

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

LANGZEITERGEBNISSE (5 - 10 JAHRE)
DER KOMBINIERTEN
TELE-/HIGH-DOSE-RATE-BRACHYTHERAPIE
(KIELER METHODE)
MIT UND OHNE NEOADJUVANTER HORMONTHERAPIE
BEIM PROSTATAKARZINOM

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

vorgelegt von
ANDREAS NEBELIN

aus Schleswig

Kiel 2013

1. Berichtstatter: PD Dr. med. Razvan Galalae

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Jünemann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. August 2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 04. Juli 2014

gez.: Prof. Dr. med. Andreas Humpe

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Epidemiologie..... | 1 |
| 1.2 Anatomie der Prostata..... | 1 |
| 1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms | 2 |
| 1.3.1 PSA – Prostata-spezifisches Antigen..... | 3 |
| 1.3.2 Staging nach TNM-Klassifikation | 4 |
| 1.4 Therapie des Prostatakarzinoms..... | 5 |
| 1.4.1 Radikale Prostatektomie | 5 |
| 1.4.2 Strahlentherapie beim Prostatakarzinom | 7 |
| 1.4.2.1 3-dimensional-konformale Bestrahlungsplanung..... | 7 |
| 1.4.2.2 Perkutane Strahlentherapie | 7 |
| 1.4.2.3 Low-Dose-Rate (LDR) - Brachytherapie..... | 8 |
| 1.4.2.4 High-Dose-Rate (HDR) - Brachytherapie | 9 |
| 1.4.3 Antihormonelle Therapie | 10 |
| 1.4.4 PSA-Rezidiv (Biochemisches Rezidiv nach Radiotherapie)..... | 11 |
| 1.5 Fragestellung der Arbeit | 12 |
| 2 Material und Methodik..... | 13 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 13 |
| 2.2 Bestrahlungsplan (Kiel Protokoll 2) | 17 |
| 2.2.1 Perkutane Strahlentherapie..... | 17 |
| 2.2.2 HDR-Brachytherapie | 18 |
| 2.3 Toxizität..... | 18 |
| 3 Ergebnisse..... | 20 |
| 3.1 Primäre Endpunkte..... | 20 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.1.1 | Gesamtüberleben..... | 20 |
| 3.1.2 | Krebsspezifisches Überleben..... | 21 |
| 3.1.3 | Lokalrezidivrate | 22 |
| 3.1.4 | Fernmetastasenrate | 23 |
| 3.1.5 | Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO | 24 |
| 3.1.5.1 | Gesamtkollektiv | 24 |
| 3.1.5.2 | Einteilung nach Risikogruppen | 25 |
| 3.1.6 | Biochemische Tumorkontrolle nach Phoenix | 26 |
| 3.1.6.1 | Gesamtkollektiv | 26 |
| 3.1.6.2 | Einteilung nach Risikogruppen | 27 |
| 3.1.7 | Tumorfrees Überleben | 28 |
| 3.2 | Univariate Analyse der Hormontherapie nach Risikogruppen | 29 |
| 3.2.1 | Gesamtüberleben..... | 29 |
| 3.2.1.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 29 |
| 3.2.1.2 | High-Risk-Gruppe | 30 |
| 3.2.2 | Krebsspezifisches Überleben..... | 31 |
| 3.2.2.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 31 |
| 3.2.2.2 | High-Risk-Gruppe | 32 |
| 3.2.3 | Lokalrezidivrate | 33 |
| 3.2.3.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 33 |
| 3.2.3.2 | High-Risk-Gruppe | 34 |
| 3.2.4 | Fernmetastasenrate | 35 |
| 3.2.4.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 35 |
| 3.2.4.2 | High-Risk-Gruppe | 36 |
| 3.2.5 | Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO | 37 |
| 3.2.5.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 37 |
| 3.2.5.2 | High-Risk-Gruppe | 38 |
| 3.2.6 | Biochemische Tumorkontrolle nach Phoenix | 39 |
| 3.2.6.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 39 |
| 3.2.6.2 | High-Risk-Gruppe | 40 |
| 3.2.7 | Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO und Phoenix | 41 |
| 3.2.8 | Tumorfrees Überleben | 42 |
| 3.2.8.1 | Non-High-Risk-Gruppe | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.8.2 High-Risk-Gruppe | 43 |
| 3.3 Langzeittoxizität..... | 44 |
| 4 Diskussion | 45 |
| 4.1 Strahlentherapie..... | 45 |
| 4.1.1 Dosisescalation | 46 |
| 4.1.2 Tele-/HDR-Brachytherapie | 47 |
| 4.2 Hormontherapie..... | 49 |
| 4.2.1 Hormontherapie bei konventioneller perkutaner Strahlentherapie | 49 |
| 4.2.2 Neoadjuvante Hormontherapie bei Tele-/HDR-Brachytherapie | 49 |
| 5 Zusammenfassung..... | 52 |
| Literaturverzeichnis | 54 |
| TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms | 66 |
| Danksagung | 67 |
| Lebenslauf..... | 68 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Anwendung der High-Dose-Rate (HDR) - Brachytherapie..... | 10 |
| Abbildung 2: Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie in Monaten | 14 |
| Abbildung 3: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn | 20 |
| Abbildung 4: Krebspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn . | 21 |
| Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn .. | 22 |
| Abbildung 6: Fernmetastasenfreies Überl. in Monaten seit Radiotherapiebeginn .. | 23 |
| Abbildung 7: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn, Gesamtkollektiv | 24 |
| Abbildung 8: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn, alle Risikogruppen im Vergleich | 25 |
| Abbildung 9: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn, Gesamtkollektiv | 26 |
| Abbildung 10: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn, alle Risikogruppen im Vergleich | 27 |
| Abbildung 11: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn..... | 28 |
| Abbildung 12: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe | 29 |
| Abbildung 13: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe | 30 |
| Abbildung 14: Krebspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe..... | 31 |
| Abbildung 15: Krebsspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe | 32 |
| Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe | 33 |
| Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe | 34 |
| Abbildung 18: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe..... | 35 |
| Abbildung 19: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe | 36 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 20: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non- High-Risk-Gruppe..... | 37 |
| Abbildung 21: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe..... | 38 |
| Abbildung 22: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk Gruppe..... | 39 |
| Abbildung 23: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe..... | 40 |
| Abbildung 24: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk Gruppe..... | 42 |
| Abbildung 25: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe | 43 |
| Abbildung 26: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC, 7. Edition (Wittekind und Meyer 2010)..... | 66 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Einteilung der Patienten nach Indikation | 13 |
| Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach Alter | 14 |
| Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach Tumorstadien (nach TNM von 2005) | 15 |
| Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Grading | 15 |
| Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Gleason-Score | 15 |
| Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert | 16 |
| Tabelle 7: Definition der Risikogruppen | 16 |
| Tabelle 8: Einteilung der Patienten nach Risikogruppen | 17 |
| Tabelle 9: Einteilung der Patienten nach Non-High-Risk / High-Risk | 17 |
| Tabelle 10: Klassifikation nach RTOG/EORTC zur Erfassung der Langzeittoxizität | 19 |
| Tabelle 11: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO | 41 |
| Tabelle 12: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix | 41 |
| Tabelle 13: Anzahl der aufgetretenen urogenitalen Spätnebenwirkungen | 44 |
| Tabelle 14: Anzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Spätnebenwirkungen. | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| BED | biologische Äquivalenzdosis |
| bNED | biochemische Rezidivfreiheit |
| c-PSA | komplexiertes Prostata-spezifisches Antigen |
| C-TRUS | computergestützter transrektaler Ultraschall |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CT | Computertomographie |
| CTV | clinical target volume (klinisches Zielvolumen) |
| DRU | digital-rektale Untersuchung |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| f-PSA | freies Prostata-spezifisches Antigen |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GTV | gross tumor volume (makroskopisches Tumolvolumen) |
| HDR-BT | High-Dose-Rate-Brachytherapie |
| IARC | International Agency of Research on Cancer |
| ICRU | International Commission on Radiation Units & Measurements |
| IGRT | image guided radiotherapy (bildgesteuerte Radiotherapie) |
| IMRT | intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| iPSA | initialer Wert des Prostata-spezifischen Antigens |
| IV | irradiated volume (bestrahltes Volumen) |
| LDR-BT | Low-Dose-Rate-Brachytherapie |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LHRH | Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTD | minimal target dose (minimale Zieldosis) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PTV | planing target volume (Planungszielvolumen) |
| RP | radikale Prostatektomie |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SE | standard error (Standardfehler) |
| SPSS | Statistical package for the social sciences |

| | |
|-------|--|
| TRUS | transrektaler Ultraschall |
| TV | treated volume (behandeltes Volumen) |
| t-PSA | Gesamt - Prostata-spezifisches Antigen |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit weit mehr als 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des älteren Mannes. Pro Jahr sterben etwa 12.000 Männer an den direkten Folgen des Prostatakarzinoms, nur übertroffen durch das Bronchialkarzinom sowie das kolorektale Karzinom (WHO 2012). Das typische Erkrankungsalter liegt in der sechsten und siebten Lebensdekade. Die Inzidenz ist weltweit höchst unterschiedlich. In Europa besteht ein Nord-Südgefälle; für Schweden beträgt die Inzidenz 90,9/100.000, für Spanien 35,9/100.000 Männer. Laut International Agency of Research on Cancer (IARC) findet sich weltweit die höchste Inzidenz innerhalb der afroamerikanischen US-Bevölkerung mit 185,4 Erkrankten pro 100.000 Männern, am niedrigsten ist sie in China mit 3/100.000 (Haas et al. 2008). Durch die flächendeckende Verbreitung des PSA-Tests zur Krebsfrüherkennung lässt sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz in den industrialisierten Nationen nachweisen (Wirth et al. 2011). Mit zunehmendem Alter ab 40 Jahren, positiver Familienanamnese sowie in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit steigt das Prostatakrebsrisiko rapide an (Siesling et al. 2003; Jemal et al. 2004). Möglicherweise spielen eine fettreiche Ernährung sowie unterschiedliche körperliche Aktivität bei der Karzinogenese eine Rolle. Gestützt wird die These durch ansteigende Inzidenzen bei Asiaten, die in den US-amerikanischen Kulturkreis migrierten. Die Mehrzahl der Prostatakarzinome bleibt zu Lebzeiten klinisch stumm. Laut Autopsiestudien liegt die Prävalenz klinisch insignifikanter Prostatakarzinome bei Männern der 5. Lebensdekade bei 42 %, bei Männern der 7. Lebensdekade bei 64 % (Sakr et al. 1994). Nur 10 % entwickeln ein klinisch relevantes Prostatakarzinom und nur 3 % sterben ursächlich an Prostatakrebs (Scardino et al. 1992).

1.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata oder auch Vorsteherdrüse ist in Größe und Gestalt mit einer Eßkastanie vergleichbar. Sie sitzt dem Diaphragma urogenitale auf und grenzt retrosymphysär an den Harnblasengrund an. Sie besteht aus 30-50 epithelialen Einzeldrüsen mit gefäßreichen und fibromuskulären Anteilen, eingehüllt in eine feste, fibröse Kapsel. Die

Drüsen werden nach ihrer Lage in Außen- und Innendrüsen eingeteilt, ihre Ausführungsgänge münden einzeln in die Pars prostatica der Harnröhre (Leonhardt et al. 1992). Die anatomische Einteilung der Prostata erfolgt nach McNeal (McNeal 1988) und berücksichtigt die anteriore, die periphere, die zentrale Zone und die Transitionalzone. Die Innenzone der Prostata, bestehend aus Transitionalzone und periurethralen Drüsen, ist assoziiert mit der benignen Prostatahyperplasie. Die periphere Zone liegt kaudal und peripher. Sie ist der größte Teil des Drüsengewebes und Entstehungsort von 70 % aller Prostatakarzinome. Sie bildet zusammen mit der zentralen Zone die sogenannte Außenzone.

1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms sowie Einschätzung des lokalen Tumorstadiums erfolgen mit Hilfe der körperlichen Untersuchung, insbesondere der digital-rektalen Untersuchung (DRU), bildgebender Verfahren wie des transrektalen Ultraschalls (TRUS), der Histologiegewinnung mittels Prostatastanziopsie sowie der Bestimmung des initialen prostataspezifischen Antigen-Wertes (iPSA). Bei Verdacht auf ossäre Metastasen (PSA > 10 ng/ml) sollte eine Knochenszintigraphie erfolgen (Stübinger et al. 2008). Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus kann die Durchführung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sinnvoll sein.

Die DRU dient der groben Abschätzung der Prostata- und Tumorausdehnung und wird in Deutschland seit 1971 im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung empfohlen. Trotz hoher Interuntersuchervariabilität und geringer Detektionsrate ist ihr positiv prädiktiver Wert ausreichend hoch, um insbesondere klinisch signifikante Karzinome mit niedrigen bis normalen PSA-Werten < 4 ng/ml zu detektieren, welche sonst unentdeckt blieben (Carvalhal et al. 1999).

Die Bildgebung der Prostata mittels TRUS dient der Bestimmung des Prostatavolumens. Sie unterliegt aktuell einer ständigen Fortentwicklung, welche die diagnostische Aussagefähigkeit dieser Technik weiter verbessern wird. Kosteneffektive computergestützte Ultraschallanalysen, basierend auf subvisuellen graustufendifferenzierten Bildinformationen der Prostata (C-TRUS), zeigen vielversprechende Erfolge und sind Gegenstand intensiver Forschungen. Studienergebnissen zufolge ermög-

licht dieses sogenannte Histoscanning-System eine signifikant höhere Detektionsrate an Karzinomen mit einer Sensitivität von 81 % im Vergleich zum herkömmlichen TRUS mit 46 % (Jünemann et al. 2011).

Der TRUS ist die Bildgebung der Wahl bei der Durchführung der diagnostischen Prostatastanzbiopsie. Diese erfolgt üblicherweise als erweiterte Sextantenbiopsie, bei der idealerweise systematisch 10 bis 12 Stanzbiopsien sowohl aus zentralen als auch aus lateralen Prostataanteilen entnommen werden. Zusätzlich können gezielte Proben entnommen werden (Eichler et al. 2006). Die histologische Untersuchung gibt Aufschluss über die Tumordifferenzierung (Grading). Die Einteilung folgt heute bevorzugt dem Grading nach Gleason, welches die zwei ausgeprägtesten Wachstumsmuster der Karzinomzellen innerhalb des meist heterogen wachsenden Prostatakarzinoms beurteilt. Je nach Differenzierungsgrad zwischen sehr hoch und sehr niedrig (Gleason 1-5) ergibt die Summe des primären und sekundären Differenzierungsgrades den sog. Gleason-Score (z.B. 3+4=7). Ein hoher Gleason-Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher (Humphrey 2004).

1.3.1 PSA – Prostata-spezifisches Antigen

Nach interdisziplinärem Konsens wird eine jährliche Früherkennungsuntersuchung mittels DRU und Bestimmung des PSA-Wertes ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Seit Einführung der routinemäßigen Bestimmung des PSA-Wertes Ende der 1980er Jahre hat es die Diagnostik und das Tumormanagement des Prostatakarzinoms revolutioniert. Es ist dabei zu einer deutlichen Stadienverschiebung der erstdiagnostizierten Tumoren gekommen. Mehr als 50 % der Prostatakarzinome werden seither infolge eines erhöhten PSA-Wertes in kurablem, also auf das Organ begrenztem Stadium bioptisch gesichert (Catalona et al. 1995; Luboldt et al. 1999). PSA ist ein Kallikrein-ähnliches Protein und wird aus den Epithelzellen der Prostata Drüsen sezerniert. Es dient der Verflüssigung des Ejakulats und erhöht die Spermienmotilität (Lilja et al. 1987). Im Serum lassen sich ca. 80 % des Gesamt-PSA (t-PSA) als komplexiertes PSA (c-PSA), 20 % als freies PSA (f-PSA) nachweisen. Das PSA ist ein organ- und kein tumorspezifischer Marker; falsch positive PSA-Wert-Anstiege können durch eine Vielzahl an Faktoren bedingt sein z.B. pharmakologisch, durch Prostatitis, durch die benigne Prostatahyperplasie oder allein durch die digital-rektale Untersuchung. Dennoch korrelieren die Karzinomfindung mit dem Anstieg des PSA-

Wertes und die Aggressivität des Prostatakarzinoms mit der Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes. Die Interpretation der PSA-Anstiegs- und Verdoppelungszeit kann dazu beitragen, die Aussagekraft des Markers zu spezifizieren und die Früherkennung des Prostatakarzinoms zu verbessern. Während Männer mit einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,03 - 0,16 ng/ml/Jahr extrem selten ein Prostatakarzinom entwickeln, besteht bei Patienten mit einem jährlichen PSA-Wert-Anstieg von 0,4-0,75 ng/ml/Jahr oder mehr ein signifikant höheres Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken (Potter und Carter 2000; Berger et al. 2005). Je steiler der Anstieg des PSA-Wertes, desto höher ist das Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben. Hohe PSA-Verdoppelungsgeschwindigkeiten gehen häufig mit einem hohen Gleason-Score einher (Punglia et al. 2007). Eine Optimierung des Screeningintervalls im Sinne einer individuellen, dynamischen Beurteilung des PSA- und Biopsie-Schwellenwertes kann die Anzahl unnötiger PSA-Wertbestimmungen reduzieren und die Lebensqualität des Patienten steigern. Während Carter et al. ein Intervall von zwei Jahren empfehlen (Carter et al. 1997), erachten andere Autoren ein Intervall von vier Jahren als ausreichend für die Karzinomfrüherkennung innerhalb eines kurablen Stadiums (van der Crujisen-Koeter et al. 2003; Schröder et al. 2008). Das PSA kommt den Anforderungen eines idealen Tumormarkers sehr nahe. Der Cut-Off-Wert des PSA hinsichtlich einer Biopsieindikation wird meist bei 4 ng/ml festgelegt. Bis zu einem PSA-Wert von 9 ng/ml bleiben die kurativen Heilungschancen des organbegrenzten Prostatakarzinoms gleich, verschlechtern sich dann jedoch mit steigendem PSA-Wert (Stamey et al. 2004).

1.3.2 Staging nach TNM-Klassifikation

Die klinische und pathologische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach dem TNM-Schema gemäß der Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC). Es beurteilt die lokale Tumorausdehnung (T-Stadium), den regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium) sowie das Vorliegen potentieller Fernmetastasen (M-Stadium) (siehe Seite 66, Abbildung 26, TNM-Klassifikation nach UICC). Das UICC-Schema wird seit 1987 international eingesetzt und wurde zuletzt 2002 modifiziert. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom um-

fasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1-3 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet (Wirth et al. 2011).

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Entscheidung bezüglich der einzuleitenden Therapie ist in hohem Maße abhängig von prätherapeutischen Risikofaktoren des Patienten wie Begleiterkrankungen, Lebenserwartung, Alter sowie der Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms. Kurative Behandlungsansätze stellen die operative radikale Prostatektomie sowie die Strahlentherapie dar. Bei der Strahlentherapie wird unterschieden zwischen der herkömmlichen perkutanen Strahlentherapie (Teletherapie) und der tumornahen Brachytherapie. Die Brachytherapie unterscheidet die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BT) von der High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT). Sie ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit der Teletherapie anwendbar. Eine Hormontherapie im Sinne eines nicht-kurativen Therapieansatzes kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit der Strahlentherapie erfolgen. Zudem besteht die Möglichkeit der Tumorüberwachung wie das „watchful waiting“ bzw. die „active surveillance“ (Stübinger et al. 2008). Watchful waiting bezeichnet das abwartende Vorgehen bei Prostatakarzinompatienten mit signifikanten Begleiterkrankungen oder fortgeschrittenem Tumorstadium, denen eine radikale Therapie nicht mehr zuzumuten ist. Hingegen besteht bei frühzeitiger Erkennung niedrigmaligner Tumoren (Gleason-Score max. 6, kein Gleason-Muster 4 oder 5, maximal 3 von 12 Biopsiezylindern positiv, Stadium T1c) die Möglichkeit des abwartenden Vorgehens verbunden mit engmaschiger Verlaufskontrolle (active surveillance) mit dem Ziel, einen Tumorprogress im kurativen Zeitfenster zu entdecken und zu behandeln. Dadurch können im Vergleich zur frühzeitigen aggressiven Therapie ähnlich hohe Heilungsraten erzielt werden (Carter et al. 2003; Allaf und Carter 2004). Dieses Vorgehen wird daher auch als „vorübergehend verzögerte Therapie“ bezeichnet. Jüngere Patienten sollten jedoch frühzeitig einer kurativen Therapie zugeführt werden, um das Risiko einer malignen Progredienz zu minimieren (Sweat et al. 2002).

