

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
des Klinikums rechts der Isar

Postoperative konformale Strahlentherapie nach radikaler  
Prostatektomie

Martina Gitta Riegel

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. Priv.-Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 08.03.2010 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am  
09.02.2011 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Epidemiologie . . . . .	8
1.2	Stadiengerechte Therapieoptionen beim Prostatakarzinom . . . . .	9
1.2.1	Frühe Tumorstadien . . . . .	9
1.2.2	Lokal fortgeschrittene Tumorstadien . . . . .	11
1.2.3	Weit fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom . . . . .	12
1.3	Postoperative Strahlentherapie . . . . .	13
1.4	Zielsetzung der Arbeit . . . . .	15
<b>2</b>	<b>Methoden und Probanden</b>	<b>16</b>
2.1	Rekrutierung der Patienten . . . . .	16
2.2	Diagnostik . . . . .	19
2.2.1	Prostata-spezifisches Antigen . . . . .	19
2.2.2	Diagnostische Voruntersuchungen vor Strahlentherapie . . . . .	19
2.3	Konformale Strahlentherapie . . . . .	20
2.3.1	Risikoorgane . . . . .	20
2.3.2	Zielvolumenkonzept . . . . .	20
2.3.3	3D-konformale Bestrahlungsplanung . . . . .	21
2.4	Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen . . . . .	23
2.5	Patienten . . . . .	27
2.5.1	Adjuvante/additive Strahlentherapie . . . . .	27
2.5.2	Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv . . . . .	27
2.5.3	Strahlentherapie bei Lokalrezidiv in der Prostataloge . . . . .	28
2.6	Statistische Auswertung . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Diagnostische Voruntersuchungen . . . . .	29
3.2	3D-konformale Strahlentherapie . . . . .	30
3.3	Patienteneigenschaften . . . . .	30
3.3.1	Adjuvante/additive Strahlentherapie . . . . .	30
3.3.2	Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv . . . . .	31
3.3.3	Strahlentherapie bei Lokalrezidiv in der Prostataloge . . . . .	31
3.4	Ergebnisse der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten . . . . .	33

3.5	Ergebnisse der Gruppe mit biochemischem Rezidiv . . . . .	36
3.6	Ergebnisse der Patienten mit Lokalrezidiv in der Prostataloge . . .	39
3.7	Vergleich der Ergebnisse der drei Gruppen . . . . .	40
3.8	Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen . . . . .	47
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1	Adjuvante/additive Bestrahlung . . . . .	56
4.1.1	Vergleich mit prospektiven Studien . . . . .	56
4.1.2	Vergleich mit retrospektiver Studie . . . . .	58
4.2	Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv . . . . .	59
4.2.1	Vergleich mit retrospektiven Studien . . . . .	59
4.3	Frühzeitige Strahlentherapie im Vergleich zur Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv . . . . .	61
4.3.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse . . . . .	61
4.3.2	Vergleich mit retrospektiver Studie . . . . .	62
4.4	Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv im Vergleich zur Bestrahlung bei nachgewiesenem Lokalrezidiv . . . . .	64
4.4.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse . . . . .	64
4.4.2	Vergleich mit retrospektiven Studien . . . . .	65
4.5	Nebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie . . . . .	68
4.5.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse . . . . .	68
4.5.2	Vergleich mit prospektiven Studien . . . . .	69
4.5.3	Vergleich mit retrospektiven Studien . . . . .	70
4.5.4	Vergleich mit den Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie . . . . .	71
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
	<b>Anhang</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>84</b>

# Abbildungsverzeichnis

3.1	Biochemisches Rezidiv freies Überleben abhängig vom Gleason score nach adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	34
3.2	Biochemisches Rezidiv freies Überleben abhängig vom PSA-Wert vor Bestrahlung bei Patienten mit Strahlentherapie wegen eines biochemischen Rezidivs . . . . .	37
3.3	Biochemisches Rezidiv freies Überleben berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	41
3.4	Gesamtüberleben berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	42
3.5	Auftreten von Metastasen berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	43
3.6	Biochemisches Rezidiv freies Überleben berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	44
3.7	Gesamtüberleben berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	45
3.8	Auftreten von Metastasen berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation . . . . .	46

# Tabellenverzeichnis

2.1	Ausschlussursachen . . . . .	16
2.2	In der Datenbank erfasste Werte . . . . .	17
2.3	RTOG-Beurteilungssystem der Strahlenspätfolgen am gesunden Gewebe (aus Sack, 1996, S. 563) . . . . .	24
2.4	Graduierung Hämaturie . . . . .	24
2.5	Graduierung Inkontinenz . . . . .	24
2.6	Graduierung Urge Harn . . . . .	24
2.7	Graduierung Harnröhrenstenose . . . . .	25
2.8	Graduierung Pollakisurie . . . . .	25
2.9	Graduierung Algurie . . . . .	25
2.10	Graduierung Nykturie . . . . .	25
2.11	Graduierung Darmblutung . . . . .	25
2.12	Graduierung Stuhlinkontinenz . . . . .	26
2.13	Graduierung Urge Stuhl . . . . .	26
2.14	Graduierung Stuhlfrequenzerhöhung . . . . .	26
2.15	Graduierung Proktitis . . . . .	26
2.16	Punktesystem für den Kontinenzscore nach Jorge/Wexner, rektalen Toxizitätsscore und Harninkontinenzscore (aus Jorge et Wexner 1993, S.84 und Genitz et al. 2006, Supplementary material) (siehe Fragebogen 2 im Anhang) . . . . .	27
3.1	Diagnostik eines Lokalrezidivs bei Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs in der Prostataloge bestrahlt wurden . . . . .	29
3.2	Patienteneigenschaften . . . . .	32
3.3	Univariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	33
3.4	Multivariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	33
3.5	Univariate Einflussfaktoren für das Ausreten von Fernmetastasen bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	34
3.6	Univariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	35

3.7	Multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung . . . . .	35
3.8	Univariate Einflussfaktoren für das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs . . . . .	36
3.9	Multivariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs . . . . .	36
3.10	Univariate Einflussfaktoren für das Ausreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs .	37
3.11	Univariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs . . . . .	38
3.12	Multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Strahlentherapie wegen eines biochemischen Rezidivs . . . .	38
3.13	Univariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs . . . . .	39
3.14	Univariate und multivariate Einflussfaktoren für das Ausreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs .	39
3.15	Univariate und multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs . . . . .	39
3.16	Vergleich der drei Gruppen nach einem follow up von fünf Jahren nach Bestrahlung . . . . .	40
3.17	Vergleich der drei Gruppen nach einem follow up von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie . . . . .	40
3.18	Prävalenz urogenitaler und gastrointestinaler Symptome vor Bestrahlung . . . . .	49
3.19	Inzidenz akuter urogenitaler Nebenwirkungen . . . . .	50
3.20	Inzidenz akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen . . . . .	51
3.21	Inzidenz urogenitaler Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung . . . .	52
3.22	Inzidenz gastrointestinaler Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung .	53
3.23	Anteil an maximalen urogenitalen und gastrointestinalen Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung insgesamt (aller 333 Patienten) . .	53
3.24	Eigenschaften des Patientenkollektivs für die Abfrage der Prävalenz urogenitaler und gastrointestinaler Symptome fünf Jahre nach Bestrahlungsende . . . . .	54
3.25	Häufigkeit von täglicher Stuhlinkontinenz (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad der Inkontinenz) . . . . .	55
3.26	Häufigkeit von täglicher rektaler Toxizität (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad) . . . . .	55

3.27 Häufigkeit von täglicher Harninkontinenz (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad der Inkontinenz) . . . . .	55
---	----

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland derzeit mit 25,4% die häufigste Lokalisation einer Krebserkrankung beim Mann und liegt mit 10,1% an dritter Stelle der zum Tode führenden bösartigen Neubildungen nach Lungen- und Darmkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Die steigende Inzidenz dieser Erkrankung in Deutschland (knapp 49.000 neue Fälle pro Jahr) lässt sich größtenteils auf die Einführung der Vorsorgeuntersuchung mittels PSA-Wert Bestimmung zurückführen. Ebenso führt diese Untersuchung zu zeitlich vorverlegten Diagnosen mit steigenden Fallzahlen in jüngerem Alter (Batzler et al. 2008, S. 70).

Der Prostatakrebs unterscheidet sich von anderen Tumorerkrankungen dadurch, dass er im Allgemeinen sehr langsam wächst und meist erst in höherem Alter auftritt. Einige der durch die Screeninguntersuchungen entdeckten Prostatakarzinome wären zu Lebzeiten gar nicht klinisch manifest geworden. Deshalb sind die Therapieoptionen nicht nur davon abhängig, in welchem Stadium der Tumor entdeckt wird, sondern auch davon, ob bei dem betroffenen Patienten eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren besteht. Andernfalls würde der Patient eventuell gar nicht von der Therapie profitieren und unter Umständen an den die Therapie begleitenden Nebenwirkungen leiden.

Denn den Anstieg des PSA-Wertes als Zeichen einer möglichen Generalisierung der Erkrankung bemerkt der Patient viele Jahre nicht, erst sehr spät im Verlauf der Erkrankung führen lokales Tumorwachstum oder Knochenmetastasen zu Symptomen. Komorbidität und hohes Alter können in dieser Zeit zum Tode führen, so dass Nutzen und Risiko der einzelnen Therapieoptionen individuell abzuwägen sind.



## 1.2 Stadiengerechte Therapieoptionen beim Prostatakarzinom

(nach Zimmermann et al., 2009, S. 501-516)

### 1.2.1 Frühe Tumorstadien

Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie kann im Resektat der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) der mikroskopische Nachweis eines bislang unentdeckten Prostatakarzinoms auffallen, ohne dass ein erhöhter PSA-Wert gemessen wird (bzw. für die Größe der Prostata für physiologisch gehalten wird). Sehr alten oder multimorbiden Patienten sollte in diesem Fall und bei weiteren günstigen Tumorstadien (cT1-2a cN0 cM0, G1-2, PSA < 10ng/ml und Gleason < 7) neben den kurativen Möglichkeiten Operation und Strahlentherapie auch die Optionen der aktiven Überwachung (active surveillance) oder gar des watchfull waiting angeboten werden.

Bei der aktiven Überwachung wird der Patient immer wieder auf ein Fortschreiten der Erkrankung hin untersucht. Regelmäßige PSA-Wert Bestimmung, digital rektale Untersuchung und bei Progressionsverdacht auch Entnahme von Stanzbiopsien aus der Prostata zählen zu dieser Kontrolle. Eine kurative Therapie wird dem Patienten erst bei Progression der Erkrankung angeboten. Ziel ist es, Nebenwirkungen der Therapie eines Prostatakarzinoms zu vermeiden, das nicht progredient ist. Allerdings besteht die Gefahr, dass die Therapie bei einer Tumorprogression nicht rechtzeitig eingeleitet wird. Beim watchful waiting dagegen wird der Patient langfristig nur beobachtet. Erst beim Auftreten von klinischen Symptomen werden palliative Maßnahmen ergriffen. Eine aktuelle Übersichtsarbeit im Deutschen Ärzteblatt wertet hierzu Arbeiten zum Thema active surveillance aus. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass die aktive Überwachung bei Tumoren mit geringem Progressionsrisiko eine Therapieoption darstellt und sich auch in den aktuellen Leitlinien widerspiegelt (Weißbach et Altwein 2009, S. 375).

Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren sollten in den genannten frühen Tumorstadien folgende Optionen angeboten werden: Zum einen die radikale, meist retropubisch oder perineal durchgeführte Prostatavesikulektomie, also die operative Entfernung der Prostata samt Samenblasen und, allerdings in frühen Stadien nicht zwingend notwendig, die retroperitoneale Lymphadenektomie, da das Prostatakarzinom primär lymphogen in die Lymphknoten vor allem

im Bereich der Iliakalgefäße und des N. obturatorius metastasiert. In sehr frühen Tumorstadien kann zum Erhalt der Potenz nervschonend operiert werden, ohne den nötigen Sicherheitsabstand zu gefährden.

Eine therapeutische Alternative dazu stellt die Strahlenbehandlung dar. Zur Verfügung steht zum einen die dreidimensional geplante perkutane Strahlentherapie mit Dosen von etwa 72-74 Gy (Kupelian et al. 2001, S. 623), ferner die Brachytherapie (interstitielle Strahlentherapie), bei der radioaktive Seeds ultraschallgesteuert in die Prostata eingebracht werden und dort verbleiben. Ähnlich wird bei der Afterloading-Behandlung temporär durch perineale Nadeln radioaktives Material ultraschallgesteuert in die Prostata gebracht. Allerdings muss der Stellenwert der Afterloadingtherapie aufgrund geringer Fallzahlen und kurzer Nachbeobachtungszeit in Studien noch weiter geklärt werden. Ferner können die Brachytherapie und Afterloadingtherapie mit der externen Bestrahlung kombiniert werden, um eine optimale Gesamtstrahlendosis zu erhalten.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass auf Grund der steigenden Lebenserwartung auf Wunsch auch Patienten höheren Alters einer Therapie zugeführt werden können. Geinitz et al. zeigten, dass eine 3D-konformale perkutane Strahlentherapie bei Patienten  $> 75$ Jahre im Vergleich zu Patienten  $\leq 75$ Jahre bezüglich des biochemischen Rezidiv freien Überlebens nicht nur genauso effektiv ist, sondern auch keine vermehrten Nebenwirkungen verursacht (Geinitz et al. 2005, S. 30).

Eine retrospektive Studie von Kupelian et. al aus dem Jahre 2004 vergleicht die fünf Optionen radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie mit  $< 72Gy$  und  $\geq 72Gy$ , Implantation von permanenten Seeds und die Kombination von Seeds und perkutaner Bestrahlung bei Patienten mit T1-T2 Tumoren. Das beste Ergebnis für ein biochemisches Rezidiv freies Überleben nach 7 Jahren (hier nach Operation definiert als zweimalig aufeinander folgender Anstieg des PSA-Wertes  $> 0,2ng/ml$  und nach Strahlentherapie definiert nach den ASTRO Kriterien, d.h. dreimaliger konsekutiver PSA-Anstieg) ergab mit 82% die Gruppe mit perkutaner Strahlentherapie  $\geq 72Gy$ , gefolgt von der Kombination aus Bestrahlung und Seeds mit 77% , dann Operation und Seedimplantation mit jeweils 76%. Die perkutane Bestrahlung mit Gesamtdosen  $< 70Gy$  scheint in ihrer Wirksamkeit zu gering zu sein (biochemisches Rezidiv freies Überleben nach 7 Jahren (7-J-bNED) von 47%)(Kupelian et al. 2004, S. 28).

### 1.2.2 Lokal fortgeschrittene Tumorstadien

Auch in lokal fortgeschrittenen Stadien des Prostatakrebs T2b-T3, PSA > 10ng/ml oder Gleason > 7, cN0, cM0 Gx ist eine Heilung möglich. Die perkutane Strahlentherapie benötigt dann allerdings höhere Strahlendosen, worauf zahlreiche Studien zur Dosisescalation der perkutanen Strahlentherapie hindeuten. Al-Mamgani et al. beispielsweise zeigen in ihrer randomisierten Studie mit 669 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, dass ein signifikanter Vorteil bezüglich 7-J-bNED (definiert nach ASTRO-Kriterien) in der mit 78 Gy vs. 68 Gy bestrahlten Gruppe besteht (54% vs. 47%, p=0,04). Allerdings zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Grad  $\geq 2$  gastrointestinaler Toxizität (35% vs. 25%, p=0,04) sowie rektalen Blutungen (3% vs. 8%, p=0,01) nach sieben Jahren in der Gruppe mit höheren Strahlendosen (Al-Mamgani et al. 2008, S.983). Somit ist eine weitere Dosisescalation in Bezug auf die Zunahme von Nebenwirkung durchaus kritisch zu beobachten.

Die perkutane Strahlentherapie kann beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom in ihrer Effektivität noch verstärkt werden, indem sie mit der interstitiellen Bestrahlung kombiniert wird. So verglichen Sathya et al. in einer randomisierten Studie Patienten mit T2-T3 N0 Prostatakarzinom, die nur eine perkutane Bestrahlung der Prostata bekamen mit solchen, die zusätzlich eine temporäre Afterloading Bestrahlung mit Iridium erhielten. Bezüglich des Auftretens eines biochemischen oder klinischen Rezidivs nach 5 Jahren, zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis in der Gruppe mit kombinierter Therapie (61% vs. 29%, p=0,0024) (Sathya et al. 2005, S. 1194). Als Alternative zur Strahlentherapie muss Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom aber auch die Möglichkeit der radikalen Prostatektomie angeboten werden. Diese sollte gegebenenfalls (z.B. bei nicht vollständiger Tumorentfernung) durch eine postoperativen Strahlentherapie ergänzt werden.

### **1.2.3 Weit fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom**

Befällt der Prostatakrebs initial schon Nachbarstrukturen (außer Samenblasen) oder liegen bereits Fernmetastasen vor, so gibt es nur palliative Therapiemöglichkeiten. Folgende hormonelle Therapien stehen zur Verfügung: bilaterale Orchiektomie, Östrogentherapie (wird heute nicht mehr praktiziert wegen kardialer Nebenwirkungen und Mammahyperplasie), Antiandrogentherapie oder Gabe von LH-RH-Agonisten.

Grundlage dieser Therapie ist, dass der Tumor testosteronabhängig wächst. Durch den Entzug kommt es zu einer Rückbildung der Tumorzellen und Wachstumsverlangsamung um etwa zwei bis vier Jahre (Rohde et al. 2007, S. 15). Weiter besteht die Möglichkeit der palliativen Bestrahlung der Prostata, allein oder in Kombination mit Hormonentzug, die rein symptomatische Gabe von Chemotherapeutika in der hormonrefraktären Krankheitsphase und die palliative Bestrahlung schmerzhafter Knochenmetastasen.

Bei Patienten mit histologisch gesichertem lymphknotenpositivem Prostatakarzinom bestehen laut aktuellen S3 Leitlinien die lokalen Behandlungsoptionen operative Therapie oder Strahlentherapie, sowie die systemische Behandlung mit sofortiger oder verzögerter Hormontherapie. Ein valider Vergleich dieser Möglichkeiten ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt. Bei Auswahl der Therapieoption Strahlentherapie soll diese, laut den Leitlinien, mit einer Hormontherapie kombiniert werden. Nach radikaler Prostatektomie kann den Patienten eine adjuvante Hormontherapie angeboten werden (Wirth et al. 2009, S. 106).

## 1.3 Postoperative Strahlentherapie

Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen werden, müssen bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Erkrankung von den behandelnden Ärzten postoperativ genau beurteilt werden. Dies zeigt sich meist zu aller erst als Anstieg des PSA-Wertes postoperativ im Laufe der Zeit. Die Wahrscheinlichkeit, nach der Operation ein biochemisches Rezidiv zu erleiden (Definition in unserer Klinik: der PSA-Wert steigt nach der Operation über 0,2 ng/ml), variiert beim Prostatakarzinom stark je nach Befund (Gleason Score, pathologisches Tumorstadium, Lymphknoteninfiltration usw.) und Definition des biochemischen Rezidivs (Chun et al. 2006, S. 275).

Bei der postoperativen Strahlentherapie besteht zum einen die Möglichkeit der adjuvanten/additiven Bestrahlung, wenn Risikofaktoren vorliegen, dass Tumorzellen in der Prostataloge verblieben sind. Zweitens besteht die Möglichkeit der Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv und drittens die Strahlentherapie bei Auftreten eines klinischen Lokalrezidivs in der Prostataloge. Dabei ist fraglich, ob bei Patienten mit biochemischem Rezidiv Jahre nach radikaler Prostatektomie dies durch eine Bestrahlung direkt postoperativ hätte verhindert werden können.

Die aktuelle Studienlage wird in einer Arbeit von Pasquier und Ballereau aus dem Jahre 2008 sehr gut zusammengefasst: Bezüglich der Beurteilung der Effektivität der sofortigen postoperativen Bestrahlung (additiv/adjuvante RT = aRT) stehen drei randomisierte, prospektive Studien zur Verfügung (Bolla et al. 2005; Thompson et al. 2006; Wiegel et al. 2009).

Diese Studien vergleichen zwei Gruppen: Zum einen die Gruppe von Patienten, die eine direkt postoperative Bestrahlung erhält, zum anderen eine "wait and see" Gruppe, (bei der nicht beabsichtigt wird, die Patienten bei Anstieg des PSA-Wertes zu bestrahlen). Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des biochemischen Rezidiv freien Überlebens (5-J-bNED 74% vs. 53%,  $p < 0,0001$ ) und dem Auftreten eines Lokalrezidivs (nach 5 Jahren 5% vs. 15%,  $p < 0,0001$ ) für die Gruppe mit sofortiger, postoperativer Bestrahlung (aRT) gegenüber der "wait and see" Gruppe. Allerdings lässt sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein Unterschied erkennen (nach 5 Jahren 93,1% vs. 92,3%,  $p = 0,6796$ ) (Bolla et al. 2005, S. 575/576). Ferner scheint der Vorteil der bestrahlten gegenüber der lediglich beobachteten Gruppe bei Patienten mit positiven Schnitträndern im Operationsgebiet (R1-Resektion) am größten zu sein (Pasquier u. Ballereau 2008, S. 974).

