

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Die kurative Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Eine retrospektive Analyse von 568 Patienten des Kantonsspitals St.Gallen

Nicolaus Andratschke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender : Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation :

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. apl. Prof. Dr. G.H. Ries

Die Dissertation wurde am 12.10.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2000 angenommen.

Nicolaus Andratschke

Die kurative Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Eine retrospektive Analyse von 568 Patienten des Kantonsspitals St.Gallen

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE UND KAUSALE PATHOGENESE

1.2 ANATOMIE UND FORMALE PATHOGENESE

1.3 TUMORAUSBREITUNG UND METASTASIERUNG

1.3.1 Lokalisation und lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms

1.3.2 Lymphknoten

1.3.3 Hämatogene Metastasierung

1.4 HISTOPATHOLOGIE

1.4.1 Histologische Typen

1.4.2 Histologischer Grad

1.5 STADIENEINTEILUNG

1.6 THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

1.6.1 Konservatives Vorgehen

1.6.2 Operative Therapie

1.6.3 Endokrine Therapie

1.7 STRAHLENTHERAPIE

1.7.1 Indikationen

1.7.2 Durchführung der Bestrahlung

1.7.3 Nebenwirkungen

1.8 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 ART DER STUDIE

2.1.1 *Retrospektive Erhebung*

2.1.1 *Einschlußkriterien*

2.1.2 *Auswertung der Krankenunterlagen und der Fragebögen*

2.1.3 *Nachsorgeuntersuchungen*

2.2 STATISTIK

2.2.1 *Datenverwaltung und -verarbeitung*

2.2.2 *Auswertung*

2.2.3 *Definitionen*

2.2.4 *Statistische Methoden*

2.3 BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGES

2.3.1 *Remission*

2.3.2 *Progression*

2.3.3 *Biochemische Versager*

2.4 PATIENTENKOLLEKTIV UND KLINISCHE PARAMETER

2.1.1 *Altersverteilung*

2.4.1 *Tumorstadium und Differenzierungsgrad*

2.4.2 *Diagnosestellung*

2.4.3 *Die Bestimmung des PSA-Wertes*

2.4.4 *Therapie*

2.4.5 *Verlauf und Therapie bei laborchemischer und klinischer Progression*

3 ERGEBNISSE

3.1 KLASSISCHE PROGNOSEFAKTOREN

3.1.1 *Tumorstadium*

3.1.2 *Differenzierungsgrad*

3.2 DER PSA-WERT

3.2.1 *Zusammenhang zwischen PSA, TumorgroÙe und Differenzierungsgrad*

3.2.2 *PSA-Verlauf im ersten Jahr nach Radiotherapie*

3.2.3 *Normalisierung des PSA in Abhängigkeit vom Ausgangswert und vom klinischen Verlauf*

3.2.4 *PSA-Anstieg und klinische Progression*

3.2.5 *Die prognostische Bedeutung der gemessenen PSA-Werte*

3.3 DIE BIOPSIE NACH BESTRAHLUNG

3.3.1 *Allgemeines*

3.3.2 *Lokalrezidivfreies Überleben*

3.3.3 *Metastasenfreies Überleben*

3.3.4 *Zusammenhang zwischen posttherapeutischem PSA und Biopsie*

3.4 DIE BEDEUTUNG DER LOKALEN KONTROLLE

3.4.1 *Metastasenfreies Überleben*

3.4.2 *Tumorspezifisches Überleben*

3.5 DER EINFLUÙ THERAPEUTISCHER FAKTOREN AUF DIE PROGNOSE

3.5.1 *Vorangegangene hormonelle MaÙnahmen*

3.5.2 *Vorangegangene TUR-P*

3.5.3 *FeldgroÙe*

3.5.4 *Gesamtdosis*

3.5.5 *Das Alter der Patienten*

3.6 DIE MULTIVARIATE ANALYSE NACH COX

3.6.1 *Allgemeines*

3.6.2 *Das Gesamtüberleben*

3.6.3 *Das tumorspezifische Überleben*

3.6.4 *Das krankheitsfreie Überleben*

3.6.5 *Das lokalrezidivfreie Überleben*

3.6.6 *Das metastasenfreie Überleben*

3.7 NEBENWIRKUNGEN

3.6.7 *Akute Nebenwirkungen*

3.6.8 *Chronische Nebenwirkungen*

3.6.9 *Einfluß von Feldgröße und Dosis auf Nebenwirkungshäufigkeit*

4 DISKUSSION

4.1 DIE BEDEUTUNG DER LOKALEN KONTROLLE

4.1.1 *Der Endpunkt „Lokalrezidiv“*

4.1.2 *Die Biopsie nach Bestrahlung*

4.1.3 *Die Bedeutung der lokalen Kontrolle*

4.1.4 *Faktoren, die einen Einfluß auf die lokale Kontrolle haben*

4.2 EINFLUß VON KLINISCHEN UND THERAPEUTISCHEN FAKTOREN AUF DIE PROGNOSE

4.2.1 *Tumorstadium und Differenzierungsgrad*

4.2.2 *Das Alter*

4.2.3 *Die transurethrale Resektion*

4.2.4 *Hormonelle Maßnahmen*

4.3 DAS PROSTATASPEZIFISCHE ANTIGEN

4.3.1 *Allgemeines*

4.3.2 *Korrelation von PSA, Stadium und Differenzierung*

4.3.3 *Die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen PSA-Wertes*

4.3.4 *PSA-Verlauf nach Radiotherapie*

4.3.5 *Die prognostische Bedeutung des PSA-Wertes ein Jahr nach Radiotherapie*

4.3.6 *PSA-Anstieg nach Radiotherapie*

4.4 AKUTE UND CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN

4.4.1 *Allgemeines*

4.4.2 *Akute Nebenwirkungen*

4.4.3 *Chronische Nebenwirkungen*

4.4.4 *Vergleich von Radiotherapie und radikaler Prostatektomie*

4.4.5 *Faktoren, die die Nebenwirkungsrate beeinflussen*

5 ZUSAMMENFASSUNG

6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

7 TABELLENVERZEICHNIS

8 LITERATURVERZEICHNIS

9 LEBENS LAUF

10 DANKSAGUNG

1 Einleitung

1.1 *Epidemiologie und kausale Pathogenese*

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes über 50 Jahre (PARKER et al., 1997). Seit 1956 läßt sich eine Zunahme der Inzidenz feststellen (TULINIUS et al., 1977). Zwischen 1979 und 1995 konnte in den USA eine Vervierfachung der Neuerkrankungshäufigkeit beobachtet werden (WINGO et al., 1995). Die Inzidenz weist gravierende kontinentale und von der Rasse abhängige Unterschiede auf. So haben schwarze US-Bürger ein 30- bis 50-fach höheres Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, als die männliche japanische Bevölkerung (ROSS et al., 1995; PEREZ et al., 1985).

Bei der Mortalität rangiert das Prostatakarzinom in Amerika und in fast allen europäischen Ländern, so auch in der Schweiz, an zweiter Stelle der männlichen Krebstodesfälle (ROSS et al., 1983; NAGEL et al., 1975; DHOM et al., 1977; Statistik SBf, 1994).

Über die kausale Pathogenese des Prostatakarzinoms ist wenig Gesichertes bekannt. Eine familiäre Häufung ist in einigen Studien beschrieben worden (APRIKIAN et al., 1995; STEINBERG et al., 1990; KEETCH et al., 1995; NAROD et al., 1995, LYNCH et al., 1966). Geschlechtskrankheiten wurden mit einer erhöhten Erkrankungsrate in Verbindung gebracht (STEELE et al., 1971).

Aussagen über eine hormonelle Ätiologie sind widersprüchlich. So konnten einige Studien keinen Zusammenhang zwischen den Testosteronspiegeln von Prostatakarzinompatienten und gesunden Kontrollpersonen zeigen (BRAWLEY et al., 1994; COMSTOCK et al., 1993; ROSS et al., 1990; GANN et al., 1996). Andere Arbeiten ergaben eine positive Korrelation zwischen hohen Testosteronkonzentrationen, niedrigen Konzentrationen an sexualhormonbindendem Globulin und einem erhöhtem Erkrankungsrisiko (MEIKLE et al., 1987; ROSS et al., 1992). Ein konstantes Muster für pathologisch veränderte Sexualhormonspiegel ließ sich nicht feststellen, jedoch ist eine androgene Stimulation als Kofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms notwendig (ROSS et al., 1983; FRANKS, 1974).

Eine fettreiche, faserarme Diät erhöht das Risiko zu erkranken (KAUL et al., 1987; SVERSON et al., 1988; METTLIN et al., 1989; SLATTERY et al., 1990). Body mass index und Gesamtmenge der aufgenommenen Nahrung wurden als unabhängige Risikofaktoren identifiziert (GRONBERG et al., 1996). Weder Tabak- noch Alkoholkonsum veränderten das Erkrankungsrisiko (GRONBERG et al., 1996).

Eine berufliche Exposition mit Cadmium oder radioaktiven Strahlen kann das Risiko erhöhen, spielt aber nur eine untergeordnete Rolle (PEREZ et al., 1996).

Umweltfaktoren scheinen bei den beobachteten geographischen Unterschieden eine Rolle zu spielen. So weisen Immigranten aus Ländern mit niedrigem Erkrankungsrisiko, die in die USA einwandern, eine Erkrankungshäufigkeit auf, die zwischen der in ihrem Ursprungsland und der in den USA beobachteten liegt (BRESLOW et al., 1977; STASZEWSKI et al., 1965).

1.2 Anatomie und formale Pathogenese

Die Prostata ist eine etwa kastaniengroße Drüse, die die Harnröhre ringförmig umgibt. Sie liegt somit zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale. Die breite Basis liegt dabei der Blase an, das stumpf-kegelförmige Ende, der Apex prostatae, ist dem Diaphragma urogenitale zugewandt. Ventral grenzt sie an das Schambein, dorsal durch die Denovillier'sche Faszie getrennt an das Rektum. Eben diese Faszie begrenzt das Tumorwachstum nach dorsal in das Rektum. Kranial heften die Samenblasen und das Vas deferens die Prostata an das Verumentum, lateral liegt sie den Mm. levatores ani auf (LIPPERT, 1996).

Die Prostata setzt sich aus 30-50 Einzeldrüsen zusammen, die mit 15-20 Ausführungsgängen in die Harnröhre münden. Das Drüsenepithel ist je nach Androgenwirkung kubisch bis zylinderförmig (LIPPERT, 1996).

Das ursprüngliche Konzept unterschiedlicher Prostatalappen wurde zugunsten einer Unterscheidung in 5 histologische Bezirke aufgegeben (McNEAL, 1988):

- Die anteriore Zone stimmt mit dem vorderen Lappen überein. Sie setzt sich aus fibromuskulärem Stroma und wenigen Drüsen zusammen.
- Die periphere Zone, die in etwa dem lateralen und posterioren Lappen entspricht, bildet etwa 75% des Drüsenanteils der Prostata. Sie ist als einziger Abschnitt der rektalen Palpation zugänglich. Dort entstehen 95% der Adenokarzinome der Prostata.
- Die zentrale Zone liegt zwischen den Ductus ejaculatorii und wurde früher als Mittellappen bezeichnet.
- Die periurethralen Drüsen umgeben wie ein schmales Blatt den proximalen Abschnitt der Urethra und bilden eine eigene Zone.
- Die periprostatische Transitionalzone enthält Drüsen, die in die proximale Urethra münden und lateral um das distale Ende des M. sphincter internus wachsen. Hier hat die benigne Prostatahypertrophie ihren Ursprung.

1.3 Tumorausbreitung und Metastasierung

1.3.1 Lokalisation und lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms

McNEAL (1969) konnte durch Untersuchungen der Morphologie der Prostata zeigen, daß fast alle Adenokarzinome in den peripheren Drüsen der Prostata entstehen. Histogenetisch handelt es sich um Adenokarzinome des Epithels der tubulo-alveolären Drüsen. Es entsteht sehr häufig multifokal (JEWETT, 1980; ANDRIOLE et al., 1992).

Die Ausbreitung des Karzinoms erfolgt zuerst in der äußeren und mittleren Organzone. Der periurethrale, innere Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatistischen Ausbreitung infiltriert (KASTENDIECK, 1980). Die Kapsel ist hingegen schon sehr früh betroffen (BYAR et al., 1972; FRANKS, 1954), ein Kapseldurchbruch mit Infiltration des Rektums wird aber durch die Denonvillier'sche Faszie verzögert (BYAR et al., 1972). Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorausdehnung in Samenblasen, Blasenboden und regionäre Lymphknoten nimmt aber mit Penetration der Kapsel zu (McCOLLOUGH; 1974). Zudem bestimmt eine Tumorausdehnung außerhalb der Kapsel auch die Prognose, da ein Kapseldurchbruch erst im fortgeschrittenen Tumorstadium auftritt (BYAR et al., 1972).

1.3.2 Lymphknoten

Das Prostatakarzinom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Für die lymphogene Ausbreitung sind besonders folgende Lymphknotenstationen bedeutend :

- Nodi lymphatici iliaci externi
- Nodi lymphatici iliaci interni
- Nodi lymphatici iliaci communes
- Nodi lymphatici sacrales
- Nodi lymphatici obturatorii
- Nodi lymphatici hypogastrici

Alle sechs Gruppen können primärer Ort einer regionären, lymphogenen Metastasierung sein. Tumorgröße, Differenzierungsgrad und prätherapeutischer PSA-Wert korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in regionale Lymphknoten (FLOCKS et al., 1959; FOWLER et al., 1981; HANKS et al., 1992b)

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen erhöht die Wahrscheinlichkeit, Fernmetastasen zu entwickeln, beträchtlich und hat somit entscheidenden Einfluß auf die Prognose (GERVASI et al., 1989).

1.3.3 Hämato gene Metastasier ung

Die hämatogene Metastasier ung tritt im allgemeinen später ein als die lymphogene. Dabei ist bevorzugt das Skelettsystem betroffen, aber auch Lunge und Leber, seltener andere Organsysteme (SAITOH, 1984). Daß Knochenmetastasen vor allem in Becken und der Wirbelsäule auftreten, wurde durch eine Ausbreitung über das Vertebralvenensystem erklärt. Dieses Konzept wird zunehmend kontrovers diskutiert, da beobachtet wurde, daß die Verteilung von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom sich nicht wesentlich von der anderer Tumoren unterscheidet (DODDS et al., 1981). In diesem Falle scheint die Knochenmetastasier ung eher eine Funktion des regionalen arteriellen Blutflusses zu sein und nicht durch einen speziellen venösen Abfluß verursacht.

1.4 Histopathologie

1.4.1 Histologische Typen

Das Prostatakarzinom weist eine große Bandbreite an histologischen Veränderungen auf. Durch die unterschiedlichen epithelialen Anteile wird die Diagnose oft erschwert. Man unterscheidet vier Grundtypen, wobei zytologische Aspekte unberücksichtigt bleiben (DHOM, 1981) :

- hochdifferenziertes Adenokarzinom
- niedrig differenziertes Adenokarzinom
- kribri formes Karzinom
- solides, anaplastisches Karzinom

Die Karzinome sind in nur 40% uniform aufgebaut und Mischformen zwischen den einzelnen Gruppen sind häufig. Der pathologisch-urologische Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ hat die bisherige histologische Klassifizierung und das Malignitätsgrading von DHOM (1981) und MOSTOFI (1973), vereinheitlicht (HELPAP et al., 1985).

Es werden unterschieden :

- Gewöhnliche Prostatakarzinome, die etwa 95% aller Prostatamalignome ausmachen. Hierzu zählen die glandulären, kribri formen und solide-trabekulären Formen.
- Ungewöhnliche Karzinome, mit einer Häufigkeit von 3%, wie das Urothel- oder Plattenepithelkarzinom, das adenoidzystische oder endometroide Karzinom.
- Undifferenzierte Karzinome, die nicht klassifiziert werden können, mit einem Anteil von 1%.

1.4.2 Histologischer Grad

Der Differenzierungsgrad des Tumors wird durch die Architektur des Tumorgewebes und den Grad der Kernaplasie bestimmt. Der Tumoranteil mit dem niedrigsten Differenzierungsgrad ist dabei für die Einteilung maßgebend.

Der pathologisch-urologische Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ hat in Anlehnung an das Gradingsystem von MOSTOFI (1973) drei zytologische Kategorien erarbeitet (HELPAP et al., 1985) :

- Grad 1 : hochdifferenziert, geringe Kernaplasie
- Grad 2 : mäßig differenziert, mäßige Kernaplasie
- Grad 3 : undifferenziert, hochgradige Kernaplasie

GLEASON hat ein neues System eingeführt, das fünf histologische Muster der pathologischen Drüsenbildung und Infiltration unterscheidet (GLEASON, 1988; GLEASON et al., 1974; GLEASON et al., 1977). Um dabei dem häufigen Auftreten von Mischtumoren gerecht zu werden, ist der endgültige Gleason-Differenzierungsgrad die Summe der Differenzierungsgrade des überwiegenden und des untergeordneten histologischen Anteils, wobei jeweils fünf Differenzierungsmuster unterschieden werden .

Dabei werden 5 Eigenschaften beurteilt: Drüsenform, Drüsengröße, Drüsenabstand, Herdgrenze, Stromainvasion. Es ergibt sich schließlich eine Skala die von zwei (sehr gut differenziert) bis zehn (undifferenziert) reicht. In **Tabelle 1.1** ist dargestellt, welcher Gleason Differenzierungsgrad dem ursprünglichen Einteilungssystem entspricht.

Tabelle 1.1: Gegenüberstellung von Gleason Score und histologischem Differenzierungsgrad

Gleason Score	Differenzierungsgrad
2 - 4	Gut differenziert
5 - 6	Mäßig differenziert
7	Schlecht differenziert
8 – 10	Schlecht bis undifferenziert

1.5 Stadieneinteilung

Um eine einheitliche Beschreibung von lokaler Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und bereits erfolgter Fernmetastasierung zu ermöglichen, führte WHITEMORE (1956) eine Klassifizierung des Prostatakarzinoms ein, die vom AJCC weiter präzisiert wurde und nun 9 Kategorien umfaßt. Mit dieser Einteilung vergleichbar ist das TNM-System der UICC (1992), das in **Tabelle 1.2** aufgeführt ist. Die Dokumentation der N- und M- Kategorien folgt den allgemeinen Richtlinien. Ein revidiertes TNM-System der UICC liegt seit 1997 vor, die Klassifikation erfolgte in dieser Arbeit jedoch noch nach der vorher gültigen Version (UICC, 1997).

Tabelle 1.2: Stadieneinteilung nach dem TNM-System

<i>Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM –System (UICC 1992)</i>		
T	Primärtumor	
T X	Primärtumor nicht bestimmbar	
T 0	Kein Hinweis für einen Primärtumor	
T 1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren bestimmbar	
	<i>T 1a</i>	Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des Resektionsgewebes
	<i>T 1b</i>	Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des Resektionsgewebes
	<i>T 1c</i>	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T 2	Tumor beschränkt auf die Prostata	
	<i>T 2a</i>	Tumor erfaßt die Hälfte oder weniger eines Seitenlappens
	<i>T 2b</i>	Tumor umfaßt mehr als die Hälfte eines Seitenlappens
	<i>T 2c</i>	Tumor umfaßt beide Seitenlappen
T 3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel	
	<i>T 3a</i>	Unilateraler extrakapsulärer Tumor
	<i>T 3b</i>	Bilateraler extrakapsulärer Tumor
	<i>T 3c</i>	Tumor infiltrierte Samenblase(n)
T 4	Der Tumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen	
	<i>T 4a</i>	Der Tumor infiltrierte den Blasenhalshals und/ oder den externen Sphinkter und/ oder das Rektum
	<i>T 4b</i>	Der Tumor infiltrierte den Levatormuskel und/ oder ist an der Blasenwand fixiert

Beide Klassifikationen sind einander in **Tabelle 1.3** gegenübergestellt.

Tabelle 1.3: Gegenüberstellung von Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation

Stadium (AJCC)	TNM- Klassifikation (1992)
Stadium I	T 1a N0 M0 G1
Stadium II	T 1a N0 M0 G2-3
	T 1b N0 M0 G1-3
	T 1c N0 M0 G1-3
	T 1 N0 M0 G1-3
	T 2 N0 M0 G1-3
Stadium III	T 3 N0 M0 G1-3
Stadium IV	T 4 N0 M0 G1-3
	T 1-4 N1 M0 G1-3
	T 1-4 N0/1 M1 G1-3

Verfahren, zur Bestimmung des TNM-Stadiums sind :

- T-Kategorien: klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Biopsie
- N-Kategorien: klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren
- M-Kategorien: klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Skelettuntersuchungen, biochemische Tests

Wurde die Tumorausbreitung und der Lymphknotenstatus im Rahmen einer Operation mit histologischer Aufarbeitung bestimmt, spricht man vom pathologischen TNM-Stadium (pTNM).

1.6 Therapie des Prostatakarzinoms

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung, die aber auch miteinander konkurrieren. Für eine optimale Therapie ist es notwendig, das Krankheitsstadium eines jeden Patienten exakt zu bestimmen, um ihm situationsentsprechend alle verfügbaren Behandlungsarten mit Vor- und Nachteilen darlegen zu können. Dies sollte dem Patienten als Entscheidungsgrundlage dienen.

1.6.1 Konservatives Vorgehen

Ein abwartendes Vorgehen ohne spezielle Therapie ist bei Patienten, deren Lebenserwartung voraussichtlich weniger als 10 Jahre beträgt und die ein gut differenziertes Prostatakarzinom im Stadium T1a aufweisen, gerechtfertigt. Selten kommt es in diesen Fällen schon innerhalb der ersten fünf Jahre zu einem Fortschreiten des Grundleidens (BLUTE et al., 1986; EPSTEIN et al., 1986).

1.6.2 Operative Therapie

Eine radikale Prostatektomie ist möglich, solange der Tumor auf die Prostata beschränkt ist, also im Stadium T1/2. Sobald kapselüberschreitendes Wachstum oder Lymphknotenmetastasen vorliegen, tritt sie als Therapieoption in den Hintergrund. Jedoch werden zunehmend auch Tumoren der Kategorie T3 operativ versorgt und in Abhängigkeit vom Resektionstatus (Resektion in sano, mikroskopischer oder makroskopischer Resttumor) nachbestrahlt.

Die Prostata kann dabei von einem retropubischen oder perinealen Zugang aus aufgesucht werden (SHEVLIN et al., 1989). Entfernt werden neben der Prostata mit Kapsel, die Samenblasen, die Ampulla und das Vas deferens. Der retropubische Zugang wird sehr oft bevorzugt, da er eine Lymphadenektomie mit Schnellschnittdiagnose in gleicher Sitzung erlaubt (PEREZ et al., 1996).

Wichtige therapiespezifische Nebenwirkungen sind postoperative Unfähigkeit zur Erektion bzw. Impotenz, Inkontinenz und Urethrastrikturen neben den üblichen Risiken und Komplikationen für einen abdominalen Eingriff.

Die Operationsletalität beträgt zwischen 0,1% und 2% (CATALONA, 1994).

Bei richtiger Indikation rechtfertigen die Überlebensraten die Schwere des Eingriffs.

1.6.3 Endokrine Therapie

Patienten im Stadium T1 oder T2, die eine aggressivere Therapie ablehnen oder deren Gesundheitszustand diese nicht erlaubt, können einer Hormontherapie zugeführt werden. Diese besteht aus einer operativen und/ oder medikamentösen hormonellen Ablation und entspricht dann einer palliativen Therapie (CATOLONA et al., 1994).

Wichtige Erkenntnisse über ein hormonabhängiges Wachstum des Prostatakarzinoms stammen von Experimenten von HIGGINS und HODGE (1941), die auch erste Berichte über die Erfolge einer Orchiektomie und einer zusätzlichen Östrogentherapie veröffentlichten.

Zur Verfügung stehen ablativ Maßnahmen (Orchiektomie, LHRH-Agonisten, Antiandrogene) oder additive Maßnahmen (Östrogene).

Uneinigkeit besteht darüber, zu welchem Zeitpunkt eine Hormontherapie begonnen werden sollte, da die Nebenwirkungen, besonders für asymptomatische, sexuell aktive Männer, nicht unerheblich sind und ein längeres Gesamtüberleben nicht gesichert ist (BYAR et al., 1988; SHEARER et al., 1973).

Im Moment gelten noch folgende Richtlinien (CATALONA et al., 1991): Bei symptomatischen Patienten sollten hormonelle Maßnahmen unverzüglich durchgeführt werden. Bei jüngeren Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren und bei PSA-Anstieg sollte ebenfalls eine frühzeitige Therapie erwogen werden. Ein abwartendes Vorgehen ist bei älteren, asymptomatischen Patienten gerechtfertigt, bis Symptome auftreten. Eine ausführliche Darstellung erfolgt im **Kapitel 4.2.4** im Rahmen der Diskussion.

1.7 Strahlentherapie

1.7.1 Indikationen

Die Indikationen zur Strahlentherapie sind sehr breit gefächert. Im Vordergrund steht die primäre Bestrahlung mit kurativer Intention. Dabei wird diese abhängig von Risikofaktoren wie Tumorausbreitung, Differenzierung und PSA-Spiegel in Kombination mit einer hormonellen Therapie durchgeführt (BOLLA et al., 1997; SANDS et al., 1995).

In frühen Stadien (T1/2 N0 M0) sind hohe Heilungsraten durch alleinige Strahlentherapie erreichbar (BAGSHAW et al., 1990; HANKS, 1991).

In fortgeschrittenen Stadien (T2b/T3 N0 M0) ist zwar eine Heilung möglich, jedoch ist mit einer deutlich höheren Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate zu rechnen, besonders dann, wenn zusätzlich eine schlechte Differenzierung (G 2/3) oder ein massiv erhöhtes PSA (>30 ng/ml) vorliegen (SANDS et al., 1995; ZAGARS et al., 1995b). Hier hat sich gezeigt, daß eine frühzeitige Kombination mit einer hormonellen Therapie das Überleben signifikant zu verbessern vermag (BOLLA et al., 1997; CELLINI et al., 1997).

War aufgrund der Tumorausbeutung bei der radikalen Prostatektomie nur eine R1-Resektion möglich, kann durch eine postoperative Bestrahlung mit Dosen bis 60 Gy trotzdem langfristig eine sehr gute Tumorkontrolle erreicht werden (PAULSEN et al., 1990). Da ein verbessertes Gesamtüberleben noch nicht gesichert ist, wird die Indikation zur additiven Radiotherapie nicht einheitlich gestellt. Zudem muß die erhöhte Toxizität dieses Verfahrens berücksichtigt werden. So ist mit einer erhöhten Rate an Urethrastenosen und Harninkontinenz zu rechnen

(FORMAN et al., 1986). Es müssen also wiederum Risikogruppen identifiziert werden, die von der Kombinationstherapie profitieren und bei denen folglich auch ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen gerechtfertigt erscheint. Dies kann anhand des Tumorstadiums, der Differenzierung und des PSA-Wertes im Sinne eines Prognoseindex bereits präoperativ geschehen. Alternativ kann eine mögliche strahlentherapeutische Intervention erst bei ansteigenden PSA-Werten einsetzen. In weiteren randomisierten Studien muß untersucht werden, welcher Ansatz sich bewährt.

Neben den kurativen Indikationen hat die Strahlentherapie ihren festen Platz in der palliativen Behandlung des Prostatakarzinoms. Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen, die symptomatisch sind oder in absehbarer Zeit symptomatisch werden, können mit guter Aussicht auf Erfolg bestrahlt werden.

Vor allem Knochenmetastasen und durch sie bedingte Schmerzen sprechen sehr gut auf eine Bestrahlung an. Ist die Knochenstabilität gefährdet, so sollte eine operative Stabilisierung vorangehen.

Aber auch ein Lokalrezidiv im Anschluß an eine TUR-P oder eine radikale Prostatektomie stellt unter Berücksichtigung der ehemaligen Ausdehnung, der Prognose und der Begleiterkrankungen eine sinnvolle Indikation für die Bestrahlung dar.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich um rein palliative, lokale Maßnahmen handelt, die eine zügig einzuleitende systemische Therapie ergänzen sollen.

1.7.2 Durchführung der Bestrahlung

1.7.2.1 Dosis

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung gewählt werden. So gelten gemäß der „Patterns of care studies“ folgende Empfehlungen (HANKS et al., 1985; HANKS et al., 1988):

Für T1-Tumore sollte eine Dosis von mindestens 60 Gy gewählt werden, 64 Gy stellen einen guten Kompromiß zwischen vertretbarer Toxizität und sehr guter lokaler Kontrolle dar. Für T2-Tumore wird eine Dosis von mindestens 60 Gy empfohlen, eine Steigerung über 70 Gy bringt keine Verbesserung der lokalen Kontrolle. Bei T3-Tumoren ist trotz der höheren Morbidität mindestens eine Dosis von 70 Gy zu verwenden, da erst dann gute Ergebnisse in der lokalen Kontrolle erreicht werden. Da im Stadium T4 meist nur eine Palliation angestrebt wird, sind niedrige Dosen zwischen 60 und 65 Gy ausreichend.

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 1,8 Gy bis 2,0 Gy täglich bei 5 Fraktionen pro Woche. Diese Empfehlungen gelten aber nur für die klassische, nicht-konformierende Bestrahlung. Mit der Entwicklung der dreidimensionalen, konformierenden Bestrahlung, ist es möglich, unter Schonung gesunden Gewebes eine deutlich höhere Dosis zu applizieren (SANDER et al., 1992; ZELEFSKY et al., 1998).

1.7.2.2 Zielvolumen

Auch bei der Wahl des Zielvolumens spielt die ursprüngliche Tumorausdehnung eine wichtige Rolle, ebenso der Differenzierungsgrad. Dabei werden folgende Zielvolumina unterschieden:

- Zielvolumen 1. Ordnung: Prostata und ggf. die Samenblasen
- Zielvolumen 2. Ordnung: Prostata, Samenblasen und Lymphknotenstationen bis zur Bifurkation
- Zielvolumen 3. Ordnung: Zielvolumen 2. Ordnung zuzüglich der paraaortalen Lymphknoten

Das Planungszielvolumen umfaßt das klinische Zielvolumen mit einem Sicherheitssaum von 1-2 cm.

Die Bestrahlung des Zielvolumen 3. Ordnung spielt heutzutage keine Rolle mehr, da kein Einfluß auf das Überleben gefunden wurde und sich die Toxizität nur erhöht.

Beim lokalisierten Prostatakarzinom (T1/2) mit hoher Differenzierung (G1) ist es ausreichend, nur die Prostata in das Zielvolumen einzuschließen. Ist die Kapsel bereits überschritten oder liegt eine mässige bis schlechte Differenzierung vor, so müssen das periprostatice Gewebe und die Samenblasen ebenfalls in das Bestrahlungsfeld integriert werden. Liegt die Wahrscheinlichkeit einer Infiltration der pelvinen Lymphknoten über 15-20%, so sollten diese ebenfalls in das Zielvolumen aufgenommen werden, auch wenn ein Nutzen durch prospektive Studien noch nicht gesichert wurde.

Diese Empfehlungen richten sich nach Studien, die ergeben haben, daß mit zunehmender Tumorausdehnung und sinkender Differenzierung die Wahrscheinlichkeit einer Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasierung zunimmt (HANKS et al., 1992b; MARKS et ANSCHER, 1992).

1.7.2.3 Bestrahlungstechnik

1.7.2.3.1 Perkutane Bestrahlung

Zunächst erfolgt am Simulator die Röntgenkontrastdarstellung der Risikoorgane (Dünndarm, Rektum, Urethra/Harnblase), die gleichzeitig eine Bestimmung der Feldgrenzen und eine Abschätzung der Belastung gesunder Strukturen ermöglicht. Die Felder werden eingestellt und am Patienten für eine reproduzierbare Lagerung eingezeichnet. Anschließend wird in Behandlungsposition das Planungs-CT durchgeführt. Nach digitalem Eingeben des Zielvolumens durch den Arzt wird das Planungs-CT zum Planungsrechner übertragen, wo nach Einzeichnen der Risikostrukturen die entsprechenden Isodosenkurven berechnet werden. Eine inhomogene Dosisverteilung kann durch Keilfilter ausgeglichen werden, Risikostrukturen können durch ins Bestrahlungsfeld eingebrachte Blöcke geschont werden. Die perkutane Radiotherapie sollte über mehrere isozentrische Stehfelder (mindestens 3 Felder) erfolgen. Im Kantonsspital St.Gallen ist die 4-Felder-Boxtechnik üblich, bei der die Bestrahlung über zwei ap/pa-Stehfelder und zwei lateral opponierende Gegenfelder durchgeführt wird. Dadurch läßt sich eine sehr gute Dosisverteilung bei gleichzeitiger Reduktion einer möglichen Toxizität an den Risikoorganen erreichen. Erfolgversprechende Verbesserungen in Hinsicht auf die Toxizität bringt die dreidimensional geplante und konformierend durchgeführte Strahlentherapie.

Zur Anwendung kommen heutzutage Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von mindestens 6 MeV.

1.7.2.3.2 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie unterscheidet man zwischen einer temporären Implantation hochaktiver Strahlenquellen wie Iridium-192 im Afterloadingverfahren oder einer dauerhaften interstitiellen Implantation von Jod-125- oder Palladium-103-Quellen (WHITMORE et al., 1972; BLASKO et al., 1996). Ersteres Verfahren ist am weitesten verbreitet, da es allein schon aus Strahlenschutzgründen erheblich besser zu handhaben ist. Dabei wird die Prostata vom Perineum aus unter Ultraschallkontrolle mit Hohlnadeln nach einem vorgeschriebenen Schema gespickt. Anschließend erfolgt eine CT-Planung. Gemäß des Bestrahlungsplans können die Hohlnadeln nun mit der Strahlenquelle versehen werden. Position und Verweildauer der einzelnen Quellen wurden zuvor in der Rechnerplanung bestimmt.

Die interstitielle Bestrahlung wird heutzutage hauptsächlich mit der perkutanen Radiotherapie kombiniert, wobei sie vor oder im Anschluß an diese durchgeführt werden kann (NAG et al.,

1999). Übliche Dosen liegen zwischen 18 cGy und 30 cGy in ein bis drei Sitzungen, die durch die externe Bestrahlung davor oder danach bis 60 cGy ergänzt werden.

1.7.3 Nebenwirkungen

Die Toxizität der Bestrahlung ergibt sich aus der Belastung gesunder Organe, sogenannter Risikoorgane, die zwangsläufig aufgrund ihrer anatomischen Lage im Bestrahlungsfeld oder wegen ihrer Nähe zur Prostata im Behandlungszielvolumen liegen. Zu den Risikoorganen zählen Harnblase, Rektum, Dick- und Dünndarm sowie die Oberschenkelhälfte. Die Hoden werden ohne entsprechende Abschirmung mit einer Dosis zwischen 1,8 und 2,4 Gy während einer kompletten Bestrahlungsserie mit 60-66 cGy und einer 4-Felder-Boxtechnik belastet (AMIES et al., 1995).

Die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen wird von SHIPLEY et al. (1994) mit 24% für den Urogenitaltrakt und mit 43% für den Gastrointestinaltrakt angegeben. Diese sind meist vorübergehender Natur und schwere Ausprägungen sind die Ausnahme (**Tabelle 4.2**). Die beklagten Beschwerden umfassen eine erhöhte Stuhlfrequenz, imperativen Stuhldrang, Schleim- und Blutbeimengung als Ausdruck einer Proktitis unterschiedlichen Grades, Dysurie, Pollakisurie, imperativen Harndrang, Hämaturie und selten akuten Harnverhalt.

An Spätfolgen werden chronische Zystitiden, Proktitiden und Durchfälle, Blut im Stuhl, Hämaturie, Urethrastrikturen, Rektumstenosen und -ulzera, Dickdarmstenosen und Blasenschrumpfungen beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind sehr seltene Ereignisse, können aber sehr hartnäckig sein und die Lebensqualität durchaus stärker beeinträchtigen (**Tabelle 4.3, Tabelle 4.4**).

Eine ausführlich Abhandlung der Nebenwirkungshäufigkeit erfolgt im Rahmen der Diskussion in **Kapitel 4.4**.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung folgender Aspekte:

1. Es sollte der Einfluß klinischer und therapeutischer Faktoren auf die verschiedenen Überlebensendpunkte untersucht werden. Zu den gewählten Einflußgrößen zählten die T-Kategorie, der Differenzierungsgrad, das Alter der Patienten, der prä- und posttherapeutische PSA-Wert, die lokale Kontrolle, die Biopsie nach Bestrahlung, vorangegangene hormonelle oder operative Maßnahmen, die Feldgröße und die applizierte Dosis. Die betrachteten Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben, das krankheitsspezifische Überleben, das lokalrezidivfreie Überleben und das metastasenfreie Überleben.
2. Das PSA als wichtiger Tumormarker sollte in bezug auf seine Korrelation mit dem Differenzierungsgrad und der T-Kategorien sowie in bezug auf den weiteren Verlauf der posttherapeutischen Werte und die damit verbundene Prognose betrachtet werden.
3. Die Häufigkeiten von akuten und chronischen Nebenwirkungen im Gastrointestinal- und Urogenitalbereich sollten ermittelt werden und auf einen möglichen Einfluß der Feldgröße und Dosis hin untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Art der Studie

2.1.1 Retrospektive Erhebung

Im Zeitraum vom 10.12.82 bis zum 5.12.96 wurden 764 Patienten wegen eines Prostatakarzinoms strahlentherapeutisch behandelt. Die Daten von 568 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden retrospektiv ausgewertet.

2.1.1 Einschlusskriterien

Da Patienten verglichen werden sollten, die mit kurativer Zielsetzung behandelt wurden, mußten folgende Kriterien erfüllt sein :

- Die Strahlentherapie war der primäre, kurative Therapieansatz, jedoch führten adjuvante hormonelle oder operative Maßnahmen nicht zum Ausschluß aus der Analyse.
- Eine Metastasierung war bis zum Abschluß der Radiotherapie nicht eingetreten.
- Für die Überlebensanalyse mußte die Radiotherapie korrekt durchgeführt und abgeschlossen worden sein.
- Für die Beurteilung der akuten Nebenwirkungen mußte eine Mindestbeobachtungszeit von drei Monaten vorliegen.
- Für die Dokumentation von chronischen Nebenwirkungen mußte eine Beobachtungszeitraum von mindestens 24 Monaten dokumentiert sein.

2.1.2 Auswertung der Krankenunterlagen und der Fragebögen

2.1.2.1 Allgemeines

Grundlage für die Datenerhebung waren die Krankenakten. Ihnen wurden alle wichtigen Daten über den Patienten, Untersuchungsmethoden, die zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung verwendet wurden, die Tumorphistologie und –ausdehnung, vorangegangene hormonelle und operative Maßnahmen, Laborwerte, Details über die Durchführung der Strahlentherapie und aufgetretene Nebenwirkungen entnommen.

Routinemäßige Nachkontrollen durch die Radioonkologie erfolgten nur im ersten Jahr nach Bestrahlung, dann wurde die weitere Betreuung der Patienten an die Hausärzte und niedergelassenen Urologen übertragen, außer der Patient selbst wünschte weitere Nachuntersuchungen. Um die Ergebnisse der auswärtigen Nachuntersuchungen erfassen zu

können, wurde ein Fragebogen entworfen, der an die niedergelassenen Ärzte verschickt wurde.

Anhand der Nachuntersuchungen konnten eine Remission oder Progression des Grundleidens, entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen, chronische Nebenwirkungen und, falls der Patient verstorben war, die Todesursache dokumentiert werden.

