

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor Prof. Dr. med. J. Dunst)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Langzeitnachbeobachtungen von kombinierten
Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapien beim
Prostatakarzinom im Behandlungszeitraum von
06.2004 bis 08.2005**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**vorgelegt von
LINDA JÜRGENS
aus Hagen
Kiel 2015**

1. Berichtstatter:

PD Dr. rer. nat. Frank-André Siebert

2. Berichtstatter:

PD Dr. rer. nat. Maaz Zuhayra

Tag der mündlichen Prüfung:

20.11.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

13.09.2015

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AS	Active Surveillance
CT	Computertomographie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EBRT	External beam radiation therapy (=externe Strahlentherapie)
HDR	High-Dose-Rate-Brachytherapie
JÜR	Jahres-Überlebens-Rate
LDR	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RRP	Radikale-retropubische-Prostatektomie
RPP	Radikale-perineale-Prostatektomie
SE	Standardfehler (=einfache Standardabweichung)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WW	Watchful Waiting

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1	Anatomie und Physiologie der Prostata	1
1.2	Das Prostatakarzinom.....	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Symptomatik.....	3
1.2.3	Diagnostik.....	3
1.2.4	Histologie.....	5
1.2.5	Staging und Grading	5
1.2.6	Therapiemöglichkeiten.....	8
1.2.6.1	Operation.....	9
1.2.6.2	Strahlentherapie/Brachytherapie.....	9
1.2.6.3	Hormontherapie	11
1.2.6.4	Chemotherapie	11
1.2.6.5	Active Surveillance/Watchful Waiting	11
1.3	Zielsetzung/Fragestellung der Arbeit.....	12

2 Material und Methoden

2.1	Patientenkollektiv	13
2.2	Datenerhebung.....	13
2.2.1	Allgemeine Darstellung der Patientendaten	14
2.2.1.1	Alter	14
2.2.1.2	TNM-Klassifikation	15
2.2.1.3	Gleason-Score.....	16
2.2.1.4	Initialer PSA-Wert	17
2.2.1.5	Neoadjuvante ADT.....	17
2.3	Biochemisches Tumorrezidiv nach ASTRO und PHOENIX.....	18
2.4	Tele-/HDR-Brachytherapie am UKSH Kiel	18
2.5	Datenverwaltung	20
2.6	Statistische Auswertung.....	20

3 Ergebnisse

3.1	Beobachtungszeitraum	21
3.2	Allgemeine Ergebnisse	21
3.2.1	Risikogruppen.....	21

3.2.2	PSA-Nadir.....	21
3.2.3	PSA-Bouncing-Phänomen	22
3.2.4	Biochemisches Rezidiv nach ASTRO und PHOENIX.....	22
3.2.4.1	ASTRO	22
3.2.4.2	PHOENIX	23
3.3	Biochemisches Rezidiv gesamtes Patientenkollektiv	25
3.3.1	Nach ASTRO.....	25
3.3.2	Nach PHOENIX	26
3.4	Gruppenanalyse biochemisches Rezidiv nach ASTRO.....	26
3.4.1	Risikogruppen.....	26
3.4.2	Höhe Nadir	28
3.4.3	Bezug auf Bouncing-Phänomen	30
3.5	Gruppenanalyse biochemisches Rezidiv nach PHOENIX	31
3.5.1	Risikogruppen.....	31
3.5.2	Höhe Nadir	33
3.5.3	Bezug auf Bouncing-Phänomen	35
3.6	Biochemisches Rezidiv in Bezug auf ADT	36
3.6.1	Neoadjuvante ADT nach ASTRO.....	36
3.6.2	Neoadjuvante ADT nach PHOENIX.....	37
3.7	Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv.....	38
3.7.1	ASTRO	38
3.7.2	PHOENIX	39
4	Diskussion	40
5	Zusammenfassung.....	47
6	Literaturverzeichnis	49
7	Anhang.....	55
8	Danksagung.....	57
9	Lebenslauf	58

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata, umgangssprachlich auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine etwa kastaniengroße Drüse, welche im Normalfall zwischen 20 und 40g wiegt. Sie gehört wie die paarig angelegte Glandula vesiculosa (Bläschendrüse) und die paarigen Glandulae bulbourethralis (Cowper-Drüsen) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Sie grenzt nach kranial an die Harnblase, nach kaudal an das Diaphragma urogenitale, nach ventral an die Symphyse und nach dorsal an die Rektumampulle. Daher ist sie als derbes Gebilde vom Rektum aus zu tasten. Lateral liegt sie den Musculi levatores ani an.

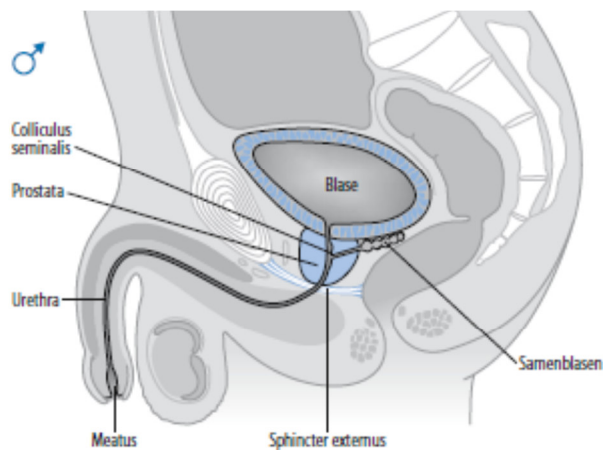


Abbildung 1: Urologische Anatomie der unteren Harnwege (Gasser 2009)

Mikroskopisch lässt sich feststellen, dass die Prostata aus 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen besteht, welche mit 15-30 Ausführungsgängen in das distale Segment der Harnröhre münden, welche von glatten Muskelzellen und Bindegewebe umgeben sind.

Die Prostata wird nach McNeal (McNeal 1988) anatomisch in vier Zonen eingeteilt, die zwiebelartig die Urethra umschließen. Der Urethra anliegend findet sich die periurethrale Zone, umgeben von der Transitional-, der Zentral- und der peripheren Zone. Die Transitionalzone (häufigster Entstehungsort der gutartigen Prostatahyperplasie) wird auch Übergangszone genannt. Die periphere Zone ist mit einem Anteil von ca. 70 % des Prostatagewebes bei einer normalen Prostata die größte der vier Zonen (Mehrzahl der Prostatakarzinome entsteht hier). Auf der ventralen Seite der Prostata liegt das anteriore fibromuskuläre Stroma, welches keine Drüsen besitzt.

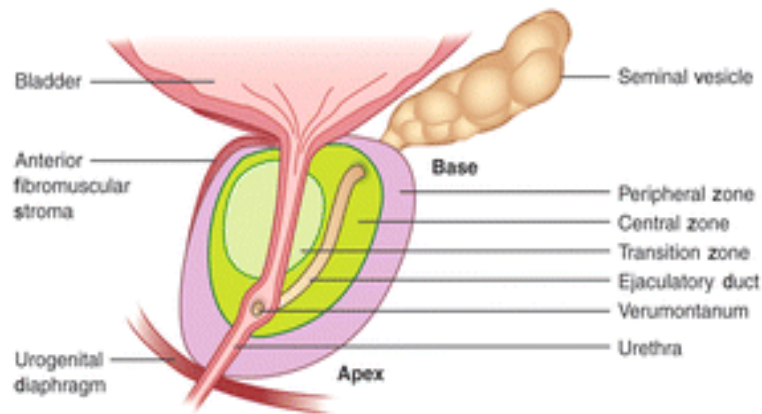


Abbildung 2: Zonale Anatomie der Prostata im Sagittalschnitt (Verma et al. 2011)

Die Prostata trägt mit ihrem dünnflüssigen Sekret (pH-Wert 6,4) zu ca. 30% zum Volumen des Ejakulats bei. Zudem lassen sich in dem Sekret zwei für die Diagnostik wichtige Substanzen nachweisen, die saure Phosphatase und das Prostata-spezifische Antigen (PSA). Letzteres ist ein Glykoprotein und trägt zur Verflüssigung des viskösen Sekrets der Bläschendrüse bei. Beide genannten Substanzen treten bei Vorhandensein eines Prostatakarzinoms in erhöhter Konzentration im Blut auf (Lüllmann-Rauch 2006).

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit einer Anzahl von 64467 Neuerkrankungen pro Jahr (Hochrechnung für das Jahr 2010, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2010) und einem Anteil von 25,4 % an allen diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Es ist die dritthäufigste Todesursache der Krebserkrankungen bei Männern und die siebthäufigste bei Betrachtung aller Todesursachen (Wirth et al. 2011). Somit lässt sich feststellen, dass etwa 10,5 % aller Krebssterbefälle bei Männern auf das Prostata-Karzinom zurückzuführen sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (Husmann et al. 2012).

Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind noch weitestgehend unbekannt, der Hauptrisikofaktor sei allerdings das Alter. Da die Menschen immer älter werden, ist auch mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz der Neuerkrankung zu rechnen. Der Anteil der Bevölkerung über 65 Jahre wird in der Zukunft steil ansteigen (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009). Außerdem ist auch zu bedenken, dass durch die vielen Möglichkeiten der heutigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (für Männer ab 50 Jahren einmal jährlich), immer früher Veränderungen an der Prostata erkannt werden können und

daher auch zunehmend frühe Stadien des Prostatakarzinoms diagnostiziert werden. Ein wesentlicher Faktor dieser frühen Diagnosestellung bei häufig noch symptomlosem Karzinom ist der Nachweis des PSA-Wertes im Blut (Wirth et al. 2011).

1.2.2 Symptomatik

In frühen Tumorstadien haben die Patienten meist keine Symptome. Erst in fortgeschrittenen Stadien klagen die betroffenen Patienten über Symptome wie Harndrang, Pollakisurie (häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen vor allem nachts), Harnverhalt, Blut im Urin etc. Schmerzen im Bereich des Beckens und/oder der Wirbelsäule deuten meist auf eine bereits stattgefundenene Metastasierung hin.

1.2.3 Diagnostik

Da, wie bereits oben erwähnt, die Frühstadien des Prostatakarzinoms meist asymptomatisch sind, kommt den Vorsorgeuntersuchungen eine durchaus große Bedeutung zu. Zur klinischen Untersuchung der Prostata auf pathologische Veränderungen jeglicher Art dient zu allererst die digital-rektale Untersuchung (DRU) auf Größe, Form, Konsistenz und Abgrenzbarkeit (Sauer 2010). Diese Untersuchung wird im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung bei jedem Mann ab 50 Jahren einmal jährlich durchgeführt und dient als Untersuchungsmethode der Wahl. Auffällige Befunde deuten allerdings nicht immer auf einen bösartigen Befund hin. Es gibt ebenso zahlreiche gutartige Erkrankungen der Prostata, welche mit einem pathologischen Untersuchungsbefund einhergehen. Außerdem ist die Untersuchung oft untersucherabhängig. Dennoch gelten derbe Tastbefunde im Allgemeinen als weiter abklärungswürdig.

Zur weiteren Diagnostikmöglichkeit, bzw. zur Ergänzung der DRU, steht die Messung des PSA-Wertes im Blut zur Verfügung. Diese wird allerdings nicht im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen von den Krankenkassen übernommen, sondern stellt derzeit eine Eigenleistung des Patienten dar. Das Prostata-spezifische-Antigen wird nur von den Zellen der Prostata gebildet. Der Wert ist somit ein organspezifischer Wert und kein karzinomspezifischer. Auch bei gutartigen Veränderungen (Bsp. Prostatahyperplasie, Prostatitis) oder vorheriger Manipulation, durch zum Beispiel eine digital-rektale Untersuchung oder sportliche Aktivitäten wie Reiten oder Fahrrad fahren, erhöht sich der Wert vorübergehend. Somit ist der PSA-Wert zur Krebsfrüherkennung nur eingeschränkt aussagefähig, während er bei der Tumornachsorge/Verlaufskontrolle eine weitaus höhere Aussagekraft besitzt. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass der PSA-Wert mit zunehmendem Alter ansteigt. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick der Altersverteilung des PSA-Wertes.

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

Tabelle 1: Altersspezifische Normbereiche des PSA-Wertes (Oesterling et al. 1993)

Derzeit wird im klinischen Alltag ein Serum-PSA-Wert kleiner 4ng/ml als nicht pathologisch angesehen. Studien haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, bei einem PSA-Wert zwischen 2 und 4ng/ml bei weniger als 10% liegt, bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10ng/ml bei etwa 25% und bei einem PSA-Wert über 10ng/ml bei etwa 60% liegt (Sauer 2010).

Eine weitere Möglichkeit Prostataveränderungen nachzuweisen, ist die transrektale Sonographie (TRUS). Allerdings spielt die TRUS, auf Grund ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität, vielmehr eine Rolle bei der transrektalen (oder in Ausnahmefällen perinealen) Biopsiesteuerung (Gewebeentnahme) als bei der Krebsfrüherkennung. Eine Biopsie sollte bei auffälligem Tastbefund und/oder erhöhtem PSA-Wert erfolgen (Schwellenwert über 4,0ng/ml) (Börgermann et al. 2006). Dabei werden mindestens 6 Stanzbiopsien entnommen. Die Biopsie erfolgt mit einer Hohlnadel, wobei nach einem System aus allen Regionen der Prostata (von der Basis, der Mitte bis zum Apexbereich, aus dem linken und rechten Prostatalappen) Proben gewonnen werden. Die nachfolgende, vom Pathologen durchgeführte, histologische Untersuchung gibt Aufschluss über das Grading, also die Differenzierung des Tumorgewebes, welches üblicherweise nach dem Gleason-Score eingeteilt wird. Entwickelt wurde der Gleason-Score von Dr. Donald F. Gleason im Jahr 1966 (Humphrey 2004). Des Weiteren gibt die histologische Untersuchung Auskunft über die Lokalisation des vorhandenen Tumors und den prozentualen Anteil bösartig veränderter Zellen in jeder einzelnen Stanzprobe.

Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) dienen letztendlich nicht zur Diagnosesicherung eines Prostatakarzinoms, sondern werden eher im Rahmen des Tumorstagings genutzt, wobei dort heutzutage die PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie) eine größere Rolle übernimmt. Aber auch eine Skelettszintigraphie und eine Röntgenaufnahme des Thorax werden bei Verdacht auf eine Ausbreitung des Tumors, bzw. Metastasensuche im Rahmen des Stagings durchgeführt.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Kombination von digital rektaler Untersuchung und PSA-Wert-Bestimmung am besten geeignet ist, um das individuelle Risiko eines Patienten an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, zu bestimmen (Catalona WJ. 1994).

1.2.4 Histologie

Histologisch lassen sich verschiedene Typen des Prostatakarzinoms unterscheiden, wobei das Adenokarzinom (also von dem Epithelgewebe der Prostata ausgehend) das weitaus häufigste darstellt. Des Weiteren existieren noch verschiedene eher seltenere Formen, wie zum Beispiel das neuroendokrine Prostatakarzinom mit einer meist schlechten Prognose, das kleinzellige Prostatakarzinom, das duktales Karzinom (0,4-0,8% aller Prostatakarzinome, entstehen aus Drüsengängen), Plattenepithelkarzinome (sehr selten) oder Transitionalzellkarzinome (Schmelz et al. 2006).

1.2.5 Grading und Staging

Grading bedeutet die mikroskopische, histologische Einteilung des durch die Stanzbiopsien vorgefundenen Karzinoms in die verschiedenen Malignitätsgrade durch den Pathologen. Es gibt verschiedene Grading-Systeme, wobei heutzutage das Grading nach Gleason den höchsten Stellenwert besitzt und nahezu immer genutzt wird. Dabei wird die Abweichung von normalem Gewebe (=Enddifferenzierungsgrad) der häufigsten und der zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors bewertet. Beide Werte werden zusammengezählt und ergeben somit den Gleason-Score, welcher sehr wichtig für die Prognose des Patienten ist und von 2-10 reichen kann. Je niedriger der Wert, desto bessere Aussichten bestehen für den Krankheitsverlauf. Je höher wiederum der Wert ist, desto ungünstiger ist die Prognose des Verlaufs.

Grading nach Gleason (Gleason et al. 1974)

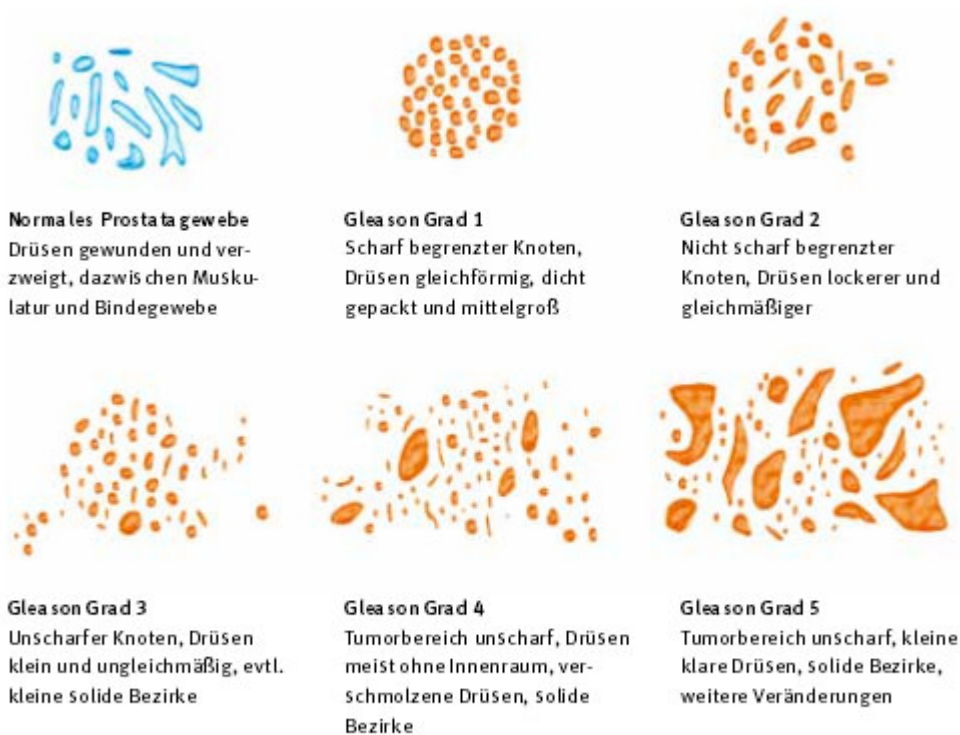


Abbildung 3: Einteilung des Gleason-Scores (Hohenfellner et al. 2011)

G = Histopathologisches Grading (WHO-Definition)

G1 hochdifferenziert

G2 mäßig differenziert

G3 niedrig differenziert bis undifferenziert

Übersetzung Histopathologisches Grading → Gleasonsystem

G1 = Gleason 2 - 4

G2 = Gleason 5 - 6

G2-3 = Gleason 7

G3 = Gleason 8 – 10

Ebenfalls äußerst wichtig für die Prognose der Patienten ist neben dem durchgeführten Grading das Staging, welches Aussagen über die Ausbreitung des Tumors und gegebenenfalls über vorhandene Metastasen, über Lymphknotenbefall und Angaben über

einen eventuellen Tumorverbleib nach Therapie macht. Die Einteilung erfolgt nach dem bekannten UICC-Schema (Wittekind C, Meyer HJ (2010)):

T= Primärtumor

- TX** Keine Beurteilung möglich
- T0** Kein Primärtumor
- T1** Klinisch nicht erkennbarer Befund
- T1a** Zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in weniger als oder 5% des Resektates
- T1b** Zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in mehr als oder 5% des Resektates
- T1c** Tumordiagnose durch Prostatabiopsie (z. B. bei PSA – Erhöhung)
- T2** Tumor auf die Prostata begrenzt
- T2a** Tumorbefall der Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
- T2b** Tumorbefall von mehr als der Hälfte eines Lappens, aber einseitig
- T2c** Tumorbefall beider Seitenlappen
- T3** Tumorausbreitung durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe
- T3a** Einseitig extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b** Beidseitig extrakapsuläre Ausbreitung
- T3c** Samenblaseninfiltration (ein- oder beidseitig)
- T4** Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen, außer Samenblase
- T4a** Tumordinfiltration des Blasenhalses, Sphincter externus und/oder Rektums
- T4b** Tumordinfiltration des M. levator oder Fixation an der Beckenwand

N= Regionäre Lymphknoten

- NX** Keine Beurteilung möglich
- N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1** Solitäre Lymphknotenmetastase, kleiner als 2cm im Durchmesser
- N2** Solitäre Lymphknotenmetastase zwischen 2 und 5cm oder multiple Lymphknotenmetastasen kleiner als 5cm im Durchmesser
- N3** Lymphknotenmetastasen, mehr als 5cm im Durchmesser

M= Fernmetastasen

- MX** keine Beurteilung möglich
- M0** keine Fernmetastasen
- M1** Vorhandensein von Fernmetastasen

R= Abgrenzungsränder (nach Operation)

- RX** Vorhandensein von Resttumor kann nicht beurteilt werden
- R0** kein Resttumor
- R1** Mikroskopischer Residualtumor an den Schnittträgern
- R2** Makroskopisch Tumor oder Metastasen belassen

Die Basis zur Risikoklassifizierung und damit Einteilung der betroffenen Patienten zu den jeweiligen Risikogruppen des Prostatakarzinoms bilden der PSA-Wert, der Gleason-Score und die T-Kategorie. Dadurch lässt sich die Schwere der Erkrankung in niedrig, mittel und hoch einstufen. Das sogenannte Low-Risk-Karzinom ist definiert durch eine T-Kategorie \leq T2a, einen PSA-Wert \leq 10ng/ml und einen Gleason-Score \leq 6. Es ist somit die kleinste und günstigste Form der Karzinome. Ein Intermediate-Risk-Karzinom ist definiert durch eine T-Kategorie T2b oder einen PSA-Wert $>$ 10 bis \leq 20ng/ml oder einen Gleason-Score von 7. High-Risk-Karzinome stellen die höchste und somit ungünstigste Stufe der Karzinome dar und sind definiert durch eine T-Kategorie \geq T2c oder einen PSA-Wert $>$ 20ng/ml oder einen Gleason-Score \geq 8 (D'Amico et al. 1998).

