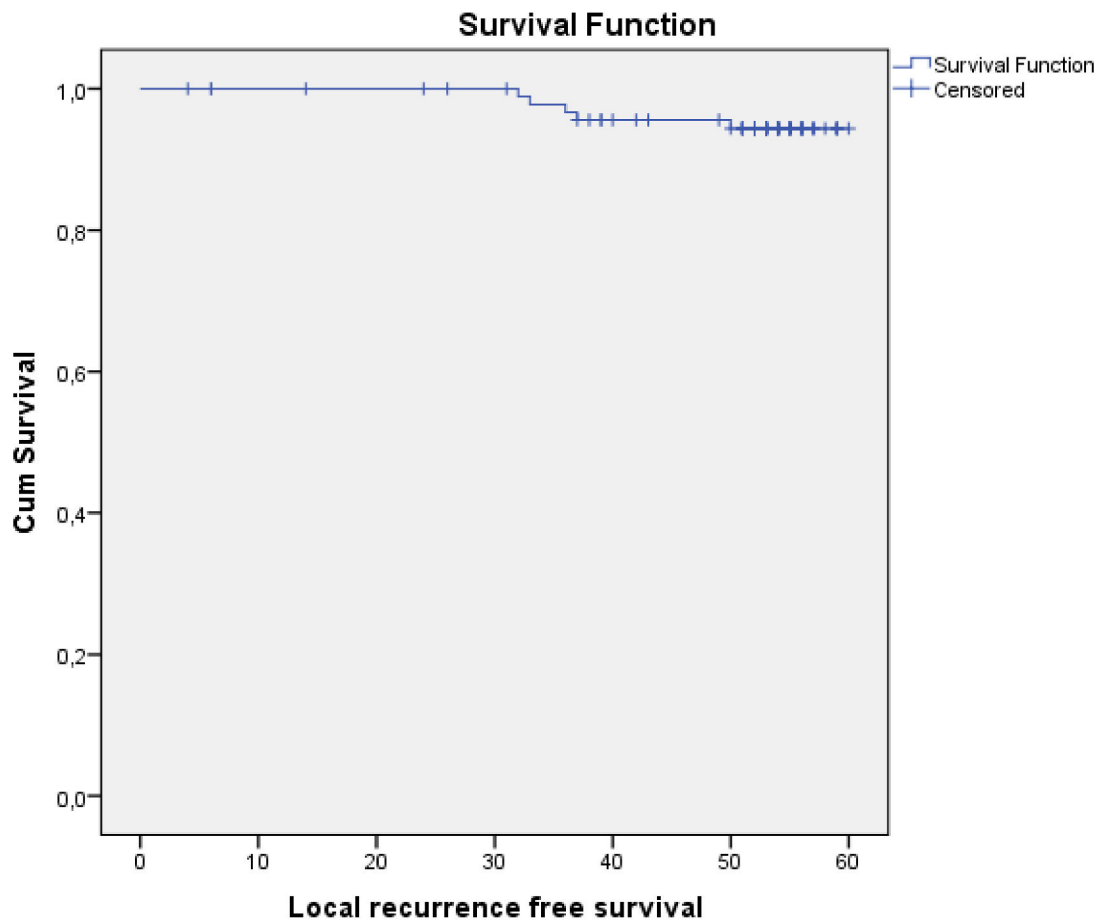
Abbildung 8: Tumorfrees Überleben in Monaten



3.1.4. Lokalrezidivfreies Überleben

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidives betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 58,75 Monate. Die lokalrezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 94,9 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 9 entnommen werden.

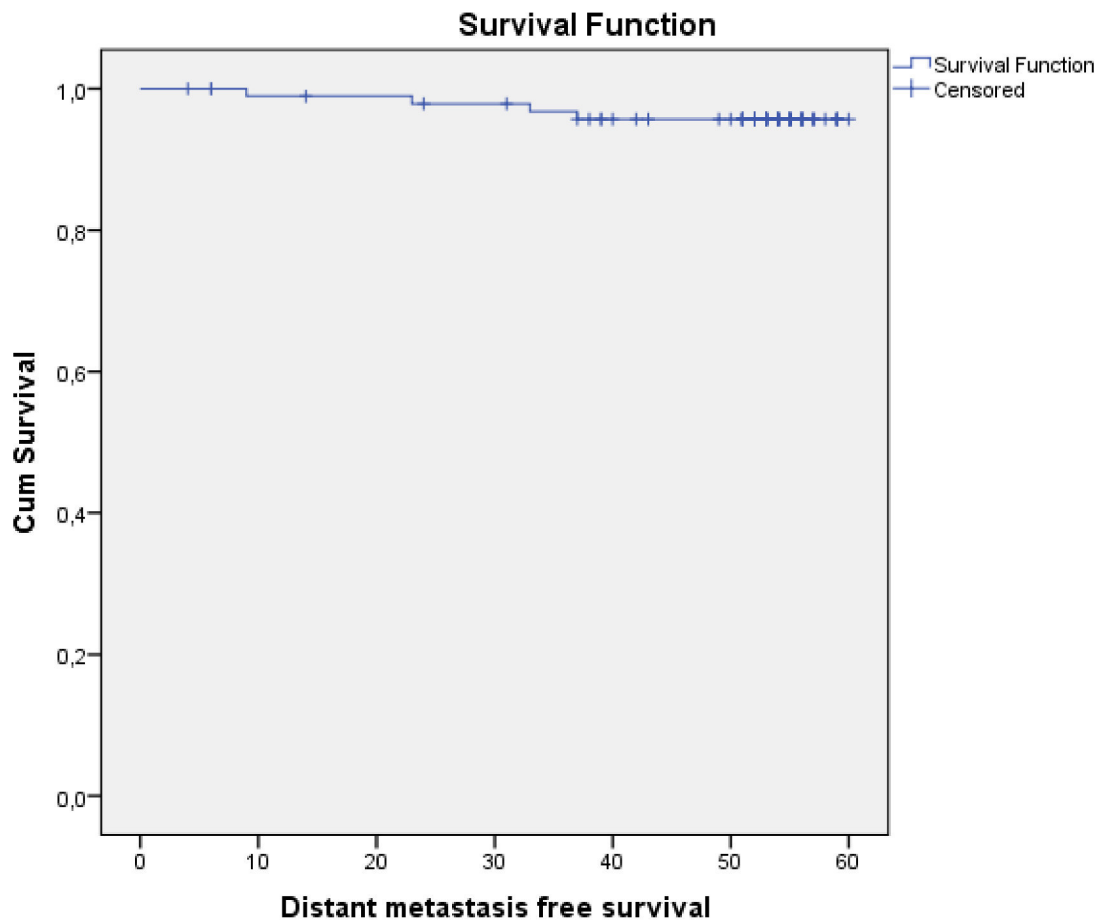
Abbildung 9: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten



3.1.5. Fernmetastasenfreies Überleben

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 58,52 Monate. Die fernmetastasenfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 95,9 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 10 entnommen werden.

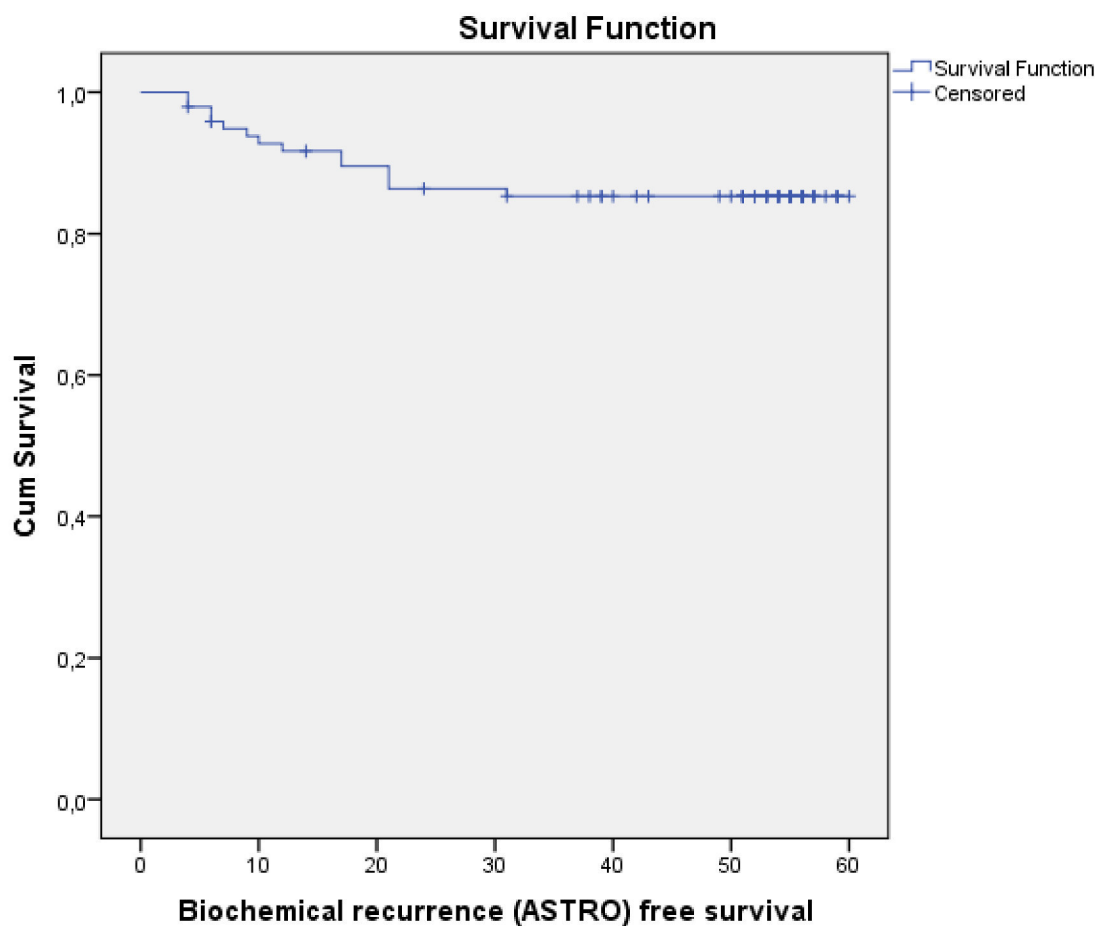
Abbildung 10: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten



3.1.6. Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO/ PHÖNIX

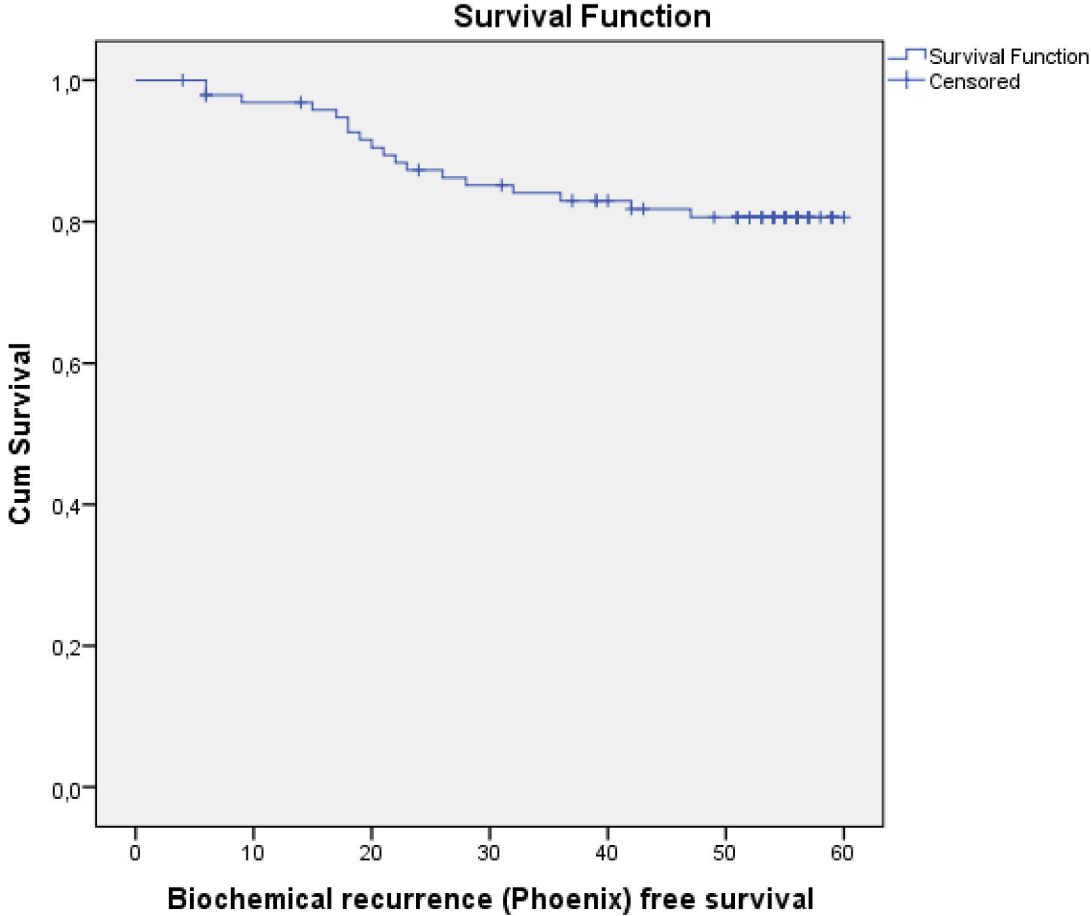
Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidives nach ASTRO betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 53,13 Monate. Die Rate des biochemischen rezidivfreien Überlebens nach ASTRO nach 5 Jahren lag bei 85,7 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 11 entnommen werden.

Abbildung 11: biochemisches rezidivfreies Überleben nach ASTRO in Monaten



Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidives nach PHÖNIX betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 52,80 Monate. Das Auftreten eines biochemischen rezidivfreien Überlebens nach PHÖNIX nach 5 Jahren lag bei 81,6 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 12 entnommen werden.

