

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark)

Ergebnisse der adjuvanten und Salvage-Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Philip Gerhard Stroop

geboren am 10.11.1989 in Münster

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. Vordermark

2. Prof. Dr. Fornara

3. PD. Dr. Sweeney (Schweinfurt)

15.03.2016

09.01.2017

Referat

Nach radikaler Prostatektomie kommt es in Hochrisikogruppen bei ca. 30% bis 60% der Patienten zu biochemischen Rezidiven innerhalb der nächsten 5-10 Jahre.

Der optimale Zeitpunkt einer Folgetherapie wird viel und kontrovers diskutiert. Sollte bereits postoperativ im Sinne einer adjuvanten Bestrahlung therapiert werden oder bis zum Auftritt eines biochemischen Rezidivs gewartet werden? Zum Nutzen einer entsprechenden Therapie können der Resektionsstatus, das Tumorstadium und der Gleason-Score als Risikofaktoren herangezogen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die strahlentherapeutischen Behandlungsergebnisse von adjuvant behandelten Patienten oder Patienten, die im Sinne einer Salvage-Therapie bestrahlt wurden, zu ermitteln und zu charakterisieren. Berücksichtigt wurden Patienten, die zwischen den Jahren 2006 und 2012 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) behandelt wurden.

Es wurde ein Auswertungsbogen verfasst um Daten bezüglich der Patienten- und Therapiecharakteristika, der Verträglichkeit der Bestrahlung und des Überlebens zu sammeln.

Insgesamt wurden Daten von 47 männlichen Patienten zusammengetragen. 23 davon erhielten eine adjuvante Bestrahlung (Gruppe I) und 24 eine Salvage-Therapie (Gruppe II). In Gruppe I trat ein signifikant höheres pT- und pN-Stadium und ein höherer Gleason-Score auf als in Gruppe II. Darüber hinaus wurde in Gruppe I signifikant häufiger das Lymphabflussgebiet bestrahlt bei signifikant weniger Gesamtdosis. In Bezug auf das Überleben zeigte sich in der Salvage-Gruppe ein schnelleres Versterben der Patienten mit Tumoren im pT3-Stadium. Unter Betrachtung des Gesamtkollektivs bekamen Patienten bei einem Gleason-Score <7 eher ein biochemisches Rezidiv als solche mit einem Score ≥ 7 . Ebenso verringerte eine begleitende Hormontherapie das Auftreten von biochemischen Rezidiven. Bezüglich der akuten Nebenwirkungen gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Während der Therapie stieg vor allem die Anzahl an anorektalen Beschwerden stark an. Außerdem fiel auf, dass das Auftreten von Inkontinenz in Gruppe I deutlich höher war.

Schlussfolgernd ist das T-Stadium für die Salvage-Gruppe ein Risikofaktor in Bezug auf das Überleben. Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv sind nach dieser Analyse ein Gleason-Score <7 und das Fehlen einer Hormontherapie. Zur Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien sollte jedoch der relativ geringe Umfang der Stichprobe, welcher dieser Arbeit zugrunde lag, beachtet werden.

Stroop, Philip Gerhard: Ergebnisse der adjuvanten und Salvage-Strahlentherapie des Prostatakarzinoms, Halle (Saale), Uni., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Strahlentherapie des Prostatakarzinoms | 1 |
| 1.2 | Anatomie und Histologie des Prostatakarzinoms | 2 |
| 1.3 | Epidemiologie | 3 |
| 1.4 | Ätiologie und Risikofaktoren | 4 |
| 1.5 | Diagnostik und Früherkennung | 5 |
| 1.5.1 | Bedeutung der digitalen rektalen Untersuchung | 6 |
| 1.5.2 | Bedeutung der transrektalen Ultraschalluntersuchung | 6 |
| 1.5.3 | Bedeutung der PSA-Bestimmung | 6 |
| 1.5.4 | Bedeutung der Stanzbiopsie | 8 |
| 1.6 | Grading | 9 |
| 1.7 | Staging | 9 |
| 1.8 | Allgemeine Grundlagen zur Therapie des Prostatakarzinoms | 11 |
| 1.8.1 | Technik und Nutzen der perkutanen Strahlentherapie | 12 |
| 1.8.2 | Adjuvante und Salvage-Radiotherapie | 12 |
| 1.9 | Nebenwirkungen der Strahlentherapie | 14 |
| 2 | Zielstellung | 14 |
| 3 | Material und Methodik | 15 |
| 3.1 | Auswertungsparameter der Patientencharakteristika | 15 |
| 3.2 | Auswertungsparameter der Therapiecharakteristika | 16 |
| 3.3 | Auswertungsparameter der Verträglichkeit der Therapie | 16 |
| 3.4 | Auswertungsparameter der onkologischen Ergebnisse | 16 |
| 4 | Ergebnisse | 17 |
| 4.1 | Ergebnisse der Patientencharakteristika | 17 |
| 4.1.1 | Alter | 18 |
| 4.1.2 | T- und N-Stadium | 19 |
| 4.1.3 | Gleason-Score | 20 |
| 4.1.4 | Resektionsstatus | 21 |
| 4.1.5 | Hormontherapie | 22 |
| 4.2 | Ergebnisse der Therapiecharakteristika | 23 |
| 4.2.1 | Bestrahlungsgebiet | 23 |
| 4.2.2 | Bestrahlungsdosis | 24 |
| 4.3 | Ergebnisse der Verträglichkeit der Therapie | 25 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.3.1 | Nykturie | 26 |
| 4.3.2 | Inkontinenz | 27 |
| 4.3.3 | Pollakisurie | 28 |
| 4.3.4 | Anorektale Beschwerden | 28 |
| 4.4 | Überlebenszeit- und Rezidivfreiheitsanalysen in Abhängigkeit verschiedener Parameter | 29 |
| 4.4.1 | Adjuvante und Salvage-Gruppe | 31 |
| 4.4.2 | Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben | 33 |
| 4.4.3 | Einfluss verschiedener Parameter auf die biochemische Rezidivfreiheit | 35 |
| 5 | Diskussion | 38 |
| 5.1 | Bedeutung der Patientencharakteristika | 38 |
| 5.1.1 | Alter und Behandlungszeiträume des Prostatakarzinoms | 38 |
| 5.1.2 | Tumorcharakteristika der adjuvanten Gruppe | 39 |
| 5.1.3 | Tumorcharakteristika der Salvage-Gruppe | 40 |
| 5.2 | Bedeutung der Therapiecharakteristika | 41 |
| 5.3 | Bedeutung der Verträglichkeit der Therapie | 43 |
| 5.4 | Prognostische Faktoren | 44 |
| 5.4.1 | Prognostische Faktoren in Bezug auf Überleben und Rezidivfreiheit nach adjuvanter Strahlentherapie | 45 |
| 5.4.2 | Prognostische Faktoren in Bezug auf Überleben und Rezidivfreiheit nach Salvage-Strahlentherapie | 47 |
| 6 | Zusammenfassung | 50 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 52 |
| 8 | Anhang | 58 |
| 8.1 | Auswertungsbogen der Patientendaten | 58 |
| 9 | Thesen | 61 |

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| ASAP | Atypische mikroazinäre Proliferation |
| α_1 | Alpha-1 |
| c-PSA | Complex-PSA / gebundenes-PSA |
| BPH | Benigne Prostatahyperplasie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria of Adverse Events |
| CTx | Chemotherapie |
| bzgl. | bezüglich |
| DRU | Digitale rektale Untersuchung |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ERSPC | Randomized Study of Screening for Prostate Cancer |
| f-PSA | Free-PSA / freies-PSA |
| Gy | Gray |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| k.A. | keine Angabe |
| ml | Milliliter |
| MV | Megavolt |
| n.a. | not available |
| ng | Nanogramm |
| PIN | Prostatische intraepitheliale Neoplasie |
| PL | Prostataloge |
| PPW | Positiver prädiktiver Wert |
| PSA | Prostata-spezifische Antigen |
| PLOC-Studie | Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Studie |
| RPE | Radikale Prostatektomie |
| RPVE | Radikale Prostatovesikulektomie |
| RT | Radiotherapie |
| SEER | Surveillance Epidemiology and End Results |
| TRUS | Transrektaler Ultraschall |
| TNM-System | Tumor, Node, Metasis (Classifikation of malignant Tumors) |
| t-PSA | Total-PSA / Gesamt-PSA |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VMAT | Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy |

2-JÜR

2-Jahres-Überlebensrate

5-JÜR

5-Jahres-Überlebensrate

1 Einleitung

1.1 Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

1912 gründeten H. Meyer, R. Werner und C.J. Gauss die älteste onkologische Zeitschrift der Welt mit dem Namen „Strahlentherapie und Onkologie“. Diese Zeitschrift beinhaltet bis heute alles Wissenswerte zum Thema Radioonkologie, Radiobiologie und Radiophysik und spricht daher ein breites Fachpublikum an. Die Bedeutung der „neuen Art von Strahlung“, die Wilhelm Conrad Röntgen schon am 8.10.1895 in Würzburg entdeckte, wurde nämlich immer größer. Die Möglichkeit der künstlichen Erzeugung von radioaktiver Strahlung fand zunächst in der Chirurgie großen Anklang. Doch schnell sah man 1896 auch das therapeutische Potenzial in den im Deutschen genannten Röntgenstrahlen. Der Österreicher Leopold Freund beschrieb als Erster in der „Wiener Medizinischen Wochenzeitschrift“ am 6. März 1897 die Radiotherapie des „Naevus pigmentosus piliferus“ und zählt daher als Mitbegründer der heutigen medizinischen Radiologie und Röntgentherapie (Sauer, 2010).

Die ersten Berichte über die Strahlenbehandlung eines Prostata Tumors sind auf das Jahr 1910 zurückzuführen. Erste Versuche eine gewisse Strahlendosis zu applizieren, wurden mit Harnröhren- und Rektumkathetern, aber auch modernen Röntgentherapiegeräten durchgeführt. Ein sehr wichtiges Ziel der Strahlentherapie war und ist es, eine möglichst präzise therapeutische Strahlung auf das Tumorgewebe abzugeben. Dabei sollen alle anderen benachbarten, gesunden Gewebe und Strukturen so gut wie möglich geschont werden. Um dieser Intention gerechter zu werden, ist die Strahlentherapie heute längst keine Einzeldisziplin mehr. So beschäftigen sich neben medizinischen Fachkräften auch Berufsgruppen wie Physiker, Ingenieure und Informatiker mit fortschrittlicheren Therapiemöglichkeiten (Zimmermann und Molls, 2009). Aktuell wird vorrangig mittels perkutaner Radiotherapie nach 3D-konformal geplanter Technik bestrahlt. Hierzu ist vorab eine Bestrahlungsplanung erforderlich, bei der neben der Tumordiagnostik das CT-gestützte Zielvolumen und die therapeutische Dosis festgelegt werden. In der Regel kann beim Prostatakarzinom mit 4-7 Strahlenfeldern und täglichen Einzeldosen von 1,8-2 Gray (Gy) bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von bis zu 74 Gy für 7-8 Wochen ambulant bestrahlt werden. Während der gesamten Therapie wird ständig die aktuelle Tumorkonformation mit der ursprünglichen Bestrahlungsplanung abgeglichen und gegebenenfalls korrigiert. Das erlaubt eine verbesserte Schonung gesunder Strukturen. Ein neueres Verfahren ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), bei der mit Hilfe eines Multileaf-Kollimators die Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes moduliert werden kann. In Zukunft verspricht der Einsatz der Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT) durch Variierung

von Dosisleistung und Kollimatorwinkel während der Beschleunigerrotation eine verbesserte Therapieoption (Karger und Schulz-Ertner, 2006).

1.2 Anatomie und Histologie des Prostatakarzinoms

Die Prostata oder auch Vorsteherdrüse genannt, ist neben den paarigen Bläschendrüsen (Vesiculae seminales) und Cowper-Drüsen (Glandulae bulbourethrales) eine von fünf nur beim Mann vorkommenden akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Es sind allesamt androgenabhängige Organe, welche sich erst nach Eintritt der Pubertät voll ausbilden und funktionsfähig werden (Junqueira et al., 2005). Die physiologische Prostata ist in etwa kastaniengroß und wiegt ca. 20g. Anatomisch wird sie von vielen organischen Strukturen umgrenzt, deren Kenntnis vor allem dann wichtig wird, wenn eine Erkrankung der Prostata therapiert werden muss. Kranial grenzt sie der Harnblase an, umschlingt einen Teil der Harnröhre und endet kaudal auf dem Diaphragma urogenitale. Sie befindet sich retrosymphysär und liegt dorsal dem Rektum an, wo sie bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) abgetastet werden kann. Der lymphatische Abfluss erfolgt über die sakralen, vesikalen, extern und intern iliakalen sowie den obturatorischen Lymphknoten.

Zur Aufgabe der Prostata gehört es ein Sekret herzustellen, welches ca. 30% zum gesamten Ejakulat beisteuert. Dieses Sekret erhöht zum einen den pH-Wert des Ejakulates, was zu einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit der Spermien im sauren Vaginalmilieu beiträgt. Zum anderen enthält es das von den Epithelzellen der Prostata sezernierte, prostataspezifische Antigen (PSA). Das PSA ist eine Serinprotease, welche das Ejakulat durch seine proteinspaltende Aktivität dünnflüssiger macht. Heute dient der PSA-Wert im Blut auch als Tumormarker beim Prostatakarzinom.

Die Prostata lässt sich anatomisch nach Lowsley (1952) in fünf Lappen unterteilen: Zwei Seiten-, ein Vorder-, ein Mittel- und ein Hinterlappen. McNeal (1972) unterscheidet, heute klinisch gebräuchlicher, zwischen einer peripheren, einer zentralen und einer Transitionalzone/Übergangszone plus einem anterioren Segment und einer präprostatistischen Sphinkterzone. Periphere und Transitionalzone machen ca. 70% des Prostatagewebes aus. Aus ihnen geht bevorzugt die benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervor. Ca. 25% zählen zur zentralen Zone. Hieraus entsteht meist der maligne Prostatatumor. In 95% aller Prostatakarzinomfälle tritt das azinäre Adenokarzinom auf. Daneben gibt es seltenere Tumore der Prostata, wie z.B. das papillär-duktales Karzinom, das urotheliale Karzinom oder das plattenepitheliale Karzinom. 1-2% aller Prostatakarzinome treten als kleinzelliges Prostatakarzinom auf, welches sich äußerst aggressiv in Bezug auf das Wachstum verhält. Die Überlebenschance wird mit unter einem Jahr angegeben (Hautmann und Huland, 2006).

Treten karzinombedingte Symptome auf und kann ein Prostatakarzinom durch bildgebende Verfahren, Biopsien oder mit Hilfe der DRU festgestellt werden, zählt es als manifest (Lohr und Wenz, 2007). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die hohe Anzahl an Männern, welche zu ihren Lebzeiten ein symptomfreies, so genanntes latentes Prostatakarzinom in sich tragen. Eine große, weltweit durchgeführte Autopsiestudie mit 1.327 Männern deckte auf, dass 350 von diesen positiv auf das Prostatakarzinom getestet wurden (Breslow et al., 1977).

1.3 Epidemiologie

Die häufigste bösartige Tumorerkrankung des Mannes ist das Prostatakarzinom. Es zählte mit 10,8% im Jahr 2010 zu der dritthäufigsten, krebsbedingten Todesursache in Deutschland. Die Zahlen des Robert-Koch-Instituts ließen mit ca. 65.800 Neuerkrankungen im Jahr 2010 zudem einen erneuten Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms erkennen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug im selbigen Jahr 93%. Dieser Trend ist nicht auf Deutschland beschränkt, sondern ist in den meisten Industrienationen zu beobachten (Robert-Koch-Institut, 2013). Im Unterschied dazu beschreibt die American Cancer Society für die Vereinigten Staaten von Amerika fluktuierende Inzidenzen seit den 90er Jahren. Für den Zeitraum 2005-2009 konnte ein jährlicher Abfall der Inzidenz um 1,9% festgestellt werden. Im Vergleich zu Deutschland wird hier eine durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate von annähernd 100% angegeben (American Cancer Society, 2013).

Die wachsende Anzahl an neudiagnostizierten Prostatakarzinomen wird durch verbesserte Früherkennungsprogramme und vor allem durch den zunehmenden Gebrauch von PSA-Untersuchungen begründet. Kritisch ist dieser Test dennoch zu beurteilen, denn eine signifikant niedrigere Mortalität ist bisher nicht definitiv erkannt worden (Djulbegovic et al., 2010).

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt in Deutschland zwischen 71-72 Jahren, im internationalen Vergleich bei 66 Jahren (Lohr und Wenz, 2007). Des Weiteren gibt es ethnische und geographische Unterschiede im Auftreten des Prostatakarzinoms. Afroamerikaner und Nordwesteuropäer mit 10-35/100.000 haben im Vergleich zu Asiaten mit 1-5/100.000 ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Ferner ist eine Angleichung von Einwanderern aus Niedrigrisikogebieten in Hochrisikogebieten nach 25 Jahren festzustellen (Buhleier und Zierhut, 2013). Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist letztlich altersklassenabhängig. Analysen zum Risiko jemals an einem Prostatakarzinom zu erkranken, zeigen eine Wahrscheinlichkeit von 13,2%. Im Durchschnitt versterben ca. 11.000 Männer jährlich an dieser Krebsart, wovon 96% älter als 60 Jahre sind. Das Sterberisiko betrug für das Jahr 2010 3,3% (Robert-Koch-Institut, 2013).

1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Eine definitive Ätiologie ist bisher noch nicht klärend gefunden. Es werden im Folgenden einige Risikofaktoren beschrieben, die mit einer erhöhten Inzidenz korrelieren.

Zum einen stellt das Alter des Mannes den bedeutendsten Risikofaktor dar. Aus dem Jahresbericht des gemeinsamen Krebsregisters für 2007/2008 geht hervor, dass das Prostatakarzinom in der Altersgruppe der 30-44 jährigen Männer nicht zu den Top 10 der Krebsneuerkrankungen gehört. Der Erkrankungsgipfel liegt in der Gruppe der 60-74 jährigen. Dort belegt das Prostatakarzinom Platz 1 mit einem Anteil von 28,8% aller Krebsneuerkrankungen (Gemeinsames Krebsregister, 2012) Des Weiteren spielt eine positive Familienanamnese eine Rolle für das Risiko eines Prostatakarzinoms. Knapp $\frac{1}{5}$ aller Betroffenen hat ebenfalls einen am Prostatakarzinom erkrankten Familienangehörigen (Zimmermann und Molls, 2009). Anhand von Metaanalysen zeigt sich, dass das Risiko für einen Mann 2,22-2,53-fach erhöht ist, sofern ein Verwandter ersten Grades betroffen ist. Signifikant höher liegt das Risiko für einen Mann, dessen Bruder am Prostatakarzinom erkrankt ist. Hier zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko von 2,87-3,37 (Zeegers et al., 2003; Bruner et al., 2003; Kiciński et al., 2011; Johns und Houlston, 2003). Sind mehrere direkte Blutsverwandte betroffen, so steigt das Risiko auf das Zehnfache der Normalbevölkerung an (Zimmermann und Molls, 2009).

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Prognose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms gibt eine Reihe anderer Faktoren an, die mit einem Prostatakarzinom assoziiert sind, jedoch bisher keiner evidenzbasierten Grundlage entsprechen. Eine ausgewogene Ernährung und ein gesunder Lebensstil können allgemein präventiven Einfluss auf Krebserkrankungen haben. Dies gilt somit auch für das Prostatakarzinom (Ruiz und Hernández, 2014). Es gibt einen Zusammenhang zwischen fett- und fleischreicher bei gleichzeitig ballaststoffarmer Ernährung und dem Prostatakarzinom (Buhleier und Zierhut, 2013). Darüber hinaus scheint sich das in pflanzlicher Nahrung befindliche Phytoöstrogen und Lycopren prophylaktisch auf das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken auszuwirken (Ozasa et al., 2004; Etminan et al., 2004). Die amerikanische Krebsgesellschaft empfiehlt in ihren Leitlinien einen Mindestverzehr von „2 ½ cups“ Obst und Gemüse pro Tag, was in etwa 600 g entspricht. Darüber hinaus soll ein gesundes Körpergewicht möglichst unter sportlicher Aktivität gehalten werden.

Die Vasektomie als weiterer möglicher Risikofaktor muss momentan als nicht signifikant bezüglich der Entstehung des Prostatakarzinoms angesehen werden (Dennis et al., 2002).

Die Frage, ob Adipositas oder Diabetes mellitus mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen, wird derzeit nicht klärend beantwortet. Tatsächlich scheinen Diabetiker sogar ein ge-

ringeres Risiko für das Prostatakarzinom zu haben wie Metaanalysen zeigen (Kasper und Giovannucci, 2006; Bonovas et al., 2004).

Einen weiteren Ansatz zur Ermittlung von Risikofaktoren stellt die Untersuchung des Testosteronspiegels dar. Der S3-Leitlinienkatalog beruft sich auf eine Metaanalyse von Eaton et al., die zeigt, dass die Höhe der Testosteronserumwerte keinen prädiktiven Wert für ein Karzinom darstellt. Auch im Hinblick auf Patienten, die sich einer Testosteronsubstitution im Sinne eines Hypogonadismus unterziehen, ist das Erkrankungsrisiko nicht signifikant erhöht (Calof et al., 2005). Es wird in einem solchen Fall jedoch empfohlen sich halbjährig und anschließend jährlich digitalen rektalen Untersuchungen sowie der Bestimmung des PSA-, Testosteron- und Hämatokritwertes zu unterziehen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., 2011).

1.5 Diagnostik und Früherkennung

Um eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms anbieten zu können, muss dieses in einem organbegrenzten Stadium entdeckt werden (Walsh et al., 1994). Die Problematik in der Früherkennung besteht unter anderem darin, dass das Prostatakarzinom lange symptomfrei bleiben kann. Patienten könnten beispielsweise in einem Anamnesegespräch über obstruktive oder irritative Miktionsbeschwerden berichten. Möglich wäre auch ein vermindertes Ejakulatvolumen oder Hämatospermie. Käme es zum Beispiel zu Tumorinfiltration der Nervenplexus wäre Impotenz ein typisches Symptom (Hakenberg und Wirth, 2006).