2.1.2.2 Nähere Beschreibung der erfaßten Daten

Folgende Informationen über die Patienten wurden erfaßt:

- Name und Alter des Patienten, desweiteren Name und Anschrift des behandelnden Hausarztes
- Stadieneinteilung anhand des von der UICC erarbeiteten TNM-Systems
- Zuteilung zu einem Stadium klinisch aufgrund von körperlicher Untersuchung und bildgebenden Verfahren oder zusätzlich pathologisch aufgrund einer Staging-Lymphadenektomie
- Differenzierungsgrad eingeteilt in Grad 1,2 und 3 anhand der Merkmale „gut differenziert“, „mäßig differenziert“ und „schlecht differenziert“
- Methode der Diagnosestellung (TUR-P, Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie)
- Mögliche, vorangegangene adjuvante Maßnahmen (antiandrogene Hormontherapie, Orchiektomie oder eine TUR-P)
- Die Werte des prostataspezifischen Antigens vor und nach der Radiotherapie (nach 1, 3, 6, 12 Monaten), bei Wiederanstieg, bei Rezidiv und bei Metastasen (soweit vorhanden), sowie das Datum des Wiederanstiegs
- Ergebnisse der Biopsie nach 18 Monaten und der letzten vorgenommenen Biopsie (soweit durchgeführt)
- Einzelheiten über die durchgeführte Strahlentherapie: der Beginn und der Abschluß, die Gesamtdosis, die pro Tag verabreichte Einzeldosis, die Anzahl der Serien, die Feldgröße und Bestrahlungstechnik der einzelnen Serien und die Dosis pro Serie
- Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen mit Zeitpunkt und evtl. durchgeführter Therapie, bei Metastasen wurde zusätzlich noch die Lokalisation angegeben
- Aufgetretene akute oder chronische Nebenwirkungen, eingeteilt anhand des in **Tabelle 2.2 und 2.3** aufgeführten „RTOG/EORTC Scoring Scheme for Acute and Late Rectal and Bladder Morbidity“ und des „RTOG morbidity grading system“ (**Tabelle 2.1**)
- Notwendige invasive oder operative Maßnahmen aufgrund von Nebenwirkungen

- Todesdatum und die Todesursache, wenn der Patient bei Abschluß der Analyse bereits verstorben war, ansonsten der Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle

Tabelle 2.1: Gradeinteilung der Nebenwirkungen (LAWTON et al., 1991)

RTOG morbidity grading system	
Grad 1	Geringe Beschwerden, die keiner medikamentösen Behandlung bedürfen
Grad 2	Beschwerden, die medikamentös gut beherrschbar sind und den Patienten nicht beeinträchtigen
Grad 3	Belastende Beschwerden, die die Lebensqualität vermindern und eine Hospitalisation notwendig machen können
Grad 4	Notwendigkeit von größeren chirurgischen Interventionen (Kolostomie, Zystektomie)
Grad 5	Letale Komplikationen

Tabelle 2.2: Akute Nebenwirkungen von Rektum und Blase (LAWTON et al., 1991)

Grad	Rektum	Blase
0	Keine Toxizität	Keine Toxizität
1	Erhöhte Stuhlfrequenz/ rektale Irritation, die keiner Medikation bedarf	Leichte Pollakisurie und Nykturie (doppelt so häufig wie vor Therapie); Dysurie oder Harndrang; keine Therapie nötig
2	Behandlungsbedürftiger Durchfall mit Schleimbeimengung; rektale oder abdominelle Beschwerden, die mit Analgetika behandelt werden müssen	Mäßige Pollakisurie und Nykturie; Dysurie, Harndrang oder Spasmen, die lokale Analgetika erfordern
3	Durchfall, der parenterale Unterstützung erfordert; starke Schleim- und Blutbeimengungen; geblähte Darmschlingen	Pollakisurie und Nykturie stündlich; Dysurie, Spasmen oder Beckenschmerzen, die einer regelmäßigen Schmerzmedikation bedürfen; Makrohämaturie
4	Akute oder subakute Obstruktion, Fistel oder Perforation; transfusionsbedürftige GI-Blutung	Transfusionsbedürftige Hämaturie; akute Obstruktion, die nicht tumorbedingt ist

Tabelle 2.3: Chronische Nebenwirkungen von Rektum und Blase (LAWTON et al., 1991)

Grad	Rektum	Blase
0	Keine Toxizität	Keine Toxizität
1	Leichter Durchfall, minime Bauchkrämpfe; max. 5 Darmentleerungen pro Tag; geringe Schleim- und Blutbeimengung	Geringe Epithelatrophy und Teleangiektasien; Mikrohämaturie
2	Mäßiger Durchfall oder Kolik; mehr als 5 Darmentleerungen pro Tag; starke Schleimbeimengungen, intermittierend rektalen Blutabgang	Leichte Pollakisurie; generalisierte Teleangiektasien; intermittierende Hämaturie
3	Obstruktion oder Blutung, die chirurgisch behandelt werden müssen	Starke Pollakisurie und Dysurie; deutl. generalisierte Teleangiektasien mit Petechien; häufige Hämaturie; Blasenkapazität < 150 ml
4	Nekrose; Perforation; Fistelbildung	Nekrose; Schrumpfblase (< 100ml); schwere hämorrhagische Zystitis

2.1.3 Nachsorgeuntersuchungen

Die erste Nachkontrolle fand sechs Wochen nach Abschluß der Radiotherapie statt, um Therapieverträglichkeit und Frühreaktionen des gesunden Gewebes zu erfassen. Die weiteren Nachuntersuchungen erfolgten im ersten Jahr vierteljährlich, dann in halbjährlichen Abständen.

Nur die Kontrollen im ersten Jahr wurden routinemäßig in der Ambulanz der Radioonkologie des KSSG durchgeführt. Danach wurde im allgemeinen die weitere Betreuung von den niedergelassenen Ärzten übernommen.

Obwohl die Nachsorgeuntersuchungen nicht einheitlich durchgeführt wurden, konnten folgende Daten erfaßt werden :

- lokaler Befund beurteilt mittels digital rektaler Untersuchung, Sonographie und evtl. einer Biopsie
- Lymphknoten- und Fernmetastasen anhand von CT, Szintigraphie und Röntgen-Thorax
- Datum und Therapie von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen
- PSA-Werte mit Datum
- Ergebnisse von Biopsien mit Datum
- Chronische Nebenwirkungen und evtl. notwendige Behandlungen und Eingriffe

Eine Routinebiopsie wurde frühestens nach 18 Monaten empfohlen. Da es im Ermessen des behandelnden Arztes und des Patienten lag, wurde diese nicht in jedem Fall durchgeführt.

Andererseits wurde bei manchen Patienten sogar in halbjährlichen Abständen eine Routinebiopsie vorgenommen.

2.2 Statistik

2.2.1 Datenverwaltung und -verarbeitung

Alle gewonnenen Daten wurden zum Zwecke einer späteren statistischen Aufarbeitung in das Datenverarbeitungsprogramm EXCEL für Windows eingegeben. Dieses Programm ist leicht zu bedienen und besitzt eine weite Verbreitung, so daß eine unkomplizierte Importierung in jedes Statistikprogramm möglich ist.

Jeder Patient stellte einen Fall dar, für die einzelnen Daten wurde jeweils eine eigene Variable eingerichtet.

2.2.2 Auswertung

Die Auswertung selbst erfolgte nach Konvertierung der Datei mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows.

Zusätzlich zu den ursprünglichen Daten wurden noch Variablen eingeführt, die es erlaubten, die Patienten in verschiedene Gruppen aufzuteilen oder verschiedene Überlebenszeiten zu berechnen:

- So konnte z.B. unterschieden werden, welche Patienten vor der routinemäßigen Bestimmung des PSA-Wertes behandelt wurden und welche nicht.
- Das Bestrahlungsvolumen wurde anhand der Feldgrößen aufgeteilt in großvolumig (größer 10 x 10 cm) und kleinvolumig (kleiner oder gleich 10 x 10 cm).
- Energiedosen der Bestrahlung wurden in drei Gruppen zusammengefaßt mit folgenden Intervallen : 60 bis 64,8 Gy, 66 bis 68,4 Gy, 70,2 bis 72 Gy.
- Anhand der Variablen „PSA-Anstieg“ konnten die Patienten herausgefiltert werden, die im Verlauf der Beobachtung einen PSA-Anstieg aufwiesen oder deren PSA ein Jahr nach Radiotherapie noch oberhalb der Normgrenze lag.
- Die Variable „Status nach Radiotherapie“ unterschied zwischen Vollremission, biochemischem Versagen, Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiv zusammen.

Da für jedes dieser Ereignisse, für die letzte Nachkontrolle oder den Tod des Patienten das Datum eingegeben worden war, konnten so ganz bestimmte Endpunkte definiert und Überlebenszeiten berechnet werden. Diese Endpunkte sind im nächsten Abschnitt erläutert.

2.2.3 Definitionen

Trat das erwartete Ereignis nicht ein, so wurden die Patienten zum Zeitpunkt ihrer letzten Nachkontrolle oder, falls sie verstorben waren, mit ihrem Todesdatum als zensiert gewertet.

1. Gesamtüberleben

Bei Patienten, die verstarben, wurde der Todeszeitpunkt als Ereignis definiert. Lebende Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle als zensiert betrachtet.

2. Tumorspezifisches Überleben

Bei Patienten, die am Prostatakarzinom verstarben, wurde das Todesdatum als Zeit des Therapieversagens gewertet.

3. Klinisch und laborchemisch krankheitsfreies Überleben

Mit dem krankheitsfreien Überleben wurde der Zeitraum bis zu einem PSA-Anstieg oder einer klinischen Manifestation eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen definiert.

4. Lokalrezidivfreies Überleben

Das lokalrezidivfreie Überleben war der Zeitraum bis zur klinischen Manifestation eines Lokalrezidivs.

5. Metastasenfreies Überleben

Das metastasenfreie Überleben reichte bis zur erstmaligen Diagnose von Fernmetastasen.

2.2.4 Statistische Methoden

Die Überlebenskurven wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und mittels des Log-rank-Test miteinander verglichen.

Der Einfluß verschiedener Faktoren als unabhängige Prognosefaktoren auf das Überleben wurde anhand der multiplen Regression nach Cox untersucht.

Kategoriale Variablen, wie die Gradeinteilung bei den Nebenwirkungen oder die Normalisierungsrates der PSA-Werte, wurden in Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi-Quadrat auf signifikante Unterschiede überprüft.

Für die Berechnung eines Zusammenhangs zwischen PSA-Wert und Tumorstadium oder Differenzierungsgrad wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman gebildet und die Signifikanz nach Kruskal-Wallis berechnet.

2.3 Beurteilung des Therapieerfolges

2.3.1 Remission

Waren die digital rektale Untersuchung, die Skelettszintigraphie und Röntgendiagnostik sowie Laborparameter wie PSP und PSA ohne pathologischen Befund, wurde dies als Vollremission gewertet.

2.3.2 Progression

Von einer Progression des Grundleidens wurde ausgegangen bei Vergrößerung und Induration der Prostata bei der digitalen rektalen Untersuchung, bei positiver Biopsie und Tumor im Resektat mit auffälligen Laborwerten oder bei neu aufgetretenen Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen.

2.3.3 Biochemische Versager

Als biochemisches Versagen wurde bezeichnet, wenn der Patient bis Abschluß der Erhebung klinisch weder ein Lokalrezidiv noch Metastasen entwickelt hatte, aber auffällige PSA-Werte aufwies. Als auffällig wurden alle die PSA-Werte bezeichnet, die folgende Bedingungen erfüllten :

- jeder Wert oberhalb der Normgrenze ein Jahr nach Radiotherapie
- jeder Anstieg über die Normgrenze
- konsekutiver Anstieg von insgesamt mehr als 1 ng/ml in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, auch wenn beide Werte innerhalb der Norm lagen (ENNIS et al., 1998)

Die Normgrenze wurde entsprechend den Literaturangaben mit 4 ng/ml festgesetzt (LANDMANN et al., 1995; COX et al., 1997).

2.4 Patientenkollektiv und klinische Parameter

2.1.1 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das Alter der Patienten zwischen 46 und 85 Jahren. Sowohl das Durchschnittsalter als auch das mediane Alter betragen 71 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel erstreckte sich mit 326 Patienten über die Altersstufen zwischen 66 und 75 Jahren. 6 Patienten waren jünger als 55 Jahre, 34 älter als 80 Jahre.

2.4.1 Tumorstadium und Differenzierungsgrad

Bei 362 Patienten (63,7 %) war das Tumorwachstum auf die Prostata beschränkt, wobei 109 Patienten (19,2%) dem Stadium T1, 253 Patienten (44,5%) dem Stadium T2 zugeordnet werden konnten. Kapselüberschreitendes Wachstum (Stadium T3) lag in 182 Fällen (32%) vor, eine Invasion benachbarter Strukturen fand sich in 24 Fällen (4,2%).

491 Patienten (86,4%) zeigten in der Bildgebung oder bei der Lymphadenektomie keine Beteiligung der regionalen Lymphknoten. 8 Patienten (1,6%) wiesen den Lymphknotenstatus N1, 6 Patienten (1,1%) N2 und 1 Patient (0,2%) N3 auf gemäß der TNM-Klassifikation der UICC (1992). Bei 62 Patienten (10,9%) konnte eine Lymphknotenbeteiligung nicht angegeben werden. Dabei ist zu beachten, daß in nur 23 Fällen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, um den pathologischen Lymphknotenstatus zu bestimmen, und von diesen nur bei sechs Patienten ein Lymphknotenbefall vorlag. In den restlichen 545 Fällen erfolgte die Einteilung klinisch gemäß der bildgebenden Diagnostik mit den bekannten Einschränkungen.

Hochdifferenziertes Tumorwachstum wiesen 112 Patienten (19,7%) auf, mäßig differenziertes Wachstum 271 (47,7%) und entdifferenziertes Wachstum lag bei 185 Fällen (32,6%) vor.

In **Tabelle 2.4** sind als Zusammenfassung die Häufigkeiten der Patienten nach Stadium und Differenzierungsgrad aufgeschlüsselt angegeben.

Tabelle 2.4: Verteilung von T-Kategorie und Differenzierungsgrad

Stadium	Differenzierungsgrad			
	Gut	Mäßig	Schlecht	Gesamt
T 1	42(38,5%)	48(44,0%)	19(17,4%)	109(100%)
T 2	55(21,7%)	135(53,4%)	63(25,9%)	253(100%)
T 3	15(8,2%)	75(41,2%)	92(50,5%)	182(100%)
T 4	--	13(54,2%)	11(45,8%)	24(100%)
Gesamt	112	271	185	568

2.4.2 Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom, die aufgrund eines verdächtigen Tastbefundes oder auffälligen Laborwerten gestellt wurde, mußte histologisch gesichert werden. Dies erfolgte durch eine Feinnadelpunktion (FNP), eine Stanzbiopsie oder eine transurethrale Resektion (TUR-P) (**Tabelle 2.5**). Bei 212 Patienten war die TUR-P sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Maßnahme, wobei sich in 71 Fällen (12,5%) ein inzidentelles Prostatakarzinom fand, das im Rahmen einer transurethralen Resektion aus anderer Indikation entdeckt wurde. Im Vergleich zur FNP und TUR-P spielt die Stanzbiopsie eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 2.5: Art der Diagnosestellung

Art der Diagnosestellung	Anzahl	%
Feinnadelpunktion	184	32,4
TUR-P	212	37,3
Stanzbiopsie	61	10,7
TUR-P + Feinnadelpunktion	91	16,0
TUR-P + Stanzbiopsie	10	1,8
Feinnadelpunktion + Stanzbiopsie	10	1,8
Gesamt	568	100

2.4.3 Die Bestimmung des PSA-Wertes

Im KSSG erfolgte die PSA-Bestimmung routinemäßig ab Anfang 1989. Seit diesem Zeitpunkt liegen die PSA-Werte im Verlauf eines Jahres nach Radiotherapie vor. Somit

konnten im Idealfall fünf PSA-Werte erfaßt werden: vor Strahlentherapie, nach Abschluß der Strahlentherapie, drei Monate, sechs Monate und zwölf Monate nach Radiotherapie.

Für die fünf Zeitpunkte lagen jeweils 332, 306, 261, 121 und 291 Werte vor. Komplette Verläufe konnten in 72 Fällen dokumentiert werden.

Wurden vor der Radiotherapie adjuvante Maßnahmen durchgeführt, wurde der PSA vor diesem Zeitpunkt als prätherapeutischer Wert vom überweisenden Arzt übernommen.

Weitere Messungen nach 12 Monaten wurden nur bei Wiederanstieg des PSA und im Zusammenhang mit Lokalrezidiven und Fernmetastasen in die Analyse aufgenommen.

2.4.4 Therapie

2.4.4.1 Der Radiotherapie vorangegangene Maßnahmen

2.4.4.1.1 hormonelle Maßnahmen

Tabelle 2.6: Vorangegangene hormonelle Maßnahmen

Vorangegangene hormonelle Maßnahmen	Anzahl	%
Keine	524	92,3
Orchiektomie	3	0,5
Hormongabe	32	5,6
Orchiektomie plus Hormongabe	9	1,6
Gesamt	568	100

2.4.4.1.2 Operative Maßnahmen

Tabelle 2.7: Vorangegangene operative Maßnahmen

Vorausgegangene operative Maßnahmen	Anzahl	%
Keine	228	40,1
TUR-P	317	55,8
Lymphadenektomie	13	2,3
TUR-P + Lymphadenektomie	10	1,8
Gesamt	568	100

2.4.4.2 Die Bestrahlung als Primärbehandlung

2.4.4.2.1 Vorgehen und Technik

In Abhängigkeit vom Zielvolumen wurden zwei verschiedene Möglichkeiten der Bestrahlung gewählt. Entweder wurde von Anfang an ausschließlich die Prostata bis zur geplanten Gesamtdosis behandelt, oder es erfolgte in einer ersten Serie eine Bestrahlung des gesamten kleinen Beckens bis zur Toleranzdosis, um neben der Prostata auch die entsprechenden drainierenden Lymphabflüsse zu erfassen. In einer zweiten Serie wurde eine sogenannte „Boosterung“ der Prostata angeschlossen.

84 Patienten wurden in einer Serie bestrahlt, wobei überwiegend die Vier-Felder-Boxtechnik zur Anwendung kamen (**Tabelle 2.8**).

Tabelle 2.8: Verteilung der Bestrahlungstechniken bei einer Serie

Technik	Anzahl	%
2-Felder	2	2,4
3-Felder	12	14,3
4-Felder	66	78,6
Rotation	4	4,8
Gesamt	84	100

Zwei Bestrahlungsserien erfolgten bei 484 Patienten, wo ebenfalls die oben genannten Techniken zur Anwendung kamen. Bis auf einige Ausnahmen wurde der Prostata-Boost in Rotationsbestrahlung durchgeführt (**Tabelle 2.9**).

Tabelle 2.9: Verteilung der Bestrahlungstechniken bei zwei Serien

Technik (1.Serie/ 2.Serie)	Anzahl	%
3-Felder/ 3- Felder	4	0,8
4-Felder/ 4- Felder	19	3,9
4-Felder/ Rotation	461	95,2
Gesamt	484	100

2.4.4.2.2 Dosis

Die verwendeten Strahlendosen lagen zwischen 60 Gy und 72 Gy, im Median bei 66 Gy, berechnet auf die 85%-Isodose. Die Anzahl der Fraktionen lag in Abhängigkeit von der

Gesamt- und Einzeldosis zwischen 30 und 39, pro Fraktion wurde eine Dosis von 1,8 Gy oder 2 Gy verabreicht (**Tabelle 2.10**).

Wurden zwei Bestrahlungserien durchgeführt, so wurde in der ersten Serie das gewünschte Volumen mit einer Dosis zwischen 40 und 48,6 Gy, im Median mit 40, cGy bestrahlt. In der zweiten Serie erfolgte eine Dosiserhöhung im Bereich der Prostata mit einer Dosis zwischen 20 und 26 Gy, im Median mit 26 Gy.

Tabelle 2.10: Verteilung der Gesamtdosen mit Einzeldosis pro Fraktion und Anzahl der Fraktionen

Gesamtdosis (Gy)	Anzahl	%	Einzeldosis/ Fraktion	Anzahl Fraktionen
60,0	24	4,2	2,0	30
61,2	1	0,2	1,8	34
63,0	1	0,2	1,8	35
64,8	8	1,4	1,8	36
66,0	258	54,4	1,8	33
66,6	84	14,8	1,8	37
68,4	124	21,8	1,8	38
70,2	54	9,5	1,8	39
72,0	13	2,3	2,0	36
Gesamt	568	100		

2.4.4.2.3 Feldgröße

Wurde die Bestrahlung in nur einer Serie durchgeführt, so waren ausschließlich die Prostata und Samenblasen das Zielvolumen. Die Feldgröße lag in diesem Fall für gewöhnlich bei 8 x 8cm bis 9 x 9cm. Dies war bei 84 Patienten (14,8%) der Fall.

484 Patienten (85,2%) wurden in einer ersten Serie mit Feldgrößen zwischen 10 x 10cm und 17 x 17cm bestrahlt, die zweite Serie wurde mit einer verkleinerten Feldgröße von 8 x 8 cm oder kleiner durchgeführt.

Der **Tabelle 2.11** kann entnommen werden, wieviel Patienten groß- bzw. kleinvolumig bestrahlt wurden.

Tabelle 2.11: Verteilung der Feldgrößen

Feldgröße	Anzahl	%
≤ 10 x10	104	18,3
≥ 10 x 10	464	81,7
Gesamt	568	100

2.4.5 Verlauf und Therapie bei laborchemischer und klinischer Progression

Bei 175 Patienten konnte in den Nachkontrollen ein alleiniger PSA-Anstieg ohne Anzeichen für eine klinische Progression dokumentiert werden, von denen 104 im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen entwickelten. In nur 22 Fällen war aber der PSA-Anstieg Anlaß für ein therapeutisches Eingreifen. Bei jeweils 9 Patienten (5,1%) erfolgte eine Orchiektomie oder eine hormonelle Ablation, in 4 Fällen (2,3%) wurde beides durchgeführt (**Tabelle 2.12**). Der PSA-Anstieg war aber immer maßgebend für eine gründliche Diagnostik zum Ausschluß eines Lokalrezidiv oder von Fernmetastasen.

Sobald ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen festgestellt wurden, war dies eine klare Indikation für therapeutische Maßnahmen.

Von den 114 Patienten, die ein Lokalrezidiv aufwiesen, wurde nur bei 16 keine Therapie durchgeführt, bei den restlichen erfolgte entweder eine palliative TUR-P, eine Orchiektomie, eine hormonelle Ablation oder eine Kombination dieser Möglichkeiten (**Tabelle 2.13**). Die Orchiektomie war dabei alleine oder in Kombination bevorzugte Therapieform.

Bei der Behandlung von Fernmetastasen wurden nur die Maßnahmen dokumentiert, die bei erstem Auftreten von Metastasen durchgeführt wurden. Wiederum wurde vorwiegend eine systemische Therapie mittels Orchiektomie und/ oder hormoneller Ablation vorgenommen (**Tabelle 2.14**).

Eine Chemotherapie wurde alleine oder in Kombination mit Hormongabe oder Orchiektomie in nur 20 Fällen durchgeführt. Zusätzlich zu den systemischen Maßnahmen erfolgte eine palliative Bestrahlung ossärer Metastasen in 10 Fällen, um Schmerzen oder eine Frakturgefährdung zu vermindern.

Tabelle 2.12: Therapie bei PSA-Anstieg

Therapie bei PSA-Anstieg	Anzahl	%
Keine	153	87,4
Orchiektomie	9	5,1
Hormone	9	5,1
Orchiektomie + Hormone	4	2,3
Gesamt	175	100

Tabelle 2.13: Therapie bei Lokalrezidiv

Therapie des Lokalrezidivs	Anzahl	%
Keine	19	16,7
TUR-P	11	9,6
Orchiektomie	52	45,6
TUR-P + Orchiektomie	13	11,4
Hormone	6	5,3
Orchiektomie + Hormone	12	10,5
TUR-P + Hormone	1	0,9
Gesamt	114	100

Tabelle 2.14: Therapie bei Auftreten von Metastasen

Therapie von Metastasen	Anzahl	%
Keine	16	11,0
Orchiektomie	54	37,2
Orchiektomie + Strahlentherapie	4	2,8
Orchiektomie + Hormone	27	18,6
Hormone	20	13,8
Hormone + Strahlentherapie	4	2,8
Chemotherapie	6	4,1
Chemotherapie + Hormone	3	2,1
Chemotherapie + Hormone + Strahlentherapie	2	1,4
Orchiektomie + Chemotherapie	9	6,2
Gesamt	145	100

3 Ergebnisse

3.1 Klassische Prognosefaktoren

Bis zur Einführung des PSA als wichtigen Tumormarker für das Prostatakarzinom, galten T-Kategorie und Differenzierung als die wichtigsten Prognosefaktoren (BAGSHAW et al., 1994; ZAGARS et al., 1993b; SWANSON et al., 1994). Diese Bedeutung soll in den beiden folgenden Kapiteln anhand der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier eingehend untersucht werden.

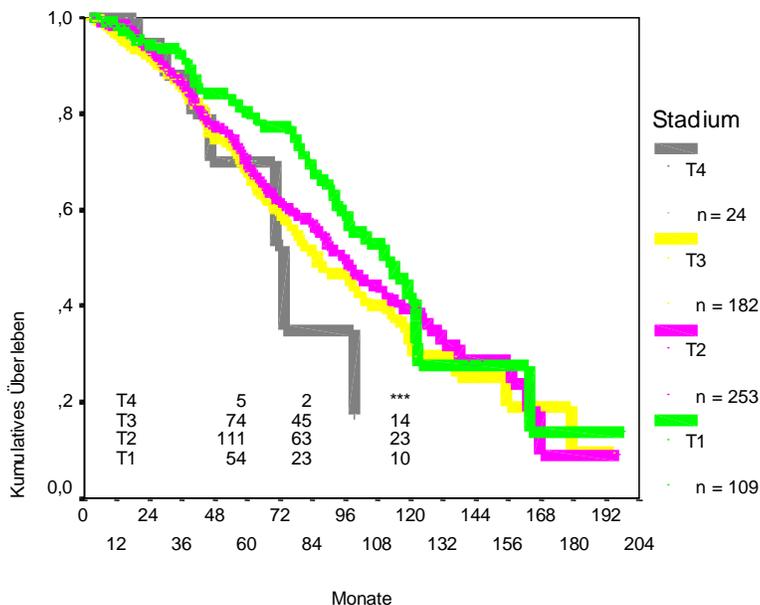
3.1.1 Tumorstadium

Von den 568 Patienten wiesen 109 Patienten T1-Tumoren, 253 Patienten T2-Tumoren, 182 Patienten T3-Tumore und 24 Patienten T4-Tumoren auf. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum beträgt für die Kategorien T1 bis T4 69, 55, 58 und 40 Monate.

3.1.1.1 Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen T-Kategorien festgestellt werden ($p=0,2369$). Das mediane Überleben beträgt 110, 101, 97 und 70 Monate für T1-, T2-, T3- und T4-Tumoren.

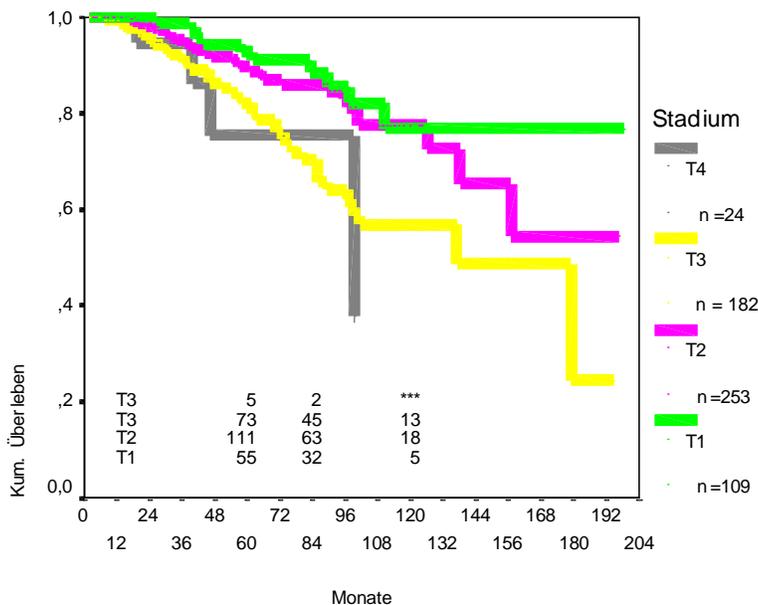
Abbildung 3.1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



3.1.1.2 Tumorspezifisches Überleben

Betrachtet man nun das tumorspezifische Überleben, so weisen Patienten mit zunehmender Tumorausdehnung ein signifikant schlechteres Überleben auf ($p < 0,001$). Vergleicht man die einzelnen T-Kategorien untereinander, so fällt auf, daß dieser Unterschied durch das deutlich schlechtere Abschneiden der Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum bedingt ist ($p < 0,0001$). Für T1 bis T3 kann das mediane Überleben nicht angegeben werden, da aufgrund des günstigen Kurvenverlauf der Median für das tumorspezifische Überleben nicht erreicht wird. Das mittlere Überleben beträgt für die drei Gruppen 170, 154 und 129,5 Monate. Das mediane Überleben für T4-Tumoren liegt bei 99 Monaten.

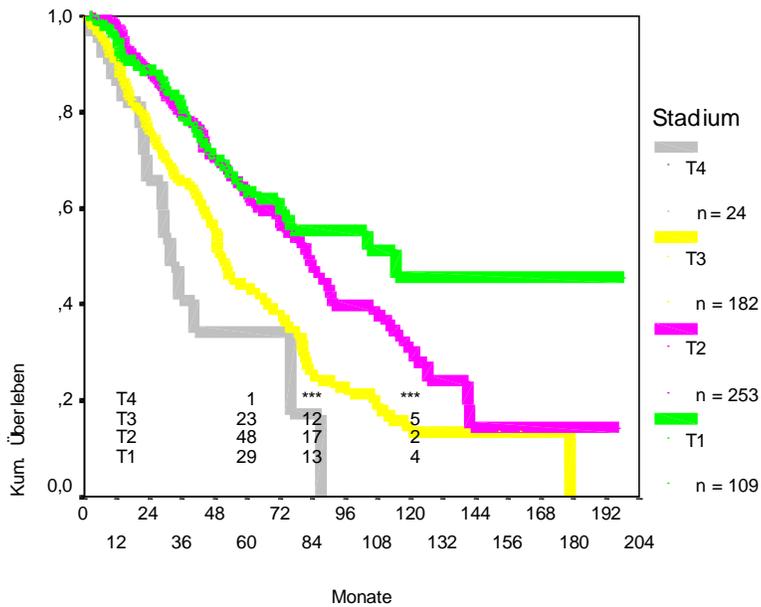
Abbildung 3.2: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



3.1.1.3 Krankheitsfreies Überleben

Mit zunehmender Tumorausdehnung entwickelten die Patienten auch häufiger einen PSA-Anstieg oder eine klinische Progression im Sinne von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen ($p < 0,0001$). Auch hier zeigten die Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Überleben ($p < 0,0001$). Bei auf die Prostata beschränktem Tumorwachstum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen T1- und T2-Tumoren festgestellt werden ($p = 0,2276$), auch wenn die beiden Kurven nach 80 Monaten deutlich divergieren. Das mediane Überleben liegt bei 119, 83, 50 und 32 Monaten für T1-, T2-, T3- und T4-Tumoren.

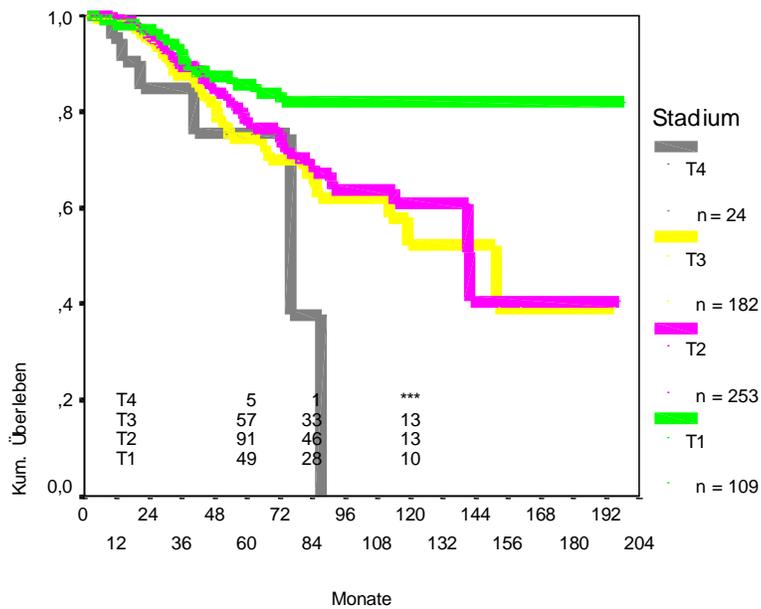
Abbildung 3.3: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



3.1.1.4 Lokalrezidivfreies Überleben

Patienten im Stadium T1 entwickelten signifikant seltener Lokalrezidive als Patienten im Stadium T2, T3 oder T4 ($p=0,0154$). Zwischen den übrigen Stadien konnte kein Unterschied im lokalrezidivfreien Überleben festgestellt werden. Patienten mit T1-Tumoren weisen ein derart gutes lokalrezidivfreies Überleben auf, daß der Median nicht erreicht wird. Das mittlere Überleben beträgt 170 Monate. Das mediane Überleben für die Kategorien T2 bis T4 liegt bei 142, 151 und 76 Monaten.

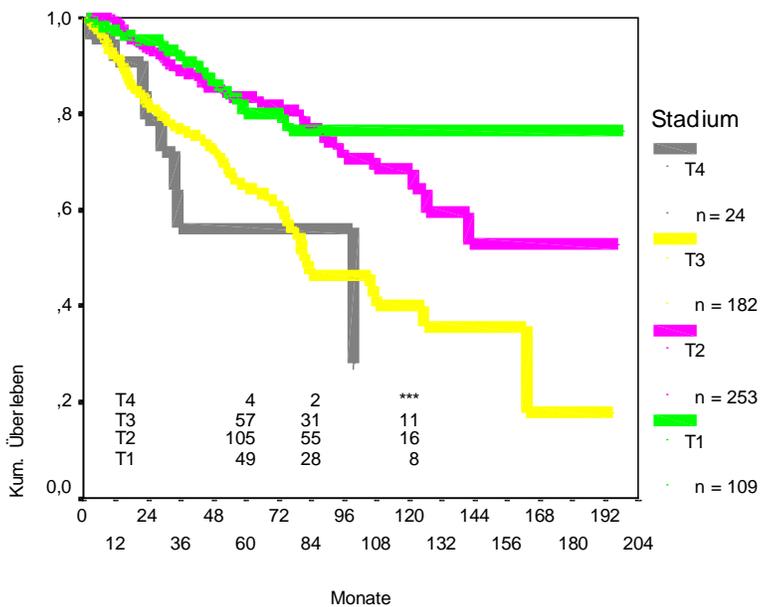
Abbildung 3.4: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



3.1.1.5 Metastasenfreies Überleben

Mit zunehmender lokaler Tumorausdehnung nahm die Häufigkeit, Metastasen zu entwickeln, deutlich zu ($p < 0,0001$). Auch hier zeigte sich, daß sich, sobald kapselübergreifendes Wachstum vorlag, das metastasenfreie Überleben gegenüber auf die Prostata beschränkte Tumoren signifikant verschlechterte ($p = 0,0371$). Auch wenn T1-Tumoren nach 96 Monaten seltener metastasierten als T2-Tumoren, so konnte doch statistisch kein Unterschied festgestellt werden. Bei Patienten mit Tumoren der Kategorie T3 und T4 wurde ein medianes metastasenfreies Überleben von 100 und 99 Monaten berechnet. Für kapselbegrenztes Wachstum kann das mediane Überleben aufgrund des günstigen Kurvenverlaufs nicht angegeben werden. Das mittlere metastasenfreie Überleben beträgt für T1- bzw. T2-Tumoren 162 und 142 Monate.

Abbildung 3.5: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



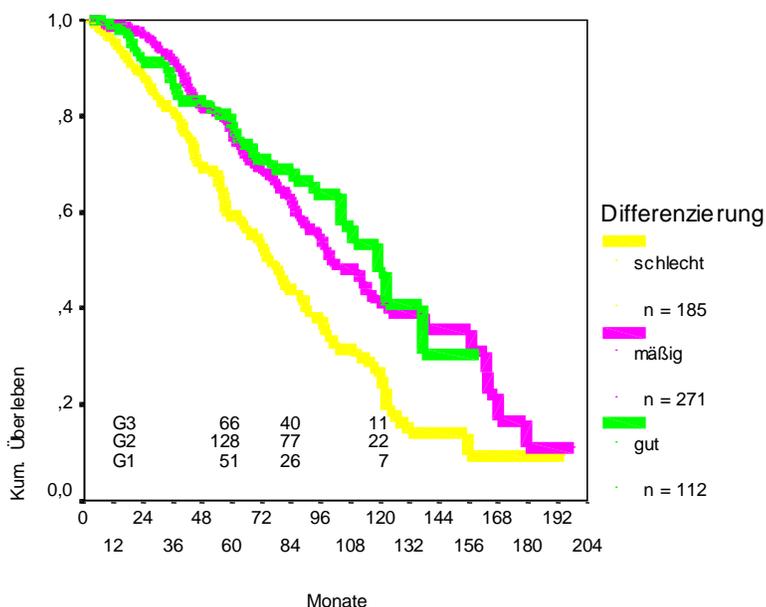
3.1.2 Differenzierungsgrad

Die 568 Patienten verteilten sich mit 112 Fällen auf die Differenzierung G1, mit 271 Fällen auf G2, und mit 185 Fällen auf G3. Im Median wurden die drei Differenzierungsgrade 56, 59 und 48 Monate beobachtet.

3.1.2.1 Gesamtüberleben

Im Gegensatz zu Patienten mit G3-Tumoren, hatten solche mit Grad 1 oder 2 ein signifikant besseres Überleben ($p=0,0001$). Gut und mäßig differenzierte Tumoren wiesen bezüglich des Gesamtüberlebens keine Unterschiede auf. Das mediane Überleben liegt für Grad 1 bis 3 bei 119, 99 und 74 Monate.

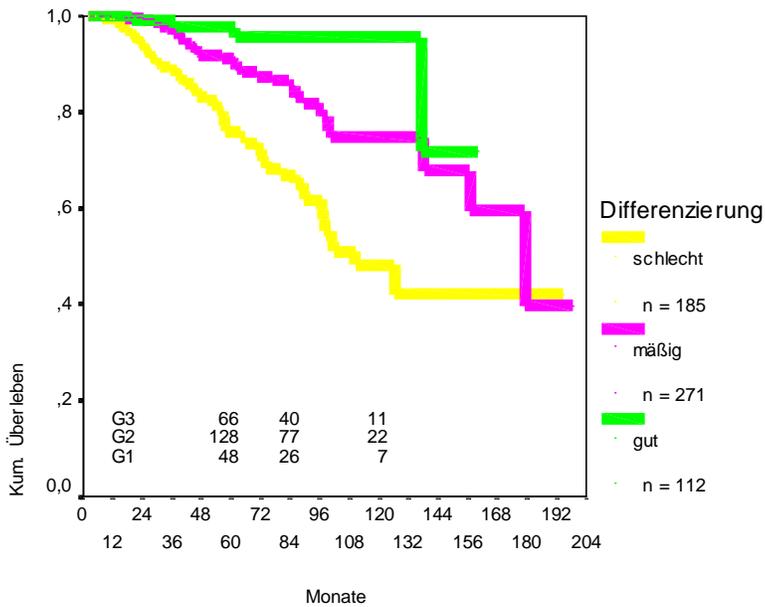
Abbildung 3.6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



3.1.2.2 Tumorspezifisches Überleben

Definiert man nur das Versterben am Prostatakarzinom als Ereignis in der Berechnung der Überlebenskurven, so findet man, daß mit abnehmender Tumordifferenzierung die Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu sterben, deutlich steigt ($p<0,0001$). Die signifikant bessere Prognose gilt sowohl für Grad 1 gegenüber Grad 2 ($p=0,019$) als auch für Grad 2 gegenüber Grad 3 ($p<0,0001$). Das mediane Überleben beträgt für G1- und G2-Tumoren 179 und 110 Monate. Für Grad 1 kann wieder nur das mittlere Überleben mit 150 Monaten angegeben werden.