Abbildung 12: biochemisches rezidivfreies Überleben nach PHÖNIX in Monaten

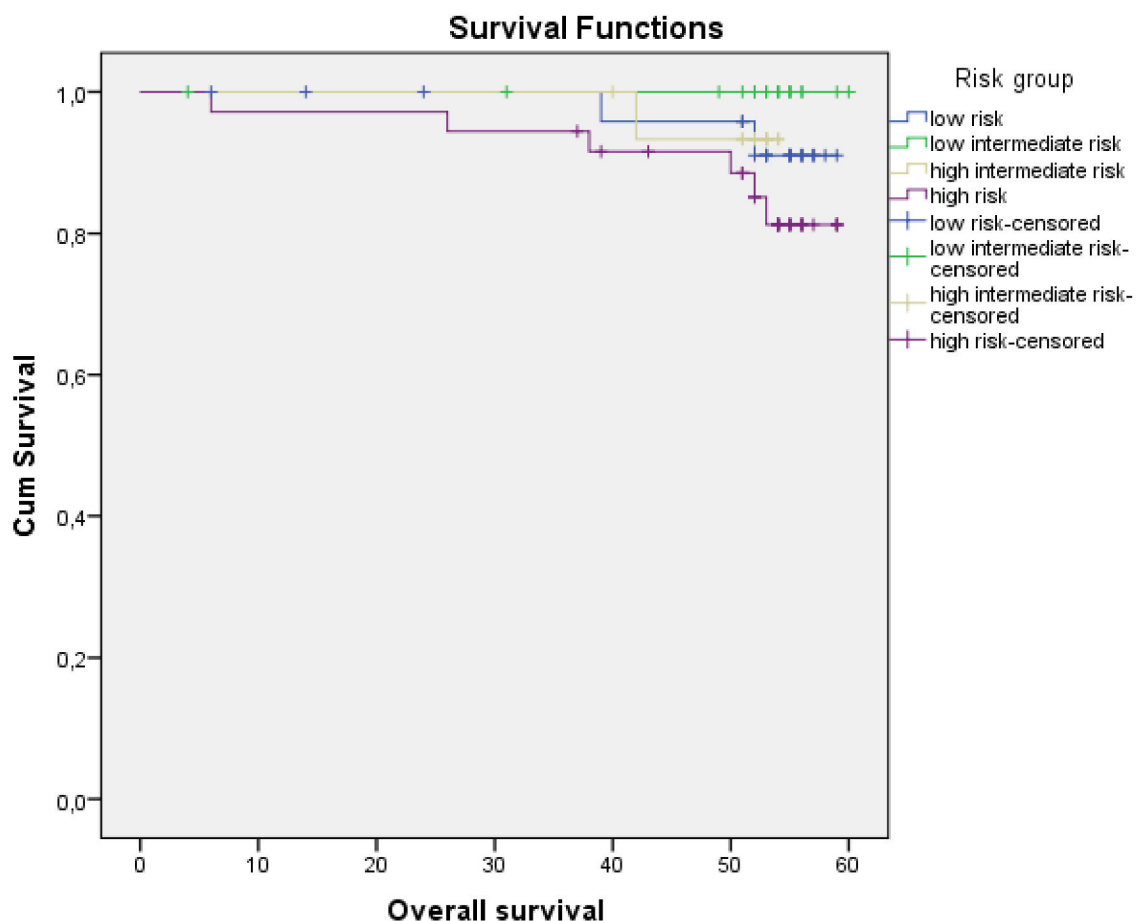


3.2. Primäre Endpunkte nach Risikogruppen

3.2.1. Gesamtüberleben stratifiziert nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 92,6 %. In der Low- Intermediate- Risk- Gruppe verstarb kein Patient. Die 5- Jahres-Überlebensrate betrug 100 %. In der High- Intermediate Risk- Gruppe betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 93,8%. Nach 5 Jahren lag das Überleben in der High-Risk- Gruppe bei 83,3 %. Diese Überlebensunterschiede waren nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,231). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 13 entnommen werden.

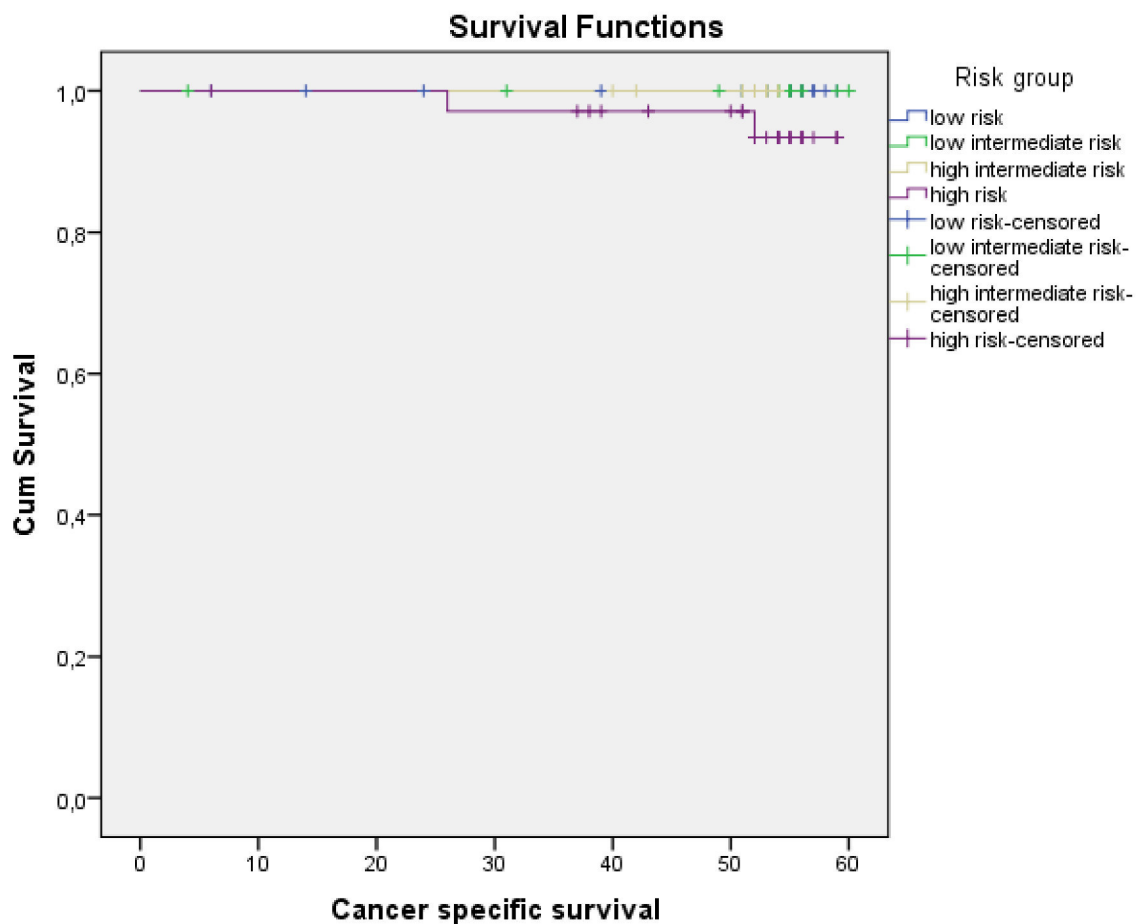
Abbildung 13: Gesamtüberleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.2. Krebsspezifisches Überleben nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe, in der Low- Intermediate- Risk- Gruppe und in der High- Intermediate-Risk- Gruppe verstarb kein Patient und das krebspezifische Überleben nach 5 Jahren lag bei 100%. In der High- Risk- Gruppe betrug das krebspezifische Überleben nach 5 Jahren 94,4 %. Diese Überlebensunterschiede waren nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,326). Das krebspezifische Überleben zu weiteren Zeitpunkten kann Abbildung 14 entnommen werden.

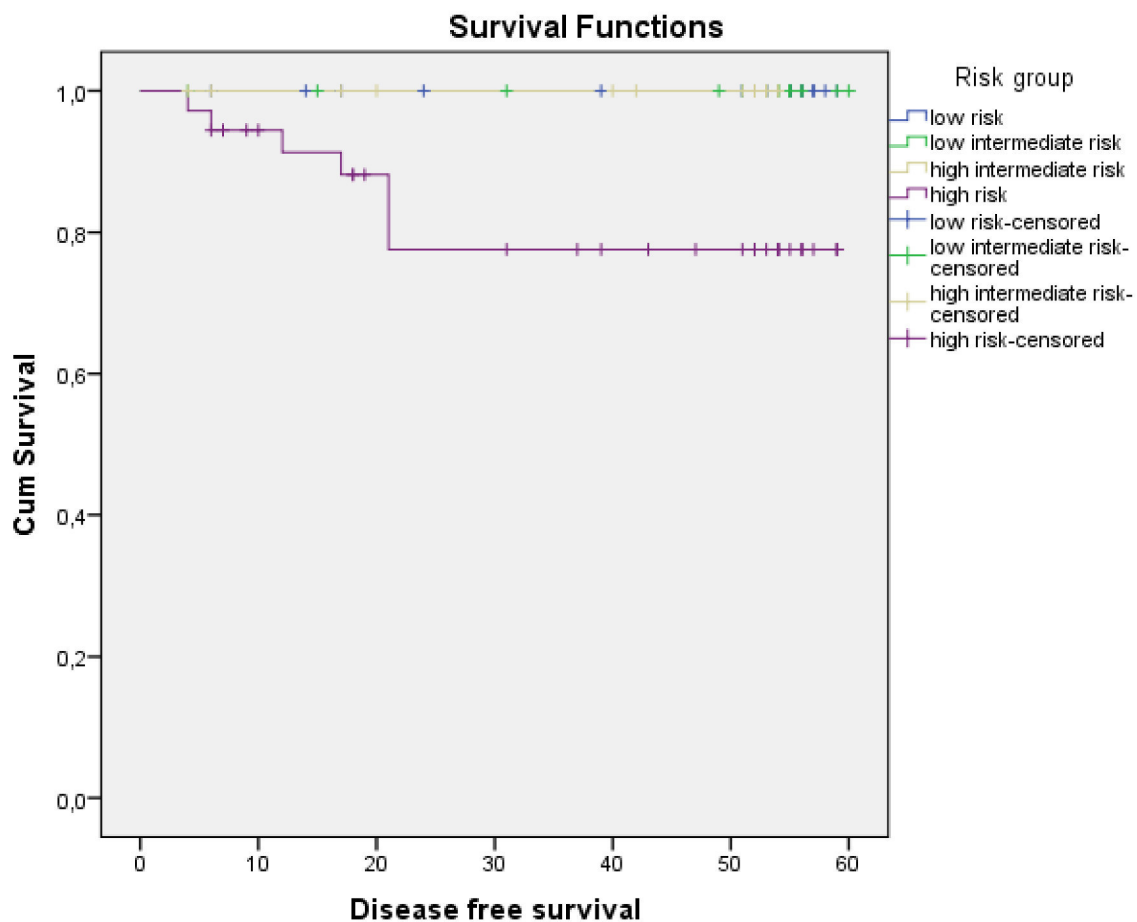
Abbildung 14: Krebsspezifisches Überleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.3. Tumorfreies Überleben nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe, in der Low- Immediate- Risk- Gruppe und in der High- Intermediate- Risk- Gruppe traten keine Ereignisse im Sinne eines Rezidives auf. Die tumorfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 100 %. In der High- Risk- Gruppe betrug die 5- Jahres Überlebensrate 80,6%. Diese Überlebensunterschiede waren statistisch signifikant (p-Wert: 0,003). Die tumorfreien Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 15 entnommen werden.

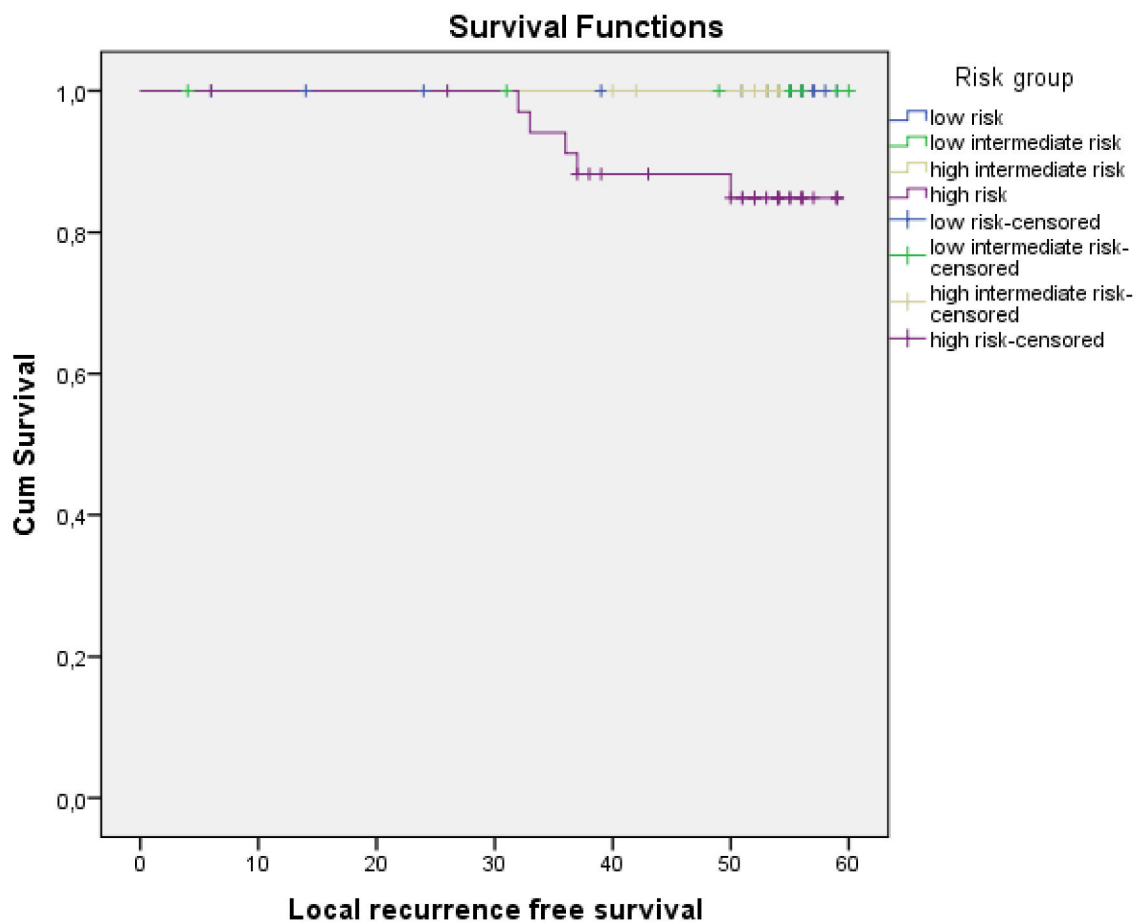
Abbildung 15: Tumorfreies Überleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.4. Lokalrezidivrate nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe, in der Low- Intermediate- Risk- Gruppe und in der High- Intermediate- Risk Gruppe entwickelte kein Patient ein Lokalrezidiv. Die lokalrezidivfreie-Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 100%. In der High- Risk- Gruppe betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren 86,1 %. Diese Überlebensunterschiede waren statistisch signifikant (p-Wert: 0,029). Die lokalrezidivfreien Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 16 entnommen werden.