In den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen ist festgehalten, welche Leistungen zur Vorsorge des Prostatakarzinoms gehören. Männern steht ab 45 Jahren neben einer gezielten Anamnese die Inspektion und Palpation der äußeren Geschlechtsorgane inklusive der Prostata zu. Darüber hinaus sollen die dazugehörigen Lymphknoten abgetastet werden. Besteht kein Verdacht auf eine auffällige Prostata ist das Untersuchungsintervall jährlich zu empfehlen. Die Bestimmung des PSA-Wertes muss derzeit privat übernommen werden. Auch die transrektale Ultraschalluntersuchung gehört aktuell nicht zum Früherkennungsprogramm.

1.5.1 Bedeutung der digitalen rektalen Untersuchung

Durch die topographische Nähe der Prostata zum Rektum ist eine Palpation von dort aus sehr gut praktizierbar und schnell durchführbar. Bei dieser Untersuchung geht es vor allem um die Beurteilung der Konsistenz des Gewebes, welches der Handtellerinnenfläche ähneln sollte. Eine derbe, feste Beschaffenheit lenkt den Verdacht auf ein Karzinom und stellt die Indikation für eine Stanzbiopsie dar (Hautmann et al., 2006). Geschuldet durch diesen theoretischen Vergleich und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers hat dieses Verfahren eine Sensitivität unter 40% (Hakenberg und Wirth, 2006). Eine große, europäische Studie zeigte einen positiven prädiktiven Wert (PPW) zwischen 4-11% in der Gruppe von Männern mit PSA-Werten unter 3 ng/ml. In der Gruppe mit PSA-Werten unter 10 ng/ml zeigte sich ein PPW zwischen 33-83%. Die Studienleiter kommen zu dem Ergebnis, dass digitale Untersuchungen vor allem bei zugleich niedrigen PSA-Werten eine wenig zufriedenstellende Leistung erbringen (Schröder et al., 1998).

1.5.2 Bedeutung der transrektalen Ultraschalluntersuchung

Die Verwendung eines konventionellen B-Bildes des Ultraschalls als Methode der Früherkennung trägt nicht zur einst gehofften Verbesserung der Karzinomaufdeckung bei (Ellis et al., 1994; Flanigan et al., 1994). Ein Prostatakarzinom stellt sich als hyporeflexives Areal dar, jedoch erscheinen neben der benignen Prostatahyperplasie unter anderem auch Zysten oder Entzündungsprozesse als eine solche Reflexion (Hautmann et al., 2006).

Nach Angaben der Literatur hat der transrektale Ultraschall (TRUS) eine Sensitivität und Spezifität von 77% bzw. 60%. Es gibt einige neuartige Versuche, wie z.B. den Power-TRUS, bei dem man sich eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität erhofft. Bisher konnte jedoch nur eine geringfügig erhöhte Spezifität gezeigt werden, welche aber den Einsatz des TRUS nicht signifikant verbessert (Börgermann, 2009). Der vorteilhafte Nutzen des TRUS liegt in der guten Möglichkeit der Volumenbestimmung der Prostata. Vor allem aber wird der TRUS als Hilfsmittel der Stanzbiopsie verwendet.

1.5.3 Bedeutung der PSA-Bestimmung

1986 setzte die amerikanische „Food and Drug Administration“ zum ersten Mal die PSA-Wert-Bestimmung zur Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms ein. 1994 wurde der PSA-Wert zur Diagnosestellung verwendet. Seitdem ist die Anzahl der Neuerkrankungen bzw. Aufdeckungen eines nicht symptomatischen Prostatakarzinoms explosionsartig in die Höhe gestiegen (Lilja et

al., 2008). Da das von der Prostata gebildete PSA ins Blut übergeht, kann es über eine Blutentnahme gut bestimmt werden. Derzeit wird ein PSA-Wert über 4ng/ml als Indikation zur weiteren Diagnostik angesehen.

Das Gesamt-PSA (t-PSA) besteht zu ca. 80% aus dem komplexierten/an Proteaseinhibitoren gebundenem PSA (c-PSA) und zu ca. 20% aus dem freien PSA (f-PSA).

Auf Grund dieser Unterscheidung gibt es Messverfahren, die eine verbesserte Risikoabschätzung des bösartigen Tumors erreichen sollen. Prostatakarzinompatienten haben tendenziell einen erhöhten Anteil an c-PSA. Man nimmt ursächlich eine gesteigerte Synthese des Akut-Phase-Proteins α_1 -Antichymotrypsin in den Tumorzellen an. Darüber hinaus ist das c-PSA nach Blutentnahme stabiler als das f-PSA und liefert weniger falsch niedrige Werte.

Eine andere Herangehensweise zur Risikoabschätzung ist die Quotientenbildung aus f-PSA und t-PSA. Eine Studie von Catalona et al. zeigte bei Patienten mit t-PSA zwischen 4-10ng/ml, dass 20% weniger Stanzbiopsien nötig waren sofern der Anteil des f-PSAs über 25% lag (Catalona et al., 2011). Derzeit ist noch unklar, ob die alleinige Bestimmung des c-PSAs die gebräuchlichere Berechnung des f-/t-PSA Quotienten ersetzen kann (Börgermann, 2009).

Mittlerweile ist die PSA-Bestimmung jedoch sehr umstritten. Eine akute/chronische Prostatitis, die benigne Prostatahyperplasie (BPH), Messungen nach Prostatamassage oder nach Stanzbiopsie können zu erhöhten PSA-Werten führen und damit falsch positive Ergebnisse bezüglich der Aufdeckung eines Prostatakarzinoms liefern. Des Weiteren zeigen PSA-Werte eine Abhängigkeit in Bezug auf Alter, Ethnien und Prostatagröße (Vesely et al., 2003; Hakimi et al., 2012; Park et al., 2013). Das derzeitige Problem mit dem sich viele Studien beschäftigen, liegt in dem tatsächlichen Nutzen des PSA-Screenings für den Patienten. In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), welche gesammelte Daten von ca. 182.000 Männern umfasst, konnte eine signifikante Reduzierung der Häufigkeit eines bereits metastasierten Prostatakarzinoms gezeigt werden. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Mortalität bei Männern, die sich dem PSA-Screening unterzogen um 20% reduziert werden konnte (Schröder et al., 2012). Differentere Ergebnisse wurden in der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Studie von 2009 gezeigt, welche ca. 77.000 Männer einschloss. Hier konnte keine erhöhte Überlebenschance der Männer mit PSA-Screening gezeigt werden (Andriole et al., 2009). Somit wird in den S3-Leitlinien derzeit festgehalten, dass die alleinige Durchführung des PSA-Screenings eine Verlängerung der Mortalität nicht eindeutig belegt (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., 2011).

1.5.4 Bedeutung der Stanzbiopsie

Nach Empfehlungen der S3-Leitlinien rechtfertigt sich eine Stanzbiopsie der Prostata nach einmalig gemessenem PSA-Wert > 4 ng/ml oder nach einem Anstieg eines beobachteten PSA-Wertes. Ebenso stellt sich nach auffälligem rektalem Tastbefund die Indikation zur Biopsie. Der als operativ zu verstehende Eingriff kann stationär oder auch ambulant durchgeführt werden. Der Patient ist vor der Untersuchung über Nutzen, Risiken und mögliche Konsequenzen aufzuklären. Vielmals beschäftigte man sich mit der Frage nach der Anzahl der erforderlichen Stanzzylinderproben. 1998 stellten Vashi et al. eine Methode vor, mit der sich durch die Parameter Alter und Tumorverdopplungszeit das lebensbedrohliche Tumolvolumen für den Patienten errechnen lässt. Anschließend kann die erforderliche Anzahl an Stanzzylinderproben in Bezug auf das jeweilige Prostatavolumen mit einer 90% Wahrscheinlichkeit ein positives Biopsieergebnis zu erhalten, abgelesen werden (Vashi et al., 1998). Diese Methode ist klinisch heute nicht mehr gebräuchlich, sodass in der Regel pauschal zwischen Zehn bis Zwölf Proben entnommen und so die zuverlässigsten Ergebnisse geliefert werden (Eichler et al. 2006; Deutsche Krebsgesellschaft, e. V. 2011; American Cancer Society 2013, 2013).

Durchgeführt wird dieser Eingriff unter antibiotischer Abdeckung und unter Verwendung des TRUS aus definierten Arealen der Prostata. Aus tastauffälligen Gebieten können auch Zylinder unter palpatorischer Führung entnommen werden. Zum Eingriff empfiehlt sich eine prophylaktische, antibiotische Abdeckung (Bootsma et al., 2008). Darüber hinaus zeigt der Eingriff unter lokaler Anästhesie in Bezug auf das Schmerzempfinden eine gute Verträglichkeit (Hergan et al., 2007). Unter bestimmten Umständen kann auch eine Wiederholung der Biopsie nach Sechs bis Zwölf Monaten indiziert sein. Werden in der initialen Biopsie suspekta Befunde in Form einer atypischen mikroazinären Proliferation (ASAP) oder einer intraepithelien Neoplasie (High-Grade PIN) gesehen, so sollte eine Rebiopsie erfolgen. Eine Studie von Borboroglu et al. zeigte eine 47% Chance bei erneuter Biopsie ein invasives Prostatakarzinom zu entdecken (Borboroglu et al., 2001). Allerdings kann dieses eine andere Studie nicht belegen. So zeigten Epstein et al., dass bei einer Rebiopsie bei Patienten mit High-Grade PIN im Mittel 24,1% invasive Karzinome entdeckt werden (Epstein und Herawi, 2006).

Auch im Fall einer wiederholten Gewebeentnahme ist der Patient über Risiken, Nebenwirkungen und mögliche Therapiefolgen aufzuklären.

1.6 Grading

Der Malignitätsgrad bzw. das Grading beschreibt die Tumordifferenzierung des Prostatakarzinoms. Weltweit hat sich das Gleason Grading System etabliert, welches 1974 von Gleason und Mellinger eingeführt wurde und heute in einer modifizierten Version angewendet wird. Es bewertet das zytologische Wachstumsmuster in fünf Differenzierungsgraden, wobei Grad 1 als sehr gut differenziert und Grad 5 als sehr niedrig differenziert festgelegt ist. Anschließend wird nach Prostatektomien die Summe aus den zwei am Prostatakarzinom anteilig häufigsten Befallsmustern gebildet. Der niedrigste Punktwert ergibt somit 2 und steht für eine sehr hohe Differenzierung. Die höchstmögliche Summe beträgt 10 und beschreibt ein schnellwachsendes, entdifferenziertes Karzinom. Zusätzlich wird das schlechteste differenzierte Gewebe mit einer Zusatzzahl dokumentiert.

Die Summenbildung nach Stanzbiopsie erfolgt durch das häufigste und am schlechtesten differenzierte Befallsmuster. Daher ist der Unterschied der Schreibweise 3+4 und 4+3 genau zu beachten. In beiden Fällen ergibt die Summe 7, jedoch ist bei dem Score 3+4 (7a) eine bessere Prognose als 4+3 (7b) anzunehmen (Epstein und Herawi, 2006).

In Deutschland ist noch die Einteilung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises nach Helpap gebräuchlich. In diesem System werden strukturelle und auch zytologische Eigenschaften zunächst getrennt analysiert und anschließend mit Punkten bewertet. Diese Methode verspricht bessere prognostische Aussagen und therapeutische Maßnahmen (Zimmermann und Molls, 2009).

1.7 Staging

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird die TNM Classification of Malignant Tumors (TNM-System) nach aktueller Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) verwendet. In Tabelle 1 ist ein Auszug der 7. Auflage zum Prostatakarzinom herausgestellt. Anschließend kann in Bezug auf das TNM-System, ebenfalls von der UICC, ein Stadium zwischen 1-4 festgelegt werden (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Prostatakarzinom (UICC 7. Auflage 2009)

| 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 Samenblase 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. |

Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC (7. Auflage UICC)

| Stadium | T | N | M |
|---------|--------------------------|---------------------|----------------|
| I | T1a | N0 | M0 |
| II | T1a T1b-T2b | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
| IV | T4 Jedes T Jedes T | N0 N1 Jedes N | M0 M0 M1 |

1.8 Allgemeine Grundlagen zur Therapie des Prostatakarzinoms

Das Angebot der heutigen Behandlungsmöglichkeiten ist sehr vielfältig und wird zunehmend kontrovers diskutiert (Lohr und Wenz, 2007). Grundsätzlich wird dabei von der Therapie des metastasierten und nicht-metastasierten Karzinoms unterschieden. Zu jeder Therapieentscheidung muss der Patient über die kurative oder palliative Intention der Therapie aufgeklärt werden (Deutschen Krebsgesellschaft e.V., 2011). Abhängig vom Tumorprogress und Tumorstadium können multiple therapeutische Möglichkeiten evaluiert werden. Häufige Therapieoptionen sind vor allem radikalchirurgische oder strahlentherapeutische Maßnahmen. Oftmals wird aber auch das „watchful-waiting“ (beobachtendes Warten) versucht. Auf Grund des Bezuges der radikalen Prostatektomie als primäre Therapie auf diese Dissertation soll diese hier kurz geschildert werden. Andere primäre Therapieoptionen wie perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie oder ähnliches sollen hier nicht dargelegt werden. Eine radikale Prostatektomie (RPE) oder Prostatovesikulektomie (RPVE) ist nach aktuellen S3-Leitlinien sowohl bei lokal begrenztem als auch bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom empfohlen. Sie kann retropubisch, peritoneal, laparoskopisch und roboter-assistiert durchgeführt werden. Am häufigsten wird die offen-retropubische Operationstechnik nach Millin durchgeführt (Altwein, 2001). Bei einem lokal begrenzten Tumorstadium zeigt diese Behandlung die besseren Ergebnisse in Bezug auf das Überleben als beispielsweise das „watchful-waiting“. Das Ergebnis einer Studie zeigt für eine Nachbeobachtungszeit von 18 Jahren eine 11% erhöhte Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei radikal operierten Patienten (Bill-Axelsson et al., 2014). Die Wirksamkeit der Operation im fortgeschrittenen Tumorstadium ist ebenfalls belegt, jedoch konnte bisher keine geeignete Studie einen Vorteil gegenüber einer adjuvanten Hormontherapie oder „watchful-waiting“ ausschließen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2011)

Postoperativ kann in beiden Fällen, also lokal begrenztes oder fortgeschrittenes Tumorstadium, eine adjuvante Radiotherapie im Sinne einer Weiterbehandlung erforderlich sein. Die

Nachsorge nach kurativ intendierter RPVE sollte nach S3-Leitlinien fachurologisch, multidisziplinär und multimodal erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2011). Wird im Verlauf der Nachsorge ein PSA-Rezidiv bei zuvor nicht bestrahlten Patienten erkannt, kann ebenso eine Radiatio im Sinne einer Salvage-Therapie durchgeführt werden.

1.8.1 Technik und Nutzen der perkutanen Strahlentherapie

Um bestmöglich Risikoorgane wie Harnblase und Rektum zu schützen, wird eine CT-gestützte 3D-geplante Konformationsstrahlentherapie am Linearbeschleuniger mit hochenergetischen Photonen >10MV zur Bestrahlung angewandt. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines 3D-Bestrahlungsplans unter Verwendung einer 4-Felder-Box, was sehr typisch für die Bestrahlung der Prostataloge ist.

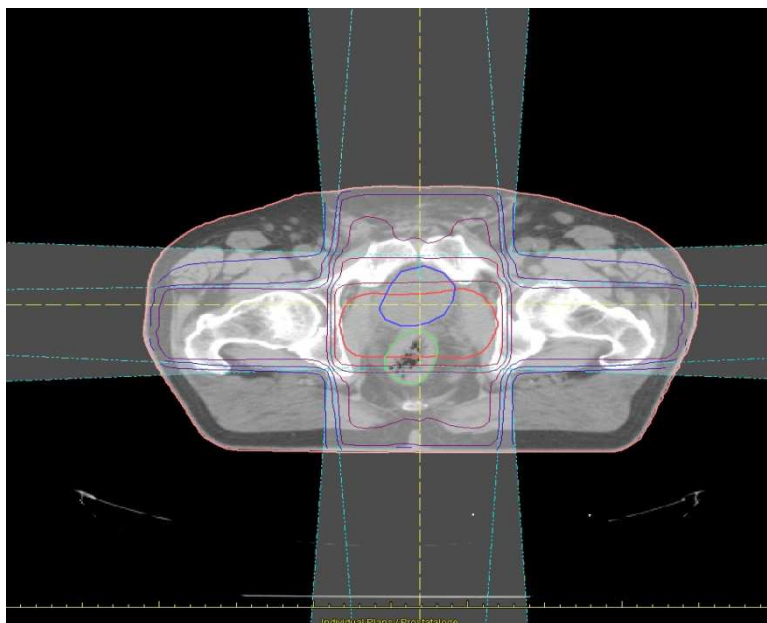


Abbildung 1: 3D-Bestrahlungsplan mit 4-Felder-Box einer Prostataloge

In der Regel wird bei adjuvanter Indikation eine Gesamtdosis von 60-64 Gy in Sitzungen zu 1,8 bis 2,0 Gy appliziert. Bei Bestrahlung im Sinne einer Salvage-Therapie sollten nach derzeitigen Empfehlungen mindestens 66 Gy appliziert werden (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2011).

1.8.2 Adjuvante und Salvage-Radiotherapie

Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen eine adjuvante perkutane Strahlentherapie für mehrere postoperative Ausgangssituationen bzw. Tumorstadien. Bei Patienten mit pT3pN0-Tumoren und einer R1-Situation zeigten einige Studien unter Nachbestrahlung signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf Überleben oder Rezidivfreiheit als unter „watchful-waiting“. Zudem kann

auch bei Patienten mit pT3-Tumoren und R0-Situation aber Risikoorganbefall wie z.B. Befall der Samenblasen, eine adjuvante Bestrahlung von Nutzen sein. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren konnten sowohl Bolla et al. als auch Wiegel et al. zeigen, dass über 20% mehr Patienten biochemisch rezidivfrei blieben, sofern sie eine adjuvante Bestrahlung erhalten hatten (Bolla et al., 2012; Wiegel et al., 2009). Eine Studie von Thompson et al. konnte bei einem medianen Follow-up von 12,6 Jahren zeigen, dass über 10% weniger Patienten in der Bestrahlungsgruppe verstorben waren oder Metastasen hatten als Patienten in der Beobachtungsgruppe (Thompson et al., 2009). In allen Studien unterschieden sich die Ergebnisse der Interventionsgruppe von denen der Beobachtungsgruppe signifikant.

15% von 1.997 Patienten zeigten in einer Studie von Pound et al. nach 5,3 Jahren im Median einen erneuten PSA-Anstieg nach RPE (Pound et al., 1999). Für diesen Fall ist eine Salvage-Radiotherapie indiziert. Ein biochemisches Rezidiv kann durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Nach S3-Leitlinien ist die regelmäßige PSA-Kontrolle nach Primärtherapie empfohlen um einen PSA-Anstieg feststellen zu können. Die entscheidende Frage ist die nach der Höhe des PSA-Anstiegs, bei der von einem biochemischen Rezidiv auszugehen ist und die anschließend eine Nachbehandlung erforderlich macht. Hierzu muss ein Grenzwert festgelegt werden. Probleme in der Festlegung eines Grenzwertes liegen in der daraus resultierenden Konsequenz. So können Fehlerquellen wie beispielsweise noch beständiges, benignes Prostatagewebe oder Messungenauigkeiten niedriger PSA-Werte zu falschen Rückschlüssen über ein tatsächliches Tumorrezidiv führen. Im Gegensatz dazu können sehr niedrig gemessene PSA-Werte auch ein Tumorrezidiv bedeuten (Stephenson et al. 2006; Freedland et al., 2003)

Ein nach zwei Messungen bestätigter PSA-Wert $>0,2$ ng/ml über zwei Wochen wird derzeit von den europäischen und amerikanischen Leitlinien als Indikation für weitere Therapien angesehen (Heidenreich et al., 2013; Thompson et al., 2013). Um den Unterschied eines lokalen Rezidives vom systemischen ziehen zu können, sollen unter anderem Faktoren wie PSA-Verdopplungszeit, Gleason-Score und Latenzzeit zur Primärtherapie herangezogen werden. Dabei zeigten Studien, dass eine langsame PSA-Verdopplungszeit < 2 ng/ml/Jahr, ein Gleason Score <8 und eine Latenzzeit $>2-3$ Jahre in der Regel auf ein lokales Rezidiv hinweisen (Stephenson et al., 2007; Pound et al. 1999) .

Die strahlentherapeutische Behandlung ist die einzige, in kurativer Absicht geführte Therapieoption nach radikaler Prostatektomie und sollte daher so schnell wie möglich erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., 2011).

1.9 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

In der Strahlentherapie wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Dabei zählen alle Symptome, die bis zum 90. Tag nach Behandlungsbeginn neu auftreten zu den akuten Nebenwirkungen. Darüber hinaus werden alle Beschwerden zu den chronischen Nebenwirkungen gerechnet. Diese können entweder aus der akuten Symptomatik entstehen oder unabhängig später neu auftreten. Die Ätiologie und Pathogenese möglicher Komplikationen während einer Radiatio ist dabei multifaktoriell anzusehen. Im Allgemeinen spielen biologische (z.B. Reparaturkinetik), physikalische (z.B. Strahlenart) und individuelle Faktoren (z.B. Alter) eine große Rolle. Zur Erfassung und Beurteilung des Schweregrades akuter und chronischer Nebenwirkungen können unterschiedliche Kriterien und Bewertungssysteme verwendet werden (Buhleier und Zierhut, 2013).

International finden oftmals die CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Anwendung. Durch diese Kriterien kann einem unerwünschten Ereignis (z.B. Inkontinenz) ein Schweregrad zugeordnet werden.

In Bezug auf die Bestrahlung des Prostatakarzinoms nach RPVE treten typischerweise sowohl urogenitale als auch anorektale Komplikationen auf.