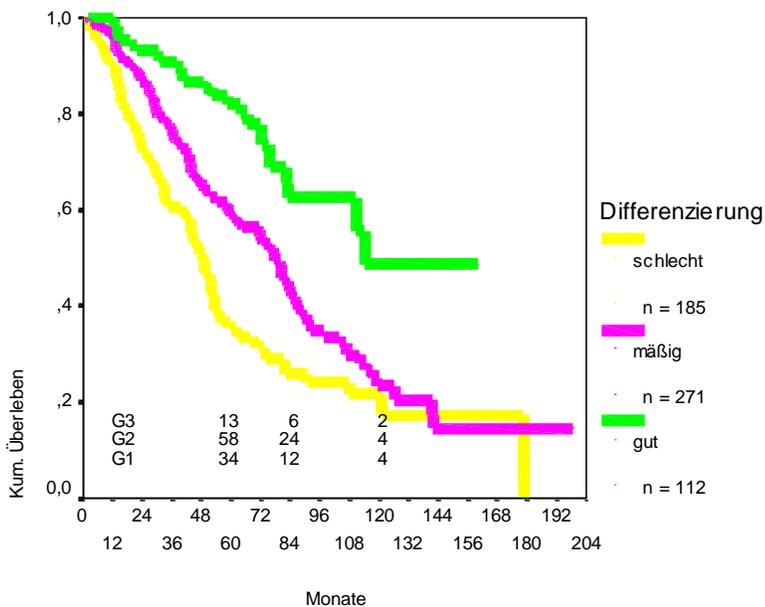
Abbildung 3.7: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



3.1.2.3 Krankheitsfreies Überleben

Mit abnehmender Differenzierung sinkt die Wahrscheinlichkeit, klinisch oder biochemisch progressionsfrei zu bleiben ($p < 0,0001$). Dieser Unterschied besteht sowohl zwischen G1- und G2-Tumoren mit $p = 0,0001$ als auch zwischen G2- und G3-Tumoren mit $p = 0,0003$. Das krankheitsfreie Überleben liegt für Patienten mit G1-Differenzierung bei 114 Monaten, bei Patienten mit G2- bzw. G3-Tumoren bei 78 und 48 Monaten.

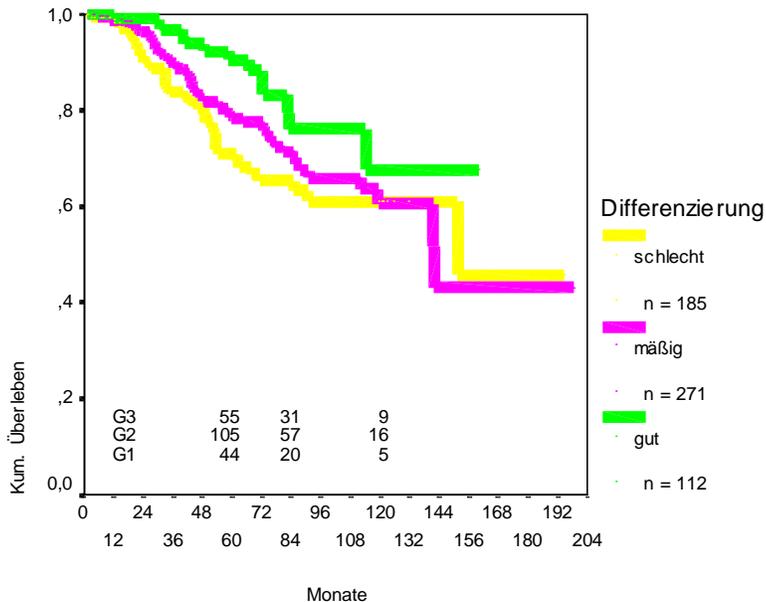
Abbildung 3.8: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



3.1.2.4 Lokalrezidivfreies Überleben

Das lokalrezidivfreie Überleben zeigt signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Differenzierung ($p=0,0232$). Dies kommt durch die deutlich bessere lokale Kontrolle bei den gut differenzierten Tumoren im Vergleich zu den mäßig und schlecht differenzierten Tumoren zustande ($p=0,0291$). Diese unterscheiden sich im lokalrezidivfreien Überleben statistisch nicht, auch wenn die G3-Tumoren etwas schlechtere Aussichten haben, lokal ohne Progression zu bleiben. Das lokalrezidivfreie Überleben beträgt für Patienten mit G2- und G3-Tumoren im median 142 und 151 Monaten, für Patienten mit G1-Tumoren durchschnittlich 133 Monaten.

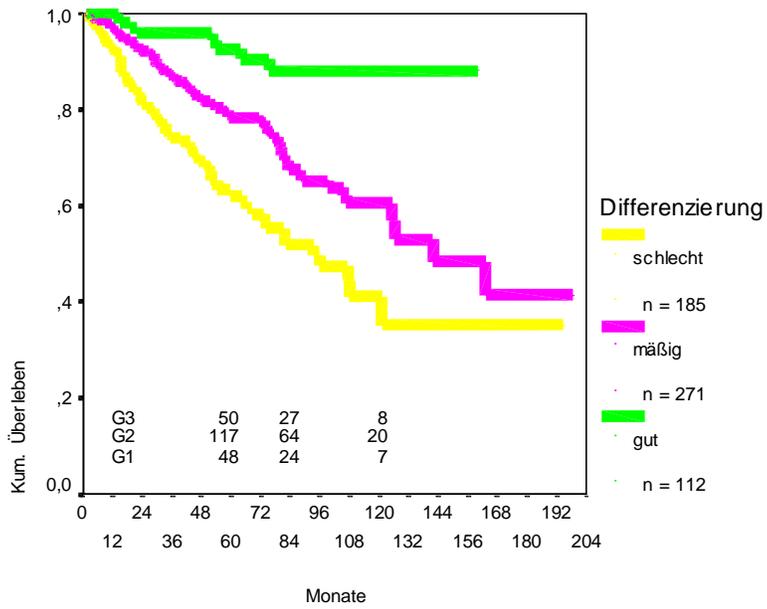
Abbildung 3.9: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



3.1.2.5 Metastasenfreies Überleben

Mit abnehmender Differenzierung steigt die Wahrscheinlichkeit, Metastasen zu entwickeln, rapide an ($p<0,0001$). Im Vergleich zu den anderen Differenzierungsgraden, haben die G1-Tumoren die besten Aussichten, metastasenfrei zu bleiben ($p=0,0007$). Aber auch noch Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren haben noch ein besseres metastasenfreies Überleben als Patienten mit G3-Differenzierungsgrad ($p=0,0002$). Das mediane metastasenfreie Überleben beträgt für G2- oder G3-Tumoren 142 und 93 Monate. Für G1-Tumoren kann wiederum nur das mittlere metastasenfreie Überleben angegeben werden. Dies beträgt 147 Monate.

Abbildung 3.10: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



3.2 Der PSA-Wert

3.2.1 Zusammenhang zwischen PSA, Tumorgroße und Differenzierungsgrad

In die Auswertung konnten 182 Patienten aufgenommen werden, bei denen der PSA-Wert vor strahlentherapeutischen Maßnahmen vorlag. Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung, Mediane, Minima und Maxima der PSA-Werte für die einzelnen Tumorstadien und Differenzierungsgrade berechnet (**Tabelle 3.1 und 3.2**) und untersucht, inwieweit Unterschiede und Korrelationen bestehen.

Das Tumorstadium

Die PSA-Werte in den einzelnen Tumorstadien unterscheiden sich signifikant ($p < 0,001$) voneinander und sind mit diesen positiv korreliert ($r = 0,335$), d.h. der mediane PSA-Wert steigt mit zunehmender lokaler Tumorausdehnung (**Abbildung 3.1**).

Abbildung 3.11: Korrelation von medianem PSA-Wert und T-Kategorie

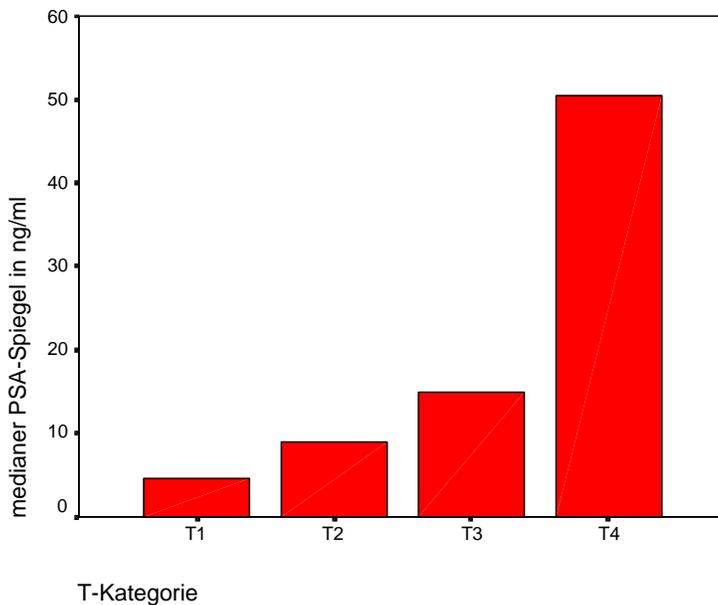


Tabelle 3.1: Statistische Kennwerte des PSA für die einzelnen T-Kategorien

Stadium	T1 (n=45)	T2 (n=74)	T3 (n=55)	T4 (n=8)
Mittelwert (ng/ml)	12,0	17	28,7	41,9
Median (ng/ml)	4,5	8,9	15,0	50,5
SE	22,35	26,16	35,96	26,05
Minimum (ng/ml)	0,4	0,1	0,5	4,9
Maximum (ng/ml)	129,0	151,0	164,0	72,7

Der Differenzierungsgrad

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den PSA-Werten der einzelnen Differenzierungsgrade festgestellt werden ($p=0,004$), der aber zwischen Grad 1 und Grad 2 ($p=0,002$), nicht jedoch zwischen Grad 2 und Grad 3 ($p=0,083$) begründet liegt. Eine schwache Korrelation lag mit $r=0,233$ vor.

Abbildung 3.12: Korrelation von medianem PSA-Wert und Differenzierungsgrad

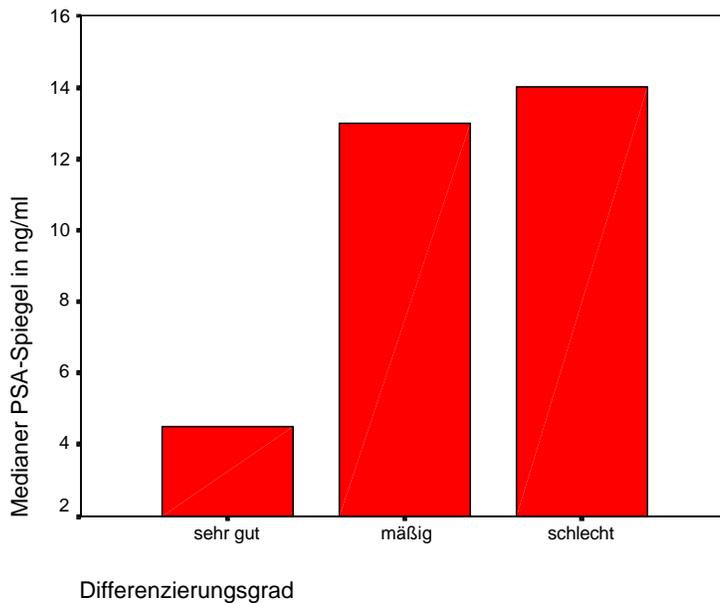


Tabelle 3.2: Statistische Kennwerte des PSA für die einzelnen Differenzierungsgrade

Differenzierung	G1 (n=50)	G2 (n=83)	G3 (n=49)
Mittelwert (ng/ml)	11,3	24,3	23,1
Median (ng/ml)	4,5	13,0	14,0
SE	16,5	36,3	25,3
Minimum (ng/ml)	0,1	0,2	0,50
Maximum (ng/ml)	67,4	164,0	95,0

Betrachtet man gleichzeitig das Tumorstadium, findet man den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und PSA-Spiegel in den Stadien T1 bis T3 wieder. Im Stadium T4 war kein Patient mit Differenzierungsgrad 1 enthalten, so daß ein direkter Vergleich zwischen Grad 2 und 3 erfolgte, der aber keine signifikanten Unterschiede zeigte.

Die medianen PSA-Spiegel der Patienten mit Differenzierungsgrad 2 oder 3 sind signifikant höher als die Spiegel von Patienten mit Differenzierungsgrad 1 unabhängig vom Tumorstadium.

Da sowohl Tumorstadium als auch Differenzierung mit dem prätherapeutischen PSA-Wert korreliert waren, wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, um zu ergründen, welche der beiden Variablen unabhängig voneinander mit dem PSA-Wert vor Therapie korrelierte. Da die prätherapeutischen PSA-Werte erst nach Logarithmierung einer Normalverteilung folgten, wurde die ANOVA mit den transformierten Werten durchgeführt. Zuvor wurde aber geprüft, ob der statistische Zusammenhang zwischen PSA-Spiegel und Stadium oder Differenzierung, wie oben mit den Absolutwerten beschrieben, nach Logarithmierung der Werte erhalten geblieben ist. Dies war der Fall, weshalb die Ergebnisse nicht erneut aufgeführt wurden.

In der multifaktoriellen Analyse war nur noch die T-Kategorie ($p=0,001$) nicht aber der Differenzierungsgrad ($p=0,087$) eine signifikante Determinante für den prätherapeutischen PSA-Wert.

3.2.2 PSA-Verlauf im ersten Jahr nach Radiotherapie

Betrachtet man den Verlauf der komplett dokumentierten Fälle ($n=72$), so erkennt man, daß die medianen PSA-Werte innerhalb des ersten halben Jahres kontinuierlich abnehmen, um dann zu stagnieren (**Abbildung 3.13**). Dies bedeutet, daß nach der Halbjahreskontrolle in der Regel nicht mehr mit einer weiteren Abnahme bzw. Normalisierung zu rechnen ist. Der Unterschied zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten ist jeweils höchst signifikant ($p<0.0001$), nur die beiden letzten Meßwerte zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima sind in **Tabelle 3.3** aufgelistet.

Abbildung 3.13: Der Verlauf des PSA-Wertes im ersten Jahr nach Strahlentherapie (RT)

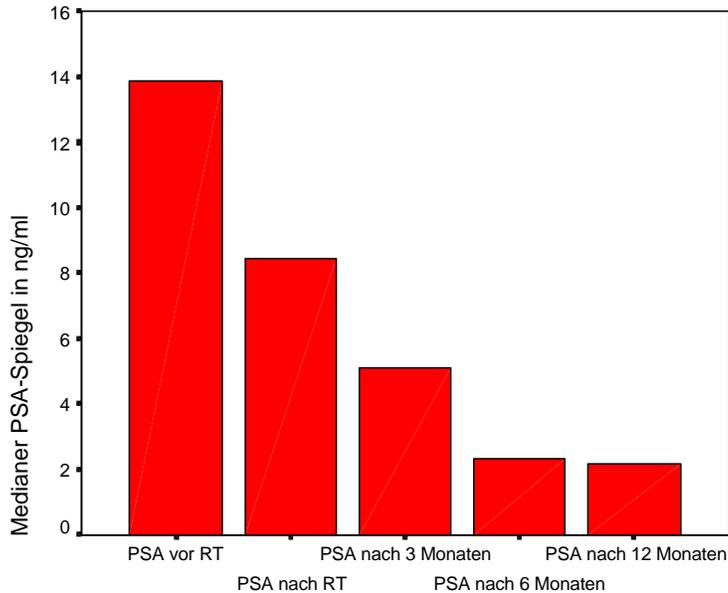


Tabelle 3.3: Statistische Kennwerte des PSA im Verlauf eines Jahres

	PSA vor RT	PSA nach RT	PSA nach 3 Monaten	PSA nach 6 Monaten	PSA nach 12 Monaten
Mittelwert (ng/dl)	25,4	17,1	13,2	17,5	16,2
Median (ng/dl)	13,9	8,5	5,1	2,4	2,2
Minimum (ng/dl)	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Maximum (ng/dl)	164,0	160,0	229,0	660,0	417,0

Nach Abschluß der Radiotherapie lagen 25% der PSA-Werte innerhalb der Norm (<4 ng/ml), nach drei Monaten 41,7%, nach sechs Monaten 61,% und nach einem Jahr 63,9%.

3.2.3 Normalisierung des PSA in Abhängigkeit vom Ausgangswert und vom klinischen Verlauf

3.2.3.1 Ausgangswert

Bei zwei Patienten mit ursprünglich normalem prätherapeutischem PSA wurde bei Abschluß der Radiotherapie ein erhöhter PSA-Spiegel gefunden, der sich im Verlauf bei einem Patienten wieder normalisierte.

Für PSA-Werte bis 10 ng/ml gilt die in **Kapitel 3.3.2** beschriebene Normalisierung innerhalb des ersten halben Jahres. Danach zeigt sich keine weitere Abnahme der PSA-Spiegel mehr.

Bei Patienten, die vor Radiotherapie PSA-Spiegel zwischen 10 und 20 ng/ml aufwiesen, konnte auch nach sechs Monaten noch eine deutliche Zunahme der Normalisierungsrate festgestellt werden.

Patienten mit Ausgangswerten über 20 ng/ml hatten die geringste Normalisierungsrate. Sie betrug nach sechs Monaten 36% versus 32% nach zwölf Monaten.

Tabelle 3.4: Normalisierungsrate des PSA im Verlauf eines Jahres in bezug auf den Ausgangswert

		prätherapeutischer PSA-Wert							
		0 bis 4 ng/ml		4 bis 10 ng/ml		10 bis 20 ng/ml		> 20 ng/ml	
		%	n	%	n	%	n	%	n
PSA nach RT	normal	81,8	9	36,8	7	11,8	2		
	erhöht	18,2	2	63,2	12	88,2	15	100,0	25
PSA 3 Monate nach RT	normal	90,9	10	63,2	12	29,4	5	12,0	3
	erhöht	9,1	1	36,8	7	70,6	12	88,0	22
PSA 6 Monate nach RT	normal	90,9	10	73,7	14	64,7	11	36,0	9
	erhöht	9,1	1	26,3	5	35,3	6	64,0	16
PSA 12 Monate nach	normal	90,9	10	73,7	14	82,4	14	32,0	8
	erhöht	9,1	1	26,3	5	17,6	3	68,0	17

3.2.3.2 In bezug auf den klinischen Verlauf

Eingeschlossen wurden alle Patienten, für die ein Jahr nach Radiotherapie ein PSA-Wert vorlag. Patienten, die auch im weiteren Verlauf in klinischer Vollremission waren, hatten in 95,3% der Fälle bereits ein normales PSA ein Jahr nach Radiotherapie. Die Nachbeobachtungszeit betrug für diese Gruppe im Median 44 Monate. Im Gegensatz dazu war das PSA bei Patienten, die später ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder beides entwickelten, nur in 64,3%, 34,7 und 48% der Fälle 12 Monate nach Abschluß der Radiotherapie normal. Der Followup-Zeitraum betrug 73, 53, 66 Monate. Immerhin 35% der Gesamtzahl der biochemischen Versager hatten ein Jahr nach Radiotherapie schon pathologisch erhöhte Werte. Diese wurden im Median 57 Monate nachbetreut (**Tabelle 3.5**).

Tabelle 3.5: Normalisierungsrate des PSA in bezug auf den klinischen Verlauf

		PSA ein Jahr nach RT			
		normal		n. normal	
		%	n	%	n
Weiterer Verlauf	NED	95,3	142	4,7	7
	biochemischer Versager	65,0	26	35,0	14
	Lokalrezidiv	64,3	18	35,7	10
	Fernmetastasen	34,7	17	65,3	32
	Loalkrezidiv und Fernmetastasen	48,0	12	52,0	13

3.2.4 PSA-Anstieg und klinische Progression

Für 111 Patienten, die im weiteren Verlauf eine systemische oder lokale Progression des Grundleidens zeigten, konnte ein vorangegangener PSA-Anstieg dokumentiert werden.

Der Zeitraum bis zu einem PSA-Anstieg betrug im Median 15 Monate nach Radiotherapie, der mediane PSA-Wert lag bei 10,1 ng/ml. Bis das Fortschreiten der Krankheit klinisch manifest wurde, vergingen im Median noch einmal 12 Monate.

Betrachtet man nur die Fälle, die ein Lokalrezidiv entwickelten, so betrug der Zeitraum bis zur PSA-Erhöhung im Median 28 Monate im Vergleich zu 13 ½ Monate bei Patienten mit primärer Metastasierung. Beim Lokalrezidiv lag das PSA bei median 7,2 ng/ml, bei Fernmetastasierung bei 13,2 ng/ml. 12 Monate nach PSA-Erhöhung kam es in beiden Gruppen zur klinisch faßbaren Progression.

3.2.5 Die prognostische Bedeutung der gemessenen PSA-Werte

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Beobachtungen, stellt sich die Frage, ob den gemessenen PSA-Werten eine prognostische Bedeutung zukommt.

Im folgenden werden die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die entsprechenden Endpunkte berechnet. Dabei werden der prätherapeutische PSA-Wert und der PSA-Wert zwölf Monate nach Radiotherapie betrachtet. Der PSA-Wert vor Radiotherapie wurde gewählt, um zu untersuchen, ob dieser geeignet ist, vor der definitiven Behandlung Aussagen über die Prognose der Patienten zu machen.

Mit dem PSA nach Radiotherapie wurde untersucht, ob Werten innerhalb oder außerhalb der Norm prognostische Bedeutung zukommt.

3.2.5.1 PSA vor der Radiotherapie

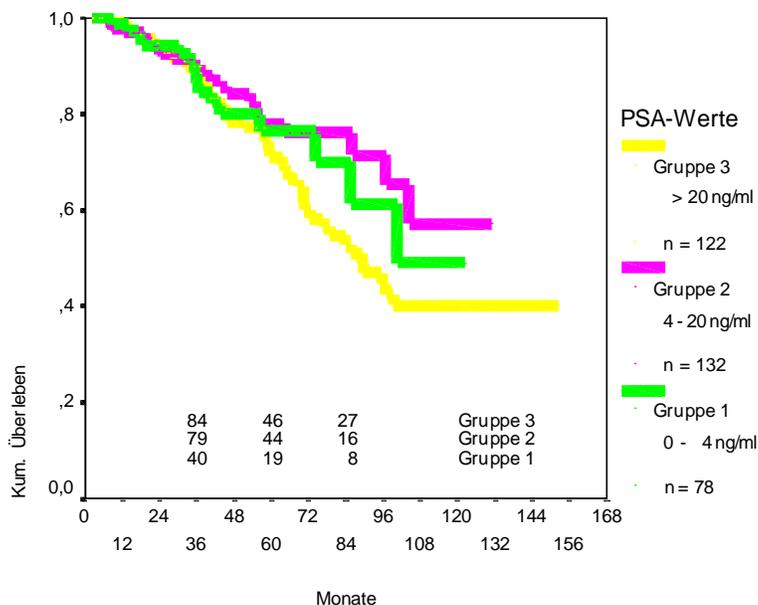
Ursprünglich wurde dieselbe Gruppierung der PSA-Werte wie in den vorangegangenen Kapiteln zugrundegelegt. Da sich die jeweiligen Kurven mit Werten zwischen 4 und 10 ng/ml und 10 und 20 ng/ml nicht voneinander unterscheiden haben, wurden sie zu einer Gruppe zusammengefaßt. Somit ergaben sich 3 Gruppen mit PSA-Spiegeln zwischen 0 und 4 ng/ml (Gruppe 1), 4 und 20 ng/ml (Gruppe 2) und größer 20 ng/ml (Gruppe 3).

In die Berechnung wurden 332 Patienten mit prätherapeutischem PSA-Spiegel aufgenommen, davon hatten 78 Patienten einen Wert kleiner gleich 4 ng/ml, 132 Patienten zwischen 4 und 20 ng/ml und 122 Patienten größer 20 ng/ml.

3.2.5.1.1 Gesamtüberleben

Die 3-, 5-, 7- Jahresüberlebensraten waren für Gruppe 1 84%,76% und 70%, für Gruppe 2 89%, 78% und 76%, für Gruppe 3 90%, 71% und 52%. Auch wenn die dritte Gruppe ab einer Beobachtungszeit von 5 Jahren ein schlechteres Gesamtüberleben aufwies, waren die beobachteten Unterschiede zwischen allen Kurven nicht signifikant ($p=0,1552$). Das mediane Überleben betrug für die Gruppe 1 100 Monate, für Gruppe 3 89 Monate. Für Gruppe 2 konnte das mediane Überleben aufgrund des günstigen Kurvenverlaufs nicht berechnet werden. Die durchschnittliche Überlebensdauer war 102 Monate.

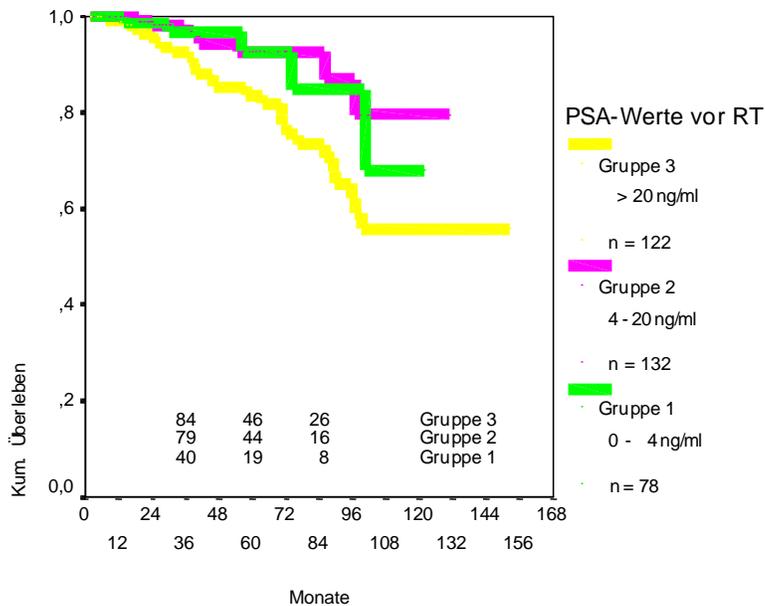
Abbildung 3.14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert



3.2.5.1.2 Tumorspezifisches Überleben

Betrachtet man das tumorspezifische Überleben der Patienten, so wird deutlich, daß Patienten mit PSA-Werten größer 20 ng/ml ein signifikant schlechteres tumorspezifisches Überleben aufweisen als Patienten mit Werten zwischen 0 und 20 ng/ml ($p=0,0074$). Gruppe 1 und Gruppe 2 unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,6972$). Wegen des Kurvenverlaufs kann ein medianes Überleben nicht angegeben werden. Das mittlere tumorspezifische Überleben liegt für Patienten mit normalem PSA-Wert bei 102 Monaten, für Patienten mit mäßiger PSA-Erhöhung bei 119 Monaten und für Patienten mit einem PSA-Wert größer 20 ng/ml bei 114 Monaten.

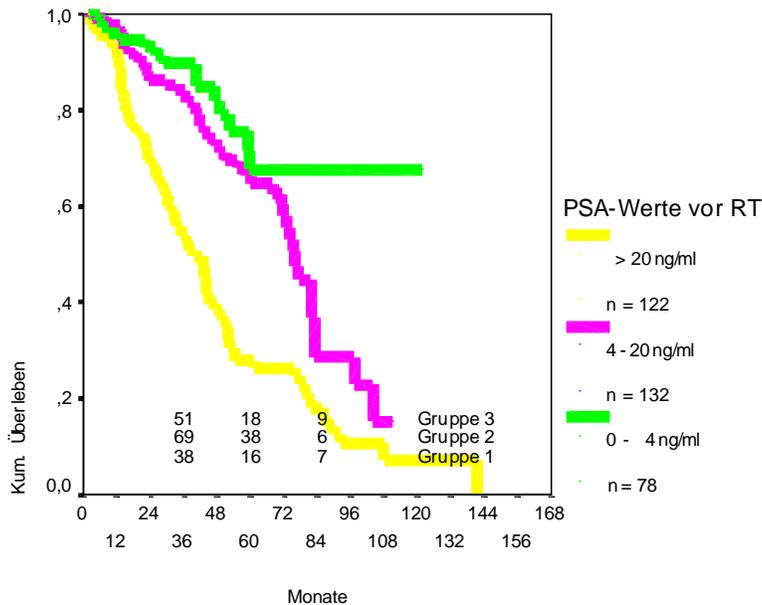
Abbildung 3.15: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert



3.2.5.1.3 Krankheitsfreies Überleben

Die Wahrscheinlichkeit, klinisch oder laborchemisch eine Progression zu entwickeln, nimmt mit steigendem prätherapeutischen PSA-Spiegel zu ($p<0,0001$). Es ist sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ($p=0,0337$) als auch zwischen Gruppe 2 und 3 ($p<0,0001$) gegeben.

Abbildung 3.16: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert

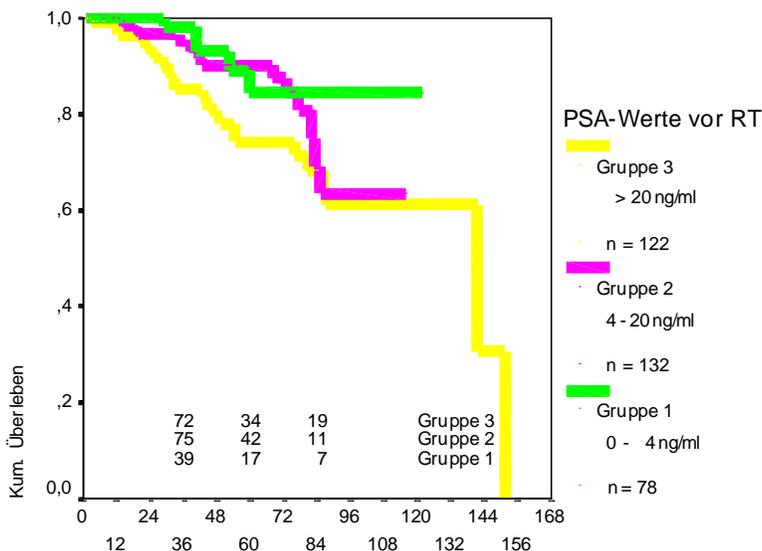


3.2.5.1.4 Lokalrezidivfreies Überleben

Die Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, ist abhängig von der Höhe des prätherapeutischen PSA-Wertes ($p=0,0049$).

Auch wenn die Überlebensraten der Gruppe 2 schlechter waren als die der Gruppe 1, besonders nach 84 Monaten, so waren die Unterschiede nicht signifikant ($p=0,3775$). Das oben beschriebene Signifikanzniveau wird also durch die deutliche Differenz zwischen Gruppe 1 bzw. 2 und Gruppe 3 ($p=0,0182$) erreicht.

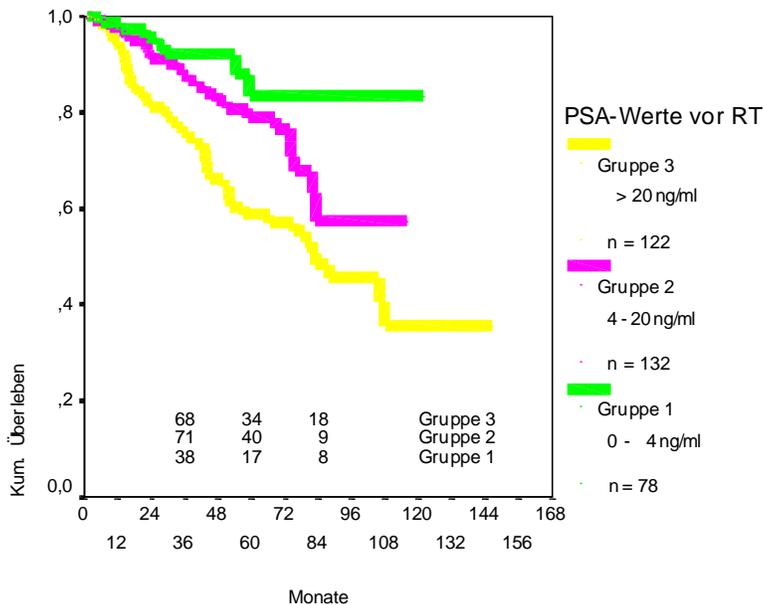
Abbildung 3.17: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert



3.2.5.1.5 Metastasenfreies Überleben

Auch das metastasenfreie Überleben zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert ($p=0,0003$), wobei Patienten mit Werten größer 20 ng/ml die schlechtesten Aussichten haben, metastasenfrei zu bleiben. Auch hier zeigt sich, daß das Signifikanzniveau durch den Unterschied zwischen Gruppe 1 bzw. 2 und Gruppe 3 bedingt ist ($p=0,0079$), wobei zu beachten ist, daß der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 das geforderte Signifikanzniveau mit $p=0,0512$ nur knapp verfehlt.

Abbildung 3.18: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert



3.2.5.2 PSA zwölf Monate nach Radiotherapie

Die PSA-Werte wurden in die zwei Gruppen normal (Gruppe 1) und nicht normal (Gruppe 2) eingeteilt, wobei ein PSA-Spiegel ab 4 ng/ml als pathologisch gewertet wurde. Für 291 Patienten lag ein PSA-Wert nach 12 Monaten vor.

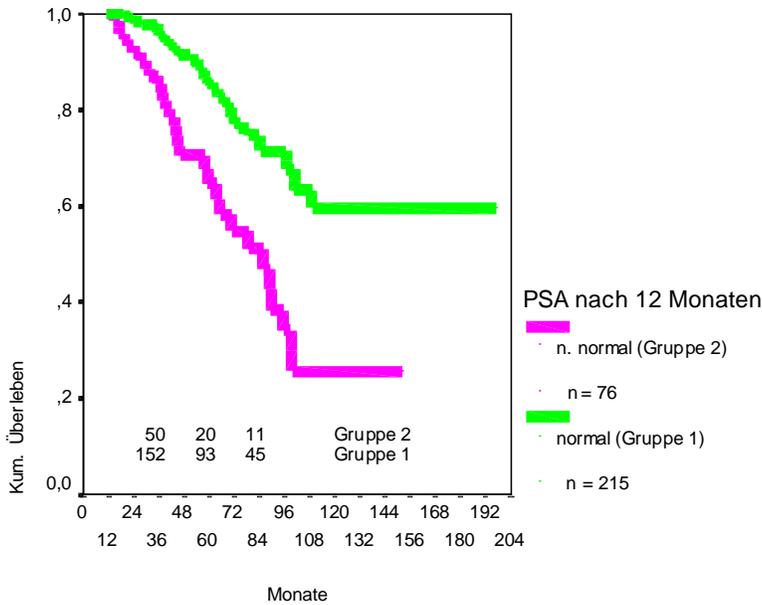
Die 10-Jahresüberlebensraten sind nicht mit angegeben, da die Zahl der noch unter Beobachtung stehenden Patienten (meist <5) zu gering war, um eine sinnvolle Aussage zu treffen.

3.2.5.2.1 Gesamtüberleben

Patienten mit normalem PSA-Spiegel hatten ein deutlich besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einem pathologischem PSA 12 Monate nach Radiotherapie. So lebten von

Gruppe 1 nach 3 Jahren noch 95%, nach 5 Jahren 85% und nach 7 Jahren 71%. In Gruppe 2 waren es zu denselben Zeitpunkten nur noch 85%, 65% und 47%. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war mit $p < 0,0001$ höchst signifikant.

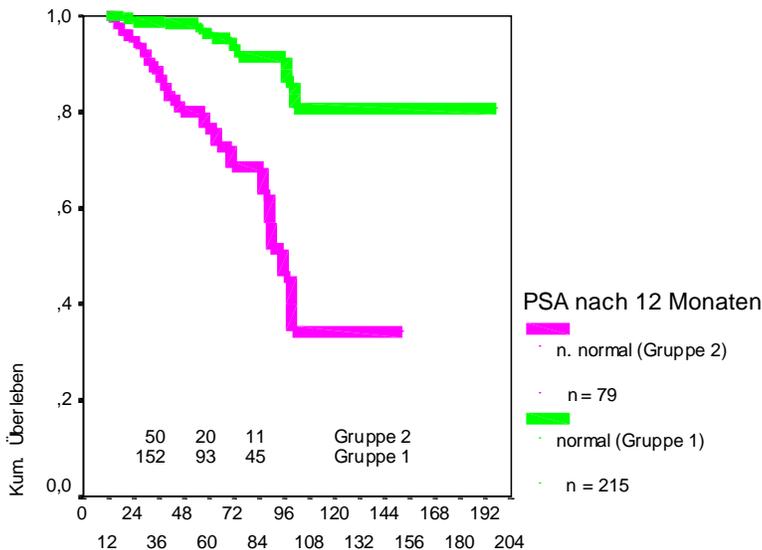
Abbildung 3.19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie



3.2.5.2.2 Tumorspezifisches Überleben

Patienten mit normalem PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie hatten ein deutlich geringeres Risiko, tumorspezifisch zu versterben, als Patienten, deren PSA sich bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht normalisiert hatte. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei $p < 0,0001$.

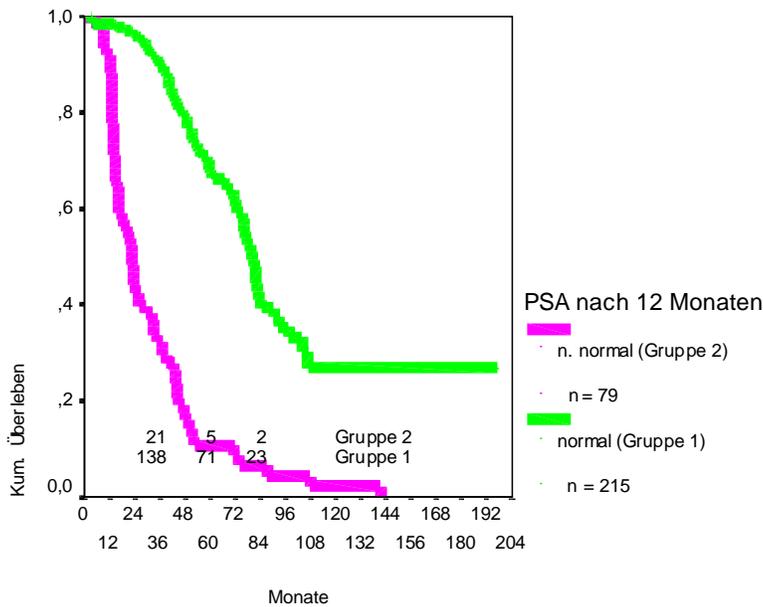
Abbildung 3-20: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie



3.2.5.2.3 Krankheitsfreies Überleben

Hatte sich bei Patienten der PSA-Wert 12 Monate nach Radiotherapie nicht normalisiert, so wiesen diese im weiteren Verlauf signifikant häufiger einen späteren PSA-Anstieg, ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen auf, als die Patienten mit normalen Werten ($p < 0,0001$).