1.4.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt heutzutage einen verhältnismäßig risikoarmen Eingriff dar. Voraussetzung ist grundsätzlich eine angemessene Restlebenserwartung

sowie eine nur geringfügige Komorbidität des Patienten (Meraney et al. 2005). Die radikale Prostatektomie erfolgt retropubisch, retroperineal oder laparoskopisch. Harninkontinenz und Impotenz sind die häufigsten Langzeitkomplikationen. Die perioperative Mortalität ist gering (0-2,1 %). Typischerweise können Blutungen, Rektumverletzungen, tiefe Venenthrombosen und Lungenarterienembolien auftreten. Der genaue Gleason-Score im Prostatektomiepräparat ist der aussagekräftigste Prädiktor bezüglich des Rezidivrisikos nach radikaler Prostatektomie (Lopez-Beltran et al. 2006). Prognostische Aussagen bezüglich des Auftretens eines PSA-Rezidivs sind weiterhin abhängig von statistisch unabhängigen Faktoren wie dem präoperativen PSA-Wert, positivem Lymphknotenbefall, Samenblaseninfiltration, sowie dem histopathologischen Ergebnis nach Aufarbeitung des entnommenen Prostataresektats. Entscheidend hierbei sind die Ausdehnung der Kapselpenetration und der Status der operativen Absetzungsränder. Eine präoperative Verkleinerung der Prostata durch Hormonablation wurde bereits durch Scott 1964 im Rahmen standardmäßig vorgenommener Orchidektomien vorgenommen. Die heutzutage medikamentös durchgeführte antiandrogene Therapie im Rahmen einer neoadjuvanten Hormontherapie bewirkt ein scheinbares Downstaging in ca. 30 % der Fälle und eine Reduktion der Inzidenz positiver Absetzungsränder in 18-37 % der Fälle (Tyrrell 1999). Bis zu acht Monaten ist ein deutlicher Rückgang des PSA-Wertes nachweisbar. Die Nützlichkeit einer längerfristigen neoadjuvanten Hormontherapie ist jedoch nicht eindeutig geklärt und brachte bislang eher enttäuschende Ergebnisse. Ein nachweisbares PSA nach radikaler Prostatektomie gilt als biochemisches Rezidiv und wird entsprechend der Nachweisgrenze der verwendeten Testsysteme bei 0,2 ng/ml angesetzt (Wirth und Engelhardt 2005). Etwa 25 bis 30 % der Patienten erleiden nach 10 Jahren ein PSA-Rezidiv, die tumorspezifische Überlebensrate liegt bei 73 % nach 10 Jahren und bei 55 % nach 15 Jahren (Freedland et al. 2005). In fortgeschrittenen Tumorstadien (pT3, pN+) bzw. im Falle tumorenhaltender Absetzungsränder kann im Anschluss an die Prostatektomie eine adjuvante Strahlentherapie sinnvoll sein. Die Wahrscheinlichkeit einer biochemischen 5-Jahres-Rezidivfreiheit beträgt danach 74 %, die Lokalrezidivrate innerhalb von 5 Jahren sinkt von 15 % auf 5 % (Bolla et al. 2005). Eine adjuvante Hormontherapie nach Prostatektomie ist bei Hochrisikopatienten mit Prostatatumoren in weit fortgeschrittenem Stadium wie z.B. positivem Lymphknotenbefall oder Samenblaseninvasion geeignet (Messing et al. 1999; Zincke et al. 2001). Bei Verdacht auf einen systemi-

schen Prozess besteht so die Möglichkeit, das Auftreten von klinisch manifesten Metastasen signifikant zu verzögern (Moul et al. 2004).

1.4.2 Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

1.4.2.1 3-dimensional-konformale Bestrahlungsplanung

Die fortschreitende Entwicklung der Computertechnik mit immer größeren Rechenleistungen macht die Erstellung eines komplexen Bestrahlungsplanes in kurzer Zeit möglich. Die exakte Definition der onkologischen und strahlentherapeutischen Zielvolumina und Risikoorgane ist notwendig, um eine lokoregionale Tumorkontrolle ohne schwere Nebenwirkungen an den umliegenden Normalgeweben herzustellen. Die Strahlendosis soll an die Tumorausbreitung angepasst und die Dosis an den umgebenden Normalgeweben möglichst niedrig gehalten werden. Zur Planung befindet sich der Patient in Behandlungsposition. Anhand eines dreidimensionalen (3-D) Computertomographiedatensatzes des Beckens - mitsamt der Prostata und den angrenzenden Organen wie Samenbläschen, Urethra, Harnblase, Rektum und Lymphabflusswegen - sowie einer 3-D-Rekonstruktion einer transrektalen Prostatasonographie (TRUS) erfolgt zunächst die Konturierung der Zielvolumina und kritischen Risikoorgane; des weiteren wird das Planungszielvolumen (planning target volume – PTV) definiert. Es umschließt unter Berücksichtigung von Lagerungs- und Positionsungenauigkeiten das klinische Zielvolumen (clinical target volume – CTV) mit einem Sicherheitsabstand. Das Tumorausbreitungsgebiet beinhaltet das mit diagnostischen Methoden nachweisbare makroskopische Tumolvolumen (gross tumor volume – GTV) sowie mögliche subklinische Ausbreitungswege wie z.B. Lymphknoten. Es liegt definitionsgemäß innerhalb des CTV.

1.4.2.2 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Bestrahlung des Prostatakarzinoms erfolgt als 3-D-konformale Bestrahlung, bei der über vier isozentrische Bestrahlungsfelder - sowohl von anterior und posterior als auch von jeweils lateral - die Strahlung appliziert wird. Am Planungsrechner erfolgt die Ermittlung des Behandlungsvolumens (treated volume – TV), welches von der Isodosenlinie eingefasst wird, auf der die Energiedosis als ausreichend für das Erreichen des Behandlungsziels erachtet wird. Als Strahlenquelle

kommt ein 15 MV-Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers zum Einsatz. Das bestrahlte Volumen (irradiated volume – IV) wird dabei durch Kollimatoren begrenzt. Das so generierte Zielvolumen, die sogenannte Prostatabox, ermöglicht durch die jeweilige Überlagerung der applizierten Strahlen eine kumulative Dosis im CTV bei gleichzeitiger Schonung angrenzender Risikoorgane wie der Blase oder des Rektums. Weiterentwicklungen bei der Teletherapie wie die bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT – Image Guided Therapy) oder die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ermöglichen bei immer exakteren Konturierungen der Prostata eine optimierte Dosisberechnung; sie führen zu immer präziseren Bestrahlungen. Die Vorteile bestehen in der sicheren Anwendbarkeit bei geringem Nebenwirkungsspektrum. Ein Narkoseverfahren ist nicht notwendig. Durch eine begleitende antihormonelle Vorbehandlung lässt sich eine Verkleinerung des zu bestrahlenden Zielgebietes herbeiführen (Downsizing) und führt insbesondere in der Gruppe der lokal fortgeschrittenen Tumoren zu einer signifikanten Verbesserung sowohl hinsichtlich der Tumorprogression als auch im Gesamtüberleben (Bolla et al. 2002; D'Amico et al. 2008; D'Amico et al. 2010).

1.4.2.3 Low-Dose-Rate (LDR) - Brachytherapie

Die LDR-Brachytherapie wird bei der kurativen Behandlung von Niedrig-Risiko-Prostatakarzinomen angewandt. Die Bestrahlung erfolgt durch transperineal in die Prostata implantierte permanente Strahlungsquellen (Seeds) mit dem Ziel, eine hohe lokale Strahlendosis im CTV zu applizieren und umliegende Risikoorgane zu schonen. Der Patient befindet sich hierzu in Steinschnittlage. Zur besseren Orientierung wird der Patient katheterisiert, die Blase sollte gefüllt sein. Anästhesieverfahren der Wahl ist die Spinalanästhesie, als Alternative kommt die Allgemeinanästhesie in Frage. Die Planung und Implantation erfolgt mit Hilfe des TRUS. Hochauflösende Schnittbilder der Prostata sowie des umliegenden Gewebes in Abständen von 1-5 mm liefern am Planungsrechner ein dreidimensionales Bild. In Echtzeit (Real-Time-Planung) erfolgt die Konturierung und Planung der Zielvolumina (TV, PTV). Als Radionuklid dient Iod-125 mit einer Verschreibungsdosis von 145 Gy. Während die LDR-Brachytherapie bei Patienten der Intermediär-Risikogruppe allerdings nur in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie ausreichende Erfolgsraten auf-

weist, ist sie als Therapieoption bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe unzureichend (Stübinger et al. 2008).

1.4.2.4 High-Dose-Rate (HDR) - Brachytherapie

Bei der HDR-Brachytherapie erfolgt die Bestrahlung - ähnlich wie die LDR-Brachytherapie - mittels TRUS-kontrollierter, transperinealer Applikation bei entsprechender Steinschnittlagerung des Patienten (siehe Abbildung 1). Dabei werden mehrere Hohlnadeln mit Hilfe eines Templates (einer speziellen Platte zur fixierten Führung der Nadeln in paralleler Stichrichtung) direkt in das GTV der Prostata navigiert. Als Strahlenquelle dient Iridium-192 mit einer initialen Aktivität von 370 GBq, welche im Nachladeverfahren (Afterloading) in die Hohlnadeln einfährt und - gemäß der ermittelten Dosisverteilung - computergestützt lediglich für Sekunden bis Minuten im jeweiligen Prostataareal verbleibt. Die Strahlenquelle sowie die Hohlnadeln werden unmittelbar nach Beendigung der Prozedur vollständig entfernt. Die HDR-Brachytherapie wird seltener als Monotherapie, sondern häufiger in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung seit Mitte der 1980er Jahre durchgeführt. Dadurch lassen sich die Bestrahlungsdosen im Zielgebiet deutlich steigern und insbesondere große Tumoren (cT2b-T3) sowie mäßig bis schlecht differenzierte Karzinome behandeln. Hochauflösende 3-D-Bild-Rekonstruktionen sowie Online-Dosimetrie und Real-Time-Planung gelten heute als Standard. Dennoch ist das Risiko fibrosierender Beckengewebsveränderungen erhöht; spätere operative Therapien werden möglicherweise erschwert (Stephenson et al. 2004).

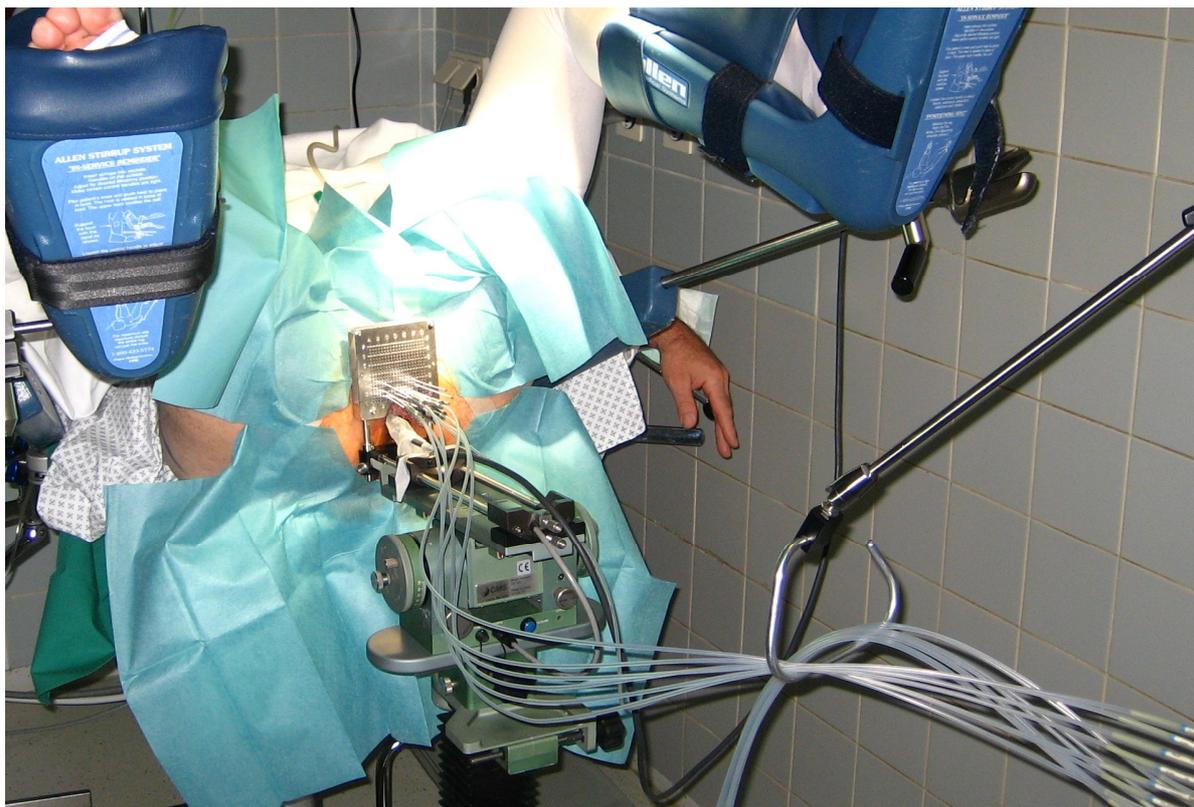


Abbildung 1: Anwendung der High-Dose-Rate (HDR) - Brachytherapie

Foto: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

1.4.3 Antihormonelle Therapie

Das Wachstum der Prostata sowie die Entstehung des Prostatakarzinoms ist von Androgenen abhängig. Die testikuläre Androgensuppression gilt daher als Goldstandard in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Huggins und Hodges 1972). Bereits 1941 konnte Huggins dieses revolutionäre Therapiekonzept vorstellen und erhielt für seine Erkenntnisse 1966 den Nobelpreis. Eunuchen und Männer mit 5-Alpha-Reduktase-Defekt entwickeln kein Prostatakarzinom (Wu und Gu 1991; Wilson et al. 1993). Die körpereigenen Androgene Testosteron, Dehydroepiandrosteron und Androstendion stammen zu 90 % aus den Leydig-Zellen und zu 10 % aus der Nebennierenrinde. Über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse vermittelt LHRH (Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus die Sekretion der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) aus der Hypophyse, was wiederum eine vermehrte Testosteron-Produktion und -Sekretion der Gonaden zur Folge hat. Dies führt zu einem negativen Feedback und zur Kontrolle des Regelkreises. Durch die

Isoenzyme 5-Alpha-Reduktase I und II wird Testosteron in den aktiveren Metaboliten Dihydrotestosteron überführt (Rübben 2009).

Die bilaterale Orchidektomie zur kompletten Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion ist heute obsolet. Stattdessen erfolgt die Androgendeprivation medikamentös mit LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten und Antiandrogenen. LHRH-Agonisten wie Goserelin oder Leuprorelin führen aufgrund kontinuierlicher Gabe zu einer Dauerstimulation und in der Folge zu einer Herunterregulierung der Hypophysenrezeptoren. Dadurch nimmt die Gonadotropin-Freisetzung ab und die Testosteronproduktion sinkt nach einem vorausgehenden Anstieg (Flare-up-Phänomen) innerhalb von 2 bis 3 Wochen auf Kastrationsniveau ab. LHRH-Antagonisten wie Abarelix oder Degarelix blockieren kompetitiv die hypophysären LHRH-Rezeptoren. Die Folge ist ein schneller Abfall der Gonadotropine und Androgene ohne Flare-up-Phänomen. Die Nebenwirkungen all dieser Substanzen werden unter dem Begriff des Androgenentzugssyndoms zusammengefasst, bestehend aus Hitzewallungen, Libidoverlust, Verlust der Sexualfunktion, Verlust an Muskelmasse und körperlicher Leistungsfähigkeit sowie vermehrter Osteoporose. Nichtsteroidale Antiandrogene wie Bicalutamid oder Flutamid werden sowohl gegen das Flare-up-Phänomen als auch als Monotherapie eingesetzt. Sie binden ohne eigene intrinsische Aktivität an den Androgenrezeptor und blockieren die Wirkung von Testosteron und Dihydrotestosteron an der Prostatazelle. Aufgrund der deutlich besseren Verträglichkeit (Erhaltung der Libido, erektile Funktion) bilden sie eine gute Alternative zur bisherigen Hormontherapie hinsichtlich der immer jünger werdenden Patienten. Bei Einsatz einer dauerhaften antihormonellen Therapie geht das Prostatakarzinom in der Regel innerhalb von durchschnittlich 12-33 Monaten von einem hormonsensiblen in einen hormonrefraktären und progredienten Zustand über (Rübben 2009).

1.4.4 PSA-Rezidiv (Biochemisches Rezidiv nach Radiotherapie)

Zur Beurteilung eines PSA-Rezidivs werden die „Phoenix-Definition“ und die ältere „ASTRO-Definition“ angewendet. Gemäß der „Phoenix-Definition“ liegt ein PSA-Rezidiv in dem Moment des Anstiegs des PSA-Wertes um 2 ng/ml gegenüber dem Nadirwert vor (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 2009). Bei der Beurteilung nach „ASTRO-Definition“ entspricht der Zeitpunkt des Rezidivs genau dem Zeitpunkt des ersten PSA-Anstieges aus einer Serie

von insgesamt drei konsekutiven PSA-Wert-Anstiegen (ASTRO 1997). Nach HDR-Brachytherapie erleiden nach 5 Jahren etwa 5 %-30 % der bestrahlten Patienten ein Rezidiv in Form eines PSA-Anstiegs. Je höher der Nadirwert ausfällt, desto höher ist das Risiko eines Lokalrezidivs im Verlauf. Ein systemischer Progress geht dabei im Gegensatz zum lokalen Rezidiv mit einer kürzeren PSA-Verdoppelungszeit einher, meist sind dies weniger als 6 Monate (Sartor et al. 1997). Als palliative Maßnahmen (Salvage-Therapie) kommen eine antiandrogene Hormontherapie oder aber bei Niedrigrisikopatienten mit initial lokal begrenztem Karzinom eine radikale Prostatektomie in Frage (Stephenson und Eastham 2005; Touma et al. 2005). Eine Biopsie nach Strahlentherapie kann den Nachweis eines Lokalrezidivs beschleunigen; sie muss jedoch kritisch betrachtet werden, da histologische Veränderungen nur eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweisen (Crook et al. 2000). Um die Indikation für eine Salvage-Therapie früher stellen zu können, wird daher ein PSA-cut-off-Wert von 2 ng/ml empfohlen (Kuban et al. 2005). Ein weiteres Problem besteht in der sicheren Differenzierung zwischen einem wahren Rezidiv und einem „PSA-Bounce“, dem reaktiven PSA-Anstieg nach Strahlentherapie.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung von Langzeitergebnissen der kombinierten Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie beim Prostatakarzinom. Untersucht wurde ein Patientenkollektiv, welches zwischen 1991 und 2002 aufgrund eines Prostatakarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nach dem nachfolgend unter Gliederungsnummer 2.2 beschriebenen Bestrahlungsplan behandelt wurde. Dabei erfolgte der Vergleich eines nativ behandelten Patientenkollektivs mit einem neoadjuvant hormontherapierten Patientenkollektiv. Die Endpunkte der Analyse umfassten die Untersuchung des Gesamtüberlebens, des krebsspezifischen Überlebens, des tumorfreien Überlebens, des lokalrezidivfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien Überlebens und der biochemischen Rezidivfreiheit, jeweils stratifiziert nach Risikogruppen.

2 Material und Methodik

In die Analyse wurden 338 Patienten einbezogen, die in den Jahren 1991 bis 2001 aufgrund eines Prostatakarzinoms mittels kombinierter perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Kieler Universitätsklinikums behandelt wurden. In diesem Zeitraum fand das Bestrahlungsprotokoll Kiel Protokoll 2 Anwendung. Berücksichtigt wurden ausschließlich Primärtumoren im Stadium N0 und M0. Die prospektiv gewonnenen Primärdaten wurden anhand von Krankenakten und Bestrahlungsprotokollen erhoben. Zur Beurteilung des Follow-up der Patienten wurden neben den Informationen aus Kontrolluntersuchungen innerhalb des Instituts für Strahlentherapie auch Verlaufsparmater der weiterbetreuenden niedergelassenen Urologen erhoben wie Überlebensstatus, PSA-Verlauf und Angaben zum klinischen Tumorstadium. Die Daten wurden mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms Microsoft Excel Version 2000 sowie des Statistikprogramms SPSS (Statistical package for the social sciences) Version 20 ausgewertet. Die Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der definierten Analyseendpunkte erfolgte nach Kaplan Meier.

2.1 Patientenkollektiv

338 Patienten, die in den Jahren 1991 bis 2001 aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel gemäß dem Kiel Protokoll 2 in strahlentherapeutischer Behandlung waren, wurden in die Analyse aufgenommen. Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn lag bei 69 Jahren (44-82 Jahre). 171 Patienten wurden primär (nativ) bestrahlt, 167 erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie über einen mittleren Zeitraum von 5 Monaten vor Bestrahlungsbeginn (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Patienten nach Indikation

| Prostatakarzinom | | | | |
|------------------|-------|----------------------------------|----------------------------------|--------|
| Indikation | nativ | nach neoadj. HT (< 6 Monate) | nach neoadj. HT (≥ 6 Monate) | gesamt |
| Anzahl | 171 | 95 | 72 | 338 |

Eine detaillierte Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie vor Radiotherapiebeginn zeigt Abbildung 2.

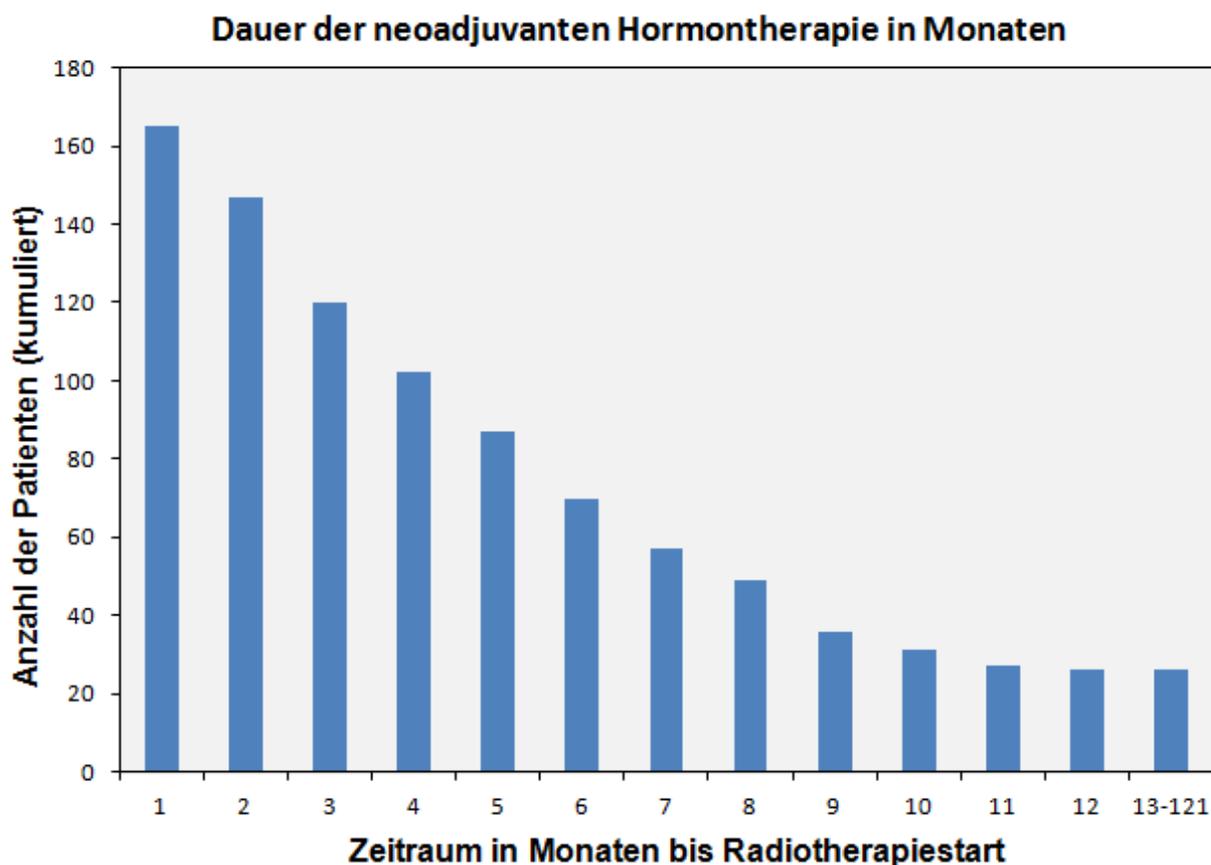


Abbildung 2: Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie in Monaten

Die Häufigkeiten nach einer Altersverteilung in Dekaden lassen sich aus Tabelle 2 entnehmen.

Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach Alter

| Alter in Jahren | <50 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | ≥80 | gesamt |
|------------------|-----|-------|-------|-------|-----|--------|
| nativ behandelt | 0 | 19 | 66 | 83 | 3 | 171 |
| hormontherapiert | 3 | 15 | 55 | 90 | 4 | 167 |
| gesamt | 3 | 34 | 121 | 173 | 7 | 338 |

Nach Einteilung gemäß der TNM-Klassifikation der UICC (TNM-Klassifikation von 2005) wiesen 3 Patienten (0,89 %) ein Tumorstadium T1, 214 Patienten (63,3 %) ein Stadium T2 und 121 Patienten ein Tumorstadium T3 (35,8 %) auf. Von den 121 Patienten im Tumorstadium T3 zeigten 23 eine Infiltration der Samenblasen (T3b). Allen

Patienten gemeinsam war ein negativer Lymphknotenstatus (N0) sowie Metastasenfreiheit bei Diagnosestellung (M0). Die spezifische Stadienverteilung zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach Tumorstadien (nach TNM von 2005)

| Tumorstadium | T1 | T2a | T2b | T2c | T3a | T3b | gesamt |
|-------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| nativ behandelt | 2 | 39 | 27 | 48 | 47 | 8 | 171 |
| hormontherapiert | 1 | 22 | 22 | 56 | 51 | 15 | 167 |
| gesamt | 3 | 61 | 49 | 104 | 98 | 23 | 338 |

Nach Einteilung der Patienten gemäß der histologischen Differenzierung des Tumorgewebes (Grading) zeigte sich bei 42 der 338 Patienten ein Status G1 (12,4 %), bei 222 Patienten ein Status G2 (65,6 %) und bei 74 Patienten ein Status G3 (21,9 %) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Grading

| Grading | G1 | G2 | G3 | gesamt |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| nativ behandelt | 24 | 124 | 23 | 171 |
| hormontherapiert | 18 | 98 | 51 | 167 |
| gesamt | 42 | 222 | 74 | 338 |

Seit Mitte der 1990er Jahre erfolgte zur histologischen Differenzierung des Prostata-tumorgewebes zunehmend auch die Bestimmung des Gleason-Scores. Dieser lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei insgesamt 196 Patienten vor. Es zeigte sich bei 133 der 338 Patienten ein Gleason-Score von 2 bis 6 (39,3 %), bei 45 Patienten ein Gleason-Score von 7 (13,3 %) und bei 18 Patienten ein Gleason-Score von 8-10 (5,3 %) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Gleason-Score

| Gleason | 2-6 | 7 | 8-10 | unbekannt | gesamt |
|-------------------------|------------|----------|-------------|------------------|---------------|
| nativ behandelt | 78 | 26 | 2 | 65 | 171 |
| hormontherapiert | 55 | 19 | 16 | 77 | 167 |
| gesamt | 133 | 45 | 18 | 142 | 338 |

Der initiale PSA-Wert (iPSA, gemessen vor Radiotherapie) lag im Durchschnitt bei 26 ng/ml (0,3 – 728 ng/ml). Der Median lag bei 11,3 ng/ml. Bei 18 Patienten war der ge-

naue iPSA-Wert nicht bekannt. Die Häufigkeiten nach Einteilung in iPSA-Gruppen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert

| iPSA (ng/ml) | unbekannt | <10 | 10 - 20 | >20 - 35 | >35 | gesamt |
|------------------|-----------|-----|---------|----------|-----|--------|
| nativ behandelt | 8 | 76 | 56 | 22 | 9 | 171 |
| hormontherapiert | 10 | 62 | 27 | 27 | 41 | 167 |
| gesamt | 18 | 138 | 83 | 49 | 50 | 338 |

Anhand der prätherapeutischen Prognosefaktoren T-Kategorie, Gleason-Score bzw. Grading und dem iPSA erfolgte die Definition der Risikogruppen: Low-Risk (T1 bis T2b, Gleason bis 6, iPSA < 10), Low-Intermediate-Risk (T2c oder iPSA 10 bis 20 oder Gleason 3+4), High-Intermediate-Risk (2 Low-Intermediate-Risk Kriterien oder iPSA > 20 bis 35 oder Gleason 4+3) und High-Risk (3 Low-intermediate-Risk Kriterien oder 2 High-intermediate-Risk Kriterien oder T3 oder iPSA > 35 oder Gleason 8 bis 10). Ferner erfolgte die Unterteilung in eine High-Risk-Gruppe sowie eine Non-High-Risk-Gruppe, letztere bestehend aus allen Patienten außerhalb der Hochrisikogruppe (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Definition der Risikogruppen

| Risikogruppe | Low Risk | Low-Intermediate-Risk | High-Intermediate-Risk | High-Risk |
|--------------|--|---|---|---|
| | Non-High-Risk | | | |
| Kriterien | T1 bis T2b, iPSA < 10, Gleason 2-6, (Grading 1-2) | T2c oder iPSA 10 bis 20 oder Gleason 3+4 (Grading 2) | 2 Low interm. Kriterien oder iPSA >20 bis 35 oder Gleason 4+3 (Grading 3) | 3 Low interm. Kriterien oder 2 High interm. Kriterien oder T3 oder iPSA > 35 oder Gleason 8 bis 10 (Grading 3) |

Tabelle 8 zeigt die Einteilung der Patienten zu den von uns definierten Risikogruppen. Tabelle 9 zeigt die weitere Unterteilung der Patienten in die High-Risk-Gruppe sowie Non-High-Risk-Gruppe.

Tabelle 8: Einteilung der Patienten nach Risikogruppen

| Risikogruppe | Low Risk | Low-Intermediate-Risk | High-Intermediate-Risk | High-Risk | gesamt |
|------------------|----------|-----------------------|------------------------|-----------|--------|
| nativ behandelt | 42 | 40 | 30 | 59 | 171 |
| hormontherapiert | 22 | 29 | 19 | 97 | 167 |
| Gesamt | 64 | 69 | 49 | 156 | 338 |

Tabelle 9: Einteilung der Patienten nach Non-High-Risk / High-Risk

| Risikogruppe | Non-High-Risk | High-Risk | gesamt |
|------------------|---------------|-----------|--------|
| nativ behandelt | 112 | 59 | 171 |
| hormontherapiert | 70 | 97 | 167 |
| Gesamt | 182 | 156 | 338 |

2.2 Bestrahlungsplan (Kiel Protokoll 2)

338 Patienten wurden gemäß dem Bestrahlungsplan Kiel Protokoll 2 behandelt. Dieses sah eine kombinierte Bestrahlung aus perkutaner Strahlentherapie sowie interstitieller konformaler HDR-Brachytherapie vor. Das Prostata-Volumen sollte weniger als 60 ccm haben und es sollte ein Mindestabstand der Rektumhinterwand zum Prostatumor von 5 mm bestehen (Galalae et al. 2002).

2.2.1 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie erfolgte mittels oben genannter 4-Strahlenfelder-Technik in 25 Fraktionen über einen Zeitraum von 5 Tagen pro Woche mit einer Dosis von 2 Gy pro Fraktion. Das CTV wurde definiert als das Gebiet der pelvinen Lymphabflusswege des kleinen Beckens und schloss das GTV, definiert als das Gebiet der Prostataregion und der Samenblasen, mit ein. Insgesamt erfolgte mittels 15 MV-Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers die Applikation von 50 Gy, wobei die Prostataregion mittels individuell angepasster Kompensatoren auf 40 Gy limitiert wurde. Das PTV umschloss das CTV mit einem schmalen Rand insbesondere zwecks Kompensation von Bewegungsabweichungen des Patienten (Galalae et al. 2004).

2.2.2 HDR-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie erfolgte im Abstand von zwei Wochen, intermittierend zur perkutanen Strahlentherapie, um die Hospitalisierung des Patienten sowie die Gesamttherapiedauer möglichst kurz zu halten. Als Strahlenquelle diente Iridium-192 mit einer initialen Aktivität von 370 GBq. Die Planung, Applikation und Dokumentation der Zielvolumina erfolgten gemäß dem Report Nr. 58 der Internationalen Kommission für Strahlungseinheiten und Messung (ICRU) aus dem Jahre 1997. Mittels computergestützter transrektaler Ultraschallbildgebung (TRUS-Vorplanung) erfolgten zunächst die systematische Planimetrie sowie Modellierung der räumlichen Quellenpositionen bzw. Verweildauer der Strahlenquelle innerhalb der Prostata. Das CTV entsprach dabei dem GTV und unterteilte sich in zwei Ebenen, CTV 1 und CTV 2. Dabei war das CTV 1 definiert als die periphere Prostata-Zone gemäß Einteilung nach McNeal, während das CTV 2 die gesamte Prostata umfasste. Das PTV umfasste jeweils das CTV mit einem schmalen Rand von ca. 1-3 mm, um mögliche extrakapsuläre Ausbreitungen im Sinne eines High-Risk-Tumors zu erfassen. Die Referenzisodose der Peripherie des PTV 1 wurde durch die minimale Zieldosis (Minimum Target Dose 1 – MTD 1) definiert und betrug möglichst 15 Gy pro Behandlungssitzung. Die MTD 2 des PTV 2 betrug 8-9 Gy, um auch multifokale Tumorausbreitungen zu berücksichtigen. Diese Einteilung berücksichtigte die Schonung der benachbarten Risikoorgane, welche eine geringere Strahlentoleranzdosis aufweisen, für die prostatistische Urethra beträgt die maximale Einzeldosis pro Fraktion 12 Gy, für die Rektumwand entsprechend 8 Gy. Nach Applikation von meist 8 Hohlnadeln gemäß der vorausgehenden Modellierung erfolgte in Afterloading-Technik die Applikation der schrittbewegten Strahlenquelle, welche jeweils bis zum Erreichen der berechneten Referenzisodosen für einige Sekunden im Zielgebiet des Prostatkarzinoms verblieb (Galalae et al. 2004). Insgesamt erhielt somit die periphere Zone, der Ort, in dem sich die meisten Prostatakarzinome finden lassen, eine Dosisaufsättigung bis 70 Gy.

2.3 Toxizität

Die Erfassung der Langzeittoxizität nach Strahlentherapie erfolgte an Hand eines modifizierten Dokumentationsbogens der späten Nebenwirkungen „Abdomen/Unterbauch“, Version 1.0 (Galalae 2003), basierend auf der Klassifikation uner-

wünschter Nebenwirkungen CTCAE Version 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) der RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Neben Laborwertveränderungen werden insbesondere therapiebedingte Auswirkungen auf den Urogenitaltrakt und den Gastrointestinaltrakt mit einhergehenden Komplikationen bei der Miktion und Defäkation dokumentiert und gemäß einer Gradeinteilung von 0 (keine Funktionsstörung) bis 4 (sehr starke Funktionsstörung) beschrieben (siehe Tabelle 10). Zudem werden der Zeitpunkt und die Dauer der Nebenwirkungen erfasst.

Tabelle 10: Klassifikation nach RTOG/EORTC zur Erfassung der Langzeittoxizität

| Kategorie | Organsystem | Unterpunkt | Funktionsstörung | Grad |
|-----------|-----------------------------|------------|---|---------|
| 1 | Laborwerte | 1.1 | Hämoglobin | 0 bis 4 |
| | | 1.2 | Leukozyten | 0 bis 4 |
| | | 1.3 | Granulozyten | 0 bis 4 |
| | | 1.4 | Thrombozyten | 0 bis 4 |
| | | 1.5 | Lymphozyten | 0 bis 4 |
| 2 | Haut/Unterhaut (RTOG) | 2.1 | Hautveränderungen | 0 bis 4 |
| | | 2.2 | Unterhautveränderungen | 0 bis 4 |
| | | 2.3 | Pigmentierung im Strahlenfeld | 0 bis 3 |
| 3 | Leber | 3.1 | Funktionsstörung | 0 bis 4 |
| 4 | Niere | 4.1 | Funktionsstörung | 0 bis 4 |
| 5 | Knochen | 5.1 | Knochen lokal im ehem. Strahlenfeld | 0 bis 4 |
| 6 | Herz | 6.1 | Herzfunktion | 0 bis 4 |
| | | 6.2 | Hypertonie | 0 bis 4 |
| | | 6.3 | Hypotonie | 0 bis 4 |
| | | 6.4 | Phlebitis/Thrombose/Embolie | 0 bis 4 |
| 7 | Gelenke | 7.1 | Gelenke lokal im ehem. Strahlenfeld | 0 bis 4 |
| 8 | Nervensystem | 8.1 | Gemütslage | 0 bis 4 |
| | | 8.2 | Kopfschmerzen/ Verhaltensveränderungen | 0 bis 4 |
| | | 8.3 | Schwindel | 0 bis 3 |
| | | 8.4 | Schlafstörungen | 0 bis 3 |
| 9 | Endokrines System | 9.1 | Libido | 0 bis 3 |
| | | 9.2 | Amenorrhoe | - |
| | | 9.3 | Hitzewallungen | 0 bis 3 |
| 10 | Harnblase/Urethra | 10.1 | Blase | 0 bis 4 |
| | | 10.2 | Inkontinenz | 0 bis 3 |
| | | 10.3 | Urethra/Harnverhalt | 0 bis 3 |
| 11 | Allgemein/Gastro-Intestinal | 11.1 | Karnofsky-Index | 0 bis 4 |
| | | 11.2 | Appetit | 0 bis 3 |
| | | 11.3 | Übelkeit | 0 bis 3 |
| | | 11.4 | Durchfall | 0 bis 4 |
| | | 11.5 | Obstipation | 0 bis 4 |
| | | 11.6 | Analsphinkterfunktion | 0 bis 3 |
| | | 11.7 | Alopezie | 0 bis 3 |
| | | 11.8 | Fieber/Schüttelfrost | 0 bis 4 |
| | | 11.9 | Myalgie/Arthralgie | 0 bis 3 |

3 Ergebnisse

3.1 Primäre Endpunkte

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 59 Monaten (3,1 – 193 Monate). In der Gruppe der nativ behandelten Patienten lag die mittlere Follow-up-Zeit bei 56,11 Monaten (3,1 – 193 Monate), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 62 Monaten (3,4 – 192 Monate).

3.1.1 Gesamtüberleben

Das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 142,6 Monate (SE = 7,1). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 89,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 3 entnommen werden.

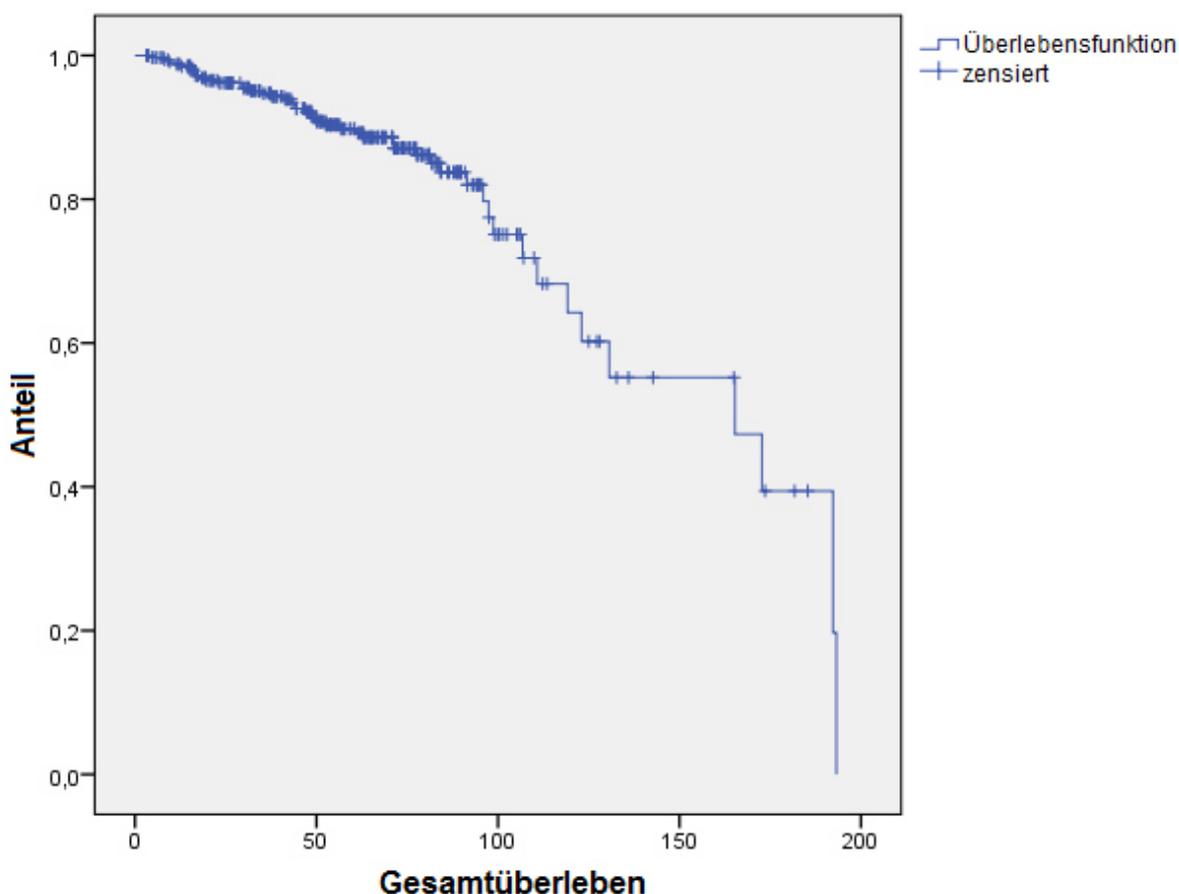


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn

3.1.2 Krebspezifisches Überleben

Das mittlere Prostatakarzinom-spezifische Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 168,5 Monate (SE = 6,3). Die Prostatakarzinom-spezifische 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 96,3 %. Die krebs-spezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 4 entnommen werden.

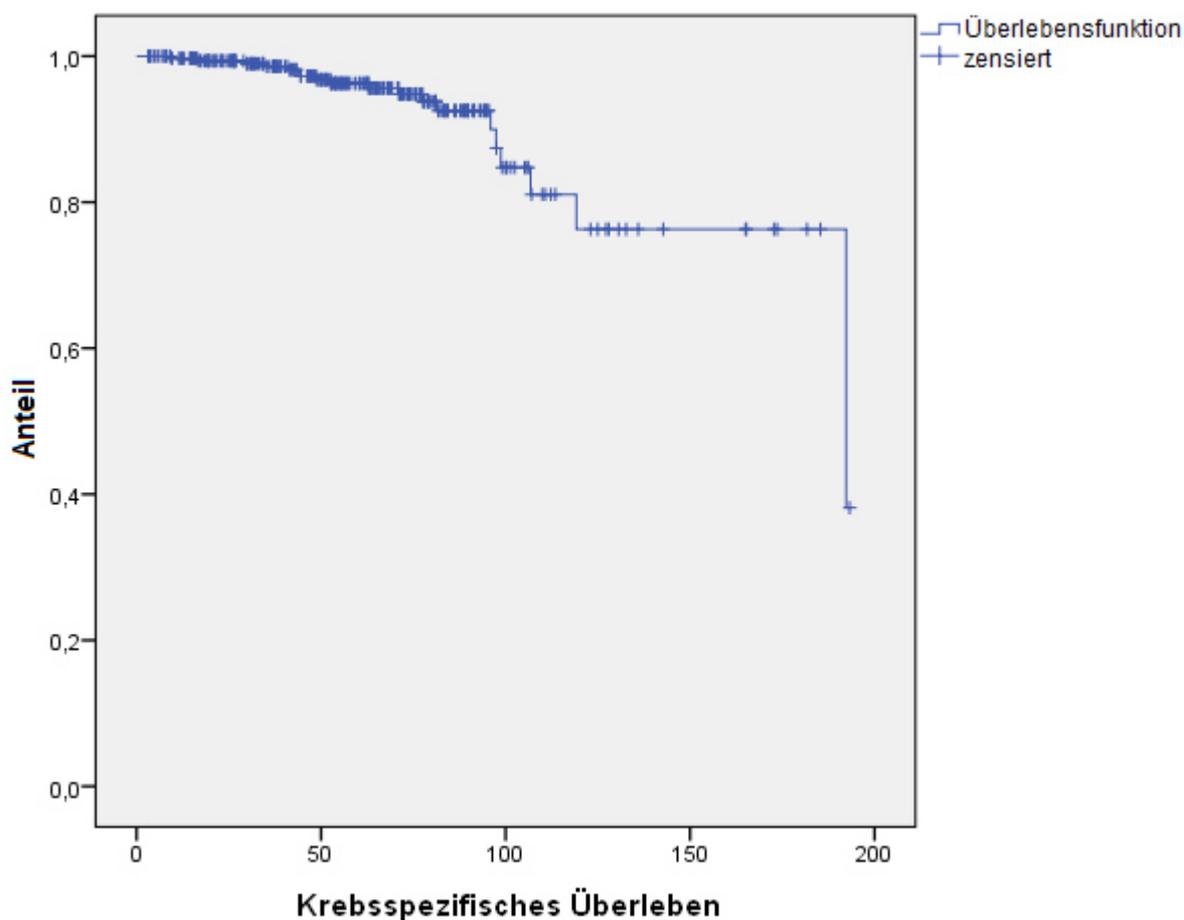


Abbildung 4: Krebsspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn

3.1.3 Lokalrezidivrate

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 180,4 Monate (SE = 4,8). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 96,3 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 5 entnommen werden.

