

# **Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie**

## **Retrospektiver Vergleich zwischen Strahlentherapie nach R1-Resektion und Salvage-Radiotherapie bei biochemischem Rezidiv**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Judith Brandt  
aus Duisburg

2009

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Leipner
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Büttner

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.03.2009

Aus der Radiologischen Klinik  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Direktor: Prof. Dr. H. H. Schild

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

In Dankbarkeit  
meinen Eltern gewidmet



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Prostatakarzinom.....	9
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	9
1.1.2 Klassifikation.....	11
1.1.3 Diagnostik und Früherkennung.....	12
1.1.4 Therapie des Prostatakarzinoms.....	15
1.1.4.1 Chirurgische Therapie.....	16
1.1.4.2 Strahlentherapie.....	18
1.1.4.2.1 Physikalische Grundlagen.....	19
1.1.4.2.2 Biologische Grundlagen.....	22
1.1.4.2.3 Technische Grundlagen.....	24
1.1.4.2.4 Nebenwirkungen der externen Strahlentherapie.....	26
1.1.4.3 Hormonentzugstherapie.....	30
1.2 Indikationen zur Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie.....	31
1.2.1 R1-Resektion und Strahlentherapie.....	31
1.2.2 PSA-Rezidiv und Salvage-Bestrahlung.....	32
1.3 Lebensqualität.....	34
1.4 Ziel der Arbeit.....	34
2 Material und Methoden.....	36
2.1 Durchführung der Strahlentherapie.....	36
2.1.1 Planung.....	36
2.1.1.1 Definition des Zielvolumens.....	36
2.1.1.2 Berechnung der Dosisverteilung.....	37
2.1.1.3 Dosierung.....	39
2.2 Studiendesign und Datenverarbeitung.....	39
2.2.1 Datenerhebung.....	40
2.2.1.1 Beurteilung des Behandlungserfolgs.....	41
2.2.1.2 Fragebögen.....	43
2.2.1.2.1 EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30).....	43
2.2.1.2.2 International Prostate Symptom Score (IPSS).....	45
2.2.1.2.3 International Index of Erectile Function (IIEF-5).....	46
3 Ergebnisse.....	47
3.1 Deskriptive Statistik.....	47
3.1.1 Patientenkollektiv.....	47
3.1.1.1 Altersstruktur.....	48
3.1.1.2 Staging.....	50
3.1.1.3 Grading.....	51
3.1.1.4 PSA-Wert vor Bestrahlung.....	52
3.1.1.5 Präoperativer PSA-Wert.....	54
3.1.1.6 PSA-Verdopplungszeit.....	55
3.1.1.7 Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie.....	56

3.1.1.8	Adjuvante Hormonenzugstherapie .....	57
3.1.2	Rezidivhäufigkeit.....	57
3.2	Analytische Statistik.....	59
3.2.1	Gruppenvergleich.....	60
3.2.2	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	62
3.2.3	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Gleason-Score.....	64
3.2.4	Überlebensrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Bestrahlung.....	66
3.2.5	Überlebensrate in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert.....	68
3.2.6	Überlebensrate in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit .....	70
3.2.7	Überlebensrate in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Operation und Strahlentherapie.....	72
3.2.8	Überlebensrate in Abhängigkeit von der adjuvanten Hormonenzugstherapie .....	74
3.3	Vergleichende multivariate Analyse .....	77
3.4	Auswertung der Fragebögen.....	80
3.4.1	Quality of Life Questionnaire-C30.....	80
3.4.1.1	Funktionsskalen .....	80
3.4.1.2	Symptomskalen.....	82
3.4.1.3	Lebensqualität .....	85
3.4.2	International Prostate Symptome Score.....	86
3.4.3	International Index of Erectile Function.....	89
4	Diskussion.....	91
5	Zusammenfassung.....	107
6	Anhang: Fragebögen .....	108
7	Anhang: Bestrahlungsplan .....	112
8	Abbildungsverzeichnis.....	115
9	Tabellenverzeichnis.....	117
10	Literaturverzeichnis.....	119
	Danksagungen .....	134

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA	American Urology Association
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CLE	Consequential late effect
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRR	Digital rekonstruierte Rohdaten
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EERPE	Endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie
ED	Erektile Dysfunktion
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EV	Elektronenvolt
Gy	Gray
HDR	High dose rate
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
LDR	Low dose rate
LET	Linearer Energietransfer
LH	Luteinisierungshormon
LHRH	Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon
MLC	Multileafcollimator
N	Anzahl
PBC	Photon Pencil Beam Convolution

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA-DT	PSA-doubling-time (PSA-Verdopplungszeit)
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RPE	Radikale Prostatektomie
RS	Raw Score
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SI-System	Internationales Einheitensystem (Système international d'unités)
SLDR	Sublethal damage recovery
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Prostatektomie
UICC	Union International contre le Cancer
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

Die radikale Prostatektomie ist in der Behandlung des Prostatakarzinoms eine weit verbreitete primäre Therapieoption. Postoperativ können sich dennoch Situationen ergeben, die weitere kurative Maßnahmen erfordern.

Die vorliegende retrospektive Studie beschäftigt sich mit Patienten, die nach einem primär radikal operierten Prostatakarzinom strahlentherapeutisch behandelt werden. Zum Beispiel werden Patienten mit einem positiven Schnittrand im Operationspräparat (R1-Resektion) bestrahlt. Ferner gibt es Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs bestrahlt werden, da bei ihnen nach radikaler Prostatektomie der PSA-Wert ansteigt. In unserer Studie soll der Erfolg der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bezüglich des rezidivfreien Überlebens über 5 Jahre anhand des PSA-Wert-Verlaufes untersucht werden. Dabei werden die beiden Patientengruppen bezüglich des Behandlungserfolges verglichen, um eine Aussage darüber machen zu können, wann eine Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie am effektivsten ist. Dafür werden verschiedene Parameter auf ihren möglichen Einfluss untersucht. Zusätzlich wird der Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität betrachtet.

## 1.1 Prostatakarzinom

### 1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

In Deutschland wird jährlich bei mehr als 48.500 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Somit ist die Prostata mit 22,3 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Europaweit steht Deutschland damit an fünfter Stelle hinter Schweden, Finnland, Belgien und Österreich. Mit einer Mortalität von 10,4 % steht das Prostatakarzinom bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen an dritter Stelle. Der Prostatakrebs ist eine Erkrankung vornehmlich des hohen Alters. Das mittlere Erkrankungsalter liegt ungefähr bei 70 Jahren. Selten erkranken Männer unterhalb des 50. Lebensjahres.

Seit den 1980er Jahren ist in Deutschland ein steiler Anstieg der Neuerkrankungen zu beobachten, was mit einer verbesserten Diagnostik, v. a. der Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA), in Zusammenhang gebracht wird. Die Sterberate ist seit 1970

dagegen nahezu unverändert. In Bezug auf die Häufigkeit des Prostatakarzinoms ist die Tatsache zu beachten, dass viele Karzinome unentdeckt bleiben und erst zufällig bei Autopsien gefunden werden. Bei 42 % aller Männer in der 5. Lebensdekade und bei 64 % der Männer in der 7. Lebensdekade wird solch ein latentes Karzinom entdeckt. Wird ein Karzinom bei normalem Palpationsbefund zufällig im Operationspräparat einer vermeintlich benignen Prostatahyperplasie entdeckt, spricht man von einem inzidentellen, bei einer Primärmanifestation durch Metastasen dagegen von einem okkulten Karzinom. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt heute bei 82 %. Allerdings ist zwischen histologisch langsam wachsenden und aggressiveren Formen zu unterscheiden (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2006; Alken und Walz, 1992; Altwein und Rübber, 1993; Schalkhäuser und Gleißner, 2002; Steuber et al., 2006; Wirth und Pientka, 2002).

Über die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist wenig bekannt. Die hormonelle Beeinflussung des Karzinoms lenkt die Aufmerksamkeit zunächst auf das endokrine System. Die Hypothese, dass Hormone einen Einfluss auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms haben, wird gestützt von der Tatsache, dass sich ohne testikuläre Funktion, also zum Beispiel bei Eunuchen, gar kein Tumor entwickelt (Alken und Walz 1992; Altwein, 1998a). Weiterhin hat man Steroidhormonrezeptoren in Prostatakarzinomen gefunden, und es konnten Erfolge mit kontrasexueller Therapie erzielt werden.

Während Inzidenz und Morbidität in Asien eher niedrig sind, sind sie in Europa und Nordamerika signifikant höher. Am häufigsten erkranken schwarze Amerikaner. So variiert die Inzidenz zwischen 140/100.000 in den USA und 3/100.000 in China. Es ist daher eine Abhängigkeit von Geographie, Umwelt und Rasse anzunehmen. Mit einzubeziehen ist dabei die mit den sozioökonomischen Gegebenheiten assoziierte unterschiedliche Bereitstellung und Wahrnehmung von Früherkennungsprogrammen in den einzelnen Ländern (Alken und Walz, 1992; Altwein und Rübber, 1993; Altwein, 1998a; Steuber et al., 2006).

Weiterhin ist eine familiäre Häufung zu beobachten. Brüder von Prostatakarzinompatienten, die im 7. Lebensjahrzehnt erkrankten, haben beispielsweise eine etwa 4-mal höhere Inzidenz für ein Prostatakarzinom im Vergleich zu altersgleichen Männern. Die Entwicklung und die Progression des Prostatakarzinoms werden entscheidend durch Onkogene beeinflusst. Die bekanntesten sind p53-Suppressorgen, c-myc und Her-2/neu-Onkogen, die mit einem Anstieg des Malignitätsgrades und damit mit Metastasierung und schlechter Prognose assoziiert sind. Die meisten Onkogene können als prognostische Marker betrachtet werden (Altwein, 1998a).

Ein Zusammenhang mit Fettleibigkeit wird kontrovers diskutiert und ist nicht sicher belegt, da hierbei mehrere Einflussfaktoren wie Ernährung, genetische Veranlagung, Umwelteinflüsse und metabolische Prozesse eine Rolle spielen (Cooperberg et al., 2005).

### 1.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Tumorstadien erfolgt nach dem international anerkannten TNM-System, wobei das T-Stadium die Ausdehnung des Primärtumors, das N-Stadium (N0-3) Zahl und Ausmaß des lymphonodulären Befalls und das M-Stadium (M0-1) die Fernmetastasierung beschreibt (Altwein und Mohandessi, 2003):

- Tx keine Beurteilung des Primärtumors möglich
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor nicht tastbar, klinisch nicht erkennbar
  - T1a zufälliger histologischer Befund in  $\leq 5\%$  des resezierten Gewebes
  - T1b zufälliger histologischer Befund in  $\geq 5\%$  des resezierten Gewebes
  - T1c Diagnose durch Biopsie
- T2 Tumor ist auf die Prostata begrenzt
  - T2a Befall der Hälfte eines Seitenlappens oder weniger
  - T2b Befall mehr als der Hälfte eines Seitenlappens
  - T2c Befall beider Seitenlappen
- T3 Tumor infiltriert die Prostatakapsel
  - T3a extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
  - T3b Samenblaseninfiltration
- T4 Tumor fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen (Sphinkter, Rektum, Blasenhal)

Bei operierten Prostatakarzinomen unterscheidet man außerdem ein Residualstadium R0-2:

- R0 Tumor ist makroskopisch und mikroskopisch im Gesunden entfernt
- R1 Tumor ist makroskopisch, aber nicht mikroskopisch vollständig entfernt, die Resektionsränder sind nicht frei
- R2 Tumor ist makroskopisch nicht im Gesunden entfernt

Während das Stadium die Tumorausdehnung beschreibt, bestimmt das „Grading“ die Dynamik des Tumorwachstums. Histologisch handelt es sich bei dem Prostatakarzinom in 98 % der Fälle

um ein Adenokarzinom. Der histologische Differenzierungsgrad gibt Informationen über den Malignitätsgrad des Tumors (Grading) und reicht nach WHO von G1 (gut differenziert) bis G3 (undifferenziert). Als Parameter gelten die drüsige Ausdifferenzierung und der Grad der Kernaplasie. Die histologische Gradeinteilung richtet sich dabei immer nach dem am wenigsten differenzierten Anteil (Alken und Walz, 1992; Altwein und Rübber, 1993).

Außerdem kann für die Differenzierung des Prostatakarzinoms der Gleason-Score benutzt werden, der mit dem Grading korreliert. Er ist weltweit am weitesten verbreitet und das vom National Cancer Institute in den USA empfohlene Gradingssystem (Golz und Störkel, 1999). Er setzt sich aus der Summe der zwei am häufigsten vorhandenen Gewebearten zusammen, die jeweils mit einer Zahl von 1 bis 5 bewertet werden und ist somit eine Zahl zwischen 2 und 10. Dabei entspricht ein Differenzierungsgrad G1 einem Gleason-Score von 2-4, G2 einem Gleason-Score von 5-7 und G3 einem Gleason-Score von 8-10. Der Differenzierungsgrad ist wichtig für die Prognose, da ein niedriger Wert, also eine hohe Differenzierung, mit einer besseren Prognose einhergeht (Altwein, 1998a).

### **1.1.3 Diagnostik und Früherkennung**

Da das Prostatakarzinom lange symptomlos verläuft, ist die Früherkennung von hohem Stellenwert. Die diagnostischen Maßnahmen umfassen die digital-rektale Untersuchung (DRU), die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS), den PSA-Wert und ggf. die Biopsie (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1997).

Durch die DRU können vor allem Veränderungen der peripheren Zone entdeckt werden, die dann durch TRUS oder eine Biopsie abgeklärt werden müssen. Wegen der Abhängigkeit vom Untersucher und der geringen Sensitivität gegenüber organbegrenzten Tumoren ist die DRU als alleinige Früherkennungsuntersuchung nicht geeignet, da in 50 bis 66 % bei positivem Tastbefund bereits organüberschreitendes Wachstum vorliegt (Lein, 2003; Hammerer et al., 2002). Ergänzt wird sie daher immer durch die Bestimmung des PSA-Wertes.

Bei dem prostataspezifischen Antigen handelt es sich um eine Glykoprotein-Protease. Die Erstbeschreibung erfolgte durch Hara et al. (1971). Der nächste große Fortschritt in der Entdeckungsgeschichte des PSA gelang Wang et al. (1979), die es erstmals aus Prostatagewebe isolierten. Seit Ende der 1980er Jahre wird die Bestimmung des PSA zunehmend in der Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Während die American Cancer Society und die

American Urological Association die jährliche Vorsorgeuntersuchung gesunder Männer ab dem 50. Lebensjahr durch PSA-Messung und DRU offiziell empfehlen, wird in den meisten europäischen Ländern, u. a. auch in Deutschland, die Bezahlung des Einsatzes von PSA zur Prostatavorsorge von den staatlichen Gesundheitssystemen abgelehnt. Nichts desto weniger werden gegenwärtig ca. 75 % aller asymptomatischen Prostatakarzinome PSA-basiert diagnostiziert (Fornara et al., 2002; Steuber et al., 2006). Durch die PSA-Bestimmung zur Früherkennung konnte eine Tumorstadienverschiebung hin zu organbegrenzteren Tumorstadien erreicht werden. In mehreren großen Studien wie der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) wird derzeit prospektiv untersucht, ob durch diese Verbesserung auch die Mortalität gesenkt werden kann (Hammerer und Lein; 2004; Schröder, 2006; Steuber et al., 2006).

Das PSA wird in der Prostata gebildet und ist damit organ- bzw. gewebespezifisch, aber nicht tumorspezifisch. Fehlbestimmungen sind durch mechanische, entzündliche oder medikamentöse Einflussgrößen möglich (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002; Fornara et al., 2004). Ein erhöhter PSA-Wert muss daher immer kontrolliert werden, bevor weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron stimuliert. Die Hauptfunktion liegt in der Verflüssigung des Ejakulats. Der Nachweis des Serum-PSA erfolgt vor allem durch ELISAs. Der internationale Standard bezieht sich dabei zurzeit auf den Hybritech Tandem Kit, der folgende Grenzbereiche definiert (Onkologischer Arbeitskreis Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim, 1998):

#### PSA-Werte

- unter 4 ng/ml            Normalwert
- 4 bis 10 ng/ml        Graubereich: 25-30 % der Patienten weisen ein Karzinom auf
- über 10 ng/ml        Prozentsatz der Karzinome steigt von 60 auf 100 % bei sehr hohen Werten

Ein Problem der Serum-PSA-Bestimmung liegt in der mangelnden Spezifität, vor allem bei Werten im diagnostischen Graubereich. Unter Spezifität oder auch Richtignegativ-Rate versteht man die Wahrscheinlichkeit, ein negatives Ergebnis auch als solches zu erkennen. Sie sinkt mit steigender Anzahl an falsch positiven Werten. In den letzten Jahren wurde versucht, durch andere Bestimmungsmethoden die Spezifität zu verbessern. Dazu gehören altersspezifische PSA-Obergrenzen (Tab. 1). Oesterling et al. stellten 1993 in einer ausgedehnten Kohortenstudie fest,

dass die Werte in zunehmendem Alter steigen und ebenfalls mit dem Prostatavolumen korrelieren, welches mit steigendem Alter zunimmt.

**Tabelle 1: Altersspezifische Referenzwerte für PSA (nach Oesterling et al., 1993)**

Alter	Referenzbereich (ng/ml)
40 - 49 Jahre	0,0 - 2,5
50 - 59 Jahre	0,0 - 3,5
60 - 69 Jahre	0,0 - 4,5
70 - 79 Jahre	0,0 - 6,5

Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), bei der ein Anstieg des PSA-Wertes von 0,75 ng/ml pro Jahr als Parameter für ein Karzinom angesehen wird. Allerdings können keine therapeutischen Entscheidungen anhand eines einzelnen Wertes getroffen werden. Somit eignet sich die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit eher als Verlaufparameter.

Auch die Bestimmung des volumenkorrelierten PSA (PSA-Density), das sich aus dem Quotienten von PSA und Volumen der gesamten Prostata bzw. der Transitionalzone ergibt, verbessert zwar die Differenzierung zwischen benigner Prostatahyperplasie und Karzinom, hat aber ihre Grenzen in der geringen Reproduzierbarkeit der transrektalen Sonographie und der altersabhängigen Variabilität des Epithelanteils der Prostata (Fornara et al., 2002).

Eine weitere Möglichkeit, die Aussagekraft des PSA zu steigern, ist die Bestimmung der Isoformen und ihr Verhältnis zueinander. Das PSA zirkuliert im Serum einerseits als sog. „freies“ und andererseits als an Proteaseinhibitoren gebundenes PSA. Mit 10 bis 30 % bildet das freie PSA den kleineren Anteil am gesamten Serum-PSA. Etwa 70 bis 90 % liegen vor allem an  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin gebunden vor. Der gebundene Anteil kann nicht isoliert nachgewiesen werden, so dass man den Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA bestimmt. Studien haben gezeigt, dass der Anteil an freiem PSA bei Karzinompatienten signifikant niedriger ist als bei Patienten mit BPH (Catalona et al., 1998; Woodrum et al., 1998).

ProPSA, eine transkriptionale Splice-Variante des PSA mit beschnittenen Leitsequenzen, hat ein signifikantes Potential als verbessertes Screening-Werkzeug, ist aber bis jetzt noch nicht weit verbreitet (Cooperberg et al., 2005).

Im Unterschied zu den meisten anderen bekannten Tumormarkern anderer Organe kann das PSA nicht nur zur Verlaufskontrolle verwendet werden, sondern es gilt auch als Bestandteil der

Diagnostik. Dabei ist zu beachten, dass der PSA-Wert nicht das Prostatakarzinom diagnostiziert, sondern die Indikation zur Biopsie darstellt (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002).

Bei der Stanzbiopsie werden vor allem aus den lateralen Anteilen der Prostata, der häufigsten Tumorregion, mindestens 6 Gewebeproben entnommen. Ein negatives Ergebnis bei unverändertem PSA-Wert ist dabei immer zu kontrollieren, da es sich bei dem entnommenen Material nur um verhältnismäßig kleine Proben des Prostatagewebes handelt und somit eine mögliche Veränderung eventuell nicht erfasst wurde (Hammerer et al., 2002). Auch bei einer positiven Biopsie stellen sich die genannten Tatsachen als unsicherer Faktor dar, da das präoperative Grading (neben TRUS oder CT) über die zytologisch-histologische Analyse des entnommenen Materials stattfindet. Somit kommt es in einigen Fällen zu Unterschieden in der präoperativen Einschätzung und dem tatsächlichen postoperativ histopathologisch bestimmten Tumorgrad und –differenzierung. Meistens wird der Befund initial unterschätzt (Alken und Walz, 1992; Bottke et al., 2004).