2 Zielstellung

Ziel dieser Untersuchung ist es, die strahlentherapeutischen Behandlungsergebnisse von adjuvant behandelten Patienten oder Patienten, die im Sinne einer Salvage-Therapie bestrahlt wurden aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle/Saale für den Zeitraum 2006-2012 zu ermitteln und zu charakterisieren.

3 Material und Methodik

Im Zuge dieser Arbeit wurden 47 Patienten retrospektiv evaluiert, die sich aufgrund einer adjuvanten- oder Salvage-Therapie nach stattgefundenener RPVE in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle im Zeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2012 befanden.

Kriterien der Zuordnung der Patienten, die im Sinne einer adjuvanten Therapie behandelt wurden (Gruppe I), waren per S3-Leitliniendefinition (3.Auflage) solche, die einen postoperativen PSA-Wert im Nullbereich $<0,1\text{ng/ml}$ erlangten oder solche, die aufgrund einer operativen R1-Situation oder auch Befall von Risikoorganen nicht austherapiert waren.

Gruppe II bildeten die Patienten, welche im Sinne einer Salvage-Therapie behandelt wurden. Diesem Kollektiv wurden nach den derzeitigen Kriterien der S3-Leitlinien (3.Auflage) alle Patienten zugeordnet, welche nach RPVE zweimalig einen erhöhten PSA-Wert $>0,2\text{ng/ml}$ aufwiesen. Zu jedem Patienten wurden im Archiv der Strahlentherapie anhand eines Erfassungsbogens Daten erhoben. Dieser Erfassungsbogen, der im Anhang beigelegt ist, gliederte sich in die vier Hauptteile Patientencharakteristika, Therapiecharakteristika, Verträglichkeit der Therapie und onkologische Ergebnisse.

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe von Excel geordnet, sortiert und anschließend ausgewertet. Zusätzlich erfolgte die statistische Auswertung mittels der Computer-Software SPSS-Statistica (Version 21). Um signifikante Unterschiede der Gruppen festzustellen, diente sowohl der Fisher-Exact Test, log-Rank-Test als auch Mann-Whitney-U-Test. Unterschiede mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3.1 Auswertungsparameter der Patientencharakteristika

Tabelle 3 im Ergebnisteil dieser Arbeit zeigt eine Übersicht aller erhobenen Daten bezüglich der Patientencharakteristika. Die Altersdifferenz der Patienten und Anzahl vergangener Tage zwischen Operations- und erstem Bestrahlungstag wurden mit Hilfe von Excel ermittelt. Letzteres wird mit Hilfe eines Boxplots besser veranschaulicht.

Die Erstellung der Tumorformel richtete sich nach der ab 2003 gültigen 6. Auflage und ab 2010 7. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren der UICC. In Bezug auf das Prostatakarzinom sind beide Auflagen identisch.

Die Werte des Gleason-Scores und der Status der Resektion wurden ebenfalls erfasst.

Der Auswertungspunkt nach vorangegangenen, begleitenden und anschließenden Hormontherapien wurde im Erfassungsbogen jeweils mit ja, nein oder unbekannt angegeben.

3.2 Auswertungsparameter der Therapiecharakteristika

Die Tabelle 4 im folgenden Ergebnisteil listet die therapiecharakteristischen Analysepunkte auf. Anhand der Patientenakten und der Computer-Software Lantis konnte das jeweilige Bestrahlungsgebiet, die Bestrahlungseinzeldosis und die Gesamtdosis ermittelt werden.

3.3 Auswertungsparameter der Verträglichkeit der Therapie

Es wurden klinische Symptome vor, während und nach der Strahlentherapie ausgewertet. Dabei stand die Erhebung der Angaben über Nykturie, Inkontinenz, Pollakisurie sowie anorektale Beschwerden im Vordergrund.

Zum Untersuchungspunkt Nykturie wurde eine einfache von einer ausgeprägten Nykturie unterschieden. Die einfache bzw. ausgeprägte Nykturie wurde als ≤ 2 bzw. >2 maliges nächtliches Wasserlassen definiert.

Zur Analyse des Schweregrades der Inkontinenz und Pollakisurie wurden die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien) Version 4.0 herangezogen.

Der Untersuchungspunkt anorektale Beschwerden umfasst die Patientenangaben über allgemeine anale Schmerzen, hämorrhoidale Blutungen, Diarrhoen und Entzündungen im Sinne von Proctitiden. Zur Veranschaulichung der Verläufe sind jeweils gestapelt-gruppierete Diagramme aufgeführt.

3.4 Auswertungsparameter der onkologischen Ergebnisse

In Bezug auf die onkologischen Ergebnisse waren das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit von Interesse. Als Endpunkt zur Bestimmung des Überlebens wurde der 14.10.2013 verwendet. Zu diesem Zeitpunkt wurden die zugehörigen Einwohnermeldeämter angeschrieben.

Als Endpunkt zur Bestimmung der Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs wurde entweder das Abnahmedatum des signifikant gestiegenen PSA-Wertes oder das Datum der letzten Nachuntersuchung verwendet. Anschließend wurden in Tabelle 8 und 9 die verschiedenen, untersuchten Parameter auf ihre Signifikanz überprüft. Kaplan-Meier-Kurven stellen Überleben und Rezidivfreiheit graphisch dar.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Patientencharakteristika

Anhand der im Methodenteil festgelegten Kriterien konnten dem Gesamtkollektiv von 47 evaluierten Patienten, 23 Patienten der adjuvanten Gruppe I und 24 Patienten der Salvage-Gruppe II zugewiesen werden. Alle erfassten Ergebnisse bezüglich der Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 veranschaulicht und werden im Folgenden einzeln hervorgehoben.

Tabelle 3: Ergebnisse der Patientencharakteristika

| Parameter | Gesamt | Gruppe I (Adjuvant) | Gruppe II (Salvage) | p- Wert |
|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Anzahl der Patienten | 47 | 23 | 24 | |
| Median Alter zum Zeitpkt. RPVE (Jahre/Range) | 64 (49-76) | 66 (49-75) | 64 (51-76) | 0,43 |
| Median Alter zum Zeitpkt. RT (Jahre/Range) | 65 (49-79) | 66 (49-75) | 65 (56-79) | 0,623 |
| Median Zeitspanne zwischen RPVE und RT (Tage/Range) | 167 (21-2919) | 87 (21-226) | 633 (114-2919) | <0,001 |
| pT2a-c / pT3a-b | 2 (46,8%) 25 (53,2%) | 3 (13,1%) 20 (86,9%) | 19 (79,2%) 5 (20,8%) | <0,001 |
| pN0 / pN1 / pNx | 26 (55,3%) 11 (23,4%) 10 (21,3%) | 11 (47,8%) 9 (39,1%) 3 (13,1%) | 15 (62,5%) 2 (8,3%) 7 (29,2%) | 0,035 |
| Gleason-Score <7 Gleason-Score ≥7 Gleason k.A. | 7 (14,9%) 39 (83,0%) 1 (2,1%) | 0 23 (100%) 0 | 7 (29,2%) 16 (66,7%) 1 (4,1%) | 0,014 |
| Resektionsstatus R0 / Resekti- onsstatus R1 Resektionsstatus k.A. | 7 (14,9%) 38 (80,8%) 2 (4,3%) | 2 (8,7%) 21 (91,3%) 0 | 5 (20,8%) 17 (70,8%) 2 (8,3%) | 0,164 |
| Hormontherapie vor RT / Hormontherapie während RT / Hormontherapie nach RT | 25 (53,2%) 15 (31,9%) 12 (25,5%) | 11 (47,8%) 8 (34,8%) 6 (26,1%) | 14 (58,3%) 7 (29,2%) 6 (25,0%) | 0,876 |

4.1.1 Alter

Das Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der RPVE betrug im Median 64 (49-76) und zu Beginn der Radiotherapie im Median 65 (49-79) Jahre. Die Abbildung 2 veranschaulicht graphisch die Zeitdifferenz zwischen dem Tag der radikalen Prostatovesikulektomie und dem Tag der ersten Bestrahlung und zeigt die Unterschiedlichkeit der beiden Gruppen.

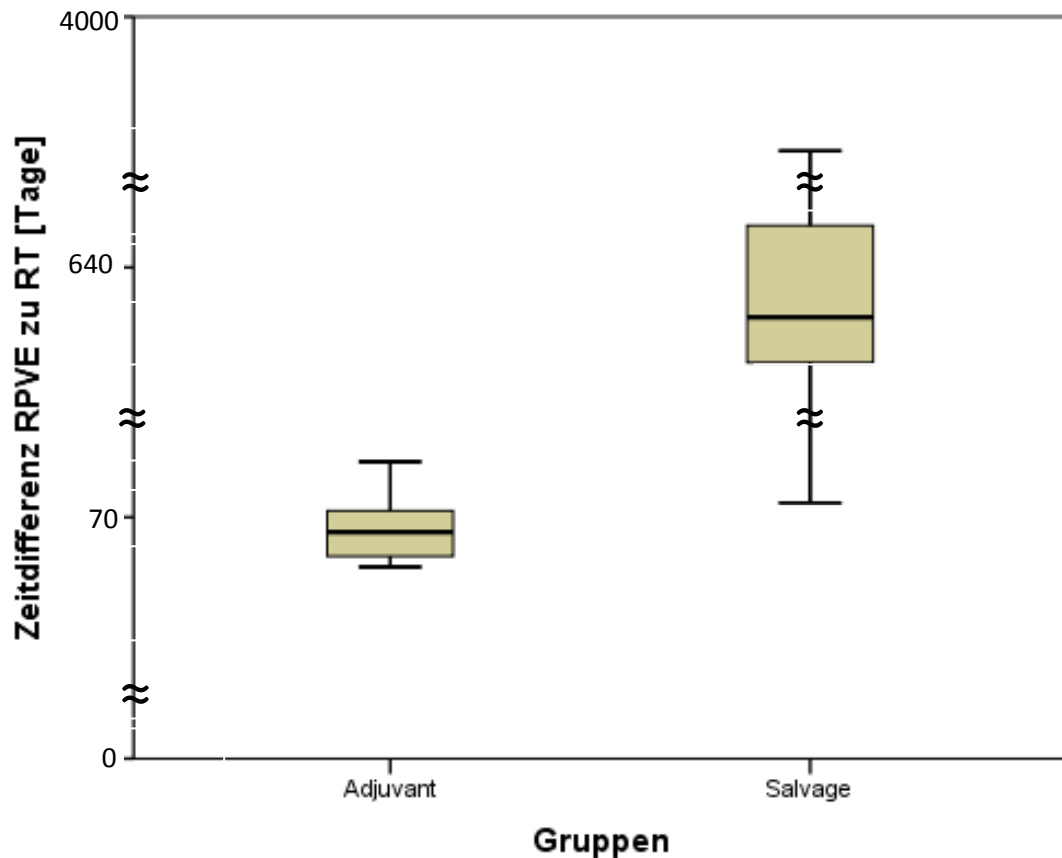


Abbildung 2: Zeitspanne zwischen RPVE und RT

Die mediane Zeitspanne der beiden Gruppen unterschied sich erwartungsgemäß. Adjuvant behandelte Patienten wurden nach einer medianen Zeitdifferenz von 87 Tagen behandelt, wohingegen Patienten der Gruppe II im Median 633 Tage nach Operation die Radiatio erhielten. Der Unterschied ist mit $p < 0,001$ als signifikant zu bewerten.

4.1.2 T- und N-Stadium

Nach Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs wiesen 22 Patienten (46,8%) ein pT2-Stadium und 25 Patienten (56,2%) ein pT3-Stadium auf. Die folgende Abbildung 3 zeigt die jeweiligen Anteile des pT2- bzw. pT3-Stadiums in den Gruppen I und II:

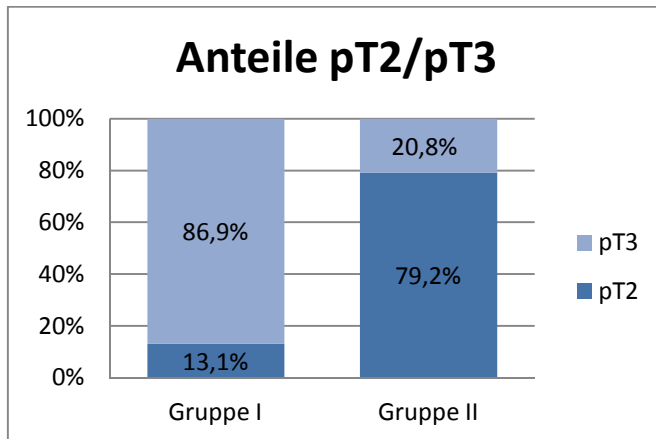


Abbildung 3: Anteile pT2/pT3

Das Verhältnis des pT2/pT3-Stadiums verteilte sich in den jeweiligen Gruppen entgegengesetzt. Das pT2-Stadium war mit drei Patienten (13,1%) deutlich geringer in Gruppe I als in Gruppe II mit 19 Patienten (79,2%) vertreten. Die Anzahl an Patienten im pT3-Stadium hingegen betrug in Gruppe I 20 (86,9%) und in Gruppe II fünf (20,8%). Dieser Gruppenunterschied ist mit $p < 0,001$ ebenfalls als signifikant zu deuten.

Die Zählung des pN-Stadiums ergab insgesamt 26 Patienten (55,3%) mit einem pN0-Stadium, elf Patienten (23,4%) mit einem pN1-Stadium und zehn Patienten (21,3%) mit einem pNx-Stadium. Unter separater Betrachtung der Gruppen ergab sich folgende Aufteilung:

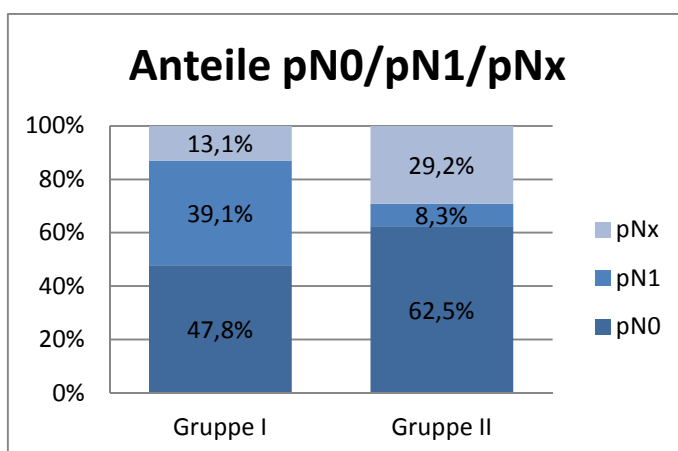


Abbildung 4: Anteile pN0/pN1/pNx

Zu erkennen ist, dass der Anteil positiv befallener Lymphknoten mit 39,1% in Gruppe I deutlich größer war als in Gruppe II mit 8,3%. Dieses entspricht neun bzw. zwei Patienten.

Die Zählung der Patienten mit pN0-Status ergab elf Patienten in Gruppe I und 15 Patienten in Gruppe II. In Bezug auf die jeweilige Gruppe machte dieses 47,8% bzw. 62,5% aus.

In beiden Gruppen gab es Patienten mit unklarem Lymphknotenstatus. So waren es drei (13,1%) in Gruppe I und sieben (29,2%) in Gruppe II.

Betrachtet man die pT- und pN-Stadien der Patienten nicht getrennt voneinander, so ergibt sich für die adjuvante Gruppe je neun Mal das pT3pN0/pN1-, zwei Mal das pT3pNx-, zwei Mal das pT2pN0- und ein Mal das pT2pNx-Stadium.

In der Salvage-Gruppe gab es insgesamt zwölf Mal das pT2pN0-, sieben Mal das pT2pNx-, drei Mal das pT3pN0- und zwei Mal das pT3pN1-Stadium.

Die Verteilung der pN-Stadien ist in Bezug auf die Gruppen signifikant ($p < 0,035$) zu bewerten.

4.1.3 Gleason-Score

Die Auswertung des Gleason-Scores unter Berücksichtigung aller Patienten ergab einen medianen Gesamtpunktwert von 7 (5-9). Von einem Patienten aus Gruppe II ließ sich der Gleason-Score nicht mehr nachvollziehen, sodass in der folgenden Rechnung 46 Patienten berücksichtigt wurden bzw. 23 Patienten in Gruppe II. Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Patienten differenziert nach ihrem jeweiligen Gleason-Score:

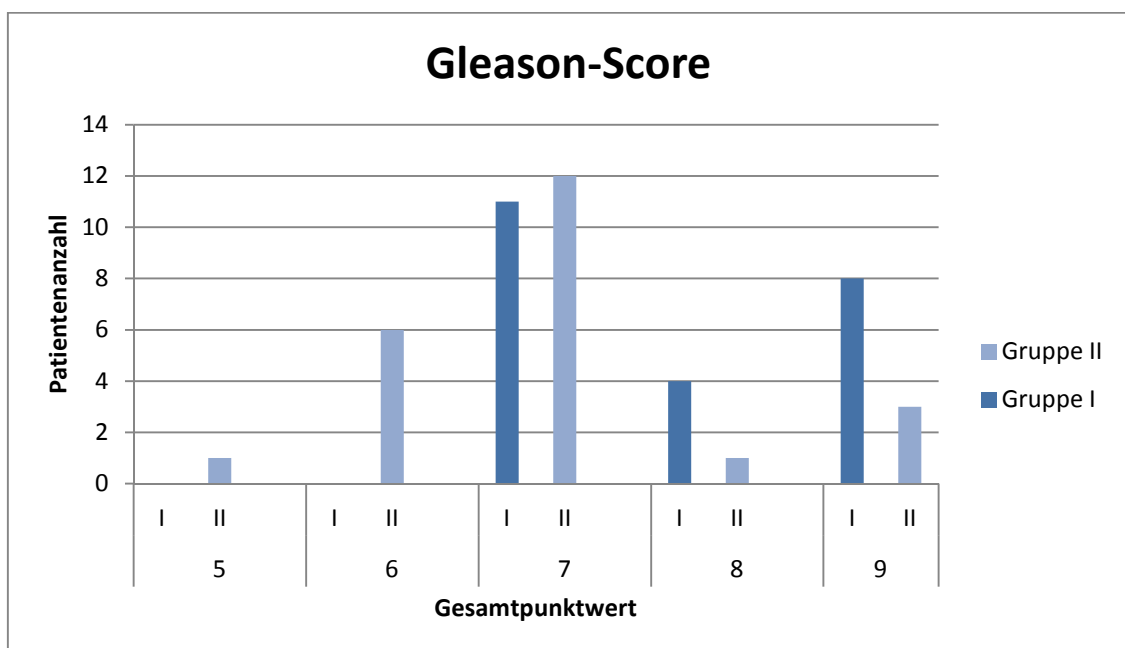


Abbildung 5: Gleason-Score

Festzuhalten ist, dass jeder der analysierten Patienten aus Gruppe I einen Punktwert des Gleason-Score ≥ 7 hatte. Dabei hatten elf Patienten einen Score von genau 7 Punkten. Des Weiteren ließ sich bei vier bzw. acht Patienten ein Score von 8 bzw. 9 Punkten errechnen.

Knapp einem Drittel (29,17%) der Gruppe II wurde ein Gleason-Score ≤ 6 zugeschrieben. In dieser Gruppe hatten zwölf Patienten einen Score von 7, ein Patient einen Score von 8 und drei Patienten einen Score von 9 Punkten. Bei einem errechneten p-Wert von 0,014 sind die Gruppen bezüglich der Scorepunktzahl $<7/\geq 7$ signifikant unterschiedlich.

4.1.4 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus konnte bei zwei Patienten nicht ausgewertet werden, da dieser nicht zweifelsfrei beschrieben war. Somit wurden 45 Patienten insgesamt bzw. 22 Patienten der Salvage-Gruppe analysiert. Wie aus Tabelle 3 zu entnehmen ist, hatten 38 Patienten des Kollektivs eine postoperative R1- und sieben Patienten eine R0-Situation. Das Verhältnis des Resektionsstatus in Bezug auf die Gruppen ist in Abbildung 6 zu erkennen:

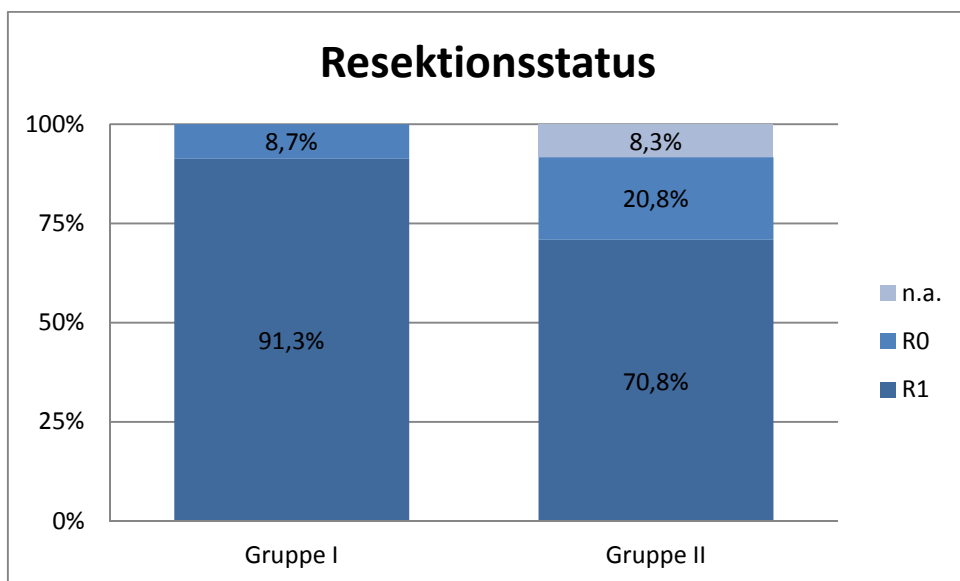


Abbildung 6: Resektionsstatus

Die Anzahl an R1-Resektionen war mit 21 Patienten (91,3%) in Gruppe I erkennbar höher als in Gruppe II mit 17 Patienten (70,8%). Lediglich zwei Patienten (8,7%) in Gruppe I und fünf Patienten in Gruppe II wurden R0 reseziert. Der berechnete p-Wert 0,164 zeigt jedoch, dass sich die beiden Gruppen diesbezüglich nicht unterscheiden.