1.2.6 Therapiemöglichkeiten

Es gibt verschiedene Therapieansätze zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Letztendlich ist die Auswahl der Therapie von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu allererst ist es von großer Bedeutung, in welchem Stadium sich die Tumorerkrankung befindet. Handelt es sich um die Therapie eines lokalen Tumors, oder hat der Tumor bereits gestreut, also Metastasen gebildet. Auf Grund dessen stellt sich auch die Frage, ob man grundsätzlich einen kurativen (heilenden) oder palliativen (lebensverlängernden) Weg wählt. Aber natürlich spielen auch das Alter, der allgemeine Gesundheitszustand, Komorbidität und Lebenserwartung des Patienten eine große Rolle bei der Entscheidung. Nicht zu vergessen bei der Therapiewahl ist natürlich auch der individuelle Wunsch des Patienten (Stübinger et al. 2008). Jede Therapiemöglichkeit hat zudem seine Vor- und Nachteile, so dass man dies gut mit dem Patienten erörtern muss.

Grundsätzlich stehen als potenziell kurative Therapieansätze die chirurgische Therapie (=radikale Prostatektomie) und die strahlentherapeutische Therapie zur Verfügung.

Als eher palliative bzw. nicht-kurative Therapiemöglichkeiten sind die Hormontherapie, wie auch in Ausnahmefällen die Chemotherapie zu nennen.

1.2.6.1 Operation

Die radikale Prostatektomie gilt als chirurgische Therapie der Wahl und erfolgt entweder als offenes Verfahren (Zugangsweg retropubisch oder perineal), laparoskopisch (=minimalinvasiv) oder roboterassistiert. Ziel der Operation ist die komplette Tumorentfernung, eine sogenannte R0-Resektion und somit die „Heilung“ des Patienten. Welches Verfahren für den jeweiligen Patienten gewählt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab und wird gemeinsam mit dem Patientin und dem Arzt vor dem Eingriff entschieden. Ein Vorteil der klassischen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) ist die gleichzeitige Möglichkeit der Entfernung der Lymphknoten im Beckenraum (=pelvine Lymphadenektomie). Bei den anderen oben genannten Verfahren wäre dazu ein weiterer Eingriff nötig, jedoch benötigt auch nicht jeder Patient diese erweiterte OP.

Wie jede Operation und jeder chirurgischer Eingriff unterliegt auch die radikale Prostatektomie gewissen Risiken/Komplikationen, wie z.B. Blutung, Wundheilungsstörung, Nervenverletzung (erektile Dysfunktion), Harninkontinenz, Rektumverletzungen etc., darüber muss der Patient vor der Operation ausführlich aufgeklärt werden.

Dennoch lässt sich festhalten, dass die radikale Prostatektomie ein standardisiertes Operationsverfahren mit moderater peri- und postoperativer Komplikationsrate ist. Die perioperative Mortalität liegt bei annähernd 0%, die perioperative Morbidität für schwere Komplikationen bei weniger als 5% (Michl et al. 2003).

1.2.6.2 Strahlentherapie/Brachytherapie

Als weiteren möglichen Therapieansatz steht, wie oben bereits genannt, die Strahlentherapie zur Verfügung. Zum Einsatz kommen die Teletherapie (=perkutane Bestrahlung, also von außen), sowie die Verfahren bei denen die Strahlungsquelle direkt in Tumornähe bzw. in den Tumor eingebracht wird (=interstitiell), welche als LDR-Brachytherapie (=Low-Dose-Rate-Brachytherapie) und HDR-Brachytherapie (=High-Dose-Rate-Brachytherapie) bezeichnet werden. Hierdurch wird das umliegende Gewebe vor Strahlung geschützt. Diese Therapieverfahren kommen bei lokal kleinem (LDR), wie auch lokal fortgeschrittenem Befund (HDR) zur Anwendung. Beide Verfahren werden allerdings nur angewendet, wenn noch keine Metastasierung stattgefunden hat (Hohenfellner et al. 2011). Zudem ist zu sagen, dass jede der genannten Therapien als alleinige oder kombinierte Therapie (perkutan+interstitiell) durchgeführt werden kann.

Die alleinige perkutane Bestrahlung (=Teletherapie) (engl. external beam radiation therapy = EBRT) ist bei organbegrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen eine Therapiealternative zur oben genannten Operation.

Die LDR-Brachytherapie findet vor allem Anwendung bei Low-Risk-Karzinomen. Bei ihr werden radioaktive Strahlenquellen, welche als Seeds bezeichnet werden, permanent, also zum Verbleib in die Prostata eingebracht. Als Strahlenquelle werden die Isotope Jod-125 oder Palladium-103 verwendet. Wesentliche Unterschiede der beiden Stoffe befinden sich hauptsächlich in der Halbwertszeit (59,4 und 16,97 Tage) (Langley et al. 2002). Sie geben über einen gewissen Zeitraum ihre Strahlung in das umliegende Gewebe ab.

Als weitere Möglichkeit der interstitiellen Bestrahlung findet die HDR-Brachytherapie auch bei fortgeschrittenen Karzinomen seine Anwendung. Im Gegensatz zur LDR-Brachytherapie wird hier meist als Strahlenquelle Iridium-192 verwendet und nicht dauerhaft in die Prostata eingebracht, sondern als temporäre Afterloadingtechnik genutzt. Bei diesem Verfahren erhält der Patient eine Peridural- oder Vollnarkose unter welcher ihm ultraschallgesteuert Hohlnadeln in die Prostata implantiert werden. In diese Hohlnadeln wird anschließend die Strahlenquelle eingebracht. Iridium-192 ist ein Gammastrahler mit hoher Energie (400keV) und muss daher nur ein paar Minuten vor Ort belassen werden, bevor die Hohlnadeln samt Strahlenquelle wieder entfernt werden. Die HDR-Brachytherapie wird oftmals mit der externen Bestrahlung kombiniert (=Tele-/HDR-Brachytherapie).

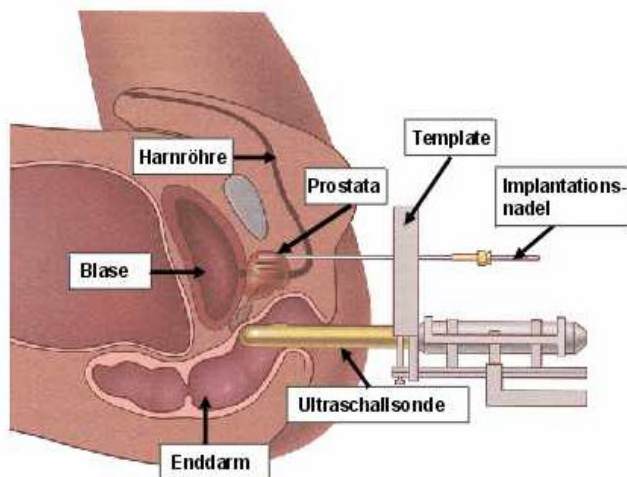


Abbildung 4: Schematische Darstellung der intraoperativen anatomischen Beziehungen

Auch die Strahlentherapie besitzt wie jedes andere Therapieverfahren Vor- und Nachteile. Zu erwähnen als mögliche Komplikationen, bzw. Nebenwirkungen sind akute Probleme wie evtl. Reizungen der Harnblase (Brennen beim Wasserlassen), Stuhldrang und krampfartige Darmbeschwerden (Hohenfellner et al. 2011).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die kombinierte Tele/HDR-Brachytherapie durchaus eine Therapiealternative zur Operation für Patienten mit lokalem Prostatakarzinom ist (Deger et al. 2005, Grimm et al. 2012).

Die Kieler-HDR-Behandlungsmethode wird unter 2.4 noch genau beschrieben.

1.2.6.3 Hormontherapie

Die alleinige Hormontherapie, welche als antiandrogene (=kontrase sexuelle) Therapie angewandt wird, ist ein palliativer Therapieansatz. Da die Funktion und Entwicklung der Prostata von androgenen Substanzen abhängig ist, nutzt man das Gegenprinzip um das Tumorwachstum zu hemmen. Sie kann also alleine oder aber auch in Kombination mit einer anderen Therapiemöglichkeit (vorzugsweise Strahlentherapie) durchgeführt werden, welches dann in der Regel nicht mehr als palliativer Therapieansatz anzusehen ist.

1.2.6.4 Chemotherapie

Eine Chemotherapie wird nur in sehr wenigen Fällen durchgeführt und hat auch einen rein palliativen Therapieansatz. Bei Versagen sämtlicher oben genannter Therapiemöglichkeiten wird unter Umständen eine Chemotherapie zum Einsatz kommen, in diesen Fällen wird das Chemotherapeutikum Taxane gewählt und als bislang wirkungsvollstes beschrieben (Johannson et al. 2004).

1.2.6.5 Active Surveillance/Watchful Waiting

Diese beiden Möglichkeiten der Therapie stellen konservative Alternativen dar.

Das Therapieprinzip „Active Surveillance“ (AS) beschreibt die engmaschige Überwachung (klinische Untersuchung, PSA-Wert Bestimmung, Kontrollbiopsien) (Klotz 2012) von Patienten mit nicht oder nur wenig aggressiven Tumoren und ist ein kurativer Ansatz. Die optimalen Kriterien für diese Art der Überwachung sind ein T-Stadium von T1c oder T2a, ein PSA-Wert < 10ng/ml und ein Gleason-Score von 6 oder weniger (Klotz 2012). Diese Patienten sind in der Regel von ihrem Allgemeinzustand her sehr fit und wären generell für eine OP geeignet. Durch die Möglichkeit des „aktiven Abwartens“ kann die kurative Therapie herausgezögert werden, da letztendlich jede Therapie auch mögliche Nachteile mit sich bringt und somit eine Übertherapie vermieden werden soll (Klotz 2013).

„Watchful Waiting“ (WW) hingegen beschreibt eine andere Art des Abwartens. Hierbei betrifft es Patienten, die durch ihr fortgeschrittenes Alter, ihren zusätzlichen Erkrankungen und einer Lebenserwartung von weniger als 10 – 15 Jahren erst bei symptomatischer Progression therapiert werden. „Watchful Waiting“ stellt einen palliativen Therapieansatz dar (Wirth et al. 2011).

1.3 Zielsetzung/Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden die nach der erfolgten Tele-/HDR-Brachytherapie erfassten PSA-Verläufe von Patienten ausgewertet, die in der Klinik für Strahlentherapie am UKSH nach der „Kieler Methode“ in den Jahren 2004/2005 wegen eines lokalen Prostatakarzinoms eine kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie erhielten. Anhand des Verlaufs der PSA-Werte wird die biochemische rezidivfreie Überlebenszeit nach den ASTRO- und PHOENIX-Kriterien ermittelt und somit die Langzeiterfolge der Therapie und die biochemische tumorfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bewertet. Diese Arbeit nimmt Bezug und vergleicht die erhaltenen Ergebnisse unter anderem mit denen von Galalae et al. aus den Jahren 2002 und 2013, welche in ihrer Arbeit ein Kieler Patientenkollektiv aus den Jahren 1986-1992 auswerteten (Galalae et al. 2002, 2013). Außerdem wird der Einfluss unterschiedlicher Faktoren, wie unter anderem der Einteilung der Patienten in Risikogruppen, der Bedeutung des PSA-Nadirs (tiefster PSA-Wert nach der Therapie), eines Bouncing-Phänomens (fluktuierender PSA-Wert nach Therapie in den ersten bis zu 3 Jahren) und der neoadjuvanten Hormontherapie auf die biochemische Rezidivfreiheit untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die zugrundeliegende Arbeit wurden 119 Patienten ausgewählt, die im Behandlungszeitraum von Juni 2004 bis August 2005 in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Kiel eine kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie erhielten.

Dass die Patienten zur oben genannter Therapie geeignet waren, sowohl aufgrund ihres Befundes wie auch der generellen physischen Belastbarkeit, wurde zuvor von teilweise niedergelassenen ärztlichen Kollegen, oder Kollegen im Krankenhaus untersucht (klinische Untersuchung (DRU), PSA-Wert Bestimmung, Stanzbiopsie mit Grading und anschließendes Staging mit Röntgen Thorax etc.). Bei allen 119 Patienten wurde somit die Diagnose eines lokalen Prostatakarzinoms gestellt, ohne vorhandene Metastasen.

2.2 Datenerhebung

Zu Beginn der Arbeit wurden von allen 119 Patienten folgende Daten aus den Patientenakten in den Archiven des UKSH Kiel erfasst und in EXCEL eingegeben: Alter zu Beginn der Strahlentherapie, Gleason-Score und Gleason-Summe, klinisches T-Stadium, initialer PSA-Wert (ng/ml) (PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung), Anzahl der verwendeten Hohlnadeln bei jeweils der 1. und der 2. Spickung, Zeitraum in welchem die Therapie durchgeführt wurde und ob zuvor eine Hormontherapie (=antiandrogen) erfolgte und wenn ja, wie viele Wochen/Monate vor Beginn der Bestrahlung. Natürlich wurden auch die überweisenden Ärzte, meist niedergelassene Urologen miterfasst, um für die spätere Kontaktierung bezüglich der PSA-Werte die Namen der Ansprechpartner zu besitzen.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	ID	Alter	Gleason-Score	Gleason-Summe	TNM	Initial PSA (ng/ml)	1. HDR Nadeln	2. HDR Nadeln	RT-Beginn	RT-Ende	ADT	Beginn ADT	Dauer ADT
2	1	71	3+3	6	3	0,1	8	9	7.3.2005	20.4.2005	1		
3	2	69	3+3	6	6	9,5	8	9	5.8.2004	13.9.2004	1		
4	3	68	3+4	7	4	8,7	8	7	2.8.2004	8.9.2004	0		
5	4	61	3+4	7	4	10,1	9	8	29.3.2005	9.5.2005			
6	5	56	3+3	6	4	6,85	8	9	8.3.2005	19.4.2005	0		
7	6	69	3+4	7	3	4,9	10	9	6.1.2005	16.2.2005	0		
8	7	67	3+4	7	6	42,1	8	8	7.6.2005	15.7.2005	1		
9	8	62	4+4	8	1	14,4	8	8	25.4.2005	3.6.2005	1	01.04.2005	1
10	9	58	4+5	9	3	4,8	9	9	20.12.2004	28.1.2005	1		
11	10	64	3+2	5	1	6,2	9	9	21.6.2004	29.7.2004	0		
12	11	62	3+3	6	3	10,2	9	7	14.2.2005	29.3.2005	0		
13	12	63	2+2	4	4	7,4	9	8	5.7.2004	11.8.2004	1	01.01.2004	6
14	13	57	3+4	7	6	9,09	9	8	27.7.2004	2.9.2004	0		
15	14	63	3+4	7	4	5,5	8	10	10.5.2005	17.6.2005	0		
16	15	66	1+2	3	2	10,6	7	8	28.9.2004	5.11.2004	0		
17	16	67	3+4	7	2	8,8	9	9	19.7.2004	25.8.2004	1	01.02.2004	5
18	17	63	1+3	4	4	7,3	9	9	23.5.2005	1.7.2005	0		
19	18	67	3+3	6	1	26	8	10	2.8.2004	8.9.2004	1	01.08.2004	
20	19	58	4+4	8	6	8,8	10	9	9.11.2004	17.12.2004	0		
21	20	66	4+4	8	5	12	8	10	5.4.2005	13.5.2005	0		
22	21	77	2+2	4	5	5,9	8	7	21.2.2005	31.3.2005	0		
23	22	75	3+3	6	2	11,5	8	6	6.6.2005	14.7.2005	1		
24	23	68	3+3	6	4	8,7	9	8	13.4.2005	26.5.2005	0		
25	24	69	1+2	3	4	10	9	9	29.3.2005	10.5.2005	0		
26	25	61	4+4	8	5	5,9	8	7	10.1.2005	17.2.2005	1	1.9.2004	4
27	26	69	2+3	5	4	12,7	9	9	11.01.2005	18.02.2005	1		
28	27	68	4+3	7	5	5,4	8	8	22.11.2004	03.01.2005	1		
29	28	54	5+5	10	6	97,5	11	11	30.08.2004	07.10.2004	1		
30	29	64	4+3	7	3	10,5	9	10	23.08.2004	04.10.2004	1		
31	30	64	3+3	6	1	29,6	10	10	15.06.2004	27.07.2004	1		
32	31	72	3+3	6	6	112,9	9	9	30.09.2004	08.11.2004	1		
33	32	72	3+3	6	3	5,3	9	9	12.07.2004	19.08.2004	1		
34	33	74	3+2	5	4	7,2	8	8	12.05.2005	22.06.2005	0		

Abbildung 5: Screenshot EXCEL 2010, Darstellung der allgemeinen Datenerfassung der Patienten

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Da wir die PSA-Verläufe von genau 80 der 119 Patienten zur Auswertung zur Verfügung gestellt bekamen, beschränken wir uns im Nachfolgenden auf die Darstellung dieses Patientenkollektivs von 80 Patienten.

Die nachfolgenden Tabellen/Diagramme stellen einen Überblick der allgemein erhobenen Daten dar.