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens, des Tumorgrades und der Tumordifferenzierung ist zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms unerlässlich. Sie ermöglicht in Verbindung mit der bioptischen Untersuchung in ca. 70 % die frühzeitige Erkennung eines Malignoms.

#### **1.1.4 Therapie des Prostatakarzinoms**

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt stadienbezogen. Bei lokal begrenzten, auf die Prostata beschränkten Tumoren wird in der Regel mit kurativer Intention behandelt. Ist die Krankheit fortgeschritten, d. h. sind die Organgrenzen überschritten oder liegt bereits eine Metastasierung vor, so kann in den meisten Fällen nur noch palliativ behandelt werden. Aufgrund verbesserter Diagnosemöglichkeiten können heute Prostatakarzinome früher erkannt werden, was die kurative Therapie in vielen Fällen möglich macht.

Für die kurative Behandlung des Prostatakarzinoms stehen folgende Optionen zur Verfügung:

- Operation
- Strahlentherapie
- Hormonentzugstherapie (teilweise)

Die Rate an externer Bestrahlung ist von 13 % zwischen 1993 und 1995 auf 7 % zwischen 1999 und 2001 gefallen, während die Operationsrate nur einen milden Abfall von 55 % auf 52 %

erlebt. Im Gegensatz dazu ist die Anwendung einer Androgen-Deprivation als Monotherapie von 7 % auf 12 % und die der Brachytherapie signifikant von 4 % auf 22 % gestiegen (Cooperberg et al., 2005). Welche Behandlungsform die geeignetste ist, hängt von mehreren Faktoren ab wie dem jeweiligen Tumorstadium, dem Alter und der Komorbidität des Patienten. Daher muss sie für jeden Patienten individuell ausgewählt werden.

### **1.1.4.1 Chirurgische Therapie**

Die Chirurgie der Prostata nahm ihren Anfang als perinealer Eingriff, der erstmals von Billroth im Jahre 1867 als partielle perineale Prostataenukleation und 1891 von Goodfellow als komplette perineale Prostataenukleation durchgeführt wurde. Der retropubische Eingriff wurde erst 1947 von Millin standardisiert. Die „nervenschonende Operationstechnik“ in ihrer heutigen Form basiert auf histologischen Studien von Walsh und Donker von 1982 (Hubmann, 1997, 1998).

Die radikale Prostatektomie (RPE) gilt als Standardverfahren bei lokal begrenzten Karzinomen im Stadium T1-2 N0 M0 (Alken und Walz, 1992; Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998b). Sie wird durchgeführt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und einem Alter unter 70 Jahren bzw. einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren oder wenn der Patient es ausdrücklich wünscht.

Für die Entfernung der Prostata stehen derzeit drei Möglichkeiten zur Verfügung: der retropubische, der perineale und der laparoskopische Zugang (Gasser et al., 2004; Gross, 2002). Alle Verfahren haben das Ziel der vollständigen Entfernung der Prostata mitsamt ihrer Kapsel, den distalen Samenleitern und den Samenblasen. Durch eine direkte Anastomose zwischen Urethrastumpf und Blasenhalshals wird die infravesikale Kontinuität hergestellt. Bei allen drei Formen besteht die Möglichkeit, wenn es tumorchirurgisch sinnvoll ist, das neurovaskuläre Bündel, das parallel zur Prostata verläuft und dieser aufliegt, zu schonen und so Kontinenz und Erektionsfähigkeit zu erhalten. Die Wahl des Zugangs richtet sich nach PSA-Wert und Gleason-Score. Bei einem PSA > 10 ng/ml und einem Gleason-Score > 6 wird der retropubische Zugang bevorzugt, weil hierbei die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie besteht. Bei einem PSA < 10 ng/ml und einem Gleason-Score < 6 sind bei lokal begrenzten Tumoren alle drei Zugangsformen in Bezug auf Komplikationen und Tumorkontrolle gleichwertig. Bei intraperitonealen Verwachsungen kann man den schonenderen perinealen Zugangsweg wählen, während man bei großem Prostatavolumen eher den retroperitonealen oder laparoskopischen

Zugang anwendet. Die laparoskopische Prostatektomie ist noch von untergeordneter Bedeutung, da die Ergebnisse bisher nicht besser –allerdings auch nicht schlechter– sind als bei den anderen Verfahren. Die Kombination aus laparoskopischer pelviner Lymphadenektomie und perinealer Prostatektomie soll den Vorteil der geringeren Morbidität haben (Gasser et al., 2004; Gross, 2002).

Die Operationsmortalität liegt unter 2 %. Nebenwirkungen der operativen Therapie sind vor allem Kontinenz- und Potenzverlust, sowie Harnröhrenstrikturen. Unter einer Inkontinenz leiden postoperativ durchschnittlich 4 bis 10 %, ein Jahr nach Therapie liegt der Wert bei 7,7 %. Die Häufigkeit der postoperativen erektilen Dysfunktion ist von der Operationsmethode abhängig. Insgesamt tritt sie jedoch bei über 90 % der Patienten auf (Alken und Walz, 1992; Altwein und Keuler, 1989; Altwein und Rübber, 1993; Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1998). Es besteht zwar die Möglichkeit, die Potenz durch nervenschonendes Vorgehen, der sogenannten Walsh-Methode, weitgehend zu erhalten, allerdings kann diese Methode nur bei einem kleinen Teil der Patienten angewandt werden, nämlich in frühen Tumorstadien und bei nur einseitig positiver Biopsie. Weitere Einflussfaktoren auf die Erhaltung der Potenz sind außerdem das Alter und das Tumorstadium. In Abhängigkeit von diesen Faktoren wird ein Erhalt der erektilen Funktion nach nervenschonender Operation mit 50 bis 84 % angegeben. In Betracht ziehen muss man immer auch eine mögliche psychoreaktive Verstärkung der erektilen Dysfunktion einerseits durch das Krebsleiden an sich, andererseits durch die anschließende Therapie mit Hospitalisierung (Stief und Wetterauer, 1989).

Das Tumorstadium hat in Bezug auf den Operationserfolg nicht nur Einfluss auf die erektile Funktion der Patienten. Die krankheitsspezifische 10-Jahresüberlebensrate bei Tumorstadien bis T2c wird mit 85 bis 90 % angegeben (Tab. 2). Bei organüberschreitendem Wachstum werden die Ergebnisse schlechter. Hier liegt das progressionsfreie Überleben nach 10 Jahren bei 37 bis 56 % (Steiner und Miller, 1998).

**Tabelle 2: Überlebensraten für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T2c oder niedriger) nach 10 und 15 Jahren nach radikaler Prostatektomie (RPE) (nach Zincke et al., 1994)**

Überleben	10 Jahre nach RPE	15 Jahre nach RPE
Absolut	75 ± 1,4 %	<b>60 ± 2,0 %</b>
Krankheitsspezifisch	90 ± 1,0 %	82 ± 1,7 %
Ohne systemisches Rezidiv	82 ± 1,2 %	76 ± 1,8 %
Ohne Lokalrezidiv	83 ± 1,2 %	75 ± 1,9 %
Ohne Rezidiv	72 ± 1,4 %	61 ± 2,1 %
Ohne Rezidiv, PSA < 0,2 ng/ml	52 ± 1,4 %	40 ± 1,9 %

Es ist derzeit umstritten, ob die radikale Prostatektomie auch bei Patienten mit einem Tumorstadium T3 indiziert ist. Eine Rolle spielt hierbei einerseits die Tatsache, dass bei T3-Tumoren bereits in 33 bis 48 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vorliegen und es sich damit um eine systemische Erkrankung handelt. Andererseits sieht man sich dem Problem des Stagings gegenüber. So kommt es nicht nur zu dem bereits oben erwähnten Problem des Understaging, sondern in manchen Fällen zum Overstaging, da trotz moderner bildgebender Verfahren bei 18 bis 30 % der Patienten mit präoperativen T3-Tumoren ein pathologisches Stadium T2 vorliegt. Aus diesem Grunde sind im Stadium T3 für die Indikation zur Operation weitere Prognoseparameter wie Tumordifferenzierung, Kapselpenetration, Absetzungsrand und PSA-Wert mit einzubeziehen (Holze et al., 2006; Wirth et al., 1998). Bei einer radikalen Prostatektomie im Stadium T3 ist allerdings auch darauf zu achten, dass vermehrt Komplikationen auftreten können, da sich die lokale Operation bei sehr ausgedehnten Tumoren als schwieriger und umfassender erweist.

### 1.1.4.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom hat sich als alternative Behandlungsmethode zur radikalen Prostatektomie etabliert. Sie nimmt im onkologischen Therapiekonzept eine zentrale Stellung zwischen operativ-chirurgischer und systemisch-medikamentöser Therapie ein. Einerseits stellt sie eine lokalisierte Behandlungsmethode dar, andererseits bietet sie darüber hinaus die Möglichkeit einer großvolumigen regionären Behandlung von mikroskopischen Tumorausläufern oder der Lymphabflusswege.

### ***1.1.4.2.1 Physikalische Grundlagen***

Das vorrangige Ziel der Strahlentherapie ist es, „maligne“ Tumorzellen unter weitestgehender Schonung des gesunden Gewebes zu zerstören. Strahlen sollen die dazu nötige Energie liefern. Man unterscheidet dabei die Korpuskularstrahlen, wie Alpha- oder Betastrahlung, von den elektromagnetischen Strahlen, wie Photonenstrahlung. Physikalisch betrachtet sind Photonen Lichtquanten, die keine Ruhemasse besitzen. Sowohl Lichtstrahlen als auch UV-, Röntgenstrahlen (aus Röntgeneräten oder Beschleunigern) und Gammastrahlen (aus den radioaktiven Substanzen) sind Photonenstrahlen.

Die Wechselwirkung von Strahlen mit Materie besteht in der Ionisation von Atomen. Geladene Teilchen, die sich mit genügend großer Geschwindigkeit durch den Raum bewegen, geben durch Stoß an Atome oder Moleküle Energie ab. Diese Energie dient dazu, die Atome oder Moleküle anzuregen, oder Elektronen aus dem Wirkungsbereich der getroffenen Atome oder Moleküle zu entfernen. Dabei entstehen positive Ionen und freie Elektronen. Dieser Prozess wird Ionisation genannt. Man unterscheidet die direkte von der indirekten ionisierenden Strahlung. Als direkte ionisierende Strahlung bezeichnet man die Strahlung von geladenen Teilchen wie Elektronen oder Protonen, die entlang ihrer Bahn durch ein Medium die Atome in ihrer unmittelbaren Umgebung ionisieren. Ungeladene Teilchen wie Photonen übertragen ihre Energie zunächst auf ein geladenes Sekundärteilchen, das dann weitere Ionisationen auslöst. Sie werden als indirekt ionisierende Strahlung bezeichnet (Hartmann und Schlegel, 2006; Nachtigall, 1971).

Strahlen unterscheiden sich unter anderem durch ihren linearen Energietransfers (LET). Darunter versteht man die Energieabgabe entlang des Weges beim Durchtritt durch Materie. Alphastrahlen, Protonen und schwere Teilchen zählen zu den dicht ionisierenden Strahlen. Ihr LET ist hoch. Wegen ihrer geringen Halbwertschichtdicke eignen sie sich besonders zur Behandlung von Tumoren auf der Körperoberfläche. Strahlen mit geringem LET, d. h. locker ionisierende Strahlen wie ultraharte Röntgenstrahlen, haben bei gleicher Energie eine größere Eindringtiefe als dicht ionisierende Strahlen. Sie eignen sich deshalb gut zur Behandlung von Tumoren im Körperinneren.

Als Energieeinheit wird in der Physik häufig das Elektronenvolt (eV) benutzt. Unter 1 eV versteht man die kinetische Energie, die ein Elektron beim freien Durchlaufen einer Spannung von 1 Volt gewinnt. Im internationalen System der Einheiten (SI-System) ist das Joule (J) die Einheit der Energie ( $1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ ).

Trifft Photonenstrahlung auf Materie, so kommt es zu verschiedenen Prozessen, deren Auftretenswahrscheinlichkeit abhängig von der Photonenenergie ist.

Der *Photoeffekt* tritt bei der Wechselwirkung von Photonen mit der Elektronenhülle der Atome auf. Dabei wird das Photon absorbiert und seine Energie auf ein Elektron übertragen. Photoeffekt findet an Elektronen statt, deren Bindungsenergie in etwa bis zur Größenordnung der Photonenenergie reicht. Damit stellt er die dominierende Wechselwirkung bei Photonenenergien kleiner als 200 keV dar. Er tritt hauptsächlich bei der Röntgendiagnostik auf.

Der *Compton-Effekt* ist der wichtigste Mechanismus zur Übertragung von Photonenenergie auf Wechselwirkungsmaterial. Dabei übergibt ein Photon einen Teil seiner Energie an ein Elektron und wird selbst gestreut. Das Photon hat nach der Energieabgabe an das Hüllenelektron eine geringere Energie und damit eine größere Wellenlänge. Die Größe der Wellenlängenverschiebung, die ein Photon bei einer Compton-Streuung erfährt, ist nur vom Streuwinkel abhängig und wächst mit der Vergrößerung des Streuwinkels:

$$\Delta \lambda = \lambda' - \lambda = h / m_0 c (1 - \cos \varphi)$$

( $m_0$  = Ruhemasse;  $c$  = Lichtgeschwindigkeit  $\approx 3 \cdot 10^{10} \text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda$  = Wellenlänge des Photons vor dem Stoß;  $\lambda'$  = Wellenlänge des gestreuten Photons;  $h$  = Planck'sches Wirkungsquantum =  $6,625 \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ ;  $\varphi$  = Streuwinkel)

Bei  $180^\circ$  erreicht die Änderung der Wellenlänge ein Maximum. Die Änderung der Energie ist zusätzlich von der Frequenz, d. h. der Energie des Primärphotons abhängig.

Bei Photonen mit einer Energie von 5 MeV und mehr werden bei einem Compton-Effekt mit einem Streuwinkel von  $180^\circ$  ca. 95 % der Energie abgegeben und auf das Comptonelektron übertragen. Bei hochenergetischen Photonen ist im Gegensatz zu den Röntgenstrahlen, die in der Diagnostik Verwendung finden, die Streuung von  $180^\circ$  selten, denn mit zunehmender Energie nimmt die Wahrscheinlichkeit der Streuung um große Winkel stetig ab. Höherenergetische Photonen werden also bevorzugt nach vorn gestreut. Die größte Wahrscheinlichkeit haben hier Streuwinkel bis  $30^\circ$ . Diese Tatsache ermöglicht bei der Strahlentherapie den steilen Dosisabfall am Rande des Bestrahlungsfeldes. Die Energieabnahme der Photonen des röntgendiagnostischen Bereichs durch den Compton-Effekt ist wesentlich geringer als bei hochenergetischen Brems- oder Gammastrahlen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei hochenergetischen Photonenstrahlen die Streustrahlen eine relativ geringe Energie haben, während die Streustrahlen in der Röntgendiagnostik relativ hart sind. Der Compton-Effekt ist dominiert bei mittleren Energien

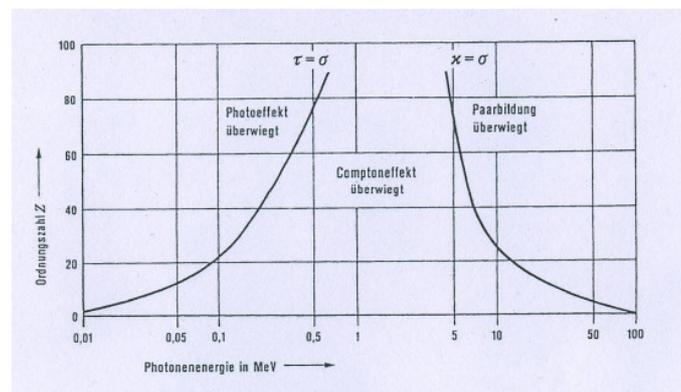
zwischen 100 keV und 10 MeV. Dabei ist vorausgesetzt, dass die Photonenenergie relativ zur Bindungsenergie der Elektronen groß ist. Das ist bei den Elektronen der äußeren Schale leichter Elemente der Fall. Da das Körpergewebe zum überwiegenden Teil aus leichten Elementen (C, N, O, H, S, P) mit relativ zur Photonenenergie schwach gebundenen Elektronen besteht, tritt primär der Compton-Effekt auf.

Eine weitere mögliche Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie ist die *Paarbildung*. Ein Photon erzeugt im Feld eines Atomkerns ein Elektron-Positron-Paar. Paarbildung setzt eine Photonenenergie von mindestens der doppelten Ruheenergie eines Elektrons oder Positrons voraus, das sind:

$$E = 2 m_0 c^2 = 1,02 \text{ MeV}$$

Bei der Entstehung von Elektron und Positron wird die Energie des Photons vollständig verbraucht. Die überschüssige Energie übernehmen die beiden Teilchen als kinetische Energie. Eine Umkehr des Paarbildungsprozesses stellt die Zerstrahlung des kurzlebigen Positrons mit einem Elektron unter Emission zweier Photonen von je 0,51 MeV dar. Die Wahrscheinlichkeit für die Paarbildung steigt mit der Photonenenergie und ist bei Energien größer 10 MeV der dominierende Effekt.

Beim Durchgang von Photonen durch Materie überlagern sich die drei beschriebenen Effekte.



**Abbildung 1: Wirkungsbereiche von Photoeffekt, Compton-Effekt und Paarbildung bei der Wechselwirkung von Strahlung und Materie (aus Nachtigall, 1971)**

Das physikalische Maß für die Energieabgabe von Strahlung an Materie ist die Energiedosis. Darunter versteht man den Quotienten aus absorbierte Strahlungsenergie und Masse des Materials, das diese Energie aufnimmt:

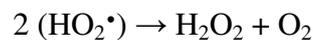
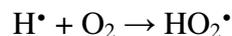
$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{absorbierte Energie [J]}}{\text{Masse des absorbierenden Mediums [kg]}}$$

Die SI-Einheit der Energiedosis ist Gray (Gy) (Wannenmacher et al., 2006).

### 1.1.4.2.2 Biologische Grundlagen

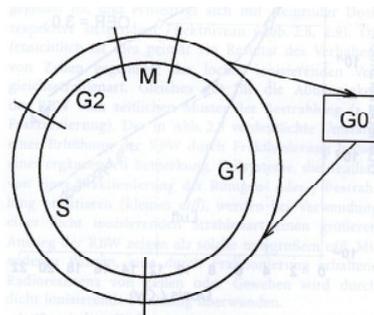
Der bedeutendste biologische Effekt ionisierender Strahlung sowie das zentrale Anliegen bei der klinisch-therapeutischen Strahlenanwendung ist die Verhinderung von Zellproliferation (Weber und Wenz, 2006).

Trifft radioaktive Strahlung auf menschliches Gewebe, so kommt es abhängig von der Energie der Strahlung und von der molekularen bzw. atomaren Zusammensetzung des Gewebes zu einer Wechselwirkung. Ein Teil der Strahlenenergie wird von der Zwischenzellsubstanz und von dem Zellgewebe absorbiert. Die Absorption von Strahlenenergie dauert ca.  $10^{-18}$  Sekunden. Organische Moleküle in den Körperzellen können durch die von ihnen selbst absorbierte Photonenenergie (direkte Strahlenwirkung) oder durch Radiolyseprodukte des Wassers (indirekte Strahlenwirkung) verändert werden. Da Zellen zum größten Teil aus Wasser bestehen, wird der überwiegende Teil der Strahlenenergie vom Wasser absorbiert und auf Umwegen über Radiolyse biologisch wirksam. Durch die Reaktion mit anderen Radiolyseprodukten des Wassers entstehen am Ende der Reaktionskette molekularer Sauerstoff oder Wasserstoffperoxyd. In Gegenwart von Sauerstoff bilden sich außerdem:



Die Bildung von  $\text{HO}_2^\bullet$ -Radikalen und Wasserstoffperoxyd wird als Hauptursache für die stärkere biologische Wirkung ionisierender Strahlen bei guter Sauerstoffversorgung des Gewebes angesehen (strahlenbiologischer Sauerstoffeffekt; Nachtigall, 1971).