4.1.5 Hormontherapie

Neben operativen und strahlentherapeutischen Maßnahmen sind begleitende Hormontherapien zur Vermeidung eines Rezidivs nicht unüblich. Die Präparate wurden in dieser Auswertung nicht ermittelt, da diese nicht gut dokumentiert waren.

In dieser Analyse erhielten insgesamt 30 Patienten eine Hormontherapie. In Abbildung 7 ist quantitativ aufgeführt wie viele Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt vor, während oder im Anschluss an die Radiotherapie unter Einfluss einer Hormontherapie standen.

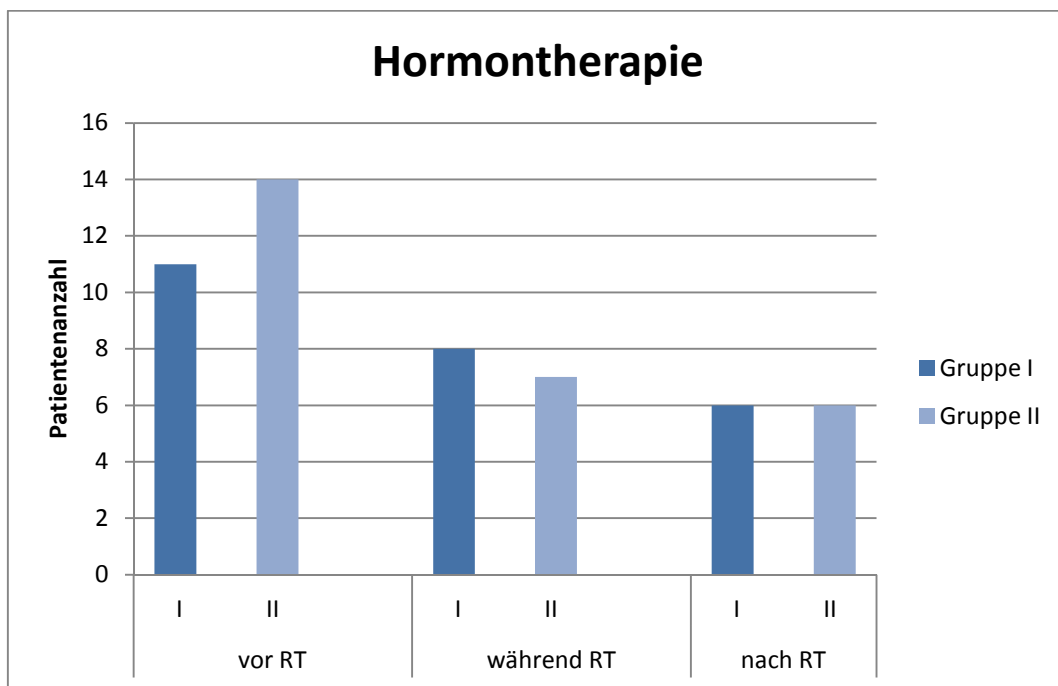


Abbildung 7: Hormontherapie

In Gruppe I bekamen 25 Patienten (47,8%) vor, acht Patienten (34,8%) während und sechs Patienten (26,1%) nach Radiotherapie eine Hormontherapie.

In Gruppe II waren es 14 (58,3%), sieben (29,2%) und sechs (25%) Patienten.

Durch den geringen Gruppenunterschied ähneln sich die Balkendiagramme. Rechnerisch sind beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,876$).

4.2 Ergebnisse der Therapiecharakteristika

Die Behandlungsdauer der Strahlentherapie verlief bei allen Gruppen sehr ähnlich. Bei keinem Patienten kam es zu einem Abbruch der Therapie. Insgesamt stellte sich eine mediane Therapiedauer von 53 (Range: 43-66) Tagen heraus.

Tabelle 4: Ergebnisse der Therapiecharakteristika

| | Gesamt | Gruppe I (Adjuvant) | Gruppe II (Salvage) | p-Wert |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Radiatio Prostataloge | | | | |
| <i>inkl. Lymphabflussgebiete /</i> | 16 (34%) | 12 (52,2%) | 4 (16,7%) | 0,015 |
| <i>exkl. Lymphabflussgebiete</i> | 31 (66%) | 11 (47,8%) | 20 (83,3%) | |
| Einzelbestrahlungsdosis | | | | |
| <i>1,8 Gy /</i> | 41 (87,2%) | 21 (91,3%) | 20 (83,3%) | 0,666 |
| <i>>1,8 Gy</i> | 6 (12,8%) | 2 (8,7%) | (16,7%) | |
| Gesamtbestrahlungsdosis in Gy | 70 | 61,2 | 70,2 | <0,001 |
| im Median (Range) | (59,4-72) | (59,4-70,2) | (61,2-72) | |

4.2.1 Bestrahlungsgebiet

Bei den Patienten wurde zwischen alleiniger Bestrahlung der Prostataloge und Bestrahlung der Prostataloge einschließlich umliegender Lymphabflussgebiete unterschieden. Dabei wurde 31 Mal (65,9%) auf die Prostataloge allein gezielt. Die Prostataloge zusammen mit umgebenen Lymphabflussgebieten wurde 16 Mal (34,1%) bestrahlt.

Abbildung 8 zeigt die Verhältnisse der Bestrahlungsziele in den jeweiligen Gruppen I und II. In der Salvage-Gruppe wurde 20 Mal (83,3%) die Prostataloge allein bestrahlt, wohingegen sich die beiden Bestrahlungsgebiete in der adjuvanten Gruppe gleichmäßig aufteilten. So wurde in dieser Gruppe zwölf (52,2%) bzw. elf (47,8%) Mal auf die Prostataloge allein bzw. mit Lymphabflussgebieten bestrahlt. Mit einem ermittelten p-Wert von 0,015 unterscheiden sich die Gruppen signifikant.

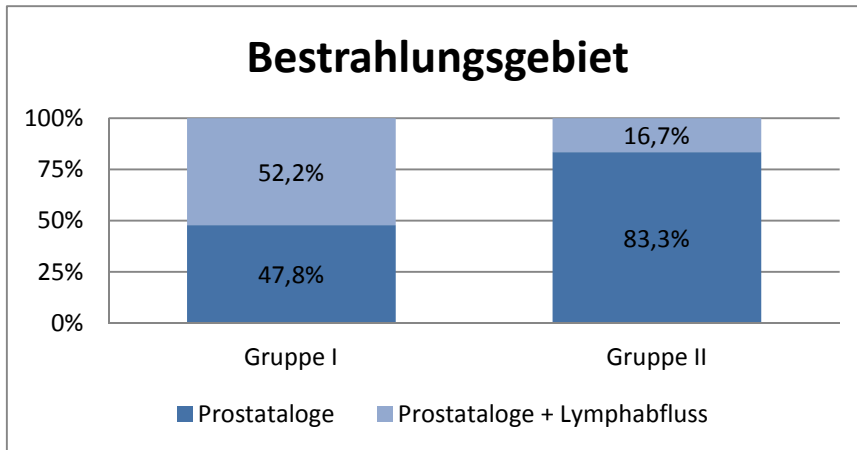


Abbildung 8: Bestrahlungsgebiet

4.2.2 Bestrahlungsdosis

Die Einzelbestrahlungsdosis betrug in 41 Fällen 1,8 Gy. Des Weiteren wurden bei fünf Patienten 2 Gy und bei einem Patienten 2,19 Gy pro Sitzung verabreicht. Somit wurden 87,2% mit 1,8 Gy und 12,8% der Patienten mit >1,8 Gy behandelt.

Einen signifikanten Unterschied gab es in Bezug auf die Gesamtbestrahlungsdosis, welche in Abbildung 9 dargestellt ist:

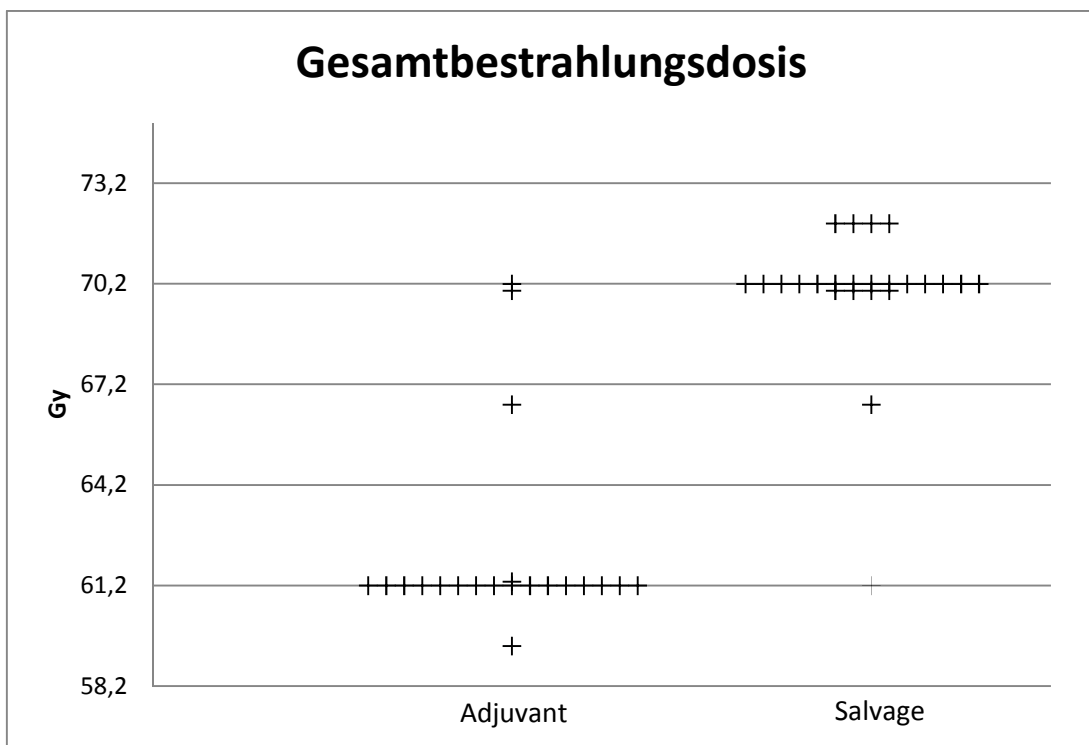


Abbildung 9: Gesamtbestrahlungsdosis

Die mediane Gesamtdosis betrug bei den adjuvanten Patienten 61,2 Gy und bei den Salvagetherapierten Patienten 70,2 Gy. In beiden Gruppen gab es jedoch auch Ausreißer, sowohl in Form einer höheren als auch niedrigeren Dosis. Gruppe I verzeichnete eine Range von 59,4-70,2 Gy und Gruppe II eine Range von 61,2-72 Gy.

4.3 Ergebnisse der Verträglichkeit der Therapie

Während der Auswertung der Verträglichkeit und Nebenwirkungen machte sich schnell eine Schwierigkeit erkennbar. Lediglich 26 Patienten erschienen 2 Jahre nach Radiotherapie noch zu den jährlichen Kontrolluntersuchungen. Daher wurden die Spätfolgen der Bestrahlung nur bis einschließlich 2 Jahre nach Radiatio erfasst. Hauptaugenmerk wurde dabei vor allem auf Nykturie, Inkontinenz, Pollakisurie und anorektale Beschwerden gelegt. In Tabelle 5 sind die absoluten Patientenzahlen bezüglich des entsprechenden Symptoms in den jeweiligen Gruppen aufgelistet. Die jeweilige Prozentangabe bezieht sich auf die ausgewertete Patientenzahl. In den Kapiteln 4.3.1-4.3.4 erfolgt eine genaue Analyse der Symptome, die nach Möglichkeit zuvor den CTCAE-Kriterien zugeordnet wurden.

Tabelle 5: Verträglichkeit und Nebenwirkungen

| Symptom | Gruppe I | Gruppe II | Anzahl ausgewerteter Patienten |
|-------------------------------|------------|------------|--------------------------------|
| Nykturie: | | | |
| vor RT | 12 (25,5%) | 13 (27,7%) | 47 |
| während RT | 7 (14,9%) | 5 (10,6%) | 47 |
| 4 Wochen nach RT | 5 (10,9%) | 4 (8,7%) | 46 |
| 1 Jahr nach RT | 2 (4,9%) | 2 (4,9%) | 41 |
| 2 Jahre nach RT | 1 (0,04%) | 0 (0%) | 26 |
| Inkontinenz: | | | |
| vor RT | 16 (34%) | 9 (19,1%) | 47 |
| während RT | 17 (36,2%) | 5 (10,6%) | 47 |
| 4 Wochen nach RT | 16 (34,8%) | 5 (10,9%) | 46 |
| 1 Jahr nach RT | 9 (22%) | 5 (12,2%) | 41 |
| 2 Jahre nach RT | 6 (23,1%) | 3 (11,5%) | 26 |
| Pollakisurie: | | | |
| vor RT | 6 (12,8%) | 6 (12,8%) | 47 |
| während RT | 3 (6,4%) | 8 (17%) | 47 |
| 4 Wochen nach RT | 1 (2,2%) | 1 (2,2%) | 46 |
| 1 Jahr nach RT | 0 (0%) | 0(0%) | 41 |
| 2 Jahre nach RT | 1(3,8%) | 0 (0%) | 26 |
| Anorektale Beschwerden | | | |
| vor RT | 0 (0%) | 3 (6,4%) | 47 |
| während RT | 13 (27,7%) | 18 (38,3%) | 47 |
| 4 Wochen nach RT | 1 (2,2%) | 3 (6,5%) | 46 |
| 1 Jahr nach RT | 2 (4,9%) | 3 (7,3%) | 41 |
| 2 Jahre nach RT | 1 (3,8%) | 2 (7,7%) | 26 |

4.3.1 Nykturie

Die nachstehende Abbildung 10 zeigt im Gegensatz zur Tabelle 5 zusätzlich die Anteile einer ausgeprägten Nykturie (>2x) in den Gruppen I und II. Insgesamt ist zu erkennen, dass die Nykturie im Verlauf des Beobachtungszeitraumes in beiden Gruppen rückgängig gewesen ist.

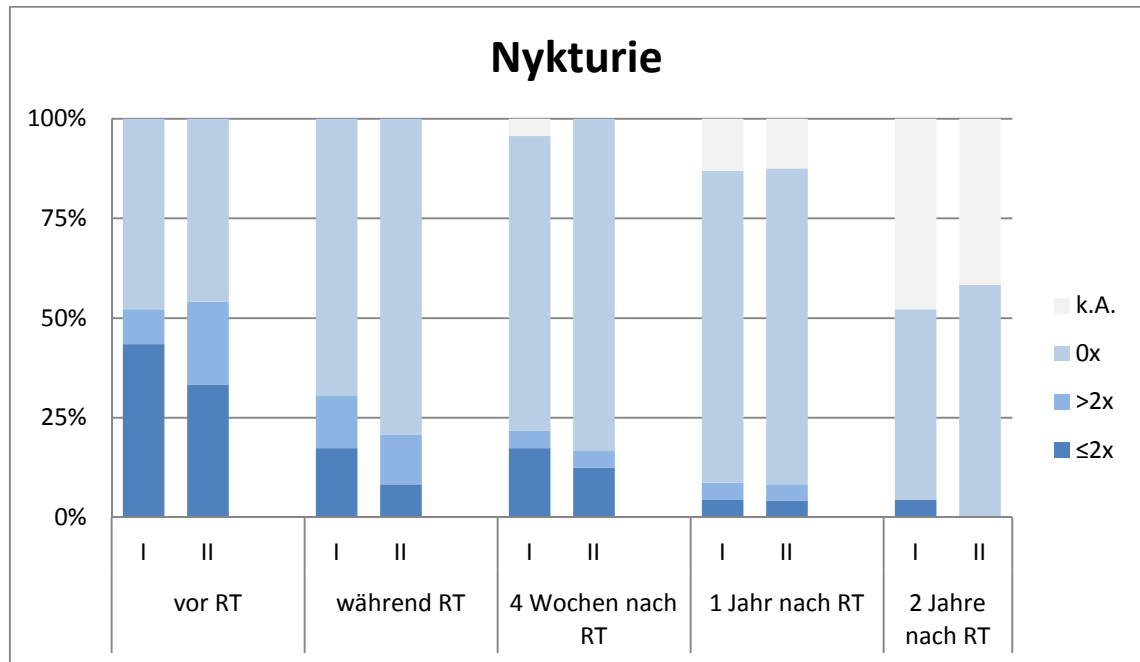


Abbildung 10: Nykturie

Vor Bestrahlung gaben insgesamt 25 Patienten (53,2%) an, mindestens einmal nächtlich die Toilette aufsuchen zu müssen. Von diesen klagten insgesamt sieben Patienten über >2x nächtliches Aufstehen. In Gruppe I waren es zwei und in Gruppe II waren es fünf Patienten.

Schon während der Therapie schien sich diese Symptomatik bei mehr als der Hälfte der Betroffenen zu verbessern, sodass zu diesem Zeitpunkt lediglich noch zwölf Patienten eine Nykturie angaben. Anzumerken ist jedoch, dass sich der Anteil derer, die unter einer ausgeprägten Nykturie (>2x) litten, nicht wesentlich verbesserte. So beschrieben insgesamt sechs Patienten weiterhin eine ausgeprägte Nykturie – jeweils drei Patienten pro Gruppe. 2 Jahre nach der Bestrahlung gab lediglich noch ein Patient aus Gruppe I an, nachts die Toilette aufsuchen zu müssen. Dabei konnten allerdings 21 Patienten aufgrund von Nichterscheinen zum Kontrolltermin nicht mehr dazu befragt werden.

Zu keinem Zeitpunkt gab es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich einer Nykturie.

4.3.2 Inkontinenz

Zu Beginn der Bestrahlungstherapie klagten insgesamt 25 Patienten über unabsichtliches Wasserlassen. Auch 4 Wochen nach Radiatio war der Anteil mit 21 Patienten noch nicht wesentlich geringer geworden. Unter Berücksichtigung der nicht befragten Patienten klagten nach 2 Jahren noch neun Patienten über eine Inkontinenz. Insgesamt scheint diese Symptomatik somit rückläufig. Abbildung 11 gibt einen Überblick über den Schweregrad der Nykturie nach den CTCAE-Kriterien in den jeweiligen Gruppen zum entsprechenden Zeitpunkt.

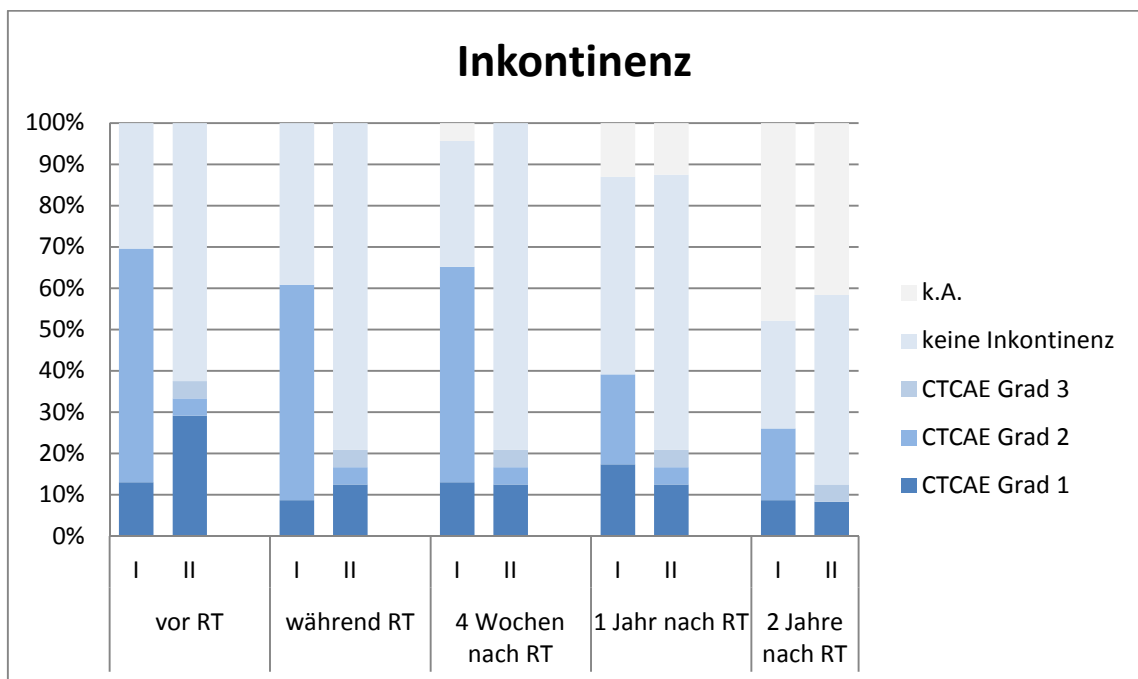


Abbildung 11: Inkontinenz

Vor Therapiebeginn gaben insgesamt 14 Patienten eine Grad 2-Inkontinenz nach den CTCAE-Kriterien an. Mit 13 Patienten wies die adjuvante Gruppe den deutlich größeren Anteil von beiden auf. Im Gegensatz dazu stellte sich heraus, dass insgesamt zehn Patienten eine Grad 1-Inkontinenz hatten. Sieben von diesen Patienten, und damit der größere Anteil, gehörte der Salvage-Gruppe an. Im Verlauf der Bestrahlungstherapie zeigten sich nur geringfügige Veränderungen. Nach 2 Jahren schrumpften die Anteile in Gruppe I an Grad 1- und 2-Inkontinenz auf zwei bzw. vier Patienten. In Gruppe II gab es zwei Patienten mit einer Grad 1-Inkontinenz. Ein Patient zeigte keine Verbesserung während des gesamten Beobachtungszeitraumes und hatte durchgängig eine Grad 3-Inkontinenz.

4.3.3 Pollakisurie

Über häufigen Harndrang und entsprechendes Aufsuchen der Toilette mit nur geringem Wasserlassen klagten anfangs zwölf Patienten. 4 Wochen nach der Radiatio wurde dieses Symptom nur noch bei zwei Patienten angegeben. Nach 2 Jahren berichtete lediglich noch ein Patient von überdurchschnittlichem Harndrang. Abbildung 12 zeigt, dass es sich bei allen betroffenen Patienten um eine CTCAE-Grad 1-Situation handelte. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf Pollakisurie.