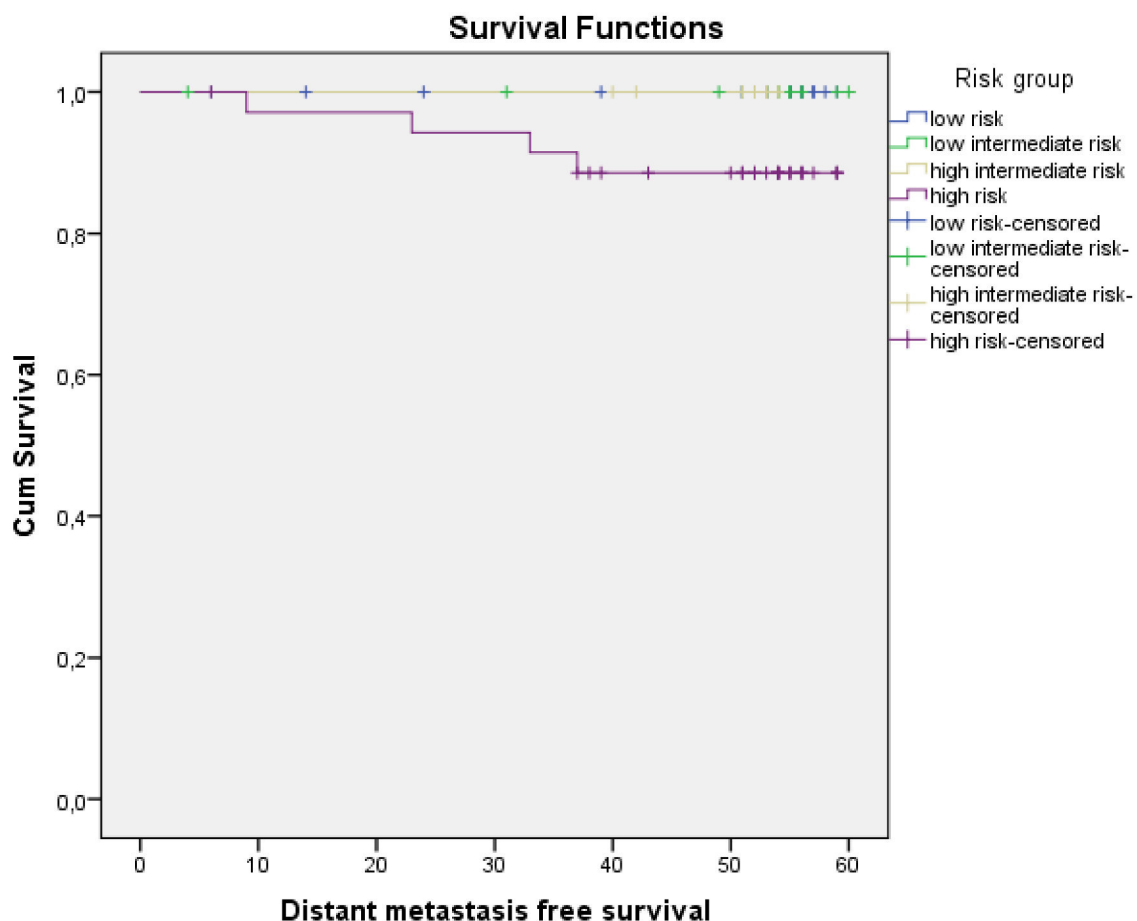
Abbildung 16: Lokalrezivfreies Überleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.5. Fernmetastasenfreies Überleben nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe, in der Low- Intermediate- Risk- Gruppe und in der High- Intermediate- Risk- Gruppe traten keine Ereignisse im Sinne von Fernmetastasen auf. Die Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 100%. In der High- Risk- Gruppe betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 88,9 %. Diese Überlebensunterschiede waren nur marginal statistisch signifikant (p-Wert: 0,073). Das fernmetastasenfreie Überleben zu weiteren Zeitpunkten kann Abbildung 17 entnommen werden.

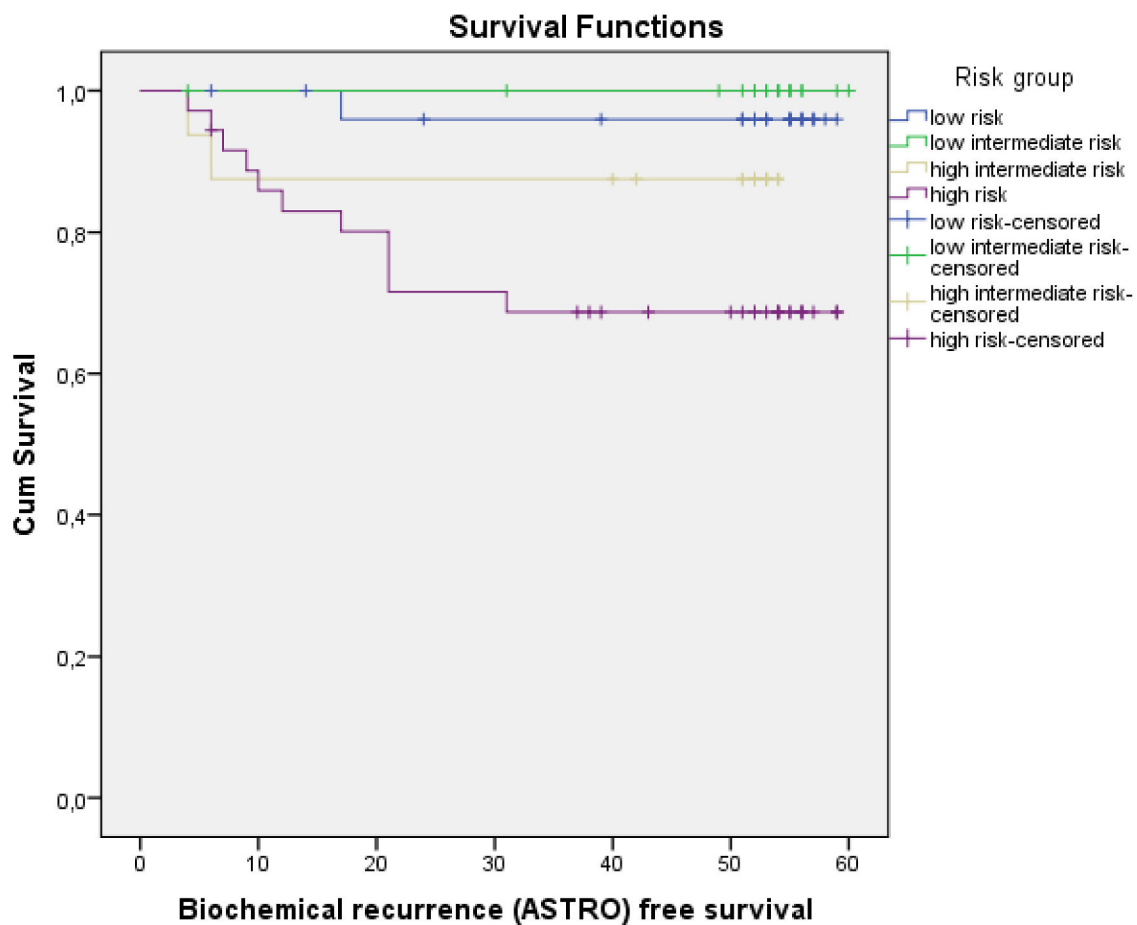
Abbildung 17: Fernmetastasenfreies Überleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.6. Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe betrug die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO (die Überlebensrate nach 5 Jahren) 96,3%. In der Low- Intermediate- Risk- Gruppe betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren 100%. In der High- Intermediate- Risk- Gruppe lag die 5- Jahres- Überlebensrate bei 87,5%. In der High- Risk- Gruppe betrug das Überleben nach 5 Jahren 69,4 %. Es zeigte sich bei der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,005). Die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen zu weiteren Zeitpunkten kann Abbildung 18 entnommen werden.

Abbildung 18: biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.7. Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen

Eine Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO unterteilt nach Risikogruppen zeigt die Tabelle 9.

Tabelle 9: Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen

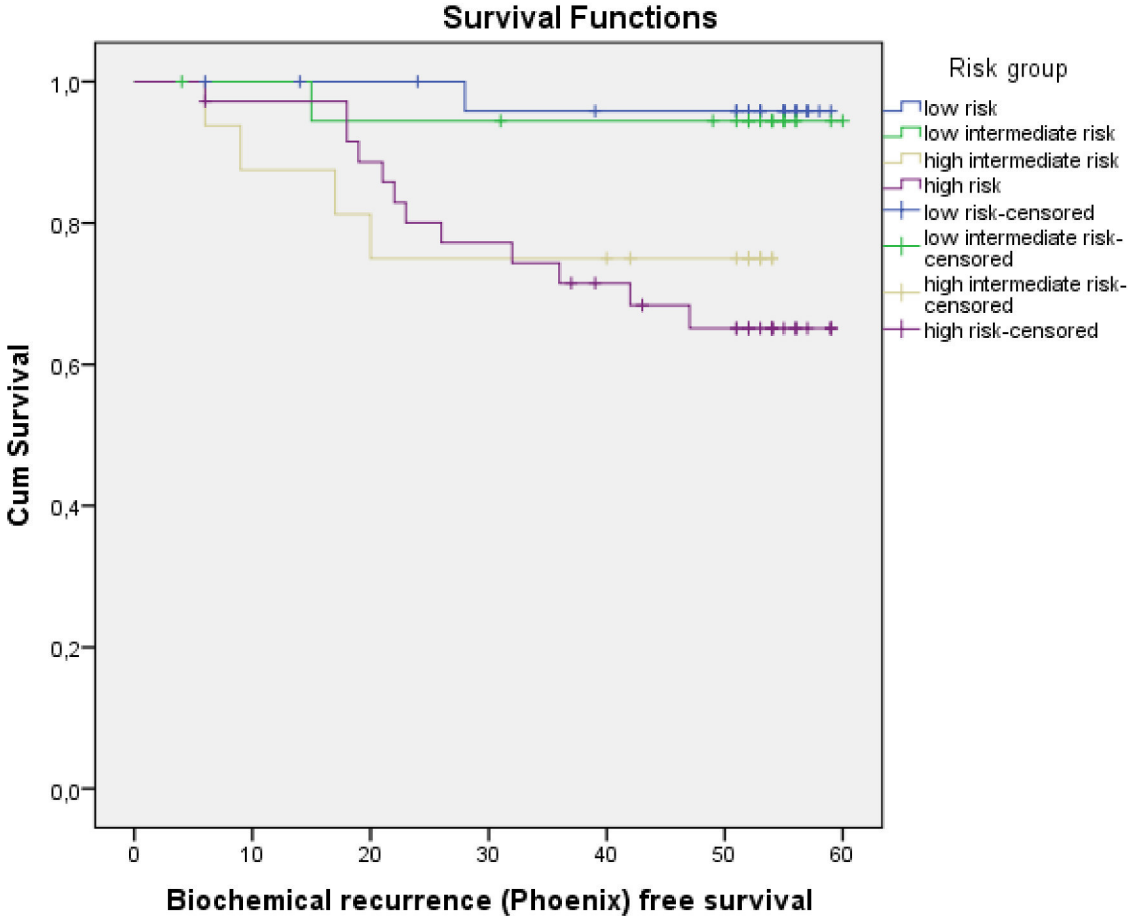
Zusammenfassung (ASTRO)	5- JÜR	Signifikanz (p-Wert)
Low- Risk- Gruppe	96,3%	0,005
Low-Intermediate- Risk- Gruppe	100%	
High-Intermediate- Risk- Gruppe	87,5%	
High- Risk- Gruppe	69,4%	

3.2.8. Biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen

In der Low- Risk- Gruppe betrug die biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX (die Überlebensrate nach 5 Jahren) 96,3 %. In der Low- Intermediate- Risk- Gruppe betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren 94,7 %. In der High- Intermediate- Risk- Gruppe lag die 5 Jahresrate bei 75 %. Die biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX betrug in der High- Risk- Gruppe nach 5 Jahren 66,7 %. Es zeigte sich bei der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,013).

Die biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen zu weiteren Zeitpunkten kann Abbildung 19 entnommen werden.