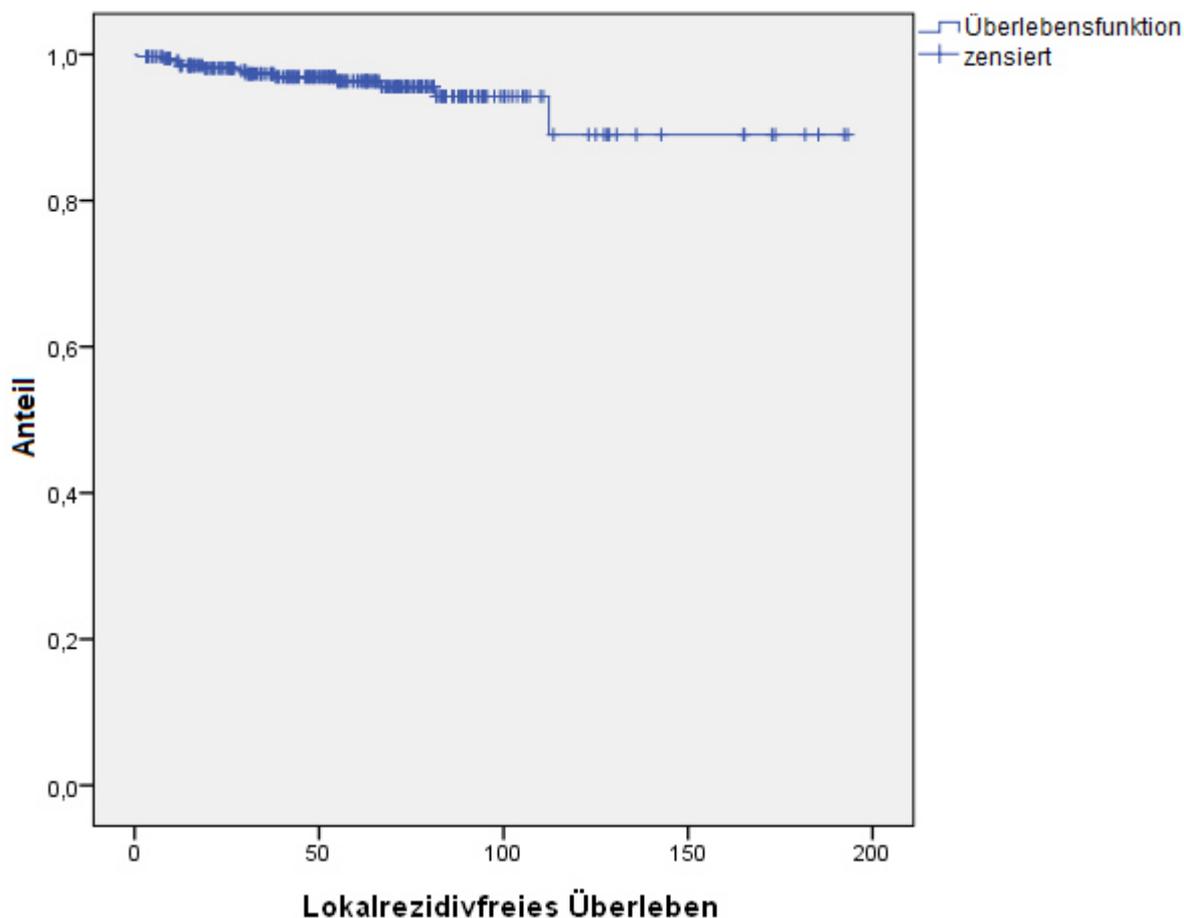


Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn

3.1.4 Fernmetastasenrate

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 167,2 Monate (SE = 6,2). Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 92,6 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 6 entnommen werden.

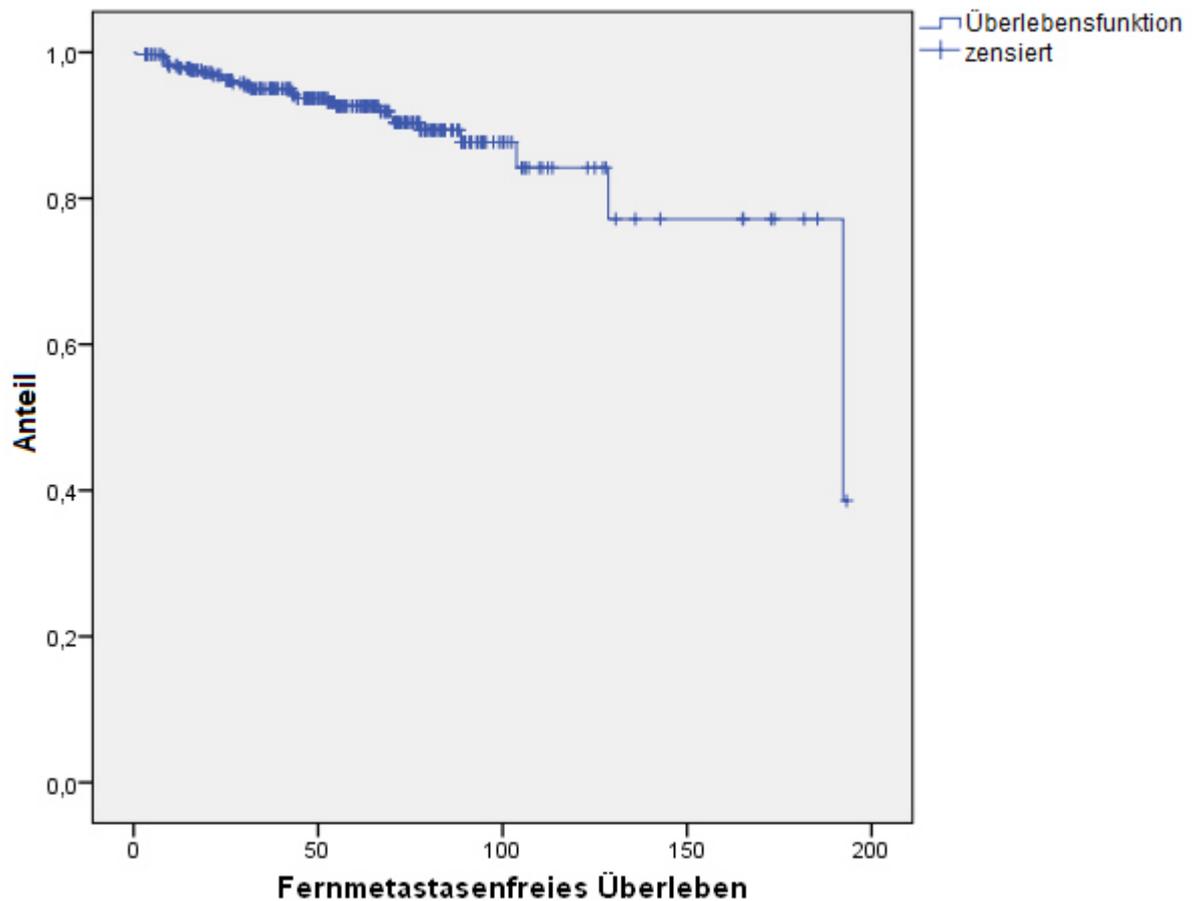


Abbildung 6: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn

3.1.5 Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO

3.1.5.1 Gesamtkollektiv

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 125,4 Monate (SE = 6,3). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lag bei 65,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 7 entnommen werden.

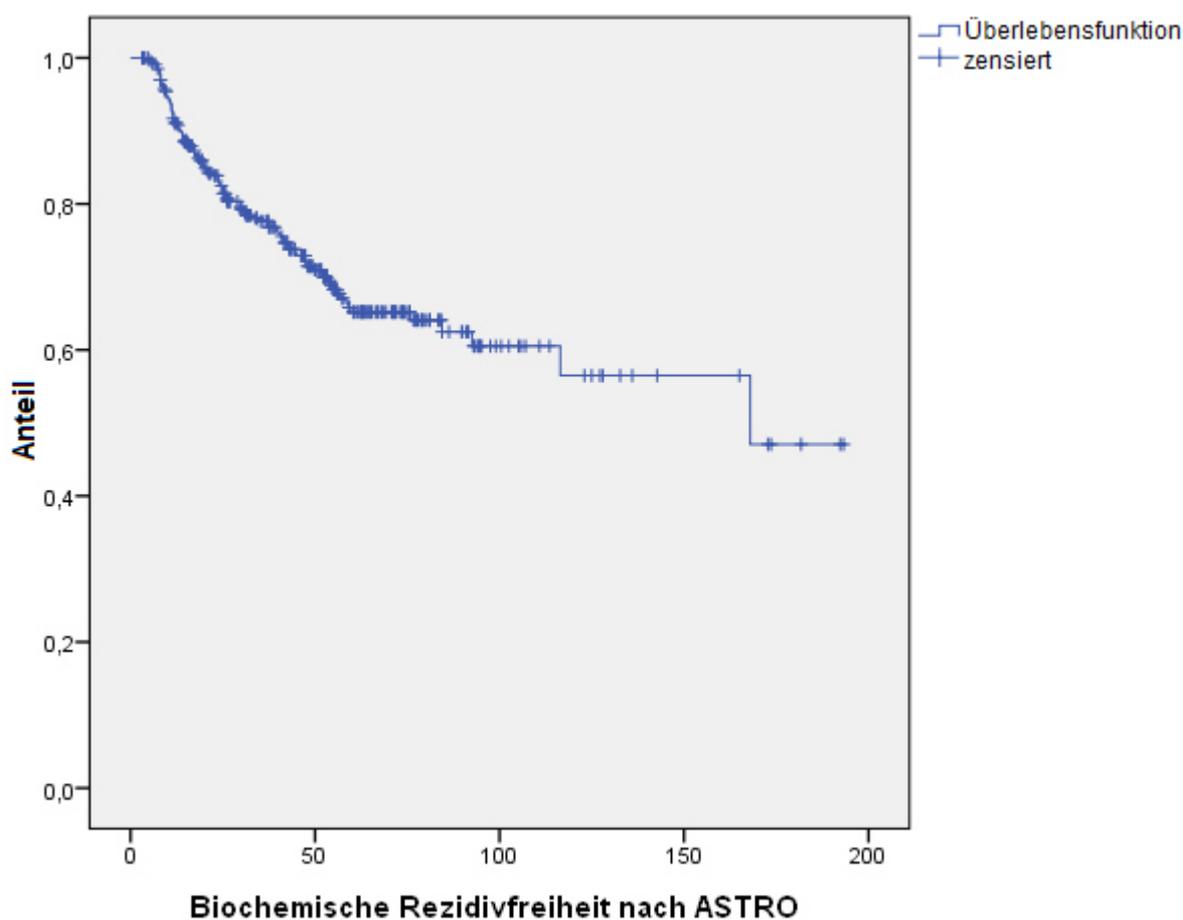


Abbildung 7: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn, Gesamtkollektiv

3.1.5.2 Einteilung nach Risikogruppen

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Low-Risk-Gruppe 152,2 Monate (SE = 9,4), in der Low Intermediate-Risk-Gruppe 113,15 Monate (SE = 6,1), in der High Intermediate-Risk-Gruppe 80,3 Monate (SE = 5,8), in der High-Risk-Gruppe 97,8 Monate (SE = 8,6). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Low-Risk-Gruppe bei 84,1 %, in der Low Intermediate-Risk-Gruppe bei 75,8 %, in der High Intermediate-Risk-Gruppe bei 71,8 % und in der High-Risk-Gruppe bei 51,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 8 entnommen werden. Die Verläufe der vier Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 29,06; $p = 0,000$).

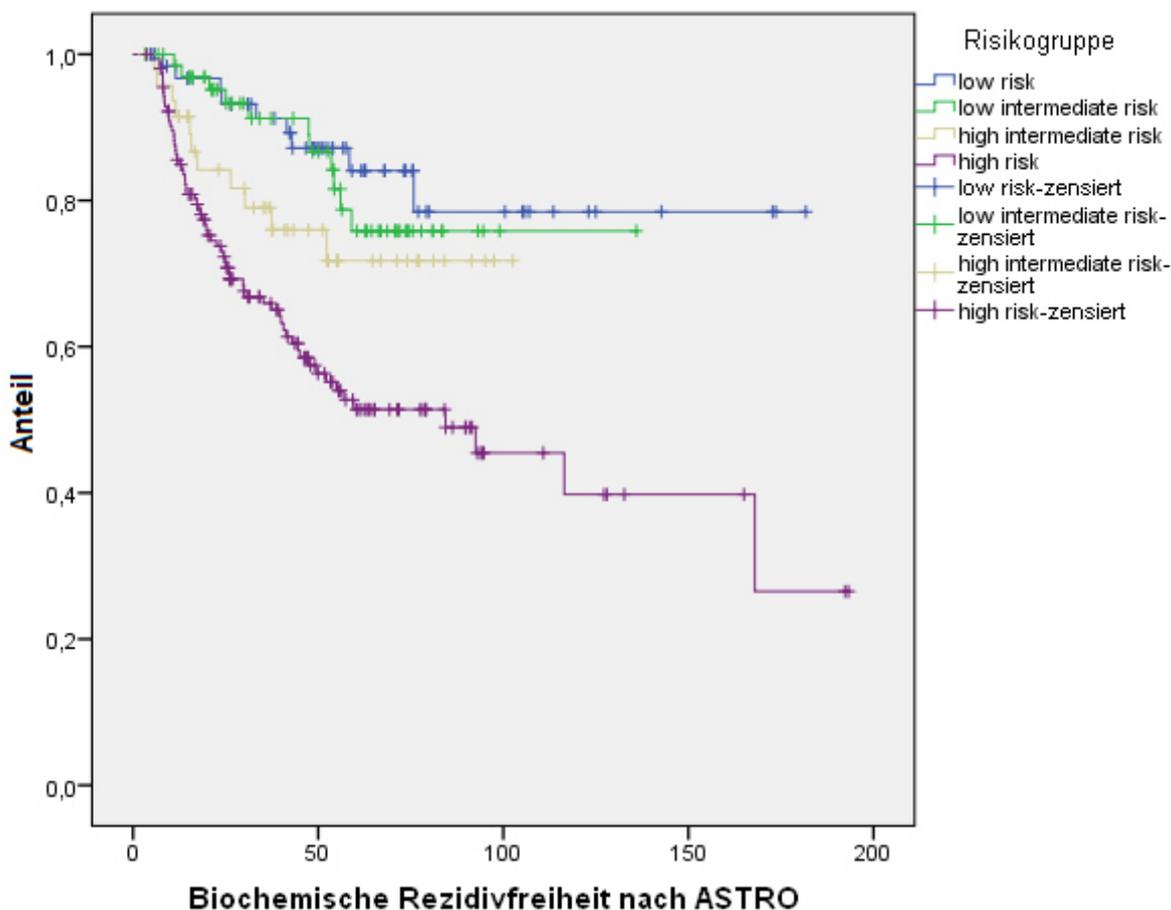


Abbildung 8: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn, alle Risikogruppen im Vergleich

3.1.6 Biochemische Tumorkontrolle nach Phoenix

3.1.6.1 Gesamtkollektiv

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 109,1 Monate (SE = 6,6). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lag bei 62,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 9 entnommen werden.

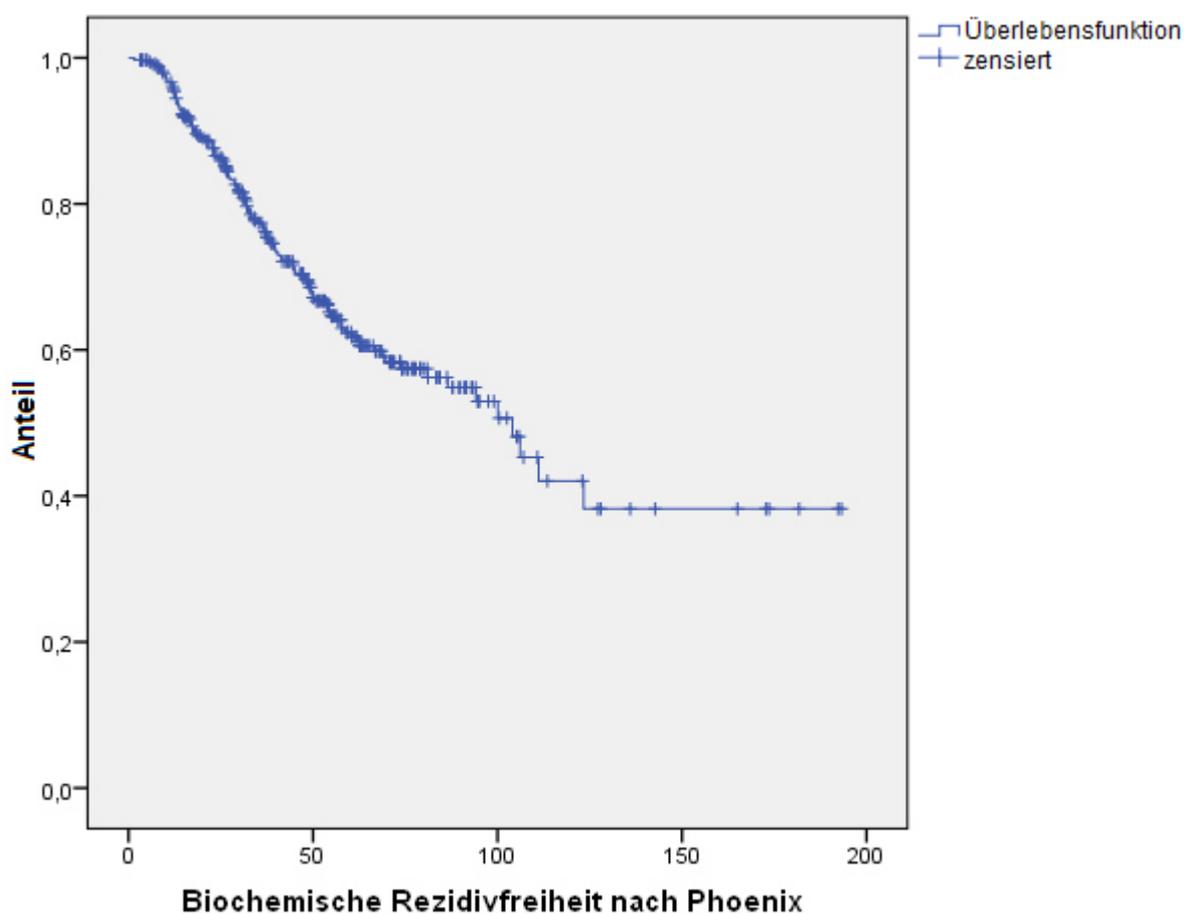


Abbildung 9: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn, Gesamtkollektiv

3.1.6.2 Einteilung nach Risikogruppen

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Low-Risk-Gruppe 133,9 Monate (SE = 11,6), in der Low Intermediate-Risk-Gruppe 98,8 Monate (SE = 10,5), in der High Intermediate-Risk-Gruppe 80,8 Monate (SE = 5,5), in der High-Risk-Gruppe 80,7 Monate (SE = 7,9). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Low-Risk-Gruppe bei 76,3 %, in der Low Intermediate-Risk-Gruppe bei 79,6 %, in der High Intermediate-Risk-Gruppe bei 66,1 % und in der High-Risk-Gruppe bei 48 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 10 entnommen werden. Die Verläufe der vier Gruppen unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi Square = 34,33; $p = 0,000$).

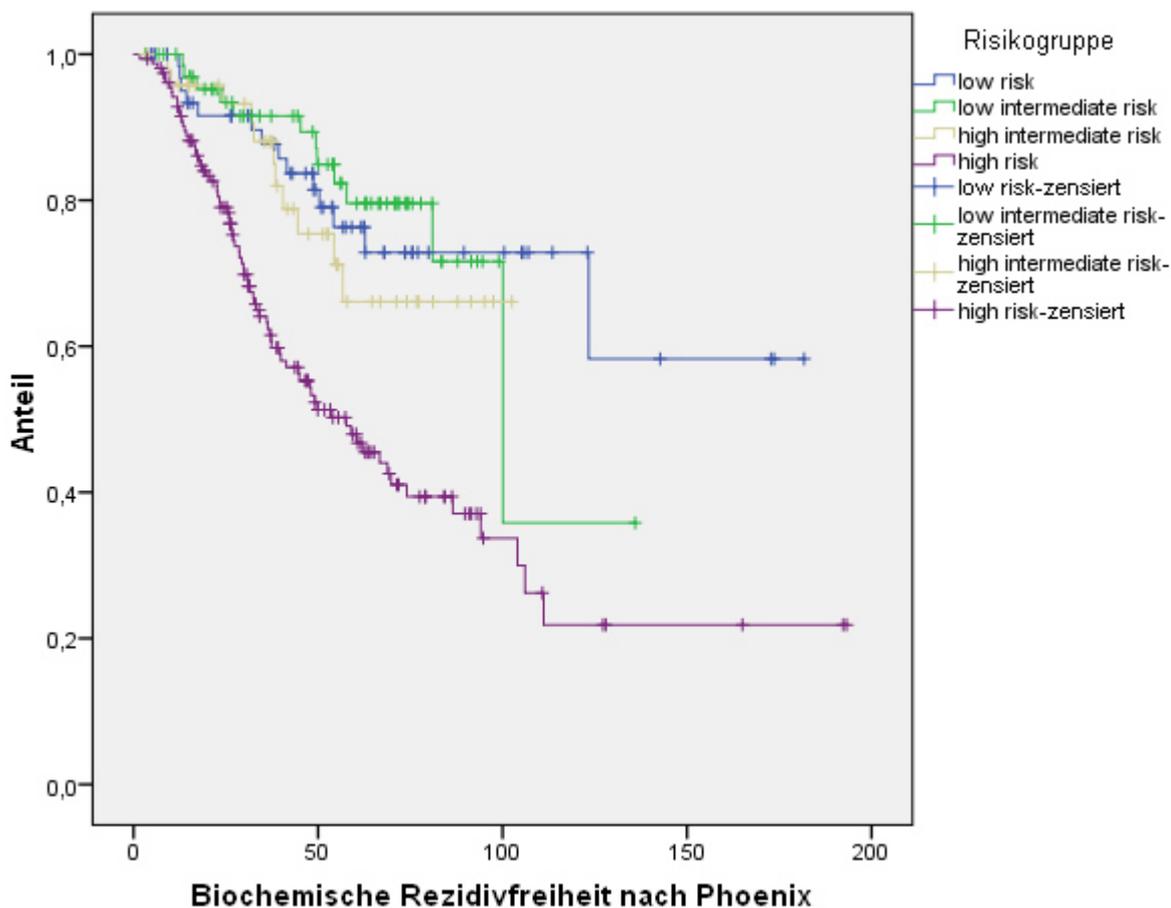


Abbildung 10: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn, alle Risikogruppen im Vergleich

3.1.7 Tumorfrees Überleben

Die mittlere Dauer des tumorfreien Überlebens betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle insgesamt 158,9 Monate (SE = 6,8). Die Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 90,3 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 11 entnommen werden.