Die biologische Wirkung der Strahlung steht auch in Wechselbeziehung mit dem Zellzyklus. Der mitotische Zyklus ist die periodische Sequenz spezifischer zellulärer Vorgänge zwischen zwei Zellteilungen.



**Abbildung 2: Phasen des Zellzyklus: G1 = Wachstumsphase, S = DNA-Synthese, G2 = Vorbereitung der Zellteilung, G0 = Ruhephase, M = Mitose (aus Weber und Wenz, 2006)**

Die Phasen der Verdopplung des Erbmaterials (DNA-Synthese oder S-Phase) und der Kern- und Zellteilung (Mitose, M-Phase) sind durch so genannte „gaps“ (G1 und G2) zeitlich getrennt. Die Übergänge zwischen den Zellzyklusphasen unterliegen strikten zellulären Kontrollfunktionen, die in Tumoren gestört sind (Deregulation). Ruhende Zellen befinden sich in der G<sub>0</sub>-Phase. Bei radiobiologischen Experimenten mit transformierten Zellsystemen (zum Beispiel Tumorzellen) konnte zunächst eine zeitliche Verzögerung beim Übertritt von G<sub>2</sub> in die Mitose beobachtet werden („G<sub>2</sub>-Block“). Die biologische Funktion des G<sub>2</sub>-Blocks wird darin gesehen, die Reparatur von Strahlenschäden zu ermöglichen („Checkpoint-Funktion“). Dieser Annahme entspricht die hohe Sensibilität bei Bestrahlung von Zellen kurz vor und während der Mitose. Dagegen findet man für die mittlere bis späte S-Phase Radioresistenz.

Hochenergetische Photonen führen zu vielfältigen Veränderungen an intrazellulären organischen Molekülen. Es kommt zu Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (DNA), dem Träger der genetischen Erbinformation. Aber auch andere biologisch aktive Moleküle wie Enzyme oder Membranbestandteile werden direkt oder indirekt durch ionisierende Strahlung verändert. Folgen sind eine Triggerung von entzündlichen Prozessen, die Schädigung des Metabolismus und Mutationen der DNA, was schließlich zum Untergang der Zelle führen kann. Dicht ionisierende Strahlen (z. B. Neutronenstrahlung) führen fast immer zu letalen Schäden und somit zum Zelltod. Weniger dicht ionisierende Strahlen, wie Röntgen- oder Elektronenstrahlung, verursachen dagegen subletale Schäden (SLD = sublethal damage), die in der Erholungsphase nach der Bestrahlung repariert werden können. Während das gesunde Gewebe subletale Schäden fast vollständig reparieren kann, dauern die Erholungsvorgänge bei Tumorzellen aufgrund der schlechteren Reparaturfähigkeit für DNA-Schäden länger. Diesen Unterschied macht man sich zunutze, indem die Dosisleistung verringert (Protrahierung, wird heute kaum noch verwendet) oder die Gesamtdosis auf tägliche kleine Einzeldosen verteilt (Fraktionierung) wird. Dadurch kann sich das gesunde Gewebe regenerieren und erholen, während es im Tumorgewebe zu einer zunehmenden Devitalisierung kommt. Dieses erhöhte Zellüberleben bei Fraktionierung bezeichnet man als „sublethal damage recovery“ (SLDR). Bei gleicher Dosis verringert sich so die abgetötete Zellzahl und die maximal tolerierte Gesamtdosis des Normalgewebes kann auf ein Vielfaches gesteigert werden (Hartmann und Schlegel, 2006; Köppen und Wallner, 2004; Wannemacher et al., 2006).

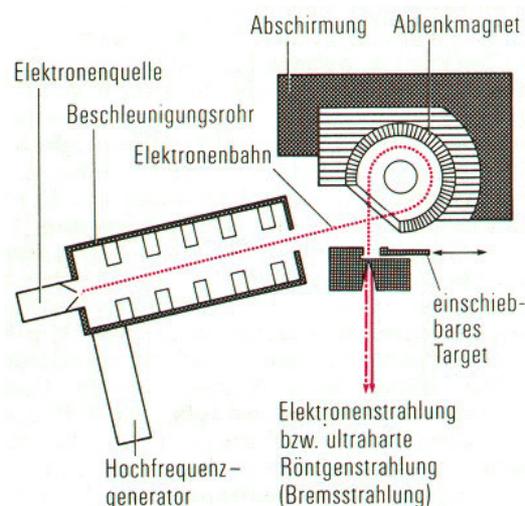
### 1.1.4.2.3 Technische Grundlagen

Die Strahlentherapie bietet unterschiedliche Ansätze. Bei der Teletherapie (griech. tele: fern), wirkt die Strahlung von außen auf den Körper des Patienten ein, wogegen sich die Strahlenquelle bei der Brachytherapie (griech. brachys: nah) im oder direkt am Körper befindet.

#### Teletherapie

Bei der Teletherapie wird die Prostata nach dreidimensionaler konformaler Planung mit hochenergetischen Röntgenstrahlen von außen (perkutan) bestrahlt (Lissner und Fink, 1992; Stuschke et al., 2004).

Die Strahlung wird heute in der Regel in Linearbeschleunigern erzeugt. Der Aufbau ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Elektronen werden innerhalb des Beschleunigungsrohres durch sich ändernde elektrische Felder fast auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Die beschleunigten Elektronen nehmen dabei an Masse leicht zu. Nachdem der Elektronenstrahl über einen Umlenkmagneten eine Richtungsänderung von 270 Grad erfahren hat, trifft er auf ein „Target“ und wird gebremst. Dabei entstehen hochenergetische Röntgen- (brems-) strahlen. Für die Behandlung des Prostatakarzinoms werden meist 18 MCX Photonen (15–23 MVX) gewählt (Hartmann und Schlegel, 2006; Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie Erfurt, 2007).



**Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Linearbeschleunigers (Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie Erfurt, 2007)**

Die dreidimensional-konformal geplante Strahlentherapie ist zurzeit der Therapiestandard. Dabei wird die zu behandelnde Körperregion in den Überschneidungsbereich mehrerer Strahlen platziert, die aus unterschiedlichen Richtungen einwirken und durch Anpassung der beschleunigerseitig vorhandenen Blenden des Multileafkollimators (MLC) der Zielkontur angepasst sind (lat. konform: passend, übereinstimmend). Diese Kollimatoren bestehen aus einer Vielzahl von dünnen Wolframscheiben. Die Lamellen können einzeln computergesteuert so verstellt werden, dass beliebig geformte Strahlenfelder aus dem Grundfeld des Beschleunigers ausgeblendet werden können (Lissner und Fink, 1992; Stuschke et al., 2004).

Ein neueres Verfahren, das zunehmend zur Anwendung kommt, ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), bei der nicht nur die Feldbegrenzung, sondern ebenfalls die Strahlendosis innerhalb der Feldfläche moduliert wird. Das geschieht durch die Bewegung der Metalllamellen des Multileafkollimators während der Bestrahlungsdauer bei jedem der 4 bis 8 Bestrahlungsfelder, oder durch zeitgesteuerte Verschiebung beweglicher Multileaf-Blenden während der Bestrahlung. Letzteres Verfahren ist schneller und billiger, die Genauigkeit der Feldformung auf die Breite der einzelnen Lamellen des Multileaf-Kollimators (4-5 mm) ist jedoch begrenzt. Die IMRT erlaubt sehr kompliziert geformte, sogar konkav begrenzte Zielvolumina und eignet sich daher für Tumoren in unmittelbarer Nähe von sensiblen Risikoorganen. Eine IMRT ist sehr zeitaufwendig zu berechnen, auszuführen und zu kontrollieren.

### ***Brachytherapie***

Die Brachytherapie findet beim Prostatakarzinom entweder als HDR-Afterloading („high dose rate“-Brachytherapie) oder als Seed-Implantation (interstitielle oder „low dose rate“-Brachytherapie) statt. Bei der Brachytherapie können hohe Einmaldosen in die Prostata appliziert werden, während gleichzeitig die umliegenden Organe wie Harnblase und Enddarm geschont werden, da die Dosisverteilung zur Umgebung stark abfällt. Aufgrund der Divergenz der Röntgenstrahlung verringert sich die Dosis bei verdoppeltem Abstand vom Fokus auf ein Viertel pro definierte Flächeneinheit (Abstandsquadratgesetz). Durch die nur wenige Millimeter reichende Bestrahlungsstrecke können die Nebenwirkungen der Bestrahlung auf das benachbarte Gewebe verringert werden. Der minimal-invasive Charakter des Eingriffs und die geringe perioperative Morbidität sind weitere Vorteile der Brachytherapie (Holze et al., 2006; Wiegel et al., 2005).

Afterloading (engl. für "Nachladen") nennt man ein Verfahren, bei dem zwei- bis dreimal im Abstand von einer Woche Hohlnadeln passager in der Prostata platziert werden. Unter transrektaler Ultraschallkontrolle werden 9 bis 13 Hohlnadeln nacheinander (Revolving System) mit der Strahlerquelle befahren. Die Strahlzeit beträgt je nach Bestrahlungsplan ca. 3 bis 7 Minuten. Anschließend werden die Hohlnadeln wieder entfernt. Als Strahlerquelle wird Iridium ( $^{192}\text{Ir}$ ) verwendet. Iridium hat mit einer Halbwertszeit von 72 Tagen eine hohe spezifische Aktivität und Dosisleistung (High-dose-rate- bzw. HDR-Therapie). Daraus ergeben sich kurze Bestrahlungszeiten. Diese wiederum setzen bei den zu behandelnden Tumoren eine relativ hohe mitotische Aktivität voraus (Gleason-Score  $\geq 6$ ). Zusätzlich zur Afterloading-Therapie erfolgt eine perkutane Strahlentherapie, die allerdings in Kombination mit der Afterloading-Therapie mit verringerter Gesamtdosis und nur über 4 bis 6 Wochen angewandt werden kann.

Bei den Implantationsverfahren werden 30 bis 80 ca. 5 Millimeter große, gekapselte Strahlungsquellen (engl. seeds) mit kurzer Halbwertszeit in den Körper dauerhaft eingebracht. Meist benutzt man heute Iod $^{125}$ -Seeds, die eine kontinuierlich abnehmende Dosis in die eingebrachte Umgebung abgeben. Die Halbwertszeit beträgt 59 Tage. Nach 10 Halbwertszeiten (590 Tagen) ist nur noch 1/1024 der Ausgangsaktivität vorhanden. Die Implantation erfolgt wie auch beim HDR-Afterloading perineal unter transrektaler Ultraschallkontrolle. Die Zahl der eingebrachten Seeds ist abhängig vom Prostatavolumen und muss individuell angepasst werden. Die Seeds verbleiben dauerhaft in der Prostata und müssen nicht entfernt werden (Fritz et al., 2006; Stuschke et al., 2004).

#### ***1.1.4.2.4 Nebenwirkungen der externen Strahlentherapie***

Alle malignen Tumoren zeigen infiltrierendes Wachstum. Daher müssen bei einer kurativen Strahlentherapie die infiltrierte Normalgewebsanteile in das Zielvolumen eingeschlossen werden. Die optimale Strahlendosis in der kurativen Strahlentherapie ist definiert als eine als akzeptabel angesehene Inzidenz von Strahlenfolgen eines definierten Schweregrades in den vom Tumor geheilten Patienten.

Akute Strahlenreaktionen treten in der Regel in rasch proliferierenden Geweben auf, die einem permanenten Zellumsatz unterliegen. Durch die Bestrahlung wird die Zellproduktion gehemmt, was zu einer progressiven Verminderung der Zahl funktioneller Zellen führt (Zelldepletion). Sie

wird meist begleitet von sekundären Entzündungen und heilt durch Proliferation überlebender Stammzellen wieder ab.

Die Mechanismen der chronischen Strahlenfolgen sind bis heute nur teilweise geklärt und grundsätzlich bezüglich der Pathogenese von akuten Strahlenfolgen unabhängig, sodass Rückschlüsse von der Ausprägung der Akutreaktion auf die Spättoxizität in der Regel nicht möglich sind. In besonderen Fällen kann die durch die akute Strahlenreaktion geschädigte Barrierefunktion der Epithelzellen zu Schädigungen an den Zielstrukturen für die chronischen Strahleneffekte (Gefäße, Bindegewebe, Organparenchym, Immunsystem) führen, wie es zum Beispiel bei den ableitenden Harnwegen der Fall ist. Diese spezielle Form chronischer Strahlenfolgen wird als konsekutiver Späteffekt („consequential late effect“, CLE) bezeichnet (Dörr, 2006).

### ***Frühkomplikationen***

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sind auf das Becken beschränkt und in aller Regel leicht ausgeprägt. In den ersten Wochen der Strahlentherapie treten selten Nebenwirkungen auf. Allgemeine Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Erschöpfung sind bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms selten, können allerdings auch auf die psychische Belastung durch die Therapiesituation als solche zurückzuführen sein. Andere Symptome wie Haarausfall oder Übelkeit und Erbrechen, die im Rahmen der Strahlentherapie anderer Erkrankungen auftreten, kommen bei den strahlentherapierten Prostatakarzinom-Patienten nicht bzw. nur ganz selten vor.

Nebenwirkungen im Bereich des Harntraktes treten ungefähr zwei Wochen nach Bestrahlungsbeginn auf und bestehen in vermehrtem Harndrang oder leichtem Brennen beim Wasserlassen als Ausdruck einer radiogenen Zystitis. In der Regel ist allerdings eine medikamentöse Begleitbehandlung ausreichend, wonach die Beschwerden innerhalb von 2 bis 4 Wochen abklingen. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen ist abhängig von der Größe des Bestrahlungsfeldes und vom Dosisbereich. Sie werden bei der perkutanen Strahlentherapie mit einer Dosis bis 72 Gy mit weniger als 3 % angegeben (Stuschke et al., 2004).

Wegen der unmittelbaren Nähe des Enddarms zur Prostata, ist dieser nicht selten von Nebenwirkungen betroffen. Während bei den früheren großräumigen Beckenbestrahlungen ausgeprägte Durchfälle häufig waren, treten diese bei der heute verwendeten konformalen Bestrahlungstechnik deutlich seltener auf. Eine radiogene Proktitis oder Enteritis mit

entsprechenden Reizerscheinungen wie erhöhter Stuhlfrequenz oder schleimig-blutigen Stuhlabgängen setzen häufig 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn ein und enden meist wenige Wochen nach Bestrahlungsende. Auch hierbei ist eine konservative Therapie meist ausreichend (Köppen und Wallner, 2004; Zierhut, 2006).

### ***Spätkomplikationen***

Zu den langanhaltenden Komplikationen einer externen Bestrahlung gehören Harninkontinenz, Enddarmprobleme und sexuelle Impotenz. Sie treten im Allgemeinen sechs bis 24 Monate nach Bestrahlungsende auf und sind Folge einer strahlenbedingten Gewebeschwächung.

Unter dem Sammelbegriff Harninkontinenz versteht man eine Reihe unterschiedlicher Probleme bei der willkürlichen Kontrolle des Harnflusses, angefangen beim Harnträufeln beim Heben schwerer Lasten bis hin zu völligem Verlust der Blasenkontrolle. Chronische Nebenwirkungen der ableitenden Harnwege wie Zystitis oder Urethrastrikturen finden sich bei weniger als 10 % der Patienten. Nach vorausgegangenen operativen Eingriffen an der Prostata wie TURP oder radikale Prostatektomie treten entsprechende Probleme häufiger auf. Die Bestrahlung des Blasenbodens ist bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms unvermeidlich. Um einen Großteil der Blasenwand außerhalb des Zielvolumens zu halten, wird empfohlen, die Blase in gefülltem Zustand zu bestrahlen. Eine mögliche Therapiefolge sind Blutungen aus oberflächlichen teleangiektatischen Gefäßen, die zu einem beträchtlichen Blutverlust führen können (Köppen und Wallner, 2004; Wirth, 1998).

Der Enddarm erhält durch seine unmittelbar an die Prostata angrenzende Lage annähernd die gleiche Strahlendosis wie die Prostata. Dies betrifft vor allem die Rektumvorderwand. Die als Spättoxizität in Frage kommenden Nebenwirkungen sind schwere Proktitis, Nekrose, Stenose oder Fistel. Chronisch auftretende Blutungen verschwinden meist innerhalb von 12 bis 36 Monaten nach Therapieende von selbst und sind auch medikamentös gut behandelbar. Sie kommen nach Bestrahlung des Prostatakarzinoms in ungefähr 5 % der Fälle vor. In weniger als 1 % kommt es zu schweren Enddarmstörungen wie Fistelbildungen zwischen Rektum und Harnröhre und starken Blutungen. Da ausgeprägte Spättoxizitäten in der Regel operativ mit einer Rektumexstirpation angegangen werden müssen, bleibt das Rektum die kritischste Struktur bei der Strahlentherapie von Prostatakarzinompatienten (Köppen und Wallner, 2004; Zierhut, 2006). Die häufigste Komplikation der Strahlentherapie ist die sexuelle Impotenz. Darunter ist die Unfähigkeit zur Erektion bei gleichzeitig unverändertem sexuellem Verlangen zu verstehen. Eine

Schädigung der kleinen Blutgefäße und Nerven ist die Ursache, welche oft irreversibel ist. Mit zunehmender Zeit nach Bestrahlung nimmt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von sexueller Impotenz zu, was auf einen Kombinationseffekt von Strahlenspätreaktion und natürlichem Alterungsprozess zurückzuführen ist. Während ein Jahr nach Strahlentherapie die Rate an erektiler Dysfunktion 10 % beträgt, liegt sie nach fünf Jahren bereits bei 30 bis 50 %. Dieser Potenzverlust ist heute jedoch in etwa 75 % der Fälle medikamentös gut therapierbar (Köppen und Wallner, 2004; Wiegel et al., 2005).

Die Häufigkeit von Spätfolgen hängt unter anderem von der Bestrahlungstechnik sowie von Einzel- und Gesamtdosis ab.

In dem Beurteilungssystem der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Tab. 3) sind die späten Nebenwirkungen in 5 Grade eingeteilt.

**Tabelle 3: Beurteilungssystem der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) für Strahlenspätfolgen am gesunden Gewebe**

<b>Grad 1</b>	Leichte Symptome, die eine Behandlung nicht erfordern
<b>Grad 2</b>	Symptome, die auf eine einfache ambulante Behandlung ansprechen und den Allgemeinzustand nicht beeinträchtigen
<b>Grad 3</b>	Quälende Symptome, die den Allgemeinzustand des Patienten verändern; stationäre Aufnahmen zur Diagnostik und zu kleineren operativen Eingriffen (z.B. Weitung der Urethra) können notwendig sein
<b>Grad 4</b>	Größere operative Eingriffe (z.B. Laparotomie, Kolostomie, Zystektomie) oder längerer stationärer Aufenthalt
<b>Grad 5</b>	Tödliche Komplikationen

Nach Einführung konformierender Bestrahlungstechniken nahmen die Spätfolgen vom Grad 3 und 4 ab. In Studien der RTOG (1975 und 1977) werden schwere Spätfolgen (Grad 3, 4 und 5) am harnableitenden System mit 7,7 % und am Darm mit 3,3 % angegeben (Wirth, 1998). Wie erwähnt, sind die Nebenwirkungen in Häufigkeit und Ausmaß von der Bestrahlungstechnik abhängig. Die Rate an schweren Nebenwirkungen nach einer Afterloading-Therapie liegt ungefähr bei 3 bis 4 %. Dazu gehören chronische Entzündungen von Harnblase und Rektum, Harnröhrenstrikturen, sowie Blutungen durch die Lage der Nadeln. Nach einer Seedimplantation kann es zu einem Harnverhalt kommen, selten auch zur „Abwanderung“ einzelner Seeds, die jedoch ungefährlich ist (Wiegel et al., 2005).