Abbildung 19: biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten



3.2.9. Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen

Eine Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHÖNIX unterteilt nach Risikogruppen zeigt die Tabelle 10.

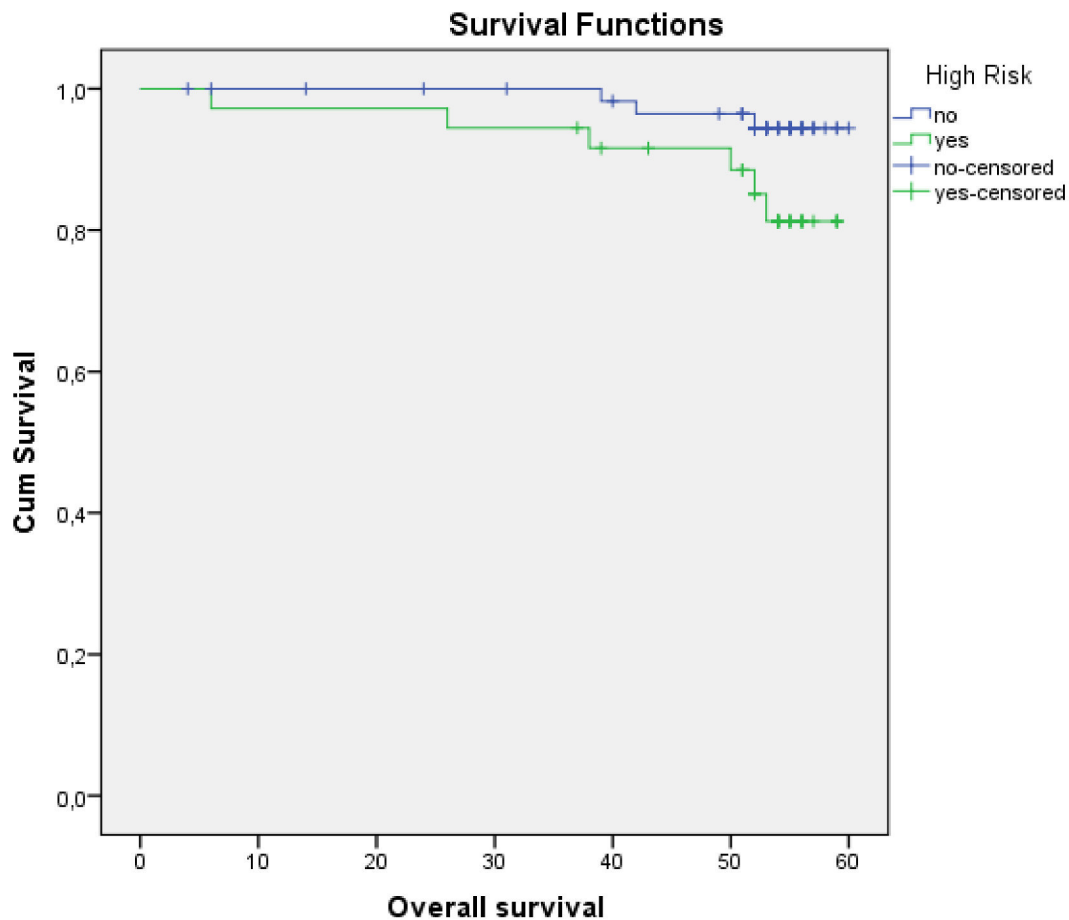
Tabelle 10: Zusammenfassung der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen

Zusammenfassung (PHÖNIX)	5- JÜR	Signifikanz (p-Wert)
Low- Risk- Gruppe	96,3%	0,013
Low- Intermediate- Risk- Gruppe	94,7%	
High-Intermediate- Risk- Gruppe	75%	
High- Risk- Gruppe	66,7%	

3.2.10. Univariate Analyse des Gesamtüberlebens: Non High- Risk versus High- Risk

Die Non High- Risk Gruppe umfasst die Low- Risk und die Intermediaten-Risk- Gruppen. Das mittlere Überleben der Patienten der Non-High-Risk- Gruppe seit Radiotherapiestart betrug 59,14 Monate. Die 5-Jahres- Überlebensrate betrug für die Non High- Risk Gruppe 95,2 %. In der High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 55,26 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 83,3 %. Es zeigte sich bei dem Gesamtüberleben stratifiziert nach Non High- Risk versus High- Risk eine marginale statistische Signifikanz (p-Wert: 0,059). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 20 entnommen werden.

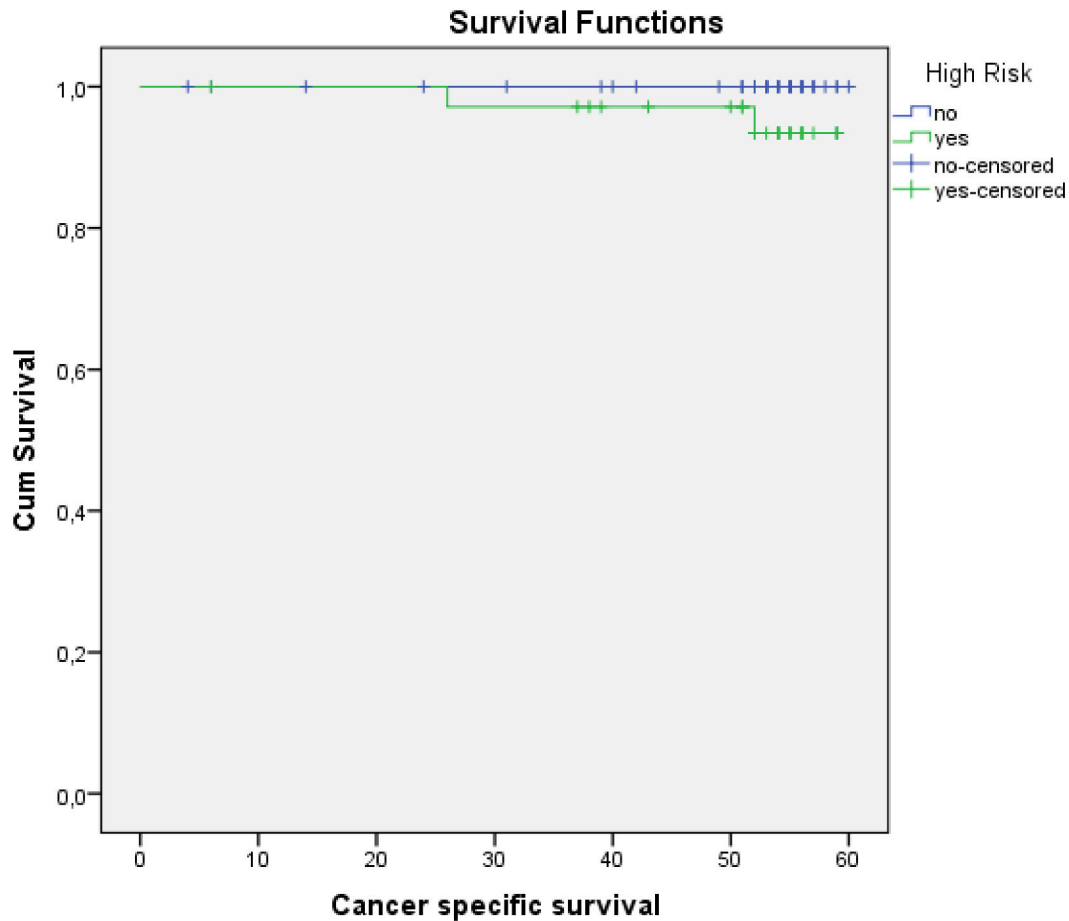
Abbildung 20: Gesamtüberleben: Non- High-Risk versus High-Risk-Gruppe in Monaten



3.2.11. Univariate Analyse: krebspezifisches Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

In der Non-High-Riskgruppe betrug die 5-Jahres- Überlebensrate 100%. In der High-Risk-Gruppe betrug die 5-Jahres- Überlebensrate 94,4 %. Es zeigte sich bei dem krebspezifischen Überleben stratifiziert nach Non High- Risk versus High- Risk nur eine marginale Signifikanz (p-Wert: 0,063). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 21 entnommen werden.

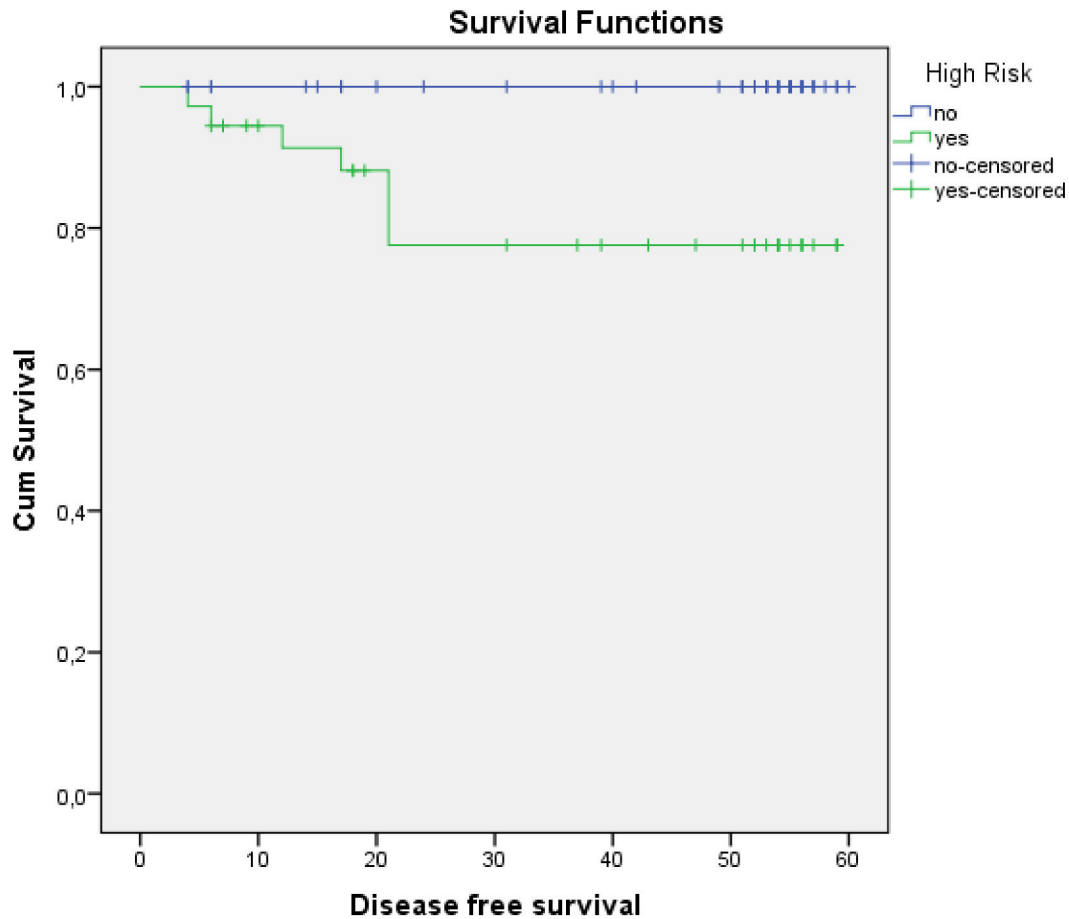
Abbildung 21: Krebsspezifisches Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten



3.2.12. Univariate Analyse: tumorfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

In der Non-High-Risk Gruppe betrug die 5-Jahres- Überlebensrate des tumorfreien Überlebens 100 %. In der High-Risk-Gruppe betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 80,6 %. Es zeigt sich bei dem tumorfreien Überleben stratifiziert nach Non High- Risk versus High- Risk eine statistische Signifikanz (p -Wert $< 0,001$). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 22 entnommen werden.

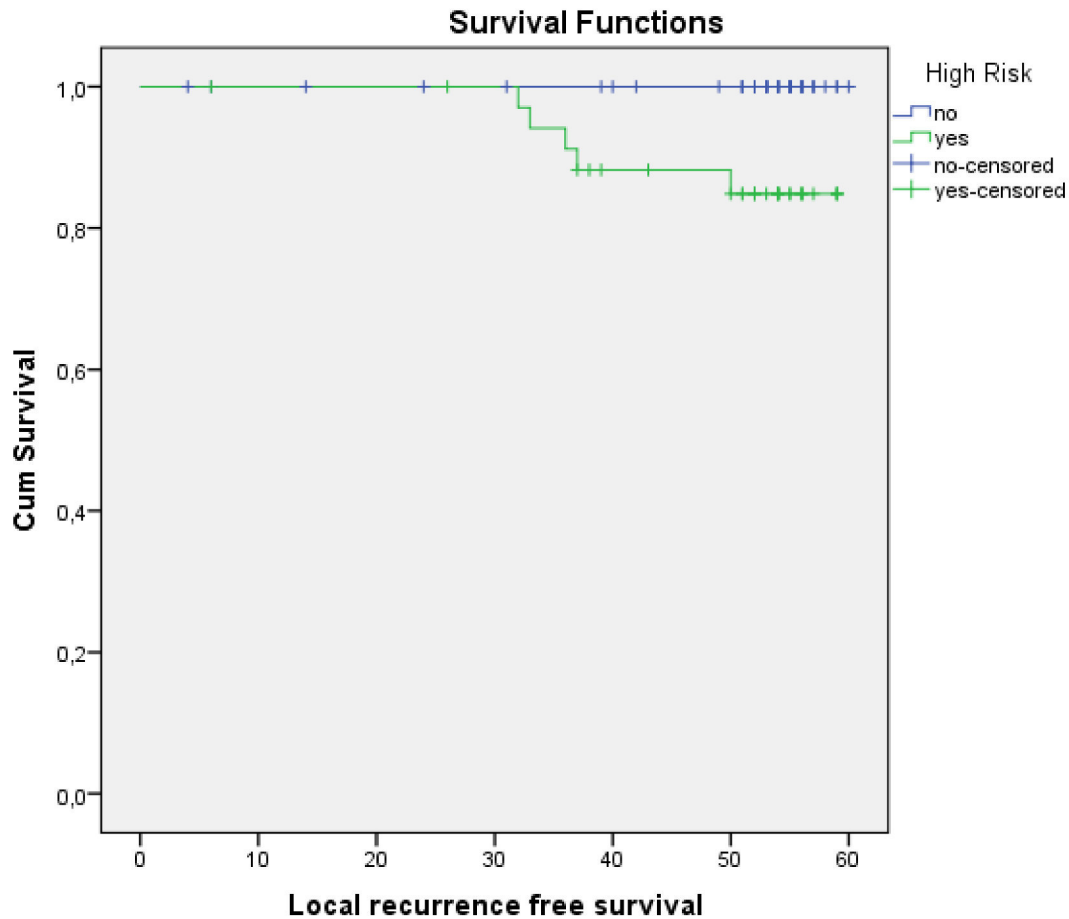
Abbildung 22: Tumorfrees Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten



3.2.13. Univariate Analyse: lokalrezidivfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

In der Non-High-Risk-Gruppe betrug die 5-Jahres- Überlebensrate des lokalrezidivfreien Überleben 100 %. In der High-Risk-Gruppe betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 86,1 %. Es zeigte sich bei dem lokalrezidivfreien Überleben stratifiziert nach Non High- Risk versus High-Risk eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,003). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 23 entnommen werden.