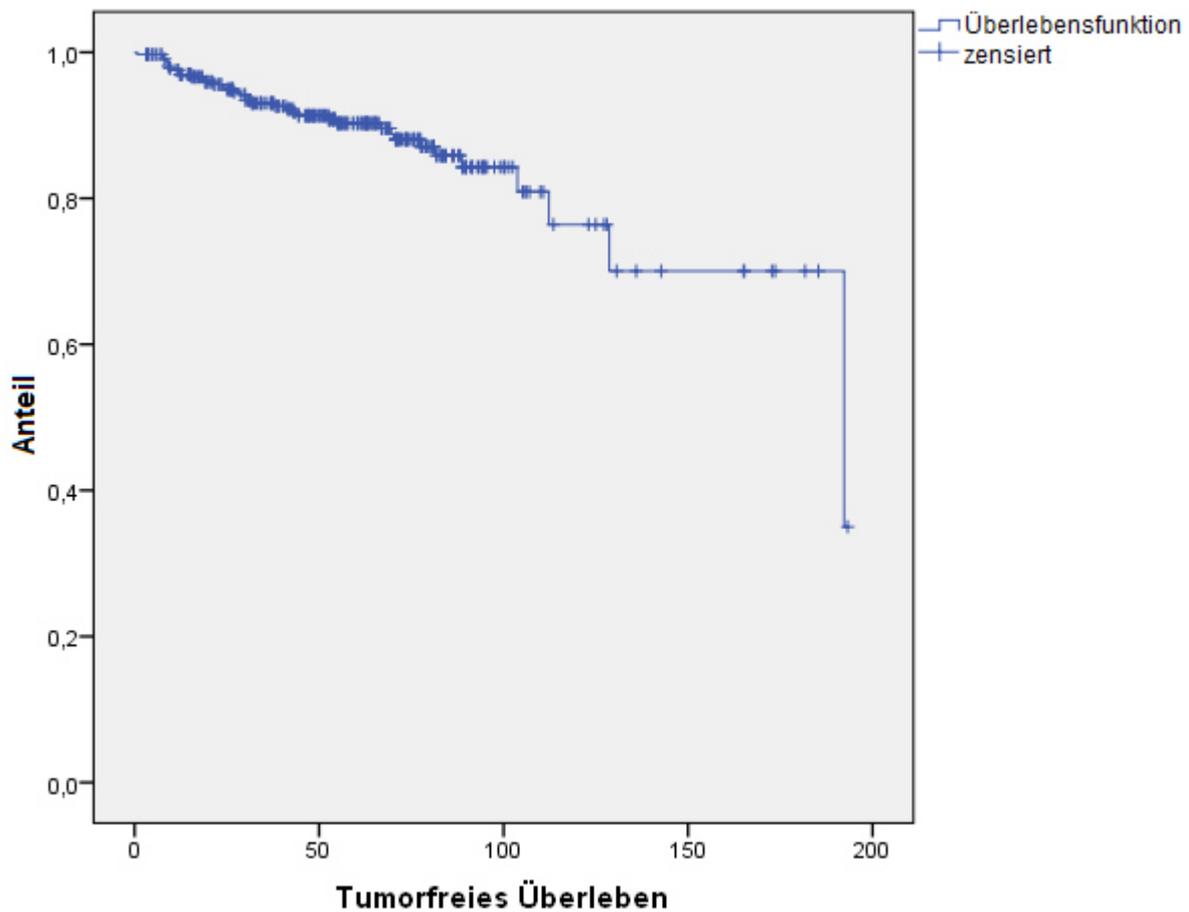


Abbildung 11: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn

3.2 Univariate Analyse der Hormontherapie nach Risikogruppen

3.2.1 Gesamtüberleben

3.2.1.1 Non-High-Risk-Gruppe

In der Non-High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 146,4 Monate (SE = 12,3), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapier-ten Patienten 148,7 Monate (SE = 12). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 89,9 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 92,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 12 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,086; $p = 0,769$).

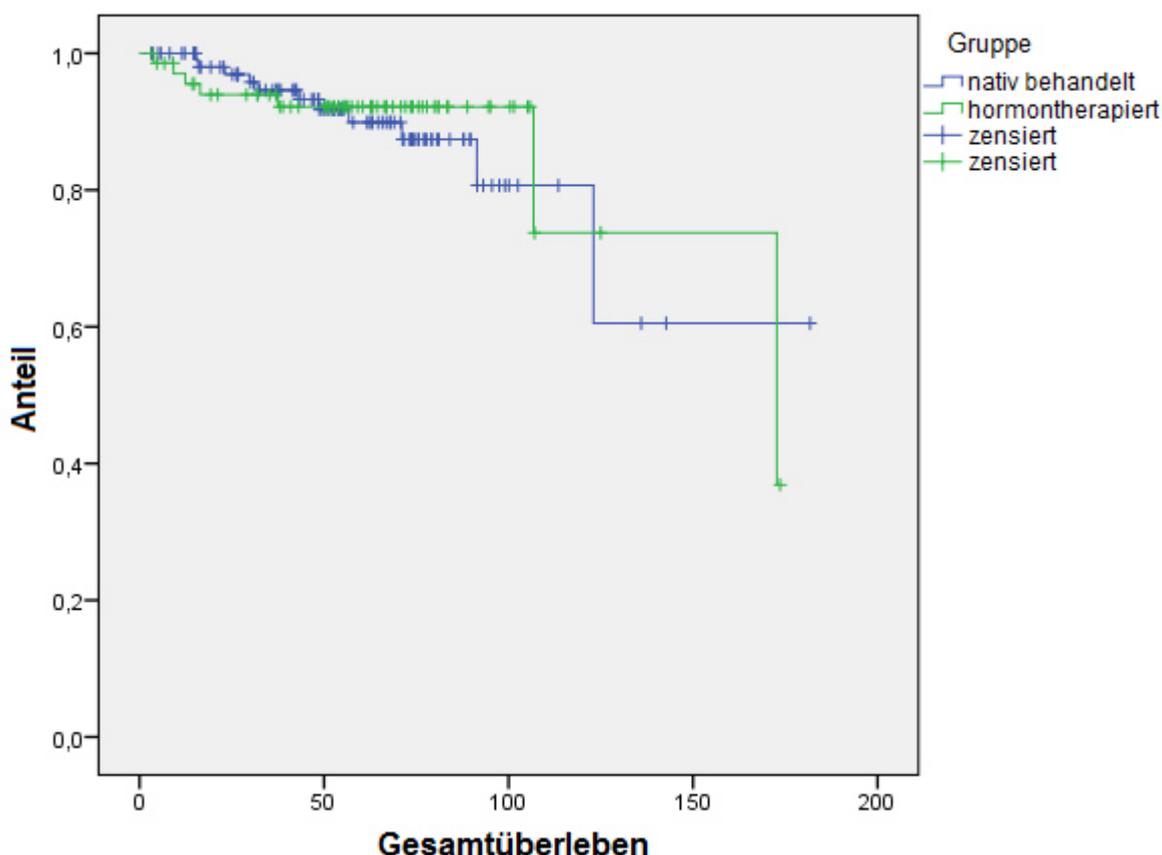


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe

3.2.1.2 High-Risk-Gruppe

In der High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 135,3 Monate (SE = 16,4), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 134,3 Monate (SE = 11,7). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 92 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 86,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 13 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,252; $p = 0,616$).

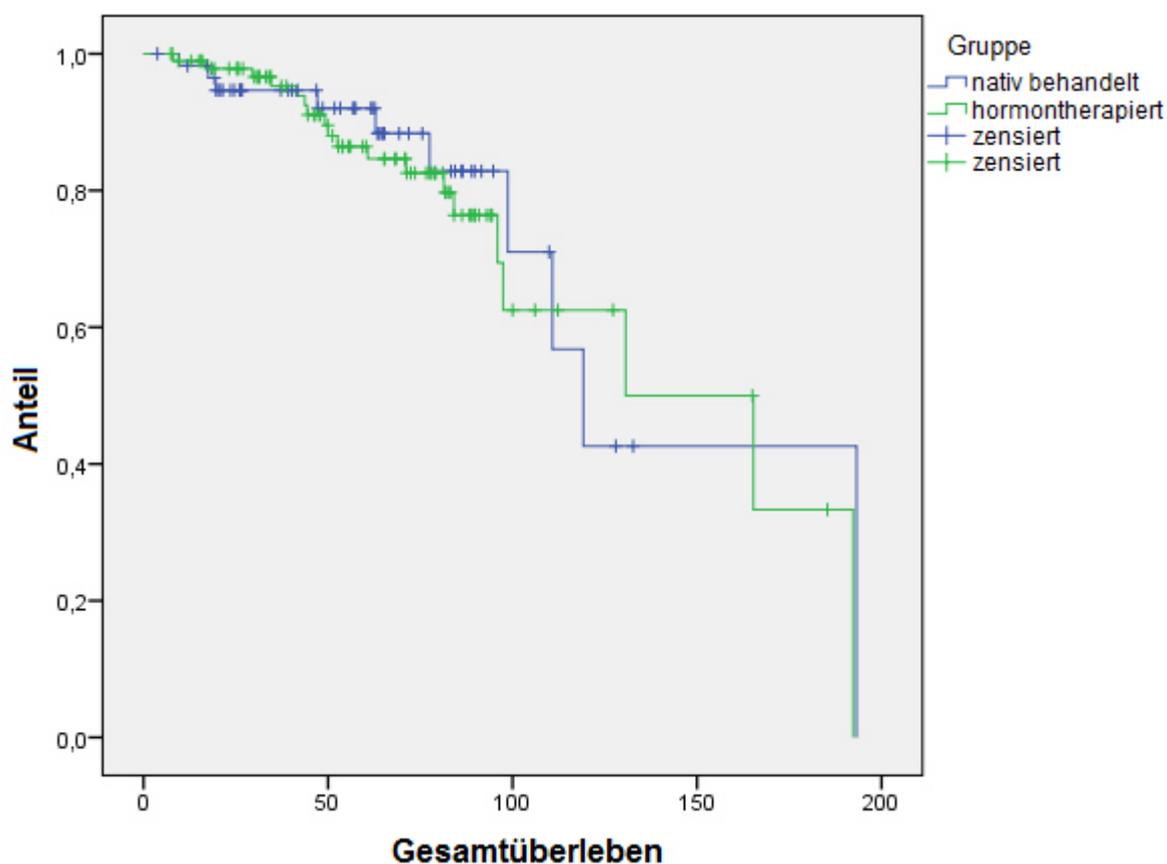


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe

3.2.2 Krebspezifisches Überleben

3.2.2.1 Non-High-Risk-Gruppe

Das mittlere Prostatakarzinom-spezifische Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 179,6 Monate (SE = 2,1), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 157,9 Monate (SE = 12). Die Prostatakarzinom-spezifische 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 98,4 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 98,5 %. Die krebspezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 14 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,651; $p = 0,420$).

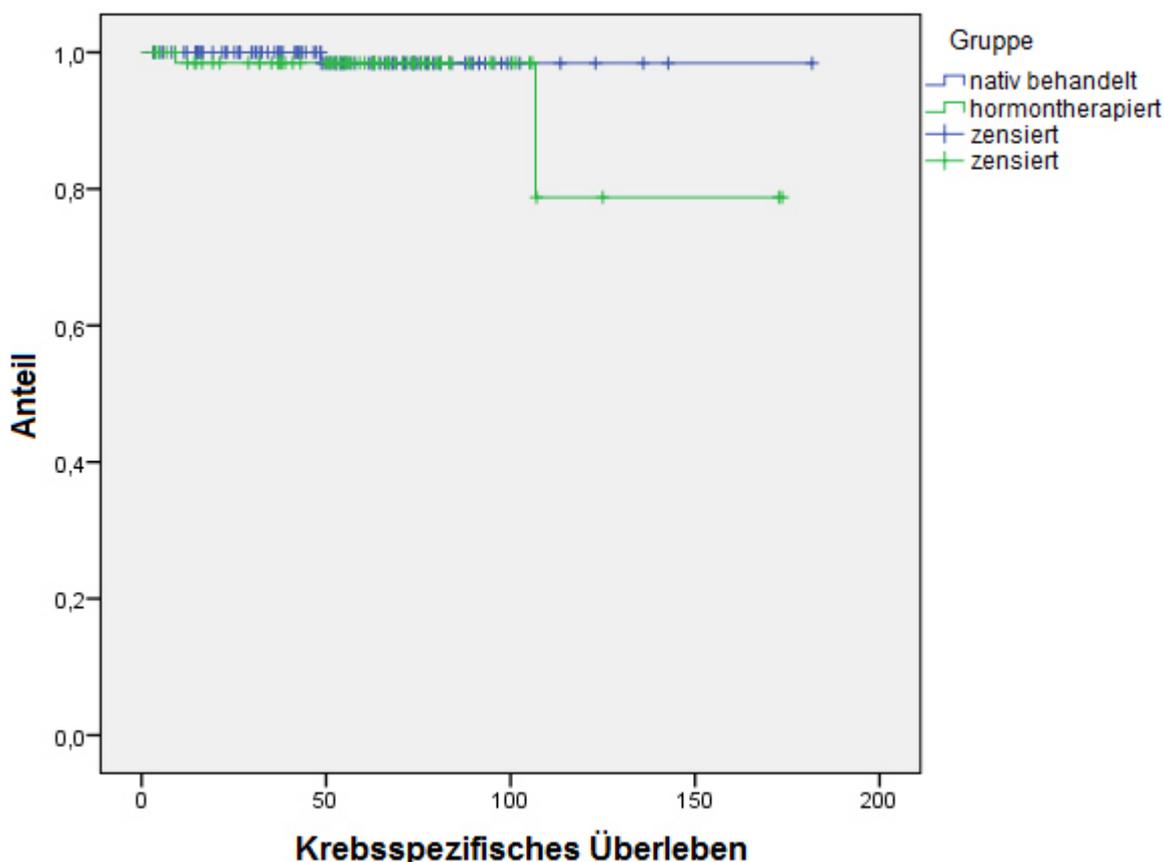


Abbildung 14: Krebsspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe

3.2.2.2 High-Risk-Gruppe

Das mittlere Prostatakarzinom-spezifische Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 154,7 Monate (SE = 16,6), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 156,7 Monate (SE = 11,6). Die Prostatakarzinom-spezifische 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 100 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 90,4 %. Die krebspezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 15 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,047; $p = 0,306$).

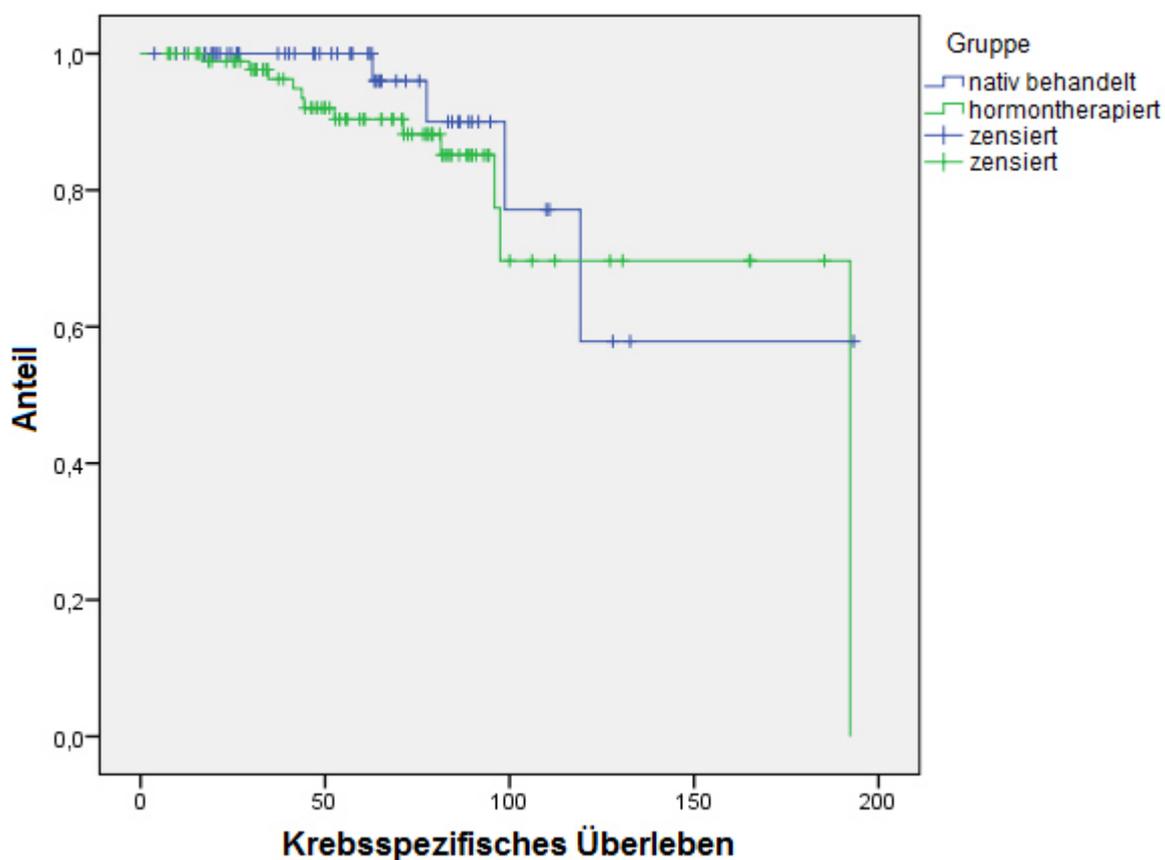


Abbildung 15: Krebspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe

3.2.3 Lokalrezidivrate

3.2.3.1 Non-High-Risk-Gruppe

In der Gruppe der nativ behandelten Patienten kam es im nachbeobachteten Zeitraum zu keinem Auftreten eines Lokalrezidivs. In der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten betrug die mittlere Dauer seit Radiotherapiestart bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs unter Berücksichtigung der zensierten Fälle 179,2 Monate (SE = 1,8). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 100 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 95,6 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 16 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 2,651; $p = 0,103$).

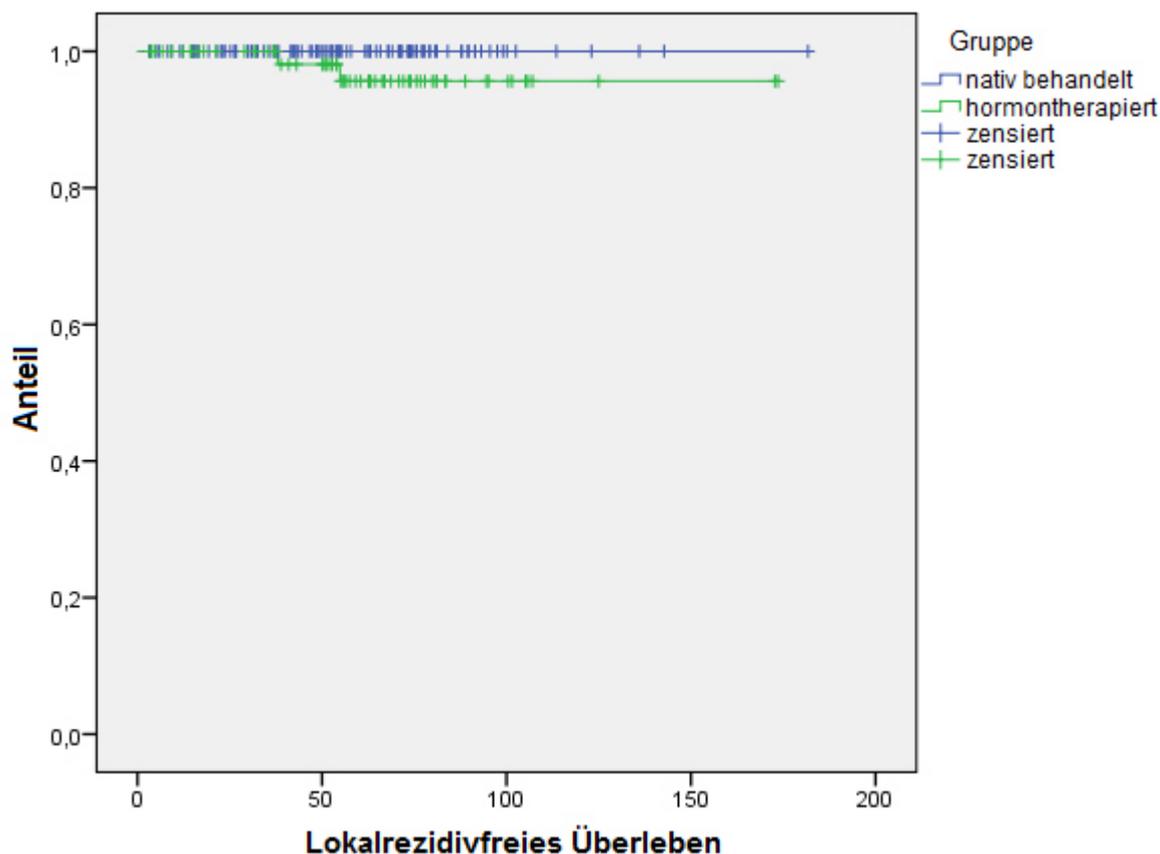


Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe

3.2.3.2 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Radiotherapiestart bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 186 Monate (SE = 5), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 163,7 Monate (SE = 11). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 95,8 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 93,3 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 17 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,558; $p = 0,212$).