### 1.1.4.3 Hormonentzugstherapie

Durch die grundlegenden Arbeiten des Nobelpreisträgers Huggins, der entdeckte, dass das Wachstum des Prostatakarzinoms hormonabhängig ist, fand die endokrine Therapie Eingang in die Prostatakarzinomtherapie. Sie gehört heute zu den Grundpfeilern der Behandlung beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Androgene, vor allem das Testosteron, fördern die Proliferation des gesunden Prostatagewebes und auch des Karzinomgewebes. Hier setzt die endokrine Therapie an. Durch die Hormonentzugstherapie kann der Tumor allerdings nicht vollständig abgetötet werden, daher wird sie selten als Monotherapie eingesetzt. Häufig findet sie aber Anwendung in Kombination mit der radikalen Prostatektomie oder der Strahlentherapie als so genannte neoadjuvante Therapie, um das Prostatavolumen prätherapeutisch zu verkleinern. Eine dreimonatige antihormonelle Therapie reduziert das Volumen der Prostata um 35 bis 50 % (Abbas und Scardino, 1996). Die antiandrogene Therapie wird auch bei Männern mit metastasierendem Prostatakarzinom eingesetzt. Etwa 80 % dieser Männer sprechen auf die Hormonentzugstherapie an (Loughlin, 2004). Allerdings beträgt das progressionsfreie Überleben meistens nur zwei bis drei Jahre, danach entwickelt sich eine Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.

Vor allem kommen bei dieser Therapie Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon- (LHRH-) Analoga (Goserelin, Leuprorelin, Buserelin u. a.) zum Einsatz. Sie führen über den hypophysären Regelkreis zunächst zum Testosteronanstieg und anschließend über eine negative Rückkopplung zur Reduktion der LHRH-Rezeptoren. Damit wird der Androgenspiegel indirekt gesenkt. Nebenwirkungen sind Hitzewallungen und Verlust der Libido und Potenz, was zu psychischen Problemen des Patienten führen kann. Langzeitfolgen sind außerdem Knochendemineralisation, Anämie, Adipositas und Stimmungsschwankungen (Sökeland und Weiß, 2005; Tunn, 2006). Zu den Antiandrogeneren gehört das Cyproteronacetat. Es wirkt über eine Hemmung der Testosteronbildung auf zellulärer Ebene. Nichtsteroidale Antiandrogeneren wie das Flutamid hemmen die Aufnahme von Testosteron in die Zellen bzw. die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren. Hierbei kommt es nicht zu einer Senkung des Serum-Androgenspiegels wie beim Cyproteronacetat, was anfangs noch mit einer geringeren erektilen Dysfunktion einhergeht. Neben dieser obligaten Nebenwirkung jeder antiandrogeneren Therapie kann es zu Gynäkomastie oder gastrointestinalen Beschwerden kommen. Östrogene, die über eine Rückkopplungshemmung der Hypophysen-

sekretion auf das Luteinisierungshormon (LH) wirken, kommen heute wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen kaum noch zur Anwendung (Sökeland und Weiß, 2005).

## **1.2 Indikationen zur Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie**

Wird bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie ein positiver Schnittrand oder ein biochemisches Rezidiv festgestellt, so gilt die Strahlentherapie als sekundärer kurativer Therapieansatz.

### **1.2.1 R1-Resektion und Strahlentherapie**

Nach einer radikalen Prostatektomie ist in 25 bis 40 % der Fälle bei cT1- bis T2-Tumoren postoperativ ein Stadium pT3-4 nachweisbar. In Deutschland werden auch häufig Patienten mit T3-Tumor noch radikal prostatektomiert. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit eines postoperativ organüberschreitenden Tumorwachstums bei 70 bis 80 %. Durch die routinemäßige PSA-Bestimmung hat man festgestellt, dass im pathologischen Stadium pT3 oder pT4 mit, aber auch ohne positiven Schnittrand innerhalb von 3 bis 5 Jahren ein Anstieg des PSA-Wertes aus dem Nullbereich in 15 bis 60 % der Fälle zu erwarten ist. In verschiedenen Untersuchungen konnte bei 35 bis 54 % dieser Patienten mit PSA-Anstieg nach RPE vitales Tumorgewebe stanzbioptisch nachgewiesen werden. Im Stadium pT3-4 existiert in der Urologie kein einheitliches Therapiekonzept. Einige Autoren favorisieren eine Wait-and-see-Strategie und gegebenenfalls eine verzögerte antiandrogene Therapie, während andere eine sofortige Hormonentzugstherapie einleiten (Bottke et al., 2004; Steiner und Miller, 1998; Wiegel und Hinkelbein, 1999). Um sich für die individuell richtige Therapiemaßnahme nach einer radikalen Prostatektomie entscheiden zu können, ist es wichtig, unabhängige Prognoseparameter zu finden. Als wesentlicher Prognoseparameter konnte neben dem Ausmaß der Kapselpenetration und dem Gleason-Score auch die Beschaffenheit des Absetzungsrandes nachgewiesen werden. Während zum Beispiel bei negativem Schnittrand das 5-jährige Überleben mit 83 % und das 10-jährige Überleben mit 89 % angegeben werden, liegen die Raten bei positivem Schnittrand nur bei 64 % bzw. 72 % (Weißbach und Sedlmayer, 2004). Andererseits bildet nur ca. die Hälfte der Patienten mit einer R1-Situation tatsächlich ein lokoregionäres Rezidiv aus (Hammerer et al., 2004).

In Bezug auf die Bestrahlung bei positiven Resektionsrändern steht der Chance, ein Lokalrezidiv zu vermeiden, das Risiko gegenüber, Patienten zu bestrahlen, die kein lokales Rezidiv entwickelt hätten und deshalb übertherapiert werden. Wartet man andererseits bis es zu einer klinisch manifesten Tumorprogression gekommen ist, kann eine lokale Tumorkontrolle nur noch in 50 bis 70 % der Fälle erreicht werden. Auch bei Patienten, bei denen zuvor keine Hinweise auf einen systemischen Tumorbefall zu finden waren, kann solch ein Lokalrezidiv der Ausgangsherd für eine Metastasierung sein. Daher könnte eine postoperative Radiotherapie bei Tumoren mit großer Gefahr für eine spätere lokale Progression (Tumoren nach R1-Resektion oder pT3-Tumoren) von Nutzen sein, da die alleinige endokrine Therapie in diesen Fällen nicht ausreichend ist. Ebenso scheinen die Ergebnisse einer Strahlentherapie erst bei PSA-Progression tendenziell schlechter zu sein als die der frühzeitigen postoperativen Bestrahlung (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998a; Steiner und Miller, 1998).

### **1.2.2 PSA-Rezidiv und Salvage-Bestrahlung**

Trotz verfeinerter Patientenselektion zur kurativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms ist bei einem signifikanten Anteil der Patienten im Laufe der Nachbeobachtung ein biochemisches Rezidiv, also ein Anstieg des prostataspezifischen Antigens, zu beobachten. Bei den unterschiedlichen Therapiemethoden ist dieser Anteil etwa gleich. Nach radikaler Prostatektomie berichten verschiedene Autoren von einer ca. 35 %-igen PSA-Rezidiv-Rate innerhalb von 10 Jahren (Djavan et al., 2003; Pound et al., 1999; Zincke et al., 1994). Nach externer Radiotherapie liegt diese laut Kuban et al. (2003) bei 32 % und nach LDR-Brachytherapie laut der Analyse von Sylvester et al. (2003) bei 30 %.

Die Definition des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie ist wegen der unterschiedlichen Tests uneinheitlich. Allgemein gilt, dass nach Entfernung der Prostata der PSA-Wert bei einer Serum-Halbwertszeit von 2,6 Tagen innerhalb von 2 bis 4 Wochen in den nicht-nachweisbaren Bereich sinken sollte (Djavan et al., 2003; Forman et al., 1997; Wu et al., 1995). Wieder nachweisbare ansteigende Werte gelten damit als biochemisches Rezidiv.

Für die Behandlung bei einem PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie ergibt sich eine Problematik. Obwohl der PSA-Anstieg fast immer einer symptomatischen bzw. klinisch nachweisbaren Progression vorausgeht – der metastatischen Progression um etwa 5 und der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um etwa 7 Jahre –, so ist er in vielen Fällen klinisch

nicht bedeutsam. Nach einer radikalen Prostatektomie muss zumindest an eine mögliche „falsch-positive“ PSA-Erhöhung ohne Tumorprogression gedacht werden, da verbleibendes (gesundes) Prostatagewebe in wenigen Fällen zu einer PSA-Persistenz bzw. zu einem Wiederanstieg führen kann (Djavan et al., 2003; Stephenson et al., 2006a; Weißbach und Sedlmayer, 2004). Trotz der Tatsache, dass ein PSA-Anstieg nach Operation nicht immer für eine Progression sprechen muss, sollte im Falle eines postoperativen PSA-Anstiegs frühzeitig therapiert werden, da grundsätzlich nicht zwischen lokaler Tumorprogression und Fernmetastasen unterschieden werden kann. Patienten mit einem steigenden PSA-Wert befinden sich somit in einem diagnostischen Dilemma, da weder der Nachweis eines Lokalrezidivs Fernmetastasen ausschließt, noch eine negative Biopsie ein Lokalrezidiv unmöglich macht (Höcht et al., 2002; Weißbach und Sedlmayer, 2004). Für die Differenzierung zwischen lokalem oder systemischem Geschehen gibt es neben den klinischen Faktoren wie der Ausbreitung des Tumors (pathologisches T-Stadium), der histologischen Differenzierung (Gleason-Score) und den absoluten Werten des PSA zum Zeitpunkt der Therapie weitere Ansätze.

Von Bedeutung ist zum einen der zeitliche Abstand von radikaler Prostatektomie bis zum Anstieg des PSA aus dem Nullbereich. Dabei ist eine geringere Zeitspanne bis zum ersten ansteigenden PSA-Wert mit einem höheren Risiko für ein Auftreten von Fernmetastasen assoziiert (Cadeddu et al., 1998; Egawa et al., 1999; Höcht et al., 2002).

Ein weiterer Ansatz ist die PSA-Verdopplungszeit (PSA-doubling-time, PSA-DT). Dabei geht man bei einem langsameren Anstieg eher von einem Lokalrezidiv aus. Das Risiko einer Fernmetastasierung steigt bei einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit. Das Verfahren für die Messung ist allerdings nicht standardisiert, da die Anzahl der Bestimmungen willkürlich gewählt wird. Um vom PSA-Verlauf auf die Prognose schließen zu können, sollten zwei Werte innerhalb von mindestens drei Monaten sowie das zeitliche Intervall dokumentiert werden. Die Formel für die Berechnung der PSA-DT nach Leventis et al. (2001) enthält den initialen und den zuletzt gemessenen PSA-Wert sowie das Zeitintervall zwischen diesen Werten (Schmid et al., 1993; Weißbach und Sedlmayer, 2004):

$$PSADT = \log(2) * T / [\log(\text{aktueller PSA}) - \log(\text{Ausgangs-PSA})]$$

Bei einer adjuvanten Therapiemaßnahme kommt der Rate an Spätnebenwirkungen eine besondere Bedeutung zu. Langzeitnebenwirkungen Grad 3/4 in Bezug auf Rektum und Blase treten bei einer Strahlendosis bis 62 Gy äußerst selten auf. Bei moderateren Gesamtdosen, aber

höheren Einzeldosen um 2,67 Gy wurde eine erhöhte Rate an schweren Nebenwirkungen an der Harnblase beobachtet (Wiegel und Hinkelbein, 1999).

Formenti et al. (2000) untersuchten die Rate und den Schweregrad der Inkontinenz und der Impotenz nach nervenschonender radikaler Prostatektomie mit bzw. ohne anschließende Strahlentherapie anhand von Fragebögen. In den beiden Gruppen wurde bei Gesamtdosen zwischen 45 und 54 Gy kein Unterschied festgestellt (Epstein et al., 1979). Andere Studien konnten das bestätigen. Wenn die Dosis 65 Gy übersteigt, steigen Rate und Grad der späten Nebenwirkungen stark an (Wiegel und Hinkelbein, 1999).

### **1.3 Lebensqualität**

Mit dem Fortschritt der onkologischen Wissenschaft und Praxis hat sich für viele Patienten die Diagnose Krebs von einem fatalen, teilweise rasant verlaufenden Krankheitsbild zu einer Krankheit mit chronischem Verlauf gewandelt. In diesem Zusammenhang kommt der Erfassung der Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu. Die Behandlung ist oft langwierig und belastend und führt damit eventuell zu psychosozialen Schwierigkeiten.

Nach der Definition der WHO beinhaltet der Gesundheitsbegriff nicht nur die Abwesenheit von Krankheit, sondern auch das Vorhandensein von körperlichem, mentalem und sozialem Wohlbefinden. Daher werden neben den Überlebens-, Remissions- und Rezidivdaten auch der körperliche, mentale und soziale Status untersucht. Lebensqualitätsdaten haben eine prognostische Bedeutung bei fortgeschrittenen Krebsleiden. So haben klinische Studien gezeigt, dass eine niedrige Lebensqualität mit einer kürzeren Lebensdauer einhergeht. Ein weiterer Vorteil der routinemäßigen Lebensqualitätsmessung besteht in der frühzeitigen Aufdeckung von Krankheitssymptomen (Velikova et al., 1999).

### **1.4 Ziel der Arbeit**

Die Strahlentherapie hat in der Therapie des Prostatakarzinoms mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Der kurative Stellenwert zeigt sich auch bei Patienten, die sich primär einer Operation unterzogen haben, und bei denen weitere therapeutische Maßnahmen indiziert sind. Hier können durch die postoperative Strahlentherapie gute Erfolge erzielt werden. Wie bei allen

Therapieprinzipien in der Medizin gibt es auch in der Strahlentherapie Parameter, die die Therapie wie auch die Erfolgsaussichten maßgeblich beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Behandlung von Patienten, die bereits an einem diagnostizierten Prostatakarzinom operiert worden sind. Ziel der Arbeit ist es, den Erfolg der Strahlentherapie in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu belegen. Es soll untersucht werden, ob sich anhand prätherapeutischer Komponenten eine Aussage über den zu erwartenden Therapieerfolg machen lässt.

Dem prostataspezifischen Antigen wird in der Diagnostik und auch als Verlaufsparemeter in der Therapie des Prostatakarzinoms eine maßgebliche Bedeutung zuerkannt. Daher dient der fehlende Nachweis des prostataspezifischen Antigens in der vorliegenden Arbeit als objektiver Erfolgsparameter. Außerdem wird auch die subjektive Befindlichkeit der Patienten im Zusammenhang mit der Therapie als wichtiger Maßstab für den Erfolg des Vorgehens berücksichtigt.

Die gewonnenen Ergebnisse sollen die Bedeutung der Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms verifizieren und dazu beitragen, Einflussfaktoren zu finden, die eine Empfehlung für oder gegen eine Strahlentherapie geben können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Durchführung der Strahlentherapie

Die Bestrahlung der Prostataregion nach radikaler Prostatektomie erfolgt perkutan. Unser Patientenkollektiv wurde in der Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg behandelt. Zum Einsatz kam ein Linearbeschleuniger Clinac 2100 der Firma Varian mit einer Photonenenergie von 18 MV.



Abbildung 4: Linearbeschleuniger in der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg

#### 2.1.1 Planung

Prostatagröße und -form sowie umgebende Organstrukturen variieren von Patient zu Patient. Daher muss für jeden Patienten eine spezielle Planung und Vorbereitung individuell zugeschnittener Bestrahlungsfelder erfolgen. Die Planungen wurden bei unseren Patienten mit dem Planungssystem Cadplan oder Eclipse mit einem PBC (Pencil Beam Convolution)-Algorithmus der Firma Varian durchgeführt. In der Regel wurde eine isozentrische 4-Felder-Box-Technik verwendet.

##### 2.1.1.1 Definition des Zielvolumens

Der erste Schritt in der Planung der strahlentherapeutischen Behandlung ist eine Computertomographie (CT) des Beckens. Anhand dieser CT-Aufnahmen definiert der Strahlentherapeut das Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume, PTV) des zu bestrahlenden Bereichs. Das PTV setzt sich zusammen aus Tumolvolumen und einem

Sicherheitssaum. Anschließend werden die in der Nachbarschaft der Prostata liegenden Risikoorgane Harnblase und Rektum segmentiert. Mit Hilfe des Computers und einer speziellen 3D-Bestrahlungsplanungs-Software kann anschließend der Medizin-Physiker die optimale Anordnung der Bestrahlungsfelder in Zusammenarbeit mit dem Arzt ermitteln. Der Bestrahlungsplan wird anhand der rekonstruierten CT-Bilder (DRR = digital rekonstruierte Rohdaten) am sogenannten Simulator, einem speziellen Röntgendurchleuchtungsgerät, auf den Patienten übertragen (Simulation).



**Abbildung 5: Simulator in der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg**

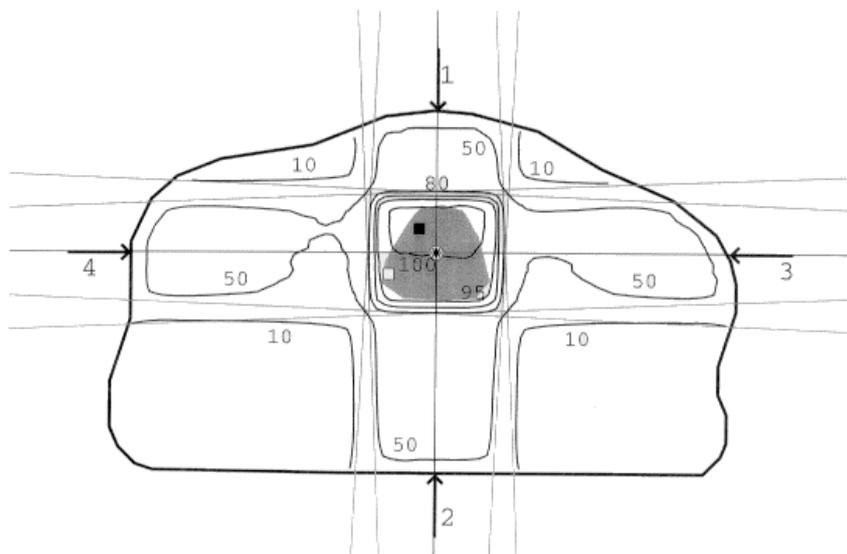
Die gewonnenen Röntgenbilder werden digital dokumentiert und ermöglichen im Verlauf der Bestrahlung durch den Vergleich mit wöchentlichen Feldkontrollaufnahmen die Kontrolle der bestrahlten Felder (Verifikation). Für die tägliche Einstellung des Bestrahlungsgerätes werden entsprechende Markierungen auf der Haut des Patienten eingezeichnet. Schließlich folgt eine Ersteinstellung am Beschleuniger.

### **2.1.1.2 Berechnung der Dosisverteilung**

Bei der Bestrahlung kommt es durch Unterschiede in der Gewebedichte zu Inhomogenitäten der wirksamen Strahlendosis innerhalb des Zielvolumens. Bei der Angabe relativer Dosiswerte, z.B. in Form von Isodosen, wird die Dosis am Referenz-(Dosis-)Punkt gleich 100 % gesetzt. Die Lage des Referenzpunktes sollte so gewählt werden, dass die Energiedosis an diesem Punkt

repräsentativ für die physikalische Dosisverteilung ist. Er sollte in einem zentralen Bereich und bei isozentrischen Mehrfeldbestrahlungen damit im Schnittpunkt der Zentralstrahlen liegen. Der Referenzdosisbereich nach ICRU-50 für das Zielorgan liegt zwischen 95 und 107 %. Die individuelle Ausblockung für jedes Bestrahlungsfeld wird mit einem Multileaf-Collimator (MLC) realisiert. Unter Berücksichtigung des Referenzdosisbereiches wird ein Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm einbezogen.

Die folgende Abbildung zeigt ein Planungsbeispiel zur Bestrahlung eines Prostatakarzinoms mittels 4-Felder-Box-Technik. Alle Felder sind gleich gewichtet. Der Referenz-Dosispunkt (\*) liegt im Schnittpunkt der Strahlenfeldachsen (Isozentrum). Die Maximaldosis (■) im PTV beträgt 101 %, die Minimaldosis (□) 96 % (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998a). Bei unserem Patientenkollektiv liegen die Gantrywinkel bei 0, 270, 90 und 180°.