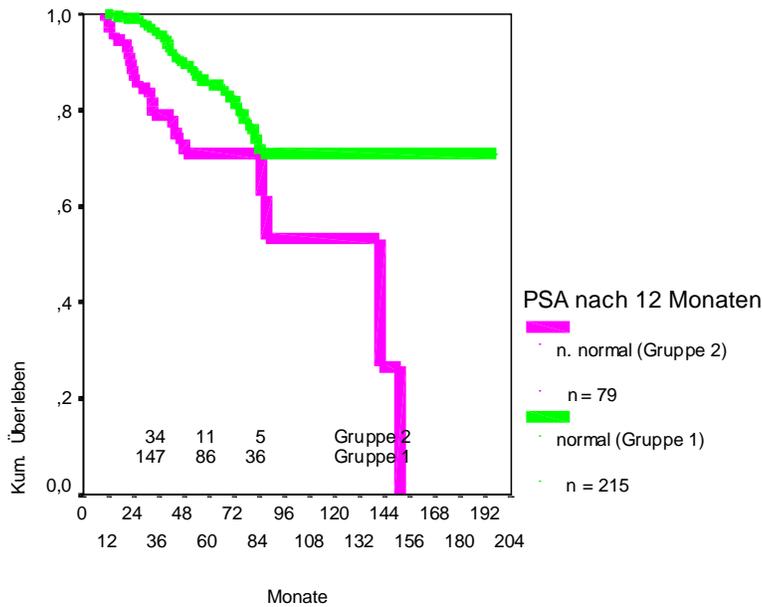
Abbildung 3.21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie



3.2.5.2.4 Lokalrezidivfreies Überleben

War der PSA-Spiegel ein Jahr nach Strahlentherapie noch pathologisch erhöht, so traten deutlich häufiger Lokalrezidive auf als bei normalem Wert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war mit $p = 0,0005$ höchst signifikant.

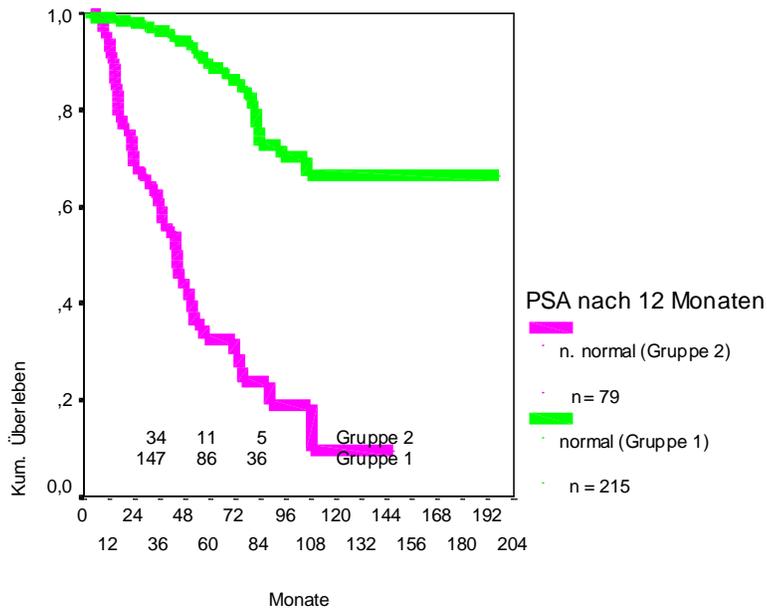
Abbildung 3.22: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie



3.2.5.2.5 Metastasenfreies Überleben

Patienten mit einem PSA-Spiegel kleiner 4 ng/ml ein Jahr nach Therapie wiesen eine wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit auf, Metastasen zu entwickeln. Der Unterschied war mit $p < 0,0001$ höchst signifikant.

Abbildung 3.23: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie



3.3 Die Biopsie nach Bestrahlung

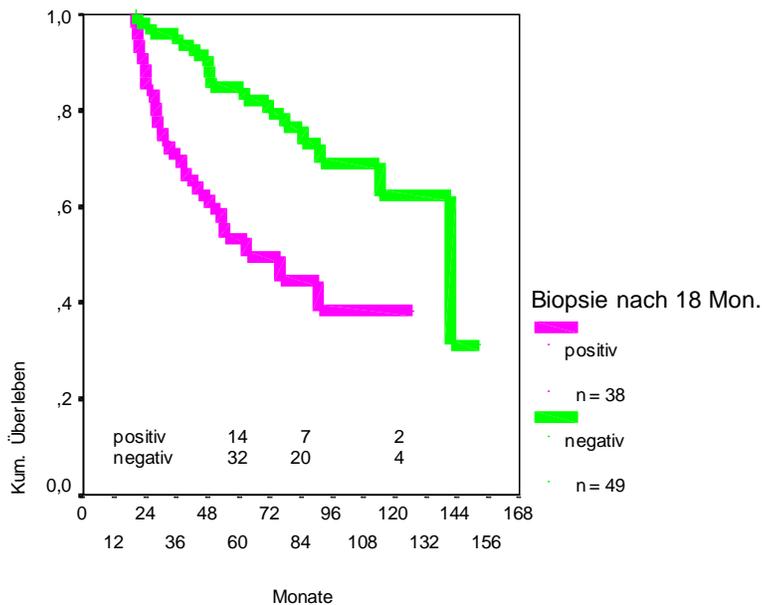
3.3.1 Allgemeines

Eine routinemäßige Biopsie wurde achtzehn Monate nach Abschluß der Radiotherapie empfohlen. Die Durchführung einer Biopsie lag im Ermessen des betreuenden Arztes oder wurde in einigen Fällen auch vom Patienten abgelehnt. Es lagen die Ergebnisse von 87 Biopsien vor. Davon waren 49 positiv und 38 negativ. In 5 Fällen fiel die positive Biopsie zusammen mit der klinischen Diagnose Lokalrezidiv aufgrund eines pathologischen Tastbefundes. Bei den anderen Patienten wurde das Lokalrezidiv klinisch erst im Median 25,5 Monate nach der Biopsie faßbar. Eine positive Biopsie hatte bis auf die fünf Patienten mit Lokalrezidiv keine therapeutische Konsequenz.

3.3.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Patienten, deren Biopsie achtzehn Monate nach Abschluß der Radiotherapie positiv war, entwickelten signifikant häufiger Lokalrezidive als Patienten, deren Biopsie negativ war ($p=0,0022$). Das mediane lokalrezidivfreie Überleben war für die Patienten mit positiver Biopsie 63 Monate, bei negativer Biopsie 141 Monate.

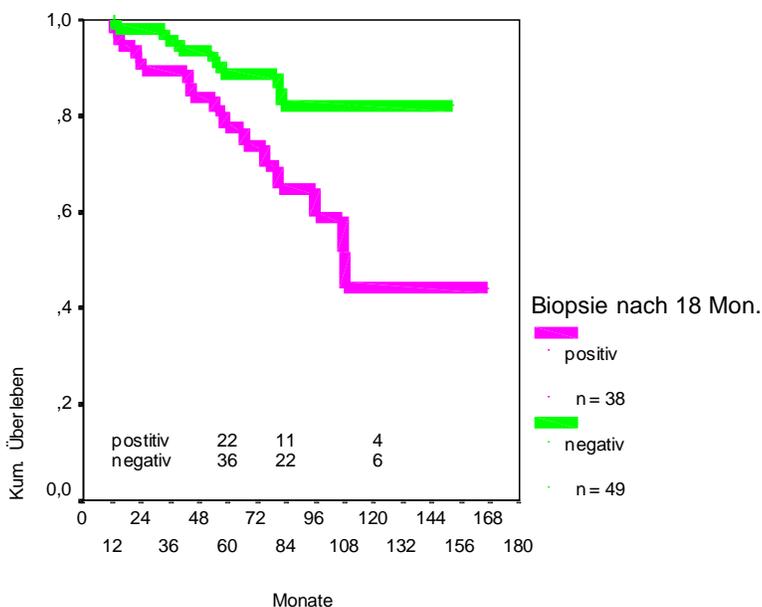
Abbildung 3.24: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ergebnis der Biopsie 18 Monaten nach Abschluß der Strahlentherapie



3.3.3 Metastasenfreies Überleben

Patienten, deren Biopsie achtzehn Monate nach Abschluß der Radiotherapie positiv war, entwickelten signifikant häufiger Fernmetastasen als Patienten, deren Biopsie negativ war ($p=0,0121$). Das mediane metastasenfreie Überleben war für die Patienten mit positiver Biopsie 107 Monate. Bei negativer Biopsie kann aufgrund der guten Prognose nur das mittlere metastasenfreie Überleben mit 135 Monaten angegeben.

Abbildung 3.25: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ergebnis der Biopsie 18 Monaten nach Abschluß der Strahlentherapie



3.3.4 Zusammenhang zwischen posttherapeutischem PSA und Biopsie

Im folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob der PSA-Spiegel 12 Monate nach Radiotherapie einen Hinweis auf das Ergebnis einer Biopsie nach 18 Monaten zuläßt. Insgesamt wurden 46 Patienten betrachtet, von denen ein PSA-Wert und eine Biopsie zu den genannten Zeitpunkten vorlag. Hatte sich das PSA innerhalb von 12 Monaten normalisiert, waren 60% der Biopsien nach 18 Monaten negativ. Bei einem pathologischen PSA-Wert hingegen waren immerhin 75% der Biopsien positiv (**Tabelle 3.6**). Die beobachteten Unterschiede sind mit $p=0,044$ signifikant.

Tabelle 3.6: Korrelation von PSA nach 12 Monaten und Biopsie nach 18 Monaten

			Biopsie nach 18 Monaten		Gesamt
			negativ	positiv	
PSA nach 12 Monaten	normal	n	21	13	34
		%	61,8	38,2	100,0
	erhöht	n	3	9	12
		%	25,0	75,0	100,0

Wie aus der **Kurve 3.24** und den folgenden Tabelle (**Tabellen 3.7 und 3.8**) entnommen werden kann, ist eine positive Biopsie immer mit einem schlechteren lokalrezidivfreiem Überleben verknüpft ($p=0,0314$). Dabei verschlechtert sich die Prognose zusehends, wenn das PSA sich nach 12 Monaten noch nicht normalisiert hat. Nur 3 Patienten hatten eine negative Biopsie bei einem pathologischen PSA nach 12 Monaten. Diese wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht mit in die Analyse aufgenommen.

Tabelle 3.7: Lokalrezidivfreies Überleben bei normalem PSA nach 12 Monaten in Abhängigkeit vom Ergebnis einer posttherapeutischen Biopsie

PSA nach 12 Monaten normal		
Biopsie negativ (n=24)	Überleben in %	Unter Beobachtung
3-Jahresüberlebensrate	100	19
5-Jahresüberlebensrate	100	15
7-Jahresüberlebensrate	82,5	8
Biopsie positiv (n=22)		
3-Jahresüberlebensrate	84,6	10
5-Jahresüberlebensrate	76,2	5
7-Jahresüberlebensrate	57,2	2

Tabelle 3.8: Lokalrezidivfreies Überleben bei pathologischem PSA nach 12 Monaten in Abhängigkeit vom Ergebnis einer posttherapeutischen Biopsie

PSA nach 12 Monaten nicht normal		
Biopsie positiv	Überleben in %	Unter Beobachtung
3-Jahresüberlebensrate	41,7	3
5-Jahresüberlebensrate	27,8	1
7-Jahresüberlebensrate	***	***

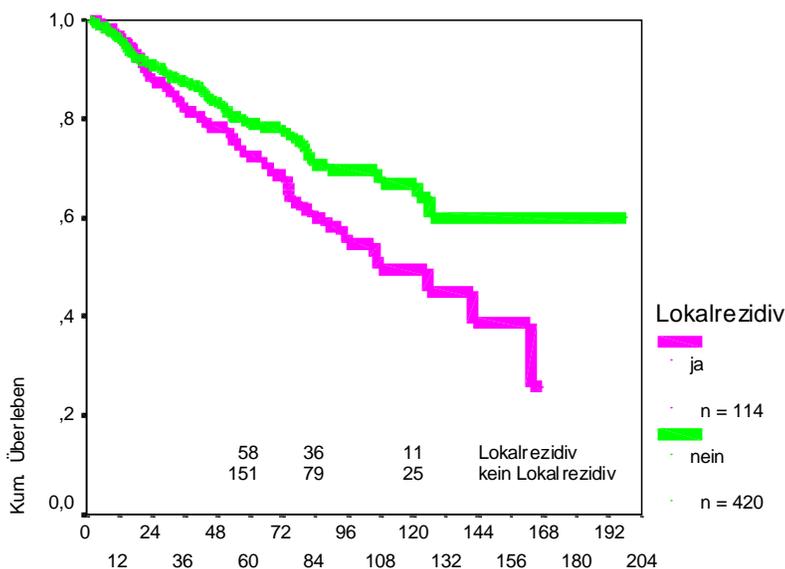
3.4 Die Bedeutung der lokalen Kontrolle

Ziel der kurativen Radiotherapie ist die Zerstörung aller Tumorzellen des Primärherdes, um ein lokales Fortschreiten und eine systemische Streuung zu verhindern. Die lokale Kontrolle ist also ein Maßstab für die Effektivität der Bestrahlung. Im folgenden soll untersucht werden, inwieweit sich die lokale Kontrolle auf das metastasenfreie und tumorspezifische Überleben auswirkt.

3.4.1 Metastasenfreies Überleben

Es wurde das metastasenfreie Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs berechnet. Alle 568 Patienten wurden dabei betrachtet. 114 hatten ein Lokalrezidiv entwickelt, 454 waren bis Ende der Analyse lokalrezidivfrei. Es stellte sich heraus, daß die Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv aufgetreten war, signifikant häufiger eine spätere Fernmetastasierung aufwiesen, als Patienten, deren lokale Kontrolle langfristig gewährleistet war ($p=0,0114$).

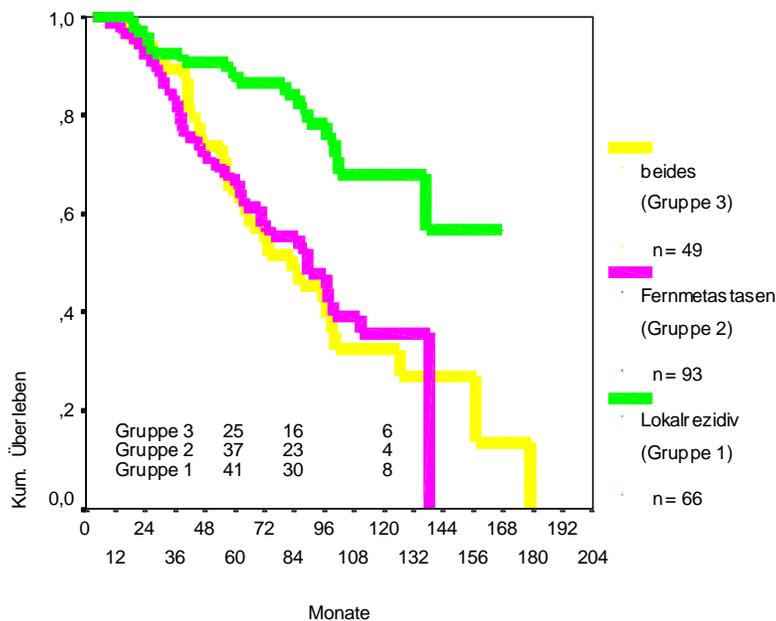
Abbildung 3.26: Metastasenfreie Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs



3.4.2 Tumorspezifisches Überleben

Betrachtet man nun das tumorspezifische Überleben der Patienten, die ein Lokalrezidiv, Metastasen oder beides entwickelt haben, so zeigt sich, daß der für das Überleben limitierende Faktor das Auftreten von Metastasen ist. Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, haben, unabhängig davon, ob gleichzeitig ein Lokalrezidiv vorliegt oder nicht, ein deutlich schlechteres tumorspezifisches Überleben als Patienten, die ausschließlich ein Lokalrezidiv aufweisen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für p liegt bei 0,0003.

Abbildung 3.27: Tumorspezifisches Überleben, der Patienten, die ein Lokalrezidiv, Metastasen oder beides entwickelt haben



3.5 Der Einfluß therapeutischer Faktoren auf die Prognose

3.5.1 Vorangegangene hormonelle Maßnahmen

44 Patienten erhielten vor Radiotherapie eine antiandrogene Therapie in Form einer Orchiektomie, einer alleinigen Hormongabe oder einer Kombination aus beidem (**Tabelle 2.6**). Diese Patienten wurden den 524 nicht neoadjuvant behandelten gegenübergestellt und auf Unterschiede im gesamten, tumorspezifischen, krankheitsfreien, lokalrezidivfreien und metastasenfreien Überleben untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß Patienten, die neoadjuvant behandelt worden waren, ein deutlich schlechteres Überleben, bezogen auf die genannten Endpunkte, zeigten. Die beobachteten Unterschiede waren signifikant bis hochsignifikant (**Tabelle 3.9**).

Tabelle 3.9: Überlebensraten in Abhängigkeit von vorangegangenen hormonellen Maßnahmen

	5-Jahres- Überlebensrate	Unter Beobachtung	Signifikanz (p)
Gesamtüberleben			0,0161
Keine Hormone	72 %	236	
Hormontherapie	57 %	10	
Tumorspezifisches Überleben			<0,0000
Keine Hormone	89 %	236	
Hormontherapie	65 %	10	
Krankheitsfrei			0,0001
Keine Hormone	65 %	180	
Hormontherapie	30 %	5	
Lokalrezidivfrei			0,0357
Keine Hormone	80 %	198	
Hormontherapie	58 %	7	
Metastasenfrei			<0,0000
Keine Hormone	78 %	210	
Hormontherapie	42%	6	

Dies erklärt sich durch die Verteilung von Tumorstadium und Differenzierungsgrad innerhalb beider Gruppen. Patienten, die vor der Radiotherapie neoadjuvanten Hormonmaßnahmen zugeführt worden waren, wiesen einen signifikant höheren Anteil an prognostisch ungünstigen T3/T4- und G2/G3- Tumoren auf (**Tabelle 3.10 und 3.11**).

Tabelle 3.10: Häufigkeit vorangegangener hormoneller Maßnahmen nach Stadium aufgeschlüsselt

	Stadium				Gesamt		
	T1	T2	T3	T4			
vorangegangene hormonelle Maßnahmen	nein	n	104	239	165	16	524
		%	19,8	45,6	31,5	3,1	100,0
	ja	n	5	14	17	8	44
		%	11,4	31,8	38,6	18,2	100,0
Gesamt	n	109	253	182	24	568	
	%	19,2	44,5	32,0	4,2	100,0	

Tabelle 3.11: Häufigkeit vorangegangener hormoneller Maßnahmen nach Stadium aufgeschlüsselt

			Differenzierungsgrad			Gesamt
			sehr gut	mäßig	schlecht	
vorangegangene hormonelle Maßnahmen	nein	n	109	243	172	524
		%	20,8	46,4	32,8	100,0
	ja	n	3	28	13	44
		%	6,8	63,6	29,5	100,0
Gesamt	n	112	271	185	568	
	%	19,7	47,7	32,6	100,0	

3.5.2 Vorangegangene TUR-P

In 327 Fällen (57,6%) erfolgte vor Radiotherapie eine diagnostische und/ oder therapeutische TUR-P. Es wurde der Einfluß einer vorangegangenen TUR-P in bezug auf das lokalrezidivfreie, krankheitsfreie, metastasenfreie, tumorspezifische und gesamte Überleben untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben bezüglich der genannten Endpunkte festgestellt werden (**Tabelle 3.12**).

Tabelle 3.12: Signifikanzniveau der einzelnen Endpunkte in bezug auf eine vorangegangene TUR-P

Endpunkte	Signifikanz (p)
Gesamtüberleben	0,2808
Tumorspezifisches Überleben	0,2748
Krankheitsspezifisches Überleben	0,1075
Lokalrezidivfreies Überleben	0,3037
Metastasenfreies Überleben	0,5870

3.5.3 Feldgröße

Um den Einfluß der Feldgröße auf das lokalrezidivfreie und krankheitsfreie Überleben zu untersuchen, wurde das Patientengut in zwei Gruppen aufgeteilt.

Bei der Feldgröße wurde zwischen großvolumiger oder kleinvolumiger Bestrahlung unterschieden, wobei die Feldgröße der kleinvolumigen Bestrahlung immer, auch wenn in zwei Serien bestrahlt wurde, kleiner oder gleich 10x10 cm betrug, im Gegensatz zur großvolumigen Bestrahlung, bei der die Feldgröße in der ersten Serie größer als 10x10 cm war, bevor eine Feldverkleinerung durchgeführt wurde.

Es wurden die Kurven für das lokalrezidivfreie und krankheitsfreie Überleben berechnet. Dabei konnte kein Einfluß der Feldgröße auf das Überleben bezüglich der betrachteten Endpunkte beobachtet werden (**Tabelle 3.13**).

Tabelle 3.13: Krankheits- und lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Feldgröße

Feldgröße	Kleinvolumig		Großvolumig		Signifikanz (p)
Krankheitsfreies Überleben	n=104		n=464		0,7288
5- Jahresüberlebensrate	64,1%	n= 5	55,5%	n=171	
7- Jahresüberlebensrate	64,1%	n= 3	40,1%	n= 49	
10- Jahresüberlebensrate	64,1%	n= 2	26,1%	n= 21	
Lokalrezidivfreies Überleben	n=104		n=464		0,0648
5- Jahresüberlebensrate	92,7%	n= 5	77%	n=200	
7- Jahresüberlebensrate	92,7%	n= 3	69,2%	n=108	
10- Jahresüberlebensrate	92,7%	n= 2	60,6%	n= 30	

Auch nachdem Feldgröße und Dosis gemeinsam betrachtet wurden, änderte sich das Bild nicht. Ebenso veränderte eine Unterscheidung nach Tumorstadium oder –Differenzierung das Ergebnis nicht.

3.5.4 Gesamtdosis

Entsprechend der Gesamtdosis wurden drei Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe sind alle Patienten enthalten, die mit einer Gesamtdosis zwischen 60 und 64,8 Gy bestrahlt wurden, in der zweiten die Patienten, die eine Gesamtdosis zwischen 66 und 68,40 Gy erhielten und in der letzten alle diejenigen mit einer Dosis zwischen 70 und 72 Gy.

Tabelle 3.14: Krankheits- und lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Dosis

Herddosis	6000-6480 cGy		6600-6840 cGy		7000-7200 cGy		Signifikanz
Krankheitsfreies Überleben	n=35		n=466		n=67		p=0,0008
5- Jahresüberlebensrate	60,5%	n= 14	57,1%	n=151	36,1%	n= 10	
7- Jahresüberlebensrate	45,4%	n= 7	42,8%	n= 72	6,2%	n= 2	
10- Jahresüberlebensrate	34,0%	n= 3	28,6%	n= 20	***	***	
Lokalrezidivfreies Überleben	n=35		n=466		n=67		p=0,1219
5- Jahresüberlebensrate	81,3%	n=16	78,6%	n=174	74,8%	n=15	
7- Jahresüberlebensrate	65,5%	n= 9	71,8%	n= 83	46,7%	n= 3	
10- Jahresüberlebensrate	62,6%	n= 3	63,7%	n= 28	---	---	

Die drei Gruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich ihres krankheitsfreien Überlebens ($p=0,0008$), nicht bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens ($p=0,1219$) (**Tabelle 3.14**). Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die Verteilung der T-Kategorien und der Differenzierungsgrade in den drei Dosisgruppen nicht homogen ist. So sind in der Gruppe mit der Gesamtdosis von 7000 cGy bis 7200 cGy signifikant häufiger Tumoren mit höherer T-Kategorie und Differenzierung vertreten, die ein hohes Metastasierungspotential und eine schlechte lokale Kontrolle aufweisen (**Tabellen 3.15 und 3.16**).

Dies erklärt auch, warum diese Gruppe ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben aufweist.

Die fehlende Signifikanz bezüglich der lokalen Kontrolle läßt sich durch die Dosisescalation erklären. Dies legt den Schluß nahe, daß die Dosis einen Einfluß haben könnte, auch wenn dies nicht anhand eines eindeutigen Signifikanzniveaus gezeigt werden kann.

Tabelle 3.15: Verteilung der Differenzierungsgrade in den Dosisgruppen (p=0,01)

			Differenzierungsgrad			Gesamt
			gut	mäßig	schlecht	
Dosis	6000 bis 6480	Anzahl	5	18	12	35
		%	14,3	51,4	34,3	100,0
	6600 bis 6840	Anzahl	104	223	139	466
		%	22,3	47,9	29,8	100,0
	7020 bis 7200	Anzahl	3	30	34	67
		%	4,5	44,8	50,7	100,0
Gesamt	Anzahl		112	271	185	568
	%		19,7	47,7	32,6	100,0

Tabelle 3.16: Verteilung der T-Kategorien in den Dosisgruppen (p<0,0001)

			Stadium				Gesamt
			T1	T2	T3	T4	
Dosis	6000 bis 6480	Anzahl	6	13	10	6	35
		%	17,1	37,1	28,6	17,1	100,0
	6600 bis 6840	Anzahl	100	228	126	12	466
		%	21,5	48,9	27,0	2,6	100,0
	7020 bis 7200	Anzahl	3	12	46	6	67
		%	4,5	17,9	68,7	9,0	100,0
Gesamt	Anzahl		109	253	182	24	568
	%		19,2	44,5	32,0	4,2	100,0

3.5.5 Das Alter der Patienten

Das Alter der Patienten hatte einen signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben ($p < 0,0001$). Hinsichtlich der übrigen Endpunkte zeigte sich kein Unterschied (**Abbildung 3.28, Tabelle 3.17**).

Abbildung 3-28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

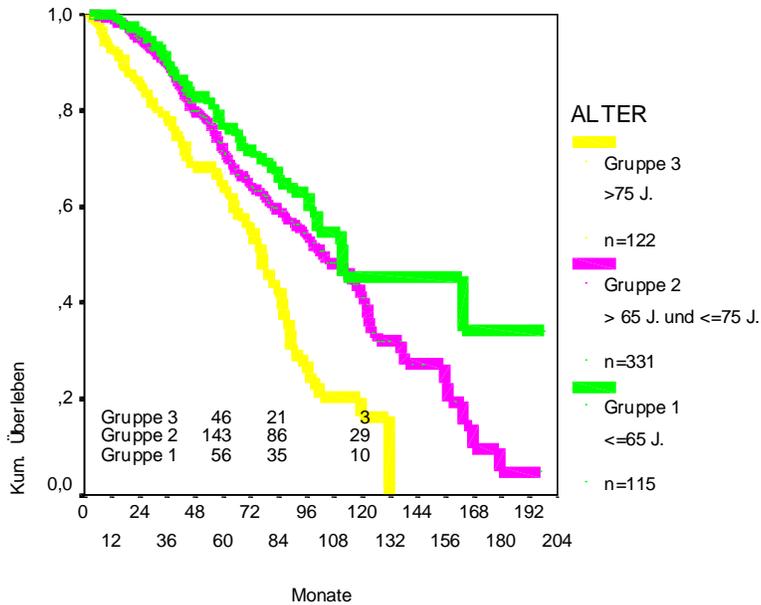


Tabelle 3.17: Signifikanzniveau der einzelnen Endpunkte in bezug auf das Alter der Patienten

Endpunkte	Signifikanz (p)
Gesamtüberleben	0,0000
Tumorspezifisches Überleben	0,6840
Krankheitsspezifisches Überleben	0,5063
Lokalrezidivfreies Überleben	0,8316
Metastasenfreies Überleben	0,4793

3.6 Die multivariate Analyse nach Cox

3.6.1 Allgemeines

In den vorangegangenen Berechnungen wurde der Einfluß einzelner Faktoren alleine auf bestimmte Endpunkte untersucht. Dabei wurde eine mögliche Interaktion oder gegenseitige Beeinflussung durch die anderen Faktoren nicht berücksichtigt. Der Beitrag der einzelnen Faktoren, die in dieser Arbeit oder in der gesichteten Literatur als bedeutsam erachtet wurden, soll nun anhand der Cox-Regression beurteilt werden. Dabei wurde diese jeweils mit drei unterschiedlichen Einschlußverfahren für die Variablen durchgeführt. Im ersten Berechnungsverfahren (ENTER) wurden alle Variablen gemeinsam in die Berechnung aufgenommen. Im zweiten wurden die Variablen durch eine schrittweise Vorwärtsauswahl (FORWARD), im letzten Berechnungsschritt mittels einer schrittweisen Rückwärtsauswahl (BACKWARD) aufgenommen. Die Variablen mußten mindestens im BACKWARD- und FORWARD-Verfahren das geforderte Signifikanzniveau erreichen, um als unabhängige Prognosefaktoren angesehen zu werden.

In die Berechnung aufgenommen wurden folgende Variablen: T-Kategorie, Differenzierungsgrad, prätherapeutisches PSA, PSA nach 12 Monaten, Dosis, Feldgröße, Alter und eine vorangegangene TUR-P.

3.6.2 Das Gesamtüberleben

Nach dem ENTER-Berechnungsverfahren ergibt sich für die T-Kategorie, das posttherapeutische PSA und die Dosis die geforderte Signifikanz (**Tabelle 3.18**).

Nachdem die multivariate Analyse zusätzlich mit den beiden anderen Einschlußverfahren durchgeführt worden war, blieben nur noch die Dosis und das posttherapeutische PSA als stabile unabhängige Variablen übrig (**Tabelle 3.19**). Die Aussagekraft bezüglich der Dosis als unabhängigen Prognosefaktor wird bei Betrachtung des relativen Risikos jedoch eingeschränkt. So haben die Patienten, die mit 7000 – 7200 cGy bestrahlt wurden ein höheres Risiko zu versterben als Patienten, die mit 6600 – 6840 cGy bestrahlt wurden (**Tabelle 3.20**).

Tabelle 3.18: Cox-Regression für das Gesamtüberleben (ENTER-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
Stadium	3	0,0492
Differenzierungsgrad	2	0,6550
PSA vor Therapie	2	0,2719
PSA nach 12 Monaten	1	0,0003
Dosis	2	0,0192
Feldgröße	1	0,9507
Alter	2	0,2266
TUR-P	1	0,1789

Tabelle 3.19: Cox-Regression für das Gesamtüberleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
PSA nach 12 Monaten	1	<0,0001
Dosis	2	0,0386

Tabelle 3.20: Statistische Kennwerte der für das Gesamtüberleben unabhängigen Prognosefaktoren

Variable	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
PSA normal	1	---	---
PSA nicht normal	3,2430	1,9128	5,4983
6000 – 6480 cGy	2,2126	---	---
6600 – 6840 cGy	0,5152	0,4873	10,0473
7020 – 7200 cGy	1	0,2824	0,9397

3.6.3 Das tumorspezifische Überleben

Im ENTER-Modus erreichen der Differenzierungsgrad, das posttherapeutische PSA und die Dosis das geforderte Signifikanzniveau (**Tabelle 3.21**).

Nach der Berechnung im FORWARD-/BACKWARD-Verfahren, bleiben nur noch die Dosis und das posttherapeutische PSA als stabile unabhängige Variablen übrig (**Tabelle 3.22**). Wie

beim Gesamtüberleben ist es schwierig, aufgrund des inkonsistenten relativen Risikos die Dosis als unabhängigen Prognosefaktor zu beurteilen (**Tabelle 3.23**).

Tabelle 3.21: Cox-Regression für das tumorspezifische Überleben (ENTER-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
Stadium	3	0,2837
Differenzierungsgrad	2	0,0305
PSA vor Therapie	2	0,3480
PSA nach 12 Monaten	1	0,0001
Dosis	2	0,0004
Feldgröße	1	0,3095
Alter	2	0,9678
TUR-P	1	0,2364

Tabelle 3.22: Cox-Regression für das tumorspezifische Überleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
PSA nach 12 Monaten	1	<0,0001
Dosis	2	0,0006

Tabelle 3.23: Statistische Kennwerte der für das tumorspezifische Überleben unabhängigen Prognosefaktoren

Variable	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
PSA normal	1	---	---
PSA nicht normal	6,8188	3,0654	15,1682
6000 – 6480 cGy	1	---	---
6600 – 6840 cGy	5,6188	1,0839	29,1277
7020 – 7200 cGy	0,2752	0,1199	0,6316

3.6.4 Das krankheitsfreie Überleben

Im ersten Berechnungsverfahren erreichte allein das PSA nach 12 Monaten das geforderte Signifikanzniveau (**Tabelle 3.24**). Der Differenzierungsgrad ($p=0,0570$) und das prätherapeutische PSA ($p=0,0770$) verfehlten dieses nur sehr knapp. Alle anderen Variablen spielten in dieser Berechnung keine Rolle.

Tabelle 3.24: Cox-Regression für das krankheitsfreien Überleben (ENTER-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
Stadium	3	0,6202
Differenzierungsgrad	2	0,0570
PSA vor Therapie	2	0,0770
PSA nach 12 Monaten	1	<0,0001
Dosis	2	0,1273
Feldgröße	1	0,1042
Alter	2	0,6489
TUR-P	1	0,6574

Mit den beiden anderen Berechnungsverfahren konnten schließlich der Differenzierungsgrad und das PSA nach 12 Monaten als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden (**Tabelle 3.25**). Das relative Risiko ist in **Tabelle 3.26** angegeben.

Tabelle 3.25: Cox-Regression für das krankheitsfreies Überleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
PSA nach 12 Monaten	1	<0,0001
Differenzierungsgrad	2	0,0347

Tabelle 3.26: Statistische Kennwerte der für das krankheitsfreie Überleben unabhängigen Prognosefaktoren

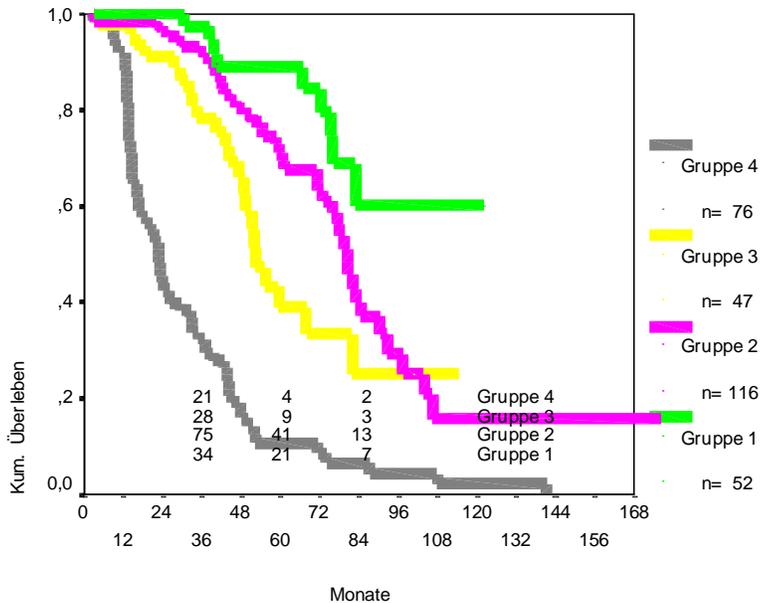
Variable	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
PSA normal	1	---	---
PSA nicht normal	4,8486	3,3318	7,0560
Gut differenziert	1	---	---
Mäßig differenziert	1,1700	0,9338	3,1314
Schlecht differenziert	2,2154	1,1700	4,1949

Da zwei Variablen als unabhängige prognostische Faktoren berechnet werden konnten, ist es interessant zu erfahren, ob eine Kombination aus beiden zusätzliche Information bringt. Dafür wurden folgende sechs Gruppen gebildet und als Faktoren in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse eingesetzt:

- Gruppe 1 : normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 1
- Gruppe 2 : normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 2
- Gruppe 3 : normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 3
- Gruppe 4 : nicht normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 1
- Gruppe 5 : nicht normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 2
- Gruppe 6 : nicht normales PSA nach 12 Monaten und Differenzierungsgrad 3

Dabei zeigt sich, daß, sobald ein pathologisches PSA nach 12 Monaten vorliegt, das Grading keine Rolle mehr spielt ($p=0,4923$), weshalb die Gruppen 4 bis 6 zusammengefaßt wurden. Ist das PSA hingegen normal, kann der Differenzierungsgrad wertvolle prognostische Hinweise liefern. Die Ergebnisse sind mit $p<0,0001$ hoch signifikant (**Abbildung 3.29**).

Abbildung 3.29: Krankheitsfreies Überleben der Patienten, die abhängig vom posttherapeutischen PSA-Wert und Differenzierungsgrad gruppiert wurden



3.6.5 Das lokalrezidivfreie Überleben

In sämtlichen Berechnungsverfahren konnte nur das PSA nach 12 Monaten als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens gefunden werden (**Tabelle 3.27**). Patienten mit einem pathologischen PSA-Wert nach 12 Monaten haben ein 2,8-fach erhöhtes Lokalrezidivrisiko (**Tabelle 3.28**).

Tabelle 3.27: Cox-Regression für das lokalrezidivfreie Überleben (ENTER-/BACKWARD-/FORWARD-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
Stadium	3	0,0550
Differenzierungsgrad	2	0,6486
PSA vor Therapie	2	0,1069
PSA nach 12 Monaten	1	0,0260
Dosis	2	0,0786
Feldgröße	1	0,5288
Alter	2	0,0513
TUR-P	1	0,3552

Tabelle 3.28: Statistische Kennwerte der für das lokalrezidivfreie Überleben unabhängigen Prognosefaktoren

Variable	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
PSA normal	1	---	---
PSA nicht normal	2,7845	1,5042	5,1544

3.6.6 Das metastasenfrem Überleben

Auch für das metastasenfrem Überleben stellt das PSA nach 12 Monaten den einzigen unabhängigen prognostischen Faktor dar (**Tabelle 3.29**). Das Risiko für Patienten mit einem erhöhten PSA, Metastasen zu entwickeln, ist 8,3-mal so hoch wie für Patienten mit normalem PSA (**Tabelle 3.30**).

Tabelle 3.29: Cox-Regression für das metastasenfrem Überleben (ENTER-/BACKWARD-/FORWARD-Modus)

Variable	Freiheitsgrad	Signifikanz
Stadium	3	0,4815
Differenzierungsgrad	2	0,5163
PSA vor Therapie	2	0,3976
PSA nach 12 Monaten	1	<0,0001
Dosis	2	0,1775
Feldgröße	1	0,5551
Alter	2	0,1519
TUR-P	1	0,8900

Tabelle 3.30: Statistische Kennwerte der für das metastasenfrem Überleben unabhängigen Prognosefaktoren

Variable	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
PSA normal	1	---	---
PSA nicht normal	8,2509	4,9284	13,8133

3.7 Nebenwirkungen

3.6.7 Akute Nebenwirkungen

Von allen 568 behandelten Patienten lagen die Kontrolluntersuchungen bezüglich akuter Reaktionen auf die Strahlentherapie vor. Nur 88 Patienten zeigten überhaupt keine Beschwerden, 480 Patienten litten unter gastrointestinalen oder urogenitalen Beschwerden unterschiedlichen Ausmaßes.

3.6.7.1 Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet

Akute Reaktionen der Haut waren insgesamt ein seltenes Ereignis. 7 Patienten (1,6%) entwickelten Epitheliolysen, 3 Patienten (0,5%) Erosionen und 2 Patienten (0,4%) Ulzera. In 9 Fällen (1,8%) traten Mykosen im Bestrahlungsgebiet auf. Alle Beschwerden heilten unter Therapie folgenlos ab.

3.6.7.2 Gastrointestinale Beschwerden

411 Patienten beklagten gastrointestinale Beschwerden, davon waren 6 schwerwiegender Natur (Grad 3 und 4).

Tabelle 3.31: Häufigkeiten akuter gastrointestinaler Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent
Grad 0	157	27,6
1	236	41,5
2	169	29,8
3	5	,9
4	1	,2
Gesamt	568	100,0

Die Beschwerden umfaßten erhöhte Stuhlfrequenz mit Absetzen kleinerer Stuhlportionen bei normaler Stuhlkonsistenz (53,3%), proktitische Beschwerden wie Schleim- und Blutabgang (31%) und imperativen Stuhldrang (23,9%).

3.6.7.3 Urogenitale Beschwerden

Akute Reaktionen der Blase wurden in 356 Fällen beobachtet. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen waren mit 20 Fällen vertreten.