2.2.1.1 Alter

Wie aus dem unten dargestellten Diagramm ersichtlich, befanden sich die Mehrzahl der behandelten Patienten (62,5% n=50) im Alterszeitraum zwischen 60 - 69 Jahren, gefolgt von 33,75% (n=27) welche bei Beginn der Therapie zwischen 70 und 79 Jahren alt waren, 2,5% (n=2) waren in der Altersstufe 50-59 Jahre vertreten und lediglich 1,25% (n=1) waren 80 Jahre und/oder älter. Der Mittelwert beträgt 68,19 Jahre (Standardabweichung, SE=5,26).

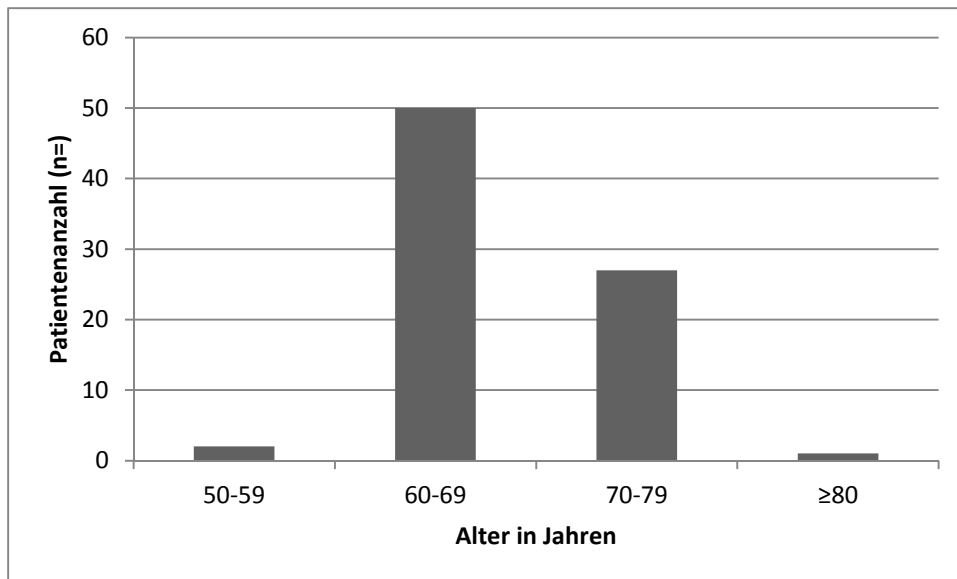


Diagramm 1: Einteilung der Patienten nach Alter bei Radiotherapie-Beginn

2.2.1.2 TNM-Klassifikation

Bei allen 80 Patienten wurde ein exaktes Tumorstadium laut der TNM-Klassifikation (2005) in den Befunden angegeben.

In der T1-Kategorie befanden sich laut ärztlichen Unterlagen 7,5% (n=6), im T2 Stadium insgesamt 62,5% (n=50), wobei davon 17,5% (n=14) in der T2a-Klassifikation, 27,5% (n=22) in der T2b-Klassifikation und 17,5% (n=14) im T2c-Stadium. Das T3-Stadium in welchem sich laut Befunden 30% (n=24) der Patienten befanden wird nochmal aufgeteilt in T3a mit 18,8% (n=15) und T3b mit 11,3% (n=9) Patienten.

Es lässt sich also festhalten, dass sich die meisten Patienten im T2-Stadium (n=50) befanden und davon die meisten im T2b-Stadium (n=22), der geringste Anteil lag mit 6 Patienten im T1-Stadium und 9 Patienten im T3b-Stadium.

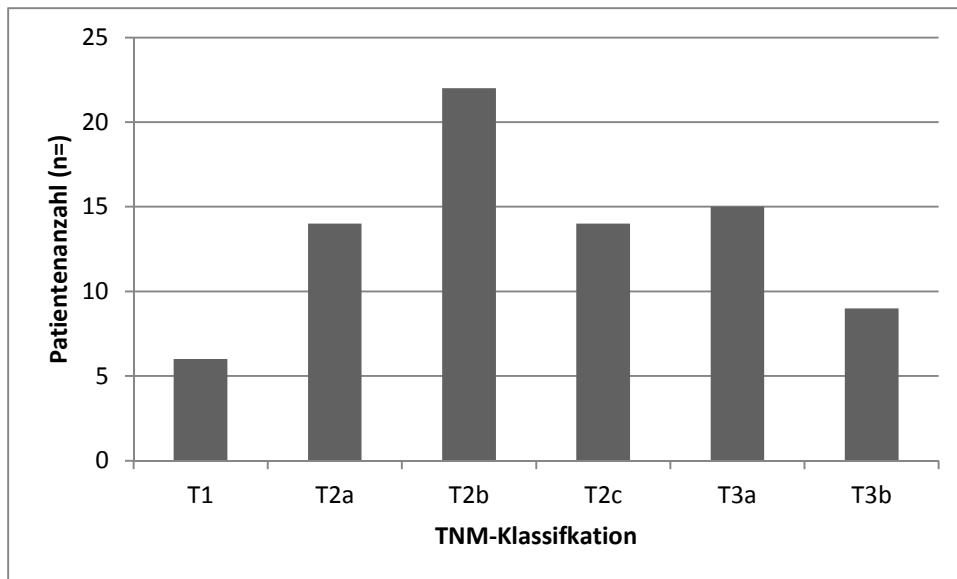


Diagramm 2: Einteilung der Patienten nach der TNM-Klassifikation (2005)

2.2.1.3 Gleason-Score

Bei allen der 80 erfassten Patienten wurde eine genaue Angabe des Gleason-Scores in den Akten gemacht. Der niedrigste Score, der verzeichnet werden konnte, lag bei 3 und der höchste bei 9.

Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Gleason-Score von 5 bis 6 und wies somit definitionsgemäß (siehe 1.2.5) einen G2-Tumor (42,5% (n=34)) auf. G1-Tumore besaßen 12,5% (n=10) der Patienten und G3-Tumore 13,75% (n=11). Einen Gleason-Score von 7 und somit einen G2-3-Tumor ließ sich bei 31,25% (n=25) der Patienten nachweisen.

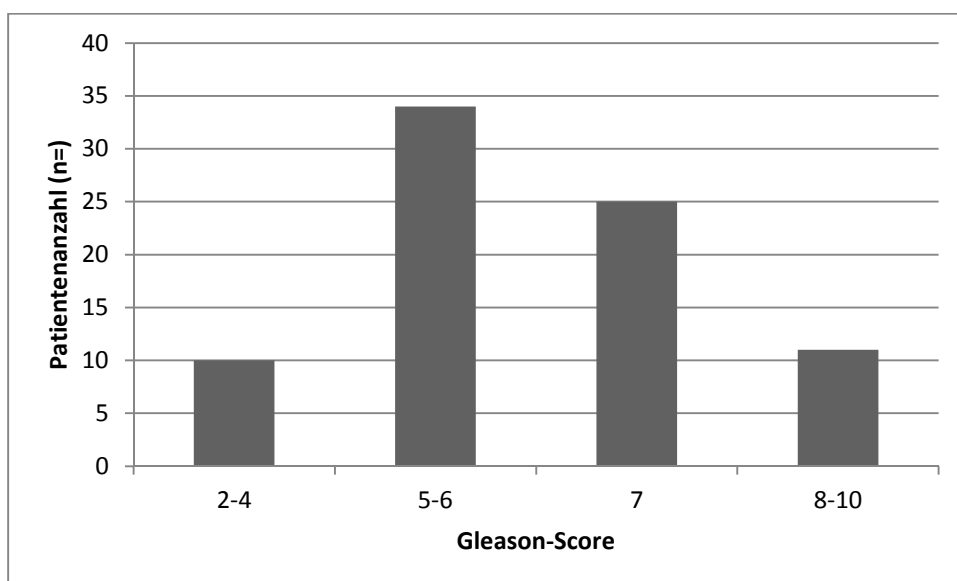


Diagramm 3: Einteilung der Patienten nach dem Gleason-Score

2.2.1.4 Initialer PSA-Wert

Des Weiteren war bei allen 80 Patienten der initiale PSA-Wert in den Akten angegeben. Der niedrigste Wert lag bei 0,1ng/ml, der höchste bei 81,1ng/ml und der Mittelwert betrug 13,8ng/ml.

Einen PSA-Wert von <10ng/ml war bei 51,25% (n=41) nachzuweisen, also der Mehrzahl der Patienten. Werte zwischen 10 und 20ng/ml besaßen 32,5% (n=26), zwischen 20 und 40ng/ml 10% (n=8) und höher als 40ng/ml war der Wert bei 6,25% (n=5) der Patienten. Der Mittelwert beträgt 13,81ng/ml (SE=12,94).

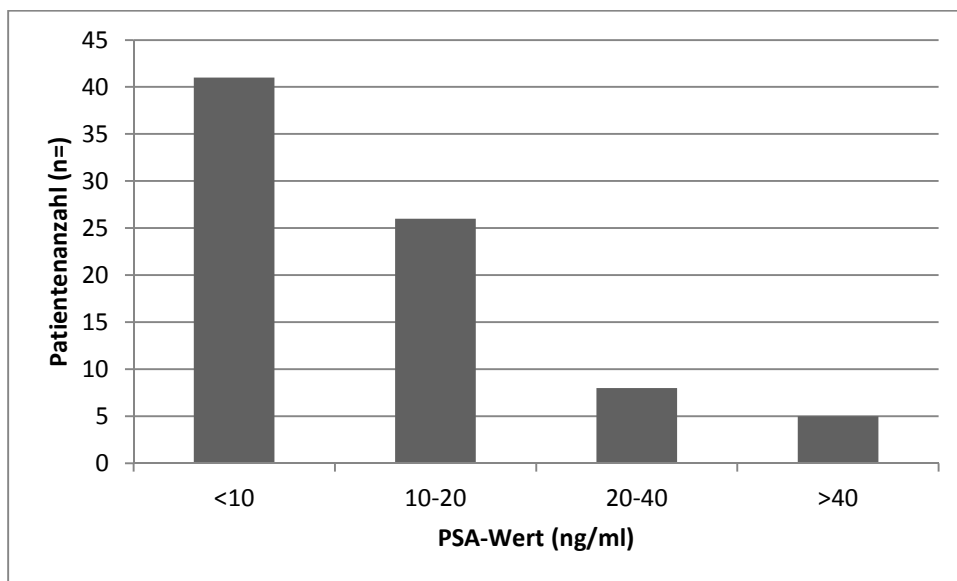


Diagramm 4: Einteilung der Patienten nach Höhe des initialen PSA-Wertes

2.2.1.5 Neoadjuvante ADT

Ein weiteres Kriterium nach dem die ausgewählten Patienten unterteilt wurden, ist die Tatsache, ob sie vor der Tele-/HDR-Brachytherapie bereits eine Hormontherapie (neoadjuvante antiandrogene Therapie) erhielten. 38 der 80 Patienten (=47,5%) wurden bei uns bestrahlt, ohne vorher eine derartige Hormontherapie erhalten zu haben. 42 Patienten (=52,5%) haben zuvor von ihren niedergelassenen behandelnden Ärzten eine neoadjuvante ADT in Tablettenform erhalten.

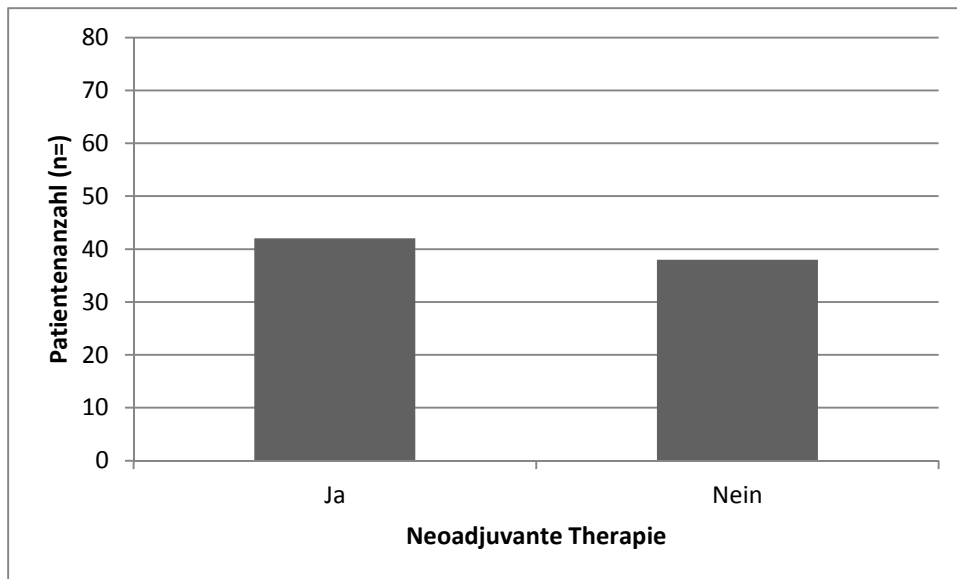


Diagramm 5: Einteilung der Patienten nach Erhalten/Nichterhalten einer neoadjuvanten ADT

2.3 Biochemisches Tumorrezidiv nach ASTRO und PHOENIX

Da diese Arbeit insbesondere die Auswertung der PSA-Werte hinsichtlich der Beurteilung eines biochemischen Rezidivs nach 2 Kriterien beinhaltet, werden diese zunächst einmal genauer erläutert. Nach dem sogenannten ASTRO-Kriterium (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 1997) benötigt man 3 aufeinanderfolgende ansteigende PSA-Werte ($>1\text{ng/ml}$ (Galalae et al. 2002)) nach dem letzten Normwert (=Nadir) nach Therapie, um die Diagnose eines biochemischen Rezidivs zu stellen. Als Datum des Ereignisses wird letztendlich die Mitte zwischen dem Nadir und dem ersten der drei aufeinanderfolgenden Anstiegswerte festgelegt (Roach et al. 2006).

Laut PHOENIX-Kriterien wird ein biochemisches Rezidiv diagnostiziert, wenn es im Verlaufe der PSA-Kontrollen zu einem einmaligen PSA-Anstieg von $>2\text{ng/ml}$ in Bezug zu dem tiefsten ermittelten Wert (=Nadir) nach der Therapie kommt (Roach et al. 2006). Das Ereignisdatum wird mit dem Bestimmungsdatum gleichgesetzt.

2.4 Tele-/HDR-Brachytherapie am UKSH in Kiel

Die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie ist eine in Kiel entwickelte Behandlungsmethode zur Bestrahlung von lokal begrenzten Prostatakarzinomen. Sie kombiniert, wie bereits unter 1.2.6.2 beschrieben, die Vorteile der perkutanen Strahlentherapie (Teletherapie), gleichmäßige, großflächige Bestrahlung der Beckenlymphknoten mit denen der interstitiellen Brachytherapie, bei welcher das umliegende Gewebe vor Strahlung geschützt wird und gezielt eine hohe Strahlendosis in das Zielgewebe eingebracht wird. Eine besondere und

äußerst wichtige Rolle spielt hierbei die Schonung der Harnröhre in bestimmten Bereichen. Sie besitzt eine Toleranzdosis (TD) von etwa 10 Gy (Galalae et al. 2002).

Therapiert werden Patienten mit einem beschriebenen Tumorstadium von T1 bis T3b, die für ein Afterloading-Verfahren geeignet sind. Voraussetzungen dafür sind ein Prostatavolumen bis maximal 60ml und ein minimaler dorsaler Abstand zwischen Rektum und Prostata von 5 mm, sowie die körperliche Voraussetzung der Möglichkeit zur Steinschnittlage.

Der Ablauf der Therapie sieht wie folgt aus: Perkutan bestrahlt werden das kleine Becken der Patienten (Teletherapie/EBRT) nach einer 3-dimensionalen CT-gestützten Bestrahlungsplanung mit 15 MV Photonen an einem Linearbeschleuniger. Hierzu wird eine 4-Felder-Box-Technik verwendet; die Einzeldosis beträgt 2 Gy pro Tag.

Der Therapiezeitraum beträgt insgesamt ca. 6 Wochen, in denen die Patienten an fünf Tagen die Woche eine EBRT mit einer Gesamtdosis von 40, bzw. 50 Gy, verteilt auf 25 Fraktionen mit jeweils 2 Gy Einzeldosis, erhalten. Mit 50 Gy wird das kleine Becken bestrahlt. Die Prostata wird teilweise im ventralen und dorsalen Feld ausgeblockt und mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt.

Nach 20 Gy, also nach etwa 2 Wochen, erfolgt die erste HDR (High-Dose-Rate) Brachytherapie. Unter Verwendung eines computergesteuerten Afterloading-Gerätes wird temporär in den Patienten mit Hilfe von Hohlnadeln ein radioaktiver Strahler (Iridium-192) eingeführt. Dies geschieht unter Bildgebung in Echtzeit mit dem transrektalen Ultraschall (TRUS) aufgezeichneten Volumendatensatz und bei Spinal- bzw. Vollanästhesie des Patienten. In der peripheren Zone der Prostata (Clinical Target Volume 1, CTV 1) wird eine Einzeldosis von 15 Gy verabreicht. Die gesamte Prostata wird als CTV2 bezeichnet und sollte mit 8-9 Gy bestrahlt werden.

Es folgen daraufhin weitere 2 Wochen perkutane Bestrahlungen bis es zur nächsten und somit letzten HDR-Brachytherapie-Sitzung kommt. An diese schließt sich die perkutane Bestrahlung wieder an, bis die erwünschte Bestrahlungsgesamtdosis erreicht ist. An Tagen der HDR-Brachytherapie findet keine perkutane Bestrahlung statt.

Zur Kieler Methode lässt sich noch sagen, dass die Behandlungsmethode im Jahr 2003 modifiziert wurde, es wurde die Online-Planung eingeführt. Mit dieser ist es möglich, direkt nach dem Implantieren der Hohlnadeln noch im Operationsraum mit genauer 3D-Ultraschallbildgebung einen Bestrahlungsplan zu berechnen und sofort zu applizieren (Siebert et al. 2014). In früheren Jahren fand eine Vor-Planung statt, die im OP den realen Erfordernissen angepasst werden musste. Die Online-Planung ist wesentlich genauer, die Prostata kann besser dosimetrisch erfasst werden und Risikoorgane wie Urethra und Rektum können besser geschont werden.

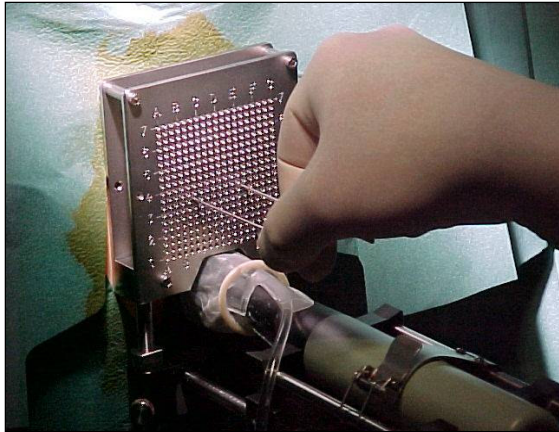


Abbildung 6: Über ein Template, unter Kontrolle durch den dargestellten transrektalen Ultraschall (TRUS), werden die Nadeln in einem individuell definierten Muster in die Prostata gebracht

2.5 Datenverwaltung

Die bereits dargestellten gesammelten Patientendaten wurden aus den Patientenakten, welche sich in den Archiven des UKSH befinden, herausgesucht und allesamt in EXCEL 2010 eingegeben und gespeichert.