Daneben liegen auch einige nicht randomisierte Studien zu diesem Thema vor. Diese Arbeit wird einige davon den Ergebnissen des Klinikums Rechts der Isar gegenüberstellen und, soweit möglich, auch zu den randomisierten Studien Vergleiche ziehen.

Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie treten in etwa 35% der Fälle Fernmetastasen auf. Die mediane Zeit bis zu ihrer Entwicklung liegt bei 8 Jahren, abhängig davon, wann der PSA-Anstieg nach der Operation nachzuweisen war ( $\leq 2$  vs.  $> 2$  Jahre nach Operation). Die mediane Zeit zwischen der Entwicklung der Fernmetastasen und dem Tod am Prostatakrebs liegt unter 5 Jahren, ebenfalls wieder davon abhängig, wann die Metastasen postoperativ aufgetreten waren (Pound et al. 1999, S. 1593/1594). Arbeiten, die die Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv (bRT) beurteilen, sind durchweg alle retrospektiv, randomisierte Studien fehlen. Prognosefaktoren für einen erneuten PSA-Anstieg sind gut bekannt, so etwa der PSA-Wert vor Operation und vor Strahlentherapie, PSA-Verdopplungszeit, Gleason score, Resektionsstatus und Infiltration der Samenblasen (Pasquier u. Ballereau 2008, S. 975). Die Studien zeigen, dass bei erkennbarem PSA-Anstieg möglichst früh bestrahlt werden sollte: 6-J-bNED (definiert als ein PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml nach Operation) war signifikant besser bei Patienten, deren PSA-Werte vor Bestrahlung  $\leq 0,5$  ng/ml lagen, als bei Patienten, die erst bei höheren Werten bestrahlt wurden (Stephenson et al. 2007, S. 2037).

Ob allerdings die Effektivität einer sehr frühen Bestrahlung bei PSA-Anstieg (bRT) die gleiche ist, wie bei einer sofortigen, postoperativen Bestrahlung (aRT) ist weiter Gegenstand der Diskussion. Problematisch könnte der Vergleich von prospektiven Studien bei adjuvanter/additiver Bestrahlung mit retrospektiven Studien bei salvage Strahlentherapie auf Grund des unterschiedlichen Studiendesigns sein.

Ferner gibt es Fälle, bei denen Patienten erst bestrahlt werden, wenn bereits ein Lokalrezidiv in der Prostataloge nachweisbar ist. Die Langzeitergebnisse scheinen schlechter zu sein. Bei McDonald et al. etwa ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse für Patienten, bei denen nur der PSA-Wert angestiegen war gegenüber den Patienten mit nachgewiesenem Lokalrezidiv in der Prostataloge bezüglich folgender Kategorien: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Fernmetastasen. Der Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des biochemisches Rezidiv freien Überlebens nach 5 Jahren (definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes  $> 0,3$  ng/ml) war allerdings nicht signifikant (MacDonald et al. 2004, S. 761/762).

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

### 1. **Effektivität postoperativer Strahlentherapie**

Diese Arbeit soll die retrospektiv ermittelten Ergebnisse bezüglich der Effektivität sofortiger postoperativer Strahlentherapie sowie der erst bei Anstieg des PSA-Wertes bzw. bei Lokalrezidiv in der Prostataloge begonnenen Therapie in unserer Klinik darstellen. Der Effekt auf das biochemische Rezidiv freie Überleben, die Lokalrezidivrate in der Prostataloge, Metastasenentstehung und Gesamtüberleben soll beurteilt werden. Univariate und multivariate Einflussfaktoren diesbezüglich werden untersucht. Verglichen werden die Ergebnisse mit denen anderer Kliniken.

### 2. **Vergleich der Effektivität der adjuvant/additiven Bestrahlung mit früher salvage Strahlentherapie**

Eine weitere zentrale Frage dieser Arbeit ist, ob die Effektivität einer adjuvant/additiven Bestrahlung die gleiche ist, wie die einer salvage Strahlentherapie bei sehr niedrigen Werten eines biochemischen Rezidives.

### 3. **Beurteilung der urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen postoperativer Strahlentherapie**

Desweiteren soll in diesem Vergleich auch die urogenitale und gastrointestinale Toxizität der postoperativen Strahlentherapie nicht unberücksichtigt bleiben, mit besonderem Augenmerk auf den Unterschied bezüglich des Bestrahlungszeitpunktes nach Operation. Die Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung bezüglich der Prävalenz gastrointestinaler und urogenitaler Symptome fünf Jahre nach Ende der Strahlentherapie werden für einen Teil der untersuchten Patienten präsentiert.

## 2 Methoden und Probanden

### 2.1 Rekrutierung der Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen primär eine radikale Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurde und die dann postoperativ zwischen Dezember 1993 und Dezember 2002 in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar in München eine Bestrahlung der Prostataloge erhielten. Zugewiesen wurden hauptsächlich Patienten von niedergelassenen Urologen und urologischen Kliniken in und um München. Da bei allen Patienten vor der Strahlentherapie eine Computertomographie zur Planung des zu bestrahlenden Gebietes durchgeführt wurde, konnten so retrospektiv die gesuchten Patienten aus den CT-Planungsbüchern der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie herausgefiltert werden. Einschlusskriterium war, dass keiner der Patienten zu den Zeitpunkten Operation und Bestrahlung Fernmetastasen hatte und die Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung mindestens zwölf Monate betrug. Von den zunächst 358 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden aus verschiedenen Gründen 25 Patienten herausgenommen, womit sich eine Gesamtzahl von in die Studie eingeschlossenen Patienten von 333 ergibt (Tabelle 2.1).

Anzahl	Ursachen
12	Bestrahlung des gesamten Beckens
13	Nachbeobachtungszeit unter 12 Monaten (1 Suizid, 1 unauffindbare Akte, 2 Auswanderer, 1 Abbruch der Bestrahlung bei 19,8 Gy, 8 Patienten lehnten Kontakt ab)
$\Sigma$ 25	

Tabelle 2.1: Ausschlussursachen

In einer hierfür programmierten Datenbank (Microsoft Access und SQL, Dissertation Thamm, 2007) wurden die Patienten erfasst und zusammen mit allen benötigten Daten aus den Patientenakten gespeichert (Tabelle 2.2).



<b>Daten</b>	<b>nähere Erläuterungen</b>
- Name	
- Geburtsdatum	
- Datum des letzten Follow up	letzter Kontakt mit Patient, Abfrage von PSA-Werten, Nebenwirkungen, Metastasen usw.
- allgemeine Patientendaten	Gewicht, Größe, andere Allgemeinerkrankungen
- evtl. Todesursache und -datum	
- radikale Prostatovesikulektomie	Datum, OP-Zugang, Ort, Operateur
- klinisches Tumorstadium	
- Histologie des Operationspräparates	pTNM, Gleason score, Samenblaseninfiltration, Kapselinfiltration, -penetration
- Beginn und Ende der Bestrahlung	
- Art der postoperativen Bestrahlung	adjuvant/additiv, bei PSA-Rezidiv oder bei Lokalrezidiv
- Strahlentherapiedaten	Strahlendosis, Bestrahlungstechnik, Planungssystem, Planungsvolumen, Boostvolumen, Fraktionen
- technische Untersuchungen vor Bestrahlung	CT, MRT, Szintigraphie, TRUS, Röntgen-Thorax, Sonographie
- Hormontherapie	welches Präparat, wann, wie lange
- Lokalrezidiv	wann, wo, Therapie
- Metastasen	wann, wo, Therapie
- PSA-Werte	im Verlauf, Nadir, PSA doubling time
- urogenitaler und gastrointestinaler Status	nach OP bzw. vor und nach Bestrahlung im Verlauf (siehe Fragebogen im Anhang)

Tabelle 2.2: In der Datenbank erfasste Werte

Ergänzt wurden die Daten im Laufe der Zeit durch die neuesten PSA-Werte, evtl. aufgetretene Metastasen, Lokalrezidiv, antihormonelle Therapie, Chemotherapie und (Spät-)Nebenwirkungen der Strahlentherapie durch regelmäßige Kontaktaufnahme sowohl zu den Patienten selbst als auch zu den mitbehandelnden niedergelassenen Urologen. Die Befragungen wurden sowohl persönlich als auch telefonisch oder schriftlich durchgeführt und mittels eines Fragebogens dokumentiert (siehe Fragebogen im Anhang), anfangs im Abstand von drei Monaten, dann sechs Monaten und nach dem Ablauf von fünf Jahren schließlich jährlich.

Patienten, die nach der Bestrahlung nicht mehr zur Nachsorge erschienen, wurden im Rahmen der Dissertation kontaktiert. Zum Teil fehlende bzw. veraltete Kontaktdaten mussten über niedergelassene Urologen und Hausärzte sowie Krankenkassen oder Einwohnermeldeämter ermittelt werden. Der Krankheitsverlauf seit Ende der Strahlentherapie wurde dann retrospektiv durch PSA-Werte etc. so weit wie möglich rekonstruiert. Ein Teil der Patienten wurde bereits zuvor von der Doktorandin Frau Caroline Lewerenz erfasst, diese Daten wurden in die Arbeit miteingeschlossen und dienten als Grundlage. Die Dissertation von Frau Lewerenz wird derzeit ebenfalls erstellt und in Kürze eingereicht.

## 2.2 Diagnostik

### 2.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das ausschließlich im Prostatagewebe gebildet wird und der Verflüssigung des Samens dient. Es kann im Blutserum nachgewiesen werden und ist bei Prostatahyperplasie sowie bei einem Prostatakarzinom erhöht. Das heißt, erhöhte Werte (normal bis 4 ng/ml) können mit steigendem Alter physiologisch sein (denn die Prostata wird mit zunehmendem Alter größer). Deshalb werden neuerdings altersspezifische Grenzwerte definiert: bis 50 Jahre 2,5 ng/ml, bis 60 3,5 ng/ml, bis 70 4,5 ng/ml, bis 80 6,5 ng/ml (Huland, 2006, S. 235).

Das prostataspezifische Antigen ist zur Verlaufskontrolle eines Prostatakarzinoms geeignet. Ob sich der PSA-Test auch zum Screening eignet, wird aktuell heftig diskutiert. Fraglich ist, ob er lediglich zu mehr Diagnosen eines Prostatakarzinoms führt ohne die Mortalität zu senken (Meyer und Zylka-Menhorn 2009, S. 601/602). Zur Verbesserung der Karzinomfrüherkennung dient ferner die Bestimmung des freien (ungebundenen) Anteils des PSA am Gesamt-PSA. Liegt dieser  $< 15\%$  besteht Karzinomverdacht. Desweiteren betrachtet man die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, die bei  $> 0,75$  ng/ml/Jahr für ein Karzinom spricht, genauso wie eine PSA-Dichte  $\geq 0,15$ , die sich aus dem PSA-Wert und Prostatavolumen berechnet.

Wie bereits erläutert kann das prostataspezifische Antigen im Körper nur von Prostatazellen gebildet werden. Ein persistierender oder ansteigender PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie ist somit immer ein Hinweis darauf, dass sich weiterhin Tumorzellen im Körper befinden, da nach der Entfernung der Prostata nur selbige zur Produktion des PSA befähigt sind. Unbekannt bleibt allerdings, ob sich diese Zellen noch im Bereich der Prostataloge befinden, oder schon an andere Stellen im Körper gewandert sind (also ein lymphogen oder fernmetastasiertes Prostatakarzinom vorliegt).

### 2.2.2 Diagnostische Voruntersuchungen vor Strahlentherapie

Um abzuklären, ob bei ansteigendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie ein lokaler Prozeß in der Prostataloge zu erkennen ist, oder ob bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen, muss dies, soweit technisch möglich, vor der Strahlentherapie abgeklärt werden. Dazu dienen Untersuchungen wie der transrektale Ultraschall (TRUS), die Röntgenaufnahme des Thorax, die Sonographie des Abdomen, Computertomographie, MRT und Szintigraphie.

## 2.3 Konformale Strahlentherapie

Die postoperative Strahlenbehandlung hat zum Ziel, die potentiell in der Prostataloge verbliebenen Tumorzellen teilungsunfähig zu machen bzw. abzutöten. Umgebendes, gesundes Gewebe und Organe sollten dabei so weit wie möglich geschont werden.

### 2.3.1 Risikoorgane

„Risikoorgane sind strahlenempfindliche Organe, deren Schädigung durch die Tumorbehandlung das Überleben oder zumindest die Lebensqualität durch das induzierte Risiko von Nebenwirkungen und Spätfolgen beeinträchtigen kann“ (Sack, 1996, S. 224). Die erforderliche Schonung dieser Organe kann sogar dazu führen, dass die Strahlendosis reduziert werden muss und evtl. den kurativen Ansatz verhindert.

Im Falle der Bestrahlung der Prostataloge sind vor allem die in diesen Bereich prolabierte Harnblase, Rektum und Dünndarm betroffen. Leider sind oft so große Tumorvernichtungsdosen nötig, dass die Toleranzgrenze des gesunden Gewebes im Bestrahlungsgebiet überschritten wird. Der Effekt hängt vor allem von der Gesamtdosis, Fraktionierung und räumlichen Dosisverteilung ab (Sack, 1996, S. 233). Allerdings werden fast immer nur Teile der benachbarten Organe in das Bestrahlungsgebiet miteinbezogen, z.B. die Rektumvorderwand. Die Toleranzdosis eines jeden Organs wird aus der klinischen Erfahrung ermittelt, zur Risikoabschätzung dienen Dosis-Volumen-Histogramme.

### 2.3.2 Zielvolumenkonzept

Für eine unmissverständliche Kommunikation wurden eindeutige Begriffe zur Beschreibung des Bestrahlungsvolumens festgelegt (nach DIN (Deutsche Norm) und ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement)).

Das Tumolvolumen (GTV= Gross Tumor Volume) entspricht dem makroskopischen Tumoranteil, also dem Teil des Tumors, der sichtbar oder tastbar ist.

Das Klinische Zielvolumen (CTV= Clinical Target Volume) enthält das GTV, schließt aber zusätzlich noch das Volumen mit ein, von dem angenommen werden muss, dass es Tumorzellen enthält obwohl diese nicht nachweisbar sind oder nicht nachgewiesen wurden (am Rand des GTV sowie Absiedelungen z.B. in regionalen Lymphknoten (CTV I, CTV II etc.)).

Das Klinische Zielvolumen enthält allerdings nur die onkologische Unsicherheit der Tumorzellausbreitung. Es besteht aber auch eine Unsicherheit bezüglich Lagerung,

Positionierung und Bewegungen des Patienten (Darmperistaltik, Atemexkursion) sowie Größenänderung der Organe, etwa auf Grund von Blasenfüllungsunterschied oder Ödemen. Das Planungszielvolumen (PTV= Planning Target Volume), oft als Zielvolumen abgekürzt, enthält deshalb zusätzlich zum CTV diese Unsicherheiten, es ist ein rein geometrisches Konzept. Das PTV dient der Festlegung geeigneter Feldanordnungen und Feldgrößen zur Gewährleistung der verordneten Dosis im CTV und hängt somit auch von der geplanten Bestrahlungstechnik ab (Richter, 2003, S. 130-131).

### **2.3.3 3D-konformale Bestrahlungsplanung**

Um gesundes Gewebe möglichst gut zu schonen, erhalten alle Patienten eine 3D-konformale Strahlentherapie unter Ausschluss der pelvinen Lymphabflusswege. Dazu wird bei jedem Patienten eine Planungscomputertomographie in Bestrahlungsposition gefahren, um den Tumor und Risikoorgane dreidimensional darzustellen. Diese muss unter genau den selben Bedingungen wie die Simulation und Bestrahlung durchgeführt werden, also mit gefüllter Blase etc. um Abweichungen vom Zielvolumen möglichst klein zu halten (Sack 1996, S. 561). Diese Daten werden im nächsten Schritt in das Bestrahlungsplanungsprogramm transferiert. Dort werden die Risikoorgane und Zielvolumina in jeder CT-Schicht konturiert und alternative Bestrahlungspläne mit Schonung der Risikoorgane und Umfang des Planungszielvolumens mit mind. 95% der verwendeten Dosis (ICRU 50 Richtlinie) erstellt.

In der postoperativen Situation ist das Zielvolumen die Prostataloge plus Samenblasenloge, d.h. der Bereich, in dem die Prostata und Samenblasen gelegen waren. Postoperativ prolabieren jedoch die Blase, das Rektum und Dünndarm in dieses Gebiet, so dass die Prostataloge nur mit einer gewissen Ungenauigkeit definiert werden kann. Somit muss der zu bestrahlende Bereich nach individuellen Kriterien festgelegt werden. Bei der radikalen Prostatektomie inkomplett rezidierte Bereiche (R1 Situation) sollten auf jeden Fall eingeschlossen werden. Orientierungspunkte bieten Operationsclips, Narbengewebe, ehemalige Tumorlokalisation in der Bildgebung vor der Operation sowie der pathohistologische Befund des Operationspräparates.

Nach Auswahl des optimalen Bestrahlungsplans werden die Bestrahlungsfelder bzw. der Zielpunkt auf den Patienten übertragen (Simulation). Hierbei wird die Lagerung des Patienten so optimiert, dass die dosislimitierenden Normalgewebe im oder nahe dem Zielvolumen möglichst geschont werden können. Zur Immobilisierung der bestrahlten Körperregion und Verbesserung der Reproduzierbarkeit

der Lagerung des Patienten werden entsprechende Lagerungs- und Fixierhilfen angepaßt, Markierungen auf der Haut vorgenommen sowie raumfeste Laserkoordinatensysteme verwendet. Es folgt die Umsetzung des Bestrahlungsplans am Strahlengerät. Trotz sorgfältiger Bestrahlungsplanung müssen während der Bestrahlungsserie sog. Feldkontrollaufnahmen mit therapeutischen Strahlenquellen durchgeführt werden.

## 2.4 Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen

Wie bereits angesprochen, können bei der Bestrahlung der Prostataloge die benachbarten gesunden Organe nicht völlig geschont werden. Bei den unerwünschten Nebenwirkungen der Strahlentherapie der Prostataloge werden Akutnebenwirkungen (während und bis 3 Monate nach Bestrahlungsende) von den Spätnebenwirkungen unterschieden.

Typische akute Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung treten besonders bei Geweben mit hoher Zellerneuerungsrate auf, wie die Zystitis der Harnblase sowie Proktitis und Enteritis. Oft sind diese gut medikamentös behandelbar, ein Abbruch der Bestrahlung auf Grund dieser Nebenwirkungen ist nur selten notwendig. Wenige Patienten entwickeln wegen strahlenbedingter, entzündlicher Wandveränderungen asymptomatische Blutungen des Darms und der Blase. Sofern der Patient nicht aus anderen Gründen mit Antikoagulantien therapiert werden muss, kann auch hier meist konservativ therapiert werden (Sack, 1996, S. 562).

Bei den Spätnebenwirkungen an der Harnblase und Urethra sind die chronische Zystitis, Schrumpfblase und Strikturen zu nennen, im Bereich des Darms die chronische Proktitis, Stenosen, Ulzerationen und die Bildung von Fisteln.

Um beurteilen zu können, ob die urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie verursacht wurden oder bereits vorher bestanden, wurde der status quo zu Beginn der Bestrahlung mittels eines selbst erstellten Fragebogens dokumentiert (siehe Anhang „Dokumentation Prostata“). Abgefragt wurden hier Probleme beim Stuhlgang (Häufigkeit, Urge, Inkontinenz, Blut, Schleim, Schmerzen) sowie Unregelmäßigkeiten beim Wasserlassen (Häufigkeit, Urge, Inkontinenz, Blut, Algurie, Harnverhalt), jeweils eingestuft nach einem modifizierten RTOG-Beurteilungssystem der Strahlenspätfolgen am gesunden Gewebe. Im Verlauf nach der Strahlentherapie wurden die Patienten auch, wie oben beschrieben, nach urogenitalen und gastrointestinalen Beschwerden befragt. Hierzu diente zusätzlich zum oben genannten Fragebogen noch ein modifizierter Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, ein rektaler Toxizitätsscore und ein Harninkontinenzscore (siehe Anhang Fragebogen Nr. 2), um bei vorliegenden Beschwerden noch genauer klassifizieren zu können.