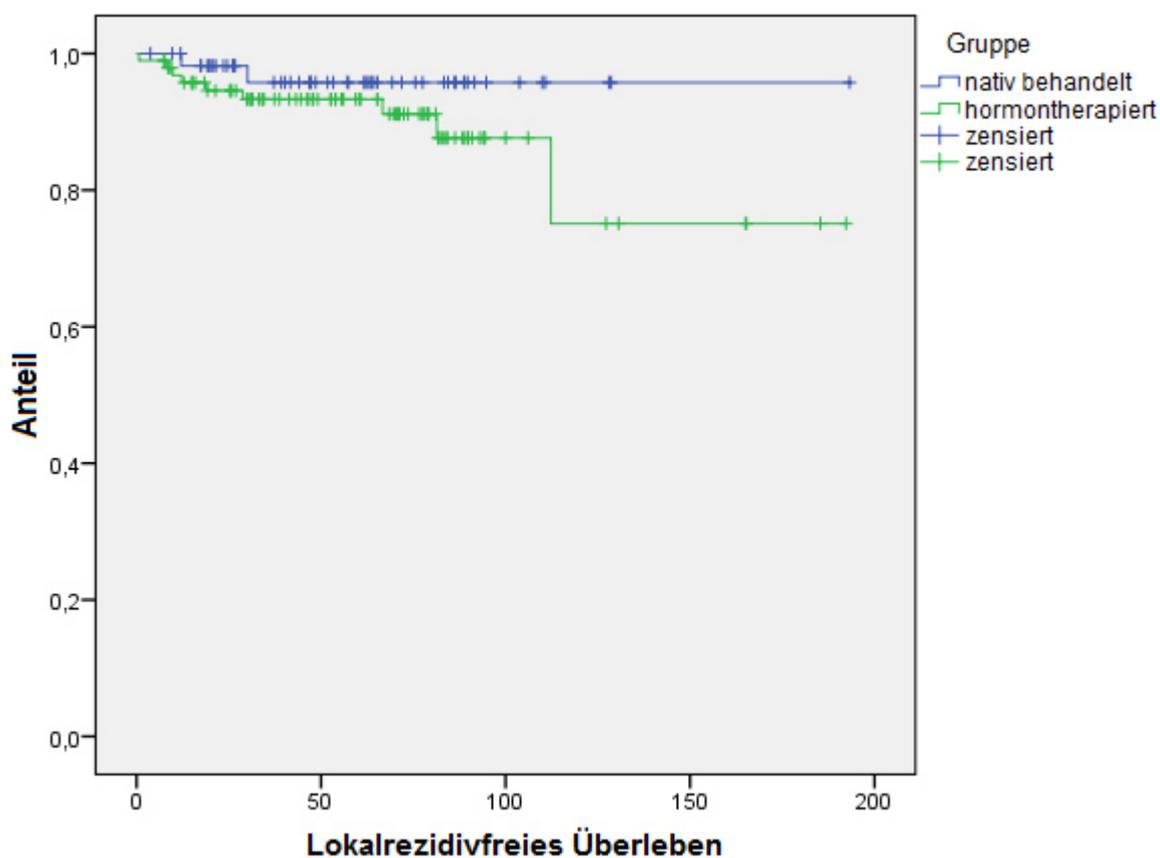


Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe

3.2.4 Fernmetastasenrate

3.2.4.1 Non-High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 178,4 Monate (SE = 2,3), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 168,2 Monate (SE = 3,8). Das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 98 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 96 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 18 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,174; $p = 0,676$).

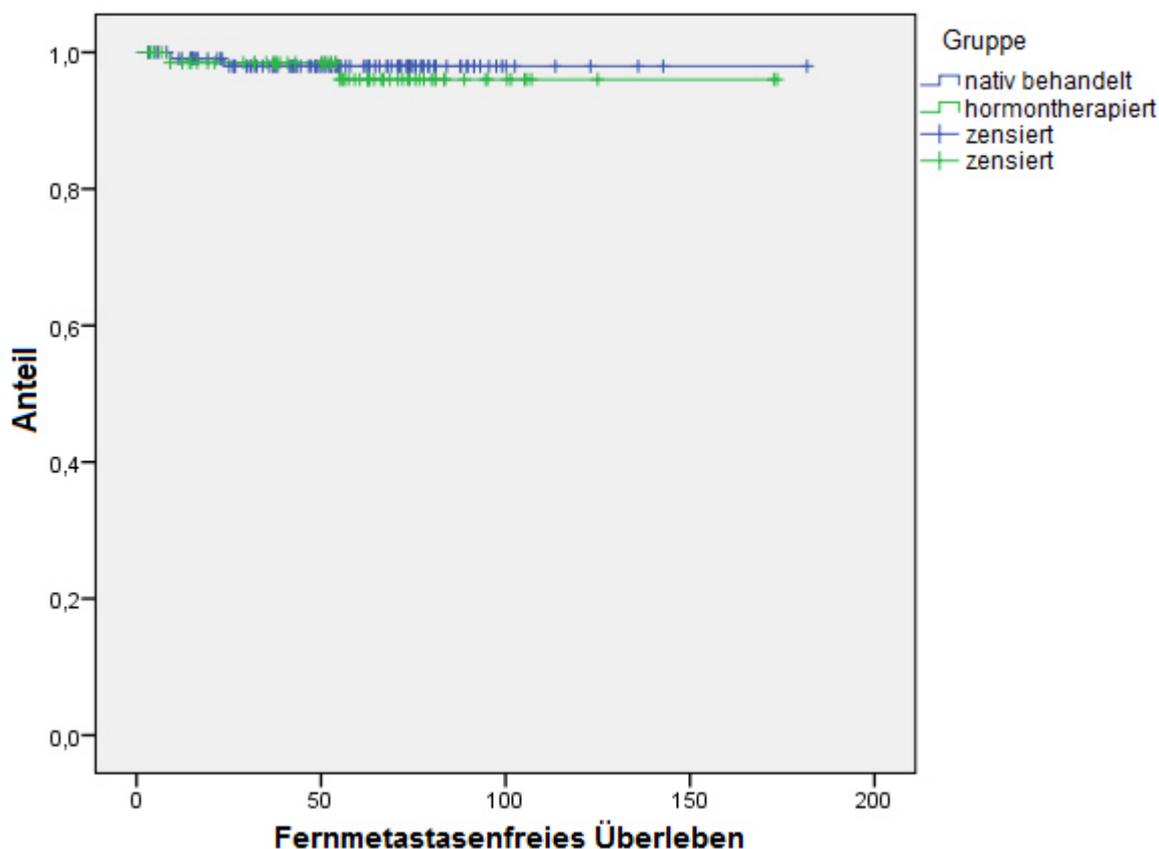


Abbildung 18: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe

3.2.4.2 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 131,7 Monate (SE = 18), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 160,6 Monate (SE = 7,7). Das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 91,2 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 85,5 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 19 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,139; $p = 0,710$).

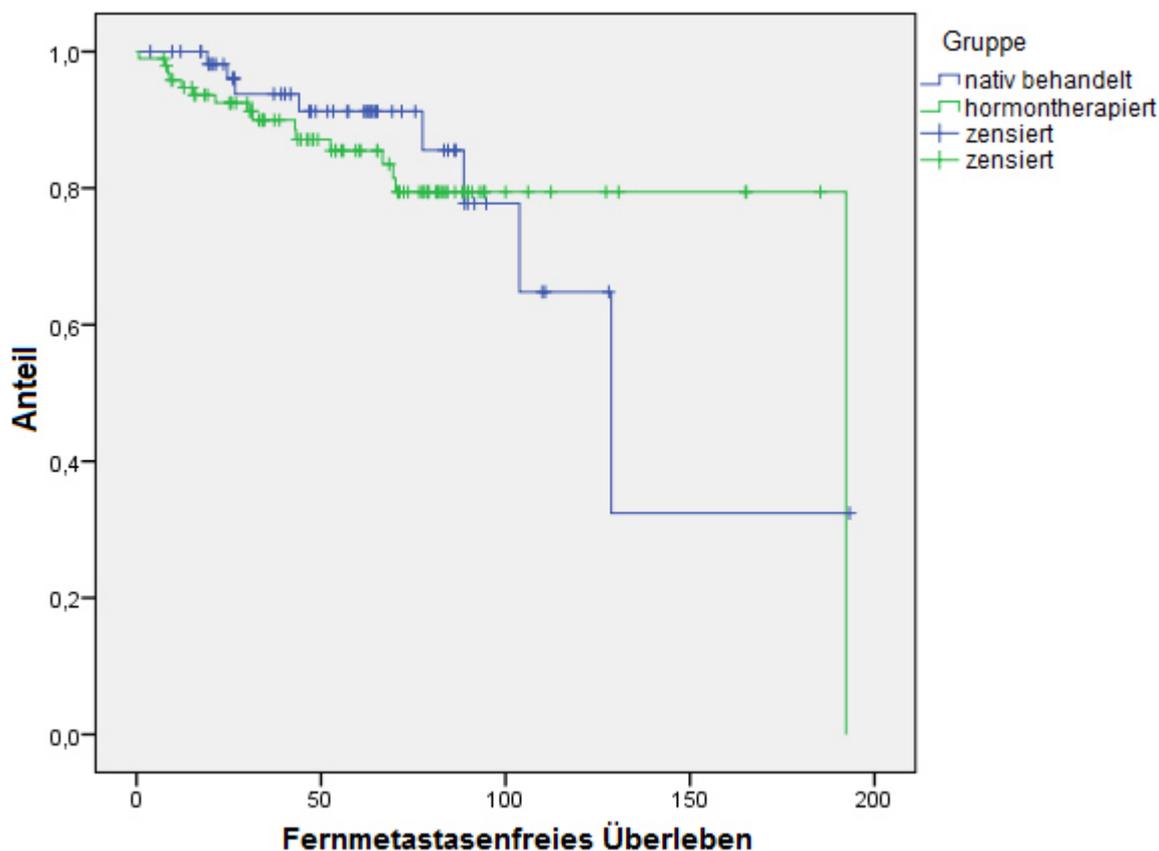


Abbildung 19: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk-Gruppe

3.2.5 Biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO

3.2.5.1 Non-High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 143,1 Monate (SE = 7,9), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 141,8 Monate (SE = 8,5). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 72,9 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 81,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 20 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,133; $p = 0,715$).

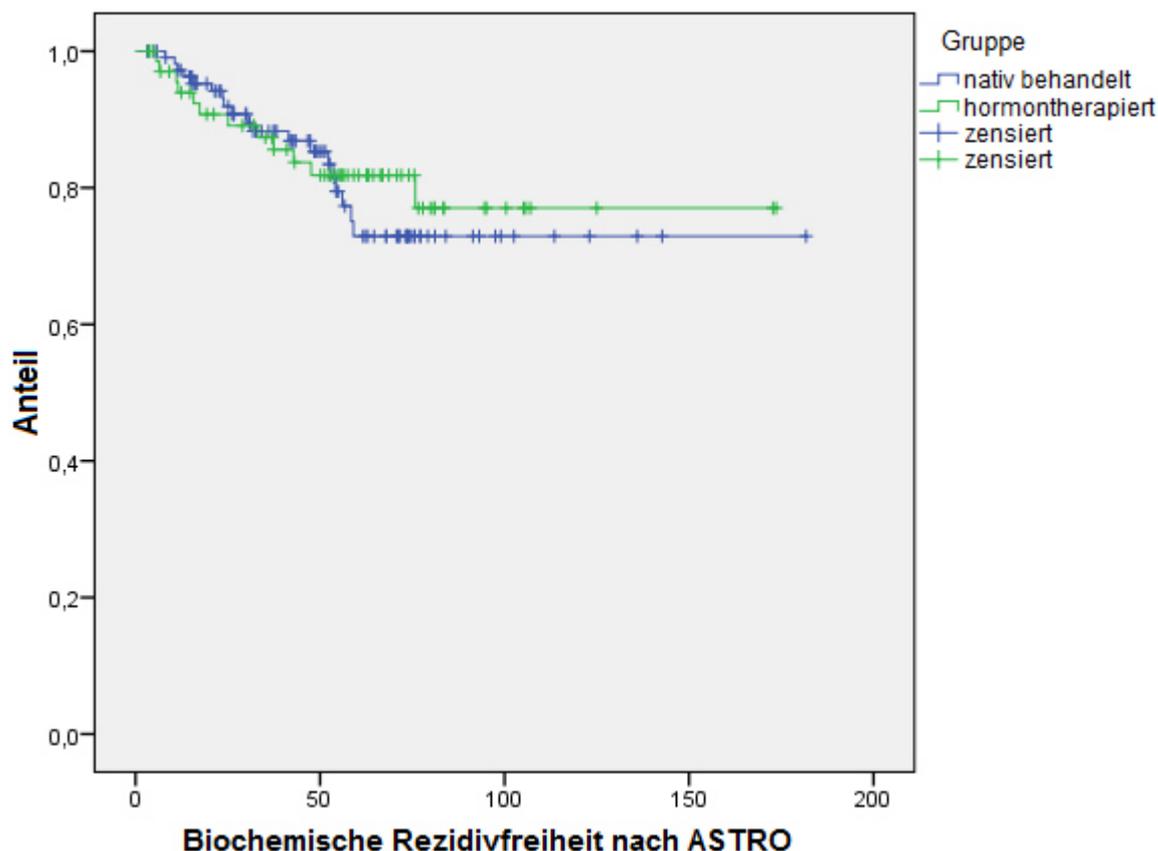


Abbildung 20: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk-Gruppe

3.2.5.2 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 108,8 Monate (SE = 14,4), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 92,1 Monate (SE = 10,3). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 60,2 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 46,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 21 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,835; $p = 0,361$).

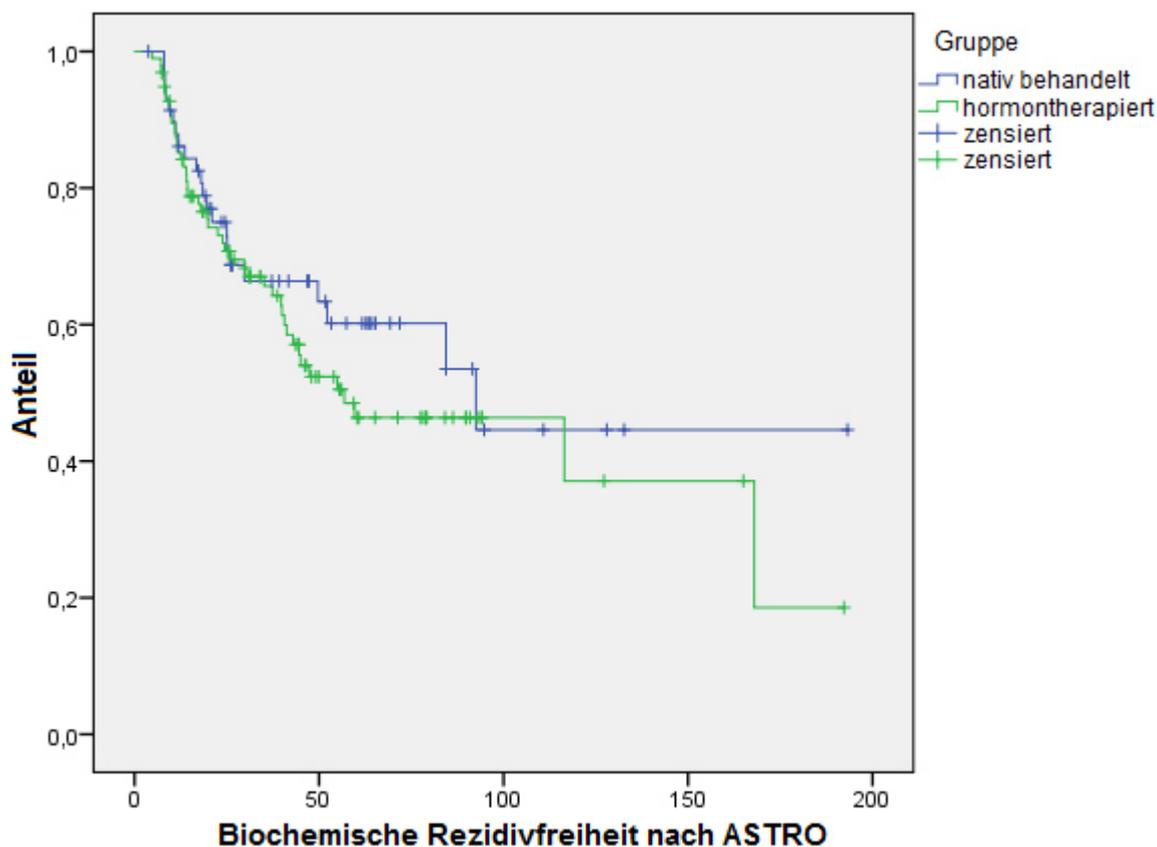


Abbildung 21: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe

3.2.6 Biochemische Tumorkontrolle nach Phoenix

3.2.6.1 Non-High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix- Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 132,5 Monate (SE = 10,5), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 124 Monate (SE = 12,6). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 73,4 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 77,1 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 22 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,048; $p = 0,826$).

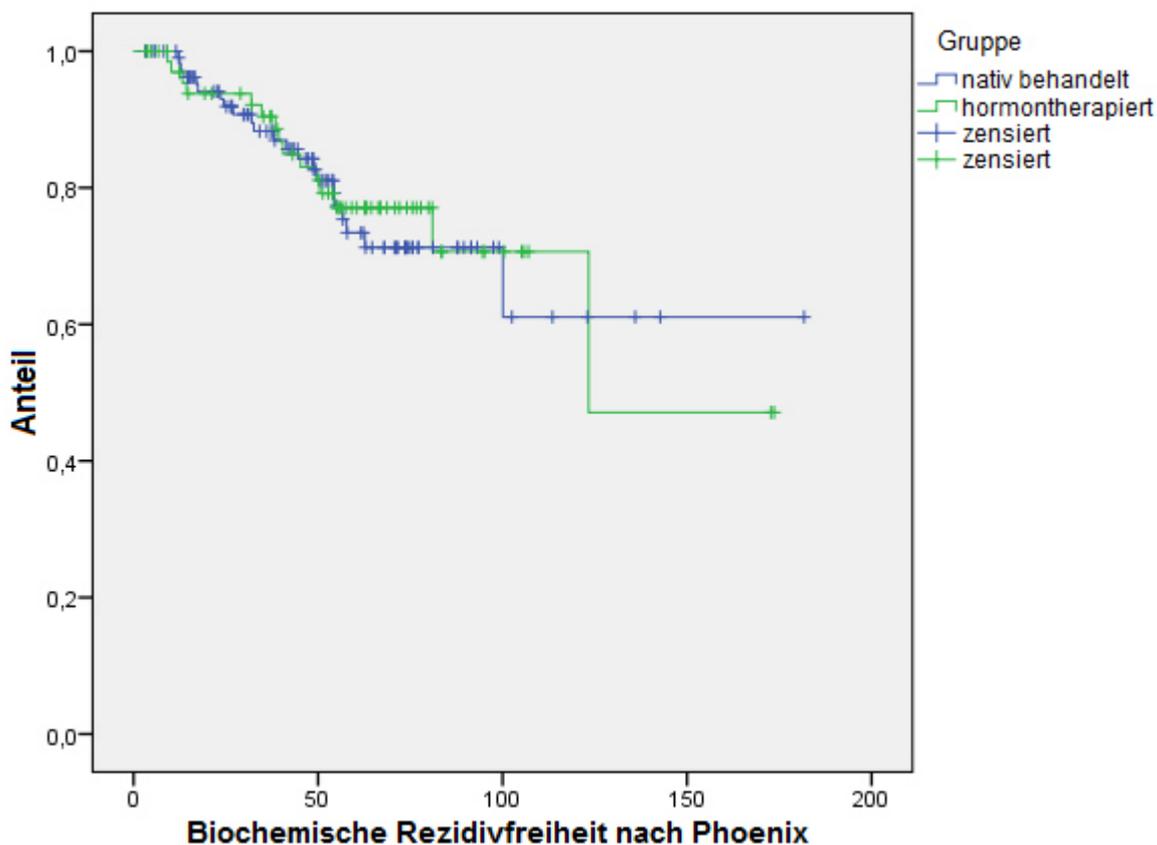


Abbildung 22: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk Gruppe

3.2.6.2 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix- Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 88,3 Monate (SE = 13,2), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 75,5 Monate (SE = 9,5). Die Überlebensrate ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 56,2 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 43,1 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 23 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,549; $p = 0,459$).