Tabelle 3.32: Häufigkeiten akuter urogenitaler Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent
Grad 0	216	38,0
1	198	34,9
2	134	23,6
3	18	3,2
4	2	,4
Gesamt	568	100,0

Die beklagten Symptome reichten von Dysurie (31,7%), Algurie (2,6%) und Pollakisurie (47,4%) bis hin zur Makrohämaturie (3,6%) und zum akuten Harnverhalt (3,5%).

3.6.7.4 Therapieunterbrechungen oder -abbruch wegen Nebenwirkungen

In 11 Fällen wurde die Therapie unterbrochen, konnte aber nach Abklingen der Beschwerden fortgesetzt werden. Bei drei Patienten stand die Ursache für die Therapiepause nicht im Zusammenhang mit der Radiotherapie.

Tabelle 3.33: Häufigkeiten von Therapieunterbrechungen

Anzahl	Dauer der Pause	Ursache
2	2 Tage	Übelkeit, Erbrechen
2	1 Woche	Grad 3 Proktitis, Durchfall
1	1 Monat	Grad 3 Proktitis, Durchfall
1	2 Wochen	Grad 4 Proktitis, Durchfall (Hospitalisierung)
1	1 Woche	Grad 3 Strahlenzystitis
1	2 Wochen	Grad 4 Strahlenzystitis mit Urosepsis
1	4 Wochen	Pneumonie
1	5 Wochen	Abszedierung des M. rectus abdominis
1	3 Tage	Allergie auf Puder

3.6.8 Chronische Nebenwirkungen

Kontrolluntersuchungen für mindestens 24 Monate nach Radiotherapie lagen für 475 Patienten vor. 265 Patienten (55,8%) zeigten überhaupt keine Beschwerden, 210 Patienten (44,2%) wiesen Störungen im urogenitalen und gastrointestinalen Bereich unterschiedlichen Grades auf.

3.6.8.1 Gastrointestinale Beschwerden

338 Patienten waren völlig beschwerdefrei. 137 Patienten (28,8%) entwickelten Beschwerden, die sich bis auf 20 Fälle (4,2%) auf Grad 1 und 2 beschränkten.

Tabelle 3.34: Schweregrad chronischer gastrointestinaler Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent
Grad 0	338	71,2
1	67	14,1
2	50	10,5
3	17	3,6
4	3	,6
Gesamt	475	100,0

Beklagte Symptome waren Schleimabgang (24,2%) und imperativer Stuhldrang (11,2%) im Rahmen einer chronischen Proktitis, erhöhte Stuhlfrequenz (7,8%), Blut im Stuhl (9,9%). Rein enteritische Beschwerden waren schwer abzugrenzen.

Therapeutische Eingriffe waren in 18 Fällen (3,7%) notwendig, zu denen auch 3 große abdominelle Eingriffe zählten (s. Tabelle 3.35).

Tabelle 3.35: Therapeutische Eingriffe wegen chronischer gastrointestinaler Nebenwirkungen

	Häufigkeit	Prozent
keine	457	96,2
Lasertherapie des Rektums	14	2,9
Sigmoideostomie	2	,4
OP wg. Sphinkterinsuffizienz	1	,2
Rektumamputation	1	,2
Gesamt	475	100,0

3.6.8.2 Urogenitale Beschwerden

118 Patienten (24,8%) hatten chronische Nebenwirkungen unterschiedlichen Grades im Bereich der ableitenden Harnwege. 357 Patienten waren beschwerdefrei.

Tabelle 3.36: Schweregrad chronischer urogenitaler Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent
Grad 0	357	75,2
1	23	4,8
2	49	10,3
3	43	9,1
4	3	,6
Gesamt	475	100,0

Aufgetretene Beschwerden und Komplikationen mit Häufigkeiten sind in **Tabelle 3.37** aufgelistet.

Tabelle 3.37: Chronische urogenitale Beschwerden

Toxizität	Anzahl	Prozent
Zystitis	91	19,2
Hämaturie	26	5,5
Inkontinenz	28	5,9
Urethrastriktur	8	1,7
Blasenhalsstenose	4	0,8
Schrumpfblase	3	0,6

Therapeutische Interventionen waren in 40 Fällen von Grad 3 und 4 Nebenwirkungen (8,4%) notwendig (**Tabelle 3.38**).

Tabelle 3.38: Therapeutische Eingriffe wegen chronischer urogenitaler Beschwerden

	Anzahl	Prozent
Keine	435	91,6
Lasertherapie der Blase	14	2,9
Dilatation einer Blasenhsstenose	5	1,1
Spaltung einer Urethrastriktur	7	1,5
Dauerkatheter	3	0,6
Hospitalisierung und Transfusionen	11	2,3
Gesamt	475	100,0

3.6.8.3 Impotenz

Von allen 568 behandelten Patienten wurden nur 47 Patienten bezüglich ihrer sexuellen Potenz nach Radiotherapie befragt. 23 Patienten beklagten dabei eine Verschlechterung oder einen Verlust ihrer Erektions- bzw. Kohabitationsfähigkeit. Ob diese Einbußen tatsächlich erst nach Radiotherapie auftraten, konnte objektiv nicht festgestellt werden.

3.6.9 Einfluß von Feldgröße und Dosis auf Nebenwirkungshäufigkeit

Als mögliche Einflußgrößen auf akute und chronische Nebenwirkungen wurden die Feldgröße und die Gesamtdosis untersucht. Dabei wurden die im Kapitel „Material und Methoden“ beschriebenen Gruppierungen zugrundegelegt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen akuter und chronischer Nebenwirkungshäufigkeit und Feldgröße sowie Gesamtdosis festgestellt werden. Die hochsignifikante Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0001$ für den Einfluß der Gesamtdosis auf die Nebenwirkungsrate ist nicht auf einen signifikanten Unterschied zurückzuführen, sondern auf die zu geringe Fallzahl der Ereignisse: 4 Patienten von 35, die sich in der niedrigsten Dosisgruppe befanden, entwickelten Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen, im Gegensatz zu 2 von 466 in der mittleren Dosisgruppe und 0 von 67 in der höchsten Dosisgruppe.

Tabelle 3.39: Einfluß von Feldgröße und Gesamtdosis auf die Häufigkeit akuter und chronischer Nebenwirkungen

	Feldgröße	Gesamtdosis
Akute GI-Nebenwirkungen	$p= 0,3390$	$p= 0,0001$
Akute UG-Nebenwirkungen	$p= 0,1690$	$P= 0,1780$
Chronische GI-Nebenwirkungen	$p= 0,5630$	$p= 0,6210$
Chronische UG-Nebenwirkungen	$p= 0,5720$	$p= 0,1390$

4 Diskussion

4.1 Die Bedeutung der lokalen Kontrolle

4.1.1 Der Endpunkt „Lokalrezidiv“

Die lokale Kontrolle beim Prostatakarzinom bleibt nach wie vor der bedeutendste Maßstab für die Beurteilung der Effektivität der externen Strahlentherapie. Üblicherweise wird ein Lokalrezidiv klinisch durch eine pathologische digital-rektale Untersuchung oder über Beschwerden wie Hämaturie, Urethra-/Blasenobstruktion erfaßt, die zu einer diagnostischen Biopsie oder therapeutischen TUR-P mit histologischer Bestätigung führen (KUBAN et EL-MAHDI, 1993). Mit dem Interesse an posttherapeutischen Biopsien, neuartigen Laborparametern (PSA) oder neuen diagnostischen Verfahren (transrektaler Ultraschall) wurde die oben genannte Definition aber zunehmend in Frage gestellt. Wird die lokale Tumorkontrolle als vollkommene Sterilisation des Tumorgewebes definiert (ZAGARS et al., 1995a), so ist es nicht möglich, mit der digital rektalen Untersuchung ein subklinisches Lokalrezidiv festzustellen. Bis dieses manifest wird, kann ein sehr langer Zeitraum vergehen, in dem konkurrierende Risikofaktoren, an denen die Patienten versterben können, zu einer Verzerrung des tatsächlichen Bildes führen. Zum Glück hat dieses Phänomen für den Patienten keine Konsequenzen, sondern ist von rein akademischen Interesse.

Schon BAGSHAW et al. (1988) hielten den Endpunkt „lokale Kontrolle“ für wesentlich weniger zuverlässig als die Endpunkte „krankheitsfreies Überleben“ oder „metastasenfreies Überleben“. ZAGARS (1995a) geht sogar soweit den Endpunkt „lokale Kontrolle“ als ein Phantom zu bezeichnen, für das keine verlässlichen Risikofaktoren oder diagnostischen Möglichkeiten vorhanden sind.

Erst mit der Bestimmung des PSA-Spiegels, besonders im Verlauf, besteht eine, wenn auch nicht perfekte, Möglichkeit, ein lokales Rezidiv oder eine systemische Progression festzustellen. ZAGARS et al. (1995b) gehen davon aus, daß bei einem ursprünglich lokalisierten Prostatakarzinom ein steigendes PSA-Profil nach Therapie als sehr guter Indikator für ein lokales Rezidiv angesehen werden kann.

4.1.2 Die Biopsie nach Bestrahlung

Der Sinn von routinemäßigen posttherapeutischen Biopsien wird kontrovers diskutiert, da aufgrund der Erfahrungen mit dem neuen Endpunkt „biochemisch krankheitsfreies

Überleben“ die Möglichkeit einer vollständigen Tumoreradikation hinterfragt worden ist (ZAGARS et al. 1995a; STAMEY et al. 1993).

Frühe Arbeiten fanden einen frappierenden Zusammenhang zwischen einer positiven Biopsie und einer geringeren lokalen Kontrolle, häufigeren Metastasierung und schlechterem Überleben (SEWELL et al. 1975; KURTH et al., 1977). Die Fallzahlen der Studien waren aber gering, teilweise handelte es sich nur um Stadium C-Patienten (KURTH et al., 1977) und die Biopsien waren teilweise schon vier Monate nach Radiotherapie durchgeführt worden.

Einen Meilenstein in der Debatte stellte die Arbeit von COX und STOFFEL (1977) dar, die frühere Ergebnisse hinterfragten und die Hypothese aufstellten, daß die Inzidenz positiver Biopsien mit zunehmender Zeitintervall nach Radiotherapie abnimmt. Sie gingen sogar soweit, zu postulieren, den Ergebnissen der Biopsie keine prognostische Bedeutung beizumessen. SCARDINO (1983) konnte in einem großen Patientengut die Beobachtung bestätigen, daß mit zunehmendem Zeitintervall zur Radiotherapie ein beträchtlicher Anteil positiver Biopsien negativ wurden. So war bei immerhin 32% der Patienten mit positiver Biopsie nach 12 Monaten die Biopsie nach 24 Monaten negativ. Dies führte schließlich zu der Empfehlung, Biopsien erst frühestens 18 Monate nach Radiotherapie durchzuführen, um eine aussagekräftige prognostische Information zu erhalten.

In zwei großen Langzeitstudien konnte schließlich gezeigt werden, daß Biopsien, die frühestens 18 Monate nach Therapie durchgeführt worden waren, eine große prognostische Bedeutung zukommt, was das lokalrezidiv- und metastasenfreie Überleben betrifft (SCARDINO et al., 1988; KUBAN et al., 1993).

SCARDINO et al. (1988) beobachteten eine lokale Rezidivwahrscheinlichkeit von 52% und 72%, nach 5- bzw. 10-Jahren, wenn die posttherapeutische Biopsie positiv war. Dies stand in Kontrast zu 12% nach 5 Jahren und 30% nach 10 Jahren bei Patienten mit negativer Biopsie.

KUBAN et al. (1993) fanden eine Lokalrezidivrate von 44% nach 5 Jahren und 75% nach 10 Jahren bei Patienten mit positiver Biopsie, im Gegensatz zu 8% und 25% bei Patienten mit negativer Biopsie. In beiden Studien wurde eine Inzidenz von 20% positiver Biopsien beobachtet, obwohl klinisch kein Anhaltspunkt für ein Lokalrezidiv vorlag. Die oben genannten Wahrscheinlichkeiten änderten sich erstaunlicherweise nicht, wenn nur die Patienten mit unauffälliger digital rektaler Untersuchung betrachtet wurden.

PRESTIDGE et al. (1992) untersuchten ebenfalls die prognostische Bedeutung der Biopsie nach Bestrahlung, jedoch konzentrierte sich die Studie auf die Wahrscheinlichkeit, Fernmetastasen zu entwickeln. So wurde beobachtet, daß die Metastasierungsrate signifikant ansteigt, wenn die posttherapeutische Biopsie positiv war. Die eindrucklichste

Vorhersagekraft hatte eine auffällige digitale rektale Untersuchung zusammen mit einer positiven Biopsie im Gegensatz zu einer normalen digital rektalen Untersuchung mit positiver Biopsie. Da gleichzeitig auch gezeigt werden konnte, daß die Fernmetastasierung der überlebenslimitierende Faktor ist, beinhaltet die Biopsie doch sehr wichtige prognostische Information, vor allem aber im Zusammenhang mit einem pathologischen Tastbefund. Die Autoren empfehlen, eine Routinebiopsie nur bei klinischem Verdacht durchzuführen und sind der Ansicht, daß eine positive Biopsie ohne auffälligen Tastbefund oder Fernmetastasen keine sofortige therapeutische Intervention nach sich ziehen sollte.

Im eigenen Patientengut konnten die oben zitierten Studienergebnisse ebenfalls beobachtet werden, auch wenn nur 87 Routinebiopsien verwertbar waren. Von diesen waren 49 positiv und 38 negativ. In 5 Fällen fiel, aufgrund eines pathologischen Tastbefundes, die positive Biopsie zusammen mit der klinischen Diagnose Lokalrezidiv. Bei den anderen Patienten wurde das Rezidiv klinisch erst im Median 25,5 Monate nach der Biopsie faßbar. Eine positive Biopsie hatte bis auf die fünf Patienten mit Lokalrezidiv keine therapeutische Konsequenz. Patienten mit negativer Biopsie nach 18 Monaten entwickelten signifikant weniger Lokalrezidive (**Abbildung 3.24**; $p=0,0022$) nach 5 und 10 Jahren (18% und 38%) als Patienten mit positiver Biopsie (32% und 62%). Ebenso war die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung signifikant niedriger, wenn die Biopsie negativ war ($p=0,0121$). Nach 5 und 10 Jahren entwickelten 22,4% und 55,8% der Patienten mit positiver Biopsie Metastasen, im Gegensatz zu 11,1% und 17% der Patienten mit negativer Biopsie (**Abbildung 3.25**).

Auch wenn die prognostische Information, welche die Biopsie nach frühestens 18 Monaten liefert, eindrucksvoll ist, stellt sich doch die Frage nach dem Sinn der Biopsie als Routineuntersuchung. Erstens ist der Eingriff für den Patienten sehr unangenehm, zum Zweiten ist mit dem prostataspezifischen Antigen ein sehr potenter Tumormarker und Verlaufparameter vorhanden, der sowohl prätherapeutisch als auch posttherapeutisch eine enorme Aussagekraft besitzt (s. **Kapitel 3.2**). Zudem haben Untersuchungen ergeben, daß das PSA mit dem Biopsiebefund positiv korreliert ist, d.h. daß eine positive Biopsie sehr häufig auch schon mit einem erhöhtem oder ansteigenden PSA verbunden ist (ZAGARS et al., 1995b; ZELEFSKY et al., 1998).

Im eigenen Patientengut waren leider keine PSA-Werte dokumentierbar, die zeitlich mit der Biopsie zusammenfielen. Somit konnte dieser Zusammenhang nicht bewertet werden. Es wurde jedoch eine andere Überlegung angestellt: Da die Werte für das PSA 12 Monate nach Radiotherapie und die entsprechenden Biopsie zu einem späteren Zeitpunkt (im Mittel nach 18 Monaten) vorlagen, wurde versucht, diese Informationen miteinander zu korrelieren. Dies

mit der Idee, anhand eines relativ frühen PSA-Wertes das Ergebnis der Biopsie nach 18 Monaten abschätzen bzw. vorhersagen zu können. Auch wenn nur 49 Patienten ausgewertet werden konnten, zeigt sich doch ein interessantes Ergebnis. Hatte sich das PSA innerhalb von 12 Monaten normalisiert, waren immerhin 60% der Biopsien nach 18 Monaten negativ. Bei einem pathologischen PSA hingegen waren immerhin 75% der Biopsien positiv. Die beobachteten Unterschiede sind mit $p=0,044$ signifikant. Zu beachten ist allerdings, daß ein normaler PSA-Wert nach 12 Monaten in 40% der Fälle mit einer positiven Biopsie vergesellschaftet war. Eine positive Biopsie ist immer mit einem schlechteren lokalrezidivfreiem Überleben verknüpft (**Abbildung 3.24, Tabelle 3.7**). Somit können diese Risikopatienten allein mittels PSA-Kontrolle nicht erfaßt werden.

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, daß das PSA ein sehr guter Parameter ist, um das Risiko für ein Therapieversagen im weiteren Verlauf abzuschätzen. Die positive Korrelation von PSA-Spiegel mit dem Biopsiebefund stellt überdies eine Biopsie als Routinemaßnahme in Frage. Diese sollte, wie von PRESTIDGE et al. (1991) gefordert, nur bei verdächtigem Tastbefund durchgeführt werden.

Im eigenen Patientengut traten die Lokalrezidive wie beschrieben im Median 25,5 Monate nach Biopsie auf, Metastasen als erste Ereignisse des Therapieversagens im Median nach 58 Monaten. Die Patienten mit Lokalrezidiv verstarben nach median 80 Monaten, die mit systemischer Progression nach 73 Monaten. Die klinische Relevanz einer positiven Biopsie war sehr gering. Die fünf Patienten, bei denen aufgrund eines abnormen Tastbefundes die Diagnose Lokalrezidiv gestellt wurde, wurden einer palliativen Hormontherapie zugeführt.

Die Tatsache, daß nach Radiotherapie doch eine geraume Zahl an Biopsien positiv ist und bleibt und eventuell zu einem klinisch faßbaren Lokalrezidiv führt, stützt jedoch die Erkenntnis, daß eine Heilung durch Radiotherapie seltener erreicht wird als üblicherweise angenommen.

Nach wie vor bleibt der Endpunkt „Lokalrezidiv“ ein nicht präzise definiertes Ereignis. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Studien zu ermöglichen und allgemeingültige Therapieempfehlungen zu erarbeiten, wäre es sinnvoll, wie beim biochemischen Therapieversagen, eine Definition für das Lokalrezidiv als Vorgabe zu erarbeiten. Diese sollte dann durchaus rigider sein als die im ersten Abschnitt dieses Kapitels beschriebene und üblicherweise verwendete Definition.

4.1.3 Die Bedeutung der lokalen Kontrolle

Die Bedeutung der lokalen Kontrolle liegt nicht nur darin, daß ein direktes Abschätzen des Therapieerfolges möglich ist, sondern daß ihr auch eine wichtige Rolle bezüglich Lebensqualität und weiterer Prognose zukommt.

Ein Lokalrezidiv kann größere Interventionen, wie TUR-P, Laserkoagulation, suprapubische Blasenkateter oder Stents, zur Folge haben (KUBAN et al., 1993). Es konnte gezeigt werden, daß die mit einem Lokalrezidiv verbundene Morbidität abhängig ist von Tumorstadium, Differenzierungsgrad und primärer Behandlungsmodalität (SCHELLHAMMER et al., 1989).

Vergleicht man nun im eigenen Krankengut das metastasenfremie Überleben von Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelt haben, mit dem von Patienten, die keinen Anhalt für eine Tumorprogression zeigten, so traten bei Patienten mit Lokalrezidiv signifikant häufiger Metastasen auf ($p=0,0114$). 55% der Patienten mit Lokalrezidiv wiesen nach 10 Jahren eine Fernmetastasierung auf, im Vergleich zu 35% der Patienten ohne lokales Rezidiv (**Abbildung 3.26**). Ähnliche Beobachtungen wurden schon früher gemacht. Die häufigere Metastasierung nach Lokalrezidiv blieb unabhängig von Tumorstadium und der Differenzierung erhalten (PEREZ et al., 1986; KUBAN et al., 1987; ZAGARS et al., 1991a; FUKS et al., 1991).

Hier stellt sich die Frage, ob die Fernmetastasierung eine Folge des lokalen Rezidivs ist, oder ob es sich um zwei unabhängige Ereignisse handelt. FUKS et al. (1991) konnten eine kausale Beziehung zwischen lokalem Rezidiv und konsekutiver Metastasierung zeigen. Die lokale Kontrolle nach Jod-125-Implantation war die bedeutendste, prognostische Variable für eine Disseminierung. Fernmetastasen traten im Median 20 Monate später auf als das Lokalrezidiv. Zudem konnten sie beobachten, daß Fernmetastasen bei Patienten mit guter lokaler Kontrolle früher (im Median 37 Monate nach RT) auftraten als bei Patienten mit Lokalrezidiv (im Median 54 Monate nach RT). Bei Patienten, die nur Metastasen aufweisen, muß also von einer Mikrometastasierung ausgegangen werden, die bereits vor Therapie stattgefunden hat, wohingegen bei Patienten mit Lokalrezidiv und konsekutiver Metastasierung von einer kausalen Beziehung ausgegangen werden kann (FUKS et al., 1991).

Betrachtet man das tumorspezifische Überleben, so ist die Metastasierung der limitierende Faktor, unabhängig davon, ob ein Lokalrezidiv vorliegt oder nicht (**Abbildung 3.27**) ($p=0,0003$), was bereits von SCHELLHAMMER et al. (1993b) beschrieben wurde.

Auch wenn Patienten, die ausschließlich ein Lokalrezidiv haben, eine längere Zeit überleben können, so ist doch das Risiko für eine Fernmetastasierung deutlich erhöht und die damit verbundene Prognose infaust.

4.1.4 Faktoren, die einen Einfluß auf die lokale Kontrolle haben

Hierzu zählen vor allem Feldgröße und applizierte Gesamtdosis. Beide Parameter wurden in vorliegender Arbeit berücksichtigt.

4.1.4.1 Feldgröße

Bei der Feldgröße wurde kleinvolumige und großvolumige Bestrahlung unterschieden. In der univariaten Analyse ließen sich keine Unterschiede im lokalrezidivfreien oder krankheitsfreien Überleben feststellen, auch dann nicht, wenn die verschiedenen Dosisgruppen, das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad berücksichtigt wurden. Auch in der multivariaten Analyse konnte die Feldgröße nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Dies deckt sich mit Beobachtungen früherer Studien, die dementsprechend auch zu der Empfehlung führten, unabhängig von Tumorgröße oder Differenzierung, die Prostata und Samenblasen nur kleinvolumig zu bestrahlen (PILEPICH et al., 1986; ROUNSAVILLE et al., 1987; HANKS et al., 1988). Auch wenn das biochemisch krankheitsfreie Überleben als Endpunkt betrachtet wurde, konnte kein Unterschied festgestellt werden (MAGRINI et al., 1998). Zwar wird die Diskussion immer noch kontrovers geführt, jedoch erscheint eine prophylaktische Beckenbestrahlung bei Risikopatienten nicht sinnvoll, da okkulte Beckenlymphknotenmetastasen schon als Zeichen einer systemischen Progression angesehen werden müssen (STOCK et al., 1998).

4.1.4.2 Tumordosis

In früheren Arbeiten konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosis und lokaler Kontrolle in Abhängigkeit vom Tumorstadium gezeigt werden (HANKS et al., 1985; HANKS et al., 1988). So wurde zwar für T1-Tumoren keine Dosisabhängigkeit festgestellt, jedoch für alle restlichen T-Kategorien. Patienten mit T2-Tumoren wiesen bei einer Dosis zwischen 60 und 70 Gy eine wesentlich bessere lokale Kontrolle auf als bei einer Dosis kleiner 60 Gy. Eine Dosissteigerung auf über 70 Gy brachte keinen weiteren Vorteil. Für das Stadium T3 konnte festgestellt werden, daß mindestens eine Dosis von 70 Gy oder mehr zu verabreichen ist, um eine verbesserte lokale Kontrolle zu erreichen. Die damit verbundene erhöhte Nebenwirkungsrate ist aber durch die verbesserte Prognose gerechtfertigt. Unabhängig vom PSA-Spiegel, vom Tumorstadium und vom Differenzierungsgrad konnten POLLACK (1998) und ZAGARS (1998) die Dosis als eigenständigen Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben identifizieren.

Unsere Patienten wurden entsprechend der verabreichten Gesamtdosis in drei Gruppen aufgeteilt (**siehe Kapitel 2.2.2**). Ein signifikanter Unterschied im lokalrezidivfreien Überleben konnte nicht festgestellt werden. Wahrscheinlich ist die Fallzahl in der ersten Gruppe mit 35 Patienten und in der dritten Gruppe mit 67 Patienten zu klein, um nennenswerte Unterschiede zum Vorschein zu bringen. Desweiteren wurde ein viel engerer Dosisbereich von 6000 cGy bis 7200 cGy betrachtet als in der gesichteten Literatur. Zudem war die Verteilung der T-Kategorien und des Differenzierungsgrads zwischen den einzelnen Gruppen sehr inhomogen (**Tabelle 3.15 und 3.16**). So waren in der Gruppe mit der höchsten Gesamtdosis signifikant häufiger Tumoren einer höheren T-Kategorie oder eines schlechteren Differenzierungsgrades vertreten. Ein möglicher Einfluß der Dosis könnte sich hinter dieser Inhomogenität verstecken, da man erwarten müßte, daß diese Patientengruppe ein schlechteres lokalrezidivfreies Überleben aufweisen müßte.

Der beobachtete Unterschied im krankheitsfreien Überleben ist unerwartet, da Patienten, die eine niedrigere Dosis erhalten haben, deutlich besser abschneiden ($p=0,0008$). Dieser Widerspruch läßt sich aber auch sehr gut auf die oben genannte ungleiche Verteilung zurückführen, da hier das höhere Metastasierungspotential von Tumoren größerer Ausdehnung und schlechterer Differenzierung den Ausschlag für das schlechtere Überleben gibt.

In der multivariaten Analyse nach Cox kommt der Dosis bezüglich des lokalrezidivfreien und krankheitsfreien Überlebens keine Bedeutung zu (**Tabelle 3.24 und 3.27**). Die inkonsistenten Ergebnisse der univariaten Analyse sind somit zumindest teilweise durch den Einfluß der oben genannten Faktoren bedingt, da die Feldgröße nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden konnte.

Daß sich die Dosis jedoch als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens und tumorspezifischen Überlebens herausstellt, ist schwieriger zu beurteilen (**Tabelle 3.19 und 3.22**). Zum einen fehlt ein gesicherter Einfluß auf die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben, die beide zumindest das tumorfreie Überleben bestimmen. Zum anderen ist das relative Risiko für die einzelnen Dosisgruppen nicht konsistent mit der Erwartung. Zwar haben die Patienten, die zwischen 6000 cGy und 6480 cGy bestrahlt wurden, ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben als die Patienten in der höchsten Dosisgruppe (**Tabelle 3.20 und 3.23**). Diese schneiden aber wiederum deutlich schlechter ab als Patienten der mittleren Dosisgruppe (**Tabelle 3.20 und 3.23**), was nicht der Erwartung, die durch eben zitierten Studien gesichert wurde, entspricht.

Ein sicherer Einfluß der Dosis auf das lokalrezidivfreie und krankheitsfreie Überleben konnte in dieser Arbeit somit nicht bestätigt werden.

Da beim lokalisierten Prostatakarzinom die Feldgröße keine Rolle spielt, jedoch die Dosis sehr wohl, besteht hier die Möglichkeit gezielt einzugreifen. In Form der konformierenden Bestrahlung mit einer gleichzeitigen Dosisescalation versucht man, der oben gewonnen Erkenntnis gerecht zu werden, indem man die höhere Dosis auf ein Volumen beschränkt, das im großen und ganzen der Form der Prostata evtl. mit Samenblasen entspricht. Dabei erhofft man sich eine verbesserte lokale Kontrolle bei gleichzeitig nicht erhöhter Nebenwirkungsrate. Vielversprechende Studien sind bereits veröffentlicht worden (SANDLER et al., 1993; ZELEFSKY et al., 1998).

4.2 Einfluß von klinischen und therapeutischen Faktoren auf die Prognose

4.2.1 Tumorstadium und Differenzierungsgrad

Vor der PSA-Ära waren Tumorstadium und Differenzierungsgrad die vorherrschenden Prognosefaktoren für alle bedeutsamen Endpunkte (BAGSHAW et al., 1994; ZAGARS et al., 1993b; SWANSON et al. 1994). Interessanterweise sind diese beiden Faktoren durch die prädiktive Bedeutung des PSA in den Hintergrund getreten (ZAGARS et al., 1997). Tumorstadium und Differenzierungsgrad blieben zwar in der univariaten Analyse weiterhin signifikante Prognosefaktoren. Sobald aber das biochemisch krankheitsfreie Überleben betrachtet wurde oder das PSA in die multivariate Analyse aufgenommen wurde, lieferte die Differenzierung nur noch wenig zusätzliche prognostische Information und das Tumorstadium praktisch keine mehr (PISANSKY et al., 1993; ZIETMANN et al., 1994; ZAGARS et al., 1995b).

ZAGARS et al. (1997) führen dies auf die relativ kurze Nachbeobachtungszeit in diesen Studien im Zusammenhang mit dem neuen Endpunkt „biochemisch krankheitsfreies Überleben“ zurück. Sie konnten in einer Studie mit einem relativ langen medianen Follow-up von 43 Monaten zeigen, daß sowohl PSA als auch die in den Hintergrund getretenen Faktoren Stadium und Grad eine unabhängige prognostische Bedeutung in der univariaten wie multivariaten Analyse besitzen. Während das PSA stark mit dem Endpunkt „biochemisch krankheitsfreies Überleben“ korrelierte, war dies für Stadium und Grad beim metastasenfrem Überleben nicht der Fall.

Im eigenen Datengut konnten diese Beobachtungen zumindest in der univariaten Analyse weitgehend bestätigt werden. So hatten sowohl Stadium als auch Differenzierungsgrad einen signifikanten Einfluß auf die beschriebenen Endpunkte.

Interessant ist, daß das Tumorstadium nicht mit dem Gesamtüberleben korreliert war (**Abbildung 3.1**), jedoch deutlich mit dem tumorspezifischen Überleben. Wahrscheinlich haben alterspezifische Einflüsse die Unterschiede in der Mortalität zwischen den einzelnen Stadien verwischt. Dies ist gut möglich, da im eigenen Datengut das Durchschnittsalter der Patienten 71 Jahre beträgt im Gegensatz zu 64,5 Jahren in der Stanfordserie, die diesen Zusammenhang belegen konnte (BAGSHAW et al., 1993).

Beim tumorspezifischen und metastasenfrem Überleben war von signifikanter Bedeutung, ob kapselüberschreitendes Wachstum vorlag oder nicht (**Abbildung 3.2 und 3.5**). Betrachtet man krankheitsfreies Überleben, so konnte mit steigender Tumorgröße ein vermindertes Überleben festgestellt werden. Gerade der PSA-Anstieg als zusätzliches Ereignis beim krankheitsfreien Überleben ließ eine sehr feine Diskriminierung zu. Was die lokale Kontrolle betrifft, so war die Prognose signifikant schlechter, sobald ein Stadium T2 oder höher vorlag.

Schlecht differenzierte Tumoren zeigten bei jedem betrachteten Endpunkt ein signifikant schlechteres Überleben als gut oder mäßig differenzierte Tumore. Ebenso schnitten Patienten mit G1-Tumoren deutlich besser ab als die übrigen Differenzierungsgrade.

Eine uneinheitliche Position nahmen mäßig differenzierte Tumoren ein. Beim Gesamtüberleben zeigten sie eine ähnlich gute Prognose wie G1-Tumoren (**Abbildung 3.6**), bei der lokalen Kontrolle hingegen schnitten sie vergleichbar schlecht ab wie G3-Tumoren (**Abbildung 3.9**). Bei den übrigen Endpunkten war jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Differenzierungsgraden feststellbar. Mit zunehmendem Differenzierungsgrad sanken die Überlebensraten für die einzelnen Endpunkte.

In der multivariaten Analyse spielte die T-Kategorie überhaupt keine Rolle. Die histologische Differenzierung konnte sich beim krankheitsfreien Überleben als unabhängiger prognostischer Faktor behaupten. So haben Patienten mit abnehmender Differenzierung ein steigendes Risiko, eine klinische Progression zu entwickeln. Interessanterweise spielt die Differenzierung keine Rolle mehr, sobald das PSA nach zwölf Monaten pathologisch ist (**Abbildung 3.29**). Ist das PSA hingegen im Normbereich läßt der Differenzierungsgrad eine sehr feine Risikoabschätzung zu (**Abbildung 3.29**).

In dieser Arbeit konnte die T-Kategorie nicht als unabhängiger Prognosefaktor berechnet werden, der Differenzierungsgrad jedoch für das krankheitsfreie Überleben.

Gegen die überragende Bedeutung des PSA-Wertes nach zwölf Monaten konnte sich nur der Differenzierungsgrad durchsetzen.

Dennoch bleiben sowohl Tumorstadium als auch Differenzierungsgrad weiterhin bedeutsame, therapieentscheidende Variablen, die durch das PSA als mächtigen Einflußfaktor ergänzt, jedoch nicht ersetzt werden. Dies zeigt sich schon allein dadurch, daß diese drei Parameter in wichtige Prognoseindizes integriert wurden (ROACH et al., 1993; LEIBEL et al., 1994; ZAGARS et al. 1995b; D'AMICO et al., 1996; PISANSKY et al., 1997).

4.2.2 Das Alter

Die Bedeutung des Alters für die Prognose wird nach wie vor unterschiedlich bewertet. JOHNSON et al. (1972) berichteten schon sehr früh, daß Patienten unter 50 Jahre eine deutlich schlechtere Prognose haben als ältere Patienten. Ein negativer Einfluß des Alters, wenn auch nur auf das lokalrezidivfreie Überleben, wurde auch von LEIBEL et al. (1984) und von PILEPICH et al. (1987b) gefunden. Als unabhängiger Prognosefaktor wurde das Alter (</>60 Jahre) von GOODMAN et al. (1988) und von ZAGARS et al. (1993b) beschrieben.

Im eigenen Patientengut hat das Alter keine Bedeutung. Dies gilt auch, wenn die Patienten nach Stadium und Differenzierungsgrad unterschieden werden. Allein das Gesamtüberleben wird vom Alter beeinflusst, was aber nicht weiter verwundert, da ältere Patienten häufiger an interkurrenten Erkrankungen versterben. Dies deckt sich mit Beobachtungen, die von anderen Autoren beschrieben worden sind (BAGSHAW et al., 1993; CROOK et al., 1996; PISANSKY et al., 1997; ZAGARS et al., 1997). Die häufig geäußerte Annahme, daß das Prostatakarzinom bei jüngeren Patienten einen aggressiveren Verlauf zeigt als bei älteren Patienten, konnte nicht bestätigt werden. Dies entspricht auch früheren Beobachtungen, bei denen ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der histologischen Differenzierung festgestellt werden konnte (BAGSHAW et al., 1993).

4.2.3 Die transurethrale Resektion

Es konnte gezeigt werden, daß eine transurethrale Resektion vor Radiotherapie einen negativen Einfluß auf das metastasenfreie, krankheitsfreie und somit auch auf das tumorspezifische Überleben von Patienten im Stadium T3, nicht jedoch im Stadium T1/2, hat (PILEPICH et al., 1987b; PILEPICH et al., 1989; ZAGARS et al., 1993b; ZAGARS et al., 1995b). Dieser Effekt war sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zu beobachten.

In einer neueren Arbeit konnten ZAGARS et al. (1997) die TUR-P nicht länger als Einflußfaktor identifizieren. Trotzdem sind sie aufgrund früherer Ergebnisse der Meinung, daß dieser Einfluß tatsächlich besteht, zumal in ihrer Serie die TUR-P nur in 9% der Patienten mit Stadium T3/4 durchgeführt wurde und somit ein möglicher Effekt nicht in Erscheinung tritt.

In der Aufarbeitung der eigenen Daten spielte die TUR-P weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse eine Rolle als Prognosefaktor. Auch wenn nach Stadium und Differenzierungsgrad unterschieden wurde, konnte kein Unterschied festgestellt werden. Da bei immerhin 327 von 568 Patienten (56,6%) eine TUR-P durchgeführt wurde, kann eine Verwischung eines möglichen Effektes wegen zu geringer Fallzahl nicht vorliegen.

Es stellt sich aber die Frage, ob die TUR-P tatsächlich eine unabhängige Einflußgröße darstellt. Sie wird hauptsächlich durchgeführt, wenn der Tumor durch Miktionsstörungen und Harnverhalt symptomatisch wird, was für größere Tumoren mit ungünstigerer Prognose spricht. Desweiteren wurde festgestellt, daß bei Patienten im Stadium C der Anteil schlecht differenzierter Tumoren bei biopsierten Patienten geringer war als bei Patienten, die sich einer TUR-P unterzogen (29% versus 42.5%; PEREZ et al., 1996), was zusätzlich für eine ungünstige Prognose spricht.

Diese unterschiedliche Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade konnte im eigenen Datenmaterial nicht gefunden werden. Das könnte den fehlenden Effekt einer vorangegangenen TUR-P erklären und ihre Rolle als unabhängigen Prognoseparameter einschränken.

4.2.4 Hormonelle Maßnahmen

Die neoadjuvante Hormontherapie ist ein altes Konzept, das schon in den vierziger Jahren angewandt wurde, um inoperable Prostatakarzinome durch Zytoreduktion für eine Prostatektomie vorzubereiten (HUGGINS et HODGES, 1941). Dieses Behandlungskonzept ist aber aufgrund der Nebenwirkungen einer Östrogentherapie, der Endgültigkeit einer Orchiektomie, neuer Staging-Methoden und neuerer Therapiemodalitäten wie interstitielle und perkutane Bestrahlung in den Hintergrund getreten (SODERDAHL et al., 1996).

Die hormonelle Ablation nach primärer Radiotherapie oder Prostatektomie hat ihren festen Platz beim systemisch progredienten Prostatakarzinom (CATALONA, 1994).

Da die Ergebnisse der Radiotherapie für fortgeschrittene Stadien (T3/4), für Hochrisikopatienten mit einem prätherapeutischen PSA >30 ng/ml oder mit einem schlechtem Differenzierungsgrad und einem PSA zwischen 10 und 30 ng/ml (SANDS et al., 1995)

ernüchternd sind und mit der heute möglichen reversiblen Androgenblockade ein temporäres Eingreifen möglich ist, hat die Anwendung einer endokrinen Therapie neue Bedeutung in der Evaluierung therapeutischer Konzepte gewonnen.

In welcher Form, ob neoadjuvant, adjuvant oder intermittierend, und bei welchen Patienten diese Therapie durchgeführt werden soll, ist erst präliminär abzuschätzen.

Im neoadjuvanten Setting wird versucht vor einer definitiven Therapie die Tumorlast zu reduzieren. Dies sollte zum einen die Prognose des Patienten aufgrund des günstigeren Tumorstadiums verbessern, zum anderen aber auch das Volumen an bestrahltem, gesundem Gewebe rezudieren.

Gerade die Reduktion des Prostatavolumens und des bestrahlten Volumens von Blase und Rektum konnte in zahlreichen Studien belegt werden (LABRIE et al., 1993; YANG et al., 1995; FORMAN et al., 1995; FURUYA et al., 1998). Daß dies auch eine Verringerung akuter und chronischer Nebenwirkung bedeutet, konnten ZELEFSKY (1997) et HARRISON (1997) zeigen.

Patienten mit neoadjuvanter Therapie wiesen ebenso deutlich weniger positive Biopsien und ein niedrigeres PSA nach 12 und 24 Monaten auf (LAVERDIERE et al., 1997).