Die Gradeinteilungen der urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen sind folgenden Tabellen zu entnehmen (nach RTOG-Score, siehe auch Dissertation Thamm, 2007, S. 19-23):

Grad 1	Leichte Symptome, die eine Behandlung nicht erfordern
Grad 2	Symptome, die auf eine einfache ambulante Behandlung ansprechen und die Lebensführung nicht beeinträchtigen
Grad 3	Quälende Symptome, die die Lebensführung des Patienten verändern. Stationäre Aufnahme zur Diagnostik und kleineren operativen Eingriffen kann notwendig sein
Grad 4	Größere operative Eingriffe oder längere stationäre Aufenthalte
Grad 5	Tödliche Komplikationen

Tabelle 2.3: RTOG-Beurteilungssystem der Strahlenspätfolgen am gesunden Gewebe (aus Sack, 1996, S. 563)

Grad 1	Nur mikroskopisch sichtbar, nur bei Urinstatus diagnostiziert
Grad 2	Spontan sistierend als seltenes Ereignis, ohne Gerinnsel, seltene Therapie (auch Blasenspülung)
Grad 3	Dauernd therapiepflichtige Makrohämaturie (Blasenspülung, Cystoskopie, Spülkatheter, selten Transfusionen, hyperbarer Sauerstoff)
Grad 4	Bedrohlich mit intensiver Therapie (häufige Transfusion nötig, stationärer Aufenthalt, Operation, hyperbarer Sauerstoff, Zystektomie nötig bei hämorrhagischer Zystitis)

Tabelle 2.4: Graduierung Hämaturie

Grad 1	(nicht definiert)
Grad 2	Steißinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln, $\leq 2$ Vorlagen tgl.
Grad 3	Unkontrollierter Abgang (Windeln, $>2$ Vorlagen tgl., Kondomurinal)

Tabelle 2.5: Graduierung Inkontinenz

Grad 0	Keine oder Harn kann über Stunden gehalten werden
Grad 1	Harn kann minutenlang nach Harndrang gehalten werden
Grad 2	Harn kann nur sekundenlang gehalten werden
Grad 3	Unkontrollierter Abgang

Tabelle 2.6: Graduierung Urge Harn



Grad 1	Abgeschwächter Harnstrahl, gelegentlich Katheterisierung notwendig
Grad 2	Katheter immer nötig
Grad 3	Operation (transurethrale Resektion, Bougierung, Kerbung)

Tabelle 2.7: Graduierung Harnröhrenstenose

Grad 0	Normal (bis 5x/Tag, bis alle 4h)
Grad 1	6-8x/Tag, alle 2-3h
Grad 2	9-11x/Tag, $\leq 1x$ stdl.
Grad 3	$> 1x$ /Stunde (12x), Katheter nötig

Tabelle 2.8: Graduierung Pollakisurie

Grad 1	Geringe, gelegentliche Schmerzen oder Brennen, keine Therapie
Grad 2	Mäßige Schmerzen, Kontrolle mit medikamentöser Therapie möglich
Grad 3	Starke Schmerzen, kein Erfolg medikamentöser Therapie

Tabelle 2.9: Graduierung Algurie

Grad 1	Gering ( $< 3x$ oder $> 4$ -stündlich)
Grad 2	Mäßig (3-6x oder 2-3-stündlich)
Grad 3	Stark ( $> 6x$ oder 1-2 stündlich)

Tabelle 2.10: Graduierung Nykturie

Grad 1	Mikroskopischer Blutnachweis im Hämocult-Test
Grad 2	Mäßig: makroskopisch sichtbar
Grad 3	Stark: wiederholte Laserkoagulation ( $> 2x$ ), lokale Umstechung, Transfusion
Grad 4	Häufige Transfusionen, Operation nötig (z.B. Anlage eines Anus praeter)

Tabelle 2.11: Graduierung Darmblutung

Grad 1	(nicht definiert)
Grad 2	Streßinkontinenz, Dranginkontinenz, Stuhlverschmierung
Grad 3	Unkontrolliert

Tabelle 2.12: Graduierung Stuhlinkontinenz

Grad 0	Keine oder Stuhl kann über Stunden gehalten werden
Grad 1	Stuhl kann minutenlang nach Stuhldrang gehalten werden
Grad 2	Stuhl kann nur sekundenlang gehalten werden, imperativer Stuhldrang
Grad 3	Unkontrollierter Abgang

Tabelle 2.13: Graduierung Urge Stuhl

Grad 0	Keine (Normal 0-2x/Tag), auch: „ab und zu“, „gelegentlich“
Grad 1	Gering vermehrt im Vergleich zu normal (3-4x/Tag)
Grad 2	Mäßig vermehrt, 5-6x/Tag, oder nächtl. Stühle oder mäßige Krämpfe
Grad 3	Stark vermehrt, 7-9x/Tag, oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe
Grad 4	Bedrohlich, > 10x/Tag, oder blutige Diarrhö

Tabelle 2.14: Graduierung Stuhlfrequenzerhöhung

Def.	Proktitisbeschwerden werden definiert als Schleim, Stuhldrang, Flatulenz, Schmerzen (alles, das unter Inkontinenz, Darmblutung und Stuhlfrequenz nicht erfasst wird)
Grad 1	„Etwas“, leichte Proktitisbeschwerden
Grad 2	Mäßige Proktitisbeschwerden (>2x/Tag Schleim), Therapeutika (Scheriproct, Buscopan usw., keine Analgetika)
Grad 3	Starke Proktitisbeschwerden, Therapeutika (auch Analgetika WHO 1)
Grad 4	Verschuß/Perforation/Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stationärer Aufenthalt, ständiger unkontrollierter Schleimabgang, Anus praeter, Analgetika (WHO 2-3)

Tabelle 2.15: Graduierung Proktitis

0 Punkte	Nie (0x)
1 Punkt	Selten (weniger als 1x/Monat)
2 Punkte	Gelegentlich ( $\geq 1x$ /Monat aber weniger als 1x/Woche)
3 Punkte	Öfters ( $\geq 1x$ /Woche aber weniger als 1x tgl.)
4 Punkte	Immer (1x/Tag oder öfter)

Tabelle 2.16: Punktesystem für den Kontinenzscore nach Jorge/Wexner, rektalen Toxizitätsscore und Harninkontinenzscore (aus Jorge et Wexner 1993, S.84 und Geinitz et al. 2006, Supplementary material) (siehe Fragebogen 2 im Anhang)

## 2.5 Patienten

In dieser retrospektiv durchgeführten Studie werden drei Gruppen postoperativer Strahlentherapie unterschieden:

### 2.5.1 Adjuvante/additive Strahlentherapie

In diese Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante/additive Strahlentherapie (aRT) erhielten auf Grund von bestehenden Hochrisikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs wie positive Schnittränder in der Histologie des Operationspräparates, fortgeschrittener Tumor (Kapselinfiltration, Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration) oder hoher Gleason score. Zum Einschluss in diese Gruppe musste der PSA-Wert in der postoperativen Kontrolle mindestens sechs Wochen nach Bestrahlung unter die Nachweisgrenze sinken bzw. deutlich fallende Tendenz ohne Wiederanstieg zeigen.

### 2.5.2 Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv

Die zweite Studiengruppe bilden dagegen Patienten, die wegen eines postoperativ nicht fallenden PSA-Wertes bzw. auf Grund steigender PSA-Werte im Laufe der Zeit nach der radikalen Prostatektomie bestrahlt wurden (Gruppe mit Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv = bRT). Definiert war das biochemische Rezidiv entweder als ein persistierender PSA-Wert nach der radikalen Prostatektomie oder ein Anstieg des initial nach der Operation unter der Nachweisgrenze liegenden PSA-Wertes auf  $> 0,2ng/ml$ .

### **2.5.3 Strahlentherapie bei Lokalrezidiv in der Prostataloge**

Der dritten Gruppe zugeordnet wurden Patienten, die wegen des Auftretens eines klinischen Lokalrezidivs in der Prostataloge (nachgewiesen durch bildgebende Verfahren und/oder Biopsie und/oder Palpation) eine Strahlentherapie erhielten.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Als primäre Endpunkte werden das biochemische Rezidiv freie Überleben, Lokalrezidivrate, Metastasenentstehung und Gesamtüberleben festgelegt. Überlebenskurven werden in unserer Untersuchung nach der Kaplan-Meier Methode berechnet, univariate Einflussfaktoren werden mit dem log-rank Test analysiert, multivariate Einflussfaktoren mittels des cox proportional hazards Model. Die Grenze für statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt. Verwendet wurde hierfür SPSS für Windows, Version 16.0 in deutscher Fassung.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Diagnostische Voruntersuchungen

An diagnostischen Staginguntersuchungen vor Strahlentherapie erhielten 74,5% aller eingeschlossenen Studienpatienten eine Skelettszintigraphie zum Ausschluß ossärer Metastasen, bei 42% wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax gemacht, um evtl. vorhandene pulmonale Herde zu entdecken, bei 38,4% wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens durchgeführt, 30,9% erhielten eine Sonographie des Abdomens, 27,6% einen transrektalen Ultraschall (TRUS). Zu erwähnen ist, dass Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs in der Prostataloge bestrahlt wurden, entsprechend häufiger Untersuchungen zur genauen Lokalisation eines lokalen Prozesses erhielten: TRUS 51,6%, MRT 61,3%. Auch erhielten sie mit 87,1% häufiger eine Skelettszintigraphie als die anderen beiden Studiengruppen. Gesichert wurde das Lokalrezidiv der 31 Patienten in über 50% d.F. histologisch mittels Stanzbiopsie, der Rest wurde durch TRUS, MRT, CT oder digital rektale Untersuchung evtl. in Kombination mit weiteren Untersuchungen als ein reines Lokalrezidiv klassifiziert (Tabelle 3.1).

<b>Anzahl</b> (31 Patienten)	<b>Zur Diagnose führende Untersuchung</b> (Mehrfachnennung pro Patient möglich)
17	Histologie mittels Stanze
8	Transrektaler Ultraschall
8	Palpation
7	Magnetresonanztomographie
3	Computertomographie
4	Keine Daten diesbezüglich vorhanden

Tabelle 3.1: Diagnostik eines Lokalrezidivs bei Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs in der Prostataloge bestrahlt wurden

## 3.2 3D-konformale Strahlentherapie

In dieser Studie wurde in den meisten Fällen (73%) die Hauptbestrahlung in einer 4-Felder Box Technik durchgeführt, seltener in 5-Felder Box Technik (25%), Andreaskreuz Technik (drei Patienten) oder andere (vier Patienten). Die mediane Strahlendosis der adjuvant bestrahlten Patienten lag bei 59,4 Gy (39,6 - 66,6 Gy), im Vergleich dazu lag sie in der Gruppe der Patienten mit PSA-Rezidiv höher bei 64,8 Gy (50,5 - 66,6 Gy) und in der Gruppe der wegen eines Lokalrezidivs bestrahlten Patienten war die mediane Dosis auf die Prostataloge mit 66,0 Gy (50,4 - 70,0Gy) am höchsten. Bestrahlt wurde in Einzelfraktionen zu je 1,8 oder 2,0 Gy, ein Mal täglich, fünf Tage pro Woche.

## 3.3 Patienteneigenschaften

Für die Verteilung der Patienten auf die drei Gruppen und die Patienteneigenschaften ergaben sich folgende Ergebnisse:

### 3.3.1 Adjuvante/additive Strahlentherapie

Von den 333 untersuchten Patienten erhielten 169 (51%) eine adjuvante/additive Strahlentherapie (aRT) auf Grund von bestehenden Hochrisikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs. In dieser Gruppe lag das mediane Alter der Patienten bei 62 Jahren (48-77 Jahre), 13% erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie vor Operation und 22% vor Strahlentherapie. Der mediane PSA-Wert vor jeglicher Therapie lag bei 10,9 ng/ml (1,49-121 ng/ml). In der histologischen Untersuchung des Operationspräparates war bei 145 Patienten (86%) die Kapsel infiltriert, bei 106 (63%) die Kapsel penetriert und bei 54 (32%) der Erkrankten die Samenblasen infiltriert. Desweiteren lagen bei 151 Patienten (89%) positive Schnittträger vor. Das Tumorstaging und Grading postoperativ durch den Pathologen ergab: pT2 29%, pT3 57%, pT4 14%, G1 2%, G2 63%, G3 35%. Der Zeitraum zwischen der operativen Entfernung der Prostata und dem Beginn der Bestrahlung der Prostataloge betrug in der Gruppe der adjuvant bestrahlten Patienten im Median 6 Monate (1-14 Monate), die Verzögerung bei einigen Patienten war bedingt durch anhaltende urogenitale Beschwerden: Bei postoperativer Inkontinenz wurde mit der Bestrahlung gewartet, bis diese ein „steady state“ erreichte und sich nicht mehr weiter besserte. Der mediane PSA-Wert vor Strahlentherapie lag bei 0,07 ng/ml (0,0-3,6 ng/ml).

### **3.3.2 Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv**

133 (40%) Patienten der Studiengruppe wurden bestrahlt wegen eines postoperativ nicht fallenden PSA-Wertes bzw. auf Grund steigender PSA-Werte im Laufe der Zeit nach der radikalen Prostatektomie. In der PSA-Rezidiv Gruppe waren die Patienten mit im Schnitt 65 Jahren (37-77 Jahre) etwas älter, 5% wurden neoadjuvant vor der Operation und 14% vor der Bestrahlung antihormonell behandelt. Der mediane PSA-Wert vor jeglicher Therapie lag mit 11,4 ng/ml (0,02-41,8 ng/ml) leicht höher als in der Gruppe der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten. Die Histologie des OP-Präparates zeigte eine Infiltration bzw. Penetration der Prostata kapsel bei 102 (77%) bzw. 69 Patienten (52%). Die Samenblasen waren bei 30 Patienten (23%) infiltriert, eine R1 Situation zeigte sich bei 74 Männern (56%), das histopathologische Tumorstadium war mit 56% überwiegend pT3 (pT1 1%, pT2 39%, pT4 5%) und die meisten Patienten (63%) wurden mit G2 eingestuft (G1 5%, G3 32%). Der Zeitraum zwischen der Operation und dem Beginn der Bestrahlung betrug in der PSA-Rezidiv Gruppe 24 Monate (2-152 Monate). Zu Beginn der Strahlentherapie lag der mediane PSA-Wert bei 0,57 ng/ml (0,02-41,8 ng/ml).

### **3.3.3 Strahlentherapie bei Lokalrezidiv in der Prostataloge**

Die kleinste Gruppe mit 31 (9%) von insgesamt 333 Patienten wurde in Folge des Auftretens eines klinischen Lokalrezidivs in der Prostataloge bestrahlt. Das mediane Alter in dieser Gruppe war mit 69 Jahren im Median (56-83 Jahre) am höchsten. Der PSA-Wert vor jeglicher Therapie lag im Median bei 11,5 ng/ml (0,8-150 ng/ml), 10% wurden einer neoadjuvanten Hormontherapie vor Operation unterzogen, 32% vor Strahlentherapie. Bei 29 Patienten (94%) war die Prostata kapsel zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie infiltriert, bei 19 (61%) war sie penetriert, bei 10 Patienten (32%) lag eine Samenblaseninfiltration vor. Bei 11 Patienten (35%) konnte der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden (R1). Auch in dieser Gruppe wurden die meisten Patienten pT3 (78%) eingestuft (pT1 3%, pT2 16%, pT4 3%), das Grading war meist G2 (71%) (G1 3%, G3 26%). Der Zeitraum zwischen der operativen Entfernung der Prostata und dem Beginn der Bestrahlung der Prostataloge betrug in der Gruppe mit Lokalrezidiv 67 Monate (8-175 Monate). Der PSA-Wert vor Strahlentherapie lag im Median bei 1,15 ng/ml (0,0-38,4 ng/ml). Die Eigenschaften der drei Studiengruppen sind zur besseren Übersicht in Tabelle 3.2 im Vergleich dargestellt.

<b>Bestrahlungsindikation</b>	<b>adjuvant</b> n (%)	<b>PSA-Rezidiv</b> n (%)	<b>Lokalrezidiv</b> n (%)
Patienten (n=333)	169(51)	133(40)	31(9)
Alter (Jahre im Median)	62	65	69
PSA vor Operation (ng/ml) (Median)	10,9	11,4	11,5
Kapselinfiltration	145(86)	102(77)	29(94)
Kapselpenetration	106(63)	69(52)	19(61)
Samenblaseninfiltration	54(32)	30(23)	10(32)
Resektionsstatus			
R0	18(11)	59(44)	20(65)
R1	151(89)	74(56)	11(35)
pathologisches Tumorstadium			
T1	0(0)	1(1)	1(3)
T2	49(29)	51(38)	5(16)
T3	96(57)	74(56)	24(78)
T4	24(14)	7(5)	1(3)
N0	163(96)	131(98)	29(94)
N1	6(4)	2(2)	2(6)
M0	169(100)	133(100)	31(100)
M1	0(0)	0(0)	0(0)
G1	4(2)	6(5)	1(3)
G2	106(63)	84(63)	22(71)
G3	59(35)	43(32)	8(26)
Gleason score (n=284)	n=163	n=105	n=16
G1 2-6	57(35)	34(32)	8(50)
G1 7	63(39)	35(33)	6(38)
G1 8-10	43(26)	36(34)	2(12)
Zeit zw OP und RT (Monate im Median)	6	24	67
PSA vor Strahlentherapie (ng/ml) (Median)	0,07	0,57	1,15
Gesamtdosis (Gy im Median)	59,4	64,8	66
Hormontherapie vor Operation	22(13)	6(5)	3(10)
Hormontherapie vor Bestrahlung	37(22)	19(14)	10(32)
Follow up nach Strahlentherapie (Monate im Median)	75	70	83

Tabelle 3.2: Patienteneigenschaften



### 3.4 Ergebnisse der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten

Das mediane follow up gemessen vom Ende der Strahlentherapie betrug in dieser Gruppe 75 Monate (12-159 Monate). Durch die postoperative Strahlentherapie konnte nach der Bestrahlung ein PSA-Nadir  $< 0,2\text{ng/ml}$  bei 91% der Patienten erreicht werden. Nach 60 Monaten wurde bei 57 Patienten ein biochemisches Rezidiv festgestellt (definiert als ein PSA-Anstieg  $> 0,2\text{ng/ml}$ ), womit sich ein biochemisches Rezidiv freies Überleben nach fünf Jahren (5-J-bNED) von 66% ergibt. Die Einflussfaktoren sind in Tabelle 3.3 und 3.4 dargestellt, der Einfluss des Gleason scores auf das bNED ist in Abbildung 3.1 verdeutlicht.

Univariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Höheres Grading	$p < 0,001$
Gleason score (G1 3-6 vs. G1 7 vs. G1 $\geq 8$ )	$p < 0,001$
Samenblaseninfiltration	$p < 0,001$
PSA vor Bestrahlung $< 0,07$ vs. $0,07 < 0,2$ vs. $\geq 0,2\text{ng/ml}$ )	$p < 0,001$
PSA-Nadir nach Bestrahlung $> 0,07\text{ng/ml}$	$p < 0,001$

Tabelle 3.3: Univariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung

Multivariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Höheres Grading	$p=0,022$
Samenblaseninfiltration	$p < 0,001$
Gesamtdosis in der Prostataloge	$p=0,013$
PSA-Nadir nach Bestrahlung	$p < 0,001$

Tabelle 3.4: Multivariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung

Bei 7% der behandelten Patienten waren nach fünf Jahren Fernmetastasen aufgetreten. Es konnten keine multivariaten Einflussfaktoren für das Auftreten dieser Fernmetastasen gefunden werden, allerdings univariate (Tabelle 3.5).

Insgesamt 96% der Patienten lebten nach 60 Monaten noch. Verstorben waren insgesamt also 6 Patienten, davon 4 am Prostatakarzinom (Tabelle 3.6 und 3.7).