**Abbildung 6: 4-Felder-Box-Technik für die Bestrahlung eines Prostatakarzinoms**  
 (\* = Referenz-Dosispunkt, ■ = Maximaldosis, □ = Minimaldosis)

Die Bestrahlungsvolumina sind bei den unterschiedlichen Indikationen nach radikaler Prostatektomie ähnlich groß. Im Vergleich zur perkutanen Strahlenbehandlung als Primärtherapie ist bei der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie wegen der vorangegangenen Operation der zu bestrahlende Bereich zwischen Harnblase und Rektum größer.

Aus dem aufgestellten Plan lassen sich Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellen. Sie stellen dar, welcher Volumenanteil mit welcher Dosis bestrahlt wird. Dabei werden die Dosis auf der horizontalen und der Volumenanteil auf der vertikalen Achse aufgetragen. Das DVH

beinhaltet Kurven sowohl für das Zielvolumen als auch für die umliegenden Risikoorgane. Damit ist das Dosis-Volumen-Histogramm ein wichtiges Werkzeug zur Begutachtung des Bestrahlungsplans.

### **2.1.1.3 Dosierung**

Die perkutane Bestrahlung erfolgt in mehreren Fraktionen. Die Aufteilung der Gesamtdosis auf kleine Einzeldosen vermindert die Rate unerwünschter Wirkungen an benachbarten Geweben und dient der Schonung gesunden Gewebes. Für die vollständige Zerstörung aller Tumorzellen in der Prostata ist die Höhe der Gesamtdosis von Bedeutung. Mit höheren Gesamtdosen steigt die Wahrscheinlichkeit der kompletten Tumorvernichtung, aber auch der Grad der Nebenwirkungen am gesunden Nachbargewebe. Durch konformale Bestrahlung ist es heute möglich, bei der Bestrahlung der Prostata Gesamtstrahlendosen von über 70 Gray (Gy) einzusetzen. Damit verbessern sich die Heilungschancen ohne dass sich die Komplikationsraten wesentlich steigern. Die Einzeldosen betragen jeweils 1,8 Gy. Bei R1-Resektion wird in 36 Fraktionen eine Gesamtdosis von 64,8 Gy erreicht. Bei biochemischen Rezidiven beträgt die Gesamtdosis 66,6 Gy. Das entspricht bei gleicher Einzeldosis 37 Fraktionen.

Ein beispielhafter Bestrahlungsplan einer perkutanen Strahlentherapie, wie er bei unseren Patienten durchgeführt wurde, ist im Anhang zu finden.

## **2.2 Studiendesign und Datenverarbeitung**

Zur elektronischen Dokumentation und Datenverarbeitung diente das Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL. Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 14.0. Die Statistik wurde mit Unterstützung der statistischen Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn erstellt.

## 2.2.1 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Verlaufsbeobachtung.

Dem Datenschutz wurde durch Anonymisierung und Verschlüsselung der Patientendaten bzw. der Dateien Rechnung getragen. Die Vertraulichkeit in der Datenerhebung und der Auswertung wurde den Patienten zugesichert.

Bei unserem Patientengut handelt es sich um ein heterogenes Kollektiv. Das Kriterium für die Aufnahme der Patienten in die Studie war die radikale Prostatektomie und die anschließende Bestrahlung mit unterschiedlichen Indikationen. Hierbei sollten zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Zum einen waren das Patienten, die nach einer R1-Resektion (mit positivem Schnitttrand im Resektionspräparat) bestrahlt wurden, zum anderen Patienten, die nach einer Operation einen erneuten PSA-Anstieg erfahren hatten und bestrahlt wurden. Ziel war es, den Erfolg der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie in den beiden Gruppen miteinander zu vergleichen. Als Kontrollparameter wurde der PSA-Verlauf nach erfolgter Strahlentherapie gewählt. Grundlage für die Erfassung der PSA-Werte waren die Patientenakten. Zusätzlich wurden Briefe an die nachbehandelnden Hausärzte oder Urologen verschickt mit der Bitte, den PSA-Wert-Verlauf der Patienten darzustellen. Im Falle fehlender Antworten wurde nach telefonischer Anfrage ein zweites Schreiben versandt. Zum Teil wurden die Werte durch persönliche Vorsprache in den Praxen erhoben. Die unterschiedliche Menge an erfassten Werten ist dadurch begründet, dass bei manchen Patienten die Bestrahlung noch nicht lange zurücklag und damit die mögliche Nachbeobachtungszeit relativ kurz war. Ein weiterer Grund liegt in der unterschiedlichen Kooperationsbereitschaft der nachbehandelnden Hausärzte. Es kommt hinzu, dass sich nicht wenige Patienten der Nachsorge entzogen und deswegen trotz mehrfacher Bemühungen keine PSA-Werte erfassbar waren.

Die Patienten erhielten einen fünfseitigen Brief bestehend aus dem Fragebogen Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 Version 2.0 der EORTC, dem International Prostate Symptom Score (IPSS) und dem International Index of Erectile Function (IIEF). Da die Datenerhebung retrospektiv erfolgte, musste bei der Auswertung der Fragebögen beachtet werden, dass es sich um Patienten handelte, die zu verschiedenen Zeiten behandelt wurden und bei denen dementsprechend die Therapie unterschiedlich lange zurücklag. Außerdem waren einige Patienten nicht bereit, Angaben bezüglich ihrer Kontinenz oder Potenz zu machen. Voneinander abweichende Indikationsspektren und Komorbiditätsprofile können außerdem Einfluss auf die

Lebensqualitätsdaten haben. Dieses daraus resultierende inhomogene Patientengut hat zur Folge, dass eine ausschließlich deskriptive Statistik in Bezug auf die Fragebögen angewandt wurde.

Zur Unterscheidung zwischen Patienten mit R1-Resektion und solchen mit PSA-Rezidiv sind weitere Parameter notwendig. Während man bei einer R1-Resektion eher von einem lokalen Geschehen ausgehen kann, kann bei einem nach längerer Zeit ansteigenden PSA-Wert nicht zwischen einem lokalen und systemischen Prozess unterschieden werden. Daher fließt die Zeit von der Operation bis zur Bestrahlung sowie die PSA-Verdopplungszeit in die Untersuchung mit ein. Viele Autoren geben eine Verschlechterung der Prognose bei einem PSA-Anstieg innerhalb eines Jahres und bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 6 bis 10 Monaten an. Weiterhin wird der Einfluss des präoperativen PSA-Wertes sowie des PSA-Wertes vor Bestrahlung untersucht. Als PSA-unabhängige klinische Einflussfaktoren spielen in vielen Studien außerdem das Tumorstadium und der Gleason-Score eine Rolle. Dabei geht man bei einem lokal fortgeschrittenen Tumorwachstum (T3-Stadium) und einem hohen Gleason-Score ( $> 7$ ) von einer Prognoseverschlechterung aus. Deshalb werden auch diese Parameter in unserer Studie berücksichtigt. Schließlich wird der Einsatz einer adjuvanten Hormontherapie berücksichtigt.

### **2.2.1.1 Beurteilung des Behandlungserfolgs**

Wiederholte PSA-Erhebungen stellen im klinischen Alltag und somit auch im Rahmen unserer Studie ein wichtiges Beurteilungskriterium der lokalen Tumorkontrolle und damit eine Erfolgskontrolle der uroonkologischen Therapie dar (Ruckle et al., 1994).

Wie bereits beschrieben existiert für das biochemische Rezidiv keine einheitliche Definition. Bei unserem Patientenkollektiv handelt es sich ausschließlich um bereits operierte Patienten, bei denen der PSA-Wert durch die Entfernung der Prostata in den Nullbereich sinken sollte. Allerdings gibt es diverse Auffassungen von der Definition des Nullbereiches und der Nachweisgrenze. Für den klinischen Gebrauch wird von einigen Autoren ein Cut-off-Wert von 0,2 ng/ml als Grenzwert genannt mit der Begründung, dass 53 % der Patienten mit diesem Wert auf Dauer ein klinisches Rezidiv entwickeln. Allerdings gilt auch, dass mehrere Bestimmungen des PSA-Wertes erfolgen sollten, um den Verdacht zu erhärten (Choo et al., 2002; Djavan et al., 2003; Epstein et al., 1996; MacDonald et al., 2006; Stephenson et al., 2006b; Weißbach und Sedlmayer, 2004). In einer Studie der Mayo Klinik von Amling et al. (2001), die

von Stephenson et al. (2006a) in einer neueren Studie bestätigt wird, wird dagegen das biochemische Rezidiv als ein PSA-Wert von 0,4 ng/ml und höher mit anschließendem Anstieg definiert. Hierbei wird die fernmetastatische Progression als Endpunkt gewählt, da diese als ausschlaggebend für das krankheitsspezifische Überleben angesehen wird. Allerdings ergibt sich dabei das Problem, dass bei dieser Höhe des PSA-Wertes in 75 % der Fälle in der Zwischenzeit schon die Grenze zu einem Wert erreicht worden ist, an dem die Strahlentherapie nicht maximal effektiv ist. Geht es aber um den Einsatz einer kurativen Therapiemaßnahme wie in unserem Fall, so scheint die fernmetastatische Progression als Endpunkt nicht geeignet zu sein. Vielmehr sollte eine Definition gefunden werden, die das Augenmerk auf das lokale Geschehen richtet.

Da in unserem Patientenkollektiv Restgewebe histopathologisch festgestellt bzw. durch PSA-Persistenz oder –Anstieg angenommen wird, soll durch die Bestrahlung der PSA-Wert (erneut) in den Nullbereich gesenkt werden. Konventionelle Nachweis-Tests wie der am häufigsten verwendete Hybritech weisen Werte ab 0,1 ng/ml nach. Darunter gelten die Werte als nicht nachweisbar (Djavan et al., 2003). Das prostataspezifische Antigen ist außerdem einer biologischen Variabilität ausgesetzt. Daher können mehrere Messungen erforderlich sein, bevor von einer signifikanten Änderung der PSA-Spiegel ausgegangen werden kann (Roehrborn et al., 1996). Daraus ergibt sich für unsere Studie, dass ein (erneutes) Absinken des PSA-Wertes in den nicht nachweisbaren Bereich unter 0,1 ng/ml nach Strahlentherapie als Behandlungserfolg gilt. Drei aufeinander folgende ansteigende Werte werden dagegen als biochemische Progression gewertet.

In unserer Studie richten wir unser Augenmerk besonders auf die ersten 5 Jahre nach Bestrahlung mit PSA-Wert-Bestimmungen im Abstand von 3 Monaten im ersten Jahr, dann halbjährlich in den folgenden zwei Jahren und jährlich in den Jahren 4 und 5 nach Bestrahlung. Da unser Patientenkollektiv nicht einheitlich ist, was den Zeitpunkt der Behandlung angeht, ergeben sich für die verschiedenen Patienten unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten. Von einigen Patienten sind nur vereinzelte Werte vorhanden, was an der teilweise schlechten Kooperation der Hausärzte und an dem mangelnden Bewusstsein der Patienten für die Wichtigkeit der Nachsorge liegt.

### 2.2.1.2 Fragebögen

Der Erfassung von patientenbezogenen Daten dienen drei validierte Fragebögen:

- der „Quality of Life Questionnaire“ der EORTC zur Analyse der Lebensqualität,
- der „International Prostate Symptom Score“ zur Analyse von Miktionsbeschwerden und
- der „International Index of Erectile Function“ zur Analyse der Sexualfunktion.

#### 2.2.1.2.1 EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurde im Jahre 1962 gegründet und ist heute eine der ältesten und größten klinischen Test-Organisationen in Europa. 1980 wurde die „Quality of Life Group“ gegründet, in der 15 europäische Länder sowie Australien, Kanada und die USA vertreten sind. Sie besteht sowohl aus Onkologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen, Psychologen und Palliativmedizinern als auch aus Sozialarbeitern und Forschungssystematikern.

Der QLQ (Quality of Life Questionnaire)-C30 ist ein 1986 entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten. Er wurde bisher in 81 Sprachen übersetzt, validiert und in mehr als 3000 Studien weltweit angewendet. Der Grundfragebogen besteht sowohl aus Vielpunkt-Skalen, die aus mehreren Fragen bestehen, als auch aus Einzelpunkt-Messungen. Er enthält fünf Funktionsskalen bestehend aus körperlicher Funktion (PF = physical functioning), kognitivem Status (CF = cognitive functioning), emotionalem Status (EF = emotional functioning) und sozialer Interaktion (SF = social functioning), sowie der Fähigkeit, die Arbeit oder den Haushalt zu verrichten (Rollenfunktion, RF = role functioning). Weitere Bestandteile sind drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), die globale Einschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität sowie sechs Einzelpunkte (Aaronson et al., 1993). Ergänzt werden kann der Grundfragebogen durch krankheitsspezifische Module. Für das Prostatakarzinom ist ein Zusatzmodul noch in der Entwicklung. Die aktuelle Version 3.0 wurde in unserer Studie nicht benutzt. Wir haben die Version 2.0 verwendet, die sich allerdings lediglich darin von der Version 3.0 unterscheidet, dass die ersten fünf Fragen zum Bereich des aktuellen funktionellen Status zwei Antwortmöglichkeiten enthält, während in der Version 3.0 die gleichen Vierpunkt-Skalen verwendet werden wie in den darauf folgenden Fragen (European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2006).

Für die Auswertung werden Vielpunkt-Skalen und Einzelfragen linear transformiert, sodass jeweils zwischen 0 und 100 Punkte erreicht werden können. Prinzipiell repräsentiert ein hoher Wert eine hohe Antwortbewertung. Dabei entspricht ein hoher Wert in den Funktionsskalen oder in der Bewertung der Lebensqualität einem subjektiv besser empfundenen Gesundheitslevel in Bezug auf die Funktionen bzw. einer höheren Lebensqualität. Hohe Beurteilungen in den Symptomskalen dagegen bedeuten eine höhere Symptomausprägung.

Die die Funktionsskalen bildenden Einzelfragen ergeben einen additiven Score. Dafür wird zunächst der sogenannte Raw Score (RS) mit den Punkten der Einzelfragen errechnet: Sind die Punkte  $I_1, I_2, \dots, I_n$  in der Skala enthalten, heißt das für die Errechnung des RS:

$$\mathbf{RS = Raw\ Score = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n}$$

Aus dem Raw Score wird entsprechend der Wertigkeit (range) der Fragen der Summenscore errechnet. Diese Rechnung ist für Funktionsskalen und Symptom- und Lebensqualitätsskalen unterschiedlich:

Funktionsskalen: **Score =  $[1 - (RS - 1) / \text{range}] * 100$**

Symptomskalen: **Score =  $[(RS - 1) / \text{range}] * 100$**

Lebensqualitätsskala: **Score =  $[(RS - 1) / \text{range}] * 100$**

Unter der Wertigkeit (range) versteht man die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum der Antwortmöglichkeit. Die meisten Fragen sind von 1-4 gewichtet, die Wertigkeit ist damit 3. Bei der Lebensqualität reicht die Skala von 1-7, die Wertigkeit ist also 6. Bei den ersten fünf Fragen zum funktionellen Status ergibt sich aus den beiden Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“ eine Wertigkeit von 1. In der folgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Skalen zusammengefasst (Aaronson et al., 1993).

**Tabelle 4: Funktions- und Symptomskalen des Quality of Life Questionnaire der European Organization for Research and Treatment of Cancer:**

Skalen	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Fragenummer	Wertigkeit
Lebensqualität	QL	2	29, 30	6
<b>Funktionsskalen</b>				
Funktioneller Status	PF	5	1, 2, 3, 4, 5	1
Rollenfunktion	RF	2	6, 7	3
Emotionaler Status	EF	4	21, 22, 23, 24	3
Kognitiver Status	CF	2	20, 25	3
Soziale Interaktion	SF	2	26, 27	3
<b>Symptomskalen</b>				
Müdigkeit	FA	3	10, 12, 18	3
Übelkeit/Erbrechen	NV	2	14, 15	3
Schmerzen	PA	2	9, 19	3
Kurzatmigkeit	DY	1	8	3
Schlafstörung	SL	1	11	3
Appetitmangel	AP	1	13	3
Verstopfung	CO	1	16	3
Durchfall	DI	1	17	3
Finanzielle Belastung	FI	1	28	3

### 2.2.1.2.2 International Prostate Symptom Score (IPSS)

Der International Prostate Symptom Score ist ein allgemein anerkannter, durch die WHO erstellter validierter Bewertungsmaßstab, der bereits in zahlreichen Studien eingesetzt wurde und der Erfassung von Symptomen des unteren Harntraktes dient (Badia et al., 1997). Er ist in sieben Fragen gegliedert und erlaubt durch sein fünfstufiges Antwortschema die Registrierung der Miktionsproblematik des Patienten. Die Erstellung des Summenscores ermöglicht die Klassifizierung der Symptomatik und somit die Einteilung in Schweregrade (Tab. 5). Die sieben Fragen werden durch ein Item mit sechsstufigem Antwortschema zur Erfassung der subjektiven Einschätzung der Harntraktsymptome hinsichtlich der Lebensqualität ergänzt.

**Tabelle 5: Ausprägung der Harntraktsymptomatik bei Berechnung des International Prostate Symptom-Summenscores:**

Symptomatik	Score
Mild	0 – 7
Mittelgradig	8 – 19
Schwer	20 – 35

### 2.2.1.2.3 *International Index of Erectile Function (IIEF-5)*

Der International Index of Erectile Function (IIEF) wurde 1997 in den USA entwickelt, um die relevanten Domänen der männlichen Sexualfunktion zu erfassen. Diese Domänen beinhalten die erektile Funktion, die Orgasmusfunktion, das sexuelle Verlangen, die Befriedigung beim Geschlechtsverkehr und die Befriedigung im Allgemeinen. Der Fragebogen ist in 10 Sprachen validiert und besteht aus 15 Fragen. Für unsere Erhebung haben wir aus Gründen der Übersichtlichkeit und aufgrund der Kombination mit den beiden anderen Fragebögen den verkürzten IIEF-5 benutzt, der sich aus nur 5 Fragen zusammensetzt (Rosen et al., 1997). Die Fragen werden in einem fünfstufigen Antwortschema jeweils zwischen 0 und 5 bewertet mit Ausnahme der ersten Frage, bei der die Antwortmöglichkeiten von 1-5 reichen.

**Tabelle 6: Ausprägung der erektilen Dysfunktion bei Berechnung des International Index of Erectile Function-5-Summscores:**

<b>Erektile Dysfunktion</b>	<b>Score</b>
Schwer	1 – 7
Mittelgradig	8 – 11
Leicht bis mittelgradig	12 – 16
Leicht	17 – 21
Keine	22 – 25

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Statistik**

#### **3.1.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie besteht aus 181 Patienten, die in der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg mit Standorten im Evangelischen Waldkrankenhaus in Bad Godesberg und im St.-Josef-Hospital in Troisdorf nach einer radikalen Prostatektomie in der Zeit von Anfang 2000 bis Ende 2005 strahlentherapeutisch behandelt wurden. Als Einschlusskriterien für unsere Studie gelten:

- Alle Patienten haben sich bereits einer radikalen Prostatektomie als primäre Therapiemaßnahme unterzogen
- Die Strahlentherapie gilt als sekundärer kurativer Therapieansatz bei Prostatakarzinomrezidiv
- Es liegt ein Tumorstadium T1-4 N0 M0 vor

Die Bewertungen aus der Nachsorge unserer Patienten nach radikaler Prostatektomie stützen sich auf die PSA-Werte im Verlauf sowie auf die Beantwortung der Fragebögen.

Von manchen der 181 Patienten liegen nur ein Fragebogen und/oder ein Ausgangs-PSA-Wert vor, aber kein posttherapeutischer PSA-Verlauf. Nach Abzug dieser Patienten bleiben 171 Patienten zur Auswertung des PSA-Verlaufs. 89 Patienten (52 %) wurden nachbestrahlt, weil im Operationspräparat positive Schnittränder erfasst wurden. Die Gruppe der Patienten mit PSA-Rezidiv umfasst 82 Patienten (48 %).

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt in beiden Gruppen 24 Monate (Minimum 3 Monate, Maximum 60 Monate).