CELLINI et al. (1997) konnten, ebenso wie PILEPICH et al. (1995), zeigen, daß nach neoadjuvanten hormonellen Maßnahmen die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben signifikant besser ist als nach alleiniger Strahlentherapie. Ob das tumorspezifische Überleben oder das Gesamtüberleben beeinflußt werden, konnte noch nicht gezeigt werden.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Patienten, bei denen vor Therapie eine hormonelle Ablation durchgeführt worden war, zeigten bezogen auf alle untersuchten Endpunkte ein schlechteres Überleben (**Tabelle 3.9**). Vergleicht man aber die Verteilung der T-Stadien und Differenzierungsgrade in beiden Gruppen, so fällt auf, daß in der Gruppe der neoadjuvant behandelten, signifikant häufiger ungünstige Tumorstadien und Differenzierungsgrade vertreten sind (**Tabelle 3.10 und 3.11**). Es sind also hauptsächlich Patienten mit ungünstiger Prognose einer prätherapeutischen Hormontherapie zugeführt worden. Außerdem handelt es sich nur um 44 Patienten, die zudem sehr unterschiedlich behandelt worden sind (**Tabelle 2.5**). Deshalb muß man sagen, daß diese Patientengruppe zumindest nicht von der vorangegangenen Hormontherapie profitiert hat.

In letzter Zeit wird deutlich, daß zusätzlich zu einem rein neoadjuvanten Therapieansatz bei Risikopatienten eine begleitende Hormontherapie auch nach Abschluß der Radiotherapie weiterzuführen ist. BOLLA et al. (1997) konnten einen signifikanten Vorteil der Patienten, die für 3 Jahre adjuvant mit Goserelin ab Beginn der Radiotherapie behandelt worden waren,

feststellen. Die lokale Kontrolle war signifikant verbessert und die Patienten neigten signifikant seltener zu einer systemischen Progression. Zudem konnte zum ersten Mal auch ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

In einer früheren Studie der Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group konnte aufgrund von zahlreichen interkurrenten Todesfällen, die den kardiovaskulären Nebenwirkungen des verabreichten Diethylstilbestrol zuzurechnen waren, kein Vorteil einer frühen hormonellen Intervention festgestellt werden (BAILAR et al., 1970; BYAR et al., 1973). Dies führte dazu, daß sehr lange eine abwartende Haltung in der Verabreichung von Hormonen eingenommen wurde (CHRISTENSEN et al., 1990). Zudem schreckte die Endgültigkeit einer Orchiektomie viele Patienten von diesem Eingriff ab.

Heute steht mit den LHRH-Agonisten mit oder ohne zusätzlicher Antiandrogengabe eine hochwirksame medikamentöse hormonelle Ablation zur Verfügung, die nicht das kardiotoxische Potential der Östrogene besitzen und auch im Sinne einer reversiblen Blockade eingesetzt werden können (MOUL et al., 1998).

Gerade für Risikopatienten sollte eine frühe hormonelle Intervention zum Standard werden. Als Risikopatienten sind solche zu betrachten, die entweder ein Tumorstadium T3/4 mit einer Gleason Score von 8-10 und ein PSA zwischen 10 und 30 ng/ml, ein PSA > 30 ng/ml (SANDS et al., 1995) oder ein Ausgangs-PSA >0.5 ng/ml nach neoadjuvanter Therapie aufweisen (RICHAUD et al., 1998).

4.3 Das prostataspezifische Antigen

4.3.1 Allgemeines

Das prostataspezifische Antigen ist ein Glykoprotein, das neben der prostatatischen sauren Phosphatase, dem prostataspezifischen Protein und dem humanen Kallikrein 2 von den Deckzellen des Azinus und Duktus der Prostata Drüse produziert wird (BAUER, 1992). Seine Bedeutung liegt in der Verflüssigung der Seminalflüssigkeit, um die Motilität und Ernährung der Spermien zu gewährleisten, und zusammen mit der Seminalflüssigkeit in der Freisetzung einer Kinin-ähnlichen Substanz, die vaginale und uterine Kontraktionen auslöst, um die Spermienaszension zu erleichtern (LILJA, 1985; FICHTNER et al., 1994). Das prostataspezifische Antigen kann nicht nur im prostatatischen Gewebe festgestellt werden, sondern auch im Serum von Patienten mit Prostatakarzinom. Entsprechend des Laborassays liegt der Bereich für einen normalen PSA-Wert zwischen 0.4 ng/ml und 4 ng/ml.

Bei der Beurteilung erhöhter PSA-Spiegel, insbesondere prätherapeutisch, gilt es zu beachten, daß verschiedene Faktoren Einfluß auf dessen Höhe nehmen. Dies gilt besonders für die Grauzone zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml. So handelt es sich nicht um einen absolut prostataspezifischen Tumormarker, da das PSA bereits im Pankreas und anderen Speicheldrüsen (ELGAMAL et al., 1996) und auch bei Frauen in den periurethralen, intraurethralen und den Cowper'schen Drüsen festgestellt werden konnte (ELGAMAL et al., 1995a). Unter nichtpathologischen Bedingungen führen diese extraprostatatischen Quellen nicht zu einer Kontamination (ELGAMAL et al., 1995b; OESTERLING et al., 1995), ansonsten müßten sie theoretisch mit in Betracht gezogen werden.

Das PSA ist ebenfalls kein karzinomspezifischer Parameter. So konnte eine Erhöhung über die Norm in unterschiedlichem Umfange auch bei benignen Erkrankungen der Prostata beobachtet werden (WILIAMS, 1991), wie bei der benignen Prostatahyperplasie und der akuten und chronischen Prostatitis.

Auch diagnostische und therapeutische Maßnahmen können zu einer signifikanten Erhöhung beitragen. Dies wurde im Rahmen einer Prostatamassage, Prostatabiopsie oder TUR-P beobachtet (OESTERLING et al., 1993a; YUAN et al., 1992).

Desweiteren konnte festgestellt werden, daß die Grenze zum Pathologischen alters- und rasseabhängig ist, was zu der Empfehlung führte, dementsprechend die Obergrenzen zu definieren (OESTERLING et al., 1993b). Danach haben jüngere Patienten eine niedrigere Schwelle als Ältere, Schwarze haben durchschnittlich höhere Normwerte als die weiße Bevölkerung.

Aufgrund der oben genannten Einflüsse erstaunt es nicht, daß HUDSON et al. (1989) zeigen konnte, daß 30% aller auf die Prostata begrenzten Karzinome bei einer Obergrenze von 4 ng/ml übersehen worden wären, und immerhin 21% aller Patienten mit benigner Prostatahyperplasie falsch-positiv waren und sich unnötigerweise einer Prostatabiopsie unterziehen mußten. Das PSA muß also im Zusammenhang mit anderen Untersuchungsergebnissen beurteilt werden. Im Moment stellt die Kombination aus digital rektaler Untersuchung und PSA-Bestimmung den Goldstandard dar (CATALONA et al., 1991).

4.3.2 Korrelation von PSA, Stadium und Differenzierung

Ein Zusammenhang zwischen PSA und Tumorstadium ist vielfach beschrieben worden (DUNDAS et al., 1990; MEEK et al., 1990; ZAGARS et al., 1991b; COX et al., 1994;

TESHIMA et al., 1995; LANDMANN et al., 1995). Dabei zeigte sich, ebenso wie in dieser Analyse, daß der mediane PSA-Wert mit zunehmender lokaler Tumorausdehnung ansteigt.

Zu beachten ist, daß die Mittelwerte und Mediane eines Kollektivs verglichen wurden. Betrachtet man nämlich Minima und Maxima der PSA-Werte in den einzelnen T-Kategorien (**Tabelle 3.1**), so relativiert sich die Bedeutung der vorhandenen Korrelation, da es zu Überschneidung von Einzelwerten zwischen den Stadien kommt. Dies bedeutet, daß es nicht sinnvoll oder möglich ist, von individuellen PSA-Werten auf eine bestimmte T-Kategorie zu schließen. Mit diesem Problem sahen sich auch die oben genannten Studien konfrontiert.

Die große Variation des prätherapeutischen PSA-Wertes innerhalb eines Tumorstadiums konnte noch nicht erklärt werden. Es ist nach wie vor unklar, ob es sich um spezielle Eigenschaften des lokalen Prozesses handelt oder Ausdruck einer bereits stattgehabten Mikrometastasierung ist (ZAGARS et al., 1991a). Eine einfache Erklärung wäre, daß eine große Spannweite von Tumorumfängen in ein und demselben T-Stadium zusammengefaßt werden, da das beim klinischen Staging mittels digital rektaler Untersuchung festgestellte Tumorumfang nicht mit dem tatsächlich in der Prostata vorhandenen korrelieren muß (SPIGELMAN et al., 1986). Eine weitere Ursache könnte in einer gleichzeitig bestehenden Prostatahyperplasie liegen, die das Serum-PSA um 0,35 ng/ml/ccm erhöht (STAMEY et al., 1989b), im Gegensatz zum Prostatakarzinom, das das PSA um den Faktor 10 mehr beeinflusst (STAMEY, 1989). Patienten mit vergleichbarem Karzinomvolumen können demnach durchaus verschiedene PSA-Werte aufweisen, sofern zusätzlich eine Prostatahyperplasie besteht. Um diesem Effekt Rechnung zu tragen, wurde das Konzept der PSA-Dichte entwickelt. Dabei wird der PSA-Wert durch das Prostatavolumen, das mittels transrektalem Ultraschall ermittelt wurde, dividiert. Patienten mit höherer PSA-Dichte haben einen größeren Tumoranteil in der Prostata als Patienten mit niedriger PSA-Dichte (BENSON et al., 1992a; BENSON et al., 1992b). Ob sich dieses Konzept in der breiten klinischen Anwendung betätigt, bedarf weitere Untersuchungen.

Gleichzeitig stellt sich aber auch die Frage, ob die Ergebnisse anderer Studien bezüglich der Langzeitprognose miteinander vergleichbar sind, wenn die einzelnen Arbeiten schon innerhalb desselben Stadiums enorme Unterschiede in der Schwankungsbreite der PSA-Werte aufweisen. Da das PSA einen bedeutenden prognostischen Faktor neben Stadium und Grade darstellt (ZAGARS et al., 1997), müßten bei einem Vergleich der Behandlungsergebnisse beobachtete Unterschiede nicht auf die Behandlungsform selbst, sondern auf die Unterschiede in den prätherapeutischen PSA-Werten zurückgeführt werden (TESHIMA et al., 1995).

STAMEY et al. (1989a) untersuchte die Wahrscheinlichkeit positiver Lymphknoten in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel. Es zeigte sich, daß kein Patient mit einem PSA kleiner gleich 10 ng/ml positive Lymphknoten aufwies. Andererseits hatten von den Patienten, die einen PSA-Wert größer gleich 50 ng/ml aufwiesen, 2/3 mikroskopische Lymphknotenmetastasen und 90% eine Infiltration der Samenbläschen. PARTIN und Kollegen (1993) kombinierten Gleason Score und PSA, um die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen abschätzen zu können. Bei einem PSA kleiner 2,8 ng/ml und Gleason Score kleiner 4 lag die Inzidenz einer Infiltration der Samenbläschen oder regionalen Lymphknoten bei 1%. War das PSA größer als 40 ng/ml und Gleason Score größer 8, so lag der Anteil bei immerhin 60%. Da nur 18 Patienten eine Staging-Lymphonodektomie erhielten, konnte dieser Aspekt in unserer Arbeit nicht untersucht werden.

PEREZ (1996) folgert aus den Ergebnissen dieser Studien, daß eine Lymphonodektomie oder Bestrahlung des kleinen Beckens in einem großen Prozentsatz der Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom vermieden werden kann. Zudem könnte nicht invasiv entschieden werden, ob eine Prostatektomie indiziert ist (DAVER et al., 1980; OESTERLING et al., 1988; STAMEY et al., 1987).

Ob man anhand des PSA-Wertes das Risiko für Fernmetastasen vorhersagen kann, war nicht Ziel dieser Arbeit. CHYBOWSKY et al. (1991) beobachtete unter 306 Patienten mit einem PSA-Wert kleiner gleich 20 ng/ml nur einen mit positivem Knochenszintigramm. Gleichzeitig müssen PSA-Werte über 100 ng/ml, den Verdacht nahelegen, daß eine Fernmetastasierung bereits eingesetzt hat (FERRO et al., 1987). Bei neu diagnostizierten Prostatakarzinomen mit niedrigem PSA-Spiegel könnte durchaus das routinemäßig geforderte prätherapeutische Knochenszintigramm entfallen. Zu bedenken ist aber, daß dieses nach wie vor als Referenzaufnahme für spätere Vergleiche von großer Bedeutung ist.

Eine mögliche Korrelation von PSA und Differenzierungsgrad ist schwieriger zu beurteilen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den PSA-Werten der einzelnen Differenzierungsgrade, allerdings war die Korrelation mit $r=0,233$ nicht stark ausgeprägt. Mit steigenden PSA-Werten nimmt die Differenzierung ab, wobei dies nur für Grad 1 und 2 gilt, da sich die medianen PSA-Werte von Grad 2 und 3 nicht signifikant voneinander unterscheiden (**Tabelle 3.2**). Die Angaben in der Literatur diesbezüglich sind sehr widersprüchlich. ZAGARS und Kollegen (1991b) fanden überhaupt keinen statistischen Zusammenhang, während TESHIMA et al. (1995) eine statistisch signifikante Korrelation beobachteten, bei der der PSA-Wert mit abnehmender Differenzierung zunahm. HAAPAINEN und Mitarbeiter (1991) wiederum stellten fest, daß G2-Tumoren höhere PSA-

Spiegel aufwiesen als G1- und G3-Tumoren. Dies erklären sie damit, daß G1-Tumoren aufgrund ihrer geringeren Tumormasse und G3-Tumoren aufgrund ihrer Entdifferenzierung entsprechend weniger PSA synthetisieren und sezernieren.

Ebenso beobachtet man wie beim Tumorstadium eine Überlappung von PSA-Werten zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden, wodurch ein Rückschluß von einem individuellen PSA auf eine bestimmte Differenzierung unsinnig wird.

Abschließend läßt sich sagen, daß das PSA in Kombination mit dem T-Stadium und dem Differenzierungsgrad ein wichtiges Hilfsmittel ist, um eine extrakapsuläre Tumorausdehnung, den pathologischen Lymphknotenstatus und eine mögliche Fernmetastasierung abschätzen zu können, um aufwendige diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu reduzieren. Aufgrund eines individuellen PSA-Wertes aber Aussagen über das lokale Tumorgeschehen zu treffen, was T-Stadium und Differenzierungsgrad betrifft, erscheint nicht sinnvoll.

4.3.3 Die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen PSA-Wertes

Zahlreiche Studien belegen die Bedeutung des prätherapeutischen PSA-Wertes als unabhängigen Prognosefaktor (RITTER et al., 1992; LANDMANN et al., 1989; RUSSELL et al., 1991; ZAGARS et al., 1992; DUNDAS et al., 1990). In vorliegender Arbeit konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Dabei ist zu beachten, daß das PSA nach zwölf Monaten als potentester Einflußfaktor in der Berechnung integriert war und beide PSA-Werte nicht automatisch als unabhängig voneinander angesehen werden können. In den oben zitierten Studien war nur das prätherapeutische PSA in die multivariate Analyse aufgenommen worden.

Ein signifikanter Einfluß des PSA-Wertes vor Radiotherapie konnte jedoch in der univariaten Analyse dieser Studie beobachtet werden. Patienten mit höheren Ausgangswerten haben eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit niedrigeren oder sogar normalen Werten (**Kapitel 3.2.5.1**).

Während sich das Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Gruppen nicht voneinander unterscheidet, kann beim alterskorrigierten, tumorspezifischen Überleben ein signifikant besseres Überleben der Patienten mit Werten unter 20 ng/ml festgestellt werden ($p=0,0074$). Eine feinere Aufgliederung der Werte unter 20 ng/ml erbrachte keine signifikanten Unterschiede (**Abbildung 3.15**).

Dieses Ergebnis verwundert nicht, wenn man das krankheitsfreie Überleben betrachtet. Ein höheres PSA ist verbunden mit einem signifikant höherem Risiko, eine klinische Progression zu entwickeln, die dann den limitierenden Faktor für das Überleben darstellt. Dabei besteht

jetzt ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen PSA-Gruppen (**Abbildung 3.16**). Die Ergebnisse des krankheitsfreien Überlebens in anderen Studien verglichen mit den eigenen können der **Tabelle 4.1** entnommen werden.

Tabelle 4.1: Krankheitsfreies Überleben im Vergleich mit anderen Studien

Studie	Anzahl	Krankheitsfreies Überleben	Krankheitsfreies Überleben und initialer PSA-Wert				Followup
			≤ 4 ng/ml	4,1 – 10 ng/ml	10,1 – 20 ng/ml	≥20 ng/ml	
FIJUTH et al. (1992)	146	---	---	100%	60%	---	28 Monate median
PEREZ et al. (1996)	317	87%	---	92%	83%	61%	3,6 Jahre median
PISANSKY et al (1997).	241	90%	---	91%	60%	---	2 Jahre median
ZAGARS et al. (1993b)	314	88%	95%	---	85%	63%	1,5 Jahre median
ZIET-MANN et al. (1994)	161	90%	---	83%	35%	10%	4 Jahre aktuarial
LEE et al. (1995)	500	---	---	85%	59%	34,5%	-----
BLASKO et al. (1996)	226	96%	---	82%	78%	65%	5 Jahre aktuarial
ZAGARS et al. (1995a)	703	---	94%	67%	23%	-----	
Eigene Daten	332	75%	87%		79%	62%	43 Monate

Wie zu ersehen ist, besteht die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit darin, daß die Autoren eine zum Teil unterschiedliche Gruppierung der PSA-Werte verwendet haben, nicht für jede Gruppe Patienten vorlagen und sich die medianen Followup-Zeiträume doch sehr unterscheiden. Zu erkennen ist aber eindeutig, daß mit steigendem PSA die Prognose für ein krankheitsfreies Überleben drastisch sinkt.

Betrachtet man nun das metastasenfremde und lokalrezidivfreie Überleben (**Abbildung 3.18 und 3.17**), so erkennt man, daß die Unterschiede im krankheitsfreien Überleben zwischen den einzelnen Gruppen hauptsächlich durch das Auftreten von Metastasen bedingt sind, denn die einzelnen PSA-Gruppen unterscheiden sich ebenfalls signifikant in ihrem metastasenfremden

Überleben. Mit zunehmendem PSA-Spiegel steigt also das Risiko, Metastasen zu entwickeln. Dies ist nämlich für das lokalrezidivfreie Überleben nur bedingt der Fall. Zwar kann man sagen, daß mit einem höherem PSA die Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, signifikant ansteigt ($p=0,0049$). Aber dies ist hauptsächlich durch den deutlichen Unterschied zwischen den Patienten mit normalen PSA-Werten und den Patienten mit PSA-Spiegeln über 20 ng/ml bedingt. Ansonsten zeigt sich zwischen den Kurven kein signifikanter Unterschied.

Ähnliche Beobachtungen machten auch KUBAN et al. (1995). Hier zeigte das prätherapeutische PSA überhaupt keine Korrelation mit dem lokalrezidivfreien, sehr wohl aber mit dem metastasenfrem Überleben.

ZAGARS et al. (1995b) beobachteten in der univariaten Analyse, daß das initiale PSA sowohl für das metastasenfrem als auch das lokalrezidivfreie Überleben einen signifikanten Einfluß hat. Beim lokalrezidivfreien Überleben zeigte sich mit zunehmendem PSA-Wert eine ansteigende Lokalrezidivrate, wohingegen beim metastasenfrem Überleben erst ab Werten größer 20 ng/ml eine deutlich schlechtere Prognose zu verzeichnen war.

Allein durch die Tatsache, daß der initiale PSA-Wert mit der lokalen Tumorausdehnung korreliert und diese wiederum mit der Prognose für das krankheitsspezifische Überleben, ist die außerordentliche prognostische Bedeutung des prätherapeutischen PSA-Wertes nicht erklärt. Denn statistisch erweist sich der Ausgangswert als unabhängiger Prognosefaktor, sei es, wenn man nach Stadium oder Grad getrennt oder mittels einer multiplen Regression nach Cox seine Bedeutung untersucht (ZAGARS et al., 1992). Dies konnte auch in anderen Studien festgestellt werden, wobei sich herausstellte, daß Tumorstadium und Grade ihre prognostische Bedeutung bei der univariaten Überlebensanalyse in der multivariaten Analyse nicht behaupten konnten (PISANSKY et al., 1992; ZIETMANN et al., 1994; ZAGARS et al., 1995b).

Dadurch wurden die klassischen Prognosefaktoren etwas in den Hintergrund gedrängt und man versuchte, Modelle zu entwickeln, die allein anhand des PSA-Wertes die Prognose abschätzen lassen könnten (D'AMICO et al., 1993; ZAGARS et al. 1993b). ZAGARS et al. (1995a) vermuteten zunächst, daß der neue Endpunkt in der Überlebensanalyse, nämlich ein ansteigendes PSA, verantwortlich sei für die verminderte Aussagekraft von Tumorstadium und –differenzierung.

In einer späteren Studie konnte er jedoch sowohl prätherapeutisches PSA als auch Stadium und Grade als unabhängige Faktoren für das biochemisch krankheitsfreie, metastasenfrem und lokalrezidivfreie Überleben identifizieren. Seiner Ansicht nach ist jetzt nicht mehr der neue Endpunkt, sondern der zu kurze Followup früherer Studien für diese Verschiebung

verantwortlich (ZAGARS et al., 1997). Unbestritten bleibt aber die prognostische Aussagekraft des initialen PSA, besonders schon in Kurzzeitstudien.

Deutlich wird aber auch, daß das PSA als zusätzlicher Parameter zu Stadium und Differenzierungsgrad gesehen werden muß, diese jedoch nicht ersetzen kann. Dies führte zu dem Vorschlag, eine Zuteilung zu bestimmten Therapiestrategien nicht mehr nur nach dem Stadium, sondern auch nach dem prätherapeutischen PSA-Wert vorzunehmen. ZAGARS et al. (1997) bildeten hierfür 7 Risikogruppen, die sich aus Tumorstadium, Gleason Score und gruppierten PSA-Werten zusammensetzen. PISANSKY et al. (1997) entwickelten einen sog. „Multiple Prognostic Index“, der neben Stadium und Gleason Score die absoluten PSA-Konzentrationen enthält und als sog. „Risk Estimate Plot“ mittels linearer Regression berechnet wird. Beiden Ansätzen gemeinsam ist, daß das Tumorstadium als grundlegendes Einteilungskriterium beibehalten wird. Somit kann anhand der beiden anderen Parameter das Risiko innerhalb eines Stadium sehr gut abgeschätzt werden.

4.3.4 PSA-Verlauf nach Radiotherapie

Bereits bei Abschluß der Radiotherapie ist ein deutlicher Abfall des PSA erkennbar (**Abbildung 3.13**), der sich bis 6 Monate nach Radiotherapie fortsetzt. Nach 12 Monaten hat sich der mediane PSA-Wert nicht mehr weiter verändert. Betrachtet man nun die Normalisierungsrate der PSA-Werte in bezug auf den Ausgangspunkt, so findet sich dieser Trend ebenfalls für alle Gruppen bis 6 Monate nach Radiotherapie. Interessanterweise kommt es danach bei Patienten mit einem PSA bis 10 ng/ml nicht mehr zu einer weiteren Normalisierung, jedoch bei den Patienten mit Werten zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml. In der Gruppe mit Werten über 20 ng/ml läßt sich sogar ein leichter Wiederanstieg verzeichnen. Eindeutig zu erkennen ist jedoch, daß mit steigendem prätherapeutischem PSA-Wert die Wahrscheinlichkeit einer posttherapeutischen Normalisierung abnimmt (**Tabelle 3.4**).

Bei zwei Patienten mit prätherapeutisch normalem PSA ist bei Abschluß der Therapie ein erhöhtes PSA zu verzeichnen, das sich nur bei einem wieder normalisiert. Solch kurzfristige Erhöhung im Verlauf der Strahlentherapie sind besonders bei Patienten mit Werten kleiner 20 ng/ml beschrieben und werden durch die plötzliche Freisetzung von PSA aus geschädigten Azinuszellen erklärt (VIJYAKUMAR et al., 1992; VIJYAKUMAR et al., 1995). Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist unklar, eine Änderung der Behandlungsstrategie ist deshalb nicht gerechtfertigt (RUSSELL et al., 1995).

Auch wenn die Fallzahl gering ist ($n=72$) und die Beobachtung auf 12 Monate beschränkt war, kann ein Wert nach 6 Monaten durchaus schon als stabiler Wert nach Radiotherapie angesehen werden und als Ausgangsbefund für eine Abschätzung der Prognose dienen.

Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (RITTER et al., 1992; LANDMANN et al., 1989; ZAGARS et al., 1991a; MEEK et al., 1990; DUNDAS et al., 1990, STAMEY et al., 1989c), die einen vergleichbaren Verlauf des PSA nach Radiotherapie beschreiben und 12 Monate nach Radiotherapie eine weitere Normalisierung von weniger als 10% beobachteten.

Allerdings ist zu beachten, daß auch in den zitierten Arbeiten nur die Normalisierungsraten betrachtet wurden. Als normal wurde ein PSA-Wert entsprechend den Grenzen des entsprechenden Assays gewählt. Im Falle dieser Arbeit lag diese bei 4 ng/ml, LANDMANN et al. (1995) wählten sogar 12,2 ng/ml. Das bedeutet, daß der Zeitraum betrachtet wurde bis zu dem diese Grenze unterschritten wurde. Dieser beträgt, wie beschrieben, in den meisten Fällen 6 Monate. Untersucht man jedoch den Verlauf der Absolutwerte und wählt den Zeitpunkt an dem das niedrigste posttherapeutische PSA erreicht wurde, so zeigt das PSA eine ähnlich verzögerte Tumorcarence wie die klinische und histologische Tumorcarence (ZAGARS et al., 1991b). CRITZ et al. (1996) beschreiben eine mediane Zeitspanne von 19 Monaten bis zum niedrigsten PSA-Wert posttherapeutisch und einem Maximum von 48 Monaten.

Ob dies aber eine prognostische Bedeutung hat, oder ein Wert nach 6 oder 12 Monaten für eine Abschätzung der Prognose ausreichend ist, bedarf weiterer Untersuchungen, da ein Grenzwert für eine Normalisierung noch nicht definiert werden konnte (**siehe Kapitel 4.3.5**).

Für den klinischen Alltag ausreichend ist die oben beschriebene Erkenntnis, daß sich das PSA innerhalb von 6 Monaten entsprechend der Grenzen des verwendeten Assays normalisiert haben sollte, denn ein weiterhin pathologisch erhöhtes PSA kann, unabhängig von dem oben beschriebenen Dilemma, als ungünstiges prognostisches Zeichen angesehen werden (MEEK et al., 1990).

4.3.5 Die prognostische Bedeutung des PSA-Wertes ein Jahr nach Radiotherapie

Nach abgeschlossener Radiotherapie ist unklar, welcher Wert als cut-off für ein normales PSA zu verwenden ist. Anders als nach radikaler Prostatektomie ist nicht zu erwarten, daß die Werte unter 0,2 bis 0,6 ng/ml fallen und somit schon jede meßbare PSA-Konzentration ein Anzeichen für ein Rezidiv darstellt. Anfänglich wurden willkürlich die Normwerte der Labortests als die Grenze zum Pathologischen gewählt. Diese rangieren zwischen 1,5 ng/ml

(LEE et al., 1995) und 12,2 ng/ml (LANDMANN et al., 1995). Zudem wurde meist ein Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten zugrundegelegt, in dem die Normalisierung stattgefunden haben sollte (s. **Kapitel 4.3.4**). Auch wenn BAGSHAW (1996) in einem Editorial eine solch rigide Definition hinterfragt und die Verwendung der sogenannten Landmark-Technik vorschlägt, bei der die Überlebenszeiten erst ab der medianen Zeitspanne bis zum Erreichen des niedrigsten PSA-Wertes berechnet werden, so konnte beobachtet werden, daß die Halbwertszeit des PSA und die Zeit bis zum Erreichen des niedrigsten PSA-Spiegels unabhängig von der Prognose sind (KAVADI et al., 1994; ZAGARS et al., 1994a; RITTER et al., 1992). Dies und der diskutierte PSA-Verlauf nach Radiotherapie (s. **Kapitel 4.3.4**) unterstützt die erwähnte Forderung, daß sich das PSA innerhalb eines definierten Zeitraumes, in den meisten Arbeiten 6 bis 12 Monate, normalisiert haben sollte. Was aber wiederum einen normalen Wert darstellt, bleibt weiterhin offen.

In dieser Arbeit lag die Grenze bei 4 ng/ml entsprechend des Laborassays und die Zeitspanne bei 12 Monaten. Für jeden der betrachteten Endpunkte waren die Überlebensraten für die Patienten mit normalem PSA ungleich günstiger als für diejenigen mit eindeutig pathologischem PSA. Nach drei Jahren hatten 98,7% der Patienten mit pathologischem PSA einen PSA-Anstieg und 71% eine klinische Progression entwickelt, 27% waren verstorben. Dies stand im Kontrast zu 40%, 12% und 6% bei den Patienten mit normalem Laborwert. In der multivariaten Analyse war das PSA nach zwölf Monaten die einzige Variable, die sich als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich aller Endpunkte herauskristallisierte und so bedeutsam war, daß der in der Literatur beschriebene Einfluß des prätherapeutischen PSA-Wertes höchstwahrscheinlich maskiert wurde. Trotzdem muß der Wert von 4 ng/ml als Grenze kritisch gesehen werden, da auch in dieser Gruppe eine nicht geringe Zahl von Lokalrezidiven und Metastasen auftraten, auch wenn diese deutlich hinter der Anzahl bei den eindeutig pathologischen Werten zurückliegt (**Abbildungen 3.22 und 3.23**).

Ein vielversprechender Ansatz ist, den Wert zu definieren, der mit einem krankheitsfreien Überleben über einen langen Zeitraum verbunden ist. STAMEY et al. (1989c) beobachteten einen mittleren PSA-Spiegel von 2,9 ng/ml, ZAGARS et al. (1991a) 1,0 ng/ml und RITTER et al. (1992) 1,1 ng/ml. CRITZ und Kollegen (1996) gehen sogar noch einen Schritt weiter und fordern ein PSA von 0,5 ng/ml als Grenze, ähnlich wie bei der radikalen Prostatektomie. Unterstützt wird dieser Ansatz durch die Beobachtung, daß bei Patienten, die wegen Malignomen nicht prostatischen Ursprungs eine Bestrahlung des kleinen Beckens erhielten, mediane posttherapeutische PSA-Spiegel von 0,65 ng/ml festgestellt wurden, 70% hatten Werte unter 1 ng/ml (WILLET et al., 1994).

Unabhängig davon kann in der Praxis eine Normalisierung (Norm = 4 ng/ml) innerhalb von 12 Monaten als grobe Abschätzung der Prognose dienen. Denn man muß sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz stellen. Auch wenn sich abzeichnet, daß eine frühe hormonelle Intervention bei Risikopatienten sinnvoll ist (DUNDAS et al. 1990; BOLLA et al., 1997) bleibt die Frage offen, ob bei einem Patient allein aufgrund von posttherapeutischen PSA-Werten innerhalb der Norm, aber oberhalb eines geforderten cut-off Wert von 1 ng/ml eine hormonelle Therapie gerechtfertigt ist und er zu der Gruppe der Risikopatienten gezählt werden darf. ZELEFKSY et al. (1995) betonen, daß ein bedeutender Anteil der Patienten mit einem PSA zwischen 1 und 4 ng/ml niemals eine klinische Progression entwickeln werden und daß es unklar ist, ob eine therapeutische Intervention bei diesen Patienten gerechtfertigt ist. Sinnvoller erscheint es posttherapeutische PSA-Werte mit prätherapeutischen Risikofaktoren wie initialem PSA, Stadium und Grade in die Entscheidung miteinzubeziehen. Im Median dauerte es 15 Monate bis ein PSA-Anstieg bei unseren Patienten zu verzeichnen war. Dann vergehen aber durchschnittlich noch 12 Monate bis eine klinische Progression manifest wird (**siehe Kapitel 3.2.4**). Andere Autoren berichten von einer Zeitspanne zwischen 6 Monaten und 5 Jahren (KAPLAN et al., 1993; RITTER et al. 1992; ZAGARS et al., 1994b). Dieser Verlauf spiegelt sich auch im therapeutischen Eingreifen bei den Patienten dieser Studie wieder. Ein erhöhtes PSA bis zur Obergrenze von 10 ng/ml hatte keine therapeutischen Folgen. Von den 175 Patienten, die einen PSA-Anstieg entwickelten, wurde nur bei 22 eine medikamentöse oder operative hormonelle Ablation durchgeführt. Ein therapeutisches Eingreifen bei massiv erhöhtem PSA ohne Klinik lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Erst als Fernmetastasen oder ein Lokalrezidiv auftraten, war dies eine eindeutige Indikation für eine Intervention. Daraus ergibt sich, daß eine therapeutische Intervention bei einem klinisch wie laborchemisch unauffälligen Patienten mit einem posttherapeutischen PSA kleiner 4 ng/ml, soweit er keine prätherapeutischen Risikofaktoren wie Stadium T3/4, Differenzierungsgrad 3 oder ein initiales PSA größer 20 ng/ml aufweist, im Moment noch nicht angezeigt scheint, solange eindeutige Risikogruppen innerhalb der Norm des PSA nicht definiert sind und die Frage nach dem Nutzen einer frühen hormonellen Intervention in bezug auf Lebensqualität und Überleben nicht eindeutig geklärt ist.

Um die Wirksamkeit der Radiotherapie abschätzen und noch weiter verbessern zu können, kann ein cut-off Wert zwischen 0,5 ng/ml und 1 ng/ml sehr wohl als Endpunkt für eine Abschätzung einer Langzeitheilung dienen (ZELEFSKY et al., 1994, CRITZ et al., 1996). So konnte in diesen Studien gezeigt werden, daß, wenn eine dauerhafte lokale Kontrolle mittels Radiotherapie erreicht werden konnte, dies auch mit einem Serummarker wie dem PSA

festgestellt werden kann. Dies ist gerade deshalb bedeutsam, weil in letzter Zeit eine Heilung mittels Radiotherapie hinterfragt worden ist (STAMEY et al., 1993).

4.3.6 PSA-Anstieg nach Radiotherapie

Kommt es im weiteren Verlauf nach Radiotherapie zu einem erneuten PSA-Anstieg, so ist dies ein ungünstiges Zeichen (DUNDAS et al., 1990; KAPLAN et al., 1990; OESTERLING et al., 1988; RITTER et al., 1992; SCHELLHAMMER et al., 1993a). Deshalb wurde schon frühzeitig ein PSA-Anstieg als zusätzliches Ereignis für die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens definiert, neben dem Auftreten von Fernmetastasen oder eines Lokalrezidivs. Zusätzlich wurde noch das biochemisch krankheitsfreie Überleben als Endpunkt definiert, der ausschließlich einen PSA-Anstieg als Ereignis enthält. Der Vorteil dieses neuen Endpunktes liegt darin, daß man schon sehr früh, d.h. lange vor einer klinischen Progression, die Effektivität von Behandlungsstrategien evaluieren und zusätzlich Risikopatienten identifizieren kann, für die es adjuvante Maßnahmen zu entwickeln gilt. Das bedeutet, daß auch Kurzzeitstudien geeignet sind, solchen Fragen nachzugehen.

In unserer Studie konnte bei 111 Patienten einen PSA-Anstieg, der im median nach 15 Monaten auftrat, festgestellt werden. Im Median kam es nach 12 Monate zu einer klinisch Progression. In der Literatur ist ein medianer Zeitraum von 6 Monaten bis fünf Jahre bis zur Manifestation einer Progression beschrieben (KAPLAN et al., 1993; RITTER et al., 1992; ZAGARS et al., 1994b). Da das Prostatakarzinom in seiner Klinik bei verschiedenen Patienten einen zeitlich sehr unterschiedlichen Verlauf aufweist, verwundert dieser enorme Unterschied in der Zeitspanne von PSA-Anstieg bis zur klinischen Progression nicht.

Ein Versuch, dieser Variabilität gerecht zu werden und gleichzeitig prognostische Aussagen über den weiteren Verlauf treffen zu können, ist die Berechnung der PSA-Doubling-Time (PSA-DT). Sie beschreibt die Zeit, innerhalb welcher sich das PSA verdoppelt hat, also eine besondere Form der Kinetik des PSA. Ergebnis verschiedener Studien war, daß Patienten mit langsamer PSA-DT ein deutlich besseres krankheitsfreies Überleben aufweisen als Patienten, deren PSA sich in einer kürzeren Zeit verdoppelt (KAPLAN et al., 1990 und 1991; HANKS et al., 1992a). Für Hochrisikopatienten geben HANKS et al. (1992a) eine PSA-DT von 2 Monaten an, für Patienten mit minimalem Risiko einen Zeitraum von mehr als 60 Monaten. Diese Hochrisikopatienten zeigten auch den frühesten PSA-Anstieg nach Radiotherapie (im median nach 5,3 Monaten) und einen ungünstigen klinischen Verlauf, da 66% innerhalb von 5 Jahren verstarben. Im Gegensatz dazu trat der PSA-Anstieg bei den Patienten mit der

günstigsten Prognose erst nach median 27.2 Monaten auf. Zudem blieben 75% der Patienten dieser Gruppe krankheitsfrei.

Gleichzeitig ergeben sich aus der neuen Information zwei Probleme. Zum einen kann man allein aufgrund eines ansteigenden PSA-Spiegels ohne weitere klinische Auffälligkeiten nicht entscheiden, ob Metastasen oder ein Lokalrezidiv die Quelle darstellen. (ZAGARS et al., 1995b). Zum anderen stellt sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz. In **Kapitel 4.3.5** ist darauf schon kurz eingegangen worden. Dort stellte sich die Frage nach einer frühen hormonellen Intervention aufgrund eines posttherapeutischen PSA, das innerhalb der Norm liegt, aber prognostische Bedeutung in sich birgt. Im Falle eines ansteigenden PSA-Wertes stellt sich aber nicht mehr die Frage ob, sondern wann ein therapeutisches Vorgehen gerechtfertigt ist, da mit einem Fortschreiten der Krankheit zu rechnen ist.

4.4 Akute und chronische Nebenwirkungen

4.4.1 Allgemeines

Die Patienten wurden während der Therapie, soweit keine Komplikationen auftraten, einmal wöchentlich bezüglich akuter Nebenwirkungen befragt und untersucht. Nach Abschluß der Radiotherapie erfolgte eine Verlaufskontrolle in sechs Wochen zur Beurteilung möglicher, persistierender akuter Nebenwirkungen. Chronische Nebenwirkungen wurden in der Jahreskontrolle und in Rücksprache mit dem Hausarzt beziehungsweise mittels Fragebogen ermittelt. Diese Untersuchungen hatten aber orientierenden Charakter, d.h. sie sollten Beeinträchtigungen des Patienten abschätzen, um notwendige therapeutische Maßnahmen in die Wege zu leiten. Eine Bewertung nach einem speziellen Scoring-System wurde nicht durchgeführt. Dies stellte auch eine Schwierigkeit in der retrospektiven Analyse sowohl akuter wie chronischer Nebenwirkungen dar, da oft nur aufgrund von verordneten Medikamenten oder vorgenommenen Interventionen Nebenwirkungen beurteilt werden konnten. Trotzdem ist es nach Ansicht des Verfassers gelungen, eine Wertung nach dem Morbidity Grading System der RTOG vorzunehmen. Auch wenn es neuere und bessere Scoring Systeme wie das LENT/SOMA gibt, wurde das Schema der RTOG gewählt, da es in der verfügbaren Literatur noch verwendet wurde und eine vertretbare Gradeinteilung aus retrospektiv gewonnenen Daten zuläßt.