### Biochemisches Rezidiv freies Überleben ( $p < 0,001$ )

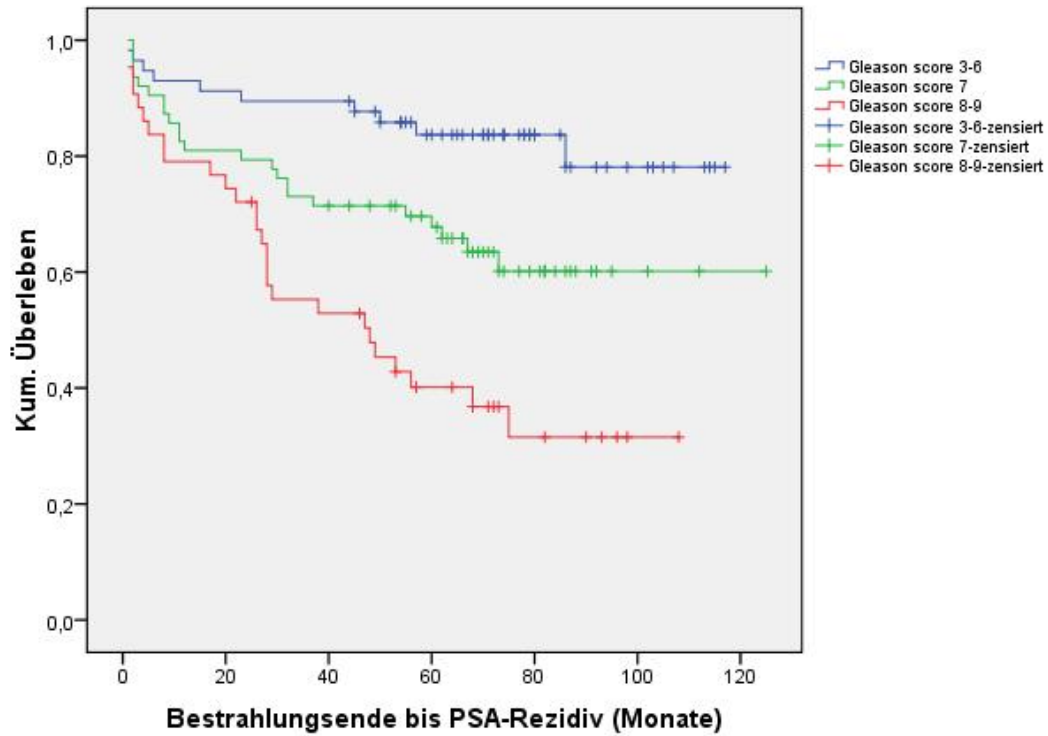


Abbildung 3.1: Biochemisches Rezidiv freies Überleben abhängig vom Gleason score nach adjuvanter/additiver Bestrahlung

Univariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Höheres Grading	$p=0,001$
Höherer Gleason score	$p=0,001$
Samenblaseninfiltration	$p < 0,001$
Gesamtdosis in der Prostataloge $> 60Gy$ (negativ)	$p=0,009$
PSA-Nadir nach Bestrahlung $> 0,2ng/ml$	$p < 0,001$
PSA vor Bestrahlung $> 0,2ng/ml$	$p < 0,001$

Tabelle 3.5: Univariate Einflussfaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung

<b>Univariate Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>
Höheres Grading	p=0,003
Höherer Gleason score	p=0,002
Fortgeschrittenes Tumorstadium	p=0,033
Initialer PSA vor jeglicher Therapie > 50ng/ml	p< 0,001
PSA-Nadir nach Bestrahlung > 0,2ng/ml	p< 0,001
PSA vor Bestrahlung > 0,2ng/ml	p< 0,001

Tabelle 3.6: Univariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung

<b>Multivariate Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>
PSA-Nadir nach Bestrahlung > 0,2ng/ml	p< 0,001
Neoadjuvante Hormontherapie (schlechteres Überleben mit Hormontherapie)	p=0,019

Tabelle 3.7: Multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung

### 3.5 Ergebnisse der Gruppe mit biochemischem Rezidiv

Der Beobachtungszeitraum nach der Bestrahlung war mit 70 Monaten (13-130 Monate) etwas kürzer als in den anderen beiden Gruppen. Auch hier konnte bei weit mehr als der Hälfte (65%) der Patienten ein Nadir nach Bestrahlung von  $< 0,2\text{ng/ml}$  erreicht werden. Das 5-J-bNED betrug in dieser Gruppe 39%, somit stieg bei 79 Patienten nach der Bestrahlung der PSA wieder  $> 0,2\text{ng/ml}$  an. Einflussfaktoren diesbezüglich siehe Tabelle 3.8 und 3.9 sowie Abbildung 3.2.

Univariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Fortgeschrittenes Tumorstadium	p=0,004
Höheres Grading	p=0,011
Höherer Gleason score	p=0,001
Initialer PSA vor jeglicher Therapie $> 10\text{ng/ml}$	p=0,006
PSA-Nadir nach Operation $> 0,2\text{ng/ml}$	p=0,001
PSA vor Bestrahlung $< 0,2$ vs. $0,2 < 0,5$ vs. $0,5 < 1$ vs. $\geq 1\text{ng/ml}$	p< 0,001
PSA-Nadir nach Bestrahlung $< 0,05$ vs. $0,05 < 0,1$ vs. $0,1 < 0,2$ vs. $\geq 0,2\text{ng/ml}$	p< 0,001

Tabelle 3.8: Univariate Einflussfaktoren für das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs

Multivariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Samenblaseninfiltration	p< 0,001
PSA-Nadir nach Bestrahlung $> 0,2\text{ng/ml}$	p=0,003

Tabelle 3.9: Multivariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs

Fünf Jahre nach der postoperativen Strahlentherapie hatten 17% der Patienten Fernmetastasen. Es ergaben sich lediglich univariate Einflussfaktoren hierauf (Tabelle 3.10).

Insgesamt lebten fünf Jahre nach der Strahlentherapie noch 89% der Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt wurden. 10 der 12 verstorbenen Patienten erlagen dem Tumor der Prostata (Tabelle 3.11 und 3.12).

### Biochemisches Rezidiv freies Überleben ( $p < 0,001$ )

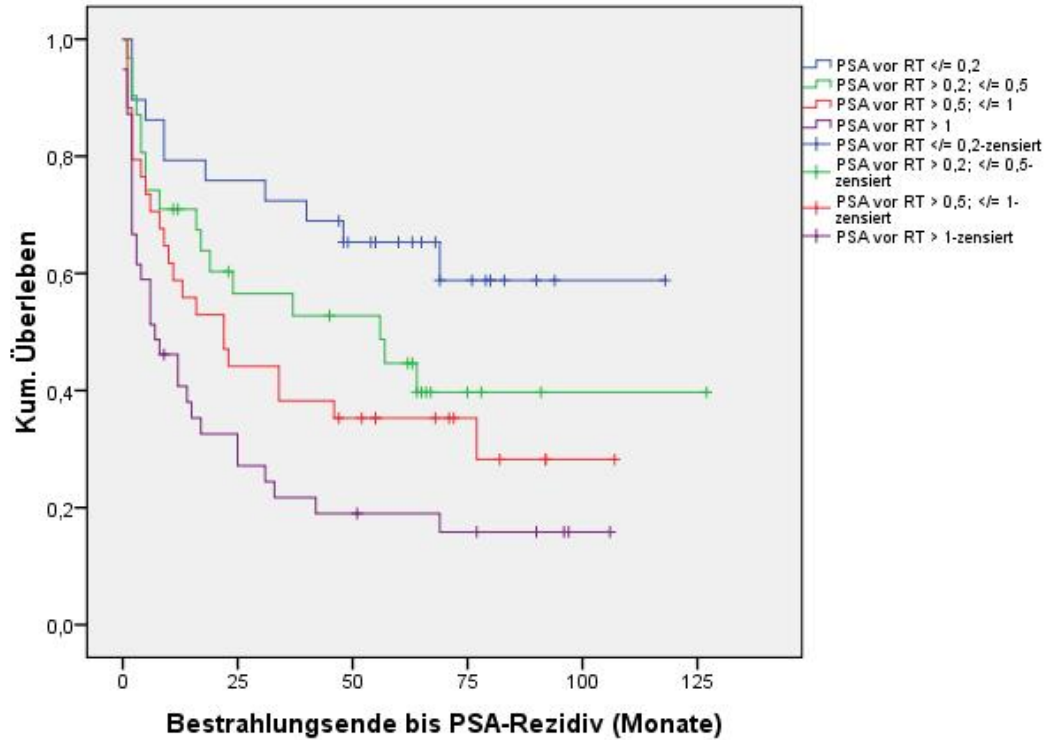


Abbildung 3.2: Biochemisches Rezidiv freies Überleben abhängig vom PSA-Wert vor Bestrahlung bei Patienten mit Strahlentherapie wegen eines biochemischen Rezidivs

Univariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Fortgeschrittenes Tumorstadium	$p=0,02$
Höheres Grading	$p=0,003$
Höherer Gleason score	$p < 0,001$
Samenblaseninfiltration	$p < 0,001$
PSA initial vor jeglicher Therapie $> 20ng/ml$	$p=0,005$
PSA-Nadir nach Bestrahlung $> 0,07ng/ml$	$p < 0,001$
PSA-Nadir nach Operation $> 0,07ng/ml$	$p < 0,001$

Tabelle 3.10: Univariate Einflussfaktoren für das Ausreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs

<b>Univariate Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>
Höheres Grading	p=0,046
Höherer Gleason score	p=0,002
Infiltration der Samenblasen	p=0,013
Initialer PSA vor jeglicher Therapie > 20ng/ml	p=0,001
PSA-Nadir nach Bestrahlung > 0,07ng/ml	p< 0,001
PSA vor Bestrahlung > 1,0ng/ml	p=0,039

Tabelle 3.11: Univariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Bestrahlung wegen eines biochemischen Rezidivs

<b>Multivariate Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>
Höheres Grading	p=0,004
PSA-Nadir nach Bestrahlung > 0,2ng/ml	p=0,012
Neoadjuvante Hormontherapie (schlechteres Überleben mit Hormontherapie)	p=0,029

Tabelle 3.12: Multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Strahlentherapie wegen eines biochemischen Rezidivs

### 3.6 Ergebnisse der Patienten mit Lokalrezidiv in der Prostataloge

Diese Gruppe wurde mit im Median 83 Monaten (15-129 Monate) am längsten nachbeobachtet. Nur bei 52% der Männer konnte nach der Bestrahlung der Prostataloge ein PSA-Nadir  $< 0,2\text{ng/ml}$  erreicht werden. 24 der 31 Patienten erlitten ein biochemisches Rezidiv, somit ergab sich lediglich bei 17% der Patienten ein 5-J-bNED. Es zeigte sich nur ein univariater Einflussfaktor, kein multivariater (Tabelle 3.13).

Univariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Nadir nach Bestrahlung $> 0,1\text{ng/ml}$	$p=0,013$

Tabelle 3.13: Univariate Einflussfaktoren auf das 5-J-bNED bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs

26% der Patienten hatten nach fünf Jahren Fernmetastasen (Tabelle 3.14).

Univariate und multivariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Samenblaseninfiltration	$p=0,002$

Tabelle 3.14: Univariate und multivariate Einflussfaktoren für das Ausreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs

Nach fünf Jahren lebten noch 80% der Patienten, 4 von 6 Patienten waren an ihrem Prostatakrebs verstorben (Tabelle 3.15).

Univariate und multivariate Einflussfaktoren	Signifikanz
Höheres Grading	$p=0,041$

Tabelle 3.15: Univariate und multivariate Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Bestrahlung eines Lokalrezidivs

### 3.7 Vergleich der Ergebnisse der drei Gruppen

Vergleicht man die drei Gruppen untereinander, so ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in allen untersuchten Kategorien (Tabelle 3.16 und Abbildungen 3.3 bis 3.5) (aRT=additive/adjuvante Bestrahlung, bRT=Bestrahlung bei PSA-Rezidiv, LRT=Strahlentherapie bei Lokalrezidiv).

<b>Endpunkt</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>	<b>Signifikanz</b>
5 Jahre nach Bestrahlungs- ende				
bNED	66%	39%	17%	$p < 0,001$
Gesamtüberleben	96%	89%	80%	$p < 0,001$
Fernmetastasen	7%	17%	26%	$p = 0,002$

Tabelle 3.16: Vergleich der drei Gruppen nach einem follow up von fünf Jahren nach Bestrahlung

Diese Ergebnisse zeigen sich, wenn man die fünf Jahre Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Bestrahlung berechnet. Vergleicht man die drei Gruppen berechnet ab dem Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie, so ist der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle 3.17 und Abbildungen 3.6 bis 3.8).

<b>Endpunkt</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>	<b>Signifikanz</b>
5 Jahre nach Operation				
bNED	82%	74%	77%	$p=0,051$
Gesamtüberleben	96%	94%	97%	$p=0,447$
Fernmetastasen	5%	9%	3%	$p=0,144$

Tabelle 3.17: Vergleich der drei Gruppen nach einem follow up von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie



### Biochemisches Rezidiv freies Überleben ( $p < 0,001$ )

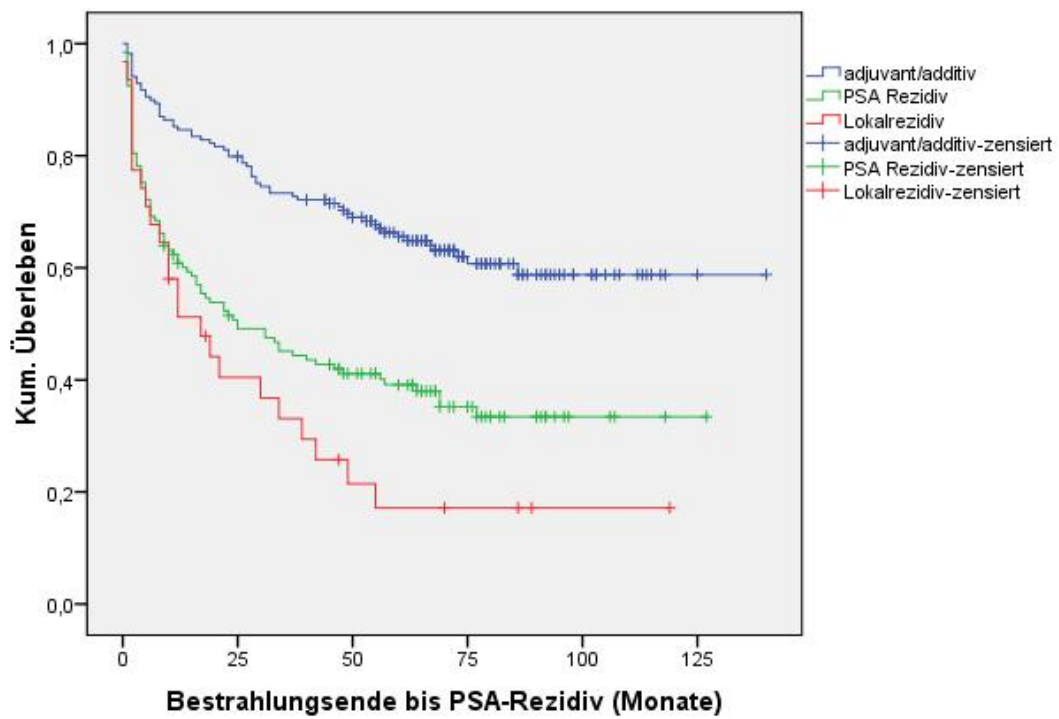


Abbildung 3.3: Biochemisches Rezidiv freies Überleben berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

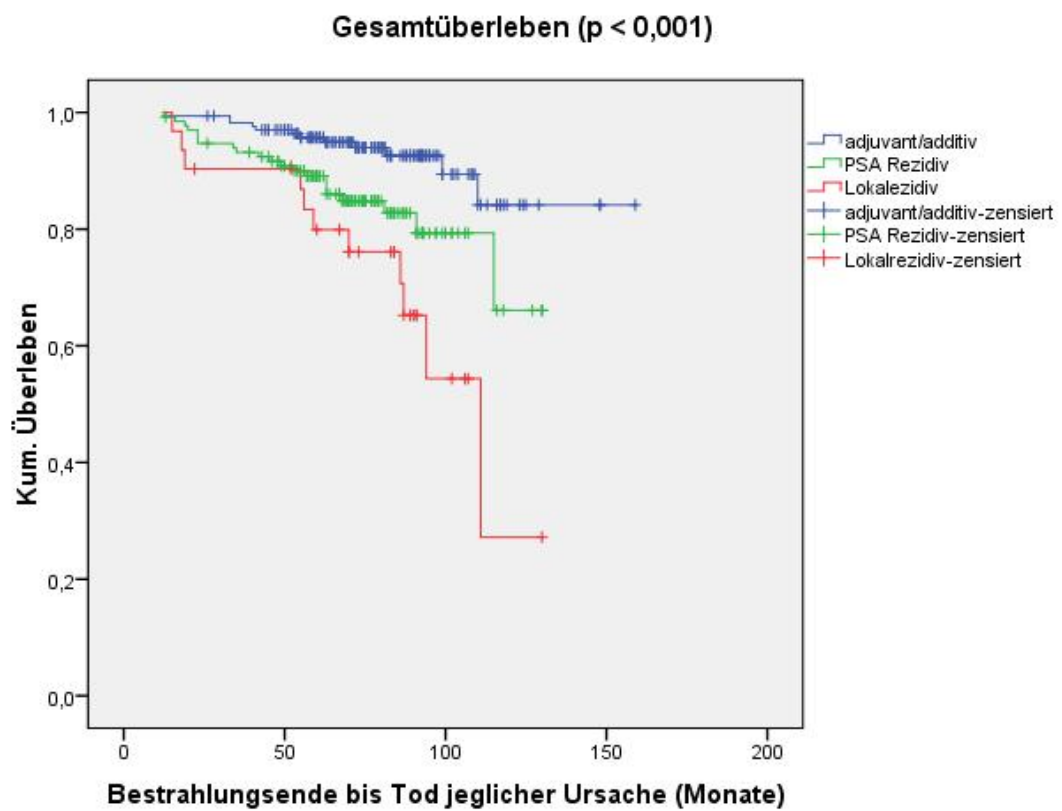


Abbildung 3.4: Gesamtüberleben berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

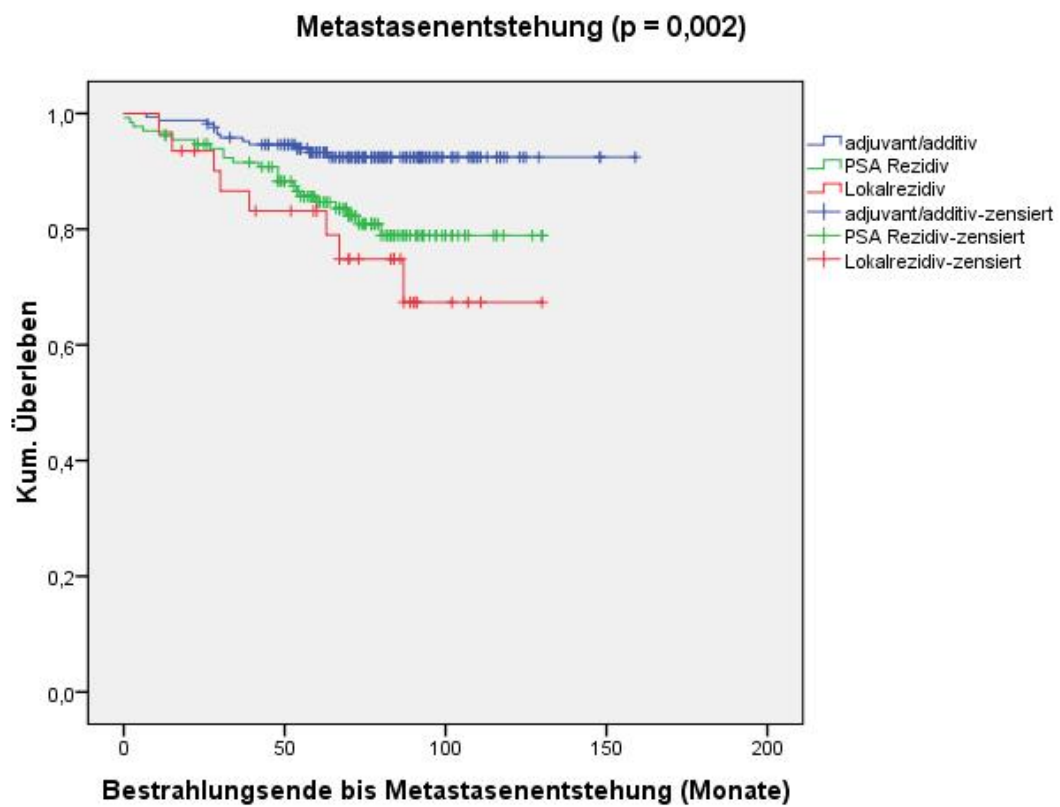


Abbildung 3.5: Auftreten von Metastasen berechnet ab Bestrahlungsende in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

### Biochemisches Rezidiv freies Überleben ( $p = 0,051$ )

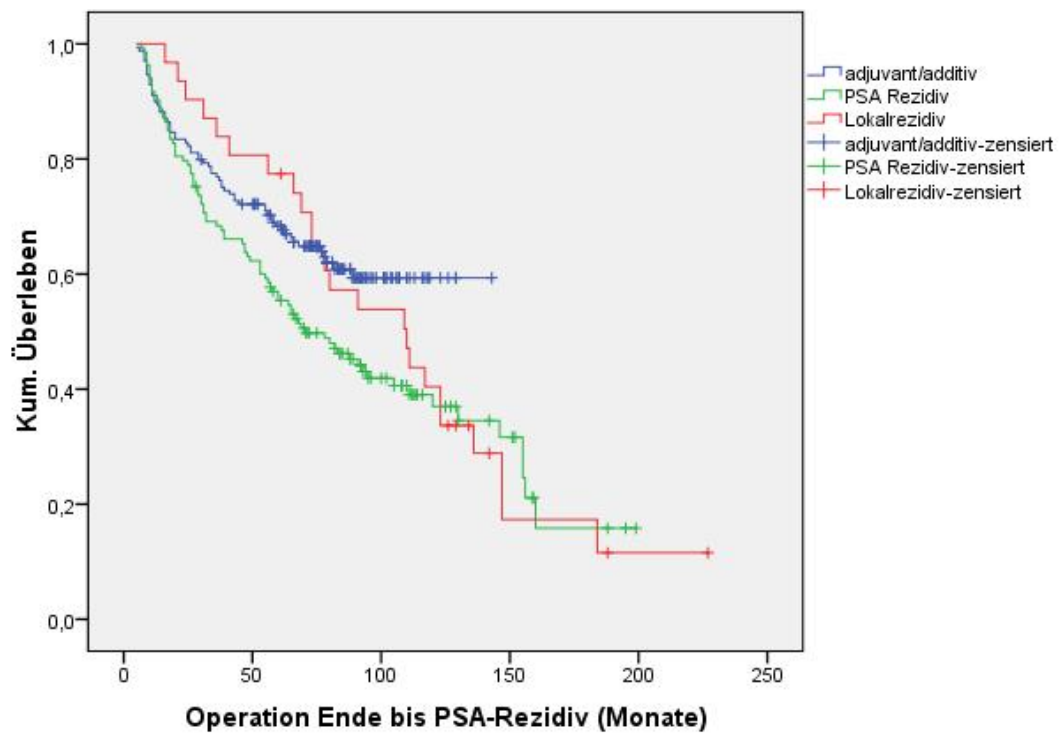


Abbildung 3.6: Biochemisches Rezidiv freies Überleben berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