Des Weiteren wurde anschließend in enger Zusammenarbeit mit den meist niedergelassenen Urologen und teilweise Hausärzten die Erfassung der nach der Tele-/HDR-Brachytherapie über Jahre ermittelten PSA-Werte vorgenommen. Viele Ärzte wurden per Brief oder Fax kontaktiert, einige wurden nach vorheriger telefonischer Absprache persönlich aufgesucht, um die Werte zu erhalten. Die PSA-Werte jedes einzelnen Patienten wurden ebenfalls in EXCEL eingegeben, gespeichert und teilweise graphisch ausgewertet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten dieser Arbeit erfolgte sowohl entsprechend dem Schema der deskriptiven Statistik durch das Programm EXCEL 2010 zum Erstellen von Tabellen und Diagrammen, als auch mit dem Statistikprogramm SPSS.

Mit dem analytischen Statistikprogramm R wurden die Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier Methode durchgeführt (Ziegler et al. 2002) und die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Als primärer Endpunkt wurde in dieser Arbeit die biochemische rezidivfreie Zeit nach erfolgter Tele-/HDR-Brachytherapie festgelegt.

Der Log-Rank-Test kam bei der Untersuchung auf statistische Signifikanz in den verschiedenen Untergruppen zur Anwendung, wobei ein Signifikanzniveau Alpha von 5% ($p=0,05$) festgelegt wurde. Dies bedeutet, dass bei $p<0,05$ der Unterschied als statistisch signifikant gilt (Ziegler et al. 2006).

3. Ergebnisse

3.1 Beobachtungszeitraum

Die Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs lag durchschnittlich bei 67,86 Monaten, wobei es ein Minimum von 5,3 Monaten und ein Maximum von 105,1 Monaten zu verzeichnen gab.

3.2 Allgemeine Ergebnisse

Nach Erhalt der PSA-Verläufe des Patientenkollektivs begann die Auswertung bezüglich verschiedener Kriterien, bzw. auch die Gruppenbildung/Zugehörigkeit innerhalb des Kollektivs nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

3.2.1 Risikogruppen

Aus den 3 Kriterien Gleason-Score, initialer PSA-Wert und TNM-Klassifikation wurde die Zugehörigkeit jedes Patienten zur jeweiligen Risikogruppe bestimmt (Low-Risk, Intermediate-Risk, High-Risk). Die folgende Tabelle veranschaulicht die Zugehörigkeit und Einteilung der Patienten in diese Gruppen. Die Minderheit des Patientenkollektivs befand sich somit in der Low-Risk-Gruppe (lediglich 7,5%), wohingegen eine deutliche Mehrzahl in der High-Risk-Gruppe vorzufinden waren (57,5%).

Risikogruppe	Patientenanzahl (n=)	Prozent (%)
Low-Risk	6	7,5
Intermediate-Risk	28	35
High-Risk	46	57,5
Gesamt	80	100

Tabelle 2: Einteilung der Patienten zu den Risikogruppen

3.2.2 PSA-Nadir

Die Patienten wurden nun anhand der Höhe ihres tiefsten PSA-Wertes nach der Tele-/HDR-Brachytherapie in Gruppen eingeteilt. Es gibt in der Literatur keine exakten Angaben für den optimalen Nadir nach Strahlentherapie, er sollte allerdings zwischen 0 und 1ng/ml liegen (Rauchenwald et al. 2010).

Die eindeutige Mehrheit des Kollektivs (67,5%) befand sich in der niedrigsten Nadirgruppe (<0,5ng/ml). Weitere Angaben können der Tabelle entnommen werden.

PSA-Wert (Nadir) (ng/ml)	Patientenanzahl (n=)	Prozent (%)
<0,5	54	67,5
>=0,5 aber <1	7	8,8
>=1 aber <2	9	11,3
>=2	10	12,5
Gesamt	80	100

Tabelle 3: Einteilung der Patienten in Nadir-Gruppen

3.2.3 PSA-Bouncing-Phänomen

Ob die Patienten ein PSA-Bouncing-Phänomen vorwiesen oder nicht, veranschaulicht die nachfolgende Tabelle. Ein Bouncing-Phänomen bezeichnet den nach Bestrahlung wieder steigenden bzw. einen fluktuierenden PSA-Wert im Zeitraum bis zu 3 Jahren (Rauchenwald et al. 2010). Dieses Phänomen wiesen immerhin 42,5% unseres Patientenkollektivs auf.

Bouncing-Phänomen	Patientenanzahl (n=)	Prozent (%)
Ja	34	42,5
Nein	46	57,5
Gesamt	80	100

Tabelle 4: Einteilung der Patienten aufgrund des „Bouncing-Phänomens“

3.2.4 Biochemisches Rezidiv nach ASTRO und PHOENIX

Sämtliche PSA-Verläufe der Patienten wurden hinsichtlich dieser beiden Kriterien untersucht und ausgewertet. Nachfolgende Tabellen sollen zunächst einen Eindruck über die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO bzw. PHOENIX-Kriterien vermitteln.

3.2.4.1 ASTRO

Unser Patientenkollektiv wird nun anhand des Auftretens/Nichtauftretens eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien dargestellt.

Demnach trat bei 28,75% der Patienten das Ereignis eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien während unseres Beobachtungszeitraumes ein.

Biochemisches Rezidiv nach ASTRO	Patientenanzahl (n=)	Prozent (%)
Ja	23	28,75
Nein	57	71,25
Gesamt	80	100

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach ASTRO-Kriterien

Der früheste Zeitpunkt des Auftretens eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien lag bei 5,7 Monaten, der späteste Zeitpunkt bei 69,57 Monaten nach Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie.

Nachstehende Grafik soll verdeutlichen, in welchem Zeitraum nach der abgeschlossenen Tele-/HDR-Brachytherapie es zu einem biochemischen Rezidiv nach ASTRO-Kriterien kam. Die Grafik verdeutlicht, dass Rezidive vornehmlich in den ersten 2 Jahren nach Therapie (56,52%) auftreten. Des Weiteren erkennt man eine stetige Abnahme von Rezidiven im Verlauf der folgenden Jahre.

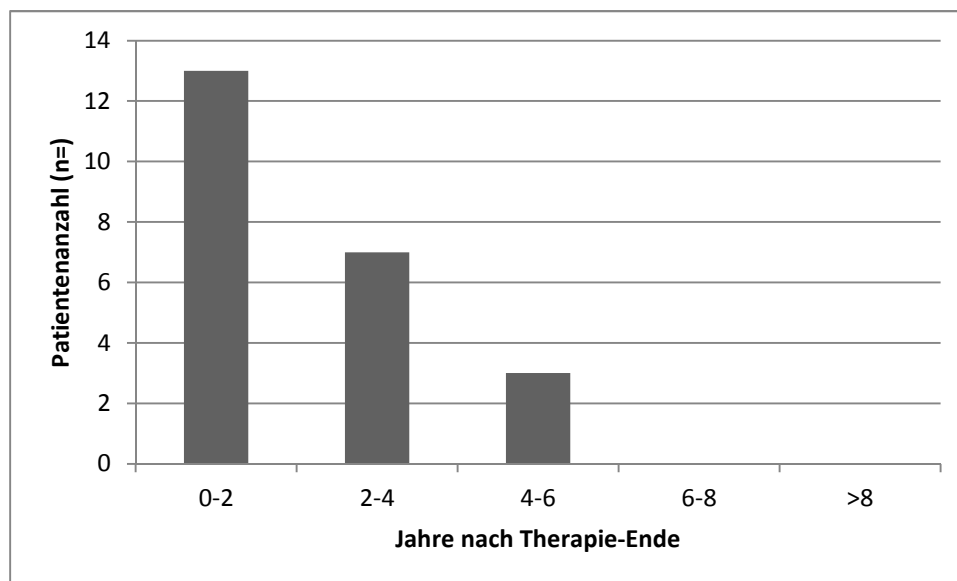


Diagramm 6: Zeitliches Auftreten biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach Therapieende

3.2.4.2 PHOENIX

Es folgt die Darstellung für die Patienten, die an einem biochemischen Rezidiv nach PHOENIX-Kriterien erkrankten.

Wir stellten fest, dass bei 32,5% unserer Patienten das Ereignis eines biochemischen Rezidivs nach PHOENIX-Kriterien während unseres Beobachtungszeitraumes eintrat.

Biochemisches Rezidiv nach PHOENIX	Patientenanzahl (n=)	Prozent (%)
Ja	26	32,5
Nein	54	67,5
Gesamt	80	100

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach PHOENIX-Kriterien

Der früheste Zeitpunkt des Auftretens eines biochemischen Rezidivs nach PHOENIX-Kriterien lag bei 3,63 Monaten, der späteste Zeitpunkt bei 95,47 Monaten nach Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie.

Folgende Grafik verdeutlicht, in welchem Zeitraum nach der abgeschlossenen Tele-/HDR-Brachytherapie es zu einem biochemischen Rezidiv nach PHOENIX-Kriterien kam. Wir sehen eine fluktuierende Verteilung über den Verlauf der Jahre hinweg (0-2 Jahre: 34,62%, 2-4 Jahre: 11,54%, 4-6 Jahre und 6-8 Jahre: 26,92%), eine Abnahme im Verlauf der Zeit wie bei den ASTRO-Kriterien dargestellt, lässt sich nicht erkennen.

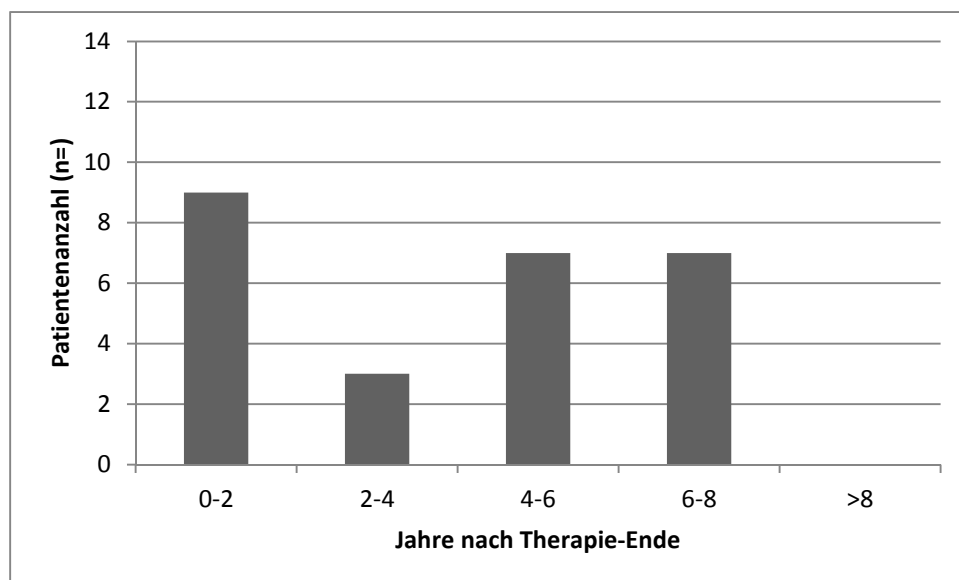


Diagramm 7: Zeitliches Auftreten biochemisches Rezidiv nach PHOENIX-Kriterien nach Therapieende

3.3 Biochemisches Rezidiv gesamtes Patientenkollektiv

Als primärer Endpunkt für diese Arbeit wurde die biochemische rezidivfreie Überlebenszeit nach den ASTRO- bzw. PHOENIX-Kriterien festgelegt.

3.3.1 Biochemisches Rezidiv nach ASTRO

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach den ASTRO-Kriterien betrug in diesem Patientenkollektiv 78,40 Monate (einfache Standardabweichung (SE)= 4,51). Es besteht nach erfolgter Therapie eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 67,7%. Weitere Werte können der dargestellten Grafik entnommen werden.

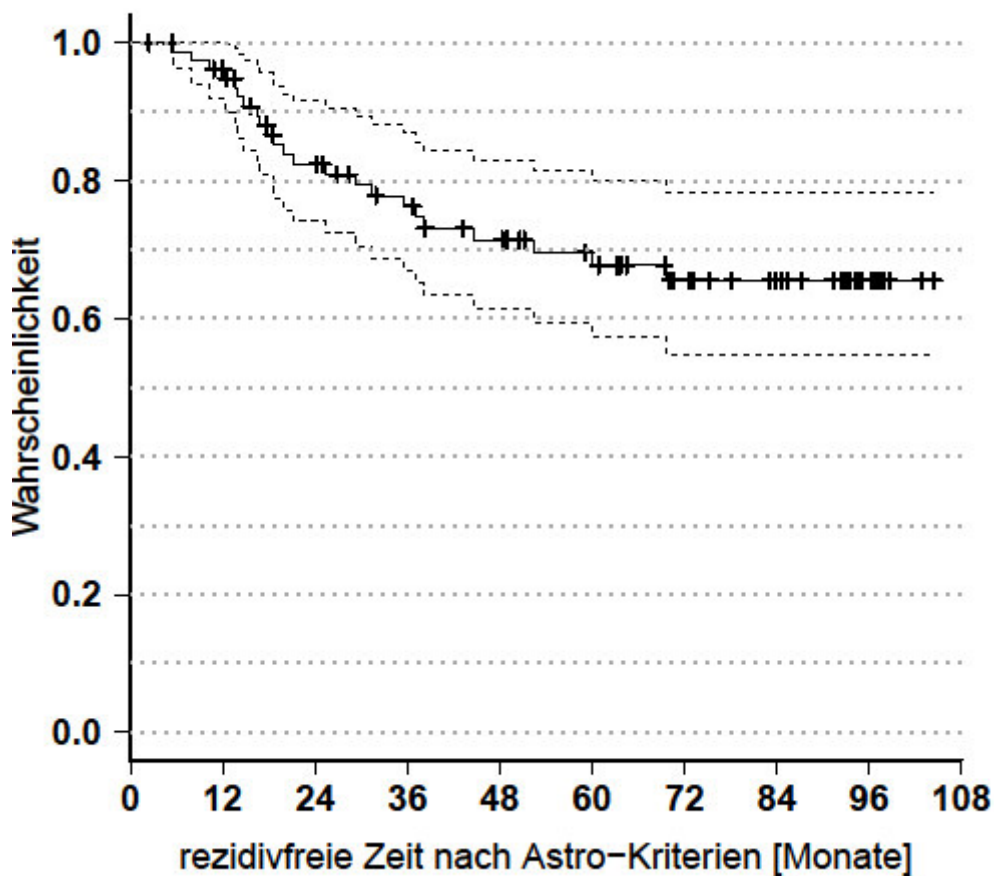


Abbildung 7: Biochemische rezidivfreie Zeit nach ASTRO-Kriterien (mit Kennzeichnung des 95%-Konfidenzintervalls)

3.3.2 Biochemisches Rezidiv nach PHOENIX

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach den PHOENIX-Kriterien betrug in unserem Patientenkollektiv 95,47 Monate (SE=3,83). 5 Jahre nach erfolgreicher Therapie besteht eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit von 76,4%. Weitere Daten können der folgenden Grafik entnommen werden.

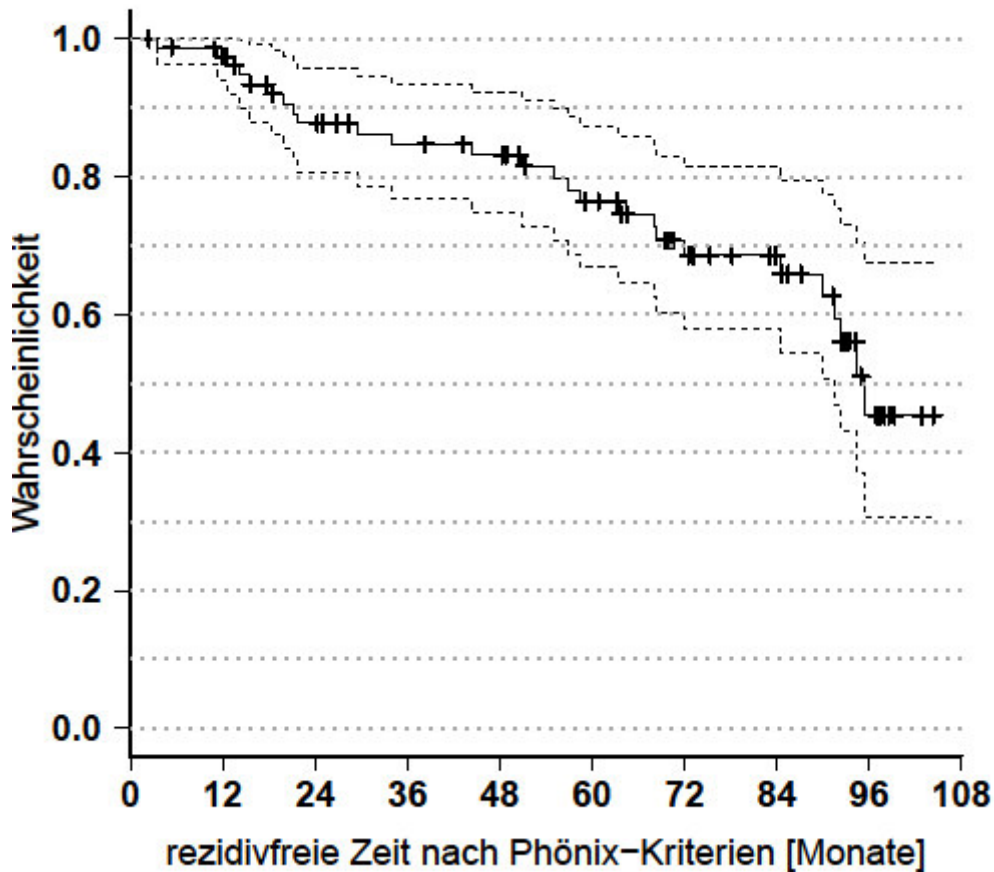


Abbildung 8: Biochemische rezidivfreie Zeit nach PHOENIX-Kriterien (mit Kennzeichnung des 95%-Konfidenzintervalls)

3.4 Gruppenanalyse biochemisches Rezidiv nach ASTRO

3.4.1 Biochemisches Rezidiv nach ASTRO in den Risikogruppen

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Low-Risk-Gruppe nach den ASTRO-Kriterien betrug in diesem Patientenkollektiv 102,8 Monate (SE=0) und somit trat dort kein Rezidiv auf. In der Intermediate-Risk-Gruppe betrug es 81,1 Monate (SE=7,18) und in der High-Risk-Gruppe

71,4 Monate (SE=6,14). Es besteht nach erfolgter Therapie eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 100% (Low-Risk), 76,7% (Intermediate-Risk) und 56,6% (High-Risk). Weitere Werte können der Grafik entnommen werden.

Die Unterschiede zwischen den drei Risikogruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,1997$).