Aufgrund der anatomischen Lage der Prostata läßt es sich im Rahmen der Bestrahlung nicht vermeiden, daß umliegende gesunde Strukturen entweder noch im Bestrahlungsfeld selbst liegen oder zumindest einen Teil der applizierten Dosis erhalten haben. Direkt betroffen sind periprostatistische Strukturen und die unmittelbar drainierenden Lymphknoten. Somit muß mit

einer möglichen Schädigung von prostaticher Harnröhre, Blasenhal, innerem Sphinktermuskel und anteriorer Rektumwand gerechnet werden. Je nach Zeitpunkt ihres Auftretens spricht man von akuten und chronischen Nebenwirkungen, wobei diese unabhängig voneinander auftreten können.

Wichtig für eine sinnvolle Beurteilung ist die Erfassung der prätherapeutischen Morbidität der Patienten, da es sich vor allem um alte Patienten handelt und das Nebenwirkungsspektrum sich mit sogenannten „Altersproblemen“ überschneidet. NELSON und Mitarbeiter (1995) haben 2750 Haushalte mit 6959 Personen bezüglich analer Inkontinenz untersucht. 2,2% der untersuchten Personen klagten über anale Inkontinenz, wobei 30% über 65 Jahre alt waren und 63% weiblichen Geschlechts. In der Gruppe der Inkontinenten hatten 36% Schwierigkeiten, festen Stuhl, 54% Probleme flüssigen Stuhl zu halten und 60% taten sich schwer, Windabgänge zu kontrollieren. Betrachtet man nun die Häufigkeit von analer Inkontinenz nach Radiotherapie des kleinen Beckens, die bei 1-2% liegt, so wird deutlich, daß die Toxizität der Behandlung nur im Vergleich mit dem prätherapeutischen Status sinnvoll ist.

4.4.2 Akute Nebenwirkungen

Die Akuttoxizität spielt sich besonders an den schnell regenerierenden Wechselgeweben ab. Im Vordergrund stehen Beeinträchtigungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Diese treten bereits im Verlauf oder im Anschluß an die Radiotherapie auf, klingen aber in den meisten Fällen innerhalb von 3 Monaten folgenlos ab.

Zu den Beschwerden im Bereich des Darmtraktes zählen Durchfall, abdominale Krämpfe, rektale Beschwerden bis zur Proktitis unterschiedlichen Grades mit rektalen Schleim- oder Blutabgängen.

Durchfall und Krämpfe können beispielsweise mit Imodium behandelt werden, proktitische Beschwerden mit lokaler Applikation cortisonhaltiger Mittel. Im Rahmen von Grad 4-Nebenwirkungen können aufgrund der rektalen Blutungen, möglicher Fistelbildung, Perforation oder Obstruktion Transfusionen, Laserkoagulationen oder abdominelle Eingriffe notwendig werden.

Das Spektrum von Nebenwirkungen im Urogenitalbereich umfaßt Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, mikroskopische und makroskopische Hämaturie, als Ausdruck einer Zystitis unterschiedlichen Grades. Behandelt werden können die Symptome mit Spasmolytika wie Spasmo-Urgenin. Die tägliche aufgenommene Flüssigkeitsmenge sollte in solchen Fällen mindestens 2000 ml betragen und mögliche Harnwegsinfekte sollte frühzeitig abgeklärt und

rasch behandelt werden. Schwere hämorrhagische Zystitiden sind äußerst selten und können Transfusionen und Eingriffe wie eine Laserkoagulation erfordern.

Aus **Tabelle 4.2** sind die Daten anderer Studien im Vergleich zum eigenen Datenmaterial zu ersehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit bewegen sich in einem ähnlichen Häufigkeitsspektrum wie diejenigen anderer Autoren.

Angaben zu akuten Nebenwirkungen sind jedoch schwierig zu beurteilen, da trotz einer Orientierung an gültigen Grading-Systemen oft nicht einheitliche Kriterien zur Einteilung angewandt werden. Hinzu kommt, daß die Nebenwirkungsrate stark von der Qualität der Bestrahlungsplanung und –durchführung abhängig ist.

Akute Grad 1/2-Nebenwirkungen schwanken zwischen 21% und 71,3% im Gastrointestinaltrakt und 23,3% und 62% im urogenitalen Bereich. Leichte Beschwerden während der Therapie sind also häufig beobachtete Ereignisse, die zwar das Allgemeinbefinden der Patienten einschränken, aber medikamentös gut zu beherrschen sind und die Weiterführung der Therapie nicht gefährden. Dennoch besteht hier die Notwendigkeit, zu untersuchen, wie die Verträglichkeit verbessert werden kann. Denn subjektiv kann die Wahrnehmung gerade von Grad 2-Nebenwirkungen von Patient zu Patient gravierend differieren.

Insgesamt bedeutsamer sind jedoch alle Grad 3/4-Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung oder sogar einen Therapieabbruch bedeuten können. Dies sind aber zum Glück seltene Ereignisse. Die Angaben schwanken zwischen 0 und 5,5%, 10% sind als Extrem anzusehen.

Fatale Komplikationen traten in eigenen Patientengut nicht auf. Laut Literatur werden sie mit nur 0,2% angegeben, was die Radiotherapie als risikoarmes Verfahren auszeichnet.

In der vorliegenden Studie traten Grad 3-Nebenwirkungen bei 5 Patienten im Rahmen einer Proktitis und bei 18 Patienten in Form einer akuten Strahlenzystitis auf, die für den Patienten belastend waren und teils auch zur Therapieunterbrechung führten, aber alle konservativ behandelt werden konnten.

2 Patienten entwickelten Grad 4-Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes und ein Patient Grad 4-Nebenwirkungen im Darmtrakt, die zu einer Hospitalisierung führten. Parenterale Flüssigkeitszufuhr und Transfusionen waren bei allen drei Patienten notwendig, invasivere Maßnahmen jedoch nicht.

Die Therapie wurde von allen Patienten mit Grad 3 und 4 Nebenwirkungen trotz mancher Unterbrechung (**Tabelle 3.33**) bis zum Abschluß durchgeführt.

Tabelle 4.2: Häufigkeiten akuter Nebenwirkung in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen

Referenz	Anzahl	Akute Toxizität (%)				Herddosis (Gy)	Technik	Beckenbestrahlung	Split course
		Grad ½		Grad ¾					
		GI	GU	GI	GU				
PEREZ et al. (1974)	112	-	-	10	1	70	AP/PA, AP für den Boost	Ja	Nein
Mc GOWAN (1977)	107	37.5	-	-	-	60	5-Felder	Nein	Nein
BAG-SHAW et al. (1973)	310	24	25	5.5	10	70-75	Bilat. Bogen oder Rotation	Ja	Nein
PLOYSON GSANG et al. (1986)	136	62	32	1.5	0	66-70	4-Felder	Ja	Nein
NACEY (1983)	50	62	24	-	-	55-74	AP/PA oder 4 – Felder	Bei 14 Patienten	Nein
SHIPLEY et al. (1988)	121	21	23.3	-	-	64-70	4 –Felder	Ja	Nein
PINO Y TORRES (1981)	84	71.4	54.8	0	0	60-70	AP/PA + Rotation für den Boost	Ja	Ja
DAVIES et al. (1990)	105	44	62	-	-	51-60	AP + 2 post. Obliq.	-	Nein
DOUCHE Z et al. (1985)	597	68	40.2	0.5	0.5	64,7-66	-	Ja, bei 555 Patienten	Nein
ANG und VAN DER SCHUERE N(1982)	30	43.3	46.6	3	0	60	3 oder 4 Felder	Ja	Ja
Eigene Daten	568	71.3	58.5	1.1	3.6	60-72	4-Felder	Ja, bei 464 Patienten	Nein

4.4.3 Chronische Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen sind definiert als alle therapiebedingten Beschwerden, die frühestens 90 Tage nach Radiotherapie auftreten oder länger als 90 Tage andauern. Sie können sich aber auch noch Jahre danach manifestieren (PILEPICH et al., 1987a). Betroffen sind wieder die umliegenden Strukturen, vor allem Blase und Rektum. Früher glaubte man, daß die Spättoxizität auf einer direkten Schädigung mikrovaskulärer Strukturen beruhe. Heute ist man der Überzeugung, daß die Gefäßveränderungen sekundär entstehen, als Reaktion auf die Atrophie, Destruktion und Fibrosierung des Parenchyms und Stromas der betroffenen Organe (COSTLEIGH et al. , 1996).

Die Häufigkeiten der wichtigsten beklagten Beschwerden sind in **Tabelle 4.4** aufgeführt, eine Aufteilung nach dem Schweregrad ist der **Tabelle 4.3** zu entnehmen.

Tabelle 4.3: Häufigkeiten chronischer Nebenwirkung in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen

Referenz	Anzahl	Spättoxizität (%)				Herddosis (Gy)	Technik
		Grad ½		Grad ¾			
		GI	GU	GI	GU		
PEREZ et al. (1994)	594	7.7	7.7	1.1	0.9	70	AP/PA und Arcs
LAWTON et al. (1991)	1020	-	-	7.7	3.3	RTOG 7706/7506	Prostata +/- Becken
LAI et al. (1990)	542	7.1	10	1.3	1.0	63-75	Becken und Prostataboost
HANKS et al. (1995)	682	-	-	1.8	2.5	60-70	AP-PA, Mehrfelder, z.T. mit Rotation
SCHELLHAMMER und EL-MAHDI (1990)	110	71	0	20	15.6	65	Mehrfelder
Eigene Daten	475	24.6	15.1	4.2	9.7	60-72	4-Felder, Rotation, Becken +/- Prostata

Tabelle 4.4: Häufigkeiten der beklagten Symptome in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen

Referenz	Anzahl	Impotenz	Urethrastrikatur	Dysurie	Zystitis	Proctitis	Ödem	Obstruktion	Inkontinenz	Dosis (Gy)
PILEPICH et al. (1984)	526	-	5.2	3	12.5	4.5	3	0.4	-	Prostata: 65 Becken : 45-50
PEREZ (1992)	738	11	6.3	-	3.4	5.2	3	0	1	Prostata: 65 Becken : 40-45
LAWTON et al. (1991)	1020	-	5	3.1	2.6	16	1.6	0.6	-	Prostata: 65 Becken : 45
LAI et al. (1990)	653	13	4	0	2	4	3	1	2	65-70
Eigene Daten	475	-	1.7	5.3	19.2	24.2	-	-	-	Prostata: 60-72 Becken : 40-48

Schwere Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes schwanken zwischen 1,1% und 7,7%, des Urogenitaltraktes zwischen 0,9% und 9,7% (**Tabelle 4.3**). Die Ergebnisse von SCHELLHAMMER und EL-MAHDI (1990) sind als Ausnahme anzusehen. Proktitiden, die eine Kolostomie erfordern, werden mit einer Häufigkeit zwischen 0,2% und 1% angegeben (HANKS, 1988; PEREZ et al., 1995) und schwere Zystitiden, die eine große chirurgische Intervention oder längere Hospitalisation nötig machen, mit 0,5% (LAWTON et al., 1991). In

dieser Studie lagen die Häufigkeiten bei 0,8% und 2,3% (**Tabelle 3.35 und 3.38**). Es muß betont werden, daß die höhere Interventionsrate im Bereich der Blase im eigenen Patientengut ausschließlich zu einer Hospitalisierung der Patienten führte, chirurgische Maßnahmen im Sinne einer Laparotomie wie in der Studie von LAWTON et al. (1991) waren nicht notwendig. Fatale Komplikationen konnten in dieser Analyse nicht festgestellt werden, sind aber mit Häufigkeiten bis 1% zum Glück äußerst selten (PEREZ et al., 1995).

Die eigenen Ergebnisse liegen somit im Rahmen dessen, was andere Studien ergeben haben. Die deutlich höhere Anzahl an Zystitiden und Proktitiden (**Tabelle 4.3**) erklärt sich daraus, daß in dieser Studie leichtere Nebenwirkungen (Grad 1 und 2) deutlich häufiger festgestellt wurden als in den restlichen zitierten Arbeiten. Dies kann zum einen daran liegen, daß der Fokus der meisten Studien auf schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) gerichtet war. Zum anderen sind die Grenzen zwischen Grad 1 und 2 Komplikationen oder bestehender prätherapeutischer Komorbidität retrospektiv schwierig zu bestimmen, so daß beklagte und therapiebedürftige Beschwerden, die dem Nebenwirkungsspektrum der Radiotherapie entsprechen, dieser als Ursache zugeordnet wurden.

Zu beachten ist, daß die angegebenen Studien zum Teil auf retrospektiven Analysen beruhen und unterschiedliche Grading-Systeme verwenden. Dadurch wird die Vergleichbarkeit erschwert, auch wenn versucht wurde, eine Übertragung in das hier verwendete RTOG-Schema vorzunehmen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, daß bei den verwendeten Beurteilungen, ebenso wie beim RTOG-Schema, nur eine Beurteilung durch den Arzt erfolgte. Subjektive, durch den Patienten empfundene Befindlichkeitsstörungen fanden nur geringe Beachtung. Da sich die Leidenschwelle von Patient zu Patient erheblich unterscheiden kann, kann ein beklagtes Symptom, das dem behandelnden Arzt nicht gravierend erscheint, für den betreffenden Patienten eine deutliche Einschränkung bedeuten und umgekehrt. Diese unterschiedliche Wahrnehmung durch den Patient und den Arzt stellten WATKINS-BRUNER et al. (1995) in einer prospektiven Studie, die sich mit der Lebensqualität der Patienten nach externer Radiotherapie beschäftigte, fest.

JONLER et al. (1994a) untersuchten Nebenwirkungen und Lebensqualität nach Radiotherapie mittels eines Fragebogens, der den Patienten zugesandt wurde. 9% der Patienten gaben Urininkontinenz an, 31% intestinale Beschwerden, die immerhin 19% deutlich beeinträchtigten. 77% waren vor Therapie noch fähig, vollständig oder eingeschränkt, eine Erektion zu haben. Nach Bestrahlung sank der Anteil der Patienten mit vollständiger Erektion auf 22% und mit eingeschränkter Erektionsfähigkeit auf 41%. 81% der Behandelten waren

mit dem Ergebnis der Bestrahlung zufrieden und 97% gaben an, daß sie sich wieder für eine Radiotherapie entscheiden würden, falls diese nochmals zur Diskussion stünde.

BEARD et al. (1997) evaluierten ebenfalls Nebenwirkungen und Lebensqualität von Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt worden waren. Es wurde entweder das kleine Becken, nur die Prostata oder konformierend bestrahlt. Den Patienten wurde ein Fragebogen zugesandt, der Fragen zu Nebenwirkungen enthielt, die therapiespezifisch sind, und ebenso Fragen, die sich auf die allgemeine gesundheitliche Situation und das generelle Befinden beziehen. Die Befragung fand 3 und 12 Monate nach Bestrahlung statt. Gastrointestinale und urogenitale Symptome und Beschwerden besserten sich deutlich 12 Monate nach Therapie im Vergleich zu 3 Monaten nach Abschluß. Leichten Durchfall beklagten 11%, Bauchkrämpfe 7%, Stuhldrang 16%, Dysurie 9%, Nykturie 43% und 6% benötigten eine Einlage wegen Inkontinenz. 57% waren vor Therapie vollständig oder teilweise impotent. Dieser Anteil stieg von 76% nach 3 Monaten auf 95% nach 12 Monaten. Änderungen der Lebensqualität wurden anhand von Variablen wie Vigor, Energie, Müdigkeit, Depression, Schmerz, körperliche und soziale Belastbarkeit beurteilt. Signifikante Einschränkungen konnten jedoch nur in der Gruppe mit Beckenbestrahlung festgestellt werden.

Die Nebenwirkungsraten sind höher als die vieler retrospektiver Analysen. Die Autoren gehen davon aus, daß ihre Definition für die Toxizität strikter ist als in anderen Studien und daß die Patienten offener auf standardisierte quality-of-life-Fragebögen antworten als auf ärztliche Fragen während einer Verlaufskontrolle. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, daß der Beobachtungszeitraum nur 12 Monate umfaßt hat und somit zu kurz ist, um eine endgültige Aussage zu treffen.

Um die Langzeitkomplikationen der Radiotherapie sinnvoll abschätzen zu können, sind prospektive Erhebungen nötig, die besonders auf Quality-of-life-Assessments ausgerichtet sind. Dafür wäre es aber wünschenswert, daß ein einheitliches System verwendet würde, daß eine Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten und Institutionen zuläßt. Ein sehr gutes Bewertungssystem wurde von RTOG late effects working group erarbeitet (RUBIN et al., 1995). Es setzt sich aus vier Untergruppen zusammen: Subjektive Beurteilung durch den Patienten, objektive Beurteilung durch den Arzt, notwendige therapeutische Maßnahmen und durchgeführte diagnostische Untersuchungen. Diese Aufteilung läßt eine sehr präzise Beurteilung zu, zumal in einem Scoring-System subjektive Patientenempfindung und objektive Beurteilung durch den Arzt integriert sind. Dies war ein deutliches Defizit früherer

Systeme. Leider hat sich dieses LENT/SOMA-genannte System bis jetzt noch nicht durchsetzen können.

4.4.4 Vergleich von Radiotherapie und radikaler Prostatektomie

Die Akzeptanz eines therapeutischen Verfahrens hängt zu einem Gutteil nicht nur von den Langzeitergebnissen ab, sondern auch von den damit verbundenen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität. Die Radiotherapie steht in direktem Wettbewerb mit der radikalen Prostatektomie, vor allem was das lokalisierte Prostatakarzinom betrifft. Somit ist eine Vergleich der Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten zwischen Operation und Strahlentherapie angebracht.

OPTENBERG et al. (1995) berichten über eine Mortalität nach radikaler Prostatektomie von 4,6% nach 4 Jahren. Weitere Komplikationen sind Blasenhalstenose (10%), postoperative Infektion (10%), Lungenembolie und Herzinfarkt (6,1%), Venenthrombose (4,1%), Analabszesse (4,1%) und chirurgische Komplikationen (4,1%).

WASSON et al. (1993) beobachteten eine höhere Inzidenz an urogenitalen Komplikationen bei Patienten, die prostatektomiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die nur eine Bestrahlung erhielten. Einlagen benötigten 31%, Urethrastrikturen entwickelten sich bei 20% und 61% beklagten eine fehlende Erektionsfähigkeit. Intestinale und rektale Beschwerden traten jedoch häufiger in der Gruppe der bestrahlten Patienten auf (18%).

JONLER et al. (1994b) eruierten die Folgen einer radikalen Prostatektomie mittels eines Fragebogens, der direkt an die behandelten Patienten gerichtet war. 46% benutzten Einlagen, 59% berichteten über leichte tägliche Inkontinenz, 30% sogar mehrmals am Tag. Für 34% bedeutete diese Situation eine deutliche Einschränkung. Von ursprünglich 84% mit normaler Erektionsfähigkeit präoperativ waren nach Therapie nur 9% fähig, eine volle Erektion zu haben, 34% berichteten zumindest über eine leidliche Erektion. Bei 20% mußte ein Eingriff wegen Blasenhalstenose vorgenommen werden, in der Hälfte der Fälle sogar mehrmals.

LITWIN et al. (1995) verglichen die Lebensqualität von Patienten, die prostatektomiert, bestrahlt oder nur unter Beobachtung ohne Therapie standen. Unabhängig vom Behandlungsmodus gaben die Patienten eine gleich zufriedenstellende Lebensqualität an. Wurde aber nach spezifischen Beschwerden gefragt, klagten die Patienten nach Prostatektomie deutlich häufiger über Miktionsbeschwerden, Inkontinenz und erektile Dysfunktion als die Patienten, die bestrahlt oder nur beobachtet wurden. Zwischen den drei Gruppen konnte kein Unterschied in Beeinträchtigungen des Magen-Darm-Traktes festgestellt werden.

Die Radiotherapie der Prostata stellt somit eine sichere und mit vertretbaren Nebenwirkungen behaftete Alternative zur radikalen Prostatektomie dar, sowohl was die Akuttoxizität als auch die Spättoxizität betrifft. Zu bemerken ist, daß sich die Folgen der Radiotherapie auf Organe im Bestrahlungsbereich beschränken. Es ist also hauptsächlich mit Schädigungen gesunden Gewebes lokal im kleinen Becken zu rechnen. Die radikale Prostatektomie birgt aber zusätzlich noch die Risiken eines großen chirurgischen Eingriffes in sich. Dazu zählen Lungenembolie, Herzinfarkt, Infektion, Venenthrombose und perioperative Mortalität. Dies muß bei einem Vergleich beider Therapiemodalitäten zusätzlich beachtet werden. Im Lichte der Tatsache, daß die Langzeitergebnisse vergleichbar sind (FOWLER et al., 1995), kann die Strahlentherapie in bestimmten Fällen sogar als das Verfahren der Wahl angesehen werden.

4.4.5 Faktoren, die die Nebenwirkungsrate beeinflussen

Schwere Nebenwirkungen sind, sowohl was die Akut- als auch die Spättoxizität betrifft, seltene Ereignisse. Deutlich häufiger sind jedoch Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen, die zwar tolerierbar sind, jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich bewertet und als Beeinträchtigung gesehen werden, wie weiter oben beschrieben. Somit ist es notwendig, Faktoren zu identifizieren, die die Nebenwirkungsrate durch die Strahlentherapie beeinflussen können. Mit diesen Informationen kann man dann versuchen, die Therapiemodalitäten zu verbessern.

VIJAYAKUMAR et al. (1993) untersuchten den Einfluß technischer Variablen auf die Akuttoxizität, wobei sie konventionell, CT- und konformierend geplante Patienten miteinander verglichen. Dabei stellten sie fest, daß die Behandlungszeit, Fraktionierung (180-200 cGy) und die Dosis (65-70 Gy) keinen Einfluß auf die akute Nebenwirkungsrate hatte, ebenso nicht das Alter der Patienten. Ein Trend, daß mit zunehmender Feldgröße mehr Komplikationen auftreten, konnte beobachtet werden. Dies ist konsistent mit der zentralen Aussage, daß die Bestrahlungstechnik einen signifikanten Einfluß ausübt. Wurde konformierend bestrahlt traten deutlich weniger Nebenwirkungen auf als bei den beiden anderen Methoden. Je nachdem, ob konventionell, CT-geplant oder konformierend bestrahlt wird, ist das bestrahlte Volumen exakter an die tatsächliche Tumorausdehnung angepaßt und spart normales Gewebe aus.

Mit den Auswirkungen klinischer und technischer Variablen speziell auf akute Grad 2 Nebenwirkungen beschäftigten sich HANKS et al. (1995). Sie verglichen ebenfalls CT-geplante und konformierend geplante Patienten. Die betrachteten Variablen umfaßten das Alter, das T-Stadium, das bestrahlte Volumen, die Dosis und Bestrahlungstechnik. In der

Gruppe der CT-geplanten Patienten hatte keiner der Parameter einen Einfluß auf die Inzidenz von akuten Grad 2 Nebenwirkungen. Allenfalls beim Alter ließ sich ein Trend erkennen, der aber kein statistisch signifikantes Niveau erreichte. Bei den konformierend bestrahlten Patienten zeigte nur das bestrahlte Volumen einen signifikanten Einfluß. Wurde nur die Prostata bestrahlt im Gegensatz zu Prostata und kleinem Becken, so konnte die Nebenwirkungsrate signifikant gesenkt werden. In allen Kategorien traten bei den konformierend bestrahlend Patienten signifikant weniger Nebenwirkungen auf als in der Gruppe der CT-geplanten Patienten. In der multivariaten Analyse blieben nur Bestrahlungsvolumen und Bestrahlungstechnik als unabhängige Einflußgrößen bestehen.

Die Akuttoxizität ist also in erster Linie vom bestrahlten Volumen abhängig und nicht von der applizierten Dosis. Dies ist bedeutsam, wenn man im Rahmen der konformierenden Technik eine Dosisescalation vornehmen will, um die lokale Kontrolle zu verbessern (SANDLER et al., 1993).

Desweiteren sollte das Alter des Patienten nicht als Selektionskriterium dienen. Wie in den beiden Studien gezeigt werden konnte, spielt das Alter keine Rolle, was die Häufigkeit von akuten Komplikationen betrifft.

Nachdem sich die akuten Nebenwirkungen zum größten Teil innerhalb von 4 bis 6 Wochen zurückbilden, treten die persistierenden oder frühestens nach 3 Monaten auftretenden Nebenwirkungen in den Vordergrund. Diese bleiben meistens über einen längeren Zeitraum bestehen, sind irreversibel oder bessern sich mit der Zeit (CROOK et al., 1996), haben aber stets einen Einfluß auf die Befindlichkeit des Patienten. Hier sind also Verbesserungen notwendig, die ebenfalls die Identifizierung von Risikofaktoren notwendig machen.

Interessanterweise sind klinische Faktoren wie Tumorstadium, Differenzierung und Lymphknotenstatus nicht von Bedeutung, obwohl Patienten mit schlechter Prognose eher mit größeren Feldern bestrahlt werden, häufiger Lokalrezidive entwickeln und früher hormonell behandelt werden und somit eher prädestiniert wären, Komplikationen zu entwickeln (BEARD et al., 1998; LAWTON et al., 1991).

Eine vorangegangene Lymphknotendisektion erhöht zwar nicht das Risiko für chronische Komplikationen im gastrointestinalen und urogenitalen Bereich, kann aber zu erheblichen Bein- und Genitalödemen führen (GRESKOVICH et al., 1991; ROSEN et al., 1985). Da dieser Eingriff nur einem pathologischen Staging dient und keine prognostische Bedeutung hat, ist es fragwürdig, dem Patienten dies zuzumuten, gerade wenn eine primäre Radiotherapie vorgesehen ist.

Erfolgte vor Bestrahlung eine radikale Prostatektomie, so kam es zu einer deutlichen Erhöhung urogenitaler Nebenwirkungen im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (ROSEN et al., 1985; FORMAN et al., 1986; MEIER et al., 1982; PETROVICH et al., 1998). Gegenüber einer alleinigen Prostatektomie waren die Komplikationen jedoch nicht erheblich erhöht. Für Hochrisikopatienten mit Stadium T3, Gleason Score von 8-10 oder einem PSA-Wert größer 25 ng/ml scheint eine Kombination aus radikaler Prostatektomie und adjuvanter Bestrahlung im Hinblick auf die Komplikationen gerechtfertigt, da die Langzeitergebnisse bezüglich der Prognose vielversprechend erscheinen (FORMAN et al., 1986; PETROVICH et al., 1998).

Kontrovers sind die Studienergebnisse bezüglich vorangegangener transurethraler Resektionen. LAWTON et al. (1991) konnten ebenso wie BEARD et al. (1998) keinen Unterschied in der Komplikationsrate feststellen. ROSEN et al. (1985) und ebenso SEYMORE et al. (1986) beobachteten eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate im Bereich des Urogenitaltraktes. Im Vordergrund standen dabei Urethrastrikturen und Blasenhalstenosen. Die Inzidenz nahm mit der Anzahl der durchgeführten Resektionen zu. Diese Ergebnisse sollten berücksichtigt werden, wenn Prostata-resezierte Patienten bestrahlt werden sollen. Ein Intervall von 4-6 Wochen sollte eingehalten werden, eine moderate Dosis und eine kleinvolumige Bestrahlung sollten vorgezogen werden, wenn dies der Risikostatus des Patienten zuläßt (COSTLEIGH et al., 1996).

Die beiden bedeutsamsten Parameter, auf die der Strahlentherapeut noch dazu einen sehr guten Einfluß hat, sind die applizierte Dosis und die Feldgröße bzw. das bestrahlte Volumen.

In der RTOG Studie 77-06 konnte gezeigt werden, daß die im kleinen Becken (Bereich von <4250 cGy bis >5000 cGy) und in der Prostata (Bereich von <6250cGy bis 7000cGy) applizierte Dosis keinen Einfluß hat auf die Häufigkeit sämtlicher Nebenwirkungen (PILEPICH et al., 1987a). Erst ab einer Tumordosis von mehr als 7000 cGy konnte ein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz an intestinalen Nebenwirkungen festgestellt werden. Dieser bezog sich aber hauptsächlich auf eine vermehrte Häufigkeit an rektalen Blutungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien (LAWTON et al., 1991; ROSEN et al., 1985; BEARD et al., 1998).

Die Ergebnisse bezüglich der Feldgröße sind widersprüchlich. Während ROSEN et al. (1985) einen signifikanten Unterschied zwischen der Nebenwirkungsrate von klein- und großvolumiger Bestrahlung feststellen konnten und daraufhin ihre Bestrahlungsstrategie modifizierten, konnten andere Studien diesen Effekt nicht nachweisen (BEARD et al., 1998; LAWTON et al., 1991; PILEPICH et al., 1987a).

Somit sollte sich die Wahl des Bestrahlungsvolumens und der zu applizierenden Dosis an therapeutischen Aspekten wie lokaler Kontrolle orientieren und nicht so sehr an Reaktionen des normalen Gewebes (PILEPICH et al., 1987a).

Hinzu kommt, daß mit neuartigen Planungs- und Bestrahlungstechniken wie der konformierenden Bestrahlung, die Langzeitkomplikationen ebenso wie die Akuttoxizität deutlich gesenkt werden können. Bei gleichzeitig verringertem Bestrahlungsvolumen können sogar Dosisescalationen durchgeführt werden, wobei Nebenwirkungshäufigkeit offensichtlich nicht wesentlich ansteigt (SANDLER et al., 1993; BEARD et al., 1997).

Zu bemerken ist zusätzlich, daß das Alter der Patienten keine Auswirkungen auf die Nebenwirkungsrate hat (GRESKOVICH et al., 1991). Ebenso wie in Betracht auf die Akuttoxizität sollte auch hier das Alter nicht als Selektionskriterium dienen. Gerade für Patienten, die aufgrund des Alters nicht für eine Operation geeignet scheinen, ist die Radiotherapie eine exzellente Alternative.

5 Zusammenfassung

568 Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom, die die geforderten Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die statistische Auswertung unserer Arbeit aufgenommen.

In der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnten die T-Kategorie, der Differenzierungsgrad, das prä- und posttherapeutische PSA, die posttherapeutische Biopsie und der weitere klinische Verlauf (Lokalrezidiv, Metastasen, beides) als wichtige Einflußfaktoren identifiziert werden. Das Alter der Patienten war nur in bezug auf das Gesamtüberleben bedeutsam, wobei mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit zu versterben anstieg. Keinen Einfluß zeigten eine vorangegangene TUR-P, die Feldgröße und die applizierte Gesamtdosis. Vorangegangene hormonelle Maßnahmen waren mit einem schlechteren Überleben verbunden, wobei in der Gruppe dieser Patienten ein höherer Anteil an prognostisch ungünstigen Tumoren vertreten war (G2 und G3 bzw. T3 und T4).

In der multivariaten Analyse nach Cox konnte sich nur das posttherapeutische PSA als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich aller betrachteter Endpunkte behaupten. Der Differenzierungsgrad konnte einzig als unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben ermittelt werden.

Der mediane PSA-Spiegel nimmt mit der Tumorausdehnung zu und sinkt mit abnehmender Differenzierung. Ein Rückschluß von einzelnen PSA-Werten auf die T-Kategorie oder den Differenzierungsgrad ist jedoch nicht möglich.

Nach sechs bis zwölf Monaten hat der mediane PSA-Wert ein Plateau erreicht, ein weiteres Absinken tritt nur noch in Ausnahmefällen auf. Mit steigenden prätherapeutischen PSA-Spiegeln sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Normalisierung nach Radiotherapie.

Schwerwiegende akute Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) waren sowohl im Intestinaltrakt mit 1,1% als auch im Urogenitalbereich mit 3,6% seltene Ereignisse, eine Therapieunterbrechung war nur in 12 Fällen notwendig.

Bedeutsame chronische Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) traten im Magendarmtrakt in 4,2% auf, in 3,7% waren therapeutische Interventionen notwendig. Im Bereich des ableitenden Harntraktes lag die Häufigkeit bei immerhin 9,7%, in 8,4% waren invasive therapeutische Maßnahmen erforderlich.

Ein Einfluß von Dosis und Feldgröße auf die Häufigkeit akuter und chronischer Nebenwirkungen konnte nicht festgestellt werden.

6 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 3.1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium</i>	29
<i>Abbildung 3.2: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium</i>	30
<i>Abbildung 3.3: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium</i>	31
<i>Abbildung 3.4: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium</i>	31
<i>Abbildung 3.5: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium</i>	32
<i>Abbildung 3.6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad</i>	33
<i>Abbildung 3.7: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad</i>	34
<i>Abbildung 3.8: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad</i>	34
<i>Abbildung 3.9: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad</i>	35
<i>Abbildung 3.10: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad</i>	36
<i>Abbildung 3.11: Korrelation von medianem PSA-Wert und T-Kategorie</i>	37
<i>Abbildung 3.12: Korrelation von medianem PSA-Wert und Differenzierungsgrad</i>	38
<i>Abbildung 3.13: Der Verlauf des PSA-Wertes im ersten Jahr nach Strahlentherapie (RT)</i>	40
<i>Abbildung 3.14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert</i>	43
<i>Abbildung 3.15: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert</i>	44
<i>Abbildung 3.16: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert</i>	45
<i>Abbildung 3.17: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert</i>	45
<i>Abbildung 3.18: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert</i>	46
<i>Abbildung 3.19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie</i>	47
<i>Abbildung 3-20: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie</i>	47
<i>Abbildung 3.21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie</i>	48
<i>Abbildung 3.22: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie</i>	49
<i>Abbildung 3.23: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 12 Monate nach Strahlentherapie</i>	49
<i>Abbildung 3.24: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ergebnis der Biopsie 18 Monaten nach Abschluß der Strahlentherapie</i>	50
<i>Abbildung 3.25: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ergebnis der Biopsie 18 Monaten nach Abschluß der Strahlentherapie</i>	51
<i>Abbildung 3.26: Metastasenfreie Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs</i>	53
<i>Abbildung 3.27: Tumorspezifisches Überleben, der Patienten, die ein Lokalrezidiv, Metastasen oder beides entwickelt haben</i>	54
<i>Abbildung 3-28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten</i>	60
<i>Abbildung 3.29: Krankheitsfreies Überleben der Patienten, die abhängig vom posttherapeutischen PSA-Wert und Differenzierungsgrad gruppiert wurden</i>	66

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.1: Gegenüberstellung von Gleason Score und histologischem Differenzierungsgrad</i>	5
<i>Tabelle 1.2: Stadieneinteilung nach dem TNM-System</i>	6
<i>Tabelle 1.3: Gegenüberstellung von Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation</i>	7
<i>Tabelle 2.1: Gradeinteilung der Nebenwirkungen (LAWTON et al., 1991)</i>	17
<i>Tabelle 2.2: Akute Nebenwirkungen von Rektum und Blase (LAWTON et al., 1991)</i>	17
<i>Tabelle 2.3: Chronische Nebenwirkungen von Rektum und Blase (LAWTON et al., 1991)</i>	18
<i>Tabelle 2.4: Verteilung von T-Kategorie und Differenzierungsgrad</i>	23
<i>Tabelle 2.5: Art der Diagnosestellung</i>	23
<i>Tabelle 2.6: Vorangegangene hormonelle Maßnahmen</i>	24
<i>Tabelle 2.7: Vorangegangene operative Maßnahmen</i>	24
<i>Tabelle 2.8: Verteilung der Bestrahlungstechniken bei einer Serie</i>	25
<i>Tabelle 2.9: Verteilung der Bestrahlungstechniken bei zwei Serien</i>	25
<i>Tabelle 2.10: Verteilung der Gesamtdosen mit Einzeldosis pro Fraktion und Anzahl der Fraktionen</i>	26
<i>Tabelle 2.11: Verteilung der Feldgrößen</i>	27
<i>Tabelle 2.12: Therapie bei PSA-Anstieg</i>	28
<i>Tabelle 2.13: Therapie bei Lokalrezidiv</i>	28
<i>Tabelle 2.14: Therapie bei Auftreten von Metastasen</i>	28
<i>Tabelle 3.1: Statistische Kennwerte des PSA für die einzelnen T-Kategorien</i>	37
<i>Tabelle 3.2: Statistische Kennwerte des PSA für die einzelnen Differenzierungsgrade</i>	38
<i>Tabelle 3.3: Statistische Kennwerte des PSA im Verlauf eines Jahres</i>	40
<i>Tabelle 3.4: Normalisierungsrate des PSA im Verlauf eines Jahres in bezug auf den Ausgangswert</i>	41
<i>Tabelle 3.5: Normalisierungsrate des PSA in bezug auf den klinischen Verlauf</i>	42
<i>Tabelle 3.6: Korrelation von PSA nach 12 Monaten und Biopsie nach 18 Monaten</i>	52
<i>Tabelle 3.7: Lokalrezidivfreies Überleben bei normalem PSA nach 12 Monaten in Abhängigkeit vom Ergebnis einer posttherapeutischen Biopsie</i>	52
<i>Tabelle 3.8: Lokalrezidivfreies Überleben bei pathologischem PSA nach 12 Monaten in Abhängigkeit vom Ergebnis einer posttherapeutischen Biopsie</i>	53
<i>Tabelle 3.9: Überlebensraten in Abhängigkeit von vorangegangenen hormonellen Maßnahmen</i>	55
<i>Tabelle 3.10: Häufigkeit vorangegangener hormoneller Maßnahmen nach Stadium aufgeschlüsselt</i>	55
<i>Tabelle 3.11: Häufigkeit vorangegangener hormoneller Maßnahmen nach Stadium aufgeschlüsselt</i>	56
<i>Tabelle 3.12: Signifikanzniveau der einzelnen Endpunkte in bezug auf eine vorangegangene TUR-P</i>	56
<i>Tabelle 3.13: Krankheits- und lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Feldgröße</i>	57
<i>Tabelle 3.14: Krankheits- und lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Dosis</i>	58
<i>Tabelle 3.15: Verteilung der Differenzierungsgrade in den Dosisgruppen ($p=0,01$)</i>	59
<i>Tabelle 3.16: Verteilung der T-Kategorien in den Dosisgruppen ($p<0,0001$)</i>	59
<i>Tabelle 3.17: Signifikanzniveau der einzelnen Endpunkte in bezug auf das Alter der Patienten</i>	60
<i>Tabelle 3.18: Cox-Regression für das Gesamtüberleben (ENTER-Modus)</i>	62
<i>Tabelle 3.19: Cox-Regression für das Gesamtüberleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)</i>	62
<i>Tabelle 3.20: Statistische Kennwerte der für das Gesamtüberleben unabhängigen Prognosefaktoren</i>	62