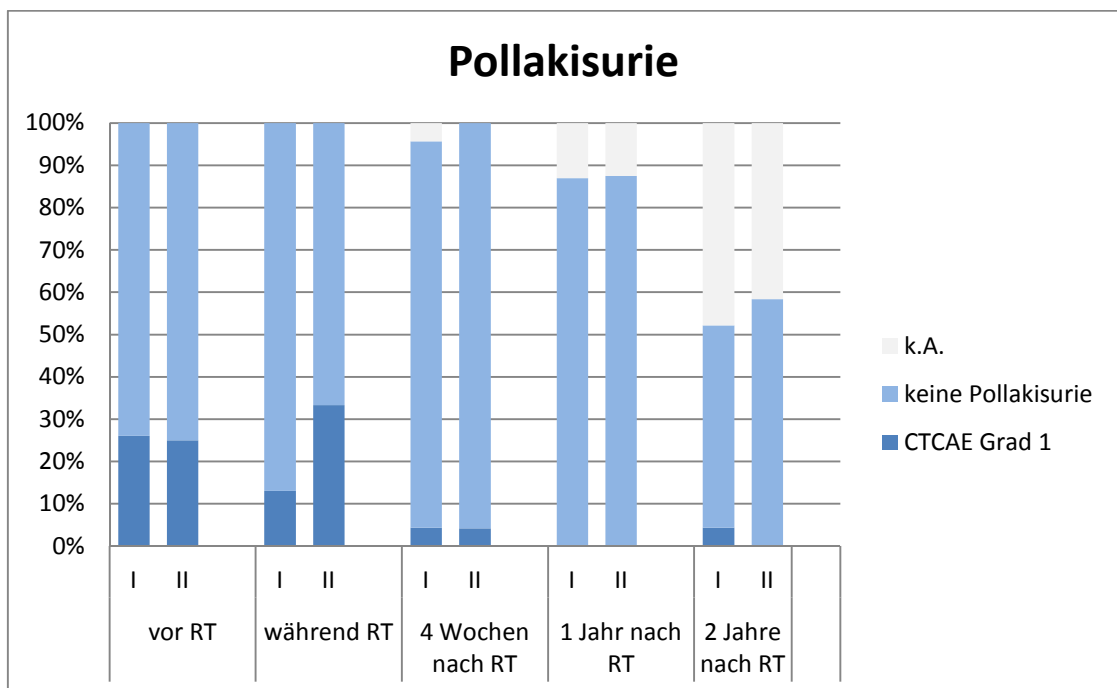


Abbildung 12: Pollakisurie

4.3.4 Anorektale Beschwerden

Vor Radiatio litten drei Patienten aus der Salvage-Gruppe an der im Methodenteil definierten anorektalen Beschwerden und niemand aus der adjuvanten Gruppe. Wie erwartet änderte sich dieses während der Bestrahlung schlagartig. In Abbildung 13 sind diese Veränderungen graphisch dargestellt. Insgesamt klagten 31 Patienten über Beschwerden im Sinne von hämorrhoidalen Blutungen, analen Schmerzen oder Entzündungen.

Erfreulicherweise klangen die Beschwerden der Patienten nach Bestrahlung deutlich ab. 4 Wochen nach der Therapie hatten lediglich noch vier Patienten solche Beschwerden. Die Befragung nach 2 Jahren ergab, dass noch drei Patienten anorektale Symptome hatten. Zusammenfassend traten anorektale Beschwerden zu jedem Untersuchungszeitpunkt auf. Darüber hinaus unterschieden sich beide Gruppen zu keinem der Zeitpunkte signifikant.

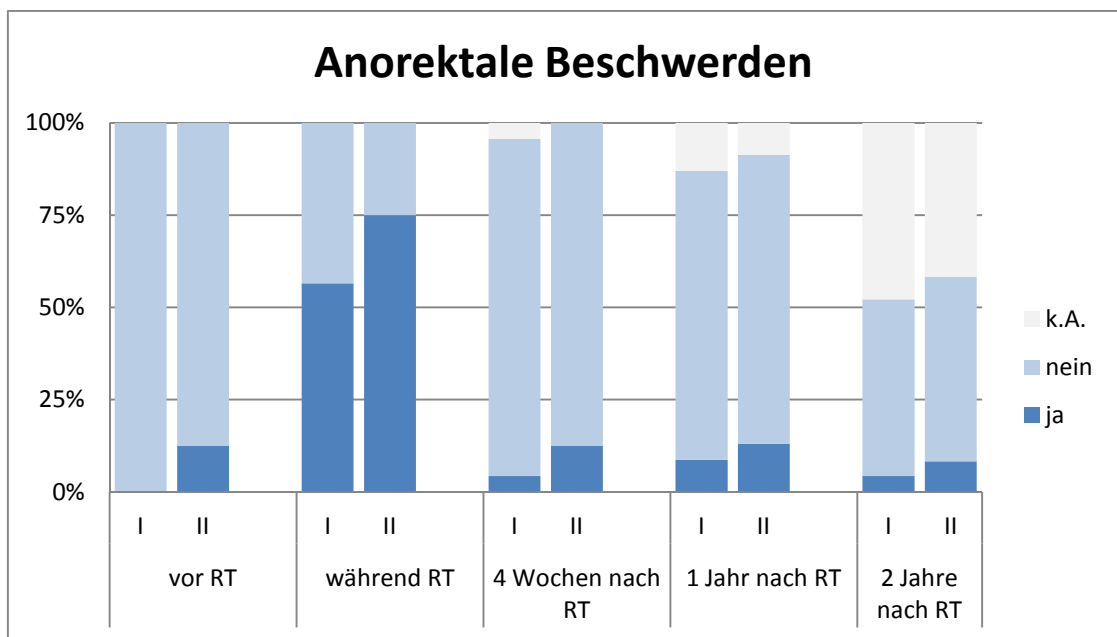


Abbildung 13: Anorektale Beschwerden

4.4 Überlebenszeit- und Rezidivfreiheitsanalysen in Abhängigkeit verschiedener Parameter

Tabelle 6: Onkologische Ergebnisse

| Parameter | alle | Gruppe I | Gruppe II |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Median Nachbeobachtungszeit in Jahren (Range) | 4,4 (1,7-7,4) | 3,1 (1,7-7,2) | 5,1 (1,9-7,4) |
| Anzahl verstorbener Patienten | 6 (13%) | 2 (9%) | 4 (17%) |
| Biochemisches Rezidiv | | | |
| Anzahl | 15 (32%) | 5 (22%) | 10 (42%) |
| Median Jahre (Range) | 1,2 (0,2-5,2) | 1,3 (0,2-5,2) | 0,3 (0,2-2,6) |

Die mediane Nachbeobachtungszeit, gemessen vom Ende der Bestrahlungstherapie bis zum Ende der Untersuchung, betrug 4,4 Jahre. Dabei wurden die adjuvanten Patienten im Median 3,1 Jahre und die Patienten der Salvage-Gruppe im Median 5,1 Jahre nachbeobachtet. Am Ende des Beobachtungszeitpunktes waren sechs Personen verstorben – zwei bzw. vier Perso-

nen aus der adjuvanten bzw. Salvage-Gruppe. Die nachstehende Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 14 zeigt das Überleben des gesamten Patientenkollektivs mit 47 Patienten.

Es zeigt sich eine kumulative 2-Jahres-Überlebensrate (2-JÜR) von 97,8% bzw. eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 83,4%. Am Endpunkt der Analyse war die kumulative Überlebensrate 77,4%.

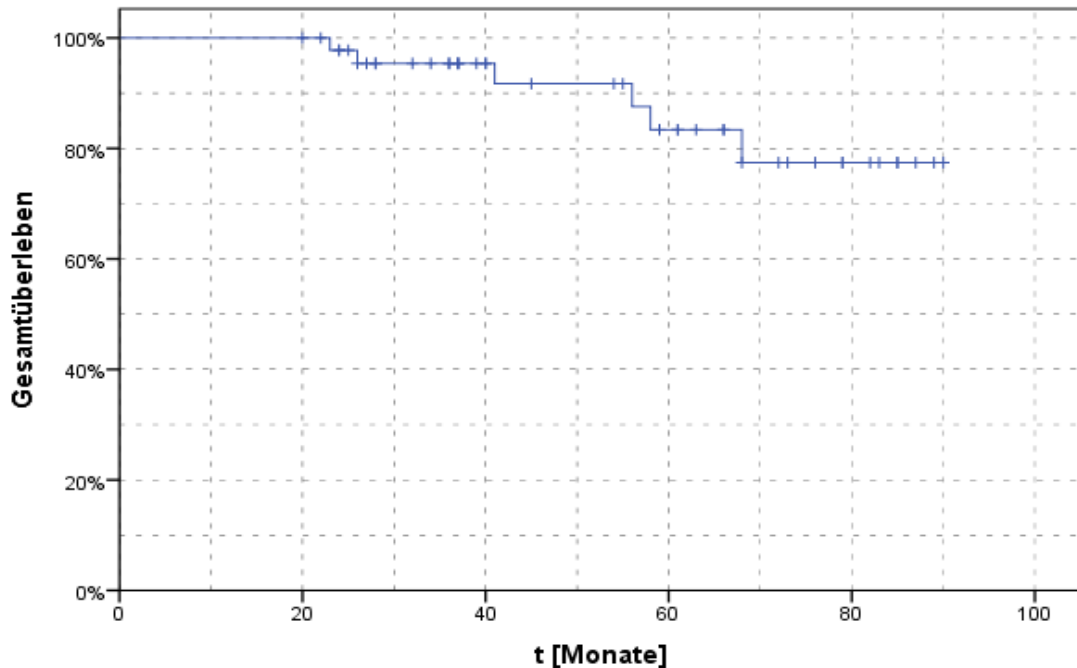


Abbildung 14: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs

Insgesamt 15 Patienten erlitten im Median nach 1,2 Jahre ein biochemisches Rezidiv. Abbildung 15 zeigt, dass nach 2 Jahren 72,3% und nach 5 Jahren 68,1% aller Patienten noch biochemisch rezidivfrei waren.

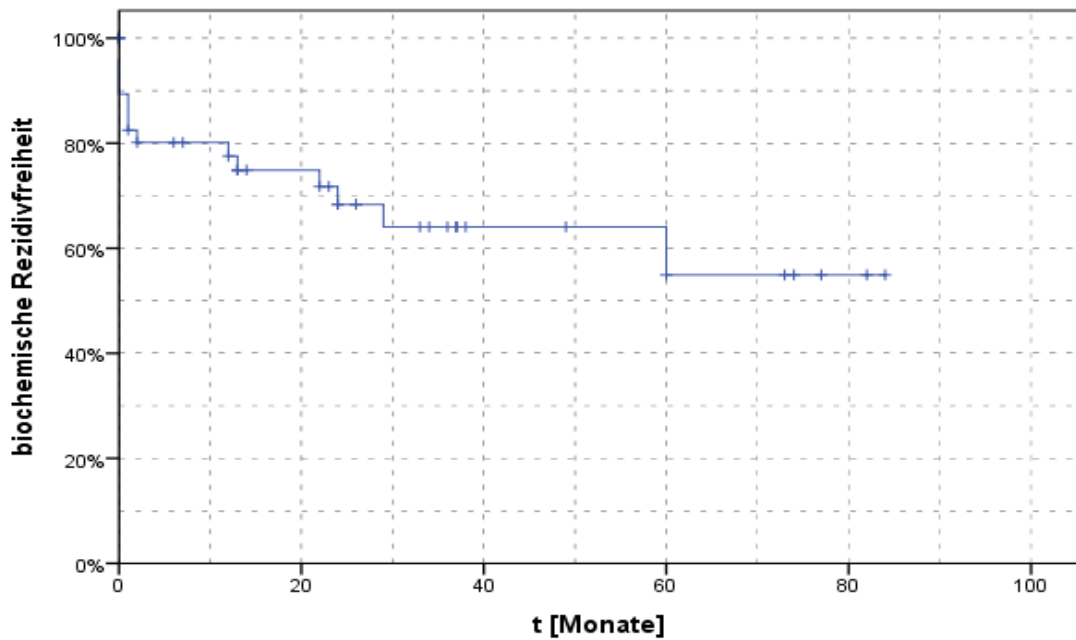


Abbildung 15: Biochemische Rezidivfreiheit des Patientenkollektivs

Im Hinblick auf die adjuvante und Salvage-Gruppe gab es ein biochemisches Rezidiv bei 22% bzw. 42% der analysierten Patienten. Dieses trat im Median nach 1,3 bzw. 0,3 Jahren auf.

4.4.1 Adjuvante und Salvage-Gruppe

Die nachstehende Abbildung 16 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der untersuchten Gruppen. Mit $p=0,743$ ist zwar kein signifikanter Unterschied gegeben, dennoch können Tendenzen des früheren Versterbens in der Salvage-Gruppe vermutet werden. Es wurden insgesamt 23 Personen der adjuvanten Gruppe und 24 Personen der Salvage-Gruppe zugeordnet und ausgewertet. Mit einer kumulativen 2-JÜR/5-JÜR von 95,8%/82,9% in der Salvage-Gruppe im Gegensatz zur 2-JÜR/5-JÜR von 100%/84,2% der adjuvanten Gruppe sind Unterschiede existent.

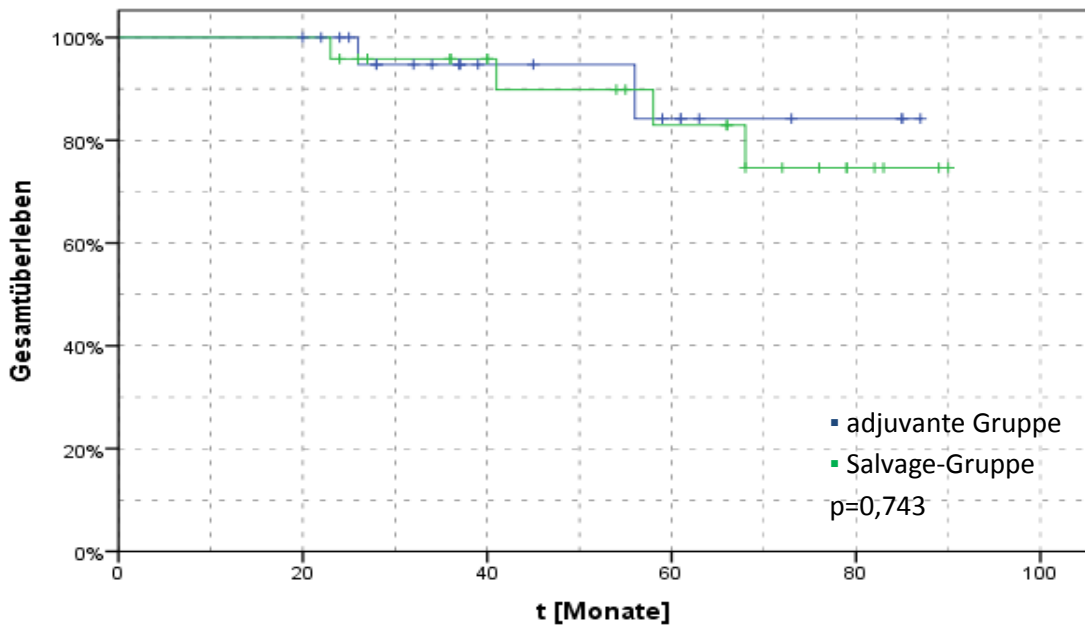


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der adjuvanten und Salvage-Gruppe

Ergänzend zeigt Abbildung 17 die biochemische Rezidivfreiheit in Anbetracht der beiden untersuchten Gruppen. Es lässt sich ebenfalls keine Signifikanz errechnen, dennoch ist der Anteil an PSA-Rezidiven in der Salvage-Gruppe höher und diese treten nach kürzerer Zeit auf. So haben nach 2 Jahren bereits 17,4% der Patienten aus der adjuvanten und 33,3% aus der Salvage-Gruppe ein PSA-Rezidiv. Mit längerer Beobachtungszeit verschwindet der Unterschied und so gleichen sich die Daten nach 5 Jahren an.

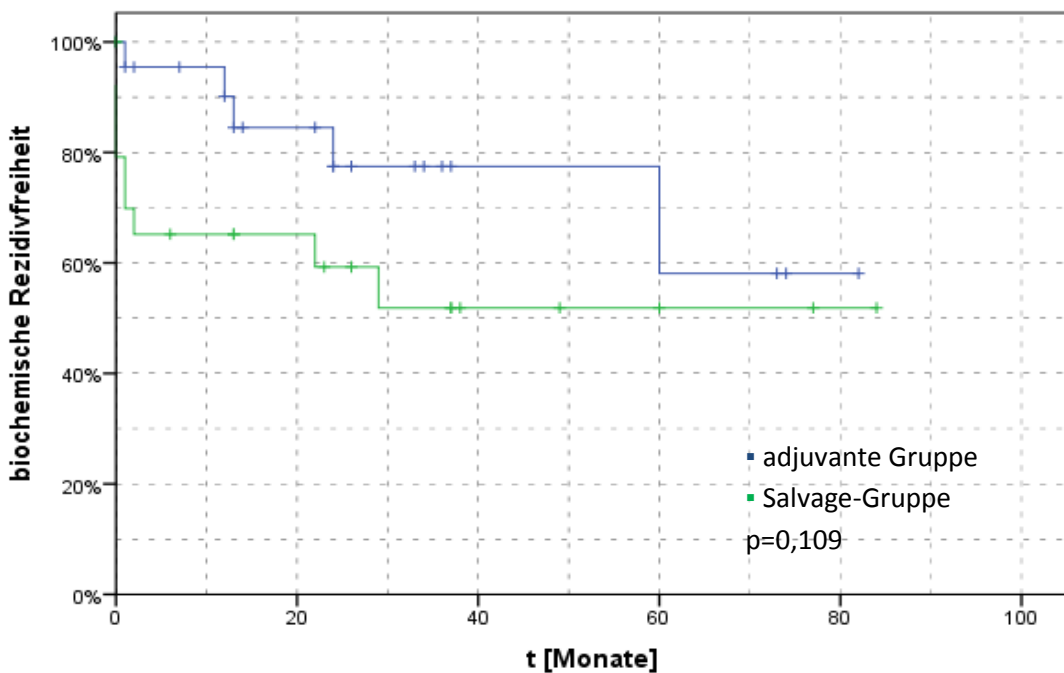


Abbildung 17: Biochemische Rezidivfreiheit der adjuvanten und Salvage-Gruppe

4.4.2 Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben

Tabelle 7: Gesamtüberleben in Bezug auf verschiedene Parameter und Signifikanz

| Parameter | Gesamt- kollektiv | p- Wert | Gruppe I (adjuvant) | p- Wert | Gruppe II (Salvage) | p- Wert |
|------------------------------|----------------------|--------------|------------------------|------------|------------------------|--------------|
| Biochemisches Rezidiv | | | | | | |
| ja | 15 (31,9%) | | 5 (21,7%) | | 10 (41,7%) | |
| nein | 32 (68,1%) | 0,118 | 18 (78,3%) | 0,262 | 14 (58,3%) | 0,249 |
| Gleason-Score | | | | | | |
| < 7 | 7 (15,2%) | | 0 (0%) | | 7 (30,4%) | |
| ≥ 7 | 39 (84,8%) | 0,386 | 23 (100%) | k.A. | 16 (69,6%) | 0,341 |
| T-Stadium | | | | | | |
| T2 | 22 (46,8%) | | 3 (13%) | | 19 (79,2%) | |
| T3 | 25 (53,2%) | 0,029 | 20 (87%) | 0,492 | 5 (20,8%) | 0,002 |
| Hormontherapie | | | | | | |
| mit | 30 (63,8%) | | 14 (60,9%) | | 16 (66,7%) | |
| ohne | 17 (36,2%) | 0,148 | 9 (39,1%) | 0,327 | 8 (33,3%) | 0,315 |
| R-Status | | | | | | |
| R0 | 7 (15,6%) | | 2 (8,7%) | | 5 (22,7%) | |
| R1 | 38 (84,4%) | 0,307 | 21 (91,3%) | k.A. | 17 (77,3%) | 0,329 |
| Gesamtbestrahlungs- | | | | | | |
| dosis | | | | | | |
| < 70 Gy | 22 (46,8%) | | 20 (87%) | | 2 (8,3%) | |
| ≥ 70 Gy | 25 (53,2%) | 0,217 | 3 (13%) | 0,074 | 22 (91,7%) | 0,513 |

Diese Tabelle zeigt, inwiefern es Unterschiede der ausgewählten Parameter in Bezug auf das Überleben gibt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des T-Stadiums für das Gesamtkollektiv, aber auch für die Salvage-Gruppe. So verstarben im T2-Stadium weniger als im T3-Stadium. Hierzu zeigen Abbildung 18 und 19 die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven. Die kumulative 2-JÜR/5-JÜR betrug bei den Patienten im T2-Stadium 100%/92,3%. Bei den anderen Patienten im T3-Stadium hingegen waren die Überlebensraten 95,7% bzw. 73,4%.