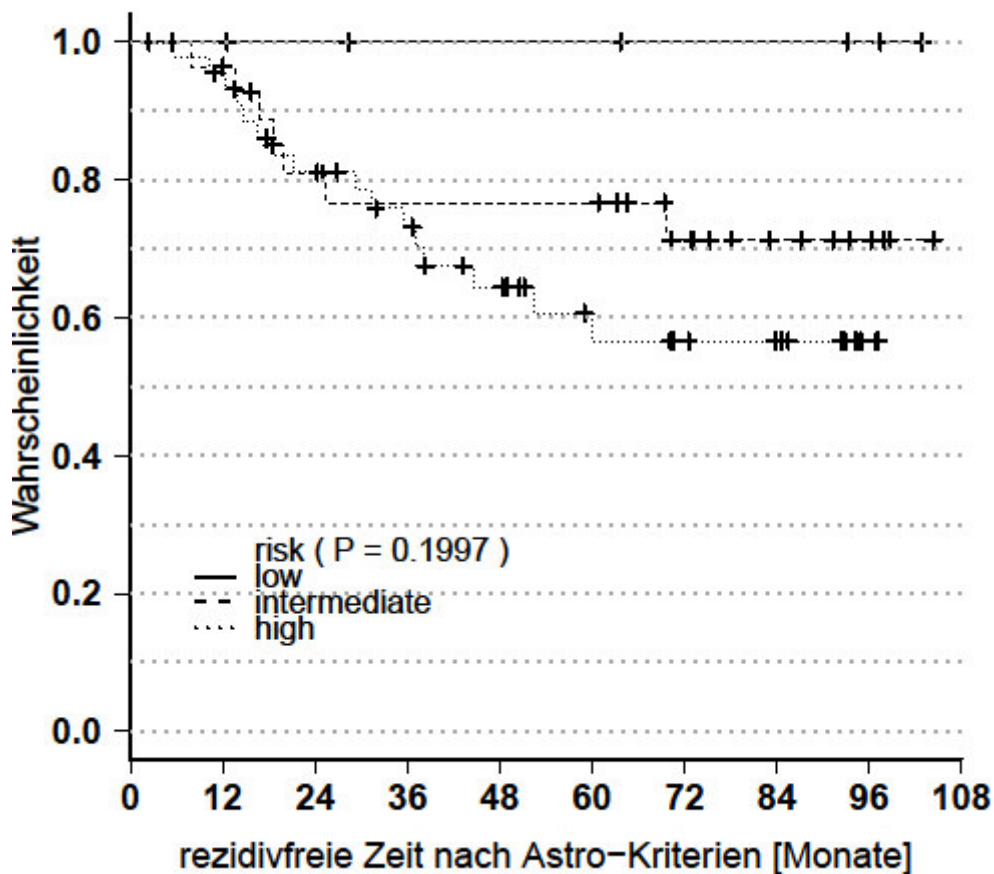


Abbildung 9: Biochemische rezidivfreie Zeit der Risikogruppen nach ASTRO-Kriterien

Die nächste Darstellung fasst die Low-Risk und die Intermediate-Risk-Gruppe zusammen und stellt sie als „Niedrigrisiko-Gruppe“ der High-Risk Gruppe gegenüber. Somit ergibt die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Low- und Intermediate-Risk-Gruppe 83,1 Monate (SE=6,0) und in der High-Risk-Gruppe 70,2 Monate (SE=5,97). 5 Jahre nach erfolgter Therapie besteht eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit von 80,6% in der Low- und Intermediate-Risk-Gruppe und 56,6% in der High-Risk-Gruppe. Weitere Werte stellt die folgende Grafik dar.

Die Unterschiede in den Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,1387$).

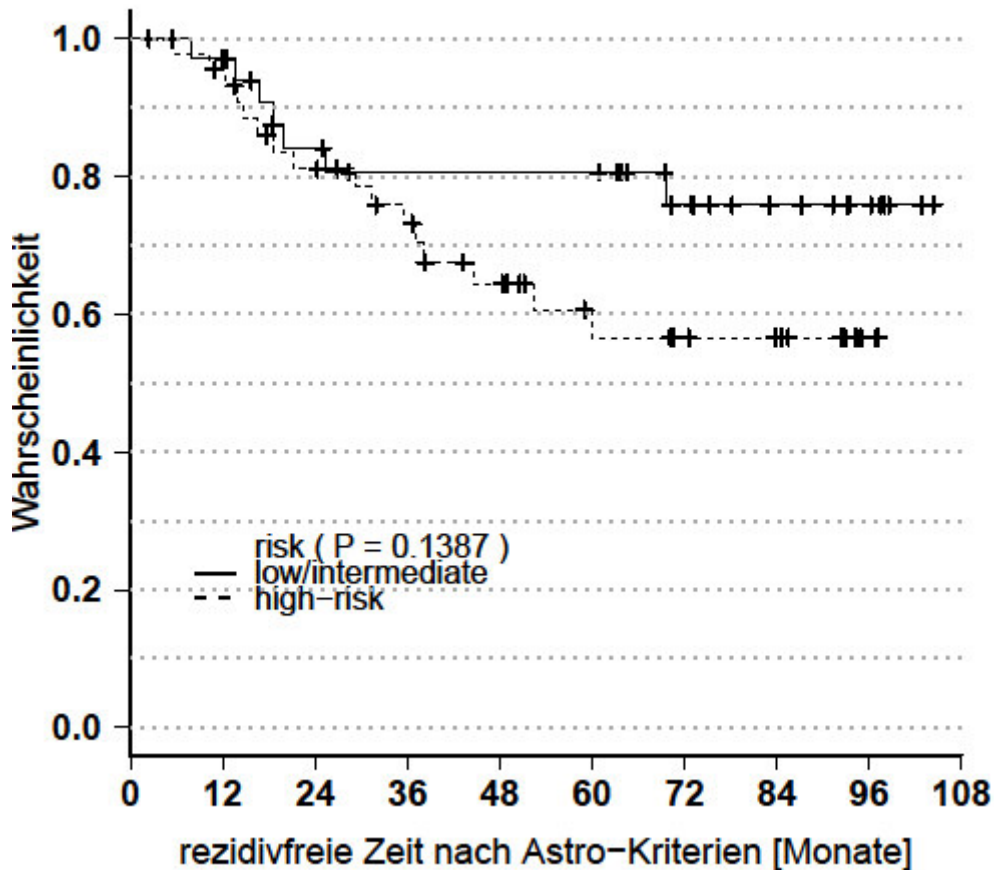


Abbildung 10: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Risikogruppen nach ASTRO-Kriterien

3.4.2 Biochemisches Rezidiv nach ASTRO nach Höhe des Nadirs

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO bei der Patientengruppe mit einem Nadir von $<0,5\text{ng/ml}$ betrug 84,8 Monate ($\text{SE}=4,29$) und eine 5-Jahres tumorfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,2%, bei der Gruppe mit einem Nadir von $\geq 0,5\text{ng/ml}$ aber $<1\text{ng/ml}$ 16,5 Monate ($\text{SE}=19,12$) bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 45,7%, bei der Gruppe mit einem Nadir $\geq 1\text{ng/ml}$ aber $<2\text{ng/ml}$ 37,1 Monate ($\text{SE}=11,99$) mit einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 33,3% und bei der Gruppe mit einem Nadir $\geq 2\text{ng/ml}$ 69,6 Monate ($\text{SE}=13,78$) mit einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 62,5%. Weitere Werte sind der Grafik zu entnehmen.

Die Unterschiede zwischen den 4 Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=0,0046$).

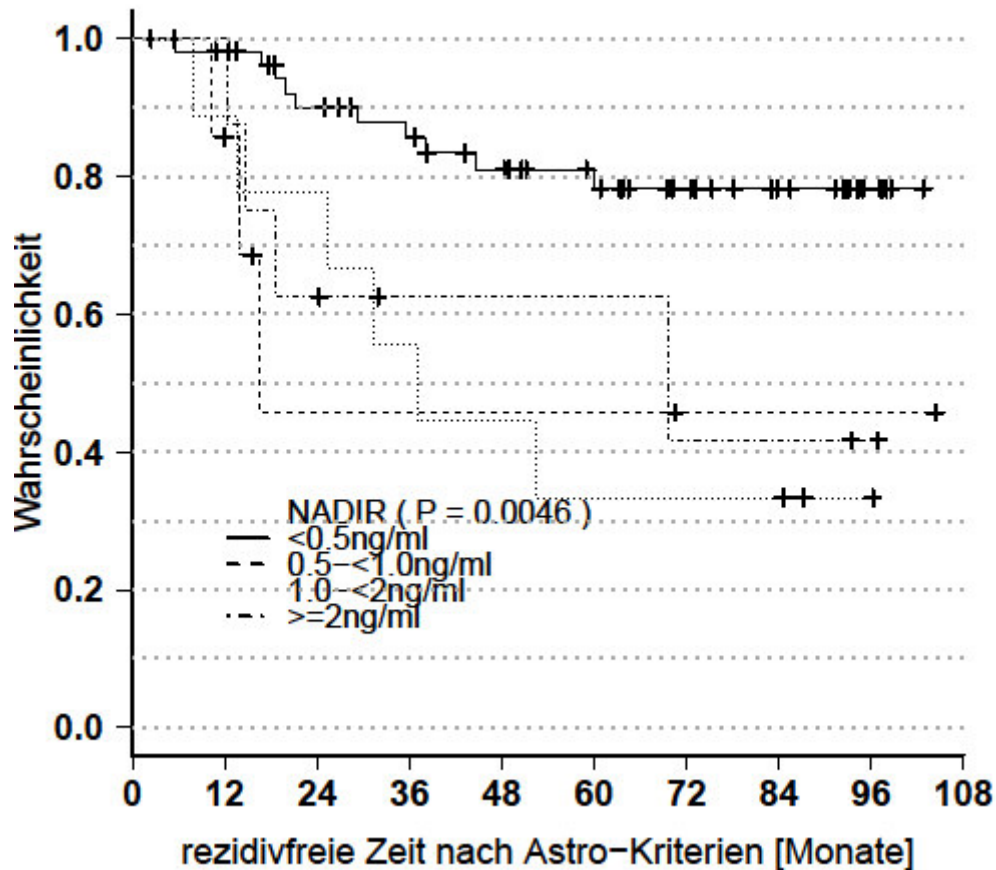


Abbildung 11: Biochemische rezidivfreie Zeit der Nadirgruppen nach ASTRO-Kriterien

Die nächste Darstellung fasst die 4 Nadirgruppen aufgrund der niedrigen Patientenzahl in den mittleren beiden Nadir-Gruppen zusammen, so dass eine „niedrige Nadirgruppe“ ($<1\text{ng/ml}$) der „hohen Nadirgruppe“ ($\geq 1\text{ng/ml}$) gegenübergestellt wird. Somit ergibt die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO in der „niedrigen Nadirgruppe“ 82,3 Monate (SE=4,48) mit einer 5-Jahres biochemisch freien Tumorüberlebenszeit von 75,1% und in der „hohen Nadirgruppe“ 52,5 Monate (SE=9,40) bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 43,3%. Weitere Werte können auch hier der folgenden Grafik entnommen werden.

Die Unterschiede in den Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=0,0033$).

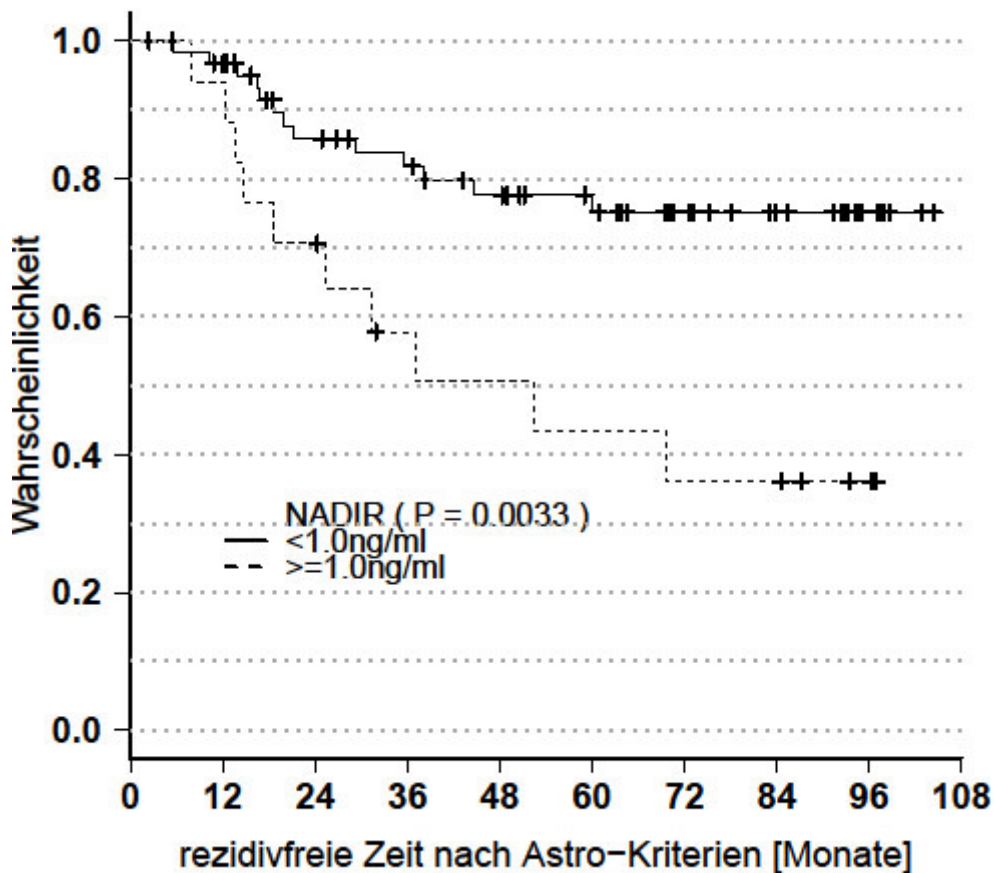


Abbildung 12: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Nadirgruppen nach ASTRO-Kriterien

3.4.3 Biochemisches Rezidiv nach ASTRO in Bezug auf das Bouncing-Phänomen

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Gruppe mit Bouncing-Phänomen betrug nach den ASTRO-Kriterien in diesem Patientenkollektiv 44,7 Monate (SE=7,11). Die Patientengruppe, in denen kein Bouncing-Phänomen beobachtet wurde, lag bei einer mittleren Dauer von 92,3 Monaten (SE=3,82). Es besteht nach erfolgter Therapie eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 46% bei den Patienten mit Bouncing und 85,6% bei den Patienten ohne vorhandenes Bouncing-Phänomen. Nachstehende Grafik verdeutlicht auch hier weitere Werte.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=3,5e-05$).

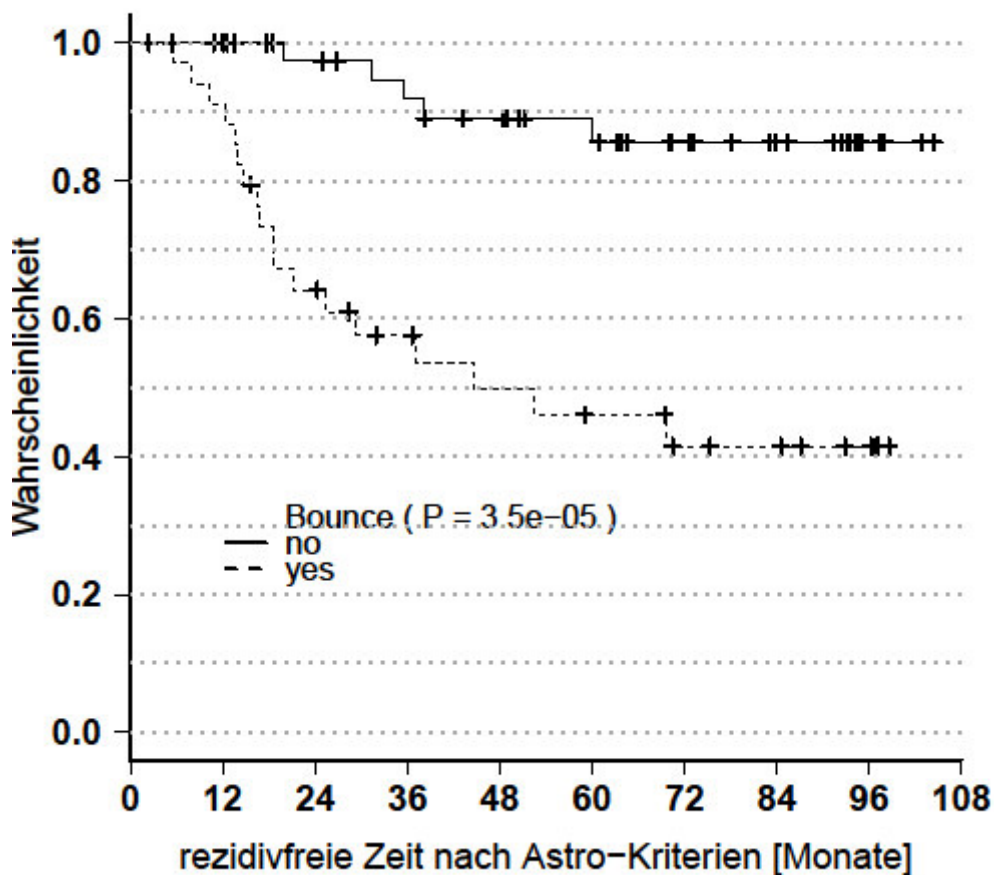


Abbildung 13: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf PSA-Bouncing nach ASTRO-Kriterien

3.5 Gruppenanalyse biochemisches Rezidiv nach PHOENIX

3.5.1 Biochemisches Rezidiv nach PHOENIX in den Risikogruppen

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Low-Risk-Gruppe nach den PHOENIX-Kriterien betrug in diesem Patientenkollektiv 102,8 Monate (SE=0). In dieser Gruppe trat also kein Rezidiv nach PHOENIX-Kriterien auf. In der Intermediate-Risk-Gruppe betrug es 86,4 Monate (SE=5,49) und in der High-Risk-Gruppe 92,3 Monate (SE=5,26). Wir ermittelten nach erfolgter Therapie eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 100% in der Low-Risk-Gruppe, 79,5% in der Intermediate-Risk-Gruppe und von 71,7% in der High-Risk-Gruppe. Der Grafik können weitere Werte entnommen werden.

Die Unterschiede zwischen den drei Risikogruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,06$).

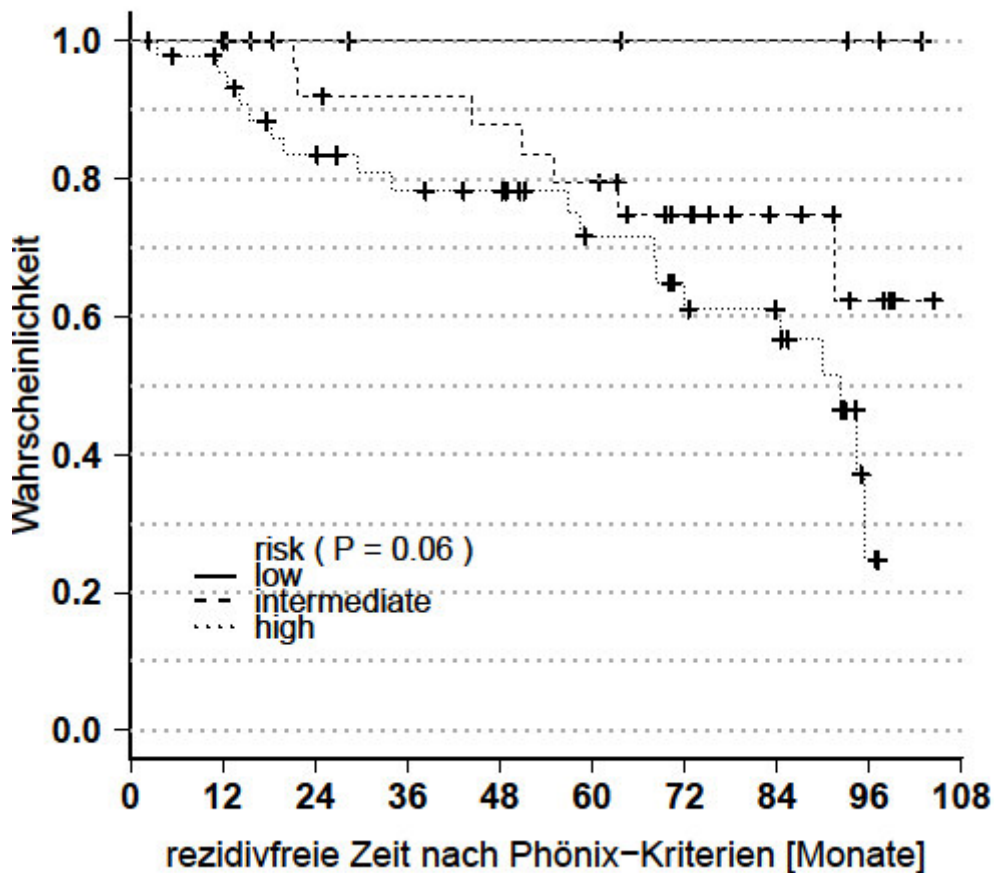


Abbildung 14: Biochemische rezidivfreie Zeit der Risikogruppen nach PHOENIX-Kriterien

Als nächstes folgt eine Darstellung, in der die Low-Risk und die Intermediate-Risk-Gruppe zusammengefasst werden und als „Niedrigrisiko-Gruppe“ der High-Risk Gruppe gegenüber gestellt werden. Es ergibt sich eine mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Low- und Intermediate-Risk-Gruppe von 87,7 Monaten (SE=4,57) und in der High-Risk-Gruppe von 92,3 Monaten (SE=5,16). 5 Jahre nach der Therapie besteht eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit von 82,6% in der Low- und Intermediate-Risk-Gruppe und 71,7% in der High-Risk-Gruppe. Der folgenden Grafik sind weitere Werte zu entnehmen.