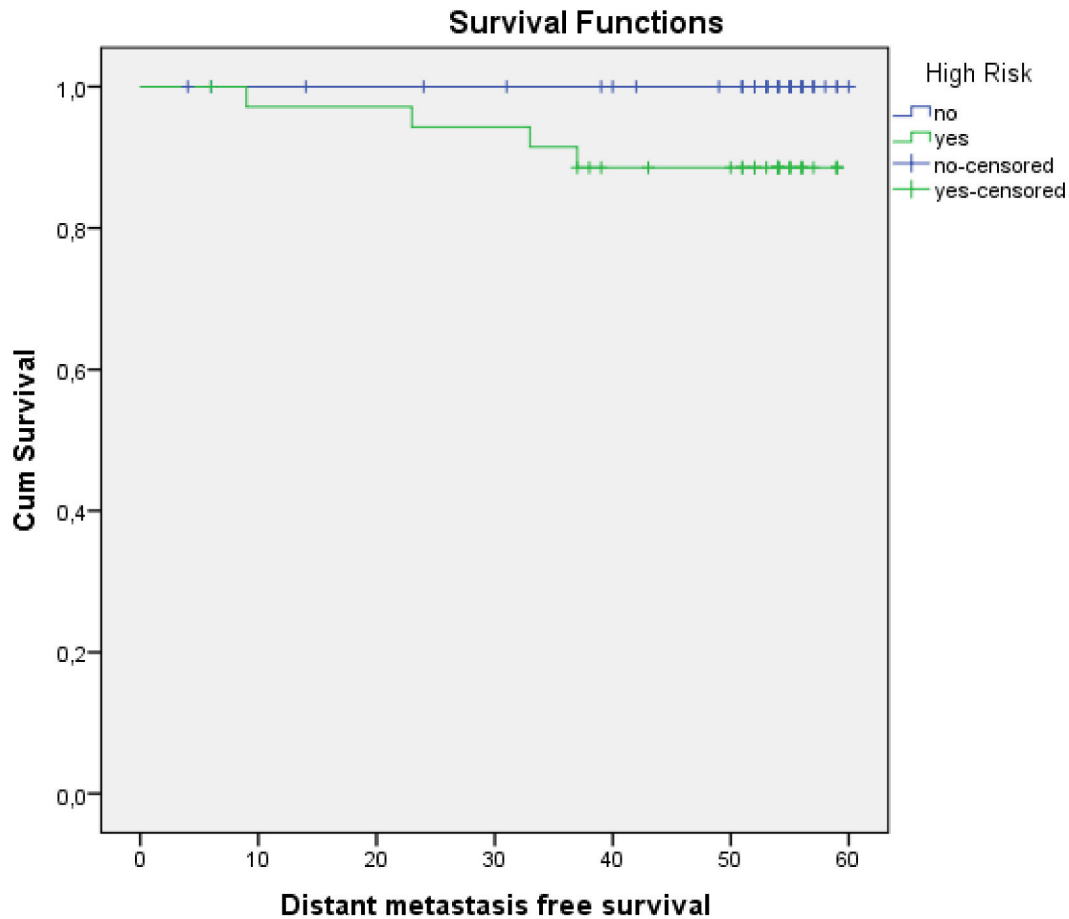
Abbildung 23: Lokalrezidivfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten



3.2.14. Univariate Analyse: fermetastasenfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten der Non-High-Risk-Gruppe betrug 100 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe lag bei 88,9 %. Es zeigt sich beim fermetastasenfreien Überleben stratifiziert nach Non High- Risk versus High- Risk eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,008). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 24 entnommen werden.

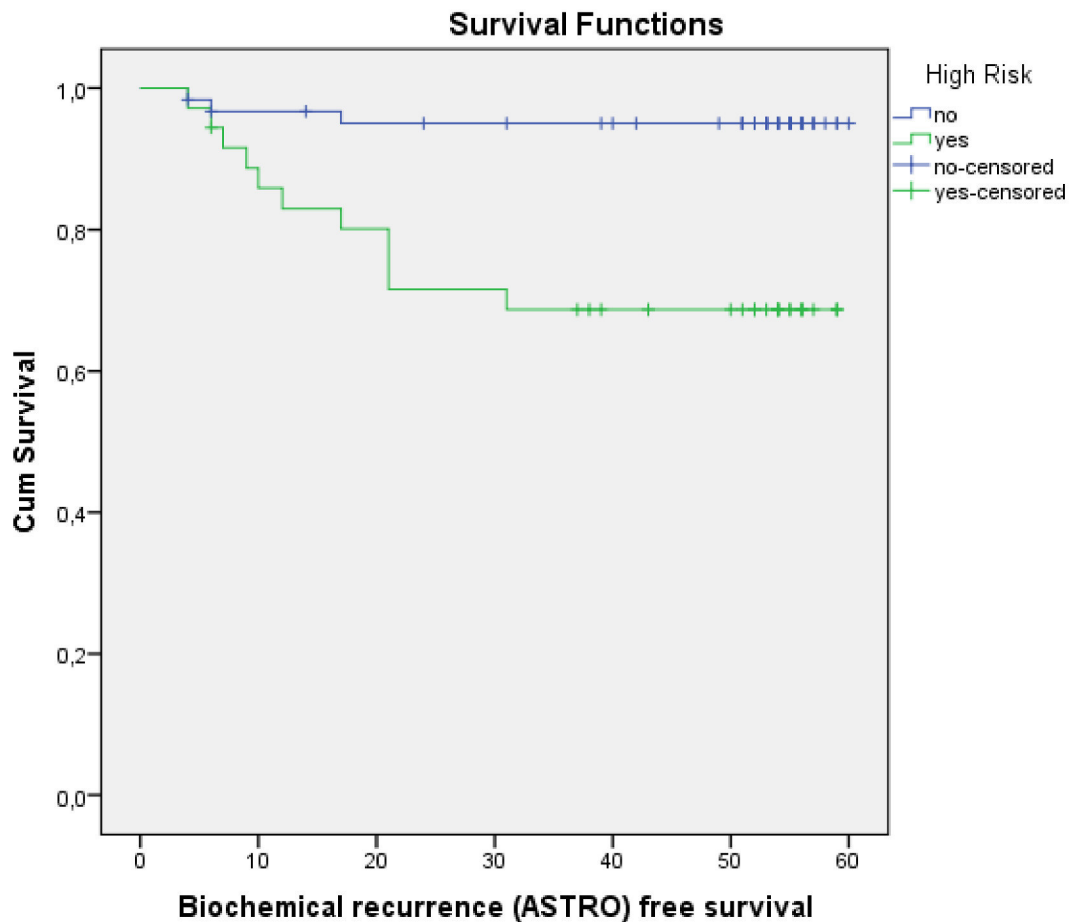
Abbildung 24: Fernmetastasenfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High-Risk- Gruppe in Monaten



3.2.15. Univariate Analyse: biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

Das mittlere Überleben der Patienten der Non-High-Risk- Gruppe seit Radiotherapiestart betrug 57,48 Monate. Die 5-Jahres- Überlebensrate betrug 95,2 %. In der High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 45,06 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 69,4 %. Es zeigte sich bei der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO stratifiziert nach Non High- Risk versus High-Risk eine statistische Signifikanz (p- Wert: 0,001). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 25 entnommen werden.

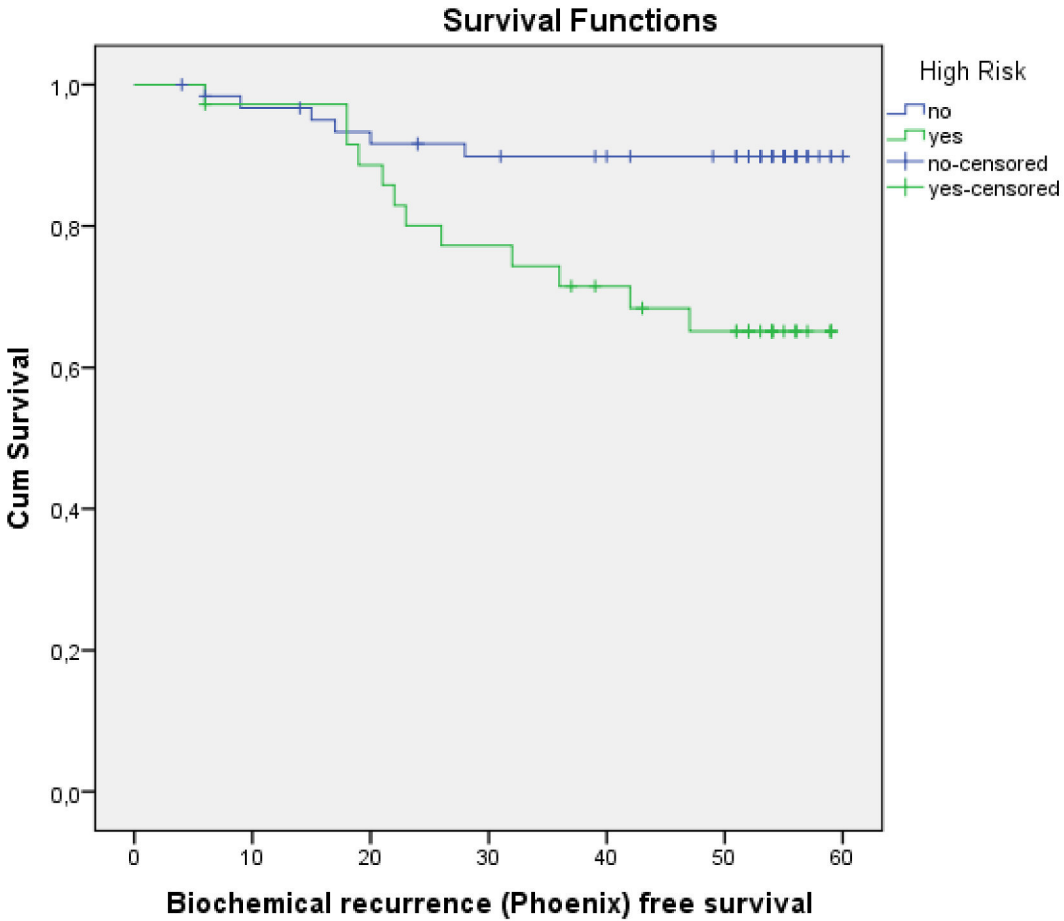
Abbildung 25: biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten



3.2.16. Univariate Analyse: biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe

Das mittlere Überleben der Patienten der Non-High-Risk- Gruppe seit Radiotherapiestart betrug 55,54 Monate. Die 5-Jahres- Überlebensrate betrug 90,3 %. In der High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 47,57 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 66,7 %. Es zeigte sich bei der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHÖNIX stratifiziert nach Non High- Risk versus High- Risk eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,006). Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 26 entnommen werden.

Abbildung 26 Biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten



3.3. Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC Klassifikation

Insgesamt wurde eine geringe Rate an Spätnebenwirkungen registriert. Insbesondere die Anzahl der hochgradigen Morbiditäten (Grad 3 und 4) war sehr limitiert. Im Bereich des Urogenitaltraktes wurden bei 10 Patienten Grad 3- Nebenwirkungen und bei einem Patienten eine Grad 4- Spättoxizität erfasst. Die Tabelle 11 erläutert die genaue Aufteilung der urogenitalen Spätnebenwirkungen. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes wurden nur bei 2 Patienten eine Grad 4 und bei einem weiteren Patienten eine Spätmorbidität Grad 3 registriert. Die Tabelle 12 gibt detailliert Auskunft über die genaue Aufschlüsselung der Schweregrade der aufgetretenen gastrointestinalen Spätnebenwirkungen.

Unter Berücksichtigung aller Patienten wurden Spätnebenwirkungen des Schweregrades ≥ 3 im Bereich des Urogenital- bzw. Gastrointestinaltraktes bei insgesamt 14 Patienten beobachtet.