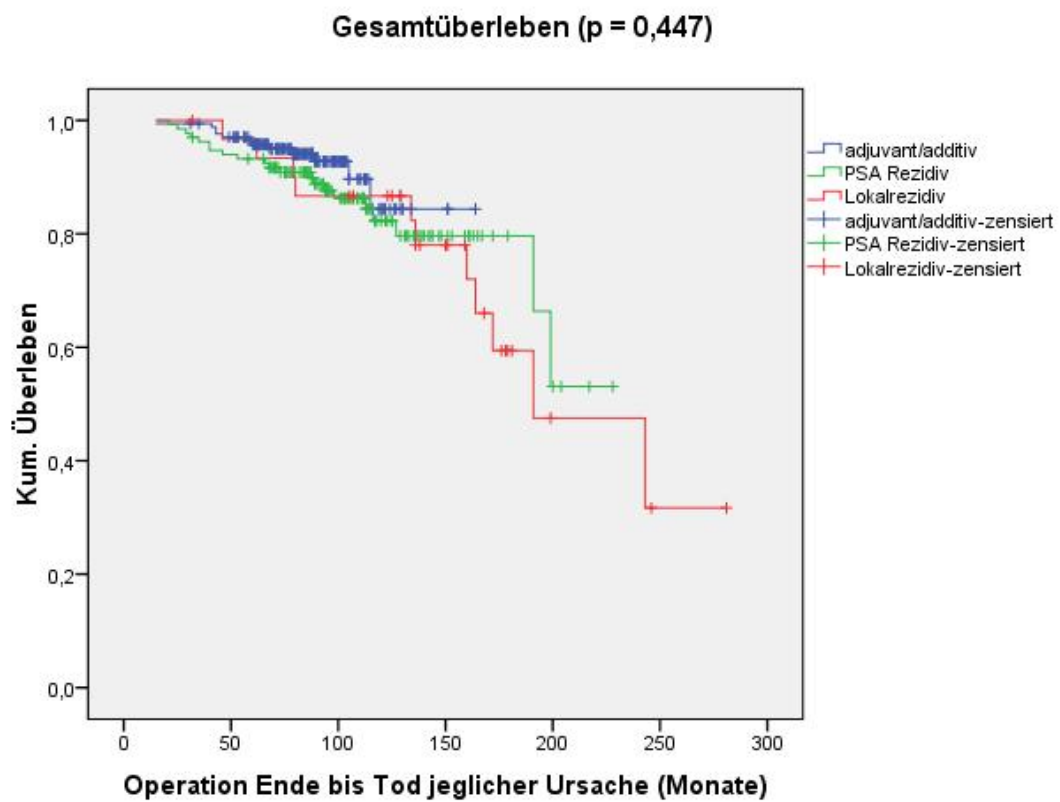


Abbildung 3.7: Gesamtüberleben berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

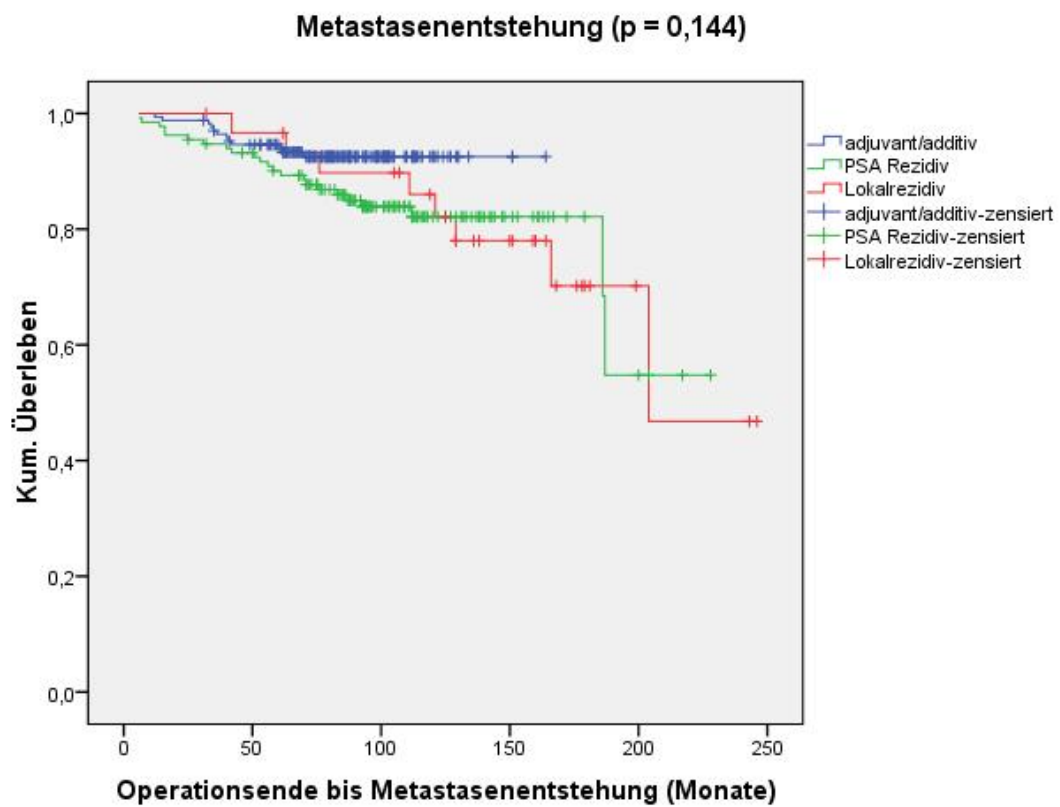


Abbildung 3.8: Auftreten von Metastasen berechnet ab Operation in Abhängigkeit von der Bestrahlungsindikation

### 3.8 Urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen

Bereits durch die radikale Prostatektomie haben einige Patienten Probleme beim Wasserlassen und Stuhlgang. Deshalb sollte man den Patienten nach der Operation Zeit geben, bis diese Symptome rückläufig sind, bevor man durch eine postoperative Bestrahlung erneut diese sensible Region beeinflusst. So wurden die additiv/adjuvant behandelten Patienten im Median sechs Monate nach der Operation in der Prostataloge bestrahlt. Ergebnisse liegen vor bezüglich akuter Nebenwirkungen (bis drei Monate nach Bestrahlung), sowie Spätnebenwirkungen. Ferner wurden Angaben ausgewertet, die Patienten vor der Strahlentherapie in der Befragung angaben und die auf Grund der Operation oder sonstiger Ursachen bereits vor der Bestrahlung bestanden (Tabelle 3.18). Dabei lagen keine Symptome  $> \text{Grad } 3$  vor. Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden lediglich solche gezählt, die durch eben diese hervorgerufen wurden, Patienten, die die Beschwerden schon vor der Bestrahlung hatten, wurden nicht mitgezählt (Tabelle 3.19 bis 3.22). Insgesamt trat urogenitale Grad 3 Spättoxizität bei 2,5% aller Patienten auf, gastrointestinale Grad 3 Spättoxizität bei 1,1% aller Patienten (modifiziert nach RTOG) (siehe Tabelle 3.23).

Weiter wurde die Prävalenz der urogenitalen und gastrointestinalen Symptome fünf Jahre nach Bestrahlungsende mittels eines speziellen Fragebogen erhoben (siehe Anhang Fragebogen 2). Es handelt sich dabei um die kumulativen Spätfolgen von Operation und postoperativer Strahlentherapie, wobei sich Symptome auf Grund von kardiovaskulären, intestinalen und anderen Begleiterkrankungen nicht immer von den Spätfolgen der Operation und Bestrahlung trennen lassen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war noch nicht bei allen Patienten der Zeitraum von fünf Jahre abgelaufen. Deshalb liegen nur Daten von 219 Patienten vor, es ergibt sich somit ein anderes Patientenkollektiv mit folgenden Eigenschaften (Tabelle 3.24).

Beim Kontinenzscore nach Jorge und Wexner werden fünf Fragen bezüglich des Haltens von Stuhlgang abgefragt (siehe Jorge et Wexner 1993, S. 84). Jede Frage wird mit 0-4 Punkten eingestuft (siehe Material und Methoden, S. 26). Die Summe der fünf Fragen ergibt den Score (0 = vollständig kontinent, 25 = vollständig inkontinent). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.25 dargestellt.

Der rektale Toxizitätsscore enthält acht Fragen bezogen auf den Stuhlgang (siehe Geinitz et al. 2006, Supplementary material). Auch hier kann die Symptomatik mit 0-4 Punkten bewertet werden. Der rektale Toxizitätsscore ergibt sich aus

der Summe der Punkte der einzelnen Fragen (0 = vollständig kontinent, 32 = vollständig inkontinent). Die Ergebnisse sind wie folgt (Tabelle 3.26).

Der Harninkontinenzscore stellt vier Fragen bezüglich des Wasserlassens (0-4 Punkte). Auch hier ergibt sich der Score aus der Summation der Punkte der vier Fragen (0 = vollständig kontinent, 16 = vollständig inkontinent) (Tabelle 3.27). Zu beachten ist, dass die drei genannten Fragebögen lediglich abfragen, wie häufig der Patient mit der jeweiligen Nebenwirkung zu tun hat. Es wird nicht der Schweregrad der Nebenwirkung berücksichtigt.



<b>Symptom</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>
Harninkontinenz			
Grad 0	36,7%	50,4%	48,4%
Grad 1	5,9%	5,3%	0%
Grad 2	55,6%	43,6%	45,2%
Grad 3	1,8%	0,8%	6,5%
Harnurge			
Grad 0	93,5%	91,7%	93,5%
Grad 1	5,9%	7,5%	6,5%
Grad 2	0,6%	0,8%	0%
Grad 3	0%	0%	0%
Harnröhrenstenose			
Grad 0	93,5%	97,9%	87,1%
Grad 1	4,1%	2,3%	9,7%
Grad 3	2,4%	0,8%	3,2%
Pollakisurie			
Grad 0	73,4%	70,7%	80,6%
Grad 1	18,9%	20,3%	12,9%
Grad 2	6,5%	9,0%	6,5%
Grad 3	1,2%	0%	0%
Algurie			
Grad 0	95,3%	98,5%	93,5%
Grad 1	4,7%	1,5%	6,5%
Grad 3	0%	0%	0%
Nykturie			
Grad 0	30,8%	27,8%	29,0%
Grad 1	63,3%	63,9%	61,3%
Grad 2	5,9%	7,5%	6,5%
Grad 3	0%	0,8%	3,2%
Stuhlinkontinenz			
Grad 0	98,8%	98,5%	100%
Grad 2	1,2%	1,5%	0%
Grad 3	0%	0%	0%
Stuhlurge			
Grad 0	97,6%	97,7%	96,8%
Grad 1	2,4%	1,5%	3,2%
Grad 2	0%	0,8%	0%
Grad 3	0%	0%	0%
Stuhlfrequenzerhöhung			
Grad 0	94,1%	94,0%	93,5%
Grad 1	4,7%	6,0%	6,5%
Grad 2	1,2%	0%	0%
Grad 3	0%	0%	0%

Tabelle 3.18: Prävalenz urogenitaler und gastrointestinaler Symptome vor Bestrahlung

<b>Merkmal</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>
Hämaturie			
Grad 0	98,8%	97,0%	93,5%
Grad 1	0%	0,8%	0%
Grad 2	1,2%	2,3%	3,2%
Grad 3	0%	0%	3,2%
Harninkontinenz			
Grad 0	92,3%	89,5%	93,5%
Grad 2	5,9%	9,0%	6,5%
Grad 3	1,8%	1,5%	0%
Urge			
Grad 0	78,7%	82,0%	83,9%
Grad 1	18,3%	16,5%	16,1%
Grad 2	3,0%	1,5%	0%
Grad 3	0%	0%	0%
Harnröhrenstenose			
Grad 0	94,1%	97,0%	90,3%
Grad 1	5,3%	3,0%	9,7%
Grad 3	0,6%	0%	0%
Pollakisurie			
Grad 0	61,5%	60,2%	61,3%
Grad1	24,3%	24,1%	32,3%
Grad2	13,0%	15,0%	6,5%
Grad 3	1,2%	0,8%	0%
Algurie			
Grad 0	82,2%	72,2%	67,7%
Grad 1	17,8%	27,8%	32,3%
Nykturie			
Grad 0	58,6%	64,7%	74,2%
Grad 1	23,1%	21,8%	16,1%
Grad 2	17,2%	11,3%	0%
Grad 3	1,2%	2,3%	9,7%

Tabelle 3.19: Inzidenz akuter urogenitaler Nebenwirkungen

<b>Merkmal</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>
Darmblutung			
Grad 0	84,6%	75,2%	87,1%
Grad 2	15,4%	24,8%	12,9%
Grad 3	0%	0%	0%
Stuhlinkontinenz			
Grad 0	96,4%	94,0%	100%
Grad 2	3,6%	4,5%	0%
Grad 3	0%	1,5%	0%
Urge Stuhl			
Grad 0	78,7%	84,2%	87,1%
Grad 1	18,3%	13,5%	12,9%
Grad 2	3,0%	2,3%	0%
Grad 3	0%	0%	0%
Frequenzerhöhung Stuhl			
Grad 0	47,9%	59,4%	58,1%
Grad 1	42,0%	32,3%	32,3%
Grad 2	5,9%	6,0%	6,5%
Grad 3	4,1%	2,3%	3,2%
Proktitis			
Grad 0	37,9%	43,6%	48,4%
Grad1	47,3%	41,4%	45,2%
Grad2	11,8%	11,3%	6,5%
Grad 3	3,0%	3,8%	0%

Tabelle 3.20: Inzidenz akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen

<b>Merkmal</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>
<b>Hämaturie</b>			
Grad 0	98,8%	97,0%	93,5%
Grad 1	0%	0,8%	0%
Grad 2	1,2%	2,3%	3,2%
Grad 3	0%	0%	3,2%
<b>Harninkontinenz</b>			
Grad 0	76,9%	75,9%	71,0%
Grad 2	18,9%	15,0%	22,6%
Grad 3	4,1%	9,0%	6,5%
<b>Urge Harn</b>			
Grad 0	74,6%	75,2%	64,5%
Grad 1	21,9%	20,3%	32,3%
Grad 2	3,6%	3,0%	0%
Grad 3	0%	1,5%	3,2%
<b>Harnröhrenstenose</b>			
Grad 0	85,2%	85,0%	93,5%
Grad 1	9,5%	13,5%	6,5%
Grad 2	0,6%	0,8%	0%
Grad 3	4,7%	0,8%	0%
<b>Pollakisurie</b>			
Grad 0	72,8%	68,4%	58,1%
Grad1	16,6%	17,3%	22,6%
Grad2	7,1%	8,3%	16,1%
Grad 3	3,6%	6,0%	3,2%
<b>Algurie</b>			
Grad 0	93,5%	93,2%	87,1%
Grad 1	5,9%	5,3%	9,7%
Grad 2	0,6%	1,5%	3,2%
<b>Nykturie</b>			
Grad 0	70,4%	63,2%	74,2%
Grad 1	20,7%	22,6%	16,1%
Grad 2	7,7%	10,5%	9,7%
Grad 3	1,2%	3,8%	0%

Tabelle 3.21: Inzidenz urogenitaler Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung

<b>Merkmal</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>LRT</b>
Darmblutung			
Grad 0	85,8%	83,5%	71,0%
Grad 1	0%	1,5%	0%
Grad 2	14,2%	15,0%	29,0%
Stuhlinkontinenz			
Grad 0	80,5%	84,2%	83,9%
Grad 2	18,3%	11,3%	12,9%
Grad 3	1,2%	4,5%	3,2%
Urge Stuhl			
Grad 0	75,7%	76,7%	74,2%
Grad 1	18,3%	15,8%	19,4%
Grad 2	5,9%	6,0%	3,2%
Grad 3	0%	1,5%	3,2%
Frequenzerhöhung Stuhl			
Grad 0	84,6%	78,2%	87,1%
Grad 1	12,4%	15,0%	9,7%
Grad 2	3,0%	3,8%	0%
Grad 3	0%	3,0%	3,2%
Proktitis			
Grad 0	83,4%	82,7%	74,2%
Grad1	11,2%	9,8%	22,6%
Grad2	5,3%	6,0%	3,2%
Grad 3	0%	1,5%	0%

Tabelle 3.22: Inzidenz gastrointestinaler Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung

<b>Graduierung</b>	<b>Urogenitale NW</b>	<b>Gastrointestinale NW</b>
keine NW	80,5%	81,3%
max.Grad 1	11,1%	8,6%
max.Grad 2	5,9%	9,0%
max.Grad 3	2,5%	1,1%

Tabelle 3.23: Anteil an maximalen urogenitalen und gastrointestinalen Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung insgesamt (aller 333 Patienten)

<b>Bestrahlungsindikation</b>	<b>adjuvant</b> n (%)	<b>PSA-Rezidiv</b> n (%)	<b>Lokalrezidiv</b> n (%)
Patienten (n=219)	124(57)	79(36)	16(7)
Alter (< 65Jahre)	77(62)	40(51)	6(38)
Alter (≥ 65Jahre)	47(38)	39(49)	10(62)
Kapselinfiltration	106(85)	60(76)	16(100)
Kapselpenetration	75(60)	42(53)	12(75)
Samenblaseninfiltration	31(25)	18(23)	4(25)
Resektionsstatus			
R0	13(10)	34(43)	10(63)
R1	111(90)	45(57)	6(37)
Pathologisches Tumorstadium			
T1	0(0)	1(1)	1(6)
T2	38(31)	29(37)	1(6)
T3	70(56)	47(59)	13(81)
T4	16(13)	2(3)	1(6)
N0	124(100)	79(100)	16(100)
M0	124(100)	79(100)	16(100)
G1	4(3)	6(8)	1(6)
G2	82(66)	48(60)	13(81)
G3	38(31)	25(32)	2(13)
Gleason score (n=195)	n=121	n=64	n=10
G1 2-6	46(38)	17(27)	5(50)
G1 7	48(40)	26(40)	4(40)
G1 8	27(22)	21(33)	1(10)
Strahlendosis ≤ 60Gy	118(95)	35(44)	1(6)
Strahlendosis > 60Gy	6(5)	44(56)	15(94)

Tabelle 3.24: Eigenschaften des Patientenkollektivs für die Abfrage der Prävalenz urogenitaler und gastrointestinaler Symptome fünf Jahre nach Bestrahlungsende

<b>Inkontinenztyp</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>IRT</b>
Inkontinenz für festen Stuhl	0%	2,5%	6,3%
Inkontinenz für flüssigen Stuhl	0%	3,8%	6,3%
Inkontinenz für Luft/Flatus	2,4%	2,5%	12,5%
Vorlagen wegen Stuhlinkontinenz	0,8%	2,5%	12,5%
Änderung des Lebensstils wg. rektaler Problematik	0%	0%	6,3%

Tabelle 3.25: Häufigkeit von täglicher Stuhlinkontinenz (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad der Inkontinenz)

<b>Merkmal</b>	<b>aRT (n=124)</b>	<b>bRT (n=79)</b>	<b>IRT(n=16)</b>
Blut im Stuhl	0%	0%	0%
Schleim im Stuhl	0,8%	1,3%	0%
Schmerzen beim Stuhlgang	0%	0%	0%
Schmerzhafte Bauchkrämpfe	0%	2,5%	0%
Blähungen	2,4%	1,3%	0%
Frequenzerhöhung	1,6%	0%	0%
Urge Stuhl	3,2%	5,1%	6,3%
Einnahme von Medikamenten zur Stuhlregulierung	1,6%	2,5%	0%

Tabelle 3.26: Häufigkeit von täglicher rektaler Toxizität (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad)

<b>Merkmal</b>	<b>aRT</b>	<b>bRT</b>	<b>IRT</b>
Nachträufeln nach dem Wasserlassen	4,8%	5,1%	12,5%
Harninkontinenz	6,5%	12,7%	12,5%
Vorlagen wegen Harninkontinenz	12,9%	21,5%	12,5%
Änderung des Lebensstils wegen urogenitalen Problemen	1,6%	6,3%	6,3%

Tabelle 3.27: Häufigkeit von täglicher Harninkontinenz (d.h. 4 Punkte nach Jorge und Wexner) fünf Jahre nach Strahlentherapie (unabhängig vom Schweregrad der Inkontinenz)

# 4 Diskussion

## 4.1 Adjuvante/additive Bestrahlung

### 4.1.1 Vergleich mit prospektiven Studien

Zur Beurteilung der Effektivität der direkt postoperativen Strahlentherapie stehen drei randomisierte Studien zur Verfügung. Bolla et al. vergleichen Patienten, die nach radikaler Prostatektomie (pT2-3 N0 M0 und mind. einer der Risikofaktoren: Kapselperforation, inkomplette Resektion oder Samenblaseninfiltration) entweder eine adjuvante/additive Bestrahlung erhielten oder lediglich beobachtet wurden. Bestrahlt wurde nicht 3D-konformal, sondern konventionell 2D mit einer Dosis von 60 Gy. Das biochemische Rezidiv war definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes postoperativ  $> 0,2$  ng/ml. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die bestrahlte Gruppe nach fünf Jahren: ein längeres biochemisches Rezidiv freies Überleben (74,0% vs. 52,6%,  $p < 0,0001$ ), weniger Lokalrezidive (5,4% vs. 15,4%,  $p < 0,0001$ ) und eine niedrigere Rate an klinischen Rezidiven (8,8% vs. 19,0%,  $p < 0,0001$ ). Allerdings zeigte sich kein Vorteil für das Auftreten von Fernmetastasen (6,1% vs. 6,3%,  $p=0,6689$ ) und für das Gesamtüberleben (93,1 % vs. 92,3 %,  $p=0,6796$ ), was laut den Autoren an der zu kurzen Beobachtungszeit liegen könnte (Bolla et al. 2005, S. 575-577). Vergleicht man die Ergebnisse der bestrahlten Patienten mit denen aus unserer Klinik, sind sie ähnlich: Nach fünf Jahren lag das bNED bei 66%, die Rate an Fernmetastasen betrug 7% und das Gesamtüberleben 96%. Einschränkungen in diesem Vergleich sind das andere Studiendesign (randomisiert prospektiv vs. retrospektiv) und die Bestrahlungsart (konventionell vs. 3D-konformal).