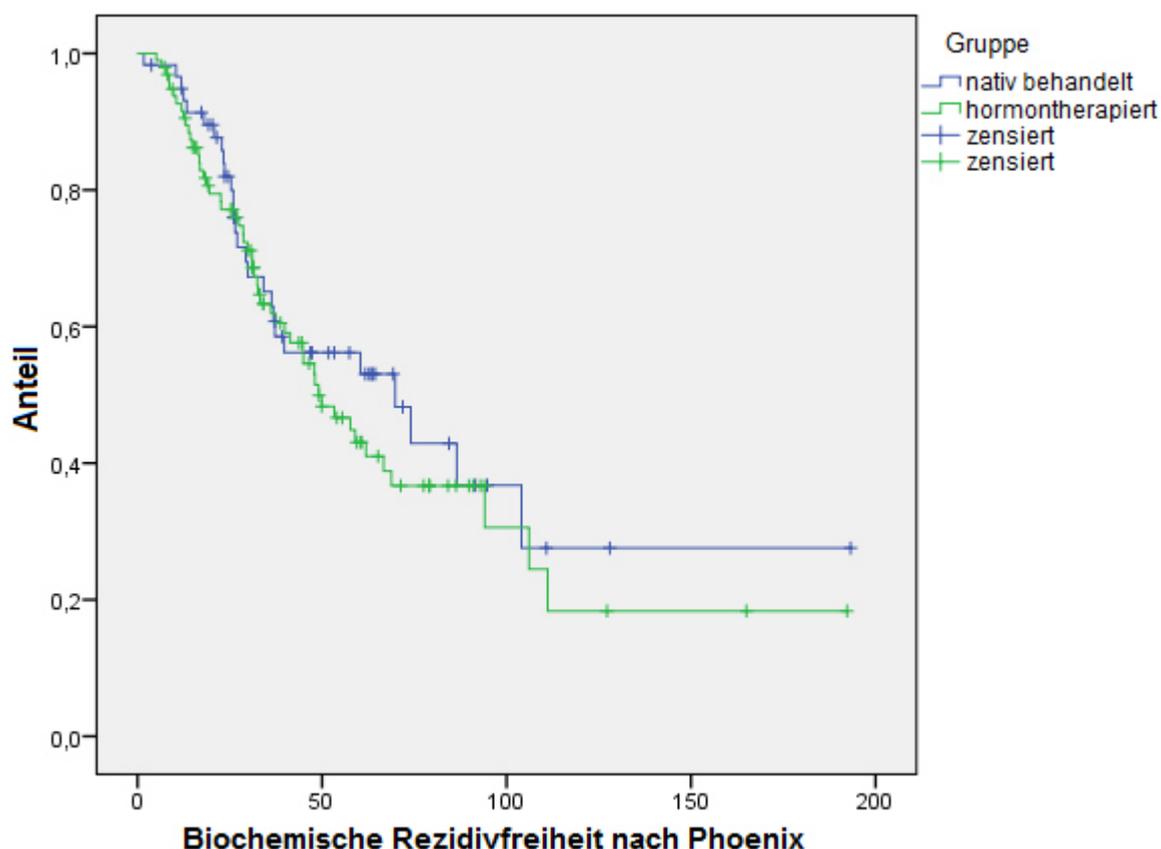


Abbildung 23: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe

3.2.7 Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO und Phoenix

Eine Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle der Non-High-Risk-Gruppe und der High-Risk-Gruppe nach ASTRO und Phoenix zeigen Tabelle 11 und Tabelle 12. (JÜR = Jahres-Überlebensrate, NHT = neoadjuvante Hormontherapie)

Tabelle 11: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO

| ASTRO | nativ 5-JÜR | nativ 10-JÜR | nach NHT 5-JÜR | nach NHT 10-JÜR | Signifikanz |
|---------------|----------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Non-High-Risk | 72,9 % | 72,9 % | 81,8 % | 77 % | p=0,715 |
| High Risk | 60,2 % | 44,6 % | 46,4 % | 37,1 % | p=0,361 |

Tabelle 12: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix

| Phoenix | nativ 5-JÜR | nativ 10-JÜR | nach NHT 5-JÜR | nach NHT 10-JÜR | Signifikanz |
|---------------|----------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Non-High-Risk | 73,4 % | 61,1 % | 77,1 % | 70,6 % | p=0,826 |
| High Risk | 56,2 % | 27,6 % | 43,1 % | 18,3 % | p=0,459 |

3.2.8 Tumorfrees Überleben

3.2.8.1 Non-High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer des tumorfreien Überlebens betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 178,4 Monate (SE = 2,3), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 165,7 Monate (SE = 4,5). Die tumorfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 98 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 94,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 24 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,821; $p = 0,365$).

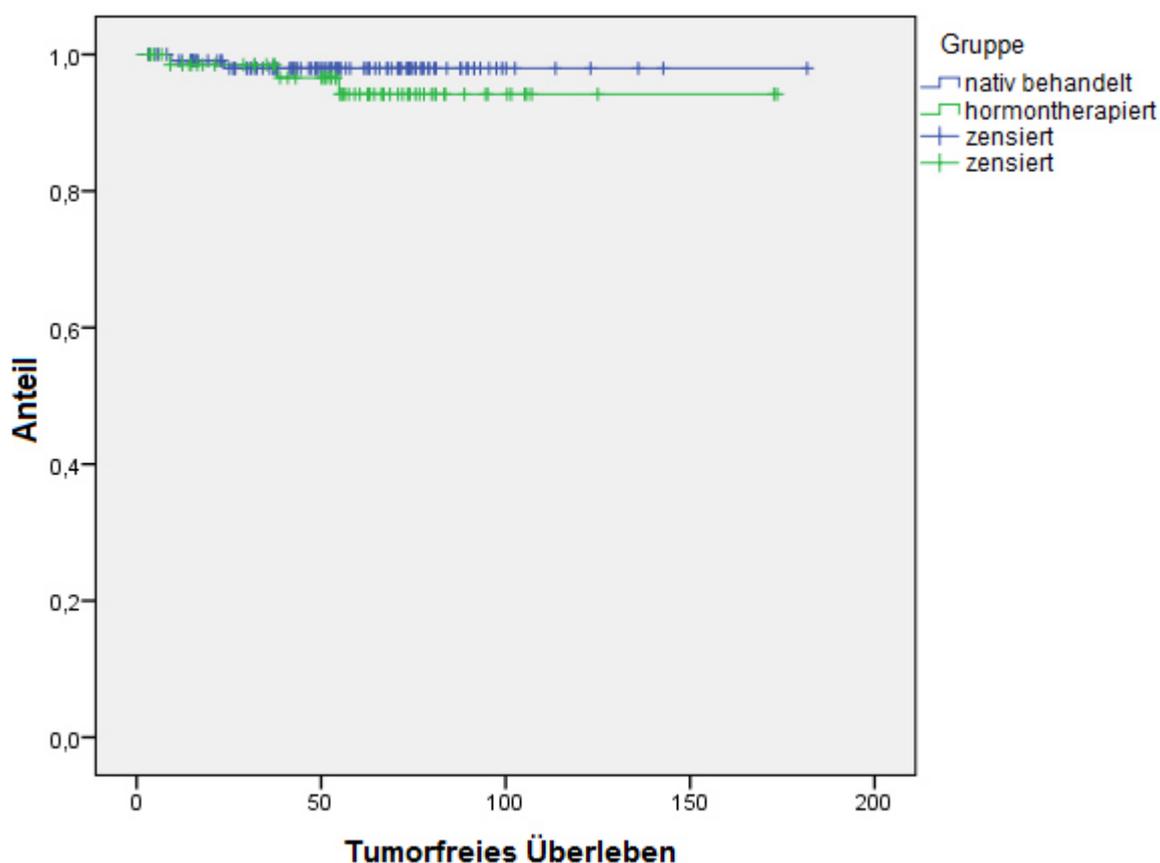


Abbildung 24: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der Non-High-Risk Gruppe

3.2.8.2 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer des tumorfreien Überlebens betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle in der Gruppe der nativ behandelten Patienten 126,74 Monate (SE = 17,5), in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten 142,1 Monate (SE = 11,1). Die tumorfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Gruppe der nativ behandelten Patienten bei 87,1 %, in der Gruppe der neoadjuvant hormontherapierten Patienten bei 81,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 25 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,409; $p = 0,522$).

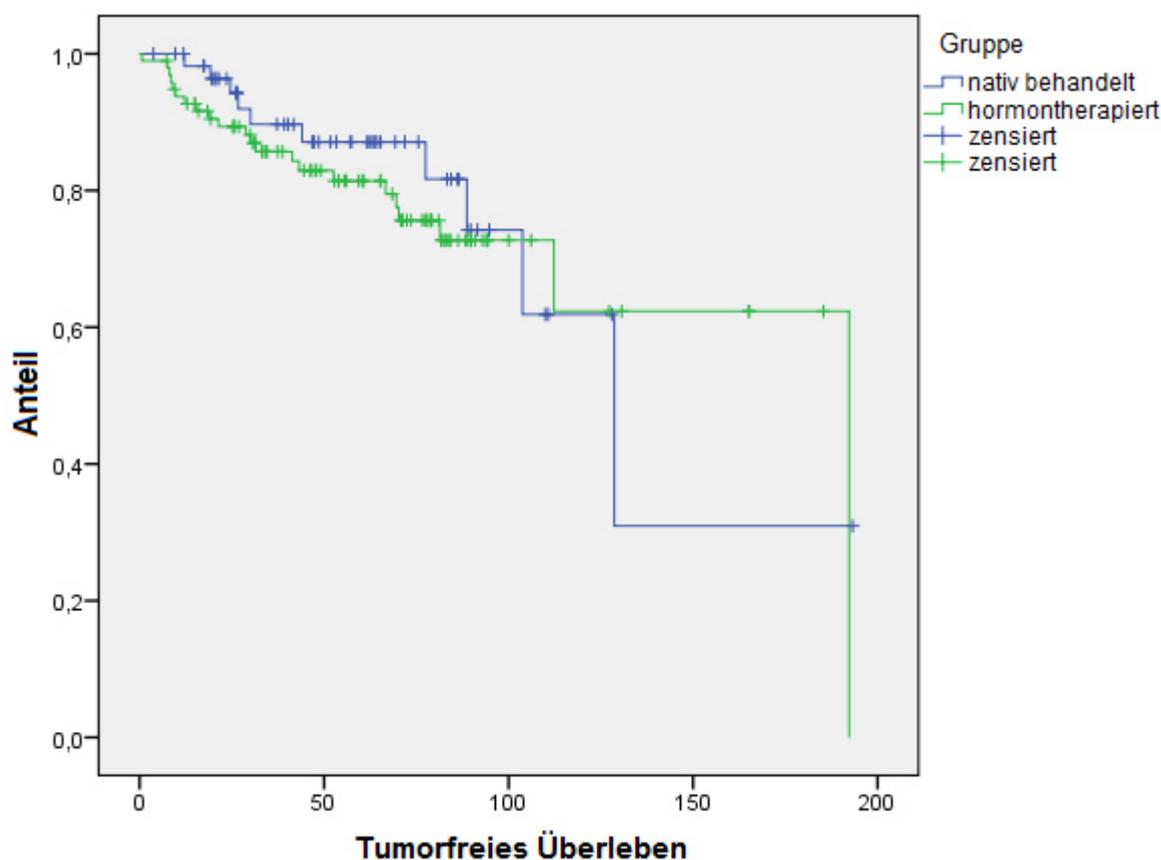


Abbildung 25: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich innerhalb der High-Risk Gruppe

3.3 Langzeittoxizität

Insgesamt 99 der 338 berücksichtigten Patienten entwickelten Spätnebenwirkungen im Bereich des Urogenital- und/oder Gastrointestinaltraktes. Dabei kam es bei 61 Patienten zu Spätnebenwirkungen 1. Grades, 34 Patienten entwickelten Spätnebenwirkungen 2. Grades und 12 entwickelten Spätnebenwirkungen 3. Grades. Nebenwirkungen der Gradstärke 4 traten nicht auf. Die einzelnen Verteilungen der Nebenwirkungen können der Tabelle 13 und Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 13: Anzahl der aufgetretenen urogenitalen Spätnebenwirkungen.

| Urogenital | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Blase | 34 | 14 | 3 | 0 |
| Inkontinenz | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Urethra/Harnverhalt | 8 | 3 | 4 | 0 |
| gesamt | 43 | 19 | 8 | 0 |

Tabelle 14: Anzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Spätnebenwirkungen.

| Gastrointestinal | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Durchfall | 27 | 17 | 4 | 0 |
| Obstipation | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Analosphinkterfunktion | 0 | 2 | 1 | 0 |
| gesamt | 27 | 20 | 5 | 0 |

4 Diskussion

4.1 Strahlentherapie

Die kurative Therapie des Prostatakarzinoms beinhaltet die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie. Letztere unterscheidet die perkutane Strahlentherapie von der LDR-Brachytherapie (z.B. Seed-Implantation) und der HDR-Brachytherapie (z.B. Afterloading). Sind die Voraussetzungen für eine kurative Therapie gegeben (Lebenserwartung > 10 Jahre, geringe Komorbidität), so ist die Wahl der Therapie abhängig vom ermittelten Risiko-Stadium. Die radikale Prostatektomie (RP) ist eine primäre Therapieoption für Patienten aller Risikogruppen mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (S3 Leitlinie, Wirth et al. 2011). Oberstes Ziel ist die R0-Resektion, welche Priorität vor der potenterhaltenden, nerverhaltenden Resektion hat. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate korreliert direkt mit der Risikogruppe des Prostatakarzinoms (Hull et al. 2002). Die perkutane 3-D-konformale Strahlentherapie kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit der HDR-Brachytherapie erfolgen. Sie sollte jedoch dosiseskaliert (>72Gy) durchgeführt werden. Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil und Alternative zur RP und perkutanen Strahlentherapie (S3 Leitlinie, Wirth et al. 2011). Erektile Dysfunktionen und Belastungsharninkontinenz treten bei der Strahlentherapie im Vergleich zur RP seltener auf. Nachteile ergeben sich wiederum durch urogenitale Spättoxizitäten (Proktitis) und Harntraktfunktionsstörungen (Zystitis). Für die Behandlung von Intermediate-Risk-Tumoren ist die LDR-Brachytherapie nicht ausreichend (S3 Leitlinie, Wirth et al. 2011). Hier ist die RP vorzuziehen oder eine Eskalation der Strahlendosis z.B. durch die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie erforderlich (Stübinger et al. 2008). Letzteres Verfahren ist wiederum als Therapie der 1. Wahl bei der Behandlung der High-Risk-Tumoren anzusehen (Stübinger et al. 2008). Durch den kombinierten Einsatz der Teletherapie und HDR-Brachytherapie lassen sich biologisch äquivalente Strahlendosen (BED) weit über 100 Gy applizieren.

4.1.1 Dosisescalation

Die Überlegenheit der Dosisescalation bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms gegenüber herkömmlichen Strahlendosen wurde bereits in vielen Studien demonstriert. In einer randomisiert kontrollierten Studie verglichen Pollack et al. an 305 Patienten die Strahlendosen von 78 gegenüber 70 Gy und zeigten in der Gruppe der Risikopatienten mit einem Initial-PSA > 10 ng/ml eine biochemische Tumorkontrollrate von 75 % gegenüber 48 % nach 5 Jahren (Pollack et al. 2002). Mehrere Autoren berichten über ähnliche Studienergebnisse hinsichtlich der Langzeitverläufe (Dearnaley et al. 2005; Zietman et al. 2005; Peeters et al. 2006). Insbesondere konnte die Überlegenheit der Dosisescalation mittels Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung gegenüber der alleinigen perkutanen Bestrahlung hinsichtlich biochemischer Rezidivfreiheit (bNED) und negativen Biopsiebefundes gezeigt werden (Sathya et al. 2005; Hoskin et al. 2007). Galalae et al. untersuchten in einer Multicenter-Studie mit 579 Patienten den Langzeiteffekt der lokalen Dosisescalation mittels kombinierter Tele-/HDR-Brachytherapie. Insgesamt 324 Patienten mit mindestens einem oder mehreren negativen prognostischen Faktoren (Stadium \geq T2c, Gleason-Score \geq 7, Initial-PSA \geq 10 ng/ml) wurden nativ bestrahlt und analysiert. 58 Patienten erhielten eine biologische Äquivalenzdosis (BED) \leq 94 Gy und 266 Patienten > 94 Gy. Die Dosisescalation auf > 94 Gy ergab eine verbesserte biochemische 5-Jahres-Kontrollrate von 85 % versus 59 % (Galalae et al. 2006).

Die Dosiserhöhung mittels alleiniger perkutaner Strahlentherapie zur Verbesserung der Tumorkontrolle ist verbunden mit einer Zunahme der Toxizität. Pollack et al. verzeichneten einen Anstieg der Spätnebenwirkungen 2. und 3. Grades des Rektums von 12 % auf 26 % bei einer Dosisescalation von 70 Gy auf 78 Gy (Pollack et al. 2002). Durch den Einsatz der kombinierten pelvinen Teletherapie und HDR-Brachytherapie lassen sich deutlich höhere Strahlendosen unter Schonung der umliegenden Gewebe applizieren, welche weit über 100 Gy BED an der Prostatatumorzelle betragen, während das umliegende Normalgewebe wesentlich geschont wird. Entsprechend einer relativ langen Verdopplungszeit von durchschnittlich 40 Tagen zeichnet sich das Prostatakarzinom nach klinischer Erfahrung durch ein eher langsames Wachstum aus, vergleichbar mit spät reagierendem Normalgewebe (Fowler et al. 2003). Anhand radiobiologischer Modelle ermittelten Brenner und Hall für das

Prostatakarzinom eine α/β -Ratio von 1,5 Gy und wiesen eine hohe Sensibilität bei Prostatakarzinomzellen hinsichtlich Änderungen in der Fraktionsdosis nach (Brenner und Hall 1999). Hohe Bestrahlungsdosen pro Fraktion führen bei Prostatakarzinomzellen mit einer niedrigen α/β -Ratio somit zu einem höheren Anteil absterbender Zellen. Risikoorgane mit einer eher höheren α/β -Ratio wie Blase, prostatistische Urethra und Rektum werden dabei relativ geschont, da sie auf Änderungen in der Fraktionierung weniger sensibel reagieren. Diese Erkenntnis führte zum Konzept der Hypofraktionierung mit dem Ergebnis einer höheren Tumorkontrolle mit reduziertem Nebenwirkungsprofil durch Schonung der Risikoorgane bei einer insgesamt kürzeren Behandlungsdauer. Dearnaley et al. untersuchten in einer randomisierten Studie hierzu 418 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom, die entweder konventionell (2 Gy pro Fraktion) oder hypofraktioniert (3 Gy pro Fraktion) einer perkutanen hochdosierten und intensitätsmodulierten Strahlentherapie zugeführt wurden. Spättoxizitäten des Darms und der Blase 2. Grades oder höher traten nach 2 Jahren Follow-up in der Gruppe der hypofraktioniert bestrahlten Patienten insgesamt seltener auf (Dearnaley et al. 2012).

4.1.2 Tele-/HDR-Brachytherapie

Die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie wurde am Kieler Institut für Strahlentherapie erstmals im Jahre 1986 durchgeführt. Insgesamt finden sich im Zusammenhang mit der Tele-/HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom exzellente Langzeitverläufe. Galalae et al. untersuchten 144 Patienten, welche zwischen 1986 und 1992 aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms überwiegend im Tumorstadium T2b-T3 und negativen Lymphknotenstatus mittels Tele-/HDR-Brachytherapie behandelt wurden (Galalae et al. 2002). Das Gesamtüberleben nach einem mittleren Follow-up von 8 Jahren lag bei 71,5 %, das krankheitsspezifische Überleben bei 82,6 %. Die bNED-Überlebensrate betrug 72,9 %. Die Bestrahlungstechnik erfolgte bis in das Jahr 1992 nach dem Bestrahlungsplan Kiel Protokoll 1. Hiernach umfasste das klinische Zielvolumen (CTV) der Teletherapie den anatomischen Bereich der Prostata, der Samenblasen und der gesamten pelvinen Lymphabflusswege (das gesamte Becken). Die perkutane Bestrahlung erfolgte mittels bilateraler 120°-Rotationstechnik, kombiniert mit der intermittierend angewandten HDR-Brachytherapie. Im Jahre 1992 wurde die perkutane Bestrahlungstechnik auf eine

modernisierte 4-Felder-Box-Technik mit zwei anterior-posterioren und zwei lateral gegenüberliegenden Feldern umgestellt. Zeitgleich erfolgte die Initiierung des modifizierten Bestrahlungsplans Kiel Protokoll 2, welches im Vergleich zum Kiel Protokoll 1 eine Reduktion des CTV der Teletherapie auf den anatomischen Bereich der Prostata, der Samenblasen und lediglich der regionalen Lymphabflusswege des kleinen Beckens vorsah. Die Zieldosen von 50 Gy für das Becken und 40 Gy für die Prostata wurden beibehalten, das Verfahren der HDR-Brachytherapie unterlief keinerlei Veränderung (weiterhin TRUS-Vorplanung). Während in der Gruppe Low- und Intermediate-Risk keine Veränderungen hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle zu beobachten waren, zeigte sich durch die Verringerung des Bestrahlungsfeldes in der Gruppe der High-Risk-Tumoren eine verringerte biochemische Tumorkontrolle. So betrug die 5-Jahres-Rate der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO in der High-Risk-Gruppe der gemäß Kiel Protokoll 1 behandelten Patienten 75 % gegenüber 58,2 % bei Behandlung gemäß Kiel Protokoll 2. Entsprechend betrug sie gemäß der Phoenix-Klassifikation nach 5 Jahren 71 % (Kiel Protokoll 1) gegenüber 61,7 % (Kiel Protokoll 2) (Zakikhany 2012). Ähnliche Werte zeigten sich in der vorliegenden Arbeit mit einer 5-Jahres-Rate der biochemischen Rezidivfreiheit nach ASTRO von 51,4 %, bzw. 48 % nach Phoenix.

Die vorliegende Arbeit ergab insgesamt vergleichbare Langzeitergebnisse ähnlicher Untersuchungen der aktuellen Literatur insbesondere bei der Behandlung von Karzinompatienten mit hohem Risiko. In einer Studie mit 442 Patienten untersuchten Deger et al. die Langzeitverläufe nach kombinierter Tele-/HDR-Brachytherapie (Deger et al. 2005). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 87 %, ähnliche Ergebnisse zeigte das hier erfasste Kieler Kollektiv mit 89,8 %. Die biochemische 5-Jahres-Rezidivfreiheit nach ASTRO lag in der Gruppe der Hoch-Risiko-Patienten bei 59 % (Deger et al. 2005), in Kiel betrug sie 60,2 % (nativ behandelt) bzw. 46,4 % (neoadjuvant hormontherapiert). Die krebspezifische Überlebensrate geben Deger et al. mit 94 % an, in Kiel lag sie bei 96,3 %.

4.2 Hormontherapie

4.2.1 Hormontherapie bei konventioneller perkutaner Strahlentherapie

Die Überlegenheit der neoadjuvanten bzw. adjuvanten antiandrogenen Hormontherapie ist bislang lediglich im Kontext mit der konventionellen perkutanen Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis bis 70 Gy als gesichert zu betrachten. Diesbezüglich gilt die Phase III Studie der RTOG 86-10 (Radiation Therapy Oncology Group) als wegweisend. Nach 8 Jahren Follow-up zeigte sich bezüglich der Lokalrezidivrate, Fernmetastasenrate und des krankheitsspezifischen Überlebens ein besseres Ergebnis nach Strahlentherapie für die neoadjuvant und begleitend antiandrogen behandelten Patienten mit Gleason Score 2-6 im Vergleich zu den nativ bestrahlten Männern. In der Gruppe der Hochrisikotumoren (Gleason 7-10) fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lokalrezidivkontrollrate oder des Gesamtüberlebens (Pilepich et al. 2001). Bolla et al. beschrieben ebenfalls einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich Gesamtüberlebens sowie krankheitsspezifischen Überlebens nach kombinierter Strahlentherapie und adjuvanter Hormontherapie im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie (Bolla et al. 2002). Denham et al. zeigten in Studie 96.01 der Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) anhand von 802 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom im Tumorstadium T2b-T4 N0 M0 ein besseres Outcome hinsichtlich Gesamtüberlebens und krankheitsspezifischen Überlebens sowie des Auftretens von Fernmetastasen nach 6-monatiger neoadjuvanter Hormonablation und anschließender perkutaner Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie (Denham et al. 2011). Mehrere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Pilepich et al. 2005; D'Amico et al. 2008; Horwitz et al. 2008).