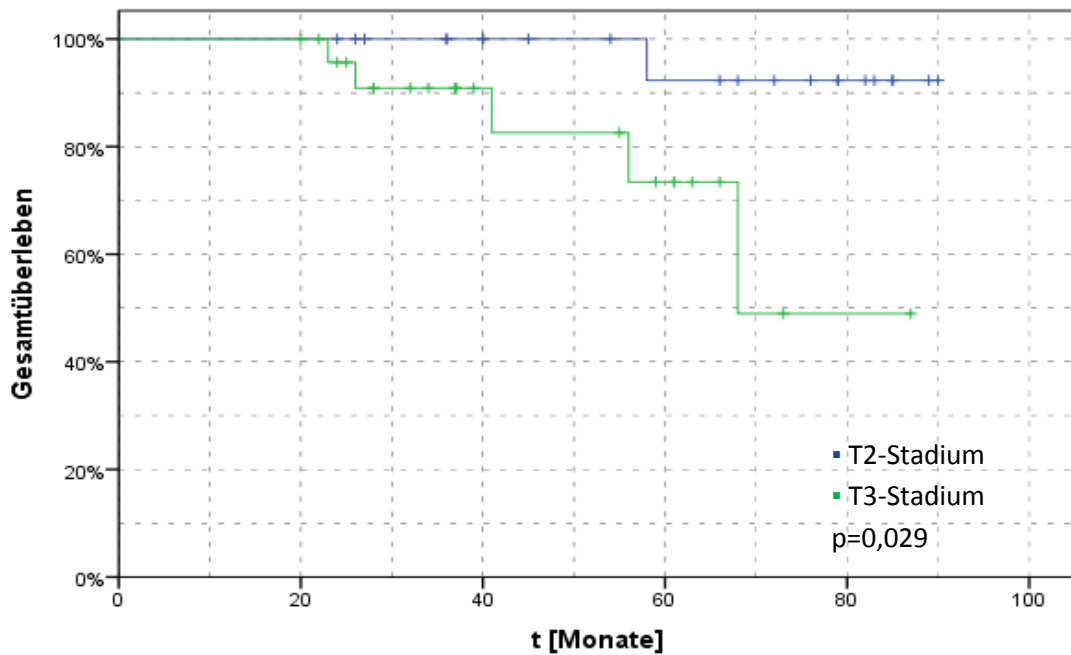


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des T-Stadiums

Die Graphen klaffen schon sehr früh deutlich auseinander. Hinter der Kurve des T2-Stadiums verbergen sich 22 Patienten. Die Kurve bleibt weitestgehend konstant, wohingegen die Kurve des T3-Stadiums sprunghaft abnimmt. Hierhinter verbergen sich die restlichen 25 Personen. Dieser Unterschied ist mit $p=0,029$ als signifikant anzusehen.

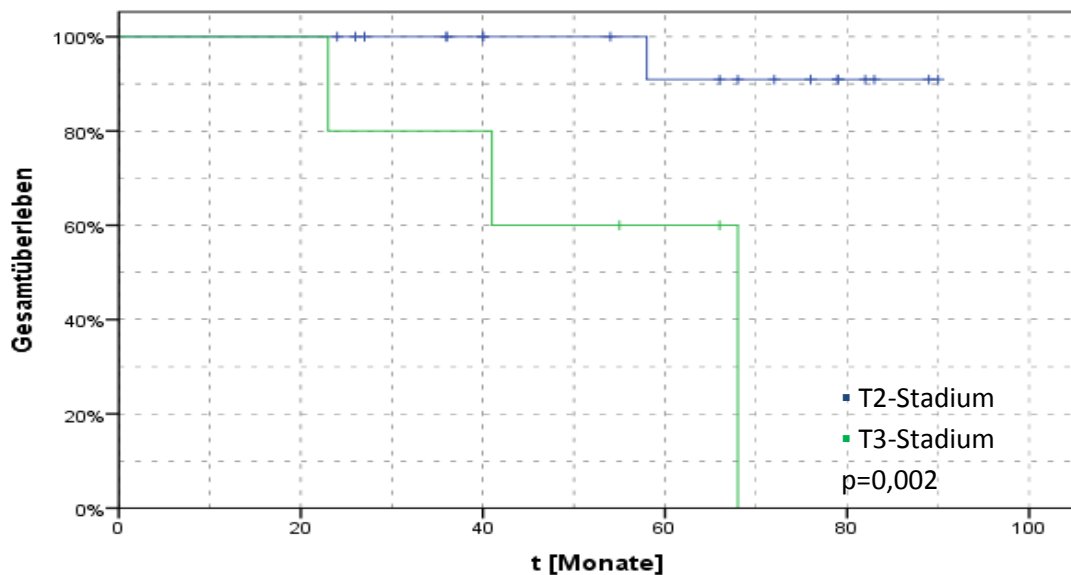


Abbildung 19: Gesamtüberleben der Salvage-Gruppe in Abhängigkeit des T-Stadiums

In der Salvage-Gruppe waren alle Patienten mit einem Tumor im T3-Stadium 68 Monaten nach Strahlentherapie verstorben. Bei den Patienten im T2-Stadium war nach 5 Jahren lediglich einer verstorben. Somit waren knapp 96% der Patienten noch am Leben. Da in der adjuvanten

Gruppe keiner einen Gleason-Score <7 hatte und die Anzahl des R0-Status zu gering war, wurde kein vergleichender p-Wert berechnet. Die restlichen Ergebnisse waren bezüglich einer Signifikanz nicht relevant.

4.4.3 Einfluss verschiedener Parameter auf die biochemische Rezidivfreiheit

Tabelle 8: Biochemische Rezidivfreiheit in Bezug auf verschiedene Parameter und Signifikanz

| Parameter | Gesamt- kollektiv | p- Wert | Gruppe I (adjuvant) | p- Wert | Gruppe II (Salvage) | p- Wert |
|----------------------------|----------------------|--------------|------------------------|------------|------------------------|------------|
| Überleben | | | | | | |
| ja | 41 (87,2%) | | 21 (91,3%) | | 20 (83,3%) | |
| nein | 6 (12,8%) | 0,304 | 2 (8,7%) | 0,173 | 4 (16,7%) | 0,851 |
| Gleason-Score | | | | | | |
| < 7 | 7 (15,2%) | | 0 (0%) | | 7 (30,4%) | |
| ≥ 7 | 39 (84,8%) | 0,041 | 23 (100%) | k.A. | 16 (69,6%) | 0,334 |
| T-Stadium | | | | | | |
| T2 | 22 (46,8%) | | 3 (13%) | | 19 (79,2%) | |
| T3 | 25 (53,2%) | 0,627 | 20 (87%) | 0,178 | 5 (20,8%) | 0,886 |
| Hormontherapie | | | | | | |
| mit | 30 (63,8%) | | 14 (60,9%) | | 16 (66,7%) | |
| ohne | 17 (36,2%) | 0,031 | 9 (39,1%) | 0,631 | 8 (33,3%) | 0,12 |
| R-Status | | | | | | |
| R0 | 7 (15,6%) | | 2 (8,7%) | | 5 (22,7%) | |
| R1 | 38 (84,4%) | 0,397 | 21 (91,3%) | 0,212 | 17 (77,3%) | 0,891 |
| Gesamtbestrahlungs- | | | | | | |
| dosis | | | | | | |
| < 70 Gy | 22 (46,8%) | | 20 (87%) | | 2 (8,3%) | |
| ≥ 70 Gy | 25 (53,2%) | 0,16 | 3 (13%) | 0,499 | 22 (91,7%) | 0,999 |

Die Tabelle 8 stellt ebenfalls eine Übersicht der untersuchten Parameter dar und zeigt, inwiefern es signifikante Unterschiede bezüglich einer biochemischen Rezidivfreiheit gibt. Auch hier waren die Ergebnisse, resultierend aus dem geringen Umfang des Patientenkollektivs, größtenteils ernüchternd. Dennoch gab es für das Gesamtkollektiv einen signifikanten Unterschied bezüglich eines PSA-Rezidivs im Gleason-Score und den Patienten mit/ohne Hormontherapie.

Da der Gleason-Score einer Person rückblickend nicht nachvollziehbar war, wurde diese aus der Analyse ausgelassen.

In Abbildung 20 stellt der blaue Graph Patienten mit einem Gleason-Score <7 dar. Der kumulierte Anteil an biochemischer Rezidivfreiheit betrug nach 2 Jahren 53,6%. Nach 4 Jahren endet die graphische Darstellung, da diese Patienten nicht länger beobachtet wurden. Der grüne Graph zeigt Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 7 . Nach 2 Jahren lässt sich eine kumulative Rezidivfreiheit von 70,1% errechnen. Nach 5 Jahren schrumpfte dieser Anteil auf 60,1%.

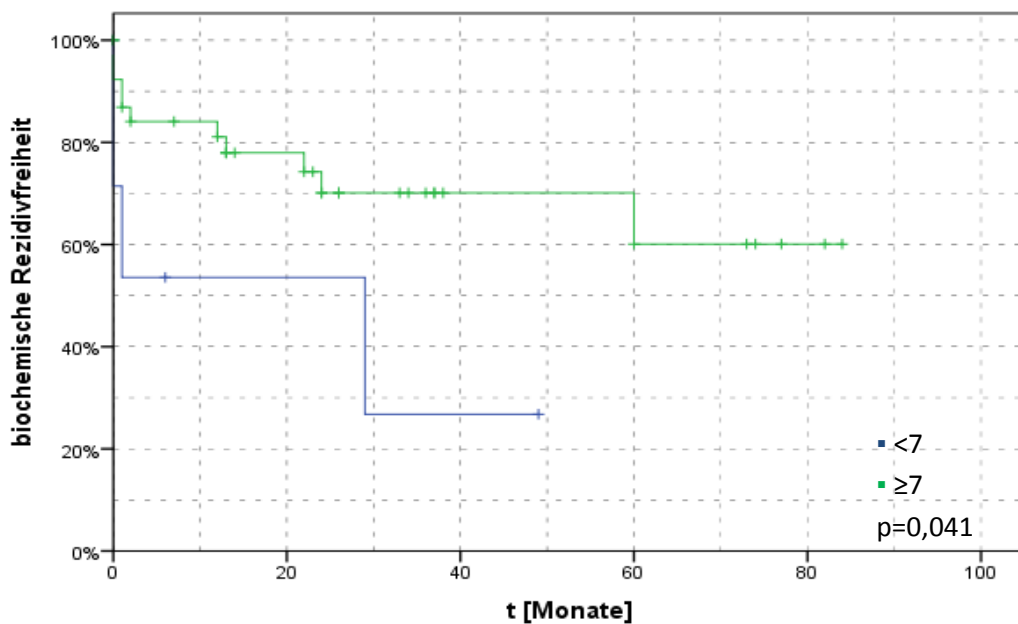


Abbildung 20: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs in Bezug auf den Gleason-Score

Abbildung 21 zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die eine Hormontherapie erhielten (grün) und jenen, die keine Hormontherapie bekamen (blau).

Der kumulative Anteil an biochemischer Rezidivfreiheit der Patienten mit einer Hormontherapie betrug nach einem Jahr 89,7% und nach zwei Jahren 76,4%. Bei den Patienten, die keine Hormontherapie bekamen, war dieser Anteil nach einem Jahr 55,4% und nach etwas mehr als zwei Jahren 37%.

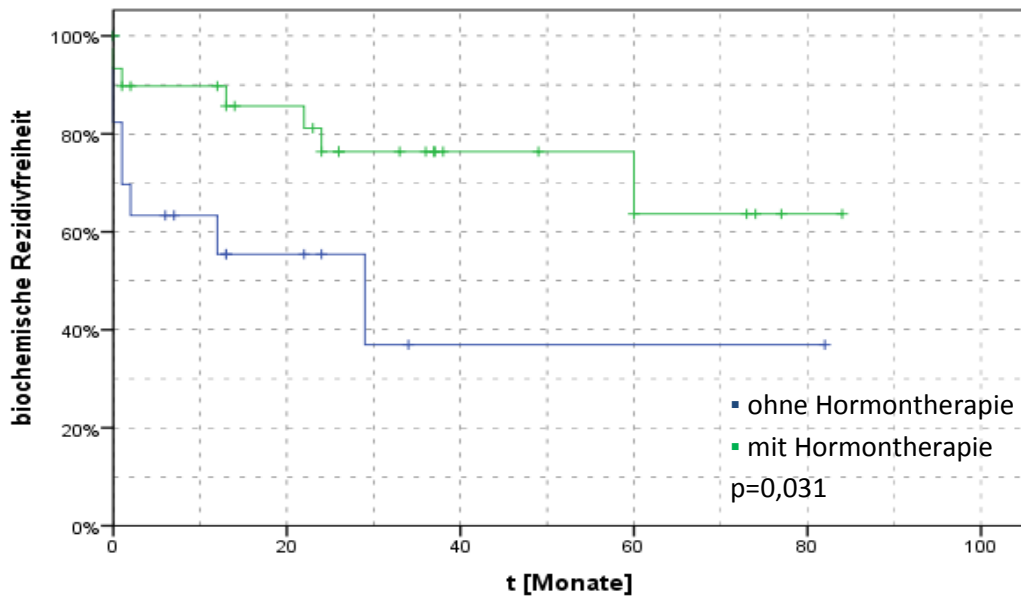


Abbildung 21: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs in Bezug auf eine Hormontherapie

5 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Es gibt daher ein großes Interesse an der stetigen Untersuchung und Nachforschung dieses Karzinoms. Es gibt multimodale Ansätze zur Behandlung eines Prostatakarzinoms. Eine wichtige Rolle spielt die Strahlentherapie für das Überleben und Rezidivfreiheit. Für einen Teil der betroffenen Patienten kann eine adjuvante Strahlentherapie in Frage kommen. Einem anderen Teil kann der Einsatz einer Bestrahlung im Sinne einer Salvage-Therapie helfen.

Mittels der nachfolgenden Diskussion sollen die vier untersuchten Hauptpunkte Patientencharakteristika, Therapiecharakteristika, Verträglichkeit und onkologische Ergebnisse der Reihe nach analysiert und mit der aktuellen Studienlage verglichen werden.

5.1 Bedeutung der Patientencharakteristika

5.1.1 Alter und Behandlungszeiträume des Prostatakarzinoms

In der Literatur finden sich variable Angaben zum Altersgipfel bezüglich des Auftretens eines Prostatakarzinoms. Die Datenbank des National Cancer Institutes „SEER“ (Surveillance Epidemiology and End Results) gibt derzeit ein medianes Alter von 66 Jahren an. In der Fachliteratur „*Radiologische Diagnostik in der Onkologie*“ aus dem Jahr 2008 (Müller-Lisse UL und UG, 2008) wird ein mittleres Alter von 71,4 Jahren beschrieben. Allgemeiner gefasst geben die Autoren des Fachbuches „*Uroonkologie*“ die größte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Prostatakarzinoms mit 1:7 zwischen der 6. und 7. Lebensdekade an (Börgermann et al., 2009). Diese Angabe ist zwar unpräzise, kreist aber wohl den tatsächlichen Sachverhalt am besten ein. In dieser Arbeit wurden keine Daten der Erstdiagnosen evaluiert, jedoch erlaubt das hier erfasste mediane Alter von 64 Jahren (49-76) am Operationstag die Vermutung, dass dieses Ergebnis dem der derzeitigen Forschung und aktuellen Statistik entspricht.

Der größte Nutzen einer adjuvanten Therapie wird bis spätestens vier Monate nach radikaler Prostatektomie erzielt. Die 2012 veröffentlichte EORTC-Studie von Bolla et al. und eine Studie von Thomson et al. von 2006 beobachteten radikal voroperierte Patienten, welche innerhalb von 16 Wochen adjuvant weiterbehandelt wurden. In diesen Studien kam es zu signifikanten Verlängerungen des metastasenfrenen Überlebens, sodass dieser Zeitraum in den S3-Leitlinien als Stellungnahme festgehalten wurde. Bei den analysierten Patienten in dieser Arbeit fand die Radiotherapie im Median nach 87 Tagen statt, somit entsprechend der aktuellen Studienlage.

Die Salvage-Therapie hingegen erfolgte bei den 24 Patienten in dieser Untersuchung im Median nach knapp zwei Jahren. In der Studie von Freedland et al. mit knapp 380 untersuchten

Patienten trat im Median ebenfalls nach zwei Jahren ein biochemisches Rezidiv auf (Freedland et al., 2005). In einer 2008 veröffentlichten Studie von Trock et al. zeigte sich ein Auftreten eines biochemischen Rezidivs von 6 Jahren bei einer Range von 1-20 Jahren (Trock et al., 2008). Diese Ergebnisse sind somit vergleichbar mit denen der Dissertation.

5.1.2 Tumorcharakteristika der adjuvanten Gruppe

In dieser Untersuchung wurden 23 Patienten im Sinne einer adjuvanten Therapie bestrahlt. Zusammenfassend trat von insgesamt 20 Patienten im pT3-Stadium jeweils 9 Mal das pN0- bzw. pN1- Stadium und 2 Mal das pNx-Stadium auf. Bei 3 Patienten im pT2-Stadium gab es 2 Mal das pN0-Stadium und 1 Mal das pNx-Stadium. Bei den beiden Patienten mit negativem Lymphknotenbefall und den Patienten mit unklarem Lymphknotenstatus war der Resektionsrand positiv. Zum Ende des Untersuchungszeitraumes waren 2 Personen im pT3pN1-Stadium nach 2 bzw. 4 Jahren post radiationem verstorben.

Die Voraussetzung für eine adjuvante Bestrahlung gemäß den aktuellen S3-Leitlinien ist das postoperative Erreichen des PSA-Wertes im Nullbereich. Ist dieses Kriterium bei radikal operierten Patienten erfüllt, so wird für den Nutzen einer weiteren Radiotherapie das Tumorstadium in Kombination mit dem Resektionsstatus herangezogen. Sowohl der Patientengruppe mit Tumoren im pT3pN0-Stadium/pT2-Stadium und positivem Schnitttrand, als auch der Patientengruppe mit Tumoren im pT3-Stadium und negativem Schnitttrand, aber mit Risikoorganbefall wie z.B. Samenblaseninfiltration kann eine Bestrahlung empfohlen werden. Diese Einschlusskriterien berufen sich unter anderem auf große Publizierungen wie die EORTC-Studie von Bolla et al. 2005, die Studie der deutschen Krebsgesellschaft von Wiegel et al. 2009 und die Studie von Thomson et al. 2006 (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2011). Dabei waren bei den Studien von Bolla et al. und Wiegel et al. der Vergleich einer „watchful-waiting“-Strategie zur radiotherapeutischen Intervention in Bezug auf einen PSA-Anstieg aus dem Nullbereich von Interesse. Beide Studien zeigten unter Bestrahlung eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit. Allerdings konnten Bolla et al. für die 10-Jahres-Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied verzeichnen. 76,9% von 502 Patienten der Bestrahlungsgruppe und 80,7% von 503 Patienten der „watchful-waiting“-Gruppe lebten 10 Jahre nach Radiatio noch (Bolla et al., 2012). Auch in der Studie von Wiegel et al. wurde das Gesamtüberleben betrachtet. Bei einem 14-Jahres-Follow-up zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz zwischen der „watchful-waiting“- und Bestrahlungsgruppe (Wiegel et al., 2014).

In der Langzeit-Studie von Thomson et al. wurde ebenfalls das Gesamtüberleben erfasst. Bei einem zwischenzeitlichen medianen Follow-up von 10,6 Jahren konnte zunächst keine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Am Ende der Stu-

die 2008 wurden die Daten noch einmal aktualisiert und es zeigte sich nun bei einem medianen Follow-up von 12,6 Jahren, dass die adjuvante Bestrahlung das Überleben signifikant verlängert (Thompson et al., 2006).

Wie oben aufgezählt, berücksichtigte der adjuvanten Therapieplan auch 9 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, 8 erhielten neben Bestrahlung zusätzlich eine Hormontherapie. Dieser Tumorstatus ist als Kriterium für eine adjuvante Bestrahlung kritischer zu hinterfragen, denn er bietet eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten. Neben Verfahren wie Operation, Chemotherapie, Hormontherapie und Bestrahlung sind auch Kombinationen aus solchen nicht untypisch. Bisher konnten Studien durch kleine Patientenkollektive keine herausragenden Therapieergebnisse bezüglich einer alleinigen adjuvanten Bestrahlung zeigen (Swanson et al., 2006). Kürzlich konnte jedoch in einer Studie von Da Pozzo et al. herausgestellt werden, dass die Kombination aus Bestrahlung und Hormontherapie gute Ergebnisse bezüglich einer Verlängerung der biochemischen Progressionsfreiheit und auch des Überlebens liefert. Schlussendlich hatten Patienten mit alleiniger Hormontherapie ein 2,6-fach höheres Sterberisiko als Patienten, die zusätzlich noch eine Bestrahlung erhielten (Da Pozzo et al., 2009).

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit 11 von 23 Patienten die exakte Definition gemäß der aktuellen Leitlinien einer adjuvanten Therapie beanspruchen. So ist darüber hinaus die erwartete Prognose bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus den oben genannten großen Studien abzuleiten. Die Ergebnisse bezüglich der genannten 9 Patienten mit positivem Lymphknotenbefall und deren biochemische Progressionsfreiheit könnten einen kleinen Beitrag zum Nutzen einer adjuvanten Radiatio für dieses Patientenkollektiv liefern.

Die Ergebnisse der evaluierten Patienten aus dieser Arbeit zeigen im Vergleich zu den drei genannten Studien eine Verlängerung der biochemischen Progressionsfreiheit. In Bezug auf die Frage des Gesamtüberlebens ist die aktuelle Studienlage nicht eindeutig und die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten zu gering.

5.1.3 Tumorcharakteristika der Salvage-Gruppe

Die überwiegende Anzahl der 24 Patienten mit biochemischem Rezidiv hatte in dieser Analyse geringe bis mittlere Risikofaktoren. So trat das pT2-Stadium bei knapp 80% auf und ebenfalls knapp 80% der Patienten hatten einen Gleason-Score ≤ 7 . In einer retrospektiven Studie von Pound et al. mit ca. 2.000 radikal operierten Männern trat bei 304 im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ein biochemisches Rezidiv auf. Von diesen hatten knapp 70% einen Gleason-Score ≤ 7 und nur 10,2% ein organbeschränktes Karzinom im Sinne eines T2-Stadiums. Somit hatten im Umkehrschluss ca. 90% einen weiter fortgeschrittenen Tumor (Pound et al., 1999). In einer Studie von Briganti et al. erhielten 427 Patienten nach RPVE mit einem biochemischen

Rezidiv eine Salvage-Therapie. Das Prostatakarzinom befand sich dabei bei 46% bzw. 54% des Gesamtkollektivs im T2- bzw. T3-Stadium. 83,5% der Patienten wiesen ferner einen Gleason-Score ≤ 7 auf (Briganti et al., 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Stephenson et al., die 1.540 radikal voroperierte Männer einschloss, welche auf Grund einer PSA-Progression für eine Salvage-Therapie geeignet waren. Hier hatten 78% einen Gleason-Score ≤ 7 und 65% verzeichneten ein Karzinom im Sinne eines T3-Stadiums (Stephenson et al., 2007). Im Vergleich zu den gerade genannten Studienergebnissen wird deutlich, dass ein Gleason-Score ≤ 7 ein typisches Merkmal eines Prostatarezidivs ist. In Bezug auf den Gleason-Score kommt auch diese Arbeit zu diesem Ergebnis. Wird das Tumorstadium betrachtet, so ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse in allen beschriebenen Studien. Das Tumorstadium scheint kein geeignetes Merkmal einer Salvage-Therapie zu sein.