Auch die randomisierte Studie von Thomson et al. aus dem Jahre 2006 untersucht Patienten nach radikaler Prostatektomie mit vs. ohne additiver/adjuvanter Bestrahlung und hat als primären Endpunkt Metastasen freies Überleben und Gesamtüberleben festlegt. Bestrahlt wurde hier 3D-konformal mit 60-64 Gy. Der sekundäre Endpunkt, das PSA-Rezidiv freie Überleben, war definiert als ein Anstieg  $> 0,4$  ng/ml. Auch diese Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein biochemisches Rezidiv fast 50% seltener auftritt, wenn die Patienten postoperativ bestrahlt werden (Thomson et al. 2006, S. 2334). Das metastasenfremes Überleben



und Gesamtüberleben konnte zwar gegenüber der lediglich beobachteten Gruppe von Patienten gesenkt werden, allerdings nicht statistisch signifikant. Auch diese Studie muss darauf hoffen, dass längere Nachbeobachtungszeiten das gewünschte Ergebnis bringen. Denn es ist fraglich, ob eine Verlängerung des biochemischen Rezidiv freien Überlebens auch zu einer Abnahme an Fernmetastasen und einer Verbesserung des Überlebens führt.

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie sind diesbezüglich auch nicht eindeutig. Zwar ist die Raten an Fernmetastasen und das Gesamtüberleben signifikant besser in der Gruppe der Patienten mit adjuvant/additiver Bestrahlung vs. Patienten, die erst verzögert bei PSA-Anstieg postoperativ bestrahlt wurden. Allerdings nur berechnet ab dem Zeitpunkt nach Strahlentherapie. Berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation ist der Unterschied nicht bzw. nur knapp statistisch signifikant. Parallelen zu den randomisierten Studien lassen sich insofern ziehen, dass in diesen Studien die „wait and see“ Gruppe bei Fortschreiten der Erkrankung bestrahlt wurde (also ähnlich unserer Gruppe mit PSA-Rezidiv, auch wenn das in den randomisierten Studien nicht als solches geplant war, schon deshalb nicht, weil zu dieser Zeit noch keine Erfahrungen oder Grenzwerte für den Beginn einer „salvage“ Strahlentherapie vorlagen). Dieser Vergleich muss allerdings auf Grund der verschiedenen Studiendesigns mit Vorsicht betrachtet werden.

Die dritte prospektiv randomisierte Studie der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie und Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ARO 96-02/AUO AP 09/95) umfasst 388 Patienten nach radikaler Prostatektomie. Jeweils 194 Patienten wurden in die „wait and see“ und die Bestrahlungsgruppe verteilt. Das mediane follow up betrug 53,7 Monate. Bestrahlt wurde 3D-konformal (in Vierfeldertechnik) mit 60 Gy. Der primäre Endpunkt, das bNED, wurde definiert als zwei aufeinander folgende Anstiege des PSA-Wertes postoperativ über die Nachweisgrenze. Zuvor musste der PSA-Wert unter die Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml gesunken sein. Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach Operation wurden in der Auswertung als biochemisches Rezidiv von Anfang an berechnet (ITT 1 =intention to treat) bzw. ausgeschlossen (ITT 2).

Auch in dieser Studie von Wiegel et al. zeigt sich nach fünf Jahren follow up ein signifikanter Vorteil bezüglich des 5-J-bNED für die bestrahlte Gruppe: 44% vs. 55%;  $p=0,05$ . Unter Ausschluss der Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie war das Ergebnis noch deutlicher (ITT 2): 5-J-bNED „wait and see“ vs. Bestrahlung von 54% vs. 72%;  $p= 0,0015$  (Wiegel et al. 2009, S. 2927). Ferner berechneten Wiegel et al. die Ergebnisse für alle 388 Studienpatienten abzüglich der Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach

Operation (n=78), abzüglich der Patienten mit Hormontherapie (n=3), abzüglich der Patienten, die in der „wait and see“-Gruppe bestrahlt wurden bzw. die in der Bestrahlungsgruppe eine Bestrahlung verweigerten (n=5+34). Bei den verbleibenden 268 Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des 5-J-bNED für die bestrahlte Gruppe: 54% vs. 77%, p=0,00017 (Wiegel et al. 2009, S.2927).

Die Studie von Wiegel et al. unterscheidet sich von den anderen beiden prospektiven Studien durch die Einschlusskriterien (Absinken des PSA-Wertes nach der Operation unter die Nachweisgrenze) und die Tatsache, dass in 85% der Fälle bei Wiegel et al. das histologische Ergebnis des Operationspräparates von einem zentralen Pathologen überprüft wurde. Weiter wurde hier 3D-konformal bestrahlt. Im Gegensatz zu den beiden anderen Studien kann bei Wiegel et al. auch für Patienten mit einem PSA-Wert unter der Nachweisgrenze nach radikaler Prostatektomie ein Vorteil durch die postoperative Bestrahlung nachgewiesen werden. Bezüglich des Auftretens von Metastasen und des Gesamtüberlebens zeigen sich auch bei Wiegel et al. noch keine Vorteile durch die Bestrahlung, eine längere Nachbeobachtungszeit ist nötig. Die Rate an Lokalrezidiven wird in der Studie nicht untersucht. Die Autoren begründen dies damit, dass die digital rektale Untersuchung, die in den anderen prospektiven Studien zum Nachweis dient, in bis zu 25% der Fälle falsche Ergebnisse erzielt und dass der evtl. vorhandene Tumor in der Prostataloge zu klein wäre, um ertastet zu werden (Wiegel et al. 2009, S. 2928). Wiegel et al. erklären zusammenfassend, dass ihre Studie einen Vorteil von 18% bezüglich des 5-J-bNED für die bestrahlte Gruppe aufweist (für pT3 Tumoren mit und ohne positive Schnittländer, sogar für Patienten mit einem postoperativen PSA-Wert unter der Nachweisgrenze). Die Autoren unterstreichen die Notwendigkeit einer zentralen pathologischen Untersuchung (Wiegel et al. 2009, S. 2929).

#### **4.1.2 Vergleich mit retrospektiver Studie**

Eine retrospektive Studie von Mcdonald et al. aus dem Jahre 2007 hat sehr ähnliche Bedingungen wie die in unserer Klinik durchgeführte Untersuchung. So wurden nur Patienten mit folgenden Bedingungen eingeschlossen: Mindestens ein Jahr follow up, pelvine Lymphadenektomie, keine Bestrahlung der abführenden Lymphabflusswege, meist 4-Felder-Technik, Definition eines biochemischen Rezidiv als ein PSA-Wert Anstieg postoperativ  $> 0,2 \text{ ng/ml}$ . Primäre Endpunkte waren das biochemische Rezidiv freie Überleben, Lokalrezidiv freie Überleben, Metastasen freie Überleben, Hormontherapie freie Überleben und Gesamtüberleben. Das Überleben wurde, wie bei uns, mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, die Signifikanz mit dem log-rank Test. Univariate und multivariate Einflussfaktoren wurden ausgewertet mit dem Cox proportional hazards model. Ein wichtiger Unterschied zwischen den Studien war allerdings die Gesamtstrahlendosis, die in unserer Kli-

nik im Median 59,4 Gy (39,6 - 66,6 Gy) betrug, bei McDonald lediglich 50 Gy (50 - 56 Gy)(jeweils 3D-konformal).

Trotz der niedrigeren Strahlendosis waren die Ergebnisse der postoperativen adjuvanten/additiven Therapie sehr gut, sogar besser als in unserer Klinik: Nach fünf Jahren betrug das biochemische Rezidiv freie Überleben, Lokalrezidiv freie Überleben, Fernmetastasen freie Überleben und Gesamtüberleben 87%, 95%, 97% und 100% (McDonald et al. 2007, S. 296).

Ein Grund für die besseren Ergebnisse könnte sein, dass bei McDonald et al. weniger Patienten mit einem hohen Gleason über 7 in die Studiengruppe eingeschlossen wurden. Denn in beiden Studien zeigte sich ein höherer Gleason Score ( $\leq 6$  vs.  $7$  vs.  $\geq 8$ ) als ein univariater und bei McDonald et al. auch als multivariater Einflussfaktor auf das biochemische Rezidiv freie Überleben. Auf Grund des viel schlechteren Abschneidens der Patienten mit einem Gleason score  $\geq 8$  beim bNED nach sieben Jahren (nur 47%, im Vergleich dazu 96% bei Gleason score  $\leq 6$ , 91% bei Gleason score 7) nimmt McDonald an, dass eine adjuvante/additive Strahlentherapie allein, egal welcher Strahlendosis, auf Grund des hohen Risikos von Mikrometastasen keine ausreichende Therapie für Patienten mit einem Gleason score  $\geq 8$  darstellt (McDonald et al. 2007, S. 297).

## 4.2 Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv

### 4.2.1 Vergleich mit retrospektiven Studien

In der Gruppe von Patienten, die erst bei einem biochemischem Rezidiv bestrahlt wurden, ergaben sich in unserer Studie folgende Ergebnisse nach fünf Jahren: Biochemisches Rezidiv freies Überleben 39%, Rate an Fernmetastasen 17% und Gesamtüberleben 89%.

Eine sehr ähnlich aufgebaute retrospektive Studie von Neuhof et al. an der Universität Heidelberg wertet die Daten von 171 Patienten nach radikaler Prostatektomie und salvage Strahlentherapie aus. Wie bei uns wurde eine 3D-konformale Strahlentherapie in 4-Felder Technik und Dosen von 60-66Gy verwendet. Das biochemische Rezidiv wurde definiert als drei konsekutive PSA-Anstiege. Die Ergebnisse nach fünf Jahren sind den unseren ähnlich: bNED 35,1%, klinisches Wiederauftreten der Krankheit 19,2%, Gesamtüberleben 93,8% (Neuhof et al. 2007, S.1412-1413).

Einige univariate Einflussfaktoren für das 5-J-bNED waren in unserer Klinik identisch mit denen von Neuhof et al.: präoperativer PSA-Wert  $< 10\text{ng/ml}$ , patholo-

gische Tumorklassifikation, Tumorgrading, Gleason score. Die Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Studien und könnten darauf hindeuten, dass Patienten mit schlechteren Voraussetzungen zusätzlich zur Bestrahlung eine weitere Therapie benötigen, wie etwa eine antihormonelle Therapie. Allerdings gibt es lediglich retrospektive Studien, die sich der Frage der Effektivität postoperativer Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv widmen. Prospektive, randomisierte Studien fehlen und sind in Zukunft nötig.

In anderen retrospektiven Studien variiert der Wert des 5-J-bNED stark. Ein Grund dafür könnte die unterschiedliche Definition des biochemischen Rezidivs in den einzelnen Studien sein. Ferner variieren die PSA-Werte vor Strahlentherapie, ab dem die Bestrahlung begonnen wurde. Wohl auch deshalb, weil keine genaue Empfehlung vorliegt, ab welchem PSA-Wert die Bestrahlung begonnen werden soll. Allerdings zeigen viele Studien, dass bei einem eindeutigen PSA-Anstieg möglichst früh bestrahlt werden sollte: Stephenson et al. 2007, S. 2037; Neuhof et al. 2007, S. 1416; Monti et al. 2006, S. 425; und viele mehr. Auch bei uns war der PSA-Wert vor Strahlentherapie ein univariater Einflussfaktor für das Freisein von biochemischem Rezidiv. Die Ergebnisse sprechen für einen sehr frühen Einsatz der salvage Bestrahlung, sogar bei PSA-Werten unter 1 ng/ml zeigten sich noch weitere signifikante Unterschiede für das 5-J-bNED.

Stephenson et al. versuchen ein Nomogramm zur Vorhersage des 6 Jahre progressionsfreien Überlebens nach salvage Strahlentherapie zu erstellen. Hierzu werteten sie in ihrer retrospektiven multizenter Studie die Daten von 1540 Patienten aus, die nach radikaler Prostatektomie einen PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml gefolgt von einem weiter steigenden Wert oder einen einzelnen PSA-Anstieg über 0,5 ng/ml erlitten. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben nach salvage Strahlentherapie, definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng/ml oder mehr über den Nadir nach Bestrahlung, gefolgt von einem weiter ansteigenden Wert. Ferner der Beginn einer systemischen Therapie, klinische Progression sowie ein kontinuierlicher PSA-Anstieg trotz Strahlentherapie.

Die Forschungsgruppe um Stephenson möchte hiermit den Umgang mit Patienten mit steigendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie erleichtern. Es soll damit eingeschätzt werden, ob ein Patient eher zu der Gruppe gehört, die einen steigenden PSA-Wert auf Grund eines Lokalrezidivs in der Prostataloge erleidet und die von einer salvage Strahlentherapie profitiert oder ob wohl schon eher Fernmetastasen vorliegen.

Als statistisch signifikante Variablen wurden herangezogen: PSA-Wert vor Bestrahlung, Gleason score, PSA-Verdopplungszeit, positive Absetzungsränder, Hormontherapie vor oder während der salvage Strahlentherapie und Lymphknotenmetastasen (Stephenson et al. 2009, S. 2037). Hierbei zeigte sich der PSA-Wert vor Bestrahlung als ein hochsignifikanter Vorhersagewert für die Krankheitsprogression. 48% der Patienten mit PSA-Werten von 0,5 ng/ml und weniger vor Bestrahlung waren nach 6 Jahren progressionsfrei, verglichen mit 26% der Patienten, die erst bei höheren PSA-Werten bestrahlt wurden (Stephenson et al. 2009, S. 2038).

Stephenson vergleicht diese Risikoreduktion durch frühe salvage Strahlentherapie mit der Risikoreduktion durch adjuvante Bestrahlung vs. wait and see in den randomisierten Studien. Die besseren Ergebnisse bei salvage Strahlentherapie bei niedrigeren PSA-Werten sprechen für eine frühe Therapie, bevor der Tumor sich systemischen ausgebreitet hat. Aber auch einige Patienten mit schlechten Prognosefaktoren wie schnelle PSA-Verdopplungszeit oder Gleason Score 8-10 profitieren laut Stephenson et al. von der salvage Bestrahlung, da die Entstehung von Metastasen verhindert oder zumindest verzögert werden könne (Stephenson et al. 2009, S. 2038). Allerdings limitiert Stephenson seine Ergebnisse selbstkritisch: das retrospektive, multiinstitutionelle Design mit einem Zeitraum über 18 Jahre, das Unterschiede in der Bestrahlungstechnik, dem Staging sowie der Beobachtungsprotokolle beinhaltet. Ferner die Tatsache, dass die Beobachtungszeit nur sechs Jahre beträgt und sicher einige Patienten erst nach dieser Zeit eine Progression erleben. Des Weiteren beinhaltet das erstellte Nomogramm keine Prognose bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen oder Tod auf Grund des Prostatakarzinoms. Und es ist nicht bekannt, wie sich die Krankheit bei Patienten ohne salvage Strahlentherapie entwickelt hätte.

## **4.3 Frühzeitige Strahlentherapie im Vergleich zur Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv**

### **4.3.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

Um die Effektivität der Strahlentherapie zu den verschiedenen Zeitpunkten nach radikaler Prostatektomie (aRT vs. bRT) zu vergleichen, sind prospektive Studien nötig, da Patienten, die nicht additiv/adjuvant bestrahlt werden und die kein biochemisches Rezidiv entwickeln, nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Es kann lediglich die Effektivität der Bestrahlung im Hinblick auf die biochemische Rezidivfreiheit nach Bestrahlung für die beiden Szenarien beurteilt werden.

Hierzu wurde zunächst die Zusammensetzung der beiden Gruppen in unserer Studie verglichen. Viele Patienteneigenschaften waren dabei ähnlich. Etwa das Alter, Tumorstadien, Grading, Gleason Score Verteilung, Hormontherapie vor Operation und Bestrahlung, PSA-Wert vor Operation und Follow up waren ähnlich verteilt. Unterschiede zeigten sich allerdings auch: So waren in der aRT-Gruppe Risikofaktoren für das Wiederauftreten der Tumorerkrankung wie Kapselpenetration und Samenblaseninfiltration um etwa 10% häufiger, ferner gab es viel mehr R1 Resektionen (89% vs. 56%), der PSA-Wert vor Bestrahlung betrug im Median 0,07 ng/ml, gegenüber 0,57 ng/ml bei Patienten, die bei einem PSA-Rezidiv bestrahlt wurden. Die bRT-Gruppe erhielt eine höhere Strahlendosis (59,4 Gy vs. 64,8 Gy im Median).

Die Ergebnisse unserer Klinik, berechnet nach Kaplan-Meier, zeigen nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die direkt postoperativ bestrahlt wurden (aRT) in folgenden Kategorien: Das biochemische Rezidiv freie Überleben war besser (66% vs. 39%,  $p < 0,001$ ), es traten seltener Fernmetastasen auf (7% vs. 17%,  $p < 0,001$ ) und auch das Gesamtüberleben war besser (96% vs. 89%,  $p < 0,001$ ). Allerdings ergeben sich diese Ergebnisse nur berechnet ab Beginn der Strahlentherapie, berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation sind die Ergebnisse nicht bzw. nur grenzwertig statistisch signifikant.

Ein Erklärungsversuch für das schlechtere Abschneiden der bRT-Gruppe ab Ende der Strahlentherapie ist die Tatsache, dass in unserer Untersuchung zur bRT-Gruppe auch Patienten gezählt wurden, bei denen postoperativ der PSA-Wert nicht gesunken war. Besser wäre gewesen, diese Gruppe von Patienten gesondert zu betrachten, da bei diesen die Wahrscheinlichkeit einer nicht mehr nur auf die Prostata beschränkten Krebserkrankung erhöht sein könnte. Oft beginnt die Bestrahlung bei diesen Patienten erst bei höheren PSA-Werten (über 1 ng/ml) und wie oben im Text diskutiert, scheint eine Bestrahlung umso effektiver zu sein, je früher sie begonnen wird. Durch die Einrechnung dieser Patienten könnte das Ergebnis der bRT-Gruppe im Vergleich zur adjuvant/additiven Bestrahlung schlechter sein. Zur Klärung dieser Punkte werden, wie oben erklärt, prospektive Studien in Zukunft nötig sein. Diese berücksichtigen ebenfalls Patienten, die nicht bestrahlt wurden und nie ein Rezidiv erleiden.