Tabelle 11: Anzahl der aufgetretenen urogenitalen Spätnebenwirkungen

Urogenital	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Blase	37	7	6	1
Inkontinenz	12	4	2	0
Urethra/Harnverhalt	8	1	2	0
gesamt	57	13	10	1

Tabelle 12: Anzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Spätnebenwirkungen

Gastrointestinal	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Durchfall	12	7	0	2
Obstipation	3	1	0	0
Analosphinkterfunktion	5	4	1	0
gesamt	20	12	1	2

4. Diskussion

Die Strahlentherapie ist eine etablierte, kurative Behandlungsmethode in allen Risikogruppen des lokalisierten Prostatakarzinoms [56]. Die perkutane Radiotherapie wurde hinsichtlich der lokalen Dosisescalation in drei randomisierten Studien mit Photonen eines Linearbeschleunigers bzw. in einer weiteren Phase III- Studie mit Protonentherapie getestet. In allen vier Studien ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt von circa 10% Steigerung der biochemischen Rezidivfreiheit zu Gunsten der Dosisescalation. Diese Outcomeverbesserung war jedoch in den drei Photonenstudien mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Langzeittoxizität insbesondere der Rektummorbidität verbunden.

Die Studie von Pollack et al. [57] zeigte den Verlauf von 305 Patienten mit den Stadien T1-T3, wobei 301 Patienten mit dem mittleren Follow-up über 60 Monate bewertet wurden. Die Einschlusskriterien waren T1-T3, Nx, N0, M0, keine weiteren Erkrankung und keine Strahlenvorbehandlung. 150 Patienten wurden mit 70 Gy, 151 Patienten mit 78 Gy bestrahlt. Fraktionierte Dosen von 2 Gy/ 5 mal pro Woche wurden appliziert. In dieser Studie wurde die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO untersucht. Weitere sekundäre Studienendpunkte waren die Fernmetastasen und das Gesamtüberleben. Die Autoren berichten von 70% biochemischer Rezidivfreiheit nach ASTRO und nach 6 Jahren bei 78 Gy versus 64 % bei 70 Gy (p-Wert: 0,03). Patienten mit einem initialen PSA-Wert $\leq 10\text{ng/ml}$ hatten eine 6- Jahres fernmetastasenfreie Überlebensrate von 75%. Das fernmetastasenfreie Überleben bei höheren PSA- Werten $>10\text{ng/ml}$ lag bei 53% (p-Wert: 0,0002). Als Nebenwirkung der Bestrahlung fand sich eine erhöhte Harnblasen/ Rektumtoxizität. Die Rektumtoxizität bei 70 Gy war bei 53 Patienten Grad 0, bei 36 Patienten Grad 1, bei 11 Patienten Grad 2 und bei einem Patienten Grad 3. Bei 46 Patienten mit 78 Gy bestrahlt, fand sich eine Grad 0 Rektummorbidität, bei 28 Patienten Grad 1, bei 19 Patienten Grad 2 und bei 7 Patienten Grad 3 (p-Wert: 0,006). Damit war die Rektumtoxizität signifikant höher bei den Patienten mit einer Dosisescalation. Die Harnblasentoxizität lag bei 72 Patienten (mit 70 Gy behandelt) bei Grad 0, bei 20 Patienten Grad 1, bei 7 Patienten Grad 2 und bei einem Patienten Grad 3. Bei den Patienten mit der Dosisescalation auf 78 Gy, entwickelten 66 Patienten eine Grad 0 Toxizität, 22 Patienten eine Grad 1, 10 Patienten eine Grad 2 und 3 Patienten Grad 3 (p-Wert: 0,63). Die Dosisescalation von 8 Gy hatte somit eine deutliche signifikante Toxizitätsverschlechterung insbesondere am Enddarm zur Folge. Diese

Dosiseskalation führte aber auch zu einer höheren Lebenserwartung bei Patienten mit Intermediate- Risk und High- Risk- Prostata- Karzinom.

Die Studie von Peeters et al. [33] untersuchte randomisiert von Juni 1997 bis Februar 2003 669 Patienten. Es sollten in dieser Studie die Dosen 78 Gy mit 68 Gy in Verbindung mit der dreidimensionalen Radiotherapie verglichen werden. 332 Patienten wurden mit 68 Gy bestrahlt und 337 Patienten mit 78 Gy. Die Patienten hatten einen Prostatatumor mit einer T1b-4 Kategorie vorliegen. Sie wurden nach Alter, Hormontherapie und vier verschiedenen Behandlungsgruppen eingeteilt. In dieser Studie wurden als primäre Endpunkte die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO, das Gesamtüberleben und die Toxizität bewertet. Von den 664 analysierten Patienten wurde bei 143 Patienten eine Hormontherapie verordnet. Die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO betrug in der Studie von Peeters et al. 54% bei 68 Gy. Im Vergleich war die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO 64% bei 78 Gy (p-Wert: 0,02). Die Erhöhung der Gesamtdosis um 10 Gy wirkte sich positiv auf die Prostata-Tumorkontrolle aus, war jedoch mit einer erhöhten registrierten Anzahl von Patienten mit Blut im Stuhl und rektaler Inkontinenz verbunden.

Die Studie nach Dearnaley et al. [31] untersuchte 843 Patienten mit einem lokalisiertem Prostata-Karzinom. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, 421 Patienten erhielten die Standarddosis mit 64 Gy und 422 Patienten erhielten die erhöhte Dosis mit 74 Gy. Bei allen Patienten wurde begleitend eine hormonelle Androgensuppression durchgeführt. Dearnaley untersuchte diese Gruppen in Bezug auf die biochemische Tumorfreiheit. Die 5-Jahres biochemische Rezidivfreiheit betrug bei der Standarddosis 60%, bei der Dosiseskalation 71% (p-Wert: 0,064). Frei vom Tumorprogress waren nach 5 Jahren bei der Standardtherapie 87%, bei der Dosiseskalation 90% (p-Wert: 0,064). Ferner waren nach 5 Jahren 94% frei von Lokalrezidiven bei der Standardtherapie und 96% bei der Dosiseskalation (p-Wert: 0,16). Durch die Dosiseskalation konnte ein langfristig besseres Ergebnis erzielt werden allerdings auch hier auf Kosten der Toxizität (Hazard ratio 1,47 für späte rektale Toxizität Grad ≤ 2 nach RTOG bzw. 1,36 für Harnblasenmorbidity Grad ≥ 2 nach RTOG).

In der Protonenstudie von Zietman et al. [58] wurden 393 Patienten mit einem T1b- T2b und einem PSA-Wert von weniger als 15 ng/mL untersucht. Die eine Gruppe von Patienten wurde extern bestrahlt mit der konventionellen Dosis von 70 Gy, die andere Gruppe erhielt eine erhöhte Dosis von 79,2 Gy. Die Bestrahlung war in beiden Gruppen eine Kombination aus Photonen und Protonen. Es wurden 50 Gy mit Photonen appliziert, die höheren Dosen wurden

mit Protonen eingestrahlt. Die biochemische Tumorfreiheit nach 5 Jahren lag bei der herkömmlichen Bestrahlungsdosis bei 78,8%, bei der eskalierten Dosis bei 91,3% (p- Wert: <0,001). Der Vorteil der höheren Dosis war statistisch signifikant sowohl in der Low- Risk-Gruppe als auch bei den höheren Risikogruppen. Nur 1% der Patienten mit herkömmlicher Bestrahlung und 2% der dosiseskaliert behandelten Patienten wiesen höhere Grade (Grad 3 und 4) einer Harnblasen- bzw. Rektumtoxizität auf. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis der Studie zeigte ferner, dass Patienten mit einem lokalisierten Prostata-Karzinom bessere biochemische Überlebensraten mit der Dosisescalation auf 79,2 Gy aufwiesen, die akuten und späten Toxizitäten sich allerdings aufgrund der besseren Protonentechnik nicht signifikant veränderten. Dies ist auf die höhere Präzision der Protonentherapie zurückzuführen.

Auch die interstitielle Brachytherapie bietet den Vorteil der besseren Schonung der umgebenden Organe bzw. Gewebe bei gleichzeitiger Dosiserhöhung in der Prostata. Zwei randomisierte Studien untersuchten den potentiellen Vorteil der interstitiellen Brachytherapie als Boost- Verfahren im Vergleich zur konventionellen äußeren Bestrahlung. Die Studie nach Sathya et al. [59] ist eine Phase-III-Studie, in der die Iridium-Einlage (LDR- Brachytherapie) in Kombination mit der externen Bestrahlung versus der alleinigen Standard Teletherapie untersucht wurde. Patienten mit T2 bzw. T3 Prostata-Karzinom ohne Metastasen wurden mit der Standardbehandlung bis 66 Gy in 33 Fraktionen und 6,5 Wochen therapiert oder es wurde eine LDR- Brachytherapie der Prostata mit 35 Gy durchgeführt (in 48 Stunden) und mit 40 Gy externer Bestrahlung in 20 Fraktionen für die Dauer von 4 Wochen kombiniert. Zwischen 1992 und 1997 wurden 51 Patienten mit der Kombinationsbehandlung therapiert und 53 Patienten wurden alleinig extern bestrahlt. Bei den Patienten mit der Iridium- Einlage fanden 17 Ereignisse statt, nach 5 Jahren betrug das biochemische Versagen 29,4%. Davon waren 61% mit einem T2- Tumor, 39% mit einem T3- Tumor verbunden. Intermediate-Risk-Patienten waren zu 41% und High-Risk- Patienten zu 59% betroffen. Bei der herkömmlichen externen Bestrahlung ereignete sich ein biochemisches Versagen bei 60,7% der Patienten. Davon hatten 60% der Patienten einen T2-Tumor, 40% hatten einen T3- Tumor. Intermediate-Risk-Patienten waren zu 40% und High-Risk- Patienten zu 60% betroffen (p-Wert: 0,0024). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen in der alleinigen Standardtherapie und Kombinationstherapie unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Bei der alleinigen Strahlentherapie lag die gastrointestinale Toxizität bei 3,8%, in der Kombinationstherapie bei 7,8% (p-Wert: 0,43). Harnblasentoxizitäten traten bei der alleinigen Strahlentherapie während

der gesamten Beobachtungszeit bei 5,7% auf, bei der Kombinationsbehandlung traten Morbiditäten bei 3,9% auf (p-Wert: 0,99).

Die Studie von Hoskin et al. [60] erbrachte eine deutlich bessere biochemische Kontrolle bei 220 Patienten (5,1 versus 4,1 Jahre rezidivfreies Überleben) für den Studienarm mit 13 Fraktionen á 2,75 Gy über 2,5 Wochen bis 35,75 Gy perkutaner Strahlentherapie (EBRT) kombiniert mit 2 Fraktionen á 8.5 Gy HDR-Brachytherapie (in 24 Stunden) versus alleinige EBRT mit 20 Fraktionen á 2,75 Gy bis 55 Gy über 4 Wochen (p-Wert: 0,03). Der mediane Follow-up betrug 30 Monate. Bei dem Studienarm der HDR- Brachytherapie als Boost-Verfahren war sogar ein geringeres Auftreten von rektalen Toxizitäten festzustellen (p-Wert: 0,025). Andere akute und spätere Toxizitäten unterschieden sich in den Studienarmen nicht signifikant. Ferner wiesen die mit der HDR- Brachytherapie behandelten Patienten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (p-Wert: 0,02; gemessen mit dem prostataspezifischen Fakt FACT-P-Instrument) auf.

Im Jahre 1986 wurde die kombinierte HDR-Brachytherapie und die perkutane Strahlentherapie (Kieler Protokoll 1) an der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie als weltweit erste Behandlungsgruppe neu entwickelt und eingeführt [51]. Das klinische Zielvolumen (CTV) der Teletherapie umfasste dabei die Prostataregion, die Samenblasen und die kompletten pelvinen Lymphabflusswege (das große Becken). Mittels perkutaner Strahlentherapie wurde eine Dosis von 50 Gy in 2 Gy täglichen Fraktionen appliziert, wobei die Dosis in der Prostataregion auf 40 Gy limitiert wurde, um eine Überdosierung zu vermeiden. Es wurde eine biaxiale Pendeltechnik mit 15 MeV Photonen eines Linearbeschleunigers verwendet. In der 3. und 5. Woche der Teletherapie wurde jeweils eine Fraktion Brachytherapie mit 15 Gy appliziert. Diese basierte auf einer kompletten Volumetrie mittels transrektalen Ultraschalls, welche kurz vor der eigentlichen Durchführung berechnet wurde (Vorplanung). Das Kieler Protokoll 2 wurde 1991 initiiert und beinhaltete eine moderne, CT-geführte perkutane Strahlentherapie (4-Felder-Box) in einem reduzierten Bestrahlungsvolumen, welches die Prostataregion, die Samenblasen und die regionären Lymphabflusswege im kleinen Becken beinhaltete. Die Dosierung der Teletherapie blieb gleich: 50 Gy Gesamtdosis bei einer täglichen Einzeldosis von 2 Gy. Die HDR-Brachytherapie wurde unverändert in Technik und Fraktionierung/Dosierung durchgeführt.

Im Jahre 2003 wurde das Kieler Protokoll 3 eingeführt, wobei die Teletherapie unverändert

(Technik/Dosierung) durchgeführt wurde. Die Online-Planung ersetzte jedoch die Vorplanung und modernisierte wesentlich die HDR- Brachytherapie (siehe auch Kapitel 2.1.1.).

Die Studie von NH Zakikhany [55] untersuchte die Langzeitdaten der Kieler Protokolle 1 und 2 und deren Toxizität. Es wurden 244 Patienten, welche von 1986 und 1999 behandelt wurden, untersucht. Die Bestrahlung fand über 5 Wochen mit einer perkutanen Bestrahlung von 5 mal 2 Gy pro Woche (insgesamt 50 Gy) und zwei Brachytherapiesitzungen in zweiwöchigem Abstand mit je 15 Gy pro Sitzung (gesamt 30 Gy) statt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 93,5 Monate. Besonders bei der Low und Intermediate- Risk-Gruppe zeigten sich sehr gute Langzeitergebnisse, die in beiden Protokollen als gleichwertig zu betrachten sind.