Die Unterschiede in den Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=0,0326$).

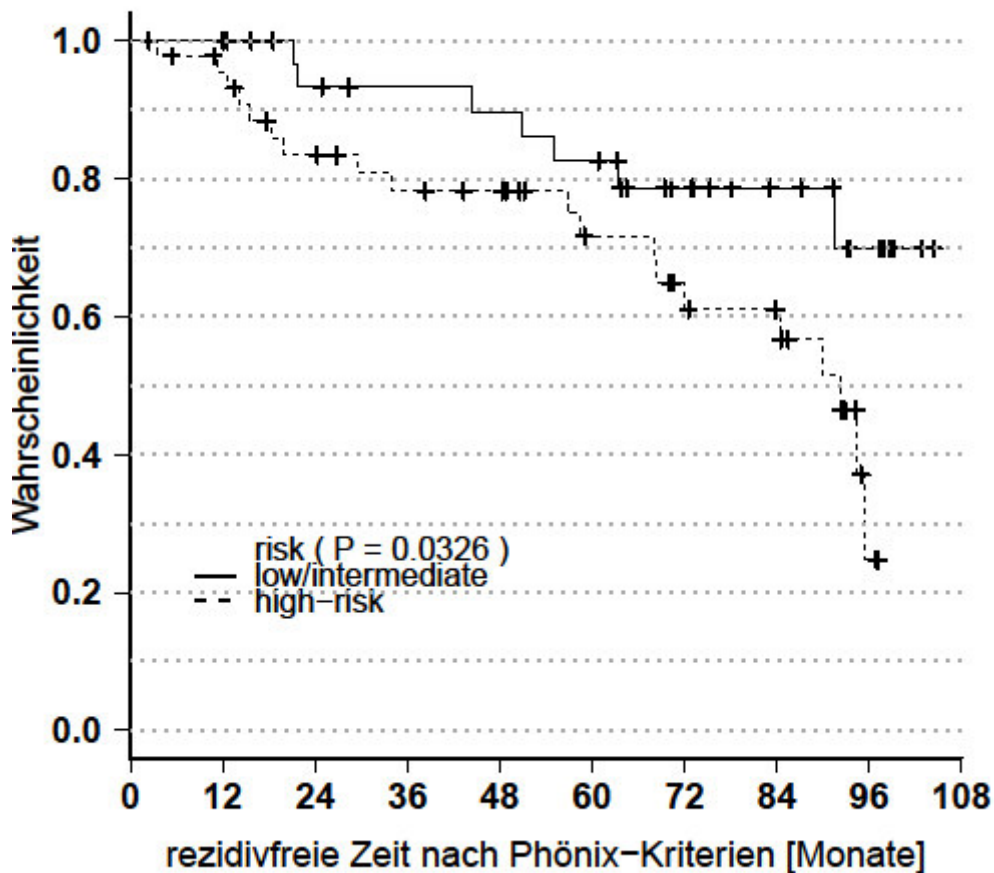


Abbildung 15: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Risikogruppen nach PHOENIX-Kriterien

3.5.2 Biochemisches Rezidiv nach PHOENIX nach Höhe des Nadirs

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach PHOENIX bei der Patientengruppe mit einem Nadir von $<0,5\text{ng/ml}$ betrug 88,3 Monate ($\text{SE}=3,37$) und eine 5-Jahres tumorfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 86,4%, bei der Gruppe mit einem Nadir von $\geq 0,5\text{ng/ml}$ aber $<1\text{ng/ml}$ 68,4 Monate ($\text{SE}=16,44$) bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 62,5%, bei der Gruppe mit einem Nadir $\geq 1\text{ng/ml}$ aber $<2\text{ng/ml}$ 63,4 Monate ($\text{SE}=11,56$) mit einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 55,6% und bei der Gruppe mit einem Nadir $\geq 2\text{ng/ml}$ 55 Monate ($\text{SE}=14,09$) mit einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 47,6%. Die folgende Grafik veranschaulicht weitere Werte.

Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen sind nach dem log-rang-Test statistisch signifikant ($p=0,0225$).

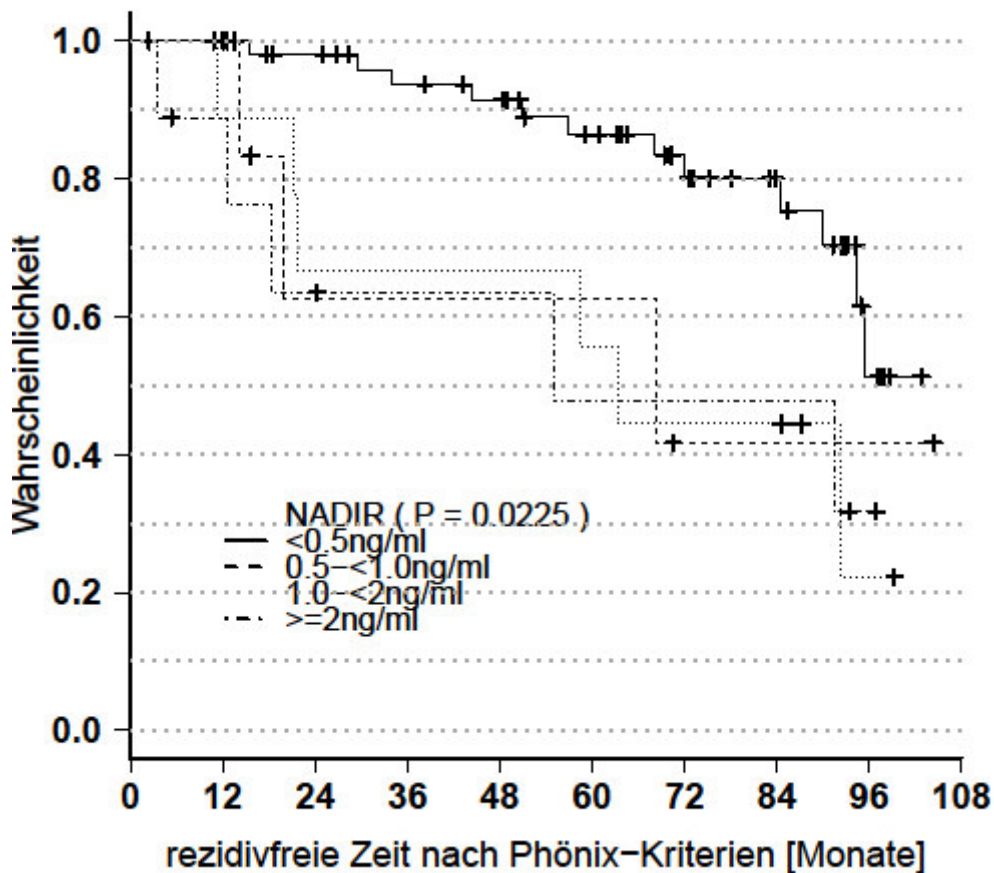


Abbildung 16: Biochemische rezidivfreie Zeit der Nadirgruppen nach PHOENIX-Kriterien

Die nächste Darstellung fasst, wie auch zuvor bei der Einteilung nach ASTRO, die vier Nadirgruppen auf Grund der niedrigen Patientenanzahl in den mittleren beiden Nadir-Gruppen zusammen, so dass eine „niedrige Nadirgruppe“ ($<1\text{ng/ml}$) der „hohen Nadirgruppe“ ($\geq 1\text{ng/ml}$) gegenübergestellt wird. Es resultiert eine mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach PHOENIX in der „niedrigen Nadirgruppe“ von 86,1 Monaten ($\text{SE}=3,63$) mit einer 5-Jahres biochemisch freien Tumorüberlebenszeit von 84,1% und in der „hohen Nadirgruppe“ eine Zeit von 63,4 Monaten ($\text{SE}=9,10$) bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 51,9%. Weitere Werte stellt die Grafik dar.

Die Unterschiede in den Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=0,006$).

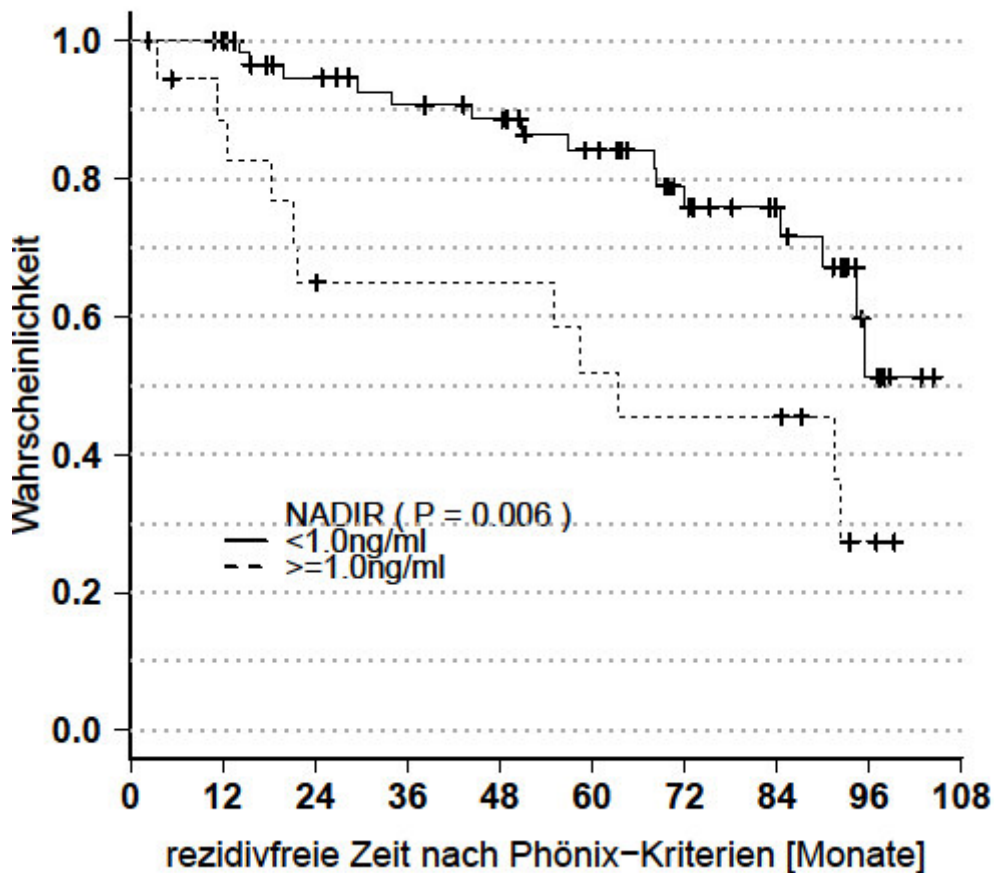


Abbildung 17: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Nadirgruppen nach PHOENIX-Kriterien

3.5.3 Biochemisches Rezidiv nach PHOENIX in Bezug auf das Bouncing-Phänomen

Die mittlere Zeit von Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Gruppe mit Bouncing-Phänomen betrug nach den PHOENIX-Kriterien in unserem Patientenkollektiv 63,4 Monate (SE=6,29). Die Patientengruppe, in denen kein Bouncing-Phänomen beobachtet wurde, lag bei einer mittleren Dauer von 95,2 Monaten (SE=2,50). 5 Jahre nach erfolgter Brachytherapie konnten wir eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,2% bei den Patienten mit Bouncing und 97,1% bei den Patienten ohne vorhandenes Bouncing-Phänomen ermitteln. Weitere Werte können der Grafik entnommen werden.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch signifikant ($p=1e-04$).

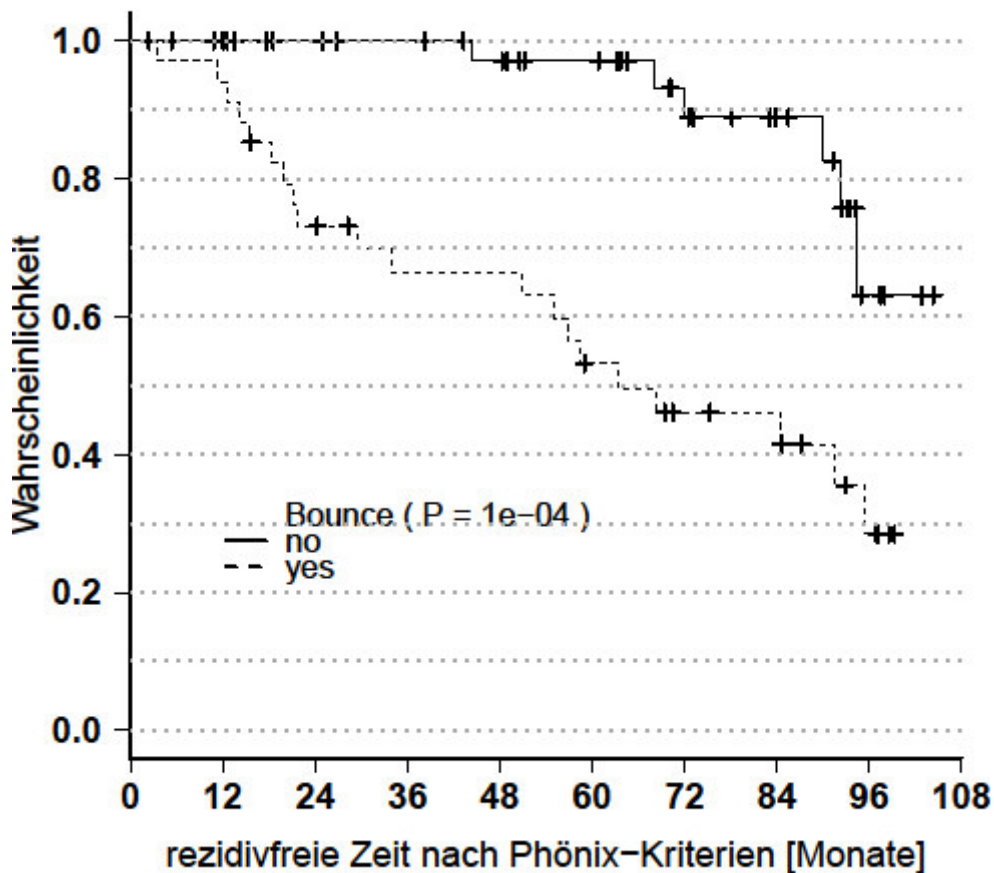


Abbildung 18: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf PSA-Bouncing nach PHOENIX-Kriterien

3.6 Biochemisches Rezidiv in Bezug auf neoadjuvante Hormontherapie

3.6.1 Neoadjuvante Therapie nach ASTRO

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Gruppe mit neoadjuvant durchgeführter Hormontherapie betrug nach den ASTRO-Kriterien in diesem Patientenkollektiv 76 Monate (SE=6,26). Die Patientengruppe, in denen keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde lag bei einer mittleren Dauer von 80 Monaten (SE=6,34). Es besteht nach erfolgter Therapie eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 67% bei den Patienten mit zuvor erfolgter Hormontherapie und 68,4% bei den Patienten ohne zuvor durchgeführte Hormontherapie. Weitere Werte können der Grafik entnommen werden.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,6833$).

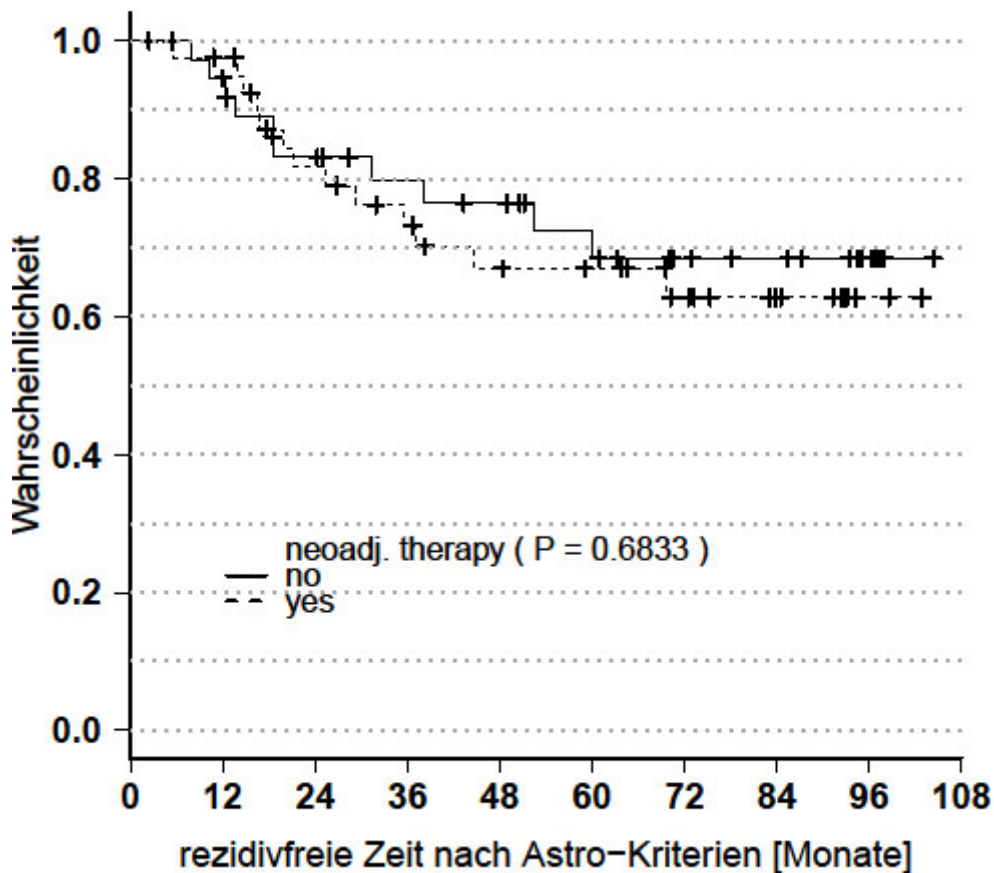


Abbildung 19: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf neoadjuvante Therapie nach ASTRO-Kriterien

3.6.2 Neoadjuvante Therapie PHOENIX

Die mittlere Zeit vom Ende der Tele-/HDR-Brachytherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der Gruppe mit neoadjuvant durchgeführter Hormontherapie betrug nach den PHOENIX-Kriterien in diesem Patientenkollektiv 95,5 Monate (SE=5,11). Eine mittlere Dauer von 83,2 Monaten (SE=5,52) verzeichneten wir bei der Patientengruppe, die keine neoadjuvante Therapie erhielten. Eine biochemisch freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 75,2% errechneten wir bei den Patienten mit zuvor erfolgter Hormontherapie und eine 78,4% Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ohne zuvor durchgeführte Hormontherapie. Die unten stehende Grafik verdeutlicht weitere Werte.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nach dem log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,4897$).