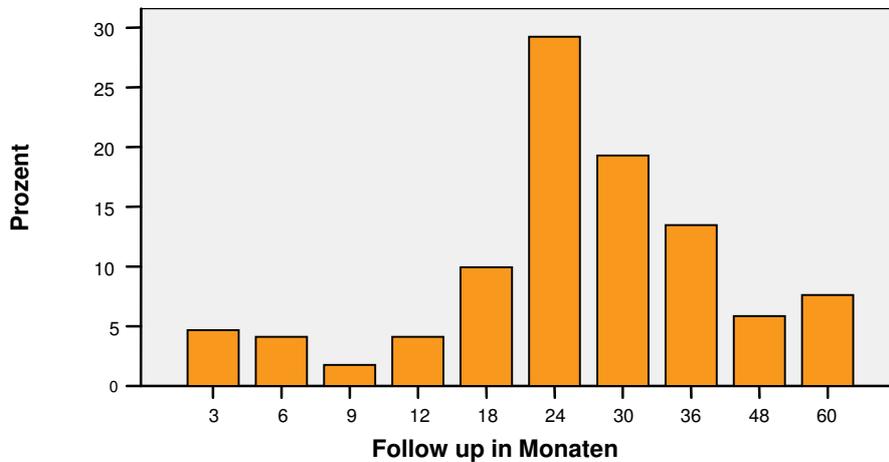


Abbildung 7: Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs nach postoperativer Strahlentherapie

### 3.1.1.1 Altersstruktur

Bei der Betrachtung der Altersstruktur werden unterschiedliche Zeitpunkte gewählt: das Alter bei Operation, das Alter bei Bestrahlung und das Alter bei Befragung.

Bei der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation fehlt von einem Patienten die Angabe des Operationsdatums. Die 170 verbleibenden Patienten waren zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt (Mittelwert)  $63,8 \pm 5,6$  Jahre alt (Median 64,0 Jahre), wobei der Jüngste 40 und der Älteste 76 Jahre alt waren. Von allen 171 Patienten liegt das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung vor. Das Durchschnittsalter (Mittelwert) zu diesem Zeitpunkt beträgt  $66,0 \pm 5,8$  Jahren, wobei das Minimum bei 41 und das Maximum bei 81 Jahren liegen. Der Median liegt ebenfalls bei 66,0 Jahren. Auch bei der Erhebung der Altersstruktur zum Zeitpunkt der Befragung fehlt die Angabe eines Patienten, der bereits aus uns unbekanntem Gründen verstorben war. Hier liegt das Durchschnittsalter (Mittelwert) der 170 Patienten bei  $69,0 \pm 5,7$  Jahren. Der jüngste Befragte war 54, der älteste 84 Jahre alt. Der Median liegt bei 69,0 Jahren.

Wenn man die Altersverteilung in den unterschiedlichen Gruppen vergleicht, so fallen insgesamt keine großen Unterschiede auf. Während die Altersdurchschnitte bei Operation bei den Patienten mit einer R1-Resektion bei  $64,4 \pm 5,3$  Jahren (40 - 74 Jahre, Median 65,0) und bei denen, die später ein biochemisches Rezidiv erleiden, bei  $63,2 \pm 5,8$  Jahren (48 - 76 Jahre, Median 62,0) nah beieinander liegen, liegt der Altersdurchschnitt bei Bestrahlung bei den Patienten nach einer R1-

Resektion bei  $64,8 \pm 5,4$  Jahren (41 - 74 Jahre, Median 66,0), während er bei der Patientengruppe mit PSA-Rezidiv mit  $67,2 \pm 6,0$  Jahren deutlich höher liegt (53 - 81 Jahre, Median 66,0). Der Median beider Gruppen ist zum Zeitpunkt der Bestrahlung allerdings gleich.

Der Altersdurchschnitt bei Befragung beträgt in der Gruppe der R1-resezierten Patienten  $68,1 \pm 4,9$  Jahre (57 - 77 Jahre, Median 68,0) und in der anderen Gruppe  $69,9 \pm 6,4$  Jahre (54 - 84 Jahre, Median 70,0).

**Tabelle 7: Altersstruktur des Patientenkollektivs**

Gruppe		Alter bei OP	Alter bei RT	Alter bei Befragung
R1-Resektion	N	89	89	88
	Mittelwert	64,4	64,8	68,1
	Median	65,0	66,0	68,0
	Standardfehler des Mittelwerts	0,565	0,568	0,526
	Minimum	40	41	57
	Maximum	74	74	77
	Spannweite	34	33	20
	Standardabweichung	5,3	5,4	4,9
	Varianz	28,403	28,748	24,318
	PSA-Rezidiv	N	81	82
Mittelwert		63,2	67,2	69,9
Median		62,0	66,0	70,0
Standardfehler des Mittelwerts		0,644	0,657	0,703
Minimum		48	53	54
Maximum		76	81	84
Spannweite		28	28	30
Standardabweichung		5,8	6,0	6,4
Varianz		33,553	35,376	40,474
Insgesamt		N	170	171
	Mittelwert	63,8	66,0	69,0
	Median	64,0	66,0	69,0
	Standardfehler des Mittelwerts	0,427	0,440	0,439
	Minimum	40	41	54
	Maximum	76	81	84
	Spannweite	36	40	30
	Standardabweichung	5,6	5,8	5,7
	Varianz	31,046	33,141	32,722

### 3.1.1.2 Staging

Das prätherapeutische Staging besteht im Allgemeinen aus der körperlichen Untersuchung in Verbindung mit einer digital-rektalen Examination und der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS). Letztere ist durch ihr hohes Auflösungsvermögen, ihre hohe Frequenz (75 mHz) und ihre biplanaren Sonden nicht nur zur Bestimmung des Prostata Volumens und zur Aufdeckung malignomverdächtiger hypodenser Areale geeignet, sondern dient auch der Beurteilung einer eventuellen Kapselbeteiligung bzw. Infiltration der Samenbläschen. Zum Staging dient außerdem die Feinnadelbiopsie. Zur prätherapeutischen Beurteilung der Lymphknoten oder einer möglichen Fernmetastasierung werden Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) des kleinen Beckens bzw. die Skelettszintigraphie eingesetzt. Bei unseren Patienten erfolgte das klinische Staging im Zuge der operativen Entfernung und der anschließenden histologischen Untersuchung der Prostata.

Von 169 Patienten ist ein T-Stadium bekannt. 50 Patienten haben ein Stadium  $\leq T2$ , das entspricht 29,6 %. Bei 110 Patienten (65,1 %) liegt ein Stadium T3 und bei 9 Patienten (5,3 %) ein Stadium T4 vor. Bezogen auf die beiden Gruppen ergibt sich folgende Verteilung:

**Tabelle 8: Verteilung des T-Stadiums bei Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom**

	Stadium					
	2		3		4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	20	22,7	61	69,3	7	8,0
PSA-Rezidiv	30	37,0	49	60,5	2	2,5

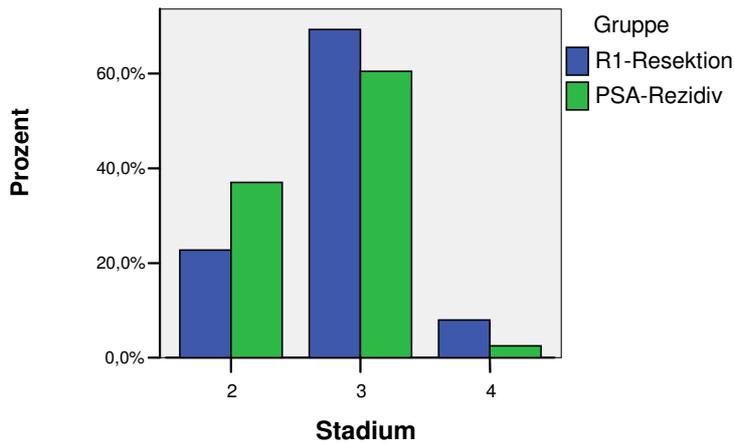


Abbildung 8: T-Stadium bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

### 3.1.1.3 Grading

Die histologische Einteilung nach Gleason liegt uns von 113 Patienten vor. Bei 58 Patienten fehlt sie. Das ist darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patienten, deren Operation schon längere Zeit zurückliegt, die histologische Einteilung nach diesem System noch nicht standardisiert war. Mittlerweile hat sich dieses Differenzierungsschema etabliert. Wie bereits erwähnt, besteht zwischen der Einteilung nach Gleason-Score und dem Grading der UICC eine hochsignifikante Korrelation. Unterteilt man den Gleason-Score in Gruppen mit einem Grenzwert von  $\leq 7$  und berücksichtigt man die histopathologische Einteilung der UICC, so kann in unserem Kollektiv von 169 der 171 Patienten ein Differenzierungsstadium ermittelt werden. Von diesen 169 Patienten besitzen 7 einen Gleason-Score unter 4. Das entspricht lediglich 4,1 %. Dagegen haben 120 Patienten (71 %) einen Wert zwischen 5 und 7 und 42 Patienten (24,9 %) einen Wert  $> 8$ . Die Verteilung in den Gruppen ist in Tabelle 9 und Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 9: Histopathologisches Grading bei Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom

	Gleason-Score					
	$\leq 4$		5 - 7		8+	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	2	2,3	62	70,5	24	27,3
PSA-Rezidiv	5	6,2	58	71,6	18	22,2

Da der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score unter 4 zu gering ist, um statistisch aussagekräftig zu sein, wird er mit der mittleren Gruppe mit Werten zwischen 5 und 7 zusammengefasst. Die Häufigkeit der Patienten, die einen Gleason-Score  $\leq 7$  haben, liegt demnach insgesamt bei 75,1 %, bei Gruppe 1 bei 72,8 % und bei Gruppe 2 bei 77,8 %.

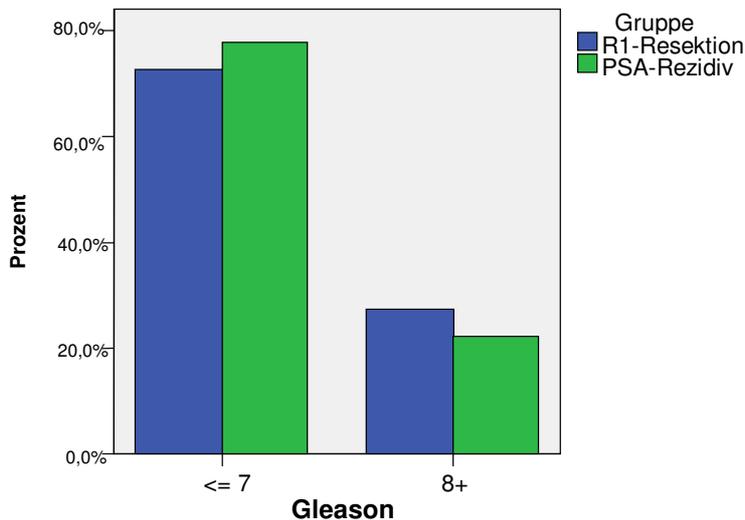


Abbildung 9: Histopathologischer Differenzierungsgrad nach radikaler Prostatektomie

### 3.1.1.4 PSA-Wert vor Bestrahlung

Für den Bestrahlungserfolg wird die Höhe des Ausgangs-PSA-Wertes als Erfolgsparameter gewertet. Bei dem Patientenkollektiv ist davon auszugehen, dass bei den Männern mit R1-Resektion die PSA-Werte niedriger sind als bei denen mit einem PSA-Rezidiv. Während bei den Patienten unmittelbar nach OP der PSA-Wert in den Nullbereich sinken sollte, liegen bei den Patienten mit biochemischem Rezidiv PSA-Wert-Erhöhungen vor.

Von 166 Patienten (86 (Gruppe 1) + 80 (Gruppe 2)) liegt ein PSA-Wert vor der Bestrahlung vor. Bei den nach R1-Resektion bestrahlten Patienten liegt der Median bei 0,10 ng/ml, der Mittelwert bei  $0,53 \pm 1,72$  ng/ml (0,00 - 11,15 ng/ml). In 75 % der Fälle liegt der Ausgangs-PSA bei maximal 0,20 ng/ml.

Der Median der Patienten mit einem PSA-Rezidiv liegt bei 1,16 ng/ml, der Mittelwert bei  $2,13 \pm 3,15$  ng/ml (0,13 - 23,0 ng/ml). Das 3. Quartil liegt hier bei 2,46 ng/ml.

Da es sich bezüglich des PSA-Wert-Verlaufes vor der Strahlenbehandlung um zwei sich wesentlich unterscheidende Gruppen handelt, wird für jede der beiden Gruppen eine andere Einteilung gewählt.

Bei der Gruppe nach R1-Resektion handelt es sich um eine direkte postoperative Situation. Wie erwähnt ist nach radikaler Prostatektomie von PSA-Werten unter der Nachweisgrenze auszugehen. Demnach liegen bei den meisten Patienten dieser Gruppe niedrige Werte vor. Es soll unterschieden werden zwischen Patienten, bei denen der PSA-Wert vor der Bestrahlung im Nullbereich liegt und Patienten, bei denen ein nachweisbarer PSA-Wert ( $\geq 0,1$  ng/ml) vorliegt.

Bei der Patientengruppe mit biochemischem Rezidiv dagegen liegen vor der Bestrahlung schon erhöhte PSA-Werte vor. Keiner der Patienten hat einen nicht nachweisbaren PSA-Wert. Als Grenzwert gilt hier wie in zahlreichen anderen Studien der Median, woraus der Vorteil gleich großer und gut vergleichbarer Gruppen resultiert. Demnach erfolgt die Einteilung in Patienten, bei denen der PSA-Wert maximal bei 1,16 ng/ml liegt und in diejenigen Patienten, bei denen er darüber liegt.

**Tabelle 10: PSA (ng/ml) vor Strahlentherapie bei Patienten nach R1-Resektion**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	$\leq 0,00$	39	43,8	45,3
	0,01+	47	52,8	54,7
	Gesamt	86	96,6	100,0
Fehlend	System	3	3,4	
Gesamt		89	100,0	

**Tabelle 11: PSA (ng/ml) vor Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	$\leq 1,16$	40	48,8	50,0
	1,17+	40	48,8	50,0
	Gesamt	80	97,6	100,0
Fehlend	System	2	2,4	
Gesamt		82	100,0	

### 3.1.1.5 Präoperativer PSA-Wert

Auch dem PSA-Wert vor Operation wird eine Bedeutung hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs zugesprochen. Insgesamt liegt von 145 Patienten (80 in Gruppe 1 und 65 in Gruppe 2) ein präoperativer PSA-Wert vor. Der Median liegt bei den Patienten mit R1-Resektion bei 8,6 ng/ml (0,75 - 57 ng/ml), das 3. Quartil liegt bei 11,5 ng/ml.

Bei den PSA-Rezidivpatienten beträgt der Median zum Zeitpunkt der Operation 15,0 ng/ml (1,6 - 166,0 ng/ml). Hier liegen 75 % der Patienten präoperativ mit dem PSA-Wert unter oder bei 24,7 ng/ml.

Zur besseren Übersicht und zum Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien bietet sich auch bei den präoperativen Werten eine Einteilung in unterschiedliche Gruppen an. Da hier die Angaben in der Literatur differieren, haben wir zwei Einteilungen vorgenommen. Die erste Gruppe bilden die Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, die zweite diejenigen mit einem Wert zwischen 10 und 20 ng/ml. In der dritten Gruppe sind die Patienten zusammengefasst, die einen PSA-Wert über 20 ng/ml vor der Operation hatten. Nach dieser Einteilung liegen 51,7 % aller Patienten im Bereich  $\leq 10$  ng/ml und knappe 83 % liegen mit ihrem PSA-Wert maximal bei 20 ng/ml. 17,2 % der Patienten haben immerhin einen präoperativen PSA-Wert über 20 ng/ml.

Auf die beiden Gruppen verteilt ergibt sich für die R1-resezierten Patienten in 72,5 % der Fälle ein PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, während nur 26,2 % der PSA-Rezidivpatienten in diesem Bereich liegen. Knapp 74 % dieser Patienten haben präoperativ einen PSA-Wert, der über 10 ng/ml liegt.

**Tabelle 12: Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)**

	PSA vor OP (ng/ml)					
	$\leq 10,00$		10,01 - 20,00		20,01+	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	58	72,5	14	17,5	8	10,0
PSA-Rezidiv	17	26,2	31	47,7	17	26,2

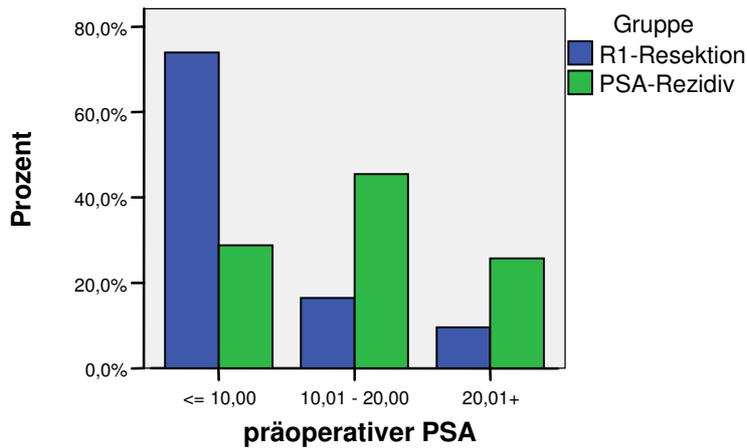


Abbildung 10: PSA-Wert (ng/ml) vor radikaler Prostatektomie

### 3.1.1.6 PSA-Verdopplungszeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Daten, die retrospektiv erhoben worden sind. Demzufolge gestaltet es sich schwierig, die PSA-Verdopplungszeiten (PSA-doubling time, PSA-DT) aller Patienten zu ermitteln, da wir auf eine ausreichende Anzahl an vorliegenden PSA-Werten angewiesen sind. Bei Patienten, bei denen der PSA-Wert zunächst in den nicht-nachweisbaren Bereich abgesunken ist, kann beispielsweise bei anschließendem Anstieg keine PSA-Verdopplungszeit ermittelt werden, da der Ausgangswert, der für die Errechnung benötigt wird, bei Null liegt. Da wir diesen wichtigen Parameter nicht unberücksichtigt lassen wollten, haben wir ihn soweit wie möglich in unsere Studie mit einbezogen.

Insgesamt konnten wir von 65 der 171 Patienten (38,0 %) eine PSA-Verdopplungszeit errechnen, wovon 60 Patienten zu denen gehören, die ein PSA-Rezidiv erlitten haben. Von den meisten Patienten mit R1-Resektion konnte also keine PSA-Verdopplungszeit ermittelt werden. Der Median liegt insgesamt bei 9,1 Monaten, wobei die Werte zwischen 0,7 und 127,2 Monaten liegen. Damit ergibt sich eine Standardabweichung von  $\pm 16,4$  Monaten.

Zur besseren Übersicht werden die PSA-Verdopplungszeiten in drei Gruppen eingeteilt. Die Grenzwerte liegen dabei bei 6 Monaten und bei 12 Monaten. Nach dieser Einteilung sieht die Verteilung in den beiden Behandlungsgruppen folgendermaßen aus:

**Tabelle 13: PSA-Verdopplungszeit**

	PSA-Verdopplungszeit in Monaten					
	≤ 6,0		6,1 - 12,0		12,1+	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	3	60,0	2	40,0	0	,0
PSA-Rezidiv	16	26,2	27	44,3	18	29,5

### 3.1.1.7 Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie

Das Zeitintervall zwischen der primären kurativen Operation und der strahlentherapeutischen Nachbehandlung gehört zu den auffälligsten Unterschieden zwischen den beiden Bestrahlungsgruppen. Während die eine Patientengruppe wegen eines positiven Schnittpräparats nachbestrahlt wird, können bei der anderen Patientengruppe mehrere Monate bis Jahre vergehen, bis sie wegen ansteigender PSA-Werte bestrahlt werden (Tab. 14).