Das biochemische Überleben nach ASTRO im Kieler Protokoll 1 betrug in der Non-High-Risk- Gruppe nach 5 Jahren 81,6% und nach 10 Jahre 74,2% gegenüber 83,2% nach 5 Jahren und 77,2% nach 10 Jahren im Kieler Protokoll 2 (p-Wert:0,69). In der High-Risk-Gruppe war das biochemische Überleben nach ASTRO nach 5 Jahren 75% und nach 10 Jahren 72,3% im Kieler Protokoll 1 gegenüber von 58,2% nach 5 Jahren und 44,8% nach 10 Jahren im Kieler Protokoll 2 (p-Wert:0,02). Das biochemische Überleben nach PHÖNIX im Kieler Protokoll 1 betrug in der Non-High-Risk-Gruppe nach 5 Jahren 80,1% und nach 10 Jahre 68,6% gegenüber 79,6% nach 5 Jahren und 70,7% nach 10 Jahren im Kieler Protokoll 2 (p-Wert: 0,82). In der High-Risk-Gruppe war das biochemische Überleben nach PHÖNIX nach 5 Jahren 71,7% und nach 10 Jahren 66,9% im Kieler Protokoll 1 gegenüber von 61,7% nach 5 Jahren und 32,3% nach 10 Jahren im Kieler Protokoll 2 (p-Wert: 0,03). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Protokollen mit schlechterem Ergebnis für das Protokoll 2 (reduziertes CTV der Teletherapie) hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle. Insgesamt kam es bei 35 Patienten (14,3%) zu Spätnebenwirkungen Grad 2 und Grad 3. Im Kieler Protokoll 1 fand sich bei 19 Patienten eine Toxizität, im Kieler Protokoll 2 waren es 16 Patienten. Spätnebenwirkungen Grad 4 traten nicht auf. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Verträglichkeit der kombinierten Tele- HDR- Brachytherapie in beiden Kieler Protokollen 1 und 2 ohne eine statistisch signifikante Differenz. In dieser Arbeit wird empfohlen die bildgesteuerte Radiotherapie, die intensitätsmodulierte Radiotherapie oder die Protonentherapie anzuwenden, um die Toxizität weiter zu verringern. Das Kiel Protokoll 3 wird nun seit 2003 angewandt. Dabei erfolgte keine prätherapeutische Planung der HDR-Brachytherapie mehr, sondern es wurde eine intraoperative Online-Planung durchgeführt, bei der die Prostata durch eine transrektale sonographischen Volumetrie

(lückenlos von der Basis bis zur Apex) untersucht wurde. Auf der Basis dieser axialen Bildgebung wurden die Zielvolumina exakt vom Arzt definiert und anschließend ein virtueller Bestrahlungsplan errechnet. Nach Vorgaben dieses Planes wurden dann die vorberechneten Nadeln implantiert. Nach Abschluss der Implantation verifizierte eine erneute transrektale Ultraschallvolumetrie die Zielvolumina bzw. Risikostrukturen. Abschließend wurde nach den entsprechenden Korrekturen der endgültige Bestrahlungsplan errechnet und bestrahlt. Die Dosierung bzw. Fraktionierung der HDR-Brachytherapie wurde nicht modifiziert. Auch im Kiel Protokoll 3 wurde das kleine Becken perkutan bestrahlt. Hierbei erfolgte keine Änderung in Technik, Dosierung bzw. Fraktionierung im Vergleich zum Kieler Protokoll 2.

Die primären Endpunkten wurden nach 60 Monaten durchschnittlichen Follow-up bewertet. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 90,8%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 92,6%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 100%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 93,8% und in der High-Risk-Gruppe 83,3% (p-Wert: 0,231). Das krebspezifische Überleben betrug nach 5 Jahren 98%, die 5-Jahres- Überlebenszeit betrug in der High-Risk-Gruppe 94,71%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,326). Das tumorfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 92,9%, die 5-Jahres- Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 92,9%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,003). Das lokalrezidivfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 94,9%, die 5-Jahres- Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 86,1%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,029). Das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 95,9%, die 5-Jahres- Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 88,9%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,073). Das biochemische Überleben nach ASTRO betrug nach 5 Jahren 85,7%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 96,3%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 100%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 87,5% und in der High-Risk-Gruppe 69,4% (p-Wert: 0,005). Das biochemische Überleben nach PHÖNIX betrug nach 5 Jahren 81,6%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 96,3%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 94,7%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 75% und in der High-Risk-Gruppe 66,7% (p-Wert: 0,013). Insgesamt zeigten die vorliegenden 5 Jahres Ergebnisse der Kiel 3 Protokoll Analyse, dass die Resultate exzellent waren und im Vergleich zu den historische Kohorten der Kieler Protokolle 1 und 2 generell reproduzierbar waren. Insbesondere bezüglich der biochemischen Kontrolle in der High-Risk-Gruppe waren die Langzeitergebnisse mit dem Resultat des Kiel 1 Protokolls vereinbar und im Vergleich zum Kiel 2 Protokoll deutlich verbessert. Das heißt die gesteigerte Qualität (Online-Planung) der Applikation einer Dosisescalation mittels TRUS

basierten interstitiellen HDR-Brachytherapie kann die biochemische Kontrolle nach ASTRO/PHÖNIX verbessern. Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen der Literatur. Die Studie von Martin et. al. [61] untersuchte ebenfalls die Langzeitergebnisse der 3-D-Brachytherapie mit intraoperativer Echtzeitplanung bei Patienten mit einem lokalisiertem Prostata-Karzinom. Diese Pilotstudie mit 52 Patienten mit einem Low- bzw. Intermediate Riskkarzinom ($PSA \leq 10$ ng/ml , Gleason Score ≤ 7 und klinische T- Kategorie $\leq T2a$) wurde zwischen 05.2002 und 05.2003 durchgeführt. Behandelt wurde mit einer Dosis von 38 Gy (4 Fraktionen a 9,5 Gy) mittels interstitielle HDR-Brachytherapie. Die Implantation von flexiblen Plastiknadeln wurde TRUS gesteuert vorgenommen. Anschließend erfolgte eine CT-basierte 3D- Planung. Bei einer recht kurzen medianen Nachbeobachtungszeit (8 Monate) wurde lediglich die aktue Toxizität erfasst, welche sehr gering ausfiel. Grad 1 Blasentoxizität traten bei 24 Patienten auf, Grad 2 Morbiditäten bei 8 Patient und grad 3 Ereignisse lediglich bei 2 von 52 Patienten. Gastrointestinale Grad 1 Morbidität traten nur bei 11 von 52 Patienten auf. Höhergradige Rektumnebenwirkungen traten nicht auf. Diese Studie belegte eindeutig die Machbarkeit der bildgeführten interstiellen HDR- Brachytherapie beim Prostata-Karzinom.

Zwischen 2002 und 2003 wurden die Patienten auf Toxizitäten hin begutachtet. Bei 2 Patienten wurden urogenitale Toxizitäten beobachtet, nur bei 1 Patienten konnten gastrointestinale Toxizitäten beobachtet werden. Martin kam in seiner Studie zu dem Ergebnis, dass die dreidimensionale HDR- Brachytherapie mit Echtzeitplanung für lokale Prostata-Karzinome eine geringe akute Toxizitätsrate mit sich bringt. Um den langfristigen Verlauf der Toxizität und die biochemische Kontrolle endgültig zu bewerten, bedarf es einer weiteren Studienbeobachtung.

Auch die Studie von Zamboglou et al. [62] zeigte bei dem Einsatz der interstitiellen Brachytherapie als alleinige Behandlungsmethode bei lokalisiertem Prostata-CA sehr gute Langzeitergebnisse. Die Planung der interstitiellen Brachytherapie wurde in dieser Arbeit ebenfalls TRUS geführt intraoperativ vorgenommen. Es wurden konsekutiv 3 verschiedene Protokolle verwendet: 4 mal 9,5 Gy in 2 Tagen (Protokoll A), 4 mal 9,5 Gy in 2 Implantaten mit 2 Wochen Intervall (Protokoll B) und 3 mal 11,5 Gy in 3 Implantaten in 3 Wochen Intervall (Protokoll C). Circa 95% der Patienten hatten einen iPSA Wert unter 10 ng/ml , 94% einen T1 oder T2 Tumor und 80% einen Gleason-Score bis 6. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,7 Jahre für Protokoll A (n=141), 4,9 Jahre für Protokoll B(n=351) und 2,1 Jahre für Protokoll C (n=226). Die 3-Jahresrate der biochemischen

Tumorkontrolle für alle Patienten betrug 95%. Die 5-Jahresrate der biochemische Kontrolle war 97% für Protokoll A und 94% für Protokoll B, die durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit für Protokoll C war zu kurz, um 5 Jahresergebnisse berechnen zu können. Die Rate der späten Grade betrug 3,5% (Harnblase) und 1,6% (Rektum). Ferner entwickelten 1,8% der Patienten eine Urethrastriktor Grad 3 und 2 Patienten eine Grad 4 Toxizität.

5. Zusammenfassung

Die intraoperative Echtzeitplanung der interstitiellen HDR-Brachytherapie wurde bisher im Rahmen von Monotherapieprotokollen (alleinige Behandlung) insbesondere bei Low-Risk-Karzinomen verwendet. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben ihre Langzeitergebnisse veröffentlicht und den potentiellen Benefit im Sinne der Reduktion der therapiebedingten Toxizitäten bei exzellenter Tumorkontrolle belegt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die ersten 5-Jahres-Resultate dieser neuen Planungs- und Applikationstechnik bei der interstitiellen Prostata- Brachytherapie als Boosttechnik in Kombination mit äußerer Bestrahlung bei Patienten mit einem Prostata-Karzinom höheres Risikos. Die Online- Planung der HDR- Brachytherapie der Prostata wurde an der Kieler Universitätsklinik für Strahlentherapie (Radioonkologie) im Jahre 2003 eingeführt (Kiel Protokoll 3). Dieses Protokoll basierte konstruktiv auf die gesammelte Erfahrung in den Kiel Protokoll 1 (1968-1991) und 2 (1992-2002). Die ersten 98 konsekutiv behandelten Patienten wurden analysiert. Folgende primäre Endpunkte wurden untersucht: Gesamtüberleben, krebspezifisches Überleben, tumorfreies Überleben, lokalrezidivfreies- und fermetastasenfreies Überleben, sowie biochemische Kontrolle nach ASTRO und PHÖNIX-Kriterien. Ebenfalls wurden die therapiebedingten Langzeittoxizitäten erfasst.

Beim Kiel Protokoll 3 erfolgte keine prätherapeutische Planung der HDR-Brachytherapie mehr, sondern es wurde eine intraoperative Online-Planung durchgeführt, bei der die Prostata durch eine transrektale sonographischen Volumetrie (lückenlos von der Basis bis zur Apex) untersucht wurde. Auf der Basis dieser axialen Bildgebung wurden die Zielvolumina exakt vom Arzt definiert und anschließend ein virtueller Bestrahlungsplan errechnet. Nach Vorgaben dieses Planes wurden dann die vorberechneten Nadeln implantiert. Nach Abschluss der Implantation verifizierte eine erneute transrektale Ultraschallvolumetrie die Zielvolumina

bzw. Risikostrukturen. Abschließend wurde nach den entsprechenden Korrekturen der endgültige Bestrahlungsplan errechnet und bestrahlt. Die Dosierung bzw. Fraktionierung der HDR-Brachytherapie wurde nicht modifiziert (2 mal 15 Gy im Bereich der peripheren Zone nach Mc Neal). Auch im Kiel Protokoll 3 wurde zusätzlich das kleine Becken perkutan bis 50 Gy Gesamtdosis (Einzeldosis 2 Gy täglich) bestrahlt.

Die primären Endpunkten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach 60 Monaten durchschnittlichen Follow-up bewertet. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 90,8%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 92,6%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 100%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 93,8% und in der High-Risk-Gruppe 83,3% (p-Wert: 0,231). Das krebsspezifische Überleben betrug nach 5 Jahren 98%, die 5-Jahres-Überlebenszeit betrug in der High-Risk-Gruppe 94,71%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,326). Das tumorfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 92,9%, die 5-Jahres-Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 92,9%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,003). Das lokalrezidivfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 94,9%, die 5-Jahres-Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 86,1%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,029). Das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 95,9%, die 5-Jahres-Überlebensrate in der High-Risk-Gruppe betrug 88,9%, in den anderen Gruppen lag sie bei 100% (p-Wert: 0,073). Das biochemische Überleben nach ASTRO betrug nach 5 Jahren 85,7%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 96,3%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 100%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 87,5% und in der High-Risk-Gruppe 69,4% (p-Wert: 0,005). Das biochemische Überleben nach PHÖNIX betrug nach 5 Jahren 81,6%, in der Low-Risk-Gruppe waren es nach 5 Jahren 96,3%, in der Low-Intermediate-Risk-Gruppe 94,7%, in der High-Intermediate-Risk-Gruppe 75% und in der High-Risk-Gruppe 66,7% (p-Wert: 0,013).

Insgesamt können die Langzeitergebnisse der interstitiellen HDR- Brachytherapie der Prostata als Boost- Verfahren in intraoperativer Echtzeitplanung und in der Kombination mit einer perkutanen Radiotherapie der Beckenlymphknoten (Kiel Protokoll 3) als exzellent angesehen werden. Sie bilden für andere Alternativverfahren eine gute Referenz.