5.2 Bedeutung der Therapiecharakteristika

Die Strahlentherapie ist ein probates Mittel zur adjuvanten oder Salvage-Behandlung eines lokal fortgeschrittenen bzw. rezidivierenden Prostatakarzinoms. Mittels hochenergetischer Photonen aus dem Linearbeschleuniger soll dabei ein Tumor oder das ehemalige Tumorgebiet beschossen werden. Dabei gilt es seit jeher eine Unterdosierung des Zielvolumens und eine Überdosierung der umliegenden Risikoorgane zu vermeiden. Darüber hinaus stellte man fest, dass sich Zellen in ihren Bestrahlungstoleranzdosen sehr unterscheiden können. Einige sind mehr, andere weniger strahlensensibel. Zahlreiche wissenschaftliche Studien beschäftigten sich damit, einen optimalen Therapieplan für einzelne Tumorentitäten herauszufinden. Für das Prostatakarzinom, welches in der Regel ein Adenokarzinom ist, zeigen Studienergebnisse die besten Effekte für Gesamtbestrahlungsdosen über 60 Gy (Buhleier und Zierhut, 2014).

In dieser Analyse betrug die Gesamtbestrahlungsdosis im Median 70 Gy bei einer Range von 59,4-72 Gy. Aufgrund der strahlenbiologischen Eigenschaften und der Klonogenität von malignen Zellen ist eine fünftägige Bestrahlung pro Woche mit Einzeldosen von ca. 2 Gy eine gängige Fraktionierungsmethode. Durch diese Technik soll das Wachstum bzw. die Vermehrung des Tumors stufenweise verhindert werden. Für das Prostatakarzinom wird von den derzeitigen Leitlinien eine Fraktionierung von 2 Gy fünf Mal pro Woche empfohlen (Deutschen Krebsgesellschaft e.V., 2011).

Im Hinblick auf die adjuvant therapierten Patienten zeigt diese Analyse eine mediane Gesamtdosis von 61,2 Gy (59,4-70,2). Über 90% dieser Gruppe wurden mit 1,8 Gy täglich bestrahlt. Knapp 10% erhielten 2 Gy täglich. In der Studie von Thomson et al. wurde ebenfalls eine adjuvant behandelte Gruppe untersucht. Diese Patienten erhielten eine Gesamtbestrahlungs-

dosis zwischen 60 und 64 Gy bei einer Fraktionierung von 2 Gy. Bestrahlt wurde hier die Prostataloge und das paraprostatiche Gewebe (Thompson et al., 2006).

In der Studie von Bolla et al. erhielten alle 502 adjuvant behandelten Patienten exakt 60 Gy auf die Prostataloge und umschließendes Gewebe. Hier erhielten die Patienten ebenfalls 2 Gy pro Tag, fünf Mal wöchentlich (Bolla et al., 2005). Wiegel et al. beobachteten in ihrer Studie von 2009 ebenfalls Patienten, die mit genau 60 Gy und mit 2 Gy pro Sitzung bestrahlt wurden (Wiegel et al., 2009). Ähnliche Therapieempfehlungen werden von den S3-Leitlinien 2014 für das rezidivierende Prostatakarzinom nach erfolgter radikaler Prostatektomie ausgesprochen. Es sollten in diesen Fällen mindestens 66 Gy verabreicht werden bei Einzelbestrahlungsdosen von 2 Gy (Deutschen Krebsgesellschaft e.V., 2011). Die Patienten der Salvage-Gruppe in dieser Arbeit erhielten eine Gesamtdosis im Median von 70,2 Gy bei einer Range von 61,2 und 72 Gy. Über 80% erhielten Fraktionen von 1,8 Gy und knapp 20% wurden mit 2 Gy therapiert. Zudem wurden bei 83% die Lymphabflusswege nicht mit bestrahlt. Bei knapp 17% erfolgte hingegen eine Bestrahlung der Lymphabflusswege. Eine Studie von Loeb et al. untersuchte 192 Patienten, welche ein PSA-Rezidiv aufwiesen bei zunächst abwartendem Verhalten nach radikaler Prostatektomie. Die Gesamtdosis betrug hier im Durchschnitt nur 63 Gy (Loeb et al., 2008). 2014 veröffentlichte Safdieh et al. eine Studie in der 54 Patienten im Median mit 70,2 Gy bestrahlt wurden. Die Studie zeigte in Bezug auf die Gesamtdosis vergleichbare Ergebnisse wie die einer adjuvanten Therapie (Safdieh et al., 2014).

Festzuhalten ist, dass die Patienten in dieser Evaluation eine geringere Einzeldosenfraktion, jedoch die gleiche kumulative Gesamtdosis erhielten. Es wäre interessant zu beobachten, ob eine leicht geringere Fraktionsdosis mit 1,8 Gy statt 2 Gy zu weniger akuten Nebenwirkungen oder niedrigeren Schweregraden führen würde. Dementsprechend könnten auch Langzeitfolgen weniger ausgeprägt sein.

5.3 Bedeutung der Verträglichkeit der Therapie

Um die Ergebnisse der Akut- und Langzeitfolgen richtig einordnen zu können, sollte vorab beachtet werden mit welchen klinischen Beschwerden die Patienten die Bestrahlungstherapie begonnen haben. Die adjuvanten Patienten wurden im Median 87 Tage nach Prostatektomie radiotherapeutisch weiterbehandelt und hatten damit eine deutlich kürzere Erholungsphase als die Patienten der Salvage-Gruppe mit 633 Tagen im Median. Vor allem in Bezug auf den Auswertungspunkt der Inkontinenz spiegelte sich der Unterschied der Erholungsphase wieder. Inkontinenz wurde von den adjuvanten Patienten konstant häufiger während des Beobachtungszeitraums angegeben. Eine Studie von Touijer et al., welche laparoskopische und retropubische Operationstechniken bei 1.430 Patienten verglich, zeigte eine fallende Rate an postoperativer Inkontinenz über 24 Monate (Touijer et al., 2008). Mit zeitlicher Distanz zur Operation verbesserte sich die Symptomatik der Inkontinenz somit deutlich. Ferner sollte untersucht werden, inwiefern eine anschließende Strahlentherapie Einfluss auf die Inkontinenz hat. Sowohl in der adjuvanten als auch in der Salvage-Gruppe veränderte sich die Anzahl der inkontinenten Patienten nicht signifikant. Lediglich eine Person aus der adjuvanten Gruppe gab vier Wochen nach Radiatio keine Beschwerden mehr an. Scheinbar nahm die Radiatio also keinen Einfluss auf die Inkontinenz. Andere Studien kommen hier zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Zwischenuntersuchung in der EORTC-Studie von 2005 konnte ebenfalls keinen Einfluss der Radiatio auf Inkontinenz zeigen (Bolla et al., 2005). Dagegen zeigte Thomson in der SWOG-Studie, dass unter einer Radiatio 3,7% aller Patienten häufiger eine begleitende Inkontinenz hatten als Patienten ohne Bestrahlungstherapie (Thompson et al., 2006). Es scheint somit vor allem der zeitliche Abstand bis zur Bestrahlung und weniger die Strahlentherapie selbst ein wichtiger Faktor bezüglich der Inkontinenz zu sein.

In Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen während der Bestrahlungsphase bestand in dieser Arbeit bei 23% der Stichprobe eine Pollakisurie, bei 26% eine Nykturie und 66% beklagten anorektale Beschwerden im Sinne von hämorrhoidalen Blutungen, Proctitiden, analen Schmerzen oder Diarrhoen.

Die EORTC-Studie zeigt ein ähnliches Ergebnis bezüglich anorektaler Beschwerden. Dort traten bei 61% der ausgewerteten Daten Diarrhoen auf. Ein höher frequentiertes Urinieren im Sinne einer Pollakisurie gaben 65% an. Nächtliches Wasserlassen wurde in dieser Studie nicht erfasst (Bolla et al., 2005). Die SWOG-Studie von 2006 fasste die Proktitis und rektale Blutungen als rektale Komplikationen zusammen, welche bei 3,3% der Patienten auftraten (Thompson et al., 2006). Leider hinkt die Vergleichbarkeit ein wenig, da nicht alle Patienten dieser erwähnten Studien auf die gleiche Weise dreidimensional geplant bestrahlt wurden, wie es bei den analysierten Patienten aus Halle der Fall war. Im Gegensatz zu der 2009 veröffentlichten Studie von

Wiegel et al., bei welcher Patienten beobachtet wurden, die ausschließlich eine dreidimensional geplante Radiatio erhielten, traten bei 21,9% der Patienten akute Nebenwirkungen auf, die Harnblase oder das Rektum betrafen (Wiegel et al., 2009). Die zitierten Studien werten unterschiedliche gastrointestinale und urogenitale Toxizitäten aus, können aber alle eine signifikant erhöhte Toxizität der Bestrahlungsgruppe während der Therapie nachweisen. Somit spiegelt auch die Auswertung dieser Untersuchung ein typisches Bild einer Bestrahlungstherapie mit seinen akuten Nebenwirkungen wieder.

Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit schon festgestellt, sank die ambulante Vorstellungsdichte der Patienten dramatisch mit zeitlichem Abstand zur Radiatio. Die exakte Auswertung der Langzeitfolgen ist aufgrund einer hohen Dunkelziffer jedoch ungenau. Zwei Jahre nach Bestrahlung gaben ein bzw. drei von 26 befragten Patienten an noch häufiger die Toilette aufsuchen zu müssen als zuvor oder an einer Form von anorektalen Beschwerden zu leiden. Die Evaluation eines 10-Jahres-Follow-up einer Studie von Wiegel et al. zeigte einen konstanten kumulativen Anteil an Langzeittoxizitäten. Hier klagten 21,9% der Patienten im Beobachtungszeitraum über Langzeitfolgen (Wiegel et al., 2014). Allgemein fasst die Studie von Detti et al. die Angaben über Langzeitfolgen als weniger schwerwiegend zusammen (Detti et al., 2013). Zukünftig könnte die Therapie mittels IG-IMRT die 3D-konformale Bestrahlungstechnik ablösen. Die Studie von Wortel et al. konnte eine signifikante Reduzierung der Toxizitätsgrade und damit eine Verbesserung der Verträglichkeit für Proctitiden, Diarrhoen und Pollakisurie zeigen (Wortel et al., 2015).

5.4 Prognostische Faktoren

Anhand zahlreicher Studien konnte gezeigt werden, dass ca. 35% aller radikal prostataoperierten Patienten ein biochemisches Rezidiv innerhalb der nachfolgenden 10 Jahre bekommen werden (Detti et al., 2013). Unter welchen Bedingungen bzw. Risikofaktoren sollte nun direkt adjuvant weiterbehandelt werden? Kann zunächst eine Folgetherapie abgewartet werden und wann ist dann eine Salvage-Therapie indiziert?

5.4.1 Prognostische Faktoren in Bezug auf Überleben und Rezidivfreiheit nach adjuvanter Strahlentherapie

In dieser Arbeit verstarben zwei (9%) der 23 adjuvant behandelten Patienten bei einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren (1,7-7,2). Zu einem biochemischen Rezidiv kam es bei insgesamt fünf (22%) Patienten im Median nach 1,3 Jahren (0,2-5,2). Einer dieser Patienten ist verstorben. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens im Vergleich von biochemisch rezidivfreien Patienten und Patienten mit PSA-Anstieg festgestellt werden.

Drei große randomisierte Studien, die eine postoperative adjuvante Therapie mit einer „watchful-waiting“-Strategie verglichen, zeigten eine signifikant verlängerte biochemische Progressionsfreiheit in der adjuvanten Gruppe.

Bolla et al. verglichen 2005 in der EORTC-Studie 502 adjuvant therapierte Patienten mit 503 Patienten, die im Sinne einer „watchful-waiting“-Strategie beobachtet wurden. In der adjuvanten Gruppe verstarben 46 (9,2%) Patienten bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren. Zu einem biochemischen Rezidiv kam es bei 21,4%. In der „watchful-waiting“ Gruppe verstarben insgesamt 43 (8,5%) Patienten und 44,2 % bekamen ein biochemisches Rezidiv.

Zusammenfassend konnte eine Verbesserung des biochemisch progressionsfreien Überlebens nach adjuvanter Therapie im Vergleich zur „watchful-waiting“-Strategie gezeigt werden (74% vs. 52,6%), jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (92,3% vs. 93,1%) (Bolla et al., 2005).

In der Studie von Wiegel et al., in der letztlich 307 Patienten beobachtet wurden, zeigte sich nach einem 10-Jahres-Follow-up, dass 56% der adjuvanten Gruppe und 35% der „watchful-waiting“-Gruppe biochemisch progressionsfrei waren. Darüber hinaus waren zum Ende der Analyse 43 (14%) Männer verstorben. Diese Studie konnte somit zeigen, dass es einen günstigen Effekt einer adjuvanten Strahlentherapie im Gegensatz zum Abwarten gibt (Wiegel et al., 2014).

Thomson et al. werteten 2006 in der SWOG-Studie 425 Patientendaten mit einem medianen Follow-up von 10,6 Jahre aus. Zu diesem Zeitpunkt konnte kein Unterschied zwischen adjuvanter und „watchful-waiting“-Gruppe in Bezug auf das metastasenfrie Überleben gezogen werden. Insgesamt waren 64,5% in der adjuvanten und 56,9% in der „watchful-waiting“-Gruppe metastasenfrie oder nicht verstorben (Thompson et al., 2006). Eine Verbesserung bzw. ein signifikanter Unterschied konnte erst zu einem späteren Zeitpunkt nach medianer Beobachtung von 12,6 Jahren festgestellt werden (Thompson et al., 2009).

Yossepowitch et al. verfassten eine rückblickende Studie, in der 74 Veröffentlichungen bezüglich des Ausgangs einer adjuvanten Bestrahlung für Patienten mit R1-Resektion analysiert wurden. Die Autoren kommen zu der Erkenntnis, dass die Ergebnisse für das Langzeitüberleben in

den einzelnen Publikationen stark variabel waren und somit keine eindeutige Aussage bezüglich einer Verlängerung des Lebens nach Strahlentherapie gemacht werden kann (Yossepowitch et al., 2014).

In Bezug auf prognostische Faktoren war der Resektionsstatus in dieser Arbeit nicht für das Überleben oder die biochemische Rezidivfreiheit ausschlaggebend. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen konnte der Gleason-Score nicht richtig verglichen werden, da alle Patienten einen Gesamtwert von ≥ 7 aufwiesen.

In einer Studie von Apicella et al. wurden 282 Patienten postoperativ bestrahlt. 205 (72%) dieser Patienten hatten in der Histologie eine Operation mit nachweisbarem Tumorrand. Die fünfjährige biochemische Rezidivfreiheit war im Vergleich zwischen R1- und R0-resezierten Patienten ebenso nicht signifikant und damit kein prognostischer Faktor. Jedoch konnte diese Studie eine Verlängerung in der biochemischen Rezidivfreiheit bei Patienten mit einem Gleason-Score zwischen 4 und 6 zeigen (Apicella et al., 2015).

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, so kann auch in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen Gleason-Score und biochemischer Rezidivfreiheit gezeigt werden. Dabei hatten Patienten mit einem Gleason-Score < 7 eine längere biochemische Rezidivfreiheit. In einer japanischen Studie von Aoki et al. (2014) wurden einzelne Gleason-Scores analysiert und auf Signifikanz bezüglich einer 5-Jahres biochemischen Rezidivfreiheit getestet. Sie konnten lediglich einen Trend in der niedrigeren Rate an biochemischer Rezidivfreiheit ab einem Gleason-Score ≥ 7 sehen (Aoki et al., 2014).

Auch das T-Stadium erwies sich in der Auswertung dieser Arbeit nicht als prognostischer Faktor für das Überleben oder die biochemische Rezidivfreiheit. In der Studie von Bolla et al. konnte hingegen schon gezeigt werden, dass die Bestrahlung von Patienten mit T3-Tumoren eine Verlängerung der biochemischen Rezidivfreiheit ergibt (Bolla et al., 2012).

Eine signifikante Wirkung einer begleitenden Hormontherapie zur adjuvanten Bestrahlung konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Dennoch haben Studien einen lebensverlängernden Effekt gezeigt – primär für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. D'Amico et al. randomisierten 207 Patienten in zwei Untersuchungsarme. So verstarben 30 Patienten, welche Bestrahlung und eine sechsmonatige Hormontherapie erhielten bei einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren im Gegensatz zu 44 Patienten, die nur die Bestrahlung erhielten (D'Amico et al., 2008).

Durch die Vielzahl an signifikanten Ergebnissen in den Studien wird zur Zeit von den S3-Leitlinien eine Hormontherapie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom in Kombination mit einer Strahlentherapie empfohlen.

Die Gesamtbestrahlungsdosis stellte sich in Bezug auf das Überleben als signifikant heraus. Die meisten Patienten erhielten dabei 61,2 Gy. Alle Patienten wurden 3D-konformal bestrahlt. SWOG-, EORTC- und die deutsche Studie von Wiegel et al. zeigten bei Dosen von 60-64 Gy eine 5-Jahres biochemisch Rezidivfreiheit zwischen 72-74%. Neuere Techniken wie die IMRT ermöglichen Applikationen von höheren Dosen bei verkürzter Behandlungsdauer. In einer Studie von Ost et al. (2008) erhielten 104 Patienten 74 Gy mittels IMRT. Es konnte gezeigt werden, dass die 3- bzw. 5-Jahres biochemische Rezidivfreiheit bei 93% lag (Ost et al., 2009).

Zusammenfassend lassen die hier ausgewerteten Parameter keine eindeutige Prognose für ein bestimmtes Patientenprofil zu. Mit Ausnahme der Gesamtbestrahlungsdosis konnten keine weiteren Unterschiede als signifikant eingestuft werden. Ein größeres Patientenkollektiv und ein längerer Beobachtungszeitraum könnten gegebenenfalls eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen gewährleisten.

5.4.2 Prognostische Faktoren in Bezug auf Überleben und Rezidivfreiheit nach Salvage-Strahlentherapie

Unter den 24 Patienten der Salvage-Gruppe in dieser Analyse verstarben vier Männer (17%) bei einem medianen Follow-up von 5,1 Jahren (1,9-7,4). Insgesamt 10 Patienten erhielten im Median nach bereits 0,3 Jahren (0,2-2,6) ein biochemisches Rezidiv – drei von diesen waren unter den vier Verstorbenen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben der rezidivfreien Patienten gegenüber den Patienten mit PSA-Rezidiv gefunden werden.

Eine nichtrandomisierte, kontrollierte Studie von Trock et al. (2008) untersuchte 635 radikal voroperierte Männer mit PSA-Rezidiv. 397 erhielten dabei keine weitere Behandlung, 160 wurden im Sinne einer Salvage-Radiotherapie behandelt und 78 erhielten eine Kombination aus Bestrahlung und Hormontherapie. In der Gruppe der bestrahlten Patienten verstarben 27 Personen (11%) bei einem medianen Follow-up von 6 Jahren (Range: 1-20). Es konnte keine Signifikanz nach multivariater Stratifizierung bezüglich einer erhöhten Gesamtüberlebenszeit unter Bestrahlung festgestellt werden. Lediglich das karzinomspezifische Überleben war signifikant verlängert, allerdings bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit <6 Monaten, welche die Salvage-Therapie innerhalb von 2 Jahre erhielten (Trock et al., 2008).

Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens oder biochemischer Rezidivfreiheit im Vergleich zum Gleason-Score von <7 zu ≥7 gezeigt werden. In einer japanischen Studie von Yoshida et al. mit 51 Patienten erwies sich der Unterschied des Gleason-Scores von ≤7 und >8 in Bezug auf die biochemische Rezidivfreiheit zwar als signifikant, dennoch kamen die Autoren – geschuldet durch die niedrige Fallzahl – zu dem

Ergebnis, dass ein hoher Gleason-Score nur einen mageren prognostischen Faktor darstellt (Yoshida et al., 2011).

In Bezug auf das pT-Stadium wiesen 19 Patienten ein pT2-Stadium und fünf Patienten ein pT3-Stadium auf. Im Anbetracht des Überlebens konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Patienten im pT3-Stadium signifikant häufiger verstorben waren als jene im T2-Stadium. Einen signifikanten Unterschied bezüglich einer biochemischen Rezidivfreiheit gab es jedoch nicht. In einer von Umezawa et al. veröffentlichten Studie mit 102 Patienten konnte gezeigt werden, dass das pT-Stadium signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit hat. So waren Patienten im pT3/4-Stadium bei einem 4-Jahres-Follow-up häufiger von biochemischen Rezidiven betroffen als Patienten im pT1/2-Stadium (Umezawa et al., 2011).

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit kein statistisch markanter Unterschied des Einflusses einer Hormontherapie ermittelt werden. In einer Studie von Choo et al. war die Beobachtung von 75 Patienten, die eine Salvage-Therapie mit einer zweijährigen begleitenden Hormontherapie erhielten, von Interesse. Bei einer kombinierten Behandlung aus Hormonsuppression und Bestrahlung konnten in Bezug auf ein PSA-Rezidiv ein günstiger Effekt gezeigt werden. Allerdings schlagen die Autoren selbst vor, dass weitere bekräftigende Studien erfolgen sollten, da das Studiendesign unter anderem ein längeres Follow-up bräuchte und zudem nur eine kleine Anzahl an Patienten beobachtet wurde (Choo et al., 2009).

Letztlich hatte die in dieser Arbeit ausgewertete Gesamtbestrahlungsdosis keine signifikante Bedeutung in Bezug auf Überleben oder biochemische Rezidivfreiheit. In einer Studie von Boticella et al. in der 168 Patienten eine Salvage-Therapie erhielten, sahen die Autoren einen günstigeren Einfluss in Bezug auf biochemische Kontrollraten sofern mit ≥ 72 Gy bestrahlt wurde (Botticella et al., 2014).