**Tabelle 14: Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie**

Gruppe	N	Mittelwert	Median	Standardfehler des Mittelwertes	Minimum	Maximum	Standardabweichung
R1-Resektion	85	4,27	3,50	0,266	1	11	2,449
PSA-Rezidiv	83	42,70	44,00	3,197	3	122	29,130
Insgesamt	168	23,26	7,50	2,170	1	122	28,125

Der Zeitfaktor spielt besonders bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie eine Rolle. Hierbei richtet sich das Augenmerk besonders auf die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs nach der Operation. Von 77 Patienten der Patientengruppe kann diese Zeitspanne ermittelt werden:

**Tabelle 15: Zeit zwischen Operation und Auftreten der ersten PSA-Wert-Erhöhung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

	Zeit bis zum Rezidiv (Mo)								
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	N
PSA-Rezidiv	33	104	30	0	11	47	3	26	77

### 3.1.1.8 Adjuvante Hormonenzugstherapie

Entsprechend der Dokumentation in den Patientenakten erhielten 44 (25,7 %) der insgesamt 171 Patienten vor der Strahlentherapie eine adjuvante Hormonenzugstherapie. Dabei handelt es sich um 26 der nach R1-Resektion bestrahlten Patienten und 18 der nach biochemischem Rezidiv bestrahlten Patienten (Tab. 16).

**Tabelle 16: Adjuvante Hormonenzugstherapie bei Radiotherapie eines Prostatakarzinoms**

	adjuvante antiandrogene Therapie			
	ja		nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	26	29,2	63	70,8
PSA-Rezidiv	18	22,0	64	78,0

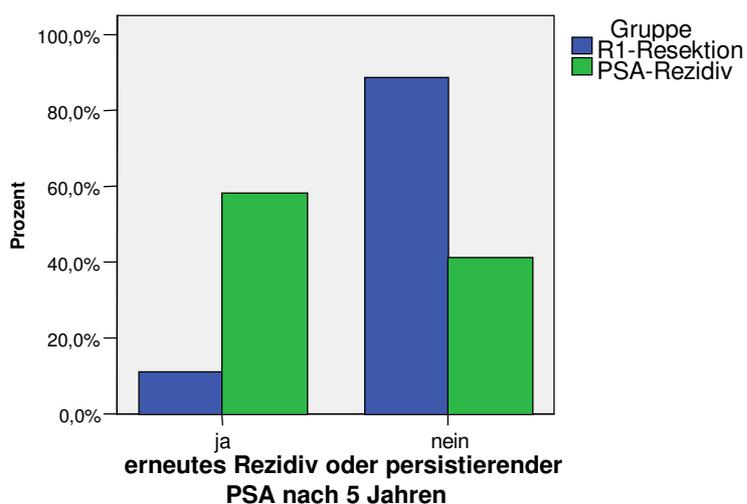
### 3.1.2 Rezidivhäufigkeit

Um den Erfolg der strahlentherapeutischen Behandlung im vorliegenden Patientenkollektiv beurteilen zu können, wird der PSA-Verlauf nach Bestrahlung beobachtet. Ein Absinken des PSA auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml wird dabei als Behandlungserfolg gewertet. Dementsprechend werden drei ansteigende und aufeinander folgende Werte über 0,1 ng/ml als Rezidiv verstanden. Liegen weniger als drei konsekutive Anstiege vor, so liegt der Schwellenwert für ein Rezidiv bei 0,5 ng/ml.

Innerhalb von 5 Jahren kann bei insgesamt 60 der 171 Patienten (35,1 %) durch erhöhte oder persistierende PSA-Werte ein Hinweis auf ein Rezidiv gefunden werden. Wie das in den jeweiligen Patientengruppen aussieht, zeigen Tabelle 17 und Abbildung 11.

**Tabelle 17: Rezidivhäufigkeit 5 Jahre nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms**

	erneutes Rezidiv oder persistierender PSA-Wert nach 5 Jahren			
	ja		nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	11	12,4	78	87,6
PSA-Rezidiv	49	59,8	33	40,2

**Abbildung 11: Rezidivhäufigkeit 5 Jahre nach Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie**

Um zu sehen, in welcher Zeit nach Bestrahlung die Patienten am meisten gefährdet sind, haben wir untersucht, wie die Ergebnisse nach zwei Jahren aussehen. Insgesamt haben 33 % bereits nach zwei Jahren ein Rezidiv.

**Tabelle 18: Rezidivhäufigkeit 2 Jahre nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms**

	erneutes Rezidiv oder persistierender PSA-Wert nach 2 Jahren			
	ja		nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	11	12,6	76	87,4
PSA-Rezidiv	45	55,6	36	44,4

### 3.2 Analytische Statistik

Die Analyse verlaufsbezogener Daten mit unvollständigen Beobachtungen (zensierte Daten) ist ein häufiges Problem in der Medizin. So stellt sich auch im vorliegenden Fall die Frage nach der Bedeutung einzelner klinischer Faktoren für den Verlauf der Erkrankung.

Die etablierte Form der Darstellung von zensierten Daten sind Kaplan-Meier-Schätzungen und der Log-Rank-Test. Mit diesen Methoden kann hinsichtlich des Zeitverlaufs die Bedeutung eines Faktors untersucht werden. Es handelt sich um Verfahren, deren Zielgröße eine Zeitperiode bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses ist. Sie werden deshalb auch als Überlebensanalysen bezeichnet.

Kriterien für ein positives Ereignis sind dabei:

- Drei aufeinander folgende PSA-Anstiege aus dem Nullbereich (Nachweisgrenze bei 0,1 ng/ml) oder Werte  $> 0,5$  bei Einzelwerten
- Anhaltend erhöhte PSA-Werte nach Strahlentherapie
- Einsatz einer Hormonenzugstherapie nach Strahlentherapie bei erhöhten Werten (adjuvante Hormonenzugstherapie wird nicht als Rezidivereignis gewertet)

Das Besondere bei dieser Form der Verlaufsanalyse sind zensierte Beobachtungen. Dabei geht man von einer Zensierung aus, wenn innerhalb der Beobachtungszeit das interessierende Ereignis nicht eingetreten ist. Für Zensierungen sind drei Gründe möglich:

1. die Studie endet ohne Eintritt des Ereignisses
2. eine weitere Verlaufsbeobachtung ist nicht möglich (lost to follow-up)
3. Herausfallen aus der Studie (z.B. wegen unerwünschter Nebenwirkungen)

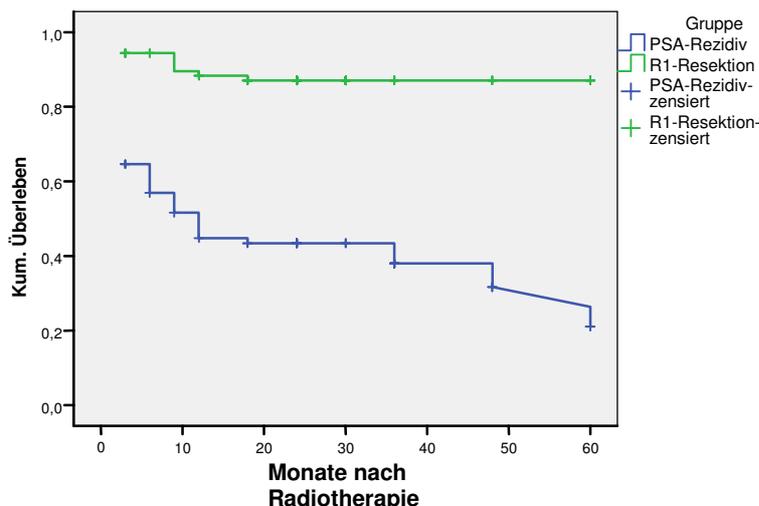
Bei der Analyse von zwei oder mehr Gruppen stellt sich die Frage, ob Unterschiede zufälliger Natur sind oder ob tatsächlich ein Effekt vorliegt. Zum Vergleich der Kurven kann der Log-Rank-Test herangezogen werden. Der Log-Rank-Test ist ein  $\chi^2$ -Test für große Stichproben. Wie bei den meisten anderen  $\chi^2$ -Tests werden auch bei diesem Test Erwartungswerte mit beobachteten Werten verglichen. Der Vergleich beruht dabei auf den vollständigen Überlebenskurven.

Bei klinischen Studien wie der unseren ist es häufig von Bedeutung, die Relevanz bzw. das Ausmaß des Therapieeffekts hinsichtlich des Überlebens von Patienten unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren im Rahmen einer multiplen Überlebenszeitanalyse zu untersuchen. Für die statistische Auswertung solcher multifaktoriellen

Fragestellungen wird am häufigsten das Cox-Regressions-Modell verwendet. Es wird auch als proportionales Hazard Modell (engl.: proportional hazards model) bezeichnet. Ganz allgemein liefert das Cox-Modell eine Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit, adjustiert für die anderen Einflussgrößen des Regressionsmodells. Durch das Modell kann der Hazard (quasi das unmittelbare Risiko) für eine Person im Hinblick auf das interessierende Ereignis, in unserem Fall das Auftreten eines Rezidivs, geschätzt werden. Durch die Hazard-Funktion wird dabei das Risiko pro Zeiteinheit für das Auftreten des Ereignisses angegeben. Der Regressionskoeffizient  $\beta$  gibt die erwartete Veränderung des Hazards bezogen auf die Veränderung einer Einflussvariablen um eine Einheit an, zum Beispiel das erwartete Risiko für ein Rezidiv bei einer Stadienveränderung von 2 nach 3 (Ziegler et al., 2004).

### 3.2.1 Gruppenvergleich

Nachfolgend wird der Therapieerfolg bei Patienten, die nach einer R1-Resektion strahlentherapeutisch behandelt werden (Gruppe 1) mit dem bei Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie nachbestrahlt werden (Gruppe 2) anhand des progressionsfreien Überlebens miteinander verglichen. Der maximale Beobachtungszeitraum beträgt fünf Jahre.



**Abbildung 12: Grafische Darstellung des progressionsfreien Intervalls nach Strahlentherapie eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei R1-Resektion oder biochemischem Rezidiv nach Kaplan-Meier ( $p = 0,000^*$ )**  
 $^*$ signifikant, berechnet nach Mantel-Cox (Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$ )

Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R1-Resektion	89	11	78	87,6 %
PSA-Rezidiv	82	49	33	40,2 %
Gesamt	171	60	111	64,9 %

	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank	41,779	1	0,000

Zwischen den beiden Gruppen ist ein deutlicher Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens erkennbar ( $p = 0,000$ ). Die Rate des fünfjährigen progressionsfreien Überlebens beträgt bei den Patienten mit R1-Resektion 87,6 %, während sie bei der Gruppe mit einem ersten PSA-Rezidiv vor Bestrahlung dagegen nur bei ca. 40 % liegt. Dabei liegt die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit dieser Patienten nur bei 27,1 Monaten, während sie bei der Gruppe der R1-resezierten Patienten mit 53,2 Monaten dagegen fast doppelt so lang ist.

Die beiden Gruppen wurden anhand der Indikationsstellung zur Strahlentherapie gebildet. So ist der deutlichste Unterschied zwischen den Gruppen der histologische Hinweis auf lokales Restgewebe (R1-Situation). Sie unterscheiden sich aber ebenso hinsichtlich weiterer Faktoren, wie zum Beispiel der Zeit zwischen Operation und Bestrahlung und des PSA-Wertes vor Strahlentherapie. Um herauszufinden, welche der oben beschriebenen Einzelfaktoren den Gruppenunterschied ausmachen, haben wir jeden Faktor untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden für jede der beiden Gruppe dargestellt.

### 3.2.2 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Zunächst wird der Einfluss des Tumorstadiums auf das progressionsfreie Überleben ermittelt.

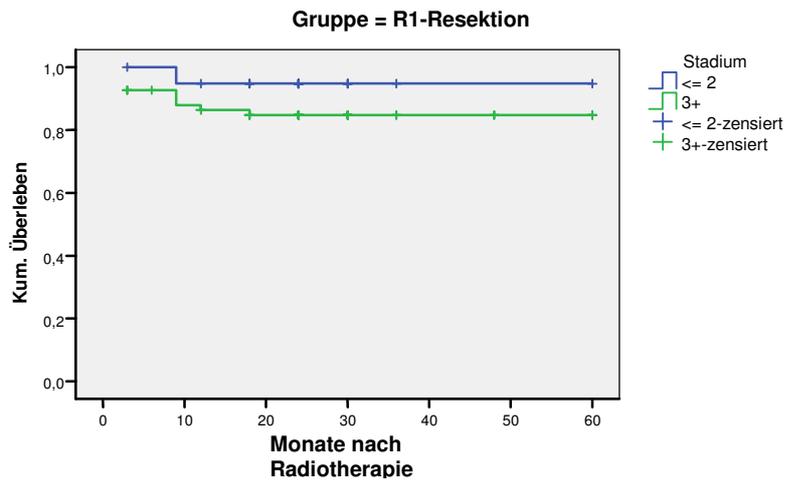
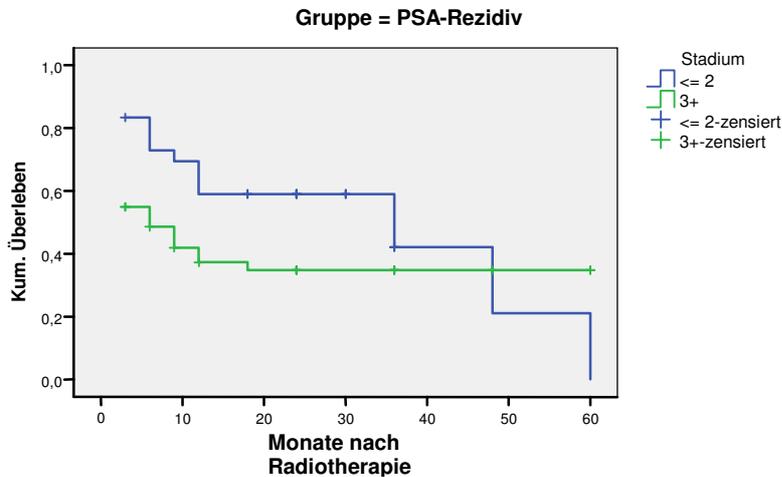


Abbildung 13: Grafische Darstellung des progressionsfreien Intervalls nach Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Patienten mit R1-Resektion nach Kaplan-Meier

Gruppe	Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	<= 2	20	1	19	95,0 %
	3+	68	10	58	85,3 %
	Gesamt	88	11	77	87,5 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
R1-Resektion	Log Rank	1,332	1	0,248

Der Unterschied des progressionsfreien Überlebens bei Patienten nach R1-Resektion mit unterschiedlichen Tumorstadien ist mit 95,0 % in den Stadien  $\leq$  T2 und 85,3 % in den Stadien  $\geq$  T3 nicht wesentlich ( $p = 0,248$ ). Die mittleren rezidivfreien Überlebenszeiten liegen mit 57,3 Monaten im Stadium bis T2, und 52,0 Monaten im Stadium T3 und höher dicht beieinander.



**Abbildung 14: Progressionsfreies Intervall nach Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie nach Kaplan-Meier**

Gruppe	Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	<= 2	30	16	14	46,7 %
	3+	51	32	19	37,3 %
	Gesamt	81	48	33	40,7 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
PSA-Rezidiv	Log Rank	1,723	1	0,189

Auch bei Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs nach RPE bestrahlt werden, ist der Unterschied des progressionsfreien Überlebens in Bezug auf die unterschiedlichen Tumorstadien mit 46,7 % im Stadium bis T2 und 37,3 % im Stadium T3 und T4 nicht signifikant ( $p = 0,189$ ). Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit liegt in den Stadien bis T2 bei 31,5 Monaten und im Stadium T3 und höher bei 24,2 Monaten.

### 3.2.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Einfluss des Gleason-Score auf die Progressionsfreiheit nach strahlentherapeutischer Behandlung.

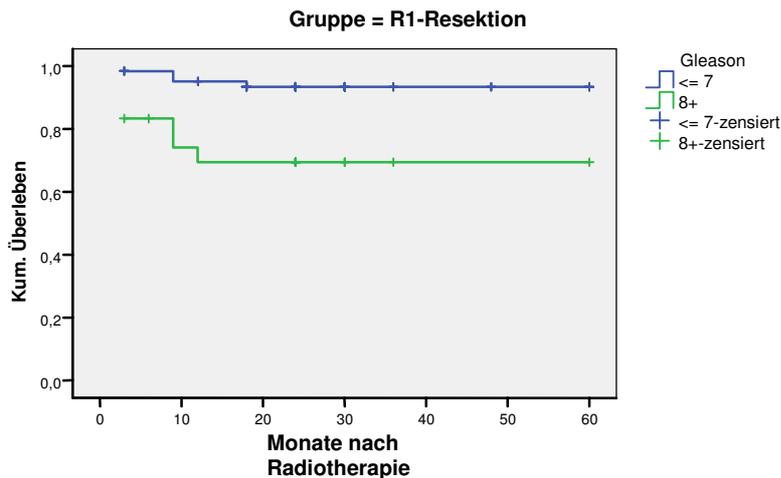


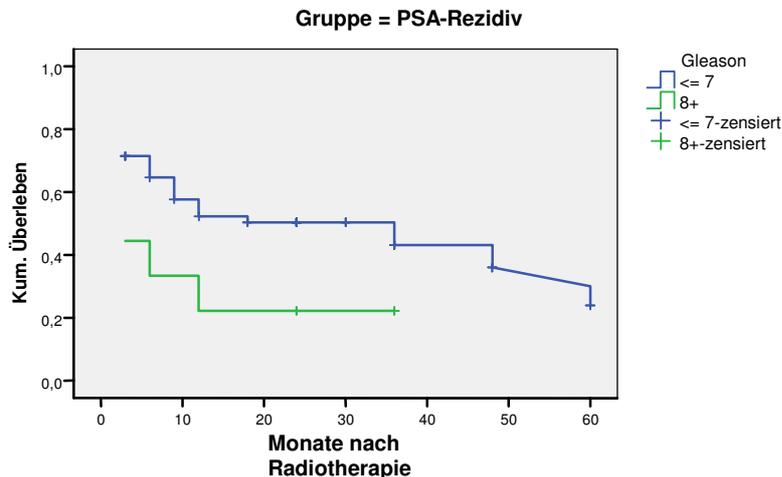
Abbildung 15: Progressionsfreies Intervall nach Strahlentherapie bei R1-Resektion in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Gruppe	Gleason-Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	≤ 7	64	4	60	93,8 %
	8+	24	7	17	70,8 %
	Gesamt	88	11	77	87,5 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
R1-Resektion	Log Rank	9,328	1	0,002

Der Kaplan-Meier-Vergleich zeigt einen signifikanten Einfluss des Gleason-Score auf die progressionsfreie Überlebensrate nach Strahlentherapie bei Patienten nach R1-Resektion ( $p = 0,002$ ). Während sie bei einem Gleason-Score  $\leq 7$  bei fast 94 % liegt, liegt sie bei einem Gleason-Score zwischen 8 und 10 dagegen nur bei knapp 71 %. Im Mittel bleiben Patienten mit einem Gleason-Score, der kleiner oder gleich 7 ist, 56,7 Monate lang rezidivfrei, während

Patienten mit einem Gleason-Score über 8 nur eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 43,6 Monaten haben.



**Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben nach Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score**

Gruppe	Gleason-Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	≤ 7	63	34	29	46,0 %
	8+	18	14	4	22,2 %
	Gesamt	81	48	33	40,7 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
PSA-Rezidiv	Log Rank	4,914	1	0,027

Auch bei den Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE als Indikation zur Strahlenbehandlung ist ein relevanter Einfluss des Gleason-Score auf das rezidivfreie Überleben erkennbar ( $p = 0,027$ ). Die Progressionsfreiheitsrate liegt bei einem Gleason-Score unter 8 im Vergleich zu einem Gleason-Score von 8-10 mehr als doppelt so hoch (46,0 % vs. 22,2 %). Im Durchschnitt erfahren Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  schon nach 11,7 Monaten eine Progression, während Patienten mit einem Gleason-Score zwischen 2 und 7 im Mittel 30,5 Monate rezidivfrei bleiben.

### 3.2.4 Überlebensrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Bestrahlung

Die Rolle des PSA-Ausgangswertes vor Beginn der Strahlenbehandlung wird in der folgenden Kaplan-Meier-Schätzung beschrieben.