### **4.3.2 Vergleich mit retrospektiver Studie**

Trabulsi et al. haben versucht, mittels aufeinander abgestimmter Patientengruppen in einer retrospektiven Multizenterstudie eine randomisierte Studie so gut wie möglich nachzuahmen. Dazu wurden 449 Patienten mit Tumorstadium pT3-

4 N0 M0 nach radikaler Prostatektomie verglichen, von denen 211 eine adjuvant/additive Strahlentherapie erhielten und 238 eine Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv. Es wurden allerdings nur jeweils 96 Patienten jeder Gruppe in die Auswertungen genommen, und zwar diejenigen, die sich bezüglich des PSA-Wertes vor Operation, Gleason score, Samenblaseninfiltration, Resektionsstatus und follow up nach radikaler Prostatektomie am besten vergleichen lassen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie und solche, deren PSA-Wert vor Strahlentherapie über 2ng/ml lag. Somit genau die Patienten, von denen ein schlechteres Ergebnis zu erwarten ist (siehe Choo et al. 2002, S. 273). Eine weitere Bias zugunsten der Gruppe mit biochemischem Rezidiv ergab sich dadurch, dass in der bRT-Gruppe die Nachbeobachtungszeit nach Vollendung der Bestrahlung kürzer war und somit notwendigerweise auch die Zeit zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs (Trabulsi et al. 2008, S. 1301). Dennoch war das biochemische Rezidiv freie Überleben fünf Jahre nach Strahlentherapie statistisch signifikant besser in der Gruppe der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten (73% vs. 50%,  $p=0,0007$ ). Allerdings war das 5-J-bNED berechnet ab dem Zeitpunkt Operation nur ganz knapp statistisch signifikant (75% vs. 66%,  $p=0,049$ ) (Trabulsi et al. 2008, S. 1300).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch wir in unserer Studie, obwohl bei uns Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach Operation und hohen PSA-Werten vor Bestrahlung nicht aus der Studie ausgeschlossen wurden und die Gruppen nicht so sehr abgeglichen waren, wie bei Trabulsi et al.: 5-J-bNED in unserer Klinik, berechnet ab Strahlentherapie: 66% vs. 39%,  $p < 0,001$ ; berechnet ab Operation: 82% vs. 74%,  $p=0,051$ . Die Ergebnisse in der Zeit berechnet ab der Operation, die ja mehr oder weniger die Lebenszeit des Patienten seit der Entdeckung der Tumorerkrankung darstellt, sind auch bei uns grenzwertig statistisch signifikant. Selbige Abklärung zeigt abermals die Notwendigkeit prospektiver Studien, die die adjuvante/additive Bestrahlung mit der salvage Bestrahlung vergleichen, da auch dieser Versuch von Trabulsi et al. der Nachahmung einer prospektiven randomisierten Studie nicht alle Verzerrungen eines retrospektiven Studiendesigns verhindern oder nachweisen kann.

Den Ausschluss von Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach Operation und PSA-Werten  $> 2ng/ml$  vor Strahlentherapie begründet Trabulsi damit, dass einige Studien zeigen, die salvage Bestrahlung sei effektiver, je niedriger der PSA-Wert vor Strahlentherapie. Daraus folgert er, dass der PSA-Wert vor Strahlentherapie mit der Tumorlast korreliert und somit niedrigere PSA-Werte eine niedrigere Tumorlast und somit eine größer Chance für ein dauerhaftes Ansprechen der Strah-

lenthherapie bedeuten. Führt man dies weiter, bedeutet dies, dass die aRT mit PSA-Werten unter der Nachweisgrenze vermutlich die niedrigste Krankheitslast mit den besten Voraussetzungen für ein langfristiges Ansprechen darstellt (Trabulsi et al. 2008, S. 1301).

Trifft dies tatsächlich zu, so wäre die Frage geklärt, ob eine adjuvant/additive Bestrahlung die gleiche Effektivität hat wie eine salvage Bestrahlung bei ganz niedrigen PSA-Werten. Die aRT müsste die besseren Ergebnisse liefern. Allerdings ist wiederum zu bedenken, dass in der Gruppe der aRT-Gruppe auch Patienten bestrahlt werden, die gar kein Rezidiv bekommen hätten, die also übertherapiert werden und somit das Ergebnis der aRT-Gruppe verbessern.

Gleichzeitig wird es in der bestrahlten Gruppe aber auch Patienten geben, die bereits zum Zeitpunkt der Operation und somit bei Strahlentherapie Lymphknoten- oder Fernmetastasen haben und daher mit Hilfe der additiven/adjuvanten Bestrahlung nicht geheilt werden können und somit quasi die falsche Therapie erhalten. Genauso ergeht es Patienten mit adjuvanter/additiver Bestrahlung, die nie ein Rezidiv erlitten hätten. Lediglich Patienten mit lokal verbliebenen Tumorzellen können durch die Bestrahlung geheilt werden. Um Übertherapie zu vermeiden, müsste man nach der Operation abwarten, ob der PSA-Wert wieder ansteigt. Ob die Bestrahlungsergebnisse für den betroffenen Patienten zu diesem verzögerten Zeitpunkt schlechter sind, muss in prospektiven Studien geklärt werden.

## **4.4 Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv im Vergleich zur Bestrahlung bei nachgewiesenem Lokalrezidiv**

### **4.4.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

Auf Grund der fehlenden prospektiven Studien kann auch eine weitere Frage nicht sicher geklärt werden: Ist eine Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie effektiver, wenn lediglich der PSA-Wert ansteigt gegenüber einer Bestrahlung bei zusätzlich nachgewiesenem Lokalrezidiv in der Prostataloge?

Wenn man die Ausführungen von oben weiterführt, dass eine salvage Radiotherapie um so effektiver ist, je früher sie begonnen wird (also umso niedriger die PSA-Werte), dann könnte man dies annehmen, da beim nachweisbaren Lokalrezidiv die PSA-Werte in der Regel schon höher sind.



Vorhandene retrospektive Studien zu dieser Fragestellung existieren, allerdings sind diese nicht nur durch das Studiendesign in ihrer Aussagekraft limitiert, sondern auch auf Grund kleiner Patientenzahlen und zum Teil kurzer Nachbeobachtungszeiten. Auch in unserer Studie ist die Gruppe von Patienten mit nachgewiesenem Lokalrezidiv in der Prostataloge mit 31 Männern sehr klein. Allerdings kann sie ein langes follow up nach Strahlentherapie von im Median 83 Monaten vorweisen.

Im Vergleich zur bRT-Gruppe sind die Patienten in der Gruppe mit nachgewiesenem Lokalrezidiv älter (65 vs. 69 Jahre, im Median), wurden erst 67 Monate nach der Operation bestrahlt (24 vs. 67 Monate nach Operation, im Median) und der PSA-Wert vor Bestrahlung war wesentlich höher (0,57 vs. 1,15 ng/ml, im Median). Berechnet nach der Kaplan-Meier Methode ab Ende der Strahlentherapie ergab sich für die Patienten mit lediglich nachweisbarem PSA-Anstieg ein statistisch signifikanter Vorteil in allen Kategorien: Nach fünf Jahren besseres biochemisches Rezidiv freies Überleben (39% vs. 17%,  $p < 0,001$ ), selteneres Auftreten von Fernmetastasen (17% vs. 26%,  $p < 0,001$ ) und besseres Gesamtüberleben (89% vs. 90%,  $p < 0,001$ ). Berechnet man die Daten allerdings ab der Operation, so ist das Ergebnis nur noch grenzwertig statistisch signifikant. An multivariaten Einflussfaktoren ergaben sich in der Gruppe mit nachgewiesenem Lokalrezidiv für das Auftreten von Fernmetastasen die Samenblaseninfiltration, für das Gesamtüberleben das pathologische Tumorgrading.

#### **4.4.2 Vergleich mit retrospektiven Studien**

MacDonald et al. vergleichen in ihrer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2004 42 Patienten mit PSA-Anstieg und Lokalrezidiv in der Prostataloge mit 60 Patienten, die lediglich ein PSA-Rezidiv erlitten (hier definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes  $> 0,3 \text{ ng/ml}$  oder Nichtabsinken des PSA-Wertes nach Strahlentherapie oder Beginn einer Hormontherapie oder klinischer/radiologischer Nachweis eines Lokalrezidivs und Fernmetastasen). Das Lokalrezidiv wurde palpirt, bei 36 von 42 Patienten auch bioptisch nachgewiesen. Alle Patienten wurden im Rahmen der radikalen Prostatektomie einer pelvinen Lymphadenektomie unterzogen, waren frei von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Keiner der Patienten erhielt vor oder während der Bestrahlung eine Hormontherapie.

Im Gegensatz zu unserer Klinik wurde die Bestrahlung bei MacDonald et al. in 4-Felder-Technik nicht 3D-konformal durchgeführt. Die mediane Strahlendosis betrug im Median 64 Gy in der Gruppe mit PSA-Rezidiv und 68,4 Gy bei den Männern mit zusätzlichem Lokalrezidiv (vergleichbar in unserer Klinik: 64,8 Gy und 66,0 Gy, im Median). Primäre Endpunkte waren das Freisein von bioche-

mischem Rezidiv, Lokalrezidiv, Fernmetastasen, krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben. Die statistische Auswertung wurde mit den gleichen Tests durchgeführt, wie in unserer Klinik (MacDonald et al. 2004, S. 761).

Fünf Jahre nach Bestrahlung zeigte sich ein Vorteil für die Gruppe mit PSA-Anstieg allein gegenüber Männern mit zusätzlichem Lokalrezidiv: Das Gesamtüberleben war besser (96% vs. 78%,  $p=0,02$ ) und das krankheitsspezifische Überleben war besser (98% vs. 84%,  $p=0,02$ ). Die Verhinderung von Fernmetastasen näherte sich im Vergleich zu Gunsten der PSA-Rezidiv Gruppe der statistischen Signifikanz ( $p=0,05$ ), die Rate an Lokalrezidiven war in beiden Gruppen ähnlich ( $p=0,68$ ). Beide Gruppen erreichten gute Ergebnisse der salvage Strahlentherapie bezüglich des Absinkens des PSA-Werts unter die Nachweisgrenze nach Bestrahlung. Das Freibleiben von biochemischem Rezidiv nach fünf Jahren lag aber nur bei 27% in der Lokalrezidivgruppe und 45% in der PSA-Rezidiv Gruppe ( $p=0,1$ ) (MacDonald et al. 2004, S.761/762). Alle Ergebnisse wurden ab dem Ende der Strahlentherapie berechnet.

MacDonald kommt also zu dem Ergebnis, dass sich die beiden Gruppen bezüglich Fernmetastasenentstehung und Gesamtüberleben unterscheiden. Patienten, bei denen lediglich ein PSA-Anstieg nachweisbar war, zeigten hier die besseren Ergebnisse. Dass sich trotz der guten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen unserer Klinik kein Vorteil bezüglich des 5-J-bNED zeigt wie bei uns, könnte daran liegen, dass in unserer Klinik einige Patienten eine Hormontherapie vor der Bestrahlung erhielten.

Choo et al. vergleichen in ihrer Studie aus dem Jahre 2002 sogar drei Gruppen von salvage Strahlentherapie. Sie versuchen retrospektiv Unterschiede zu finden zwischen Patienten, die wegen eines persistierenden PSA-Werts nach radikaler Prostatektomie bestrahlt wurden (Gruppe A, 36 Patienten), Männer, die einen verzögerten PSA-Anstieg haben, nachdem der PSA-Wert nach der Operation auf  $< 0,2 \text{ ng/ml}$  gesunken war (Gruppe B, 26 Patienten) und drittens Patienten mit palpablem oder bioptisch nachgewiesenem Lokalrezidiv in der Prostatloge nach radikaler Prostatektomie (Gruppe C, 36 Patienten).

30 der 36 Lokalrezidive wurden histologisch gesichert. 14 Patienten der insgesamt 98 Männer erhielten eine kurzfristige Hormontherapie vor der Bestrahlung, ähnlich wie in unserer Klinik. Die Bestrahlungsdosis lag bei Choo et al. zwischen 60-66 Gy, in der Gruppe mit Lokalrezidiv etwas höher. Es wurde in 4-Felder Technik bestrahlt, unter Ausschluß der pelvinen Lymphabflussbahnen. Primärer Endpunkt

war das Rezidiv freie Überleben, zu dessen Erfüllung durften keine Fernmetastasen und kein Lokalrezidiv auftreten und der PSA-Wert nicht  $> 0,2 \text{ ng/ml}$  steigen.

Die initialen PSA-Ansprechraten auf die salvage Radiotherapie waren bei Choo et al. sehr gut (86-94%), aber auch hier blieben nicht viele Patienten mit ihrem PSA-Wert dauerhaft  $\leq 0,2 \text{ ng/ml}$ . Die Raten für das Rezidiv freie Überleben lagen nach vier Jahren follow-up bei 26%, 39% und 14% für Gruppe A, B und C. 11 Patienten der gesamten Studiengruppe waren verstorben, zum Zeitpunkt des Todes konnte bei allen Männern ein Krankheitsrezidiv (siehe Definition oben) festgestellt werden. Das Gesamtüberleben nach vier Jahren Nachbeobachtungszeit betrug 89%, 95% und 94% in den Gruppen A, B und C. Einflussfaktoren auf ein Rezidiv ergaben sich bei der Berechnung für die gesamte Studiengruppe keine, für die einzelnen Gruppe war die Power durch die kleine Anzahl limitiert. Alle Ergebnisse wurden auch in dieser Studie ab dem Ende der Strahlentherapie berechnet.

Choo et al. stellen sich in ihrer Studie die Frage, ob ein Lokalrezidiv oder postoperativ nachweisbarer PSA-Wert eine systemische Ausbreitung des Tumors ankündigen. Denn dann würde jede lokale Therapie keine Heilung ermöglichen und müsste z.B. durch Hormontherapie ergänzt werden. Fraglich ist, ob es ein Zeitfenster im Krankheitsverlauf zwischen alleinigem PSA-Anstieg und zusätzlichem Lokalrezidiv gibt, in dem der Tumor noch auf die Prostataloge begrenzt ist (Choo et al. 2002, S.274).

Choo et al. kommen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die salvage Bestrahlung am effektivsten für die Patienten mit verzögertem PSA-Anstieg (Gruppe B) ist. Sie stellen die Hypothese auf, dass die salvage Bestrahlung deshalb in Gruppe A und C schlechter sein könnte, da entweder eine höhere Rate an occulteren Fernmetastasen oder eine größere Tumorlast in der Prostataloge vorlag (Choo et al. 2002, S.275). Dies passt wiederum zu den Ergebnissen anderer zuvor diskutierter Studien, die besagen, dass die Strahlentherapie bei niedrigeren PSA-Werten effektiver ist, da hier wohl eine geringere Wahrscheinlichkeit von occulteren Fernmetastasen vorliegt.

Patienten mit Lokalrezidiv haben bei Choo et al. einen höheren PSA-Wert vor Bestrahlung (Gruppe B 1,2 ng/ml vs. Gruppe C 3,7 ng/ml, im Median), obwohl mehr Männer eine kurze Hormontherapie vor Bestrahlung erhielten (Gruppe B 4% vs. Gruppe C 29%). In unserer Klinik kommen wir zu ähnlichen Ergebnissen, es zeigten sich bessere Langzeitergebnisse für die Gruppe mit verzögertem PSA-Anstieg gegenüber den Patienten mit Lokalrezidiv. Und das, obwohl in unserer Studie die Patienten mit persistierenden PSA-Werten nach radikaler Prostateko-

mie (die bei Choo et al. die Gruppe A bilden und schlechter abschneiden) in die Gruppe mit verzögertem PSA-Anstieg eingerechnet wurden.

Allerdings zeigte sich bei Choo et al. kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in den drei Gruppen. Dies könnte an der relativen kurzen Nachbeobachtungszeit liegen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit einem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie zwar sehr gute PSA-Ansprechraten nach Strahlentherapie zeigen, die Langzeitergebnisse für ein PSA-Rezidiv freies Überleben allerdings sehr schlecht sind. Die Effektivität der Bestrahlung scheint in dieser Situation begrenzt zu sein, wahrscheinlich liegen zum Zeitpunkt der Strahlentherapie oft schon occulte Fernmetastasen vor.

## **4.5 Nebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie**

Die Auswertung der Nebenwirkungen postoperativer Bestrahlung ist wichtig zur Beurteilung des Gesamtergebnisses der Strahlentherapie. Denn ein durch die Bestrahlung geheilter Patient sollte in der verbleibenden Lebenszeit nicht mit großen Einschränkungen der Lebensqualität durch die Therapie belastet werden. Besonders jene Patienten, die adjuvant/additiv bestrahlt wurden und die auch ohne Strahlentherapie nie ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlebt hätten und somit übertherapiert wurden. Auch im Rahmen der Dosisescalation sind die Nebenwirkungen der Strahlentherapie der limitierende Faktor.

### **4.5.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

In unserer Klinik erhielten Patienten mit klinischem Lokalrezidiv in der Prostataloge die höchsten Strahlendosen mit im Median 66 Gy (59,4 Gy in der aRT-Gruppe; 64,8 Gy in der bRT-Gruppe). Somit wäre zu erwarten, dass hier die meisten Nebenwirkungen auftreten, da das gesunde umgebende Gewebe stärker bestrahlt wurde. Ferner waren die Patienten in dieser Gruppe im Median älter als in den beiden anderen untersuchten Gruppen. Altersbedingte urogenitale oder gastrointestinale Probleme könnten zusätzlich Einfluss nehmen.

Die tatsächlichen Spätnebenwirkungen, verursacht durch die Strahlentherapie, waren in der Gruppe mit Lokalrezidiv in unserer Klinik etwas höher als in der Gruppe der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten. Dabei ergab sich mit einer Inzidenz von 6,5% Grad 3 Harninkontinenz das schlechteste Ergebnis in der Lokalrezidivgruppe, alle anderen Grad 3 Spätnebenwirkungen lagen unter 4%. Dagegen war in

der aRT-Gruppe die Harnröhrenstenose Grad 3 mit einer Inzidenz von 4,7% das größte Problem. Diese Rate an Harnröhrenstenosen könnte durch die Patienten verursacht sein, die sehr früh nach der radikalen Prostatektomie bestrahlt wurden und dadurch die noch nicht vollständig verheilte Anastomose vernarbte. Männer die in der bRT-Gruppe mit im Median 64,8 Gy bestrahlt wurden, hatten aber nicht signifikant weniger Spätnebenwirkungen im Vergleich zur Gruppe mit Bestrahlung bei Lokalrezidiv und 66 Gy. Die Inzidenz an Harninkontinenz Grad 3 Spätnebenwirkung nach Bestrahlung lag mit 9% sogar höher. Die Strahlendosis zwischen 64 und 66 Gy scheint bezüglich der Nebenwirkungen keinen großen Unterschied zu zeigen, noch höhere Strahlendosen müssen in Studien zur Dosisescalation in Bezug auf Nebenwirkungen abgeklärt werden. Insgesamt sind die Spätnebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie in unserer Untersuchung allerdings als gering zu bewerten, es traten keine Grad 4 Nebenwirkungen auf.

Auch das Ergebnis der Prävalenz urogenitaler und gastrointestinaler Symptome fünf Jahre nach Ende der Strahlentherapie war zufriedenstellend. Der Stuhlinkontinenzscore nach Jorge und Wexner zeigt, dass 88% der Patienten an überhaupt keiner Stuhlinkontinenz leiden und nur einer von 16 Patienten aus der Gruppe mit klinischem Lokalrezidiv täglich in seinem Lebensstil durch die Stuhlinkontinenz beeinträchtigt wird. Der rektale Toxizitätsscore kommt zu dem Ergebnis, dass das größte Problem der Urge ist, allerdings liegt die Rate an Patienten, die täglich darunter leiden, nur bei 6,3% (unabhängig vom Schweregrad). Bezüglich der Prävalenz von Harninkontinenz fünf Jahre nach Ende der Bestrahlung berichten bis zu 13% der Patienten, täglich damit konfrontiert zu sein (unabhängig vom Schweregrad der Inkontinenz). Allerdings gaben insgesamt weniger als 4% der Patienten an, deshalb ihren Lebensstil ändern zu müssen.

#### **4.5.2 Vergleich mit prospektiven Studien**

Es folgt der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen randomisierter prospektiver Studien. Thomson et al. berichten über eine signifikant höhere Rate an Komplikationen in der bestrahlten vs. der wait-and-see Gruppe (23,8% vs. 11,9%), was zu erwarten war. Es kam in der adjuvant/additiv bestrahlten Gruppe bei 3,3% zu rektalen Problemen, bei 17,8% zu Harnröhrenstenose und bei 6,5% zu Harninkontinenz. Die adjuvant/additiv bestrahlten Patienten hatten somit etwas mehr Probleme als in unserer Klinik, das könnte an der höheren Strahlendosis in dieser Gruppe von 60-64 Gy liegen (vs. 59,4 Gy im Median bei uns), vielleicht auch an dem etwas höheren Alter der Patienten von 64 Jahren (vs. bei uns 62 Jahre). Allerdings hatten auch Patienten in der lediglich beobachteten Gruppe bei Thomson et al. Probleme, 9,5% nannten die Harnröhrenstenose und 2,8% die Harninkontinenz (Thomson et al. 2006, S. 2334). Dies kann als Folge der radi-

kalen Prostatektomie gedeutet werden. Wichtig ist allerdings, dass bei Thomson et al. die Komplikationen lediglich erfasst wurden, aber nicht nach einem Schweregrad eingeteilt wurden! Somit ist die Beurteilbarkeit dieser Ergebnisse stark eingeschränkt und schlecht vergleichbar.

Bei Bolla et al. war die Inzidenz an Grad 2 und 3 Toxizität zwar in der bestrahlten Gruppe signifikant höher, dagegen war die kumulative Grad 3 Toxizität in allen Kategorien zusammengerechnet selten und unterschied sich nicht in den beiden Gruppen (adjuvante/additive Bestrahlung vs. wait-and-see). Sie lag nach fünf Jahren follow up bei 2,6% in der wait-and-see-Gruppe vs. 4,2% in der aRT Gruppe ( $p=0,0726$ ). Die Harninkontinenz wurde allerdings nicht miterfasst, da sie nicht im RTOG/EORTC Schema enthalten ist (Bolla et al. 2005, S. 576). Die Inzidenz von 4,2% an kumulativer Grad 3 Toxizität entspricht mehr oder weniger der Rate an Nebenwirkungen in unserer Klinik. Allerdings wurde bei Bolla et al. nicht 3D-konformal bestrahlt, sondern konventionell mit 60 Gy und die Bestrahlung früher verabreicht (im Median 90 Tage nach radikaler Prostatektomie; bei uns im Median nach 180 Tagen). Schwierig ist auch hier wieder der Vergleich von Studien mit unterschiedlichem Design (prospektiv vs. retrospektiv), Bestrahlungstechnik, Befragungstechnik usw.