4.2.2 Neoadjuvante Hormontherapie bei Tele-/HDR-Brachytherapie

Die Frage nach dem Nutzen der antiandrogenen Therapie zur Verbesserung des Outcomes hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens in Kombination mit der dosiseskalierten Tele-/HDR-Brachytherapie konnte in der Vergangenheit nicht ausreichend geklärt werden und war ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit. Von insgesamt 338 der in dieser Analyse berücksichtigten Patienten erhielten 167 Patienten eine neoadjuvante antiandrogene Therapie über einen mittleren Zeitraum

von 5 Monaten. Weder in der Non-High-Risk-Gruppe noch in der High-Risk-Gruppe war ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des krebspezifischen Überlebens, des tumorfreien Überlebens, des lokalrezidivfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien Überlebens und der biochemischen Rezidivfreiheit zu beobachten. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe der Hoch-Risiko-Patienten ein nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich der fernmetastasenfreien 5-Jahres-Überlebensrate sowie des tumorfreien Überlebens zu Ungunsten der neoadjuvant hormontherapierten Patienten. Die Ursache hierfür bleibt unklar. Möglich wäre eine zeitliche Verzögerung bei der Einleitung der potentiell kurativen Strahlentherapie mit der Folge einer weiteren Verschlechterung des Risikoprofils und frühzeitigen Migration von Tumorzellen in die Peripherie (Nguyen et al. 2005). Desweiteren bleibt zu diskutieren, inwieweit die neoadjuvante antiandrogene Therapie auf der einen Seite zur Apoptose der hormonsensiblen Prostata-Tumorzelle führt, auf der anderen Seite jedoch auch eine Mitosefixierung im Stadium G0 der Interphase der Tumorzelle zur Folge hat. Das bedeutet, dass diese Zellen nicht länger am natürlichen Zellteilungszyklus einschließlich der Mitose und Interphase (G1, S, G2) partizipieren und sich damit einer funktionellen Strahlenwirkung im Sinne eines konsekutiven Zelltodes infolge von DNA-Doppelstrangbrüchen entziehen. Trotz einer Verringerung der Tumormasse verbliebe dadurch ein Teil potentiell teilungsfähiger Tumorzellen in der Prostata (Wo und Zietman 2008).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit den bisherigen Ergebnissen der aktuellen Literatur. Vargas et al. untersuchten 560 Patienten eines gepoolten Patientenkollektivs mit mindestens einem oder mehreren High-Risk-Kriterien, welche im Zeitraum von 1986 bis 2003 mittels Tele-/HDR-Brachytherapie wegen eines Prostatakarzinoms behandelt wurden. 252 Patienten erhielten neoadjuvant eine antiandrogene Hormontherapie über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten. Das mittlere Follow-up betrug 4 Jahre. Für den Nachweis eines biochemischen Versagens wurde die ASTRO-Definition verwendet. Für die Gruppe der neoadjuvant antiandrogen vorbehandelten Patienten zeigte sich ein signifikant schlechteres Outcome hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen ($P=0,04$) sowie des krebspezifischen Überlebens ($P=0,02$), welches sich insbesondere bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren noch verschlechterte (Vargas et al. 2006).

Anhand der vorliegenden Daten bleibt der Nutzen einer neoadjuvanten Hormontherapie in Kombination mit der Tele-/HDR-Brachytherapie somit zweifelhaft. Eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer entsprechenden Vorbehandlung lässt sich vor dem Hintergrund zusätzlich entstehender Behandlungskosten und Nebenwirkungen einer antiandrogenen Therapie nicht ableiten. Das Wissen um die große Bedeutung der Dosisescalation bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms verbunden mit dem Ziel einer geringstmöglichen Toxizität rechtfertigt darüber hinaus den regelhaften Einsatz hochkomplexer Bestrahlungstechniken wie bildgesteuerte Radiotherapie (IGRT) (Gill et al. 2011) und intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (Cahlon et al. 2008) auch im Zusammenhang mit der kombinierten Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie.

Die Auswirkungen der toxischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf die Lebensqualität wurden anhand eines nach RTOG/EORTC-Klassifikation modifizierten Fragebogens erhoben. Hierbei zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit der Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie. Bei 19 Patienten traten Spätnebenwirkungen 2. Grades im Bereich der Blase auf, 8 Patienten entwickelten Nebenwirkungen 3. Grades. Nebenwirkungen im Bereich des Rektums zeigten sich bei 20 Patienten (Grad 2) bzw. bei 5 Patienten (Grad 3). Nebenwirkungen vom Grad 4 traten nicht auf. Diese Daten sind vergleichbar mit den Beobachtungen anderer Studien der aktuellen Literatur (Cahlon et al. 2008; Zakikhany 2012).

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom des älteren Mannes. Der demographische Wandel mit einer zunehmend alternden Bevölkerung geht mit einer steigenden Inzidenz des Prostatakarzinoms einher. Neben der Möglichkeit der operativen Behandlung (radikale Prostatektomie) stellt die kurative Strahlentherapie eine alternative Behandlungsmethode beim lokalisierten Prostatakarzinom insbesondere beim älteren Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko dar.

Das Ziel dieser Analyse war neben der Erfassung der Langzeitergebnisse nach kombinierter Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen einer neoadjuvanten antiandrogenen Therapie im Zusammenhang mit einer lokalen Dosisescalation. Verglichen wurden zwei Patientenkollektive, welche zwischen 1991 und 2001 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel aufgrund eines primären lokalisierten Prostatakarzinoms bestrahlt wurden. Von insgesamt 338 erhielten 167 eine neoadjuvante Hormontherapie vor Strahlentherapie, alle übrigen (n = 171) wurden nativ bestrahlt. Ausgeschlossen von der Analyse waren Patienten mit Fernmetastasen oder positivem Lymphknotenbefund bei Diagnosestellung. Die Bestrahlung des kleinen Beckens erfolgte über ca. 5 Wochen mit einer perkutanen Strahlendosis von 5 x 2 Gy pro Woche (insgesamt 50 Gy) bei lokaler Dosislimitierung der Prostata auf 40 Gy. Intermittierend zur Teletherapie erfolgte in zweiwöchigem Abstand insgesamt zweimal die lokale Dosisaufsättigung mittels hypofraktionierter High-Dose-Rate-Brachytherapie mit je 15 Gy pro Sitzung (gesamt 30 Gy) auf eine Nominaldosis der Prostata von insgesamt 70 Gy.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 59 Monate (3,1 – 193 Monate). Hinsichtlich der Analyseendpunkte zeigten sich sehr gute Langzeitverläufe. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für das Gesamtüberleben 89,8 %, für das krebsspezifische Überleben 96,3 %, für das lokalrezidivfreie Überleben 96,3 %, für das fernmetastasenfreie Überleben 92,6 %, für das tumorfreie Überleben 90,3 % sowie für die biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO und Phoenix 65,2 % bzw. 62,4 %. Der Vergleich des nativ bestrahlten Patientenkollektivs mit dem neoadjuvant hormontherapierten Patientenkollektiv zeigte weder in der Non-High-Risk-Gruppe noch in der High-Risk-Gruppe einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der untersuchten

Analyseendpunkte. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe der Hoch-Risiko-Patienten ein nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich der fernmetastasenfreien 5-Jahres-Überlebensrate sowie des tumorfreien Überlebens zu Ungunsten der neoadjuvant hormontherapierten Patienten. Hinsichtlich der Toxizität der Strahlentherapie zeigte sich in dieser Analyse eine sehr gute Verträglichkeit. Spätnebenwirkungen der Blase traten bei 19 Patienten (Grad 2) bzw. 8 Patienten (Grad 3) auf. Spätnebenwirkungen des Rektums entwickelten 20 Patienten (Grad 2) bzw. 5 Patienten (Grad 3).

Die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie ist eine exzellente und sichere Methode bei der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms und hat sich als gleichwertige Alternative zu anderen Behandlungsmethoden wie der radikalen Prostatektomie oder der alleinigen perkutanen Strahlentherapie etabliert. Die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie ermöglicht eine schnelle und sichere Applikation hoher Strahlendosen (biologische Äquivalenzdosis > 100 Gy) bei der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Sie zeigt hervorragende Langzeitverläufe hinsichtlich des Gesamtüberlebens, krebsspezifischen Überlebens und biochemisch rezidivfreien Überlebens bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Die Anwendung einer neoadjuvanten antiandrogenen Hormontherapie zeigte in dieser Analyse keinen therapeutischen Nutzen im Kontext mit der dosisesskalierten Strahlentherapie, womit die bisherigen Ergebnisse der aktuellen Literatur bestätigt werden. Durch den Einsatz hochkomplexer Bestrahlungstechniken und die stetige Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Strahlentherapie ist die Indikation für eine neoadjuvante antiandrogene Therapie einer strengen Prüfung zu unterziehen und zunehmend kritisch zu hinterfragen.

Literaturverzeichnis

Allaf M E, Carter H B (2004):

Update on watchful waiting for prostate cancer.

Curr Opin Urol, 14, 171-175

Berger A P, Deibl M, Steiner H, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Klocker H, Bartsch G, Horninger W (2005):

Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk.

Prostate, 64, 240-245

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois J B, Mirimanoff R O, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer J R, 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

Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke T M, Verbaeys A, Bosset J F, van Velthoven R, Marechal J M, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M (2005):

Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911).

Lancet, 366, 572-578

Brenner D J, Hall E J (1999):

Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 43, 1095-1101

Cahlon O, Zelefsky M J, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H (2008):

Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 71, 330-337

Carter C A, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod D G, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackmaan S, Moul J W (2003):

Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era.

J Clin Oncol, 21, 4001-4008

Carter H B, Epstein J I, Chan D W, Fozard J L, Pearson J D (1997):

Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer.

JAMA, 277, 1456-1460

Carvalho G F, Smith D S, Mager D E, Ramos C, Catalona W J (1999):

Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less.

J Urol, 161, 835-839

Catalona W J, Smith D S, Wolfert R L, Wang T J, Rittenhouse H G, Ratliff T L, Nadler R B (1995):

Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening.

JAMA, 274, 1214-1220

Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdoell M (2000):

Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48, 355-367

D'Amico A V, Chen M H, Renshaw A A, Loffredo M, Kantoff P W (2008):

Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial.

JAMA, 299, 289-295

D'Amico A V, Nguyen P L, Chen M H, Beard C J, Suh W W, Renshaw A A, Loffredo M, McMahon E, Kantoff P W (2010):

Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 77, 1046-1052

Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, Gao A, Hassan S, Horwich A, Huddart R, Khoo V, Kirkbride P, Mayles H, Mayles P, Naismith O, Parker C, Patterson H, Russell M, Scrase C, South C, Staffurth J, Hall E (2012):

Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial.

Lancet Oncol, 13, 43-54

Dearnaley D P, Hall E, Lawrence D, Huddart R A, Eeles R, Nutting C M, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A (2005):

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

Br J Cancer, 92, 488-498

Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke K D, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening S A (2005):

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

Eur Urol, 47, 441-448

Denham J W, Steigler A, Lamb D S, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry N A, Tai K H, Wynne C, D'Este C (2011):

Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial.

Lancet Oncol, 12, 451-459

Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann L M, Kleijnen J (2006):

Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.

J Urol, 175, 1605-1612

Fowler J F, Ritter M A, Chappell R J, Brenner D J (2003):

What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56, 1093-1104

Freedland S J, Humphreys E B, Mangold L A, Eisenberger M, Dorey F J, Walsh P C, Partin A W (2005):

Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy.

JAMA, 294, 433-439

Galalae R M, Kovacs 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 R M, Loch T, Riemer B, Rzehak P, Kuchler T, Kimmig B, Kovacs G (2004):

Health-related quality of life measurement in long-term survivors and outcome following radical radiotherapy for localized prostate cancer.

Strahlenther Onkol, 180, 582-589

Galalae R M, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimming B (2006):

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

Strahlenther Onkol, 182, 135-141

Gill S, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolfo A, Leahy M, Chander S, Williams S, Tai K H, Duchesne G M, Foroudi F (2011):

Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy.

Radiat Oncol, 6, 145

Haas G P, Delongchamps N, Brawley O W, Wang C Y, de la Roza G (2008):

The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.

Can J Urol, 15, 3866-3871

Horwitz E M, Bae K, Hanks G E, Porter A, Grignon D J, Brereton H D, Venkatesan V, Lawton C A, Rosenthal S A, Sandler H M, Shipley W U (2008):

Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer.

J Clin Oncol, 26, 2497-2504

Hoskin P J, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P (2007):

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

Radiother Oncol, 84, 114-120

Huggins C, Hodges C V (1972):

Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.

CA Cancer J Clin, 22, 232-240

Hull G W, Rabbani F, Abbas F, Wheeler T M, Kattan M W, Scardino P T (2002):

Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients.

J Urol, 167, 528-534

Humphrey P A (2004):

Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate.

Mod Pathol, 17, 292-306

Jemal A, Tiwari R C, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer E J, Thun M J (2004):

Cancer statistics, 2004.

CA Cancer J Clin, 54, 8-29

Jünemann K, Naumann C, Hamann M, Hamann C, Schenk E (2011):

Histoscanning in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Eine anwenderbasierte klinische Übersicht von 17 Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom. Nordkongress Urologie der Vereinigung Norddeutscher Urologen, Rostock-Warnemünde

Kuban D A, Thames H D, Shipley W U (2005):

Defining recurrence after radiation for prostate cancer.

J Urol, 173, 1871-1878

Leonhardt H, Frick H, Starck D (1992):

Spezielle Anatomie. Thieme, Stuttgart

Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell C B (1987):

Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen.

J Clin Invest, 80, 281-285

Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque R J, Mazzucchelli R, Montironi R (2006):

Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma.

Virchows Arch, 448, 111-118

Luboldt H J, Altwein J E, Bichler K H, Czaja D, Husing J, Fornara P, Jockel K H, Lubben G, Schalkhauser K, Weissbach L, Wirth M, Rubben H (1999):

Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle.

Urologe A, 38, 114-123

McNeal J E (1988):

Normal histology of the prostate.

Am J Surg Pathol, 12, 619-633

Meraney A M, Haese A, Palisaar J, Graefen M, Steuber T, Huland H, Klein E A (2005):

Surgical management of prostate cancer: advances based on a rational approach to the data.

Eur J Cancer, 41, 888-907

Messing E M, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford E D, Trump D (1999):

Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer.

N Engl J Med, 341, 1781-1788

Moul J W, Wu H, Sun L, McLeod D G, Amling C, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D (2004):

Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.

J Urol, 171, 1141-1147

Nguyen P L, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote K B, Loffredo M, McMahon E, Renshaw A A, Tomaszewski J E, D'Amico A V (2005):

The impact of a delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate carcinoma.

Cancer, 103, 2053-2059

Peeters S T, Heemsbergen W D, Koper P C, van Putten W L, Slot A, Dielwart M F, Bonfrer J M, Incrocci L, Lebesque J V (2006):

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

J Clin Oncol, 24, 1990-1996

Pilepich M V, Winter K, John M J, Mesic J B, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D (2001):

Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50, 1243-1252

Pilepich M V, Winter K, Lawton C A, Krisch R E, Wolkov H B, Movsas B, Hug E B, Asbell S O, Grignon D (2005):

Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61, 1285-1290

Pollack A, Zagars G K, Starkschall G, Antolak J A, Lee J J, Huang E, von Eschenbach A C, Kuban D A, Rosen I (2002):

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

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

Potter S R, Carter H B (2000):

The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection.

Curr Urol Rep, 1, 15-19

Punglia R S, Cullen J, McLeod D G, Chen Y, D'Amico A V (2007):

Prostate-specific antigen velocity and the detection of gleason score 7 to 10 prostate cancer.

Cancer, 110, 1973-1978

Rübben H (2009):

Uroonkologie, 5. Auflage. Springer, Heidelberg

Sakr W A, Grignon D J, Crissman J D, Heilbrun L K, Cassin B J, Pontes J J, Haas G P (1994):

High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases.

In Vivo, 8, 439-443

Sartor C I, Strawderman M H, Lin X H, Kish K E, McLaughlin P W, Sandler H M (1997):

Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 38, 941-947

Sathya J R, Davis I R, Julian J A, Guo Q, Daya D, Dayes I S, Lukka H R, Levine M (2005):

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

J Clin Oncol, 23, 1192-1199

Scardino P T, Weaver R, Hudson M A (1992):

Early detection of prostate cancer.

Hum Pathol, 23, 211-222

Schröder F H, Carter H B, Wolters T, van den Bergh R C, Gosselaar C, Bangma C H, Roobol M J (2008):

Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics.

Eur Urol, 53, 468-477

Siesling S, van Dijck J A, Visser O, Coebergh J W (2003):

Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998.

Eur J Cancer, 39, 2521-2530

Stamey T A, Caldwell M, McNeal J E, Nolley R, Hemenez M, Downs J (2004):

The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?

J Urol, 172, 1297-1301

Stephenson A J, Eastham J A (2005):

Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy.

J Clin Oncol, 23, 8198-8203

Stephenson A J, Scardino P T, Bianco F J, Jr., DiBlasio C J, Fearn P A, Eastham J A (2004):

Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy.

J Urol, 172, 2239-2243

Stübinger S H, Wilhelm R, Kaufmann S, Doring M, Hautmann S, Junemann K P, Galalae R (2008):

Brachytherapie des Prostatakarzinoms.

Urologe A, 47, 284-290

Sweat S D, Bergstralh E J, Slezak J, Blute M L, Zincke H (2002):

Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age.

J Urol, 168, 525-529

Touma N J, Izawa J I, Chin J L (2005):

Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer.

J Urol, 173, 373-379

Tyrrell C J (1999):

Adjuvant and neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer.

Eur Urol, 36, 549-558

van der Crujisen-Koeter I W, van der Kwast T H, Schroder F H (2003):

Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam.

J Natl Cancer Inst, 95, 1462-1466

Vargas C, Martinez A, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Schour L, Nuernberg N, Gonzalez J (2006):

High-dose radiation employing external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features.

Prostate Cancer Prostatic Dis, 9, 245-253

WHO (2012):

European mortality database (MDB). World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen

Wilson J D, Griffin J E, Russell D W (1993):

Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency.

Endocr Rev, 14, 577-593

Wirth M, Engelhardt F (2005):

PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie - lokal oder systemisch? Wann ist eine kurative Zweittherapie noch möglich?

Urologe A, 997-1004

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):

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

Wittekind C, Meyer H (2010):

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

Wo J Y, Zietman A L (2008):

Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy?

Urol Oncol, 26, 522-529

Wu C P, Gu F L (1991):

The prostate in eunuchs.

Prog Clin Biol Res, 370, 249-255

Zakikhany N H (2012):

Erfassung der Langzeitergebnisse (10 Jahre) der kombinierten Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie (Kieler Methode) beim Prostatakarzinom. Med. Diss., Medizinische Fakultät, Kiel

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

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

JAMA, 294, 1233-1239

Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute M L (2001):

Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer.

J Urol, 166, 2208-2215

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Abbildung 26: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC, 7. Edition (Wittekind und Meyer 2010)

| Stadium | Beschreibung |
|---------|---|
| Tx | Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden. |
| T1 | Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor). |
| T1a | Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes. |
| T1b | Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes. |
| T1c | Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert. |
| T2 | Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel. |
| T2a | Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens. |
| T2b | Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens. |
| T2c | Der Tumor befällt beide Seitenlappen. |
| T3 | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet. |
| T3a | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen. |
| T3b | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen. |
| T4 | Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich). |
| Nx | Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden. |
| N0 | Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten. |
| N1 | Metastasen in den regionären Lymphknoten. |
| M0 | Keine Fernmetastasen nachweisbar. |
| M1 | Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet. |
| M1a | Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten). |
| M1b | Metastasen in den Knochen. |
| M1c | Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen. |

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard N. Kimmig, Direktor der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) dafür, dass ich meine Promotionsarbeit an seinem Institut verfassen durfte.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae sowohl für die Überlassung des interessanten Themas als auch für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und Motivationsgabe, welche mir die nötige Kraft und Ausdauer zur Fertigstellung dieser Arbeit gab.

Mein besonderer Dank gilt Dipl.-Psych. Dr. phil. Friedemann („Fritz“) Geiger, der mich bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit selbstlos unterstützte und mir zu jeder Zeit persönlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Danken möchte ich Gunnar Bockelmann für seine eingängigen Erläuterungen und die geduldige Beantwortung meiner Fragen rund um das Themengebiet der Bestrahlungstechnik.

Schließlich gilt mein ganz persönlicher Dank meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung und Ermutigung sowie für die gründliche Korrekturlesung.

Ich danke meinen lieben Freunden, die allzeit für mich da sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Andreas Nebelin,
drittes Kind der Eheleute Dr.med. Klaus Nebelin
und Karoline, geb. Bröcker

Geburtsdatum: 12.02.1979
Geburtsort: Schleswig
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1985-1989 Grundschule Jübek
1989-1998 humanistisches Gymnasium Domschule Schleswig
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1998-2000 Zeitsoldat der Marine (Leutnant z.S.d.R.)

Hochschulstudium:

2001-2004 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-
Universität zu Göttingen

2004/2005 Auslandssemester an der Università degli Studi di
Palermo, Italien

2005-2007 Studium der Humanmedizin an der Christian-
Albrechts-Universität zu Kiel

Ärztliche Prüfungen:

April 2003 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
April 2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2007 Ärztliche Prüfung
Juni 2007 Approbation als Arzt

Ärztliche Tätigkeiten:

2007 Allgemein Chirurgie am Friedrich-Ebert-Krankenhaus
in Neumünster

2008-2009 Innere Medizin am Städtischen Krankenhaus in Kiel
2009-2010 Orthopädie und Unfallchirurgie am Lubinus
Clinicum in Kiel

2010-heute Anästhesiologie am Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Kiel

Doktorarbeit:

Mai 2013 Einreichung der Dissertationsarbeit „Langzeiter-
gebnisse (5 - 10 Jahre) der kombinierten Tele-
/High-Dose-Rate-Brachytherapie (Kieler Methode)
mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie beim
Prostatakarzinom“
Doktorvater: PD Dr. med. Razvan Galalae