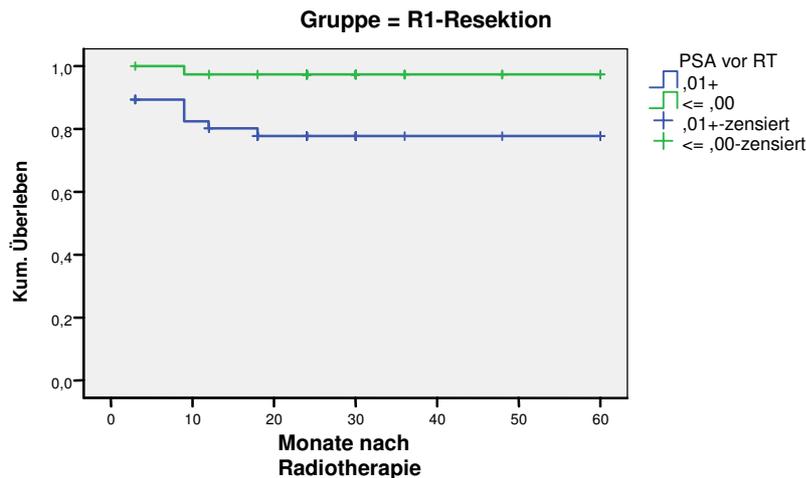


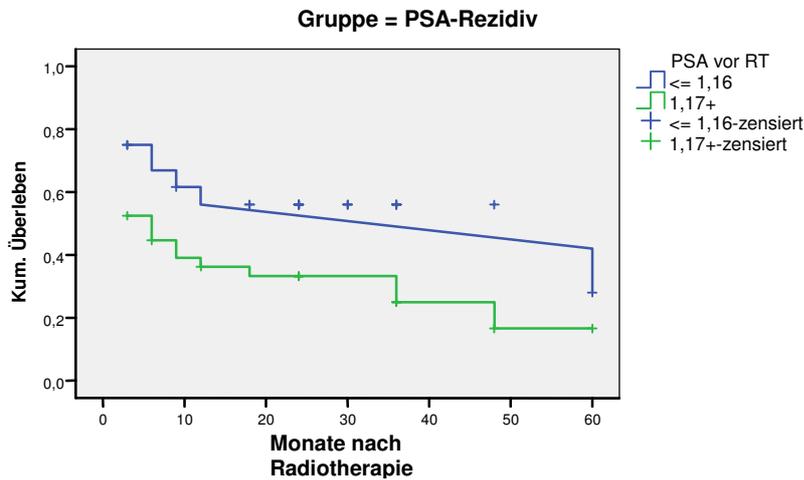
Abbildung 17: Darstellung der Progressionsfreiheit bei Strahlenbehandlung nach R1-Resektion in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Radiotherapie

Gruppe	PSA vor RT (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	≤ 0,00	39	1	38	97,4 %
	0,01+	47	10	37	78,7 %
	Gesamt	86	11	75	87,2 %

Gruppe	Statistik	Freiheits- grade	Signifikanz	
R1-Resektion	Log Rank	6,905	1	0,009

Patienten, deren PSA-Wert nach einer R1-Resektion im nicht nachweisbaren Bereich unter 0,1 ng/ml liegt, haben eine Chance von 97,4 %, 5 Jahre progressionsfrei zu bleiben. Bei Patienten, bei denen vor der Bestrahlung ein nachweisbarer PSA-Wert vorliegt, liegt die 5-jährige Rezidivfreiheit mit knapp 79 % signifikant niedriger ( $p = 0,009$ ). Die mittleren progressionsfreien

Überlebenszeiten liegen bei 58,7 Monaten bei nicht nachweisbaren PSA-Werten vor der Bestrahlung und bei 48,3 Monaten bei Werten oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.



**Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben nach Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Bestrahlung**

Gruppe	PSA vor RT (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	<= 1,16	40	18	22	55,0 %
	1,17+	40	29	11	27,5 %
	Gesamt	80	47	33	41,3 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz
PSA-Rezidiv	Log Rank	6,905	1
			0,017

Auch bei Patienten mit biochemischem Rezidiv ist die Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Strahlentherapie von Bedeutung. Während 55 % der Patienten mit einem Ausgangs-PSA von  $\leq 1,16$  ng/ml 5 Jahre rezidivfrei bleiben, liegt diese Rate bei Patienten mit einem PSA-Wert  $> 1,16$  ng/ml nur bei 27,5 % ( $p = 0,017$ ). Die mittleren progressionsfreien Überlebenszeiten liegen bei 36,0 und 20,2 Monaten.

### 3.2.5 Überlebensrate in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

Anschließend soll die Bedeutung des präoperativen PSA-Wertes in den beiden Patientengruppen untersucht werden.

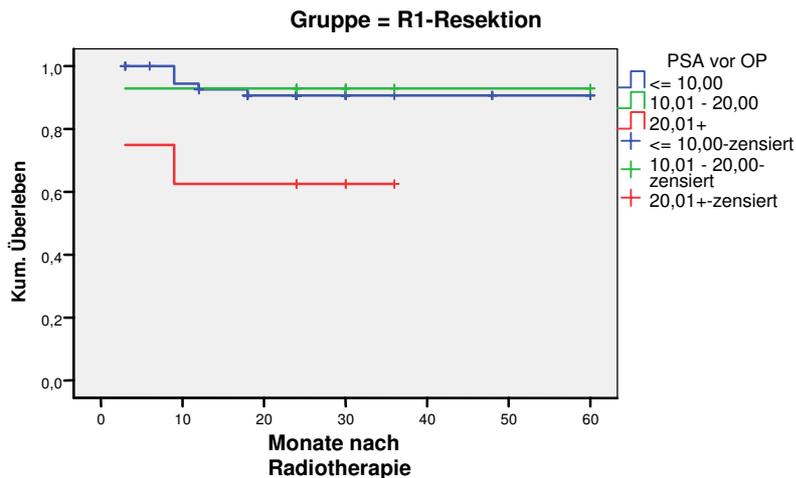
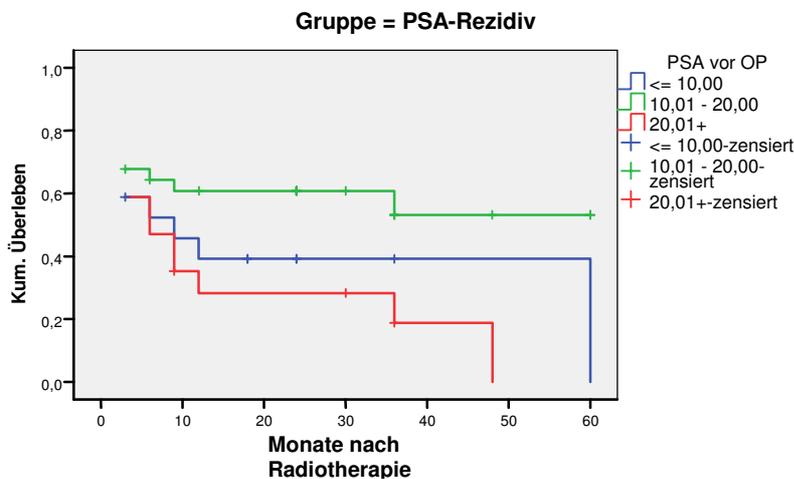


Abbildung 19: Progressionsfreiheit nach Strahlentherapie bei R1-Resektion in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

Gruppe	PSA vor OP (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	≤ 10,00	58	5	53	91,4 %
	10,01 - 20,00	14	1	13	92,9 %
	20,01+	7	3	4	57,1 %
	Gesamt	79	9	70	88,6 %

Gruppe	PSA vor OP (ng/ml)	≤ 10,00		10,01 - 20,00		20,01+	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	1 ≤ 10,00			0,039	0,842	8,477	0,004
	10,01 - 20,00	0,039	0,842			3,705	0,054
	20,01+	8,477	0,004	3,705	0,054		

Während bei Patienten nach R1-Resektion bei präoperativen Werten unter 10 ng/ml und zwischen 10 und 20 ng/ml kaum ein Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens erkennbar ist (91,4 % und 92,9 %), liegt die Rate der 5-jährigen Progressionsfreiheit bei präoperativen PSA-Werten von über 20 ng/ml nur bei 57,1 % ( $p = 0,004$ ). Das entspricht einer mittleren Rezidivfreiheit von 22,7 Monaten, während diese bei Werten unter 20 ng/ml vor Operation bei 55,5 (Werte bis 10 ng/ml) bzw. 55,9 Monaten (Werte zwischen 10 und 20 ng/ml) liegt.



**Abbildung 20: Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf das progressionsfreie Überleben nach Salvage-Radiotherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

Gruppe	PSA vor OP (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	≤ 10,00	17	11	6	35,3%
	10,01 - 20,00	31	13	18	58,1%
	20,01+	17	14	3	17,6%
	Gesamt	65	38	27	41,5%

Gruppe	PSA vor OP (ng/ml)	≤ 10,00		10,01 - 20,00		20,01+	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	2 ≤ 10,00		.	2,142	0,143	0,905	.
	10,01 - 20,00	2,142	0,143			5,638	0,342
	20,01+	0,905	0,342	5,638	0,018		0,018

Auch bei Patienten, die nach biochemischem Rezidiv bestrahlt werden, ist ein signifikanter Einfluss des präoperativen PSA-Wertes bei einem Grenzwert von 20 ng/ml erkennbar ( $p = 0,018$ ). Hier werden die besten Ergebnisse im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben bei einem mittleren PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml erzielt (58,1 %). Bei präoperativen Werten unter 10 ng/ml bleiben 35,3 % innerhalb von 5 Jahren rezidivfrei, während das bei Werten über 20 ng/ml nur noch auf die Hälfte der Patienten zutrifft (17,6 %). Die mittleren progressionsfreien Überlebenszeiten liegen bei 26,5 Monaten (präoperativer PSA  $\leq 10$  ng/ml), 36,1 Monaten (präoperativer PSA zwischen 10 und 20 ng/ml) und 16,3 Monaten (präoperativer PSA  $> 20$  ng/ml).

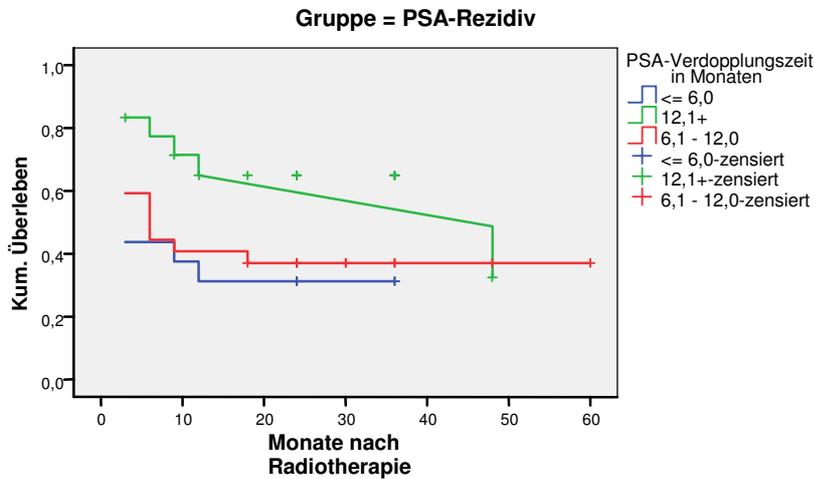
### 3.2.6 Überlebensrate in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit

Die folgende Kaplan-Meier-Schätzung beschäftigt sich mit der PSA-Verdopplungszeit, die in Werte unter 6 Monaten, zwischen 6 und 12 Monaten oder über 12 Monaten eingeteilt wird.

Gruppe	PSA-Verdopplungszeit in Monaten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	$\leq 6,0$	3	1	2	66,7 %
	6,1 - 12,0	2	1	1	50,0 %
	Gesamt	5	2	3	60,0 %

Gruppe	PSA-DT in Monaten	6,1 - 12,0	
		Statistik	Signifikanz
Log Rank	1 $\leq 6,0$	0,020	0,886

Die Beurteilung des Einflusses der PSA-Verdopplungszeit auf die 5-jährige Progressionsfreiheit ist bei den Patienten nach Bestrahlung wegen R1-Resektion nicht ausreichend möglich, da insgesamt nur von 5 Patienten dieser Gruppe eine PSA-Verdopplungszeit ermittelt werden konnte. Es ergibt sich demnach kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,886$ ).



**Abbildung 21: Einfluss der PSA-Verdopplungszeit auf das progressionsfreie Intervall nach Radiotherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

Gruppe	PSA-Verdopplungszeit in Monaten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	≤ 6,0	16	11	5	31,3 %
	6,1 - 12,0	27	17	10	37,0 %
	12,1+	18	7	11	61,1 %
	Gesamt	61	35	26	42,6 %

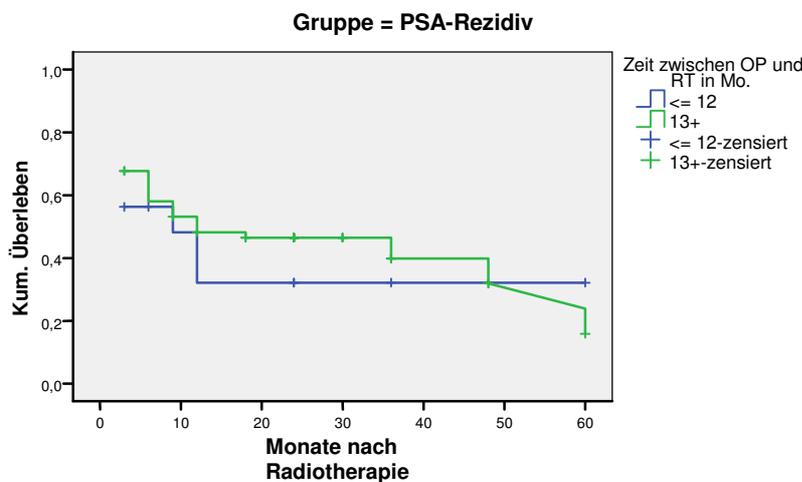
Gruppe	PSA-DT in Monaten	≤ 6,0		6,1 - 12,0		12,1+	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank 2	≤ 6,0			0,211	0,646	4,247	0,039
	6,1 - 12,0	0,211	0,646			2,512	0,113
	12,1+	4,247	0,039	2,512	0,113		

In Gruppe 2 sieht die Fallverarbeitung anders aus. Während bei einer PSA-Verdopplungszeit von maximal 6 Monaten die 5-Jahres-Progressionsfreiheit nur gute 31 % beträgt, liegt sie bei einer PSA-Verdopplungszeit zwischen 6 und 12 Monaten schon bei 37,0 %. Liegt die PSA-Verdopplungszeit bei mehr als 12 Monaten, steigt die rezidivfreie Überlebensrate auf 61,1 %. Dieser Unterschied wird auch bei den mittleren progressionsfreien Überlebenszeiten deutlich (14,3 Monate bei PSA-DT ≤ 6 Monate, 25,3 bei PSA-DT zwischen 6 und 12 Monaten und 27,7 Monate bei einer PSA-DT von mehr als 12 Monaten). Somit besteht der signifikante

Unterschied zwischen PSA-Verdopplungszeiten von  $\leq 6$  Monaten und Verdopplungszeiten, die länger als 12 Monate sind ( $p = 0,039$ ).

### 3.2.7 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Operation und Strahlentherapie

Betrachtet man den Zeitfaktor, so ergeben sich folgende Möglichkeiten: Dieser spielt besonders bei den Patienten mit biochemischem Rezidiv vor Bestrahlung eine Rolle, da R1-resezierte Patienten schon wenige Monate nach der operativen Behandlung bestrahlt werden. Bei den Patienten mit biochemischem Rezidiv ist von Bedeutung, wie lange sie nach der Operation rezidivfrei bleiben, bevor der PSA-Wert ansteigt. Als Maß dafür werden im Folgenden die Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlung und die Zeit zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs auf ihre Bedeutung für das rezidivfreie Überleben für diese Patientengruppe untersucht.

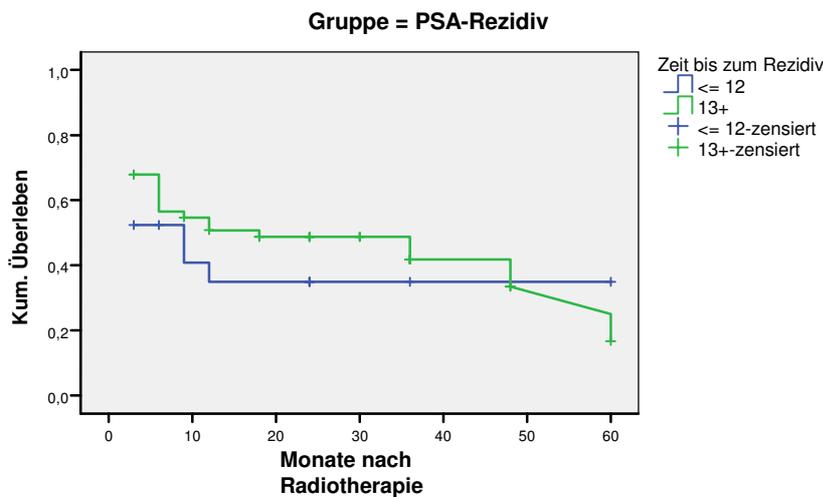


**Abbildung 22: Rezidivfreie Überlebensrate nach Salvage-Bestrahlung bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach Prostatektomie in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Strahlentherapie**

Gruppe	Zeit zwischen OP und RT in Monaten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	≤ 12	16	10	6	37,5 %
	13+	65	38	27	41,5 %
	Gesamt	81	48	33	40,7 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
PSA-Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	0,262	1	0,609

Obwohl die Ergebnisse anscheinend etwas besser sind, wenn sich nach mehr als einem Jahr nach Operation die Indikation zur Strahlentherapie ergibt, ist der Unterschied in unserer Statistik nicht signifikant (37,5% vs. 41,5%;  $p = 0,609$ ).



**Abbildung 23: Einfluss der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs auf die Progressionsfreiheit bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach Operation eines Prostatakarzinoms**

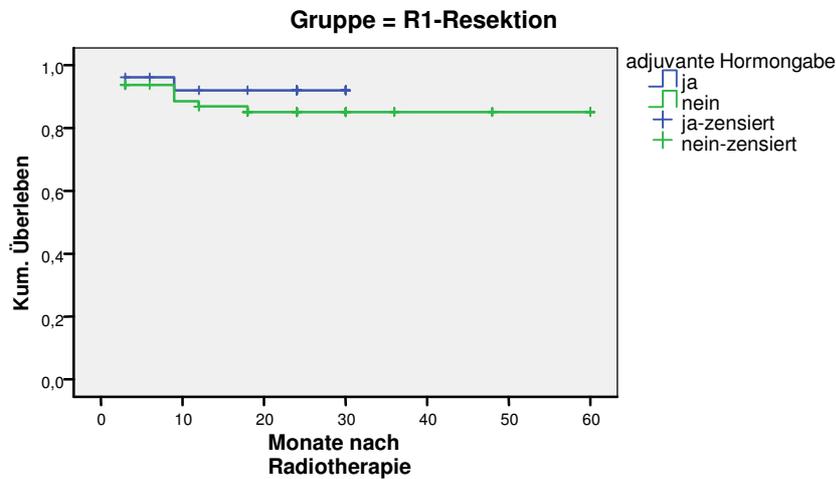
Gruppe	Zeit bis zum Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	≤ 12	21	13	8	38,1 %
	13+	56	32	24	42,9 %
	Gesamt	77	45	32	41,6 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
PSA-Rezidiv	Log Rank (Mantel-Cox)	0,539	1	0,463

Bei der Rückverfolgung der Daten kann auch in Bezug auf das erste Auftreten des Rezidivs innerhalb eines Jahres nach Operation kein signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nach Salvage-Radiotherapie gefunden werden ( $p = 0,463$ ). Allerdings liegt bei mehr als doppelt so vielen Patienten das Rezidiv erstgeschehen mehr als 12 Monate seit der Operation zurück. Eine Tendenz zu besseren Ergebnissen im Vergleich zu den 21 Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach RPE ein biochemisches Rezidiv erleiden, ist erkennbar (42,9 % vs. 38,1 %).

### 3.2.8 Überlebensrate in Abhängigkeit von der adjuvanten Hormonentzugstherapie

Einige Patienten haben eine die Strahlentherapie begleitende antihormonelle Behandlung erhalten. Der mögliche Einfluss auf die 5-jährige progressionsfreie Überlebensrate wird in der folgenden Kaplan-Meier-Schätzung gezeigt.