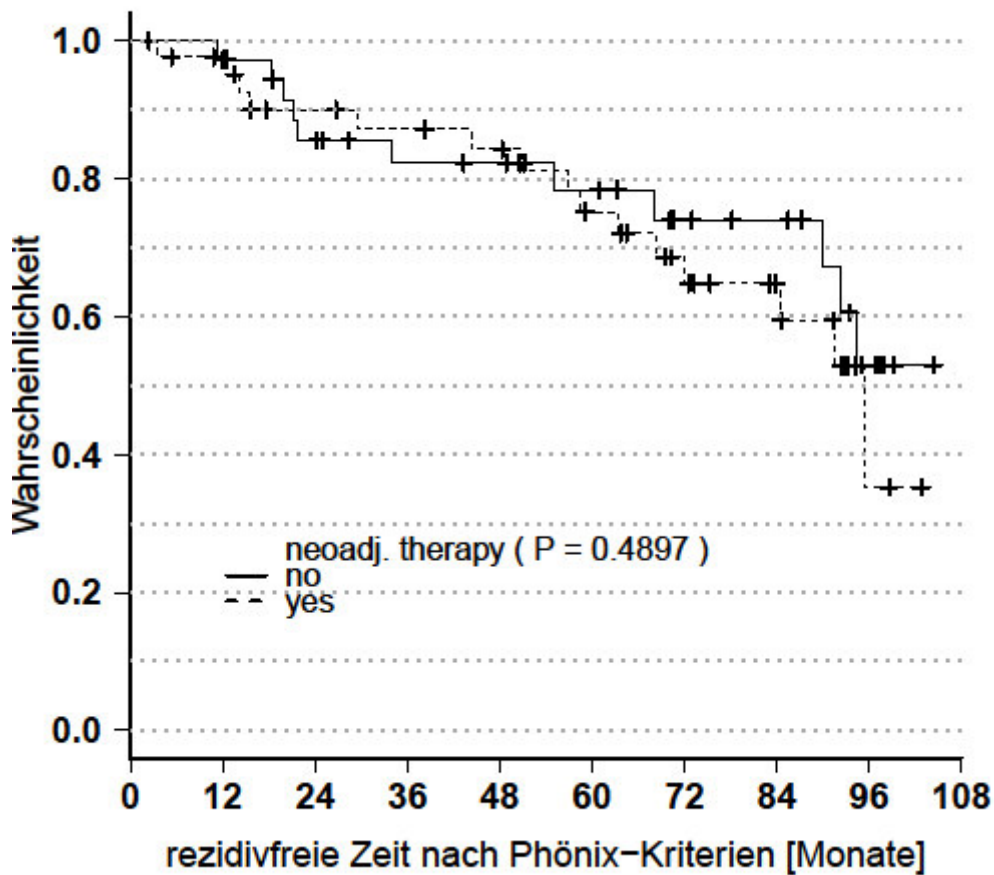


Abbildung 20: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf neoadjuvante Therapie nach PHOENIX-Kriterien

3.7. Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv

Im Folgenden werden die berechneten Wahrscheinlichkeiten für das biochemische rezidivfreie Überleben für 5 und 8 Jahre in einer Tabelle zusammengefasst dargestellt.

3.7.1 Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien

Die Tabelle stellt die Wahrscheinlichkeiten in % für das biochemische, tumorrezidivfreie Überleben nach jeweils 5 und 8 Jahren für das Gesamtkollektiv und die jeweiligen Patientengruppen nach ASTRO-Kriterien dar.

Patientengruppen	5-J. biochem. Überleben (%)	8-J. biochem. Überleben (%)
Gesamt	67,7	65,5
Low-Risk	100	100
Intermediate-Risk	76,7	71,2
High-Risk	56,6	56,6
„Niedrig-Risiko-Gruppe“	80,6	75,8
ADT Ja	67	62,8
ADT Nein	68,4	68,4
Nadir <1ng/ml	75,1	75,1
Nadir >=1ng/ml	43,3	36,1
Bouncing Ja	46	41,4
Bouncing Nein	85,6	85,6

Tabelle 7: Darstellung der biochemischen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach ASTRO-Kriterien

3.7.2 Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach PHOENIX-Kriterien

Die folgende Tabelle stellt nun die Wahrscheinlichkeiten in % für das biochemische, tumorrezidivfreie Überleben nach jeweils 5 und 8 Jahren für das Gesamtkollektiv und die jeweiligen Patientenuntergruppen nach den PHOENIX-Kriterien dar.

Patientengruppen	5-J. biochem. Überleben (%)	8-J. biochem. Überleben (%)
Gesamt	76,4	45,4
Low-Risk	100	100
Intermediate-Risk	79,5	62,3
High-Risk	71,7	24,7
„Niedrig-Risiko-Gruppe“	82,6	69,9
ADT Ja	75,2	35,2
ADT Nein	78,4	53
Nadir <1ng/ml	84,1	51,2
Nadir >=1ng/ml	51,9	27,3
Bouncing Ja	53,2	28,4
Bouncing Nein	97,1	63,1

Tabelle 8: Darstellung der biochemischen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach PHOENIX-Kriterien

4. Diskussion

In unserem, der Arbeit zugrundeliegendem Patientenkollektiv konnten gute Langzeitergebnisse in Bezug auf die biochemische Rezidivfreiheit bei Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom nach erfolgter, am UKSH in Kiel durchgeführter, Tele-/HDR-Brachytherapie vernommen werden.

Die chirurgische Möglichkeit als weitere kurative Therapiealternative beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, die sogenannte radikale Prostatektomie, gilt weiterhin laut Studienlage als Therapie der Wahl (Gottberg et al. 2013). Diese Tatsache beruht allerdings unter anderem darauf, dass noch zu wenig Langzeitergebnisse nach erfolgter Tele-/HDR-Brachytherapie vorliegen. Allerdings wird daran aktuell in vielen Studien gearbeitet, wie unter anderem auch diese Arbeit zeigt.

In der Literatur wurden allerdings schon des Öfteren gleichwertig gute Langzeitergebnisse, insbesondere bei Low-Risk-Patientengruppen nach erfolgter Strahlentherapie und radikaler Operation dargestellt (Merrick et al. 2001).

Man muss die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch betrachten, da es auf den ersten Blick so scheint, als wären unsere Ergebnisse nicht in allen Bereichen exzellent.

Dazu soll als erster Aspekt der Unterschied der Ergebnisse nach ASTRO- und PHOENIX-Kriterien erläutert werden.

Galalae et al. haben in ihrer Studie von 2002 sehr gute Langzeitergebnisse zu verzeichnen. Ihr gesamtes Patientenkollektiv hat nach ASTRO-Kriterien eine 5-Jahres Wahrscheinlichkeit des biochemisch rezidivfreien Überlebens von 74% und eine 8-Jahres Wahrscheinlichkeit von 69%. Zum Vergleich betrachtet man unser Gesamtkollektiv und sieht eine mittlere Dauer nach Ende der Therapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO von 78,40 Monaten, bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit des biochemisch rezidivfreien Überlebens von 67,7% und einer 8-Jahres Wahrscheinlichkeit von 65,5%. Nach PHOENIX-Kriterien hingegen ist eine mittlere Dauer nach Ende der Therapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs von 95,47 Monaten zu verzeichnen, bei einer 5-Jahres Wahrscheinlichkeit des biochemisch rezidivfreien Überlebens von 76,4% und einer 8-Jahres Wahrscheinlichkeit von 45,4%. Somit haben wir in unserem Gesamtpatientenkollektiv teilweise gleichwertige, teilweise etwas schlechtere Ergebnisse als bei dem Patientenkollektiv von Galalae et al. (2002) festzustellen.

Galalae et al. (2002) untersuchen ihr Patientenkollektiv zunächst allerdings auch nur nach dem oben genannten ASTRO-Kriterium.

Nachfolgende Tabelle verschafft nochmal einen Überblick über die Überlebensraten unseres Patientenkollektivs im Vergleich zu Galalae's Ergebnissen:

	Unsere Patienten (nach ASTRO)	Unsere Patienten (nach PHOENIX)	Galalae et al. 2002 (nach ASTRO)
5-JÜR	67,70%	76,40%	74%
8-JÜR	65,50%	45,40%	69%

Tabelle 9: Vergleich 5- und 8-Jahres-(biochemische, rezidivfreie)-Überlebensraten (JÜR) unseres Kollektivs mit Galalae et al. (2002)

Ein Kritikpunkt der ASTRO-Kriterien ist, dass deren Definition und somit auch die Berechnung des Rezidivs in der Literatur nicht eindeutig beschrieben sind, wie auch Critz FA 2002 bemängelte. Außerdem lassen die ASTRO-Kriterien auch die Höhe des PSA-Nadirs außer Betracht, was zu einer weiteren Einschränkung der Aussagekraft führt (Weißbach et al. 2004).

In der Literatur wird zunehmend die Beurteilung des biochemischen Rezidivs nach den PHOENIX-Kriterien empfohlen. Mit diesen Kriterien wurde häufiger ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen Laborwerten und tatsächlichem Tumorrezidiv als mit den ASTRO-Kriterien erkannt (Rauchenwald et al. 2010).

2013 veröffentlichten Galalae et al. neue Langzeitergebnisse des bereits von ihnen untersuchten Patientenkollektivs aus der Publikation von 2002. In dieser Arbeit wurde nun auch das PHOENIX-Kriterium miteinbezogen und es zeigte sich folgende Datenlage: Nach ASTRO-Kriterien ein 5-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben von 81,1%, 10-Jahres Überleben von 74% und eine 15-Jahres Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens von 67,8%. Nach PHOENIX-Kriterien eine 5-Jahres Wahrscheinlichkeit von 77,8%, 10-Jahres Wahrscheinlichkeit von 69% und 15-Jahres Wahrscheinlichkeit von 63,6%.

Sie konnten also exzellente Ergebnisse sowohl nach ASTRO-, als auch nach PHOENIX-Kriterien in Bezug auf die in Kiel bei ihrem Patientenkollektiv durchgeführte kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie vorweisen.

Nach PHOENIX-Kriterien schneiden unsere Patienten bezüglich der 5-Jahres biochemisch freien Überlebenszeit somit gleichwertig ab (zum Vergleich 5-Jahres biochemisch freies Überleben 76,4% vs. Galalae 77,8%). Die Abweichungen, die zu verzeichnen sind, könnten beispielsweise bedingt sein durch das größere Gesamtpatientenkollektiv von Galalae et al..

Außerdem muss man auch die Nachbeobachtungszeit berücksichtigen, die in der zuletzt genannten Arbeit von Galalae aus dem Jahr 2013, unsere Nachbeobachtungszeit weit überschreitet.

Grundsätzlich unterscheidet sich der Verlauf der PSA-Werte in Höhe bzw. Schnelligkeit der Abnahme nach den verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Dieser Aspekt weist auf eine weitere Erschwerung der Datenauswertung hin. Zur Ermittlung der biochemischen Rezidivfreiheit nach Strahlentherapie muss man einige grundsätzliche Kriterien im Auge behalten. Nach der radikalen Prostatektomie beispielsweise fällt der PSA-Wert generell sofort auf minimale Werte ab, da das gesamte Gewebe bei der Operation entfernt wurde. Nach einer Strahlentherapie hingegen produzieren weiterhin die gesunden Prostatazellen noch das Prostata-spezifische Antigen, wodurch es häufiger länger dauern kann bis die Werte sinken. Viele Untersuchungen haben auch gezeigt, dass die PSA-Werte der Patienten in den ersten bis zu 3 Jahren nach Strahlentherapie noch extrem schwanken (=bouncen) können, bis letztendlich der Nadir erreicht wird, welcher nach Bestrahlung zwischen 0ng/ml und 1ng/ml liegen sollte. Diese Schwankungen dürfen allerdings keineswegs mit dem Auftreten eines Rezidivs gleichgesetzt werden. Somit ist es häufig schwer nach ASTRO- und auch PHOENIX-Kriterien zu beurteilen, ob ein Tumorrezidiv aufgetreten ist, oder nur ein sogenanntes „Bouncing-Phänomen“ vorliegt (Rauchenwald et al. 2010).

Letztendlich muss man sich die Patienten in den jeweiligen Risikogruppen einzeln ansehen und bewerten, um effektive Aussagen zum Langzeittherapieerfolg machen zu können. Allerdings muss man auch Rücksicht auf die unterschiedliche Gruppeneinteilung der Patienten nehmen, denn Galalae et al. teilten ihr Kollektiv nach immer nur einem Kriterium ein, wie zum Beispiel der T-Klassifikation, dem Gleason-Score oder dem initialen PSA-Wert. Dieser Kritikpunkt stellt ein allgemeines Problem hinsichtlich des Vergleichs von erhobenen Ergebnissen dar.

Grimm et al. untersuchten und verglichen in Ihrer Studie 2012 viele bereits veröffentlichte Langzeitergebnisse (aus den Jahren 2000-2010) hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit in den verschiedenen Prostatakarzinom-Therapiemöglichkeiten. Es wurde in ihrer Arbeit deutlich, dass nur wenige (17%) der zu vergleichenden Arbeiten die einheitlich geltende Vorgruppierung des Patientenkollektivs durchführten und somit auch nur diese Ergebnisse effektiv verglichen werden konnten (Grimm et al. 2012).

Unser Patientenkollektiv wurde anhand D'Amico et al. 1998 anhand mehrerer Kriterien in die drei bekannten und gängigen Risikogruppen eingeteilt. Dieser Aspekt kann die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse erklären und stellt ein generelles Problem im Vergleich von

Studienergebnissen dar, auch in Bezug auf den Gruppenvergleich zu Galalae's Ergebnissen.

Wenn wir die Low-Risk Gruppe und die Intermediate-Gruppe in unserem Patientenkollektiv als sogenannte „Niedrigrisikogruppe“ zusammenfassen, haben unsere Patienten eine 5-Jahres biochemische rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 80,6% (ASTRO) und 82,6% (PHOENIX), eine 8-Jahres Wahrscheinlichkeit von 75,8% (ASTRO) und 69,9% (PHOENIX). Das spricht für einen hervorragenden Erfolg der in Kiel durchgeführten kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie.

Ein weiterer Aspekt, welcher in dieser Arbeit beleuchtet wurde, war ob die Höhe des PSA-Nadirs einen Einfluss auf das zeitliche Auftreten eines biochemischen Rezidivs hat. Ray et al. untersuchten diesen Aspekt bereits 2006 und konnten einen Zusammenhang zwischen Höhe des Nadirs und zeitlichem Auftreten eines biochemischen Rezidivs feststellen. In ihrer Studie lag die 8-Jahres biochemische Rezidivfreiheit bei 75% bei einem Nadir $<0,5\text{ng/ml}$ und 17% bei einem Nadir $<2\text{ng/ml}$.

Unser Patientenkollektiv lag bei einem Nadir von $\leq 1\text{ng/ml}$ bei einer 8-Jahres Wahrscheinlichkeit der biochemischen Rezidivfreiheit von 75,1%(ASTRO)/ 51,2%(PHOENIX) und bei einem Nadir $>1\text{ng/ml}$ bei 36,1%(ASTRO)/ 27,3%(PHOENIX). Es zeigt sich somit auch in unserer Arbeit ein durchschnittlich schlechteres Abschneiden der Patienten mit einem höheren Nadir nach Bestrahlung. Wir stellten nach dem log-rank-Test sowohl bei ASTRO als auch bei PHOENIX einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gruppen fest.

Das Bouncing-Phänomen ist ein weiteres Kriterium nachdem wir unsere Patienten in 2 Gruppen einteilten (Bounce-positiv und Bounce-negativ). Wir erhielten statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der biochemischen rezidivfreien Zeit sowohl nach ASTRO-, also auch nach PHOENIX-Kriterien.

Ein Bouncing-Phänomen konnten wir bei 34 (=42,5%) unserer Patienten feststellen, 46 (=57,5%) wiesen keinen fluktuierenden PSA-Verlauf nach Therapie auf und waren somit „Bounce negativ“.

Einige Arbeiten beschäftigten sich bereits mit dem Einfluss des Bouncing-Phänomens auf die biochemische Rezidivfreiheit bzw. auf die biochemische Tumorkontrolle. Bernstein et al. 2013 stellten fest, dass Patienten mit einem positiven Bouncing-Phänomen eine bessere Überwachung hinsichtlich des biochemischen Rezidivs ermöglichen. Frank et al. 2012 wiesen darauf hin, dass ein Bouncing-Phänomen noch keinerlei Aussagen über ein Tumorrezidiv macht, sondern lediglich ein gutartiges Schwanken des PSA-Wertes sein kann.

Hinnen et al. konnten 2012 feststellen, dass Patienten mit Bouncing-Phänomen ein deutlich besseres Ergebnis hinsichtlich biochemischer Rezidivfreiheit und anderer Kriterien erzielten, wohingegen Horwitz et al. 2006 aufzeigten, dass Bouncing-Patienten eine statistisch signifikante höhere Wahrscheinlichkeit hatten, ein biochemisches Rezidiv zu erlangen.

Unser Patientenkollektiv stellte sich wie folgt dar: Bei Patienten mit Bouncing-Phänomen betrug die mittlere Dauer nach RT bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO 44,7 Monate (Patientengruppe ohne Bouncing 92,3 Monate), nach PHOENIX betrug die Dauer 63,4 Monate (Patientengruppe ohne Bouncing 95,2 Monate). Nach ASTRO lag die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit des biochemischen rezidivfreien Überlebens bei 46% (Patientengruppe ohne Bouncing 85,6%), die 8-Jahres Wahrscheinlichkeit bei 41,4% (Patientengruppe ohne Bouncing 85,6%) Nach PHOENIX zeigte sich eine 5-Jahres biochemische rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,2% (Patientengruppe ohne Bouncing 97,1%) und eine 8-Jahres Wahrscheinlichkeit von 28,4% (Patientengruppe ohne Bouncing 63,1%).

Diese Tatsache lässt allerdings gerade in der ASTRO-Darstellung darauf schließen, dass wie bereits beschrieben, vermutlich häufig fälschlicherweise nach ASTRO ein biochemisches Rezidiv definiert wird, obwohl es sich nur um ein gutartiges Schwanken (=bouncing) des PSA-Wertes handelt. Diese Annahme wird durch die nun folgende Erläuterung noch verstärkt und unterstützt.

Vor allem unter dem Gesichtspunkt des zeitlichen Auftretens des biochemischen Rezidivs nach Tele-/HDR-Brachytherapie anhand der ASTRO- und PHOENIX-Kriterien weist diese Arbeit einige interessante Aspekte auf.

Wir haben in unserem Patientenkollektiv festgestellt, dass mehr als die Hälfte der laut ASTRO an einem biochemischen Rezidiv erkrankten Fälle in den ersten 2 Jahren nach Bestrahlung erkrankte (56,52%). Da genau in dieser Zeit bei vielen Patienten das Bouncing-Phänomen zum Tragen kam, könnte man hierdurch zu dem Schluss kommen, dass hier fälschlicherweise zu Unrecht ein Rezidiv vermutet wurde.