<i>Tabelle 3.21: Cox-Regression für das tumorspezifische Überleben (ENTER-Modus)</i>	63
<i>Tabelle 3.22: Cox-Regression für das tumorspezifische Überleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)</i>	63
<i>Tabelle 3.23: Statistische Kennwerte der für das tumorspezifische Überleben unabhängigen Prognosefaktoren</i>	63
<i>Tabelle 3.24: Cox-Regression für das krankheitsfreien Überleben (ENTER-Modus)</i>	64
<i>Tabelle 3.25: Cox-Regression für das krankheitsfreie Überleben (BACKWARD-/FORWARD-Modus)</i>	64
<i>Tabelle 3.26: Statistische Kennwerte der für das krankheitsfreie Überleben unabhängigen Prognosefaktoren</i>	65
<i>Tabelle 3.27: Cox-Regression für das lokalrezidivfreie Überleben (ENTER-/BACKWARD-/FORWARD-Modus)</i>	66
<i>Tabelle 3.28: Statistische Kennwerte der für das lokalrezidivfreie Überleben unabhängigen Prognosefaktoren</i>	67
<i>Tabelle 3.29: Cox-Regression für das metastasenfrie Überleben (ENTER-/BACKWARD-/FORWARD-Modus)</i>	67
<i>Tabelle 3.30: Statistische Kennwerte der für das metastasenfrie Überleben unabhängigen Prognosefaktoren</i>	67
<i>Tabelle 3.31: Häufigkeiten akuter gastrointestinaler Beschwerden</i>	68
<i>Tabelle 3.32: Häufigkeiten akuter urogenitaler Beschwerden</i>	69
<i>Tabelle 3.33: Häufigkeiten von Therapieunterbrechungen</i>	69
<i>Tabelle 3.34: Schweregrad chronischer gastrointestinaler Beschwerden</i>	70
<i>Tabelle 3.35: Therapeutische Eingriffe wegen chronischer gastrointestinaler Nebenwirkungen</i>	70
<i>Tabelle 3.36: Schweregrad chronischer urogenitaler Beschwerden</i>	71
<i>Tabelle 3.37: Chronische urogenitale Beschwerden</i>	71
<i>Tabelle 3.38: Therapeutische Eingriffe wegen chronischer urogenitaler Beschwerden</i>	71
<i>Tabelle 3.39: Einfluß von Feldgröße und Gesamtdosis auf die Häufigkeit akuter und chronischer Nebenwirkungen</i>	72
<i>Tabelle 4.1: Krankheitsfreies Überleben im Vergleich mit anderen Studien</i>	90
<i>Tabelle 4.2: Häufigkeiten akuter Nebenwirkung in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen</i>	100
<i>Tabelle 4.3: Häufigkeiten chronischer Nebenwirkung in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen</i>	101
<i>Tabelle 4.4: Häufigkeiten der beklagten Symptome in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen</i>	101

8 Literaturverzeichnis

Ang K., E. Van der Schueren The tolerance to multiple daily fractionated radiotherapy for the treatment of prostatic and bladder carcinoma: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 (1982) 1665 – 1670

Parker S.L., T. Tong, S. Bolden, P.A. Wingo Cancer statistics. *Cancer* 47 (1997) 5 - 27

D'Amico A.V., G.E. Hanks Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* 72 (1993) 2638 – 2643

D'Amico A.V., K. Propert Prostate cancer volume adds significantly to prostate specific antigen in the prediction of early biochemical failure after external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 (1996) 273 – 279

Amies C.J., H. Mameghan, A. Rose, R.J. Fischer Testicular dosis in definitive radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 (1995) 839 – 846

Aprikian A.G., M. Bazinet, M. Plante Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 154 (1995) 404 – 406

Bauer H.W. Stellenwert des prostataspezifischen Antigens (PSA) für Therapie und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. *Urologe* 32 (1992) 24 – 28

Bagshaw M.A., R.S. Cox, J.E. Rambaek Radiation therapy for localized prostate cancer: Justification by long-term follow-up. *Urol Clin North Am* 17 (1990) 787 – 802

Bagshaw M.A., I.D. Kaplan, R.C. Cox Radiation therapy for localized disease. *Cancer Supplement* 71 (1993) 939 – 952

Bagshaw M.A. Prostate-specific antigen following prostate radiotherapy: How low can you go? *J Clin Oncol* 14 (1996) 2889 – 2892

Beard C.J., K.J. Propert, J.A. Clark, I. Kaplan, P.W. Kantoff, J.A. Talcott Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: A prospective multiinstitutional outcomes study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 223 – 229

Beard C.J., C. Lamb, L. Buswell, L. Schneider, K.J. Propert, D. Gladstone, A. D'Amico, I. Kaplan Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiation Biol Phys* 41 (1998) 257 – 262

Benson M.C., I.S. Wang, C.A. Olsson The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 147 (1992a) 817 – 821

Benson M.C., I.S. Wang, A. Pantuck, K. Ring, S.A. Kaplan, C.A. Olsson, W.H. Cooner Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 147 (1992b) 815 – 816

Blasko J.C., H. Radge, W. Cavanagh Long-term outcomes of external beam irradiation and I-125/Pd-103 brachytherapy boost for prostate cancer [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (1996) 198

Bolla M., D. Gonzalez, P. Warde, J.B. Dubois, R.O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, T. Gil, L. Collette, M. Pierart Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337 (1997) 295 – 300

Brawley O.W., L.G. Ford, I. Thompson 5-Alpha-reduktase inhibition and prostate cancer prevention. *J Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3 (1994) 177 – 182

- Breslow N., C.W. Chan, G. Dhom** Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 20 (1977) 680 – 688
- Blute M.L., H. Zincke, G.M. Farrow** Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* (1986) 136 840 – 843
- Byar D.P., D.K. Corle** Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies. in: „Consensus Development Conference on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer“ Wittes R.E. (Ed) NCI Monographs 7 Washington D.C.:Government Printing Office (1988) 165 – 170
- Catalona W.J., D.S. Smith, T.L. Ratliff** Measurement of prostatic-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med* 324 (1991) 1156 - 1161
- Catalona W.J.** Management of cancer of the prostate. *N Eng J Med* 331 (1993) 996 – 1004
- Cellini N., S. Luzi, A.G. Morganti, M. Balducci, M. Caiazza, G. Salvi, L. Trodella, V. Valentini** Neoadjuvant combined hormonal therapy and radiotherapy with external beam irradiation in prostatic carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 93 (1997) 446 – 450
- Chybowski F.M., J.J. Keller, E.J. Bergstralh** Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate-specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145 (1991) 313 – 318
- Christensen M.M.** Reasons for delay of endocrine treatment in cancer of the prostate until symptomatic metastases occur. *Prog Clin Biol Res* 359 (1990) 7-14
- Comstock C.W., G.B. Gordon, A.W. Hsing** The relationship of serum dehydroepiandrosterone and its sulfate to subsequent cancer of the prostate. *J Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2 (1993) 219 – 221
- Costleigh B.J., W.A. Longton, B.S. Hill, L.W. Brady** Treatment-related complications in patients with carcinoma of the prostate: a review. in „Carcinoma of the Prostate“, Z. Petrovich, L. Baert, L.W. Brady (Ed) Springer Verlag 3.Auflage (1996) 210-235
- Cox J.D., T.J. Stoffel** The significance of needle biopsy after irradiation of stage C adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 40 (1977) 156 – 160
- Cox R.S., I.D. Kaplan, M.A. Bagshaw** Prostate-specific antigen kinetics after external beam irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (1993) 23 – 31
- Cox J.D., D.J. Grignon, R.S. Kaplan, J.T. Parsons, P.F. Schellhammer** Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 1035 – 1041
- Critz F.A., A.K. Levinson, W.H. Williams, D.A. Holladay** Prostate-specific antigen nadir: The optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2893 – 2900
- Crook J.M., Y.A. Bahadur, S.J. Robertson, G.A. Perry, B.A. Esche** Evaluation of radiation effect, tumor differentiation and prostatic-specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 79 (1997) 81 – 89
- Crook J.M., B. Esche, N. Futter** Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient’s perspective. *Urology* 47 (1996) 387 – 394
- Crook J.M., Y.A. Bahadur, R.G. Bociek, G.A. Perry, S.J. Robertson, B.A. Esche** Radiotherapy for localized prostate carcinoma: The correlation of pretreatment prostate-specific antigen and nadir prostate-specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 79 (1997) 328 – 337
- Daver A., J.Y. Soret, Y. Coblenz, Y.M. Allain, P. Cellier, P. Chauveau** The usefulness of prostatic specific antigen and acid phosphatase in clinical practice. *Am J Clin Oncol* 11 (1980) 53 – 60
- Davis A.H., H.L. Davis, P. Ramarakha, K.D. Durrant** External-beam irradiation for carcinoma of the prostate. *Cancer Treat Rev* 10 (1990) 79 – 89

Dhom G. Pathologie des Prostata-Carcinoms. Verh Dtsch Ges Urol 32 (1981) 9 – 16

Dodds P.R., V.J. Caride, B. Lytton The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. J Urol 126 (1981) 753 – 755

Douchez J., Y.M. Allain, P. Cellier Prostatic cancer: Intolerance and morbidity of external radiotherapy. Bull Cancer (Paris) 72 (1985) 573 – 577

Dugan T.C., W.U. Shipley, R.H. Young Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: Correlation with original histological grade and current prostate-specific antigen levels. J Urol 146 (1991) 1313 – 1316

Dundas G.S., A.T. Porter, P.M. Venner Prostate-specific antigen. Monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiotherapy with a new tumor marker Cancer 66 (1990) 45 – 48

Van Eijkeren P., J.-P. van Haelst, Monitoring of prostatic-specific antigen during external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Strahlenther Onkol 166 (1990) 557 – 561

Elgamal A.-Z.A., J. Billen, W. Van der Woorde Verification and significance of PSA production by the periurethral glands. Proceedings of „Androgenic Hormones, Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia“. International Conference New Orleans (1995a) März 13 – 16

Elgamal A.-Z.A., J. Billen, W. Van der Woorde Extraprostatic sources of PSA, does it infer the subjective biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Urol 153 (1995b) 518

Elgamal A.-Z.A., N.L. Ectors, A.B. Sunardhi-Widyaputra Detection of prostatic-specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation. J Urol 56 (1996) 464 – 468

Ennis R.D., R. E. Peschel Radiation Therapy for Prostate Cancer: Long-term Results and Implications for Future Reserach. Cancer 72 (1993) 2644 – 2650

Ennis R.D., B.K. Malyszko, B.S. Heitjan, M.A. Rubin, K.M. O´Toole, P.B. Schiff Changes in biochemical disease-free survival rates as a result of the adoption of the consensus conference definition in patients with clinically localized prostate cancer treated with external-beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41 (1998) 511 – 517

Epstein J.I., G. Paull, J.C. Eggleston, P.C. Ealsh Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up. J Urol 136 (1986) 837 – 839

Epstein J.I., G.E. Hanks Radiation therapy techniques and dose selection in the treatment of prostate cancer, Semin Oncol. 3 (1993) 179 – 186

Epstein J.I. The Diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens, Cancer 78 (1996) 350 – 356

Ferro M.A., I. Barnes, J.B.M. Robert, P.J.B. Smith Tumor markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostatic-specific antigen with acid phosphatase. Br J Urol 60 (1987) 69 – 73

Fichtner J., H. Graves, L. Shortlife Prostate-specific antigen releases a kinin-like substance that stimulates smooth muscle contraction. J Urol 151 (1994) 313

Fijuth J., B. Chauvet, P. Vincent, C. Felix-Faure, F. Reboul Serum prostate-specific antigen in monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiation therapy. Radiother Oncol 23 (1992) 236 – 240

Flocks R.H., D. Culp, R. Porto Lymphatic spread from prostatic cancer J Urol 81 (1959) 194 – 196

Forman J.D., M.D. Wharan, D.J. Lee Definitive radiotherapy following prostatectomy: resultant complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 (1986) 185 – 189

Forman J.D., R. Kumar, G. Haas, J. Montie, A.T. Porter, C.F. Mesina, (1995): Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest* 13 (1995) 8 - 15

Fowler J.E., W.F. Whitmore The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer, *Cancer*. 47 (1981) 41 – 45

Fowler J.E., N.T. Braswell, P. Pandey Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. *J Urol* 153 (1995) 1026 – 1031

Franks L.M. Biology of the prostate and its tumors. In: „The treatment of prostatic hypertrophy and neoplasia.“ Castro LE (Ed) Medical and Technical Publ London (1974) 1 – 26

Fuks Z., S.A. Leibel, K.E. Wallner The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term-results in patients treated with 125-I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 537 – 547

Furuya Y., K. Akakura, H. Ito Radiation therapy with neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer confined to the pelvis. *Nippon Rinsho* 56 (1998) 2181 - 2184

Gann P.H., C.H. Hennekens, J. Ma Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 88 (1996) 1118 – 1126

George S.D., A.T. Porter, P.M. Venner Prostate-specific antigen: Monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiotherapy with a new tumor marker. *Cancer* 66 (1990) 45 – 48

Gervasi L.A., J. Mata, J.D. Easley Prognostic significance of lymph node metastasis in prostate cancer. *J Urol* 142 (1989) 332 – 336

Gleason D.F., G.T. Mellinger, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111 (1974) 58 – 64

Gleason D.F., Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In „Urologic Pathology: The Prostate.“ Tannenbaum M. (Ed) Lea & Febiger Philadelphia (1977) 171 – 198

Gleason D.F. Histologic grade, clinical stage and patient age in prostate cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 7 (1988) 15 – 18

Greskovich F., G.K. Zagars, N.E. Sherman, D.E., Johnson Complication following external beam radiation for prostate cancer: An analyses of patients treated with and without staging lymphadenectomy. *J Urol* 146 (1991) 798 – 802

Gronberg H., L. Damber, J.E. Damber Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: A case-control study in Sweden with prospectly collected exposure data. *J Urol* 155 (1996) 969 – 974

Hahn P., E. Baral, M. Cheang, J. Kostyra, R. Roelss Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma: 1967 – 1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34 (1995) 41 – 47

Hanks G.E., S.A. Leibel, J.M. Krall, S. Kramer Patterns of care studies: Dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (1985) 153 – 157

Hanks G.E. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of care studies in the United States. *Monogr Natl Cancer Inst* 7 (1988) 1053

Hanks G.E., K.L. Martz, J.J. Diamond The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 (1988) 1299 – 1305

Hanks G.E. External.beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of Care studies in the United States. *Monogr Natl Cancer Inst* 7 (1991) 75 - 84

- Hanks G.E., Epstein B.E., R. Peter** PSA doubling times in patients with prostate cancer. A potentially useful reflection of tumor doubling time [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1992a) 150
- Hanks G.E., J.M. Krall, M.V. Pilepich, S.O. Asbell, C.A. Perez, P. Rubin, W.T. Sause, R.L. Doggett** Comparison of pathology and clinical evaluation of lymph nodes in prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (1992b) 293 – 298
- Hanks G.E., J.M. Krall, A.L. Hanlon, S.O. Asbell, M.V. Pilepich, J.B. Owen** Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term survival, hazard rate observations and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (1993) 39 – 45
- Hanks G.E., T.E. Schultheiss, M.A. Hunt, B. Epstein** Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 25 – 29
- Hudson M.A., R.R. Bahnson, W.J. Catalona** Clinical use of prostatic-specific antigen in patients with prostatic cancer. *J Urol* 142 (1989) 1011 – 1017
- Huggins C., C.V. Hodge** Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration on estrogen and of androgen injection in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1 (1941) 293 – 297
- Jewett H.J.** Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically localized, nonobstructive cancer: Experience at the John Hopkins Hospital 1909 – 1963. *J Urol* 124 (1980) 492 – 494
- Johnson D.E., J.P. Lanieri Jr., G. Ayala** Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J Surg Oncol* 4 (1972) 207 – 216
- Jonler M., M.A. Ritter, R. Brinkmann, E.M. Messing, P.R. Rhodes, R.C. Bruskewitz** Sequelae of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis. *Urology* 44 (1994a) 876 – 882
- Jonler M., E.M. Messing, P.R. Rhodes, R.C. Bruskewitz** Sequelae of radical prostatectomy. *Br J Urol* 74 (1994b) 352 – 358
- Kaplan I., B.R. Prestidge, R.S. Cox, M.A. Bagshaw** Prostate-specific antigen after irradiation for prostatic carcinoma. *J Urol* 144 (1990) 1172 – 1175
- Kaul L., M.Y. Hehmat, J. Kovi** The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 9 (1987) 123 – 128
- Kavadi V.S., G.K. Zagars, A. Pollack** Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 (1994) 279 – 287
- Keetch D.W., J.P. Rice, B.K. Suarez** Familial aspects of prostate cancer: A case control study. *J Urol* 154 (1995) 2100 – 2102
- Kenneth J.R., M.A. Boileau** Current status of prostate-specific antigen in the radiotherapeutic management of prostatic cancer. *Semin Oncol* 3 (1993) 154 – 168
- Kiesling V.J., J.W. McAnninch, J.L. Goebel** External beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: A clinical follow-up. *J Urol* 124 (1980) 851 – 854
- Kuban D.A., A.M. el-Mahdi, P.F. Schellhammer** The effect of local tumor control on distant metastasis and survival in prostatic adenocarcinoma. *Urol* 30 (1987) 420 – 426
- Kuban D.A., A.M. el-Mahdi** Local Control After Radiation for Prostatic Carcinoma: Significance and Assessment. *Semin Oncol* 3 (1993) 221 – 229
- Kuban D.A., A.M. el-Mahdi, P.F. Schellhammer** The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1993) 409 – 414
- Kuban D.A., A.M. el-Mahdi, P.F. Schellhammer** Potential benefit of improved local tumor control in patients with prostatic carcinoma. *Cancer* 75 (1995) 2373 – 2382

Kurth K.H., J.E. Altwein, D. Skoluda Follow-up of irradiated prostatic carcinoma by aspiration biopsy J Urol 117 (1977) 615 – 617

Labrie F., A. Dupont, L. Cusan, J. Gomez, P. Diamond, M. Koutsilieris, R. Suburu, Y. Fradet, M. Lemay, B. Tetu Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. Clin Invest Med 16 (1993) 499 – 509

Lai P.P., C.A. Perez, S.J. Shapiro, M.A. Lockett Carcinoma of the prostate stage B and C: lack of influence of duration of radiotherapy on tumor control and morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 561 – 568

Lai P.P., M.V. Pilepich, J.M. Krall, S.O. Asbell, G.E. Hanks, C.A. Perez, P. Rubin, W.T. Sause, J.D. Cox The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma: The radiation therapy oncology group 75-06 and 77-06 experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 925 – 933

Landmann C., R. Hunig Prostate-specific antigen as an indicator of response to radiotherapy in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17 (1989) 1073 – 1076

Landmann C., G. Rutishauer, R. Hünig Significance of PSA for follow-up of prostate cancer treated with definitive radiation therapy. 5th International Meeting on Progress in Radiooncology ICRO/ÖGRO 5 (1995) 105 – 110

Laughlin P.W., H.M. Sandler, M.R. Jiroutek Prostate-specific antigen following prostate radiotherapy: How low can you go ? J Clin Oncol 14 (1996) 2889 – 2892

Laverdiere J., J.L. Gomez, L. Cusan, E.R. Suburu, P. Diamond, M. Lemay, B. Candas Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 (1997) 247 – 252

Lawton C.A., M. Won., M.V. Pilepich, S.O. Asbell, W.U. Shipley, G.E. Hanks, J.D. Cox, C.A. Perez, W.T. Sause, S.R.L. Doggett, P. Rubin Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of th RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 (1991) 935 – 939

Lee W.R., G.E. Hanks, T.E. Schultheiss, B.W. Corn, M.A. Hunt Localized prostate cancer treated by external beam radiotherapy alone: Serum prostate-specific antigen driven outcome analysis. J Clin Oncol 13 (1995) 464 – 469

Lee W.R., G.E. Hanks, A. Hanlon Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: Clinical observations. J Clin Oncol 15 (1997) 230 – 238

Leibel S.A., G.E. Hanks, S. Kramer Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10 (1984) 401 – 409

Leibel S.A., M.J. Zelefsky, G.J. Kutcher, C.M. Burman, R. Mohan, G.S. Mageran The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate Semin Oncol 21 (1994) 142 – 146

Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesical protein. J Clin Invest 76 (1985) 1899 – 1903

Lippert H. Lehrbuch Anatomie, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 4. Auflage, (1996), 422.

Litwin M.D., R.D. Hays, A. Fink, P.A. Ganz, B. Leake, G.E. Leach, R.H. Brook. Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA 273 (1995) 129 - 135

Lynch H.T., A.L. Larsen, C.W. Magnuson Prostate carcinoma and multiple primary malignancies: Study of a family and 109 consecutive prostate cancer patients. Cancer 19 (1966) 1892 – 1897

Magrini S.M., E. Cellai, M. Pertici, F. Rossi, P. Ponticelli, R. Odantini, M. Cappellini, G.P. Biti Radical radiotherapy of localized prostate cancer: The relationship between dose and survival. Cancer Radiother 2 (1998) 351 – 358

Marks L.B., M.S. Anscher Radiotherapy for prostate cancer: Should the seminal vesicles be considered target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1992) 435 - 440

McGowan D.G. Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate: A preliminary report. *Cancer* 39 (1977) 98 – 103

McNeal J.E. Origin and development of carcinoma of the prostate. *Cancer* 23 (1969) 24

McNeal J.E. The prostate gland: Morphology and pathobiology. *Monogr Urol* 9 (1988) 36 – 54

Meek A.G., T.L.Park, E. Obermann, L. Wielopolski A prospective study of prostate-specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (1990) 733 – 741

Meier R., R.R. Mark, St. Royal L. Postoperative radiation therapy after prostatectomy for prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 70 (1982) 1960 – 1966

Meikle A.W., J.A. Smith, J.D. Stringham Production, clearance, and metabolism of testosterone in men with prostatic cancer. *Prostate* 10 (1987) 25 – 31

Mettlin C., S. Selenskas, N. Natarajan, R. Huben Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk: A case-control study. *Cancer* 64 (1989) 605 – 612

Montie J.E. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 78 (1996) 341 – 344

Moul J.W. Contemporary hormonal management of advanced prostate cancer. *Oncology* 12 (1998) 506 - 508.

Nag S., D. Beyer, J. Friedland, P. Grimm, R. Nath American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (1999) 789 – 799

Nagel R. Der heutige Stand der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Schweiz Rundsch Med* 64 (1975) 1529 – 1536

Nachtsheim D.A., J.W. McAnninch, R.E. Stutzmann Latent residual tumor following external radiotherapy for prostate adenocarcinoma. *J Urol* 120 (1978) 312 – 314

Narod S.A., A. Dupont, L. Cusan The impact of family history on early detection of prostate cancer [Letter]. *Nat Med* 1 (1995) 99 – 101

Nelson R., N. Norton, E. Cautley Community-based prevalence of anal incontinence. *JAMA* 274 (1995) 559 – 561

Oesterling J.E., D.W. Chan, J.I. Epstein, A.W. Kimball, D.J. Bruzek, R.C. Rock, C.B. Brendler, P.C. Walsh Prostate-specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 139 (1988) 766 – 772

Oesterling J.E., D.C. Rice, W.J. Glenski, E.J. Bergstralh The effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 42 (1993a) 276 - 282

Oesterling J.E., W.J. Cooner, S.J. Jacobson, H.A. Guess, M.M. Lieber Influence of patient age on serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 20 (1993b) 671 – 680

Optenberg S.A., B.E. Woicik, I.M. Thompson Morbidity and mortality following radical prostatectomy: A National analysis of civilian health and medical program of the uniformed services beneficiaries. *J Urol* 153 (1995) 1870 – 1872

Partin A.W., H.B. Charter, D.W. Chan, J.I. Epstein, J.E. Oesterling, R.C. Rock, J.P. Weber, P.C. Walsh Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume, and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 143 (1990) 747 – 752

- Partin A.W., J. Yoo, H. Carter, J.D. Pearson, D.W. Chan, J.I. Epstein.** The use of prostatic-specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150 (1993) 110 – 114
- Paulsen D.F., J.W. Moul, J.E. Robertson, P.J. Walther** Postoperative radiotherapy of the prostate for patients undergoing prostatectomy with positive margins, seminal vesicle involvement and/ or penetration through the capsule. *J Urol* 143 (1990) 1178 - 1182
- Perez C.A., L.V. Ackermann, I. Silber, R.K. Royce** Radiation therapy in the treatment of localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 34 (1974) 1059 – 1068
- Perez C.A., D.C. Ihde, W.R. Fair, F. Labrie** Cancer of the prostate. in „Cancer, Principles and Practice of Oncology.“ V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Ed) J.B. Lippincott Co. Philadelphia (1985) 929 – 964
- Perez C.A., M.V. Pilepich, F. Zivnuska** Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1987) 523 – 531
- Perez C.A., H.K. Lee, A. Georgiou, M.A. Lockett** Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (1994) 811 – 819
- Perez C.A., J. Michalski, M.A. Lockett** Radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer: An alternative to an emerging consensus. *Mo Med* 62 (1995) 696 – 704
- Petrovich Z., G. Lieskovsky, B. Langholz, S. Formenti, L. Baert, O. Streeter, D.G. Skinner** Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998) 139 – 147
- Pilepich M.V., J.M. Krall, R.J. Johnson, W.T. Sause, C.A. Perez, M. Zinnering, K. Martz** Extended field irradiation in carcinoma of the prostate – Analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986) 345 – 351
- Pilepich M.V., S.O. Asbell, J.M. Krall, W.H. Baerwald, W.T. Sause, P. Rubin, B.N. Emami, G.M. Pidcock** Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate – Analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987a) 1007 – 1012
- Pilepich M.V., J.M. Krall, W.T. Sause, R.L. Johnson, H.H. Russ, G.E. Hanks, C.A. Perez, M. Zinnering, K.L. Martz** Prognostic factors in carcinoma of the prostate: Analysis in RTOG study 75-06. *Int J Oncol Biol Phys* 13 (1987b) 339 – 349
- Pilepich M.V., J.M. Krall, G.E. Hanks** Correlation of pretreatment transurethral resection and prognosis in patients with stage C carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1989) 193 - 199
- Pilepich M.V., J.M. Krall, S.M. Ai, M.J. John, R.L.S. Doggett, W.T. Sause, C.A. Lawton, R.A. Abrams, M. Rotman, P. Rubin, W.U. Shipley, D. Grignon, R. Caplan, J.D. Cox, M.D. Soloway** Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45 (1995) 616 – 623
- Pino y Torres J.L., D.J. Lee, S.A. Leibel, M. Wharam, B. Cantrell, D. Bross, S. Order** Local control and reduced complications in split course irradiation of prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 (1981) 43 – 47
- Pisansky T.M., M.J. Kahn, G.M. Rasp, S.S. Cha, M.G. Haddock, D.G. Bostwick** A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinical localized prostate carcinoma. *Cancer* 79 (1997) 337 – 344
- Ploysongsang S., B.S. Aron, W.M. Shehata, W.M. Jazy, F.K. Scott, P.Y. Ho, T.M. Morand** Comparison of whole pelvis versus small field radiation therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 27 (1986) 10 – 16
- Pollack A., G.K. Zagars** External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (1998) 1011 – 1018

Prestidge B.R., Kaplan I., Cox R.S., M.A. Bagshaw Predictors of survival after a positive post-irradiation biopsy [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1992) 151

Richaud P., N. Salem, R. Gaston, L. Mauriac, B., Chacon, E. Bussieres Clinical and biological evaluation of the response to neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy in nonmetastatic cancer of the prostate. *Cancer Radiother* 2 (1998) 27 – 32

Ritter M.A., E.M. Messing, T.G. Shanahan, S. Potts, R.J. Chappell, T.J. Kinsella Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 10 (1992) 1208 – 1217

Roach M., C. Marquez, H.-S. Yuo, P. Narayan, L. Coleman, U.O. Nseyo, Z. Navvab, P.R. Carroll Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate-specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (1993) 33 – 37

Rosen E., J.R. Cassady, J. Connolly, J.T. Chaffey Radiotherapy for prostate carcinoma: The JCRT experience (1968-1978). II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (1985) 725 – 730

Rosenzweig K.E., W.R. Morgan, B. Lytton Prostate-specific antigen following radiotherapy for local prostate cancer. *J Urol* 153 (1995) 1561 – 1564

Ross R.K., A. Paganini-Hill, B. Henderson The etiology of prostate cancer: What does epidemiology suggest? *Prostate* 4 (1983) 333 – 344

Ross R.K. The hormonal basis for prostate cancer. *Proc Ann Mtg Am Assoc Cancer Res Vol.* 31 (1990) 457 – 458

Ross R.K., L. Bernstein, R.A. Lobo, H. Shimizu, F.Z. Stanczyk, M.C. Pike, B.E. Henderson 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 339 (1992) 887 – 889

Ross R.K., G.A. Coetzee, Reichardt J. Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? *Cancer* 75 (1995) 1778 – 1782

Rounsaville M.C., J.P. Green, J.M. Vaeth, R.P. Purdon, M.M. Heltzel Prostatic carcinoma: Limited field irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987) 1013 – 1020

Rubin P., L.S. Constantine, L.J. Fajardo, T.L. Phillips, T.H. Wasserman Overview of late effects normal tissues scoring system. *Radiother Oncol* 35 (1995) 9 – 10

Russell K.J., C. Dunatov, J.T. Griffeth, L. Polissar, J. Pelton, S.B. Cole, E.W. Taylor, L.W. Wiens, W.J. Koh, M.M. Austin-Seymour, B.R. Griffin, A.H. Russell, G.E. Laramore, T.W. Griffin Prostate-specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* 146 (1991) 1046 – 1052

Sandler H.M., D.L. McShan, A.S. Lichter Potential improvement in the results of irradiation of the prostate carcinoma using improved dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22 (1991) 361 – 367

Sandler H.M., C. Perez-Tamayo, A. Lichter Dose escalation in the treatment of stage C (T3) prostate cancer: Minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother Oncol* 23 (1993) 53 - 54

Scardino P.T. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1 (1983) 243 – 252

Scardino P.T., T.M. Wheeler Local control of prostate cancer with radiotherapy: Frequency and prognostic significance of positive results of post-irradiation prostate biopsy. *NCI Monogr* 7 (1988) 95 – 103

Schellhammer P.F., R.B. Whitmore III, D.A. Kuban, A.M. el-Mahdi, L.A. Ladaga Morbidity and mortality of local failure after definitive therapy for prostate cancer. *J Urol* 141 (1989) 567 – 571

Schellhammer P.F., A.M. el-Mahdi Local failure and related complications after definitive treatment of carcinoma of the prostate by irradiation or surgery. *Urol Clin North Am* 17 (1990) 635 – 848

Schellhammer P.F., S.M. Schlossberg, A.M. el-Mahdi, G.L. Wright, D.N. Brassil Prostate-specific antigen levels after definitive irradiation for carcinoma of the prostate. *J Urol* 145 (1991) 1008 – 1010

Schellhammer P.F., A.N. el-Mahdi, G.L. Wright Jr., P. Kolm, R. Ragle, (1993a): Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of the prostate, *J Urol*, Vol. 42, (1993a), 13 – 20.

Schellhammer P.F., D.A. Kuban, A.M. el-Mahdi, (1993b): **Treatment of clinical local failure after radiation therapy, *J Urol*, Vol. 150, (1993b), 1851 – 1855.**

Severson R.K., J.S. Grove, A.M. Normura, G.N. Stemmermann, (1988): Body mass and prostatic cancer, *Br Med J*, Vol. 297, (1988), 713 – 715.

Seymore C.H., A.N. el-Mahdi, P.F. Schellhammer, (1986): Effects of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 12, (1986), 1597 – 1600.

Sewell R.A., V. Baren, S.K. Wilson, (1975): Extended biopsy follow-up after full course radiation for resectable prostatic carcinoma, *J Urol*, Vol.13, (1975), 371 – 373.

Shearer R.J., W.F. Henry, I.F. Sommerville, J.D. Fergusson, (1973): Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer, *Br J Urol*, Vol. 45, (1973), 668 – 677.

Shevlin B.E., B.B. Mittal, W.N. Brand, R.M. Shety The role of adjuvant irradiation following primary prostatectomy, based on histopathological extent of tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 (1989) 1425 – 1430

Shiple W.U., G.R. Prout, N.M. Coachman, P.L. McManus, E.A. Healey, A.F. Althausen, N.M. Heney, E.C. Parkhurst, H.H. Young, J.W. Shipley, S.D. Kaufmann Radiation therapy for localized prostate carcinoma: Experience at the Massachusetts General Hospital (1973 – 1981). *NCI Monog* 7 (1988) 67 – 73

Shiple W.U., A.L. Zietmann, G.E. Hanks, J.J. Coen, R.J. Caplan, M. Won, G.K. Zagars, S.O. Asbell Treatment related sequelae following external beam irradiation for prostatic cancer: A review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 152 (1994) 1799 – 1805

Soderdahl D.W., J.N. Wettlaufer, B. Corn, L.G. Gomella Neoadjuvant hormonal therapy in the management of prostate cancer: A surgical and radiation therapy review. *Tech Urol* 2 (1996) 194 – 206

Sigelman S.S, J.E. McNeal, F.S. Freiha, T.A. Stamey Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate. *J Urol* 136 (1986) 1228 – 1230

Slattery M.L., M.C. Schumacher, D.W. West, L.M. Robison, T.K. French Food consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 52 (1990) 752 – 757

Spry N.A., P.M. Meffan, D.R.H. Christie, P.E. Morum Orchiectomy prior to definitive radiotherapy for localized prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34 5 1054 – 1053

Stamey T.A., N. Yang, A.R. Hay, J.E. McNeal, F.S. Freiha, E. Redwine Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317 (1987) 909 – 916

Stamey T.A. Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr Urol* 10 (1989) 49

Stamey T.A., J.N. Kabalin Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 141 (1989a) 1070 – 1075

Stamey T.A., J.N. Kabalin, J.E. McNeal Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141 (1989b) 1076 – 1083

- Stamey T.A., J.N. Kabalin, M. Ferrari** Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. *J Urol* 141 (1989c) 1084 – 1087
- Stamey T.A., M.K. Ferrari, H. Schmid** The value of serial prostate-specific antigen determinations 5 year after radiotherapy. Steeply increasing values characterize 80% of Patients. *J Urol* 150 (1993) 1856 – 1859
- Staszewski J., W. Haenszel** Cancer mortality among the Polish-born in the US. *J Natl Cancer Inst* 35 (1965) 291 – 297
- Statistik SBf:** Sterbefälle und Sterbeziffern wichtiger Todesursachen.Männer 1991. *NZZ* 1994 311
- Steele R., R.E.M. Lees, A.S. Kraus** Sexual factors in the epidemiology of cancer of the prostate. *J Chron Dis* 24 (1971) 29 – 37
- Steinberg G., B.S. Carter, T.H. Beaty** Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17 (1990) 337
- Strnad V., T. Tacev, B. Prokes, O. Ott, V. Krystof, M. Svobodova, O. Rasovska, M. Konecny** Tumor response and treatment complications in radiotherapy of localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 166 728 – 732
- Teshima T., A.M. Hanlon, G.E. Hanks** Pretreatment prostate-specific antigen values in patients with prostate cancer: 1989 Patterns of Care Study Progress Survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 809 – 814
- Tulinus H** Epidemiology of prostate cancer. *Rec Res* 60 (1977) 3 – 13
- UICC:** TNM Klassifikation maligner Tumoren. 4. Auflage Springer Berlin Heidelberg New York (1992) 141 – 165
- UICC:** TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage Springer Berlin Heidelberg New York (1997) 170 – 173
- Vijayakumar S., T. Jarrison, H. Culbert, S. Chan, J. Kolker, N. Low, H. Halpern, S. Rubin, G.T.Y. Chen** Acute toxicity during external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison of different techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 (1993) 359 - 371
- Vijayakumar S., S.F. Quadri, S. Sen** Measurement of weekly prostate-specific antigen levels in patients receiving pelvic radiotherapy for non-prostatic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 (1995) 189 – 195
- Wasson J.H., C.C. Cushman, R.C. Bruskevitz, B. Littenberg, A.G. Mulley Jr., J.E. Wennberg** A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. *Arch Fam Med* 2 (1993) 487 – 493
- Watkins-Bruner D., C. Scott, C. Lawton** RTOG's first quality-of-life study – RTOG 900-20. A phase II trial of external beam radiation with etanidazole for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 901 – 906
- Williams R.D.** Value of PSA in staging and follow-up of prostate cancer patients, Brachytherapy of Prostate. *Cancer International Symposium IOWSA* (1992) 32 – 35
- Willet C.G., A.L. Zeitmann** The effect of pelvic irradiation therapy on serum levels of prostatic- specific antigen. *J Urol* 151 (1994) 1579 – 1581
- Whitmore W.F. Jr., B. Hilaris, H. Grabstalt** Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 108 (1972) 918 – 920
- Wingo P.A., T. Tong, S. Bolden** Cancer statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 45 (1995) 8 – 30
- Yang F.E., P. Ray, F. Vaida, P. Chiru, R.J. Hamilton, D. Spelbring, M. Abellera, S. Vijayakumar** The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 1009 - 1017

Yuan J.J., D.E. Coplen, J.A. Petros, R.S. Figenschau, T.L. Ratliff, D.S. Smith, W.J. Catalona Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate-specific antigen levels. *J Urol* 147 (1992) 810 - 814

Zagars G.K., A.C. von Eschenbach, A.G. Ayala, T.E. Schultheiss, N.E. Sherman The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 68 (1991a) 2370 – 2377

Zagars G.K., N.E. Sherman, R.J. Barbaian Prostate-specific antigen and external beam radiation therapy in prostate cancer, *Cancer* 67 (1991b) 412 – 420

Zagars G.K. Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (1992) 47 – 53

Zagars G.K., A. Pollack The Fall and rise of prostate-specific antigen: Kinetics of serum prostate-specific antigen after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 72 (1993a) 832 – 842

Zagars G.K., A.C. Eschenbach, A.G. Ayala Prognostic factors in prostatic cancer: Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. *Cancer* 72 (1993b) 1709 – 1725

Zagars G.K., A. Pollack The serum prostate-specific antigen levels three month after radiation therapy for prostate cancer : An early indicator of response to treatment. *Radiother Oncol* 30 (1994a) 121 - 127

Zagars G.K. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 152 (1994b) 1786 – 1791

Zagars G.K., A. Pollack, A.C. von Eschenbach Prostate cancer and radiation therapy – The message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995a) 23 – 35

Zagars G.K., A. Pollack, V.S. Kavadi, A.C. von Eschenbach Prostate- specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 (1995b) 293 – 306

Zagars G.K., A. Pollack, A.C. von Eschenbach Prognostic factors for clinical localized prostate carcinoma. *Cancer* 79 (1997) 1370 – 1380

Zelevsky M.J., S.A. Leibel, K.E. Wallner, W. F. Whitmore, Z. Fuks Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 13 (1995) 459 – 463

Zelevsky M.J., A. Harrison Neoadjuvant ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: Reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 49 (1997) 38 – 45

Zelevsky M.J., S.A. Leibel, P.B. Gaudin, G.J. Kutcher, N.E. Fleshner, E.S. Venkatramen, V.E. Reuter, W.R. Fair, C.C. Ling, Z. Fuks Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (1998) 491 – 500

Zietmann A.L., J.J. Coen, W.U. Shipley Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: The initial prostate-specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 151 (1994) 640 – 645

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Andratschke
 Vorname: Nicolaus
 Geburtsdatum/-ort: 15.09.1973 in München
 Anschrift: Zugspitzstr.7
 82054 Sauerlach
 Familienstand: ledig

Schulbildung:

1980-1984 Grundschule Sauerlach
 1984-1991 Gymnasium Oberhaching
 1991-1993 Luisengymnasium München
 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,3)

Hochschulbildung:

1993- heute Ludwig-Maximilians-Universität München:
 Studiengang Humanmedizin
 1995 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,0)
 1996 jeweils eine Famulatur in der Handchirurgie und
 Gefäßchirurgie
 1996 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note:
 2,0)
 1997 Famulatur in der Anästhesie und der Inneren
 Medizin
 1998 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note:
 1,6)

Praktisches Jahr:

1999 Radioonkologie, St. Gallen
 Innere Medizin, Medizinische Klinik
 Ziemsenstraße
 Orthopädische Chirurgie, Universität Edinburgh

Seit Juni 2000 Arzt im Praktikum in der Klinik für
 Strahlentherapie an der Technischen Universität
 München

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Ries, Chefarzt der Klinik für Radioonkologie am Kantonsspital St. Gallen, schulde ich dank dafür, daß er es mir mit außergewöhnlich intensiver Unterstützung ermöglichte, an seiner Klinik diese Arbeit durchzuführen.

Herrn Dr. J. Collon, Oberarzt mbF der Klinik für Radioonkologie am Kantonsspital St. Gallen, danke ich für seine formalen und inhaltlichen Anregungen, die bei der Datenaquisition und –verarbeitung eine große Hilfe darstellten.

Zu guter letzt danke ich meinen Eltern, die mir meinen medizinischen Werdegang ermöglicht haben.