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit bei 17 Patienten (71%) die Prostata mit positivem Tumorrand im Sinne einer R1-Situation operiert. Von diesen verstarben zwei Patienten und acht bekamen ein biochemisches Rezidiv. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Resektionsstatus im Überleben oder einer biochemischen Rezidivfreiheit ermitteln.

In den Studien von Apicella et al., Boticella et al., Umezawa et al. und Yoshida et al. konnte ebenfalls keine Signifikanz des Resektionsstatus auf die 5-Jahres-biochemische Rezidivfreiheit oder das Gesamtüberleben gezeigt werden.

In einer Studien-Rezension von Nguyen et al. wurden 19 Studien mit über 8.000 Patienten zusammengefasst und ausgewertet. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass unter anderem das Alter, der Gleason-Score und die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv die zurzeit aussagekräftigsten Prognosefaktoren einer Salvage-Therapie sind (Nguyen et al., 2015).

Es ist insgesamt jedoch festzuhalten, dass diese Untersuchung ein geringes Patientenkollektiv hatte. Es konnte dennoch eine Signifikanz des pT-Stadiums in Bezug auf das Überleben gezeigt werden. Andere untersuchte Parameter zeigten keinen Einfluss auf die Prognose des Überlebens oder biochemischer Rezidivfreiheit. Wie die Autoren anderer Studien ebenfalls bemängeln, birgt die Anzahl des Patientenkollektivs verbunden mit dem individuellen Patientenprofil mit Gleason-Score, Alter, Tumorstadium, Hormontherapie und Resektionsstatus eine Schwierigkeit in der Auswertung bzw. Beurteilung des Erfolges einer Salvage-Therapie.

6 Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die Unterschiede der adjuvanten und Salvage-Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zu charakterisieren und zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden Daten von 47 Patienten erhoben, die sich in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) im Zeitraum von 2006-2012 behandeln ließen. Augenmerk lag dabei auf den Hauptuntersuchungspunkten Patienten- und Therapiecharakteristika sowie Verträglichkeit der Therapie. Von besonderem Interesse waren außerdem das Überleben und die biochemische Rezidivfreiheit. Die Auswertung ergab, dass 23 Patienten adjuvant (Gruppe I) und 24 Patienten im Sinne einer Salvage-Therapie (Gruppe II) behandelt wurden. Der Auswertungspunkt Patientencharakteristika umfasste die Parameter Alter, Tumorstadium, Gleason-Score, Resektionsstatus und Hormontherapie. Das mediane Alter, sowohl zum Zeitpunkt der Operation (64 Jahre) als auch zum Zeitpunkt der Strahlentherapie (65 Jahre), war innerhalb der Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auf der anderen Seite war die mediane Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlung in der Salvage-Gruppe erwartungsgemäß signifikant ($p < 0,001$) länger.

Darüber hinaus gab es signifikante Unterschiede bezüglich des Tumorstadiums und des Gleason-Scores. In der Gruppe I hatten >85% ein pT3-Stadium und knapp 40% befallene Lymphknoten (pN1). Jeder dieser Patienten hatte zudem einen Gleason-Score von ≥ 7 . In Gruppe II trat das pT2-Stadium bei knapp 80% auf und knapp 10% hatten einen positiven Lymphknotenbefall (pN1). Fast 30% der untersuchten Männer hatten einen Gleason-Score < 7 .

Im Hinblick auf den Resektionsstatus konnte kein signifikanter Unterschied erkannt werden. Zum gleichen Ergebnis kam es auch bei der Auswertung der Hormontherapie. Ein Kritikpunkt ist allerdings, dass jeweils bei sechs Patienten nicht eindeutig war, ob eine solche Therapie tatsächlich stattgefunden hatte.

Beim Untersuchungspunkt der Therapiecharakteristika waren Bestrahlungsgebiet und Bestrahlungsdosis von Interesse. Die Einzeldosis betrug in beiden Gruppen meistens 1,8 Gy. Signifikante Unterschiede gab es in der Gesamtdosis ($p < 0,001$). Gruppe I erhielt im Median eine Gesamtdosis von 61,2 Gy, Gruppe II hingegen 70,2 Gy. Des Weiteren unterschieden sich die Gruppen auch bezüglich des Bestrahlungsgebiets. So wurden >50% der Patienten in Gruppe I mit den Lymphabflussgebieten bestrahlt, in Gruppe II waren es fast 17%.

Gruppenspezifische Unterschiede in der Verträglichkeit während oder zwei Jahre nach der Bestrahlung gab es nicht. Hierzu wurde keine längere Beobachtung durchgeführt, da die Patientendaten aus unterschiedlichen Gründen unvollständig waren. Nykturie und Pollakisurie betrafen Männer in beiden Gruppen gleichermaßen. Jedoch konnte ein Trend zur leichten

Reduzierung nach Anwendung der Strahlentherapie ausgemacht werden. Erwartungsgemäß gab es einen deutlichen Anstieg an anorektalen Beschwerden während der Bestrahlung. Insgesamt klagten knapp 2/3 der Patienten über hämorrhoidale Blutungen, anale Schmerzen oder Entzündungen. Vier Wochen nach der Therapie gaben nur noch knapp 9% weiterhin solche Symptome an. Patienten aus Gruppe I (70%) litten deutlich häufiger unter Inkontinenz als Patienten aus Gruppe II (20%). Mit zeitlichem Abstand zur Bestrahlung näherte sich die Anzahl der beschwerdefreien Patienten aus Gruppe I denen der Gruppe II an. Es gab keinen Unterschied im Schweregrad der Inkontinenz.

Das mediane Follow-up betrug in Gruppe I 3,1 Jahre (1,7-7,2) und in Gruppe II 5,1 Jahre (1,9-7,4). Letztendlich waren zum Ende des Untersuchungszeitpunktes zwei bzw. vier Patienten aus Gruppe I bzw. II verstorben. In Bezug auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe I war 82,9% und in Gruppe II 84,2%. Ein biochemisches Rezidiv bekamen in Gruppe I 22% (5 Patienten) und in Gruppe II 42% (10 Patienten) im Median nach 1,3 Jahren (0,2-5,2) bzw. 0,3 Jahren (0,2-2,6). Es ließ sich ebenfalls keine Signifikanz herausstellen.

Weniger aussagekräftige Ergebnisse gab es bei der Analyse des Überlebens oder der biochemischen Rezidivfreiheit in Bezug auf Gleason-Score, T-Stadium, Hormontherapie, Resektionsstatus und Gesamtbestrahlungsdosis. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass das T-Stadium in Gruppe II einen Einfluss auf das Überleben hat. Patienten mit pT3-Tumoren verstarben schneller. In Anbetracht des Gesamtkollektivs zeigte sich diese Signifikanz ebenfalls. Patienten mit einem Gleason-Score von <7 oder Patienten ohne Hormontherapie bekamen signifikant schneller ein biochemisches Rezidiv. Unterschiede zwischen den Gruppen konnten jedoch nicht gezeigt werden.

Aus der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung geht hervor, dass die Patienten entsprechend ihres Tumorstadiums und individueller Risikofaktoren die nach S3-Leitlinie empfohlene Therapie erhalten haben. Des Weiteren erweist sich das pT3-Stadium in der Salvage-Gruppe als Risikofaktor bezüglich des Überlebens. Interessant ist ein Vergleich von Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Gesamtbestrahlungsdosis, denn diese hatte scheinbar keinen Einfluss auf Auftreten und Intensität der Nebenwirkung. Beide Gruppen wiesen sowohl in Quantität als auch Qualität ähnliche Symptome auf. Die Gesamtbestrahlungsdosis ist in Gruppe II jedoch signifikant größer. Zieht man das Überleben und die biochemische Rezidivfreiheit hinzu, so konnte wiederum keine Signifikanz bezüglich der beiden Gruppen gezeigt werden. Eine anschließende Analyse, inwiefern höhere Gesamtdosen in adjuvanten Therapien zu besseren Ergebnissen führen, könnte sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

Altwein JE: Prostatakarzinom. In: Rübber H (Hrsg.): Uroonkologie. Springer, Berlin, 2001, S.169-359.

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, 2013, pp. 1-64.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RLIII, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-9.

Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H (2014) Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. *J Rad Research* 55:533–540.

Apicella G, Beldi D, Marchioro G, Torrente S, Tunesi S, Magnani C, Volpe A, Terrone C, Krengli M (2015) Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Analysis of prognostic factors in a series of 282 patients. *Rp Prac Onc Radio* 20:113–122.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2014) Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 370:932–942.

Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M (2005) Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet* 366:572–578.

Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Lancet* 380:2018–2027.

Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A (2004) Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 47:1071–1078.

Bootsma AMJ, Laguna PMP, Geerlings SE, Goossens A (2008) Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eu Urol* 54: 1270–1286.

Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL (2001) Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 166: 866–870.

Börgermann C: Prostatakarzinom. In: Rübber H (Hrsg.): Uroonkologie. Springer, Heidelberg, 2009, S.485-636.

Botticella A, Guarneri A, Levra NG, Munoz F, Filippi AR, Rondi N, Badellino S, Arcadipane F, Levis M, Ragona R, Ricardi U (2014) Biochemical and clinical outcomes after high-dose salvage radiotherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Cancer Res Clin Onco* 140:1111–1116.

Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The international agency for research on cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 20:680-688.

Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, Hinkelbein W, Haustermans K, Tombal B, Shariat S, Sun M, Karakiewicz PI, Montorsi F, van Poppel H, Wiegel T (2014) Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eu Urol* 66:479–486.

Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 5:797–803.

Buhleier T, Zierhut D: Prostatakarzinom. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg): Strahlentherapie. 2. Aufl. Springer, Heidelberg, 2013, S.723-744.

Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S (2005) Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1451–1457.

Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RHN, Mizrahi IA (2011) A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 185:1650–1655.

Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw DA, Cheung P, Pearse M (2009) Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 75:983–989.

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama* 299:289–295.

Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P (2009) Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eu Urol* 55:1003–1011.

Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI (2002) Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *NPG* 3:193–203.

Deti B, Scocianti S, Cassani S, Cipressi S, Villari D, Lapini A, Saieva C, Cai T, Pertici M, Giacomelli I, Livi L, Ceroti M, Nicita G, Carini M, Biti G (2013) Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: outcome analysis of 307 patients with prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:147–157.

Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2. Version, Berlin, 2011, S.1-352.

Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P (2010) Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341:c4543.

- Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175:1605–1612.
- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK (1994) Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 152:1520–1525.
- Epstein JI, Herawi M (2006) Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 175:820–834.
- Etminan Mahyar, Takkouche B, Caamaño-Isorna F (2004) The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *CEBP* 3:340–345.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 294:433–439.
- Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 61:365–369.
- Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL (1994) Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 152:1506–1509.
- Hakenberg OW und Wirth MP: Prostatatumoren. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: *Facharztwissen Urologie*. Springer, Heidelberg, 2006, S.224-255.
- Hakimi AA, Agalliu I, Ho GY, Ghavamian R, Yu C, Kattan MW, Rabbani F (2012). Detection of prostate cancer in an ethnically diverse, disadvantaged population with multiple prostate specific antigen measurements before biopsy. *J Urol* 187:1234–1240.
- Hautmann R, Huland H: *Urologie*. 3. Aufl. Springer, Heidelberg, 2006, S.229-241.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F: Guidelines on Prostate Cancer. *EAU*, 2013, S.1-154.
- Hergan L, Kashefi C, Parsons JK (2007) Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 69:520–525.
- Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 9:789–794.
- Junqueira U, Carneiro J, Gratzl M: *Histologie*. 6. Aufl. Springer, Heidelberg, 2005, S.383-384.
- Karger C, Schulz-Ertner D: Strahlentherapie. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg): *Duale Reihe Radiologie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2006, S.97-139.
- Kasper JS, Giovannucci E (2006) A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *CEBP* 15:2056–2062.

- Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS (2011) An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PloS one* 10:e27130.
- Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ (2008) Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 8:268–278.
- Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona, William J (2008) Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eu Urol* 54: 88–94.
- Lohr F, Wenz F: *Strahlentherapie kompakt*. 2. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, 2007, S.131-150.
- Müller-Lisse UL und UG: Prostatakarzinom. In: Layer G, van Kaick G, Delorme S (Hrsg): *Radiologische Diagnostik in der Onkologie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2008, S.219-254.
- Nguyen T, Boldt RG, Rodrigues G (2015) Prognostic factors for prostate cancer endpoints following biochemical failure: a review of the literature. *Cureus* 7:e238.
- Park DS, Oh JJ, Hong JY, Hong YK, Choi DK, Gong IH, Hwang JH, Kwon SW (2013) Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: a large-scale korean screening study. *Asian J Andr* 15:249–253.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999) Natural history of progression after psa elevation following radical prostatectomy. *Jama* 281:1591-1597.
- Ost P, Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N, Oosterlinck W, De Meerleer G (2009) Adjuvant high-dose intensity-modulated radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: clinical results in 104 patients. *Eu Urol* 56:669–675.
- Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A (2004) Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Science* 1:65–71.
- Robert-Koch-Institut: *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9.Aufl. Berlin, 2013, S.1-30.
- Ruiz RB, Hernández PS (2014) Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas* 3:202–208.
- Sauer, R: *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, 2010, S.1-5.
- Safdieh JJ, Schwartz D, Weiner J, Weiss JP, Rineer J, Madeb I, Rotman M, Schreiber D (2014) Long-term tolerance and outcomes for dose escalation in early salvage post-prostatectomy radiation therapy. *ROJ* 32:179–186.
- Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, Kwiatkowski M, Recker F, Roobol MJ (2012) Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the european randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Eu Urol* 62:745–752.

Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R, Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES, Berry Jr.D, Parmigiani G, Nagata C (1998) Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 90:23.

Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, Kwiatkowski M, Recker F, Roobol MJ (1998) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med* 360:1320-8.

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 24:3973–3978.

Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 25:2035–2041.

Swanson GP, Thompson IM, Basler J (2006) Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 106:2531–2539.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Urol* 296:2329–2335.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956–962.

Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS, Faraday MM (2013) Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 190:441–449.

Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 299:2760–2769.

Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero OJ, Serio A, Stasi J, Sanchez-Salas R, Vickers A, Reuter VE, Scardino, PT, Guillonneau B (2008) Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 179:1811-7;discussion 1817.

Gemeinsame Krebsregister: Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007-2008 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters (Jahresbericht). Berlin, 2012, S.1-188.

Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE (1998) A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 159:920–924.

Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C (2003) Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephro* 2003:322–328.

Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 152:1831–1836.

Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Stöckle M, Rübe C, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hofmann R, Engenhardt-Cabillic R, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K (2014) Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eu Urol* 66:243–250.

Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27:2924–2930.

Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, van Herk M, Heemsbergen WD (2015) Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 91:737–744.

Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, Touijer K (2014) Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eu Urol* 65:303–313.

Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 8:1894–1903.

Zimmermann F, Molls M: Prostata. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): Radioonkologie Klinik. 2. Aufl. Zuckschwerdt, München, 2009, S.692-719.

8 Anhang

8.1 Auswertungsbogen der Patientendaten

Auswertungsbogen

„Ergebnisse der Strahlentherapie nach Prostatovesikulektomie“

1. Patientencharakteristika:

Laufende Nummer:

Physik-ID/ Wohnort:

Name/ Vorname:

Geburtsdatum:

Tumorformel: pT2a pT2b pT2c pN0 pN1 pNx
(postoperativ) pT3a pT3b

Gleason-Score: 1. Wert 2. Wert Summe

Datum der Operation:

Operationstechnik: retropubisch peritoneal laparoskopisch

Resektionsstatus: R0 R1

Hormontherapie: vor RT während RT nach RT

ggf. Präparatname:

2. Therapiecharakteristika:

Beginn/Ende der RT:

ggf. Abbruch:

Bestrahlungsgebiet: Prostataloge + Lymphabflussgebiet
- Lymphabflussgebiet

Einzelbestrahlungsdosis: 1,8 Gy >1,8 Gy

Gesamtbestrahlungsdosis: Gy

3. Verträglichkeit der Therapie:

Nykturie: ja ggf. Anzahl:

(vor RT) nein

Nykturie: ja ggf. Anzahl:

(während RT) nein

Nykturie: ja ggf. Anzahl:
(4 Wochen nach RT) nein

Nykturie: ja ggf. Anzahl:
(1 Jahr nach RT) nein

Nykturie: ja ggf. Anzahl:
.....
(2 Jahre nach RT) Nein

ggf. weitere:

Inkontinenz: ja CTCAE:
(vor RT) nein

Inkontinenz: ja CTCAE:
(während RT) nein

Inkontinenz: ja CTCAE:
(4 Wochen nach RT) nein

Inkontinenz: ja CTCAE:
(1 Jahr nach RT) nein

Inkontinenz: ja CTCAE:
(2 Jahre nach RT) nein

ggf. weitere:

Pollakisurie: ja CTCAE:
(vor RT) nein

Pollakisurie: ja CTCAE:
(während RT) nein

Pollakisurie: ja CTCAE:
(4 Wochen nach RT) nein

Pollakisurie: ja CTCAE:
(1 Jahr nach RT) nein

Pollakisurie: ja CTCAE:
(2 Jahre nach RT) nein

ggf. weitere:

anorekt. B.: ja ggf. Diagnose:
(vor RT) nein

anorekt. B.: ja ggf. Diagnose:
(während RT) nein

anorekt. B.: ja ggf. Diagnose:
(4 Wochen nach RT) nein

anorekt. B.: ja ggf. Diagnose:
(1 Jahr nach RT) nein

anorekt. B.: ja ggf. Diagnose:
(2 Jahre nach RT) Nein

ggf. weitere:

4. Onkologische Ergebnisse:

PSA-Verlauf:

| Wert ng/ml | Datum | Wert ng/ml | Datum | Wert ng/ml | Datum | Wert ng/ml | Datum |
|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Überleben:

ja last seen:

nein Datum:

- tumorunabhängig
- tumorabhängig
- unklar

9 Thesen

1. Die Strahlentherapie im Sinne einer adjuvanten oder Salvage-Therapie nach radikaler Prostatovesikulektomie ist eine Behandlung im fortgeschrittenen Alter. Die Patienten dieser Untersuchung hatten im Median ein Alter von 65 Jahren (Range: 49-79 Jahre).
2. Der Zeitabstand zwischen radikaler Prostatovesikulektomie und adjuvant durchgeführter Therapie ist signifikant kürzer als die Differenz zur Salvage-Therapie.
3. Adjuvant behandelte Patienten haben einen höheren Gleason-Score als Patienten, die im Sinne einer Salvage-Therapie behandelt werden.
4. Adjuvant behandelte Patienten und Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten, unterscheiden sich nicht signifikant im Resektionsstatus.
5. Die Gesamtbestrahlungsdosis bei adjuvant behandelten Patienten bzw. Patienten, die im Sinne einer Salvage-Therapie behandelt wurden, ist signifikant unterschiedlich. In dieser Untersuchung lag die mediane Gesamtbestrahlungsdosis bei 61,2 Gy bzw. 70,2 Gy.
6. Das Bestrahlungszielgebiet der adjuvanten Therapie unterscheidet sich signifikant von dem der Salvage-Therapie. Das Bestrahlungsgebiet der Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten, war überwiegend die alleinige Prostataloge ohne Lymphabflusswege.
7. Anorektale Toxizitäten sind häufige, aber schnell vorübergehende Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie.
8. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens nach Bestrahlungstherapie im Vergleich der adjuvant behandelten Patienten und Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten.
9. Die biochemische Rezidivfreiheit nach Salvage-Therapie ist geringer als die nach adjuvanter Therapie.
10. Patienten mit einem pT2-Stadium haben eine günstigere Überlebensprognose als Patienten mit einem pT3-Stadium.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

| | |
|---------------------|--|
| Name | Philip Gerhard Stroop |
| Geburtsdatum | 10. November 1989 |
| Geburtsort | Münster |
| Staatsangehörigkeit | Deutsch |
| Familienstand | ledig |
| Wohnort | Kleine Ulrichstr. 6 06108 Halle/Saale |

Berufserfahrung:

| | |
|---------------------------|--|
| Seit Januar 2016 | Assistenzarzt Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Halle |
| April 2012 – Februar 2014 | Tutor der Physiologie des Julius-Bernstein-Instituts Halle |
| April 2012 – Februar 2014 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Physiologie des Julius-Bernstein-Instituts Halle |

Universitäre Bildung:

| | |
|-----------------|--|
| 2009-2015 | Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät Staatsexamen Humanmedizin (klassischer Studiengang) |
| 2015 (Dezember) | 2. Staatsexamen (mündl. Abschnitt) |
| 2015 (Frühling) | University of Sydney, Sydney, Australia |
| 2014 (Herbst) | 2. Staatsexamen (schriftl. Abschnitt) |
| 2011 (Herbst) | 1. Staatsexamen/Physikum |

Schulbildung:

| | |
|------------------------|---|
| 2000 – 2009 | Königin-Mathilde Gymnasium, Herford |
| 2006 (August-Dezember) | Notre-Dame High School, Quincy, IL, USA |
| 1996 – 2000 | Michaelgrundschule, Münster |

Halle, den 07.02.2016

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Philip Gerhard Stroop

Halle, den 07.02.2016

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei dem Direktor der Universitäts- und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Herrn Prof. Dr. med. Dirk Vordermark für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragende Betreuung in den letzten Jahren bei kontinuierlichen und hilfreichen Beratungsgesprächen herzlich bedanken.

Frau Dr. med. Andrea Diestelhorst möchte ich ebenfalls für die anfängliche Hilfestellung und Einarbeitung in das Promotionsthema danken.

Bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie, aber insbesondere bei den Assistenzärzten Dr. med. Christian Ostheimer, Dr. med. Daniel Medenwald und

Dr. med. Christian Dietzel möchte ich mich ebenfalls für ihr großes Engagement und konstruktive Vorschläge im Entstehungsprozess bedanken.

Außerdem danke ich meiner Freundin Romina Halewat für ihre hilfreichen Anregungen.

Schlussendlich möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meinen Eltern Dr. Annette Stroop und Dipl.-Kfm. Michael Stroop für die stetige Unterstützung während der Promotionsarbeit und darüber hinaus auch während des gesamten Studiums sehr herzlich bedanken.