6. Literaturverzeichnis

1. **Boyle, P, Ferlay J (2005):**

Cancer incidence and mortality in Europe,
Annals of oncology,16, 481-488

2. **RKI und GEKID (2010):**

Cancer in Germany 2005/2006 Incidence and Trends Published jointly by the Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany;7, 72-75

3. **Bertz, J., Giersiepen, K., Haberland, J., Hentschel, S., Kaatsch, P., Katalinic, A., Stabenow, R., Stegmaier, C. and Ziegler, H. (2008):**

Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends

5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken

4. **Roberts R. and Jacobsen S. et al.(2000):**

Epidemiology of prostatitis
Curr Urol Rep, 1, 135-141

5. **Steinberg G. et al.(1990):**

Family history and the risk of prostate cancer
Prostate, 17, 337-47

6. **Hoffman R.M. et al.(2001):**

Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study
J Natl Cancer Inst., 93, 388–395

7. **DeMarzo , Nelson, Isaacs, Epstein (2003):**

Pathological and molecular aspects of prostate cancer
Lancet 361, 955–64

8. **Schünke M., Schulte E., Schumacher U. (2009):**

Prometheus Innere Organe: LernAtlas der Anatomie
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 388-440

9. **McNeal JE (1988):**

Normal histology of the prostate
Am J Surg Pathol,12, 619-633

10. **Luboldt, Husing et al. (2000):**

Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice

Urologe A,39, 330-333

11. Ellis, Chetner et.al.(1994):

Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum PSA, DRE and TRUS

J Urol,152, 1520

12. Vashi, Wojno et al.(1998):

A model for the number of cores per prostate biopsy based on the patient age and prostate gland volume

J Urol,159, 120

13. Humphrey PA (2004):

Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate

Mod Pathol,17, 292-306

14. Wang MC et al.(1979):

Purification of a human prostatic specific antigen

Invest Urol, 159–163

15. U.S. Preventive Services Task Force (2008):

Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement

Ann Intern Med, 149, 185-91

16. Heidenreich A., Aus G., Abbou CC., Bolla M., Joniau S., Matveev V., Schmid HP., Zattoni F.(2007):

European Association of Urology

EAU guidelines on prostate cancer, Arnhem, EAU, 68-80

17. Carter et al.(1993):

Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features

J Urol, 150, 797-802

18. Eggener, Roehl et al.(2005):

Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2,6 to 4,0 ng/ml and an initially negative biopsy

J Urol,174, 500-504

19. Punglia,Cullen et al.(2007):

Prostate-specific antigen velocity and the detection of Gleason score

Cancer, 109, 1685-1695

20. Hancock SL., Cox RS., Bagshaw MA. (1995):

Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University
J Urol, 154, 1412-1417

21. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. (2006):

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, 65, 965-974

22. Pinkawa M., Fishedick K., Piroth MD., Gagel B., Borchers H., Jakse G., Eble MJ. (2007):

Prostate-specific antigen kinetics after brachytherapy or external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonal therapy
Urology, 69, 129-133

23. Wittekind C., Meyer H. (2010):

TNM- Klassifikation maligner Tumoren
7. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 229-233

24. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Haggman M., Andersson SO., Bratell S., Spangberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami HO., Norlen BJ., Johansson JE. (2005):

Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer
N Engl J Med, 352, 1977-84

25. Thompson I., Thrasher JB., Aus G., Burnett AL., Canby-Hagino ED., Cookson MS., D'Amico AV., Dmochowski RR., Eton DT., Forman JD., Goldenberg SL., Hernandez J., Higano CS., Kraus SR., Moul JW., Tangen CM. (2007):

AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer
J Urol, 177, 2106-31

26. Nuttall M., van der Meulen J., Phillips N., Sharpin C., Gillatt D., McIntosh G., Emberton M. (2004):

A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health

outcomes for 3 urological cancer procedures

J Urol,172, 2145-52

27. Toohar R., Swindle P., Woo H., Miller J., Maddern G. (2006):

Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies

J Urol, 175, 2011-7

28. Kupelian PA., Potters L., Khuntia D., Ciezki JP., Reddy CA., Reuther AM., Carlson TP., Klein EA. (2004):

Radical prostatectomy, external beam radiotherapy or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys,58, 25-33

29. Nilsson S., Norlen BJ., Widmark A (2004):

A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer

Acta Oncol, 43, 316-81

30. Morris DE., Emami B., Mauch PM., Konski AA., Tao ML., Ng AK., Klein EA., Mohideen N., Hurwitz MD., Fraas BA., Roach M., Gore EM., Tepper JE. (2005):

Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative

Int J Radiat Oncol Biol Phys 62, 3-19

31. 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., (2007):

RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial

Lancet Oncol, 8, 475-87

32. Kuban DA., Tucker SL., Dong L., Starkschall G., Huang EH., Cheung MR., Lee AK., Pollack A. (2008):

Long-term results of the M. D. Anderson randomized doseescalation trial for prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys,70, 67-74

33. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. (2006):

Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.

J Clin Oncol, 24, 1990-1996

34. Dearnaley D., Hall E., Jackson C., Lawrence D., Huddart R., Eeles R., Gadd J., Warrington A., Bidmead M., Horwich A. (2001):

Phase III trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control

Br J Cancer, 85, 15.

35. 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. (2002):

Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial

Lancet, 360, 103-108

36. Denham JW., Steigler A., Lamb DS., Joseph D., Mameghan H., Turner S., Matthews J., Franklin I., Atkinson C., North J., Poulsen M., Christie D., Spry NA., Tai KH., Wynne C., Duchesne G., Kovacev O., D'Este C (2005):

Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer

Lancet Oncol., 6, 841-50

37. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M (1997):

Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin

N Engl J Med., 337, 295-300

38. Beyer DC., Brachman DG. (2000):

Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy

Radiother Oncol 57, 263-7

39. D'amico AV., Tempany CM., Schultz D., Cormack RA., Hurwitz M., Beard C., Albert M., Kooy H., Jolesz F., Richie JP. (2003):

Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate

Urology 62, 1063-7

40. Sharkey J., Cantor A., Solc Z., Huff W., Chovnick SD., Behar RJ., Perez R., Otheguy

J., Rabinowitz R. (2005):

103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice

Brachytherapy 4, 4-44

41. Zelefsky MJ., Wallner KE., Ling CC., Raben A., Hollister T., Wolfe T., Grann A., Gaudin P., Fuks Z., Leibel SA. (1991):

Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer

J Clin Oncol 17, 517-22

42. Niehaus A., Merrick GS., Butler WM., Wallner KE., Allen ZA., Galbreath RW., Adamovich E. (2006):

The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy

Int J Radiat Oncol Biol Phys 64, 136-43

43. Quan AL., Ciezki JP., Reddy CA., Angermeier K., Ulchaker J., Mahadevan A., Chehade N., Altman A., de Oreo G., Klein EA. (2006):

Improved biochemical relapse free survival for patients with large/wide glands treated with prostate seed implantation for localized adenocarcinoma of prostate

Urology 68, 1237-41

44. Kollmeier MA., Stock RG., Cesaretti J., Stone NN. (2005):

Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy

J Urol 173, 808-12

45. Grills IS., Martinez AA., Hollander M., Huang R., Goldman K., Chen PY., Gustafson GS. (2004):

High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds

J Urol 171, 1098-104

46. Vargas CE., Martinez AA., Boike TP., Spencer W., Goldstein N., Gustafson GS., Krauss DJ., Gonzalez J. (2006):

High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study

Int J Radiat Oncol Biol Phys 66, 416-23

47. Yoshioka Y., Nose T., Yoshida K., Inoue T., Yamazaki H., Tanaka E., Shiomi H., Imai A., Nakamura S., Shimamoto S., Inoue T. (2000):

High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial

Int J Radiat Oncol Biol Phys 48, 675-81

48. Galalae RM., Kovács G., Schultze J., Loch T., Rzehak P., Wilhelm R., Bertermann H., Buschbeck B., Kohr P., Kimmig B. (2002):

Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52, 81-90

49. Galalae RM., Martinez A., Nuernberg N., Edmundson E., Gustafson G., Gonzalez J., Kimmig B (2006):

Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer – Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups?

Strahlenther Onkol, 182, 135-41

50. Parker C. (2004):

Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer, Lancet Oncol, 5, 101-6

51. Wirth B., Kovacs R., Galalae R., Loch T., Bertermann H., Wand H., Kimmig B. (1996):

Die Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Form einer kombinierten HDR-Brachy- und Teletherapie – Erfahrungen bei 158 Patienten

Aktuelle Urol, 27, 193-199

52. ICRU Report 58 (1997):

Dose and volume specification for reporting interstitial therapy

4:19-21

53. Galalae RM., Kovács G., Schultze J., Loch T., Rzehak P., Wilhelm R., Bertermann H., Buschbeck B., Kohr P., Kimmig B. (2002):

Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapie for locally advanced prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys,52, 81-90

54. Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH, Niehoff P, Galalae R, Kimmig B (1998):

Topographic documentation of acute radiation morbidity.

Strahlenther Onkol, 174, 30-36

55. Galalae RM, Zakikhany NH, Geiger F, Siebert FA, Bockelmann G, Schultze J, Kimmig B (2013):

The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer-A benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone?

Brachytherapy. pii: S1538-4721

56. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beinig B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B et al. (2011):

In: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, S.13

http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCa_-110331_Version1.03.pdf (abgerufen am 26.05.2013)

57. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. (2002):

Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial

Int J Radiat Oncol Biol Phys,53, 1097-1105

58. Zietman A L, DeSilvio M L, Slater J D, Rossi C J, Jr., Miller D W, Adams J A, Shipley W U (2005):

Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial.

JAMA, 294, 1233-1239

59. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. (2005):

Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate

J Clin Oncol,23,1192-9.

60. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. (2007)

High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial

Radiother Oncol, 84(2), 114-20

61. Martin T, Baltas D, Kurek R, Röddiger S, Kontova M, Anagnostopoulos G, Dannenberg T, Buhleier T, Skazikis G, Tunn U, Zamboglou N (2004):

3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study

Strahlenther Onkol, 180, 225-32

62. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, Papaioannou S, Ackermann H, Tunn U W (2013)

High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results

Int J Radiat Oncol Biol Phys.85(3):672-8

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	S.7
Tabelle 2: Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms	S.8
Tabelle 3: T-Stadium	S.17
Tabelle 4: Lymphknotenstatus	S.17
Tabelle 5: Grading	S.18
Tabelle 6: Histologie	S.18
Tabelle 7: OP-Typ	S.19
Tabelle 8: Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC-Klassifikation	S.20
Tabelle 9: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO	S.36
Tabelle 10: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach PHÖNIX	S.38
Tabelle 11: Anzahl der aufgetretenen urogenitalen Spätnebenwirkungen	S.46
Tabelle 12: Anzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Spätnebenwirkungen	S.46

8. Graphikverzeichnis

Abbildung 1: Definition von CTV/ PTV (Piktogramm)	S.12
Abbildung 2: 3 D- Isodosenverteilung in axialen, sagittalen und koronaren Ebenen	S.13
Abbildung 3: Patient in Steinschnittlage während der Brachytherapie	S.14
Abbildung 4: Visualisierung der Nadelspitzenpositionen in der sagittalen Ansicht (TRUS)	S.15
Abbildung 5: Therapie mit Hilfe eines Afterloaders	S.16
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Monaten	S.23
Abbildung 7: Krebspezifisches Überleben in Monaten	S.24
Abbildung 8: Tumorfrees Überleben in Monaten	S.25
Abbildung 9: Lokalrezivfreies Überleben in Monaten	S.26
Abbildung 10: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten	S.27
Abbildung 11: biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO in Monaten	S.28
Abbildung 12: biochemische Tumorkontrolle nach PHÖNIX in Monaten	S.29
Abbildung 13: Gesamtüberleben stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten	S.30
Abbildung 14: Krebspezifische Überleben nach Risikogruppen in Monaten	S.31
Abbildung 15: Tumorfrees Überleben in den Risikogruppen in Monaten	S.32
Abbildung 16: lokalrezivfreies Überleben nach Risikogruppen in Monaten	S.33
Abbildung 17: Fernmetastasenfreies Überleben nach Risikogruppen in Monaten	S.34
Abbildung 18: Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten	S.35
Abbildung 19: Biochemische Tumorkontrolle nach PHÖNIX stratifiziert nach Risikogruppen in Monaten	S.37
Abbildung 20: Gesamtüberleben: Non- High-Risk versus High-Risk-Gruppe in Monaten	S.39
Abbildung 21: krebspezifisches Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk Gruppe in Monaten	S. 40
Abbildung 22: Tumorfrees Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten	S.41
Abbildung 23: Lokalrezidivfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten	S.42
Abbildung 24: Fernmetastasenfreies Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten	S.43

Abbildung 25: Überleben in der Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten S.44

Abbildung 26: Biochemische Rezidivfreiheit nach PHÖNIX in der

Non- High-Risk versus High- Risk- Gruppe in Monaten

S.45

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig für die mir gebotene Möglichkeit, an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel), diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae, Doktorvater, für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke Dr. Dipl.- Psych. Geiger für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich danke des weiteren meiner Mutter und meinen Kindern, die mich bei diesem Weg unterstützt haben und immer an mich geglaubt haben. In Gedenken auch an meinen Vater, den diese Arbeit sehr stolz gemacht hätte.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Brüske
Vorname:	Nathalie
Geburtsdatum:	04.08.1968
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	geschieden, 3 Kinder

Schulbildung:

1974 bis 1978:	Grundschule in München
1978 bis 1981	Gymnasium in München
1981 bis 1986	Gymnasium in Kiel – Kieler Gelehrtenschule
Juli 1986	Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

Berufliche Tätigkeit:

1986-1987	Schwesternhelferinnentätigkeit in Kiel
1987 – Juli 1990	Ausbildung zur Krankenschwester
Juli 1990- 1992	Krankenschwester in der Unfallchirurgie der CAU Kiel
April 1992- 1993	Elternzeit
April 1993- 1995	Krankenschwester in der I. Med Kiel
November 1995	Prüfung zur Heilpraktikerin
Februar 1995- 2009	Tätigkeit als Heilpraktikerin in eigener Praxis

Hochschulstudium:

2004- 2010	Studium der Zahnmedizin an der CAU zu Kiel
2010 bis 2012	Assistenz Zahnärztin in Kaltenkirchen/ Elmschenhagen
Oktober 2012	Einsatz als Zahnärztin ohne Grenzen in Namibia
seit 1.1.2013	eigene Zahnarztpraxis in Büdelsdorf