Bei PHOENIX verhält es sich mit den Zeitpunkten grundsätzlich anders. Es herrscht eine ausgeglichene Verteilung über die Jahre hinweg. Nach 4-6 Jahren kommt der mögliche Einfluss des Bouncing-Phänomens nicht mehr zum Tragen, was ein weiterer Grund für die positive Bestärkung der PHOENIX-Kriterien unserer Meinung nach ist.

Es wäre also durchaus interessant, diese Erkrankungszeitpunkte auch von anderen Patientenkollektiven zu erläutern, wie z.B. aus dem Kollektiv von Galalae et al., die allerdings keine weiteren Angaben dazu machen.

Wir untersuchten außerdem in dieser Arbeit, ob die neoadjuvante Hormontherapie (ADT) einen Einfluss auf die biochemische rezidivfreie Zeit hat. In unserem Patientenkollektiv konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen, weder bei der Bestimmung nach ASTRO-, noch nach PHOENIX-Kriterien. Daher haben wir die Angaben zur Dauer der vorgegangenen ADT nicht weiter betrachtet. Bolla et al. untersuchten 2002 ebenfalls, ob die Kombination mit einer Hormontherapie Einfluss auf die Rezidivfreiheit nimmt und sie stellten diesbezüglich einen positiven Effekt fest. Es sollte unter diesen Umständen sicherlich erneut bei einem größeren Patientenkollektiv mit neoadjuvant erhaltener Therapie eine Untersuchung hinsichtlich dieser Kriterien gemacht werden.

Die einzelnen, teilweise in unserem Patientengesamtkollektiv betrachteten, weniger guten Ergebnisse dieser Arbeit hängen unter anderem auch mit dem zufällig bestimmten Patientenkollektiv zusammen. So befinden sich lediglich 6 Patienten (7,5%) in der Low-Risk-Gruppe und 28 Patienten (35%) in der Intermediate-Risk-Gruppe. Die deutliche Mehrzahl der Patienten befand sich somit in der High-Risk-Gruppe (57,5%). Da die Ergebnisse in der High-Risk-Gruppe grundsätzlich schlechter für die Patienten ausfielen als für die weniger gefährdeten Gruppen, ist es gut nachzuvollziehen, dass und warum sich das Gesamtergebnis bei diesem hohen Anteil zu schlechteren Werten hin verschiebt.

Des Weiteren erhielten wir von jedem Patienten unterschiedlich viele PSA-Werte, zu unterschiedlichen Zeiten und in unterschiedlichen Zeitabständen, was die allgemeine Auswertung erschwerte.

Galalae et al. haben in ihrer Studie 2002 ein Kieler Patientenkollektiv bis zum Jahre 1992 untersucht. Im Jahr 2003 fand in Kiel eine Modifizierung der Tele-/HDR-Brachytherapie Behandlungsmethode statt. Es wurde die Online-Planung eingeführt, was bedeutet, dass es zu einer genaueren Bestrahlungsplanung direkt im OP kommt und Risikoorgane noch besser geschont werden können. In dieser Arbeit sollte auch betrachtet werden, ob es diesbezüglich zu Änderungen der Langzeiterfolge durch die genauere Online-Planung kam. Anhand der biochemischen rezidivfreien Zeit konnten wir keine Veränderung feststellen. Durchaus möglich und sehr wahrscheinlich ist allerdings, dass in Bezug auf die durch die Strahlentherapie verursachten Nebenwirkungen eine Verbesserung durch die Online-Planung erzielt werden konnte. Es wäre daher interessant, diesen Aspekt in einer anderen Arbeit nochmals aufzugreifen.

Seit Januar 2013 läuft bereits die PREFERE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem und „frühem intermediärem“ Risiko). Ziel der Studie ist es, Patienten mit Prostatakarzinomen im

Low-Risk und Intermediate-Risk-Stadium nach der deutschen S3-Leitlinie und den internationalen Leitlinien anhand der vier möglichen Behandlungsoptionen zu therapieren und die empfohlenen Behandlungsoptionen auf ihre Effektivität, aber auch ihre potenziellen Nebenwirkungen zu prüfen und zu vergleichen (Gottberg et al. 2013).

Nach Auswertung dieser Studie gibt es sicherlich neue Hinweise zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Fakt ist, dass solch große Studien notwendig sind, um Aussagen über die Auswirkungen auf die Allgemeinheit machen zu können. Bei kleineren Patientenkollektiven sind die individuellen Unterschiede sehr stark in der Gesamtauswertung zu merken, wie bei dieser Arbeit ersichtlich.

Nichtsdestotrotz zeigt diese Arbeit sehr gute Ergebnisse vor allem auf die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO und PHOENIX-Kriterien in den Low-Risk und Intermediate-Risk Gruppen, aber auch im gesamten Patientenkollektiv in Bezug auf die biochemische rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit diesen Resultaten können wir uns also den Ergebnissen von beispielsweise Galalae et al. (2002,2013) anschließen. Auch Grimm et al. untersuchten und verglichen 2012 viele Arbeiten zur biochemischen rezidivfreien Zeit und stellten im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten eindeutig bessere Ergebnisse für den Erfolg nach Strahlentherapie in nahezu allen Risikogruppen fest.

Diese Arbeit verdeutlicht des Weiteren, wie bereits kritisch diskutiert, dass zur Beschreibung eines biochemischen Rezidivs nach Tele-/HDR-Brachytherapie die PHOENIX-Kriterien vermutlich eher geeignet sind und verwendet werden sollten als die uneinheitlich definierten ASTRO-Kriterien (Rauchenwald et al. 2010).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 80 Patientendatensätze ausgewertet (von ursprünglich 119 auserwählten), die sich im Behandlungszeitraum von Juni 2004 bis August 2005 am UKSH Kiel einer kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms unterzogen.

Sämtliche allgemeine Patientendaten wurden erfasst und die nach der Therapie ermittelten PSA-Verläufe der Patienten ausgewertet, um das zeitliche Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO- und PHOENIX-Kriterien darzustellen und die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach erfolgter kombinierter Tele-/HDR-Brachytherapie zu bestimmen.

Der Beobachtungszeitraum lag bei durchschnittlich 67,86 Monaten (5,3 Monate – 105,1 Monate).

Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten in einem prognostisch günstigeren Tumorstadium, der sogenannten „Niedrig-Risiko-Gruppe“ (zusammengefasste Low-Risk und Intermediate-Risk-Gruppe) sehr gute Langzeitergebnisse hinsichtlich der biochemischen rezidivfreien Zeit und Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen (5-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben ASTRO 80,6%; PHOENIX: 82,6%, 8-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben ASTRO: 75,8%; PHOENIX: 69,9%).

Woraus sich das Ergebnis ziehen lässt, dass gerade für diese Patientengruppen die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie eine sinnvolle Therapiemöglichkeit ist.

Auch die Höhe des tiefsten bestimmten PSA-Werts (=Nadir) der Patienten nach der Therapie lieferte in unserem Patientenkollektiv einen Unterschied hinsichtlich der biochemisch rezidivfreien Zeit, mit einem weitaus günstigeren Verlauf für die Patientengruppe mit niedrigeren Werten.

Patienten ohne PSA-Bouncing-Phänomen haben in unserer Arbeit eine prognostisch gute Aussicht auf ein langes biochemisch rezidivfreies Überleben (5-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben ASTRO: 85,6%; PHOENIX: 97,1%, 8-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben ASTRO: 85,6%; PHOENIX: 63,1%).

Ob eine neoadjuvante Hormontherapie einen positiven Einfluss auf die nachfolgende Tele-/HDR-Brachytherapie hat, konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Die Unterschiede in den beiden Gruppen (Hormontherapie erhalten/Hormontherapie nicht erhalten) waren statistisch nicht signifikant.

Diese Arbeit verdeutlicht des Weiteren den Aspekt, dass die Bestimmung eines biochemischen Rezidivs nach erfolgter Strahlentherapie nach den ASTRO-Kriterien kritisch zu betrachten ist, vor allem wenn man den zeitlichen Zusammenhang zwischen Bouncing-Phänomen und Auftreten eines biochemischen Rezidivs genauer betrachtet. Die Definition

der ASTRO-Kriterien ist nicht eindeutig geklärt. Die Beurteilung des Auftretens eines biochemischen Rezidivs nach PHOENIX-Kriterien hingegen sollte weiterhin an Bedeutung gewinnen.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass nach unseren Ergebnissen, mit gewissen Ausnahmen und Einschränkungen des Patientenkollektivs, die Kieler kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie eine empfehlenswerte Alternative zur radikalen Operation ist. Wir verzeichnen sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit. Unsere Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die von Galalae et al. aus den Jahren 2002 und 2013.

Unser Patientenkollektiv verzeichnet einen hohen Patientenanteil in der High-Risk-Gruppe mit insgesamt schlechteren Ergebnissen und somit Verschiebung der allgemeinen Ergebnisse zum Negativen.

Es sollte weiter daran gearbeitet werden, der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie eine größere Bedeutung zuzusprechen. Vor allem in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in den Low- und Intermediate-Risiko-Gruppen zeigten sich bisher sehr gute Langzeitergebnisse.

6. Literaturverzeichnis

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel

(1997):

Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37, 1035-1041

Bernstein MB, Ohri N, Hodge JW, Garg M, Bodner W, Kalnicki S, Dicker AP, Guha C (2013):

Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis.

J Contemp Brachytherapy, 5, 210-214

Börgermann C, Rübber H (2006):

Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Dtsch Ärztebl, 103, 2399

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, 103-106

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR (1994):

Comparison of digital rectal examination and PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men.

J. Urol 151, 1283–1290

Coakley FV, Hricak H (2000):

Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach.

Radiol Clin North Am. 38, 15-30

Critz FA (2002):

A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition.

J Urol., 167, 1310-1313

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998):

Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer

JAMA, 280, 969-974

Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA (2005)

High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer.

Eur Urol., 47, 441-448

Frank SJ, Levy LB, van Vulpen M, Crook J, Sylvester J, Grimm P, Pugh TJ, Swanson DA (2012):

Outcomes after prostate brachytherapy are even better than predicted.

Cancer, 118, 839-847

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

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. S 1538-4721, 390-395

Gasser T (2009):

Basiswissen Urologie, 4. Auflage 2009, 14, Springer-Verlag, Heidelberg

Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S (2012):

Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group.

BJU Int., 109, 22-29

Gottberg A, Wiegel T, Stöckle M (2013):

Prostatakarzinom: Klarheit für Wahl der geeigneten Therapie schaffen

Dtsch Arztebl 2013; 110(18): A-877 / B-764 / C-760

Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Frank SJ, van Vulpen M (2012):

Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys., 82, 883-888

Hohenfellner M, Höfner T, Rübber H, Schenck M, Kuchler T, Bamberg M (2011):

Deutsche Krebshilfe e.V.

Der blaue Ratgeber: Prostata Krebs, Antworten. Hilfen. Perspektiven, 26-36

Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA (2006):

Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis.

Cancer, 107, 1496-1502

Humphrey PA (2004):

Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate

Mod Pathol, 17, 292-306

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2012):

Krebs in Deutschland 2007/2008.

8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012

Johannson M, Wilke K (2004):

Taxane in der Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Der Urologe, 43, 160-167

Klotz L (2012):

Active surveillance for low-risk prostate cancer.

F1000 Med Rep., 4, 16

Klotz L (2013):

Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes., 20, 204-209

Langley SE and Laing R (2002):

Prostate brachytherapy has come of age: a review of the technique and results.

BJU Int, 89, 241

Lüllmann-Rauch R (2006):

Taschenlehrbuch Histologie, 2. Auflage, 472-480, Thieme-Verlag, Kiel Stuttgart

McNeal JE (1988):

Normal histology of the prostate.

Am J Surg Pathol., 12, 619-633

Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT (2001):

Is brachytherapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer?

Tech Urol., 7, 12-19

Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H (2003):

Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie
Der Urologe (Ausgabe A), Volume 42, 1196-1202

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM (1993):

Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men.
Establishment of age-specific reference ranges.
JAMA. 270(7):860-4

Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Hörtl W (2010):

Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom
Journal für Urologie und Urogynäkologie, 17 (Sonderheft 2) (Ausgabe für Österreich), 6-11

Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA (2006):

PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys., 64, 1140-1150

Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, 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

Sauer R (2010):

Strahlentherapie und Onkologie, 5. Auflage, 376-382, Elsevier, Erlangen München

Schmelz H.U, Sparwasser C, Weidner W (2006):

Facharztwissen Urologie, 1. Auflage, 248, Springer, Heidelberg

Siebert FA, Wolf S, Bertermann H, Nürnberg N, Bockelmann G, Kimmig B (2014):

Introduction of inverse dose optimization for ultrasound-based high-dose-rate boost brachytherapy: how we do it in Kiel. Brachytherapy.
May-Jun; 13 (3): 250-6

Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, Döring M, Hautmann S, Jünemann KP, Galalae R (2008):

Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Urologe A, 47, 284-290

Verma S, Rajesh A (2011):

A clinically relevant approach to imaging prostate cancer:
self-assessment module.

AJR Am J Roentgenol. 196(3 Suppl):S11-4

Weißbach L, Sedlmayer F (2004):

Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms

Journal für Urologie und Urogynäkologie; 11 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Österreich), 3-11

Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beinig B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübben 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 (aufgerufen am 16.7.2013)

Wittekind C, Meyer HJ (2010):

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

Ziegler A, Lange S, Bender R (2002):

Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode - Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW Dtsch Med Wochenschr, 127, T14-T16

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007):

Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test - Artikel Nr. 16 der Statistik Serie in der DMW Dtsch Med Wochenschr, 132, e39-e41

7. Anhang

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Urologische Anatomie der unteren Harnwege (Gasser 2009)	1
Abbildung 2: Zonale Anatomie der Prostata im Sagitalschnitt (Verma et al. 2011).....	2
Abbildung 3: Einteilung des Gleason-Scores (Hohenfellner et al. 2011)	6
Abbildung 4: Schematische Darstellung der intraoperativen anatomischen Beziehungen	10
Abbildung 5: Screenshot EXCEL 2010, Darstellung der allgemeinen Datenerfassung der Patienten	14
Abbildung 6: Über ein Template, unter Kontrolle durch den dargestellten transrektalen Ultraschall (TRUS), werden die Nadeln in einem individuell definierten Muster in die Prostata gebracht	20
Abbildung 7: Biochemische rezidivfreie Zeit nach ASTRO-Kriterien (mit Kennzeichnung des 95%-Konfidenzintervalls).....	25
Abbildung 8: Biochemische rezidivfreie Zeit nach PHOENIX-Kriterien (mit Kennzeichnung des 95%-Konfidenzintervalls)	26
Abbildung 9: Biochemische rezidivfreie Zeit der Risikogruppen nach ASTRO-Kriterien.....	27
Abbildung 10: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Risikogruppen nach ASTRO-Kriterien	28
Abbildung 11: Biochemische rezidivfreie Zeit der Nadirgruppen nach ASTRO-Kriterien	29
Abbildung 12: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Nadirgruppen nach ASTRO-Kriterien	30
Abbildung 13: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf PSA-Bounce nach ASTRO-Kriterien.....	31
Abbildung 14: Biochemische rezidivfreie Zeit der Risikogruppen nach PHOENIX-Kriterien ..	32
Abbildung 15: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Risikogruppen nach PHOENIX-Kriterien.....	33
Abbildung 16: Biochemische rezidivfreie Zeit der Nadirgruppen nach PHOENIX-Kriterien ...	34
Abbildung 17: Biochemische rezidivfreie Zeit der zusammengefassten Nadirgruppen nach PHOENIX-Kriterien.....	35
Abbildung 18: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf PSA-Bounce nach PHOENIX-Kriterien.....	36
Abbildung 19: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf neoadjuvante Therapie nach ASTRO-Kriterien	37

Abbildung 20: Biochemische rezidivfreie Zeit in Bezug auf neoadjuvante Therapie nach PHOENIX-Kriterien.....	38
---	----

Diagrammverzeichnis:

Diagramm 1: Einteilung der Patienten nach Alter bei Radiotherapie-Beginn.....	15
Diagramm 2: Einteilung der Patienten nach der TNM-Klassifikation (2005).....	16
Diagramm 3: Einteilung der Patienten nach dem Gleason-Score	16
Diagramm 4: Einteilung der Patienten nach Höhe des initialen PSA-Wertes	17
Diagramm 5: Einteilung der Patienten nach Erhalten/Nichterhalten einer neoadjuvanten ADT	18
Diagramm 6: Zeitliches Auftreten biochemisches Rezidiv nach ASTRO nach Therapie-Ende.....	22
Diagramm 7: Zeitliches Auftreten biochemisches Rezidiv nach PHOENIX nach Therapie-Ende.....	23

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Altersspezifische Normbereiche des PSA-Wertes (Oesterling et al. 1993).....	4
Tabelle 2: Einteilung der Patienten zu den Risikogruppen.....	21
Tabelle 3: Einteilung der Patienten in Nadir-Gruppen.....	22
Tabelle 4: Einteilung der Patienten aufgrund des „Bouncing-Phänomens“	22
Tabelle 5: Einteilung der Patienten zu ASTRO-Kriterien.....	23
Tabelle 6: Einteilung der Patienten zu PHOENIX-Kriterien	24
Tabelle 7: Darstellung der biochemischen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach ASTRO-Kriterien.....	39
Tabelle 8: Darstellung der biochemischen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach PHOENIX-Kriterien.....	39
Tabelle 9: Vergleich 5- und 8-Jahres-Überlebensraten (JÜR) unseres Kollektivs mit Galalae et al. (2002).....	41

8. Danksagung

Mein erster Dank gilt dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Dunst, an dessen Institut ich freundlicherweise die Möglichkeit bekam meine Dissertation zu verfassen.

Ich bedanke mich ganz besonders bei meinem Doktorvater PD Dr. rer. nat. Frank-André Siebert für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, des Arbeitsplatzes und der immerzu freundlichen und hilfsbereiten Unterstützung.

Des Weiteren bedanke ich mich rechtherzlich bei Herrn Dipl.-Inform. Jürgen Hedderich für die statistische Auswertung meiner Daten und die Ruhe und Geduld bei Beantwortung meiner statistischen Fragen!

Ein ganz besonderer Dank gebührt zudem meinen ehemaligen Chefs, Herrn Dr. med. Jörg Bauckloh und Herrn Reinhard Wegmann, denn ohne Sie wäre ich nie Ärztin geworden! Vielen Dank Ihnen dafür!

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Mutter für die äußerst liebevolle Unterstützung im gesamten Verlauf meines Studiums bedanken! Dieser Dank gilt auch dem Rest meiner Familie, darunter ganz besonders meinem Bruder Torben und natürlich meinen vielen lieben Freunden.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:	Name	Linda Jürgens
	Geburtsdatum	24.08.1985
	Geburtsort	Hagen
	Familienstand	ledig
	Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbildung:	1992-1996	Grundschule „Im Kley“ in Hagen
	1996-2002	Gymnasium Hohenlimburg (Abschluss „mittlere Reife“)
	2002-2005	Kaufmannsschule I in Hagen (Ausbildung zur Arzthelferin)
	2005-2008	Abendschule „Rahel-Varnhagen- Kolleg“ in Hagen (Abschluss „Allgemeine Hochschulreife“)
Hochschulbildung:	10/2008	Beginn Studium Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
	2010	Physikum=1. Staatsexamen
	2012	Beginn der Dissertation am UKSH Kiel
	10/2014	2. Staatsexamen
Berufliche Laufbahn:	2002-2005	Ausbildung zur Arzthelferin
	2005-2008	Tätigkeit als Arzthelferin
	ab 01/2015	Assistenzärztin Innere Medizin, Johanna-Etienne-Krankenhaus in Neuss