### **4.5.3 Vergleich mit retrospektiven Studien**

Auch einige retrospektive Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Spätnebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie relativ gering sind. Feng et al. z.B. berichten von 1% Grad 3 urogenitaler und 0,4% Grad 3 gastrointestinaler Spättoxizität nach fünf Jahren bei Patienten mit adjuvanter oder salvage Strahlentherapie (nach RTOG-Kriterien)(Feng et al. 2007, S. 1419). Eingeschlossen in die Studie waren Patienten, von denen 19% additiv/adjuvant bestrahlt wurden und 81% wegen eines biochemischen Rezidivs. 78% wurden nur im Bereich der Prostatloge bestrahlt, bei 22% das ganze Becken. Und dennoch lag die Rate an Grad 3 Nebenwirkungen sehr niedrig. Die Strahlendosis war mit im Median 64,8 Gy vergleichbar, eher etwas höher als in unserem Kollektiv. Das kann nicht der Grund für die niedrigere Grad 3 Spättoxizität im Vergleich zu unserer Klinik sein. Leider wurde nicht zwischen Nebenwirkungen adjuvanter/additiver Bestrahlung und salvage Strahlentherapie unterschieden. Vielleicht mag eine zu kurze Nachbeobachtungszeit von im Median 55 Monaten der Grund für die niedrigere Nebenwirkungsrate sein, sie lag in unserer Klinik bei über 70 Monaten.

#### **4.5.4 Vergleich mit den Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie**

Zusammenfassend ist zu sagen, dass viele Studien die Spätfolgen der postoperativen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom als gering einschätzen. Unsere Erfahrungen zeigen auch, dass signifikante Nebenwirkungen der Therapie tatsächlich selten, aber möglich sind. Dem Patienten anzubietende Alternativen sind gering. In der postoperativen adjuvanten/additiven Situation können die Patienten sich für das Abwarten entscheiden. Im Falle des PSA-Anstiegs dagegen gibt es alternativ nur die antihormonelle Therapie, die allerdings nicht kurativ ist und deren Nebenwirkungen nicht unerheblich sind. Sie reichen von Hitzewallungen über Durchfall-symptomatik, Brustvergrößerung und Brustschmerzen bis hin zu Potenzstörungen. Die den GnRH-Analoga nachgesagte Erhöhung der Wahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse scheinen neuere Studien zu widerlegen. Bei Efstathiou et al. zeigte sich nach 9 Jahren follow up kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse in der Gruppe von Patienten mit Bestrahlung vs. Bestrahlung plus GnRH-Analogon (11,4% vs. 8,4%,  $p=0,17$ ) bei Männern mit auf die Prostata beschränktem Karzinom (Efstathiou et al. 2009, S. 96).

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Nach einer radikalen Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms kann es in der postoperativen Situation nötig sein, Patienten additiv/adjutant zu bestrahlen, um potentiell in der Prostataloge verbliebene Tumorzellen zu zerstören. Es kann aber auch mit der Bestrahlung abgewartet werden, bis ein isolierter PSA-Anstieg als erstes Zeichen eines Tumorrezidives auftritt. Bei einem nachgewiesenen Lokalrezidiv in der Prostataloge stellt die konformale Strahlentherapie eine Therapieoption da. Langzeitdaten bezüglich des biochemischen Rezidiv freien Überlebens (bNED), Fernmetastasenentstehung und Gesamtüberleben der Patienten werden jeweils vorgestellt und verglichen. Ferner werden die Nebenwirkungen der postoperativer Strahlentherapie untersucht.

## Material und Methoden:

333 Patienten nach radikaler Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms wurden in der Zeit zwischen Dezember 1993 und Dezember 2002 in unserer Klinik postoperativ bestrahlt. Von den 333 Patienten wurden 169 Männer adjutant/additiv bestrahlt (aRT), 133 auf Grund eines PSA-Anstieges postoperativ (ein PSA-Wert über 0,2 ng/ml wurde als PSA-Rezidiv gewertet)(bRT) und 31 Patienten wegen eines Lokalrezidives (nachgewiesen entweder durch Biopsie und/oder Palpation und/oder bildgebende Verfahren)(LRT). Alle Patienten erhielten eine 3D-konformale Strahlentherapie der Prostataloge ohne Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. Die mediane Strahlendosis lag bei den adjutant/additiv bestrahlten Männern bei 59,4 Gy (39,6 - 66,6 Gy), in der Gruppe mit PSA-Rezidiv bei 64,8 Gy (50,5 - 66,6 Gy) und in der Lokalrezidivgruppe bei 66,0 Gy (50,4 - 70,0 Gy). Eine Hormontherapie vor der radikalen Prostatektomie erhielten in den drei Gruppen jeweils 13% (aRT), 4% (bRT) und 10% (LRT), eine Hormontherapie vor Strahlentherapie wurde bei 22%, 14% und 32% verabreicht.

## Ergebnisse:

Das mediane follow up betrug in den drei Gruppen aRT, bRT und LRT: 75 Monate (12-159), 70 Monate (13-130) und 83 Monate (15-129). Keiner der 333 Patienten



hatte zu den Zeitpunkten Operation und Bestrahlung Fernmetastasen, nur 9 Patienten mit positivem Lymphknoten in der pelvinen Lymphadenektomie wurden in die Studie eingeschlossen. Der PSA-Wert vor Bestrahlung lag im Median bei 0,07 ng/ml (aRT), 0,57 ng/ml (bRT) und 1,15 ng/ml (LRT). Die Ergebnisse berechnet ab dem Zeitpunkt der Strahlentherapie betragen nach fünf Jahren Follow up: 5-J-bNED 66% (aRT), 39% (bRT) 17% (LRT); Fernmetastasenrate 7% (aRT), 17% (bRT), 26% (LRT); Gesamtüberleben 96% (aRT), 89% (bRT), 80% (LRT). Der Unterschied in den drei Gruppen in den drei genannten Kategorien ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Berechnet man die Ergebnisse allerdings ab dem Zeitpunkt der Operation, so ist der Unterschied in den drei Gruppen nicht mehr bzw. grenzwertig statistisch signifikant: 5-J-bNED 82% (aRT), 74% (bRT), 77% (LRT)  $p=0,051$ ; Fernmetastasenrate 5% (aRT), 9% (bRT), 3% (LRT)  $p=0,144$ ; Gesamtüberleben 96% (aRT), 94% (bRT), 97% (LRT)  $p=0,447$ .

Ein wichtiger univariater Einflussfaktor auf das 5-J-bNED war in der aRT-Gruppe sowie in der PSA-Rezidiv Gruppe der PSA-Wert vor Strahlentherapie. Ein multivariater Einflussfaktor für das 5-J-bNED war in diesen beiden Gruppen die Samenblaseninfiltration.

Insgesamt trat urogenitale Grad 3 Spättoxizität bei 2,5% aller Patienten auf, gastrointestinale Grad 3 Spättoxizität bei 1,1% aller Patienten (modifiziert nach RTOG). Es trat keine Spättoxizität größer Grad 3 auf.

Bei 219 Patienten wurden ferner die urogenitalen und gastrointestinalen Symptome mind. fünf Jahre nach Strahlentherapie in einer Querschnittsanalyse mit standardisierten Scores abgefragt. Lebensstiländerungen auf Grund von Nebenwirkungen waren nur selten notwendig.

### **Schlussfolgerung:**

Die adjuvant/additive Strahlentherapie zeigt gute Langzeitergebnisse bezüglich bNED, Fernmetastasenrate und Gesamtüberleben. Allerdings erhalten auch einige Patienten eine Bestrahlung, die nie ein Rezidiv erleiden würden und somit übertherapiert werden. Die verzögerte postoperative Bestrahlung bei PSA-Anstieg sollte möglichst früh erfolgen, auch bei Werten unter 1 ng/ml zeigen sich signifikante Unterschiede. Ob die Effektivität einer adjuvant/additiven Strahlentherapie die gleiche ist, wie die einer sehr frühen Bestrahlung bei PSA-Anstieg kann nicht abschließend geklärt werden und bedarf prospektiver randomisierter Studien. Die Effektivität der Bestrahlung bei nachgewiesenem Lokalrezidiv scheint begrenzt zu sein. Höhergradige Nebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie sind gering.

# Literaturverzeichnis

- [1] Al-Mamgani A., Van Putten W.L.J., Heemsbergen W.D., Van Leenders G.J.L.H., Slot A., Dielwart M.F.H., Incrocci L., Lebesque J.V.  
Update of dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (2008) 980-988
- [2] Batzler W.U., Giersiepen K., Hentschel S., Husmann G., Kaatsch P., Katalinic A., Kieschke J., Kraywinkel K., Meyer M., Stabenow R., Stegmaier C. (2008)  
Kebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Broschüre der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. (<http://www.rki.de>) Stand: 19.02.2008
- [3] Bianco F.J.Jr., Scardino P.T., Eastham J.A.  
Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function („trifecta“). *Urology* 66 (2005) 83-94
- [4] Bolla M., van Poppel H., Collette L., van Cangh P., Vekemans K., Da Pozzo L., de Reijke T.M., Verbaeys A., Bosset J-F., van Velthoven R., Maréchal J-M., Scalliet P., Haustermans K., Piérat M.  
Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366 (2005) 572-578
- [5] Choo R., Hruby G., Hong J., Bahk E., Hong E., Danjoux C., Morton G., DeBoer G.  
(In)-Efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2002) 269-276
- [6] Chun F.K.-H., Graefen M., Zacharias M., Haese A., Steuber T., Schlomm T., Walz J., Karakiewicz P.I., Huland H.  
Anatomic radical retropubic prostatectomy - long term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 24 (2006) 273-280
- [7] Efstathiou J.A., Bae K., Shipley W.U., Hanks G.E., Pilepich M.V., Sandler H.M., Smith M.R.  
Cardiovaskular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 27 (2009) 92-99

- [8] Feng M., Hanlon A.L., Pisansky T.M., Kuban D., Catton C.N., Michalsik J.M., Zelefsky M.J., Kupelian P.A., Pollak A., Kestin L.L., Valicenti R.K., DeWeese T.L., Sandler H.M.  
Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 (2007) 1417-1423
- [9] Geinitz H., Zimmermann F.B., Thamm R., Erber C., Müller T., , Keller M., Busch R., Molls M.  
Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 79 (2006) 341-347
- [10] Geinitz H., Zimmermann F.B., Thamm R., Schumertl A., Busch R., Molls M.  
3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 76 (2005) 27-34
- [11] Huland H.  
Prostatakarzinom. In: „Urologie“, Hautmann R., Huland H. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2006, 3. Auflage, 229-241
- [12] Jorge J.M.N., Wexner S.D.  
Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 36 (1993) 77-97
- [13] Kupelian P.A., Buchsbaum J.C., Reddy C.A., Klein E.A.  
Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (stage T1-T2, biopsy gleason  $\leq 6$ , and pretreatment prostate-specific antigen  $\leq 10\text{ng/ml}$ ). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2001) 621-625
- [14] Kupelian P.A., Katcher J., Levin H.S., Klein E.A.  
Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 1043-1052
- [15] Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D., Ciezki J.P., Reddy C.A., Reuther A.M., Carlson T.P., Klein E.A.  
Radical prostatectomy, external beam radiotherapy  $< 72\text{Gy}$ , external beam radiotherapy  $\geq 72\text{Gy}$ , permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004) 25-33
- [16] Macdonald O.K., Lee R.J., Snow G., Lee C.M., Tward J.D., Middleton A.W., Middleton G.W., Sause W.T.

- Prostate-specific antigen control with low-dose adjuvant radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Urology* 69 (2007) 295-299
- [17] Macdonald O.K., Schild S.E., Vora S.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Novicki D.E., Swanson S.K., Wong W.W.  
Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 64 (2004) 760-764
- [18] Meyer R., Zylka-Menhorn V.  
Der PSA-Test eignet sich derzeit nicht zum Screening. *Dtsch Arztebl Jg* 106 (15)(2009) B601-602
- [19] Monti C.R., Nakamura R.A., Ferrigno R., Rossi Jr.A., Kawakami N.S., Trevisan F.A.  
Salvage conformal radiotherapy for biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 32 (2006) 416-427
- [20] Neuhof D., Hentschel T., Bischof M., Sroka-Perez G., Hohenfellner M., Debus J.  
Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 (2007) 1411-1417
- [21] Pasquier D., Ballereau C.  
Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (2008) 972-979
- [22] Richter J.  
Zielvolumenkonzepte, Dosisspezifikation, Planungssysteme. In: „Radioonkologie Grundlagen“, Bamberg M., Molls M., Sack H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2003, 1. Auflage, 130-139
- [23] Rohde V., Katalinic A., Wasem J., Aidelsburger P. (2007)  
Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut, Heft 36.  
(<http://www.rki.de>) Stand: 07.01.2007
- [24] Sack H.  
Prostata, Urethra, Penis. In: „Strahlentherapie: Radiologische Onkologie“, Scherer E., Sack H. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996, 4. Auflage, 551-568

- [25] Sack H., Quast U., Stuschke M.  
Bestrahlungsplanung. In: „Strahlentherapie: Radiologische Onkologie“, Scherer E., Sack H. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996, 4. Auflage, 219-268
- [26] Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A., Guo Q., Daya D., Dayes I.S., Lukka H.R., Levine M.  
Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1192-1199
- [27] Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W., Pisansky T.M., Slawin K.M., Klein E.A., Anscher M.S., Michalski J.M., Sandler H.M., Lin D.W., Forman J.D., Zelefsky M.J., Kestin L.L., Roehrborn C.G., Catton C.N., DeWeese T.L., Liauw S.L., Valicenti R.K., Kuban D.A., Pollak A.  
Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 25 (2007) 2035-2041
- [28] Thamm R. (2007)  
Entwicklung einer Client-Server-Datenbank auf Basis von Microsoft Access und SQL Server zur Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen, Lebensqualität und Krankheitsverlauf nach 3D-konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. (<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20060629-618389-0-4>) Stand: 16.4.2007
- [29] Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J., Lucia M.S., Miller G., Troyer D., Messing E., Forman J., Chin J., Swanson G., Canby-Hagino E., Crawford E.D.  
Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Am Med Ass* 296 (2006) 2329-2325
- [30] Trabulsi E.J., Valicenti R.K., Hanlon A.L., Pisansky T.M., Sandler H.M., Kuban D.A., Catton C.N., Michalski J.M., Zelefsky M.J., Kupelian P.A., Lin D.W., Anscher M.S., Slawin K.M., Roehrborn C.G., Forman J.D., Liauw S.L., Kestin L.L., DeWeese T.L., Scardino P.T., Stephenson A.J., Pollak A.  
A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage post-operative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 72 (2008) 1298-1302
- [31] Weißbach L., Altwein J.  
Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom? *Dtsch Arztebl Jg.* 106 (22) (2009) 371-376

- [32] Wiegel T., Bottke D., Steiner U., Siegmann A., Golz R., Störkel S., Willich N., Semjonow A., Souchon R., Stöckle M., Rube C., Weißbach L., Althaus P., Rebmann U., Kälble T., Feldmann H.J., Wirth M., Hinke A., Hinkelbein W., Miller K.  
Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostata cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27 (2009) 2924-2930
- [33] Wirth M., Weißbach L., Ackermann R., Alberti W., Albrecht C., Göckel-Beining C., Fröhner M., Hinkelbein W., Miller K., Rübber H., Wiegel T., Wolff J., Wörmann B. (2009)  
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. (<http://www.dgu.de>). Stand: Oktober 2009
- [34] Zimmermann F., Gschwend J., Molls M.  
Prostata  
In: „Radioonkologie Band 2 - Klinik“ Bamberg M. (Hrsg.), Zuckerschwerdt Verlag, München (2009) 2. Auflage, 496-535

# Anhang

## Fragebogen 1

### Stuhlgang:

- Häufigkeit: \_\_\_/Tag, \_\_\_/Nacht
- Urge: Ja Nein
- Inkontinenz:
  - Ja Nein
  - Anzahl Windeln/Vorlagen:
  - Art (Streß-, Drangink., etc.):
- Blut:
  - Ja Nein
  - Häufigkeit/Menge:
  - Beginn:
  - Laserung (Anzahl):
  - OP (Art):
- Schleim:
  - Ja Nein
  - Häufigkeit:
- Schmerzen:
  - Ja Nein
  - Stärke:
  - Therapie:
- Endoskopie: Ja Nein, Wann?:

## Wasserlassen:

- Häufigkeit: \_\_\_/Tag, \_\_\_/Nacht
- Urge: Ja Nein
- Inkontinenz:
  - Ja Nein
  - Anzahl Windeln/Vorlagen:
  - Art (Streß-, Drangink., etc.):
- Blut:
  - Ja Nein
  - Häufigkeit/Menge:
  - Beginn:
  - Laserung (Anzahl):
  - OP (Art):
- Algurie:
  - Ja Nein
  - Stärke
  - Therapie
- Harnverhalt:
  - Ja Nein
  - Art:
  - Therapie:

## Hormontherapie:

- Ja Nein
- von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_, erneut seit:



## PSA-Werte:

- -----ng/ml Datum:-----; -----ng/ml Datum:-----
- -----ng/ml Datum:-----; -----ng/ml Datum:-----
- -----ng/ml Datum:-----; -----ng/ml Datum:-----
- -----ng/ml Datum:-----; -----ng/ml Datum:-----

## Lokalrezidiv:

- Ja  Nein
- Datum:

## Metastasen:

- Ja  Nein
- Lokalisation:
- Datum:

## Fragebogen 2

### Kontinenzscore nach Jorge und Wexner

[Bezieht sich immer auf den Zeitraum letzter Monat!

0=nie (0x), 1=selten (weniger als 1x/Monat), 2=gelegentlich ( $\geq$  1x/Monat aber weniger als 1x/Woche), 3=öfters ( $\geq$  1x/Woche aber weniger als 1x tgl.), 4=immer (1x/Tag oder öfter)]

- Inkontinenz für festen Stuhl 0 1 2 3 4
- Inkontinenz für flüssigen Stuhl 0 1 2 3 4
- Inkontinenz für Luft/Flatus 0 1 2 3 4
- Vorlagen 0 1 2 3 4
- Änderung des Lebensstils 0 1 2 3 4

Score: -----

### Rektaler Toxizitätsscore

[Bezieht sich immer auf den Zeitraum letzter Monat!

0=nie (0x), 1=selten (weniger als 1x/Monat), 2=gelegentlich ( $\geq$  1x/Monat aber weniger als 1x/Woche), 3=öfters ( $\geq$  1x/Woche aber weniger als 1x tgl.), 4=immer (1x/Tag oder öfter)]

- Blut im Stuhl 0 1 2 3 4
- Schleim im Stuhl 0 1 2 3 4
- Schmerzen beim Stuhlgang 0 1 2 3 4
- Schmerzhaftes Bauchkrämpfe 0 1 2 3 4
- Blähungen 0 1 2 3 4
- Durchfall 0 1 2 3 4
- Stuhl-Drang 0 1 2 3 4
- Medikation zur Stuhlregulierung 0 1 2 3 4

Score: -----

## Harninkontinenzscore

[Bezieht sich immer auf den Zeitraum letzter Monat!

0=nie (0x), 1=selten (weniger als 1x/Monat), 2=gelegentlich ( $\geq$  1x/Monat aber weniger als 1x/Woche), 3=öfters ( $\geq$  1x/Woche aber weniger als 1x tgl.), 4=immer (1x/Tag oder öfter)]

- Nachträufeln nach dem Wasserlassen 0 1 2 3 4
- Inkontinenz für Harn 0 1 2 3 4
- Verwendung von Vorlagen 0 1 2 3 4
- Änderung des Lebensstils 0 1 2 3 4

Score: -----

- Inkontinenz bei
  - Stress (Husten, Niesen, Heben etc.): Ja Nein
  - Drang Ja Nein
  - Unkontrolliert Ja Nein
- Anzahl der Vorlagen/Tag: -----
- Vorlagen nur zur Sicherheit? Ja Nein
- Inkontinenzmenge: nur einige Tropfen, mehr als nur einige Tropfen
- Inkontinenz: wie vor RT, schlechter, besser, keine Inkontinenz vor RT

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. M. Molls danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie zu erstellen.

Meinem Betreuer Herrn PD OA Dr. H. Geinitz danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die Durchsicht und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Ebenso danke ich Herrn Dr. R. Thamm für die Hilfsbereitschaft und Geduld bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Arbeit und die Bereitstellung der Datenbank.

Nicht zuletzt danke ich allen Sekretärinnen der Klinik für Strahlentherapie für ihre unermüdliche Hilfe bei der Suche nach Patientenakten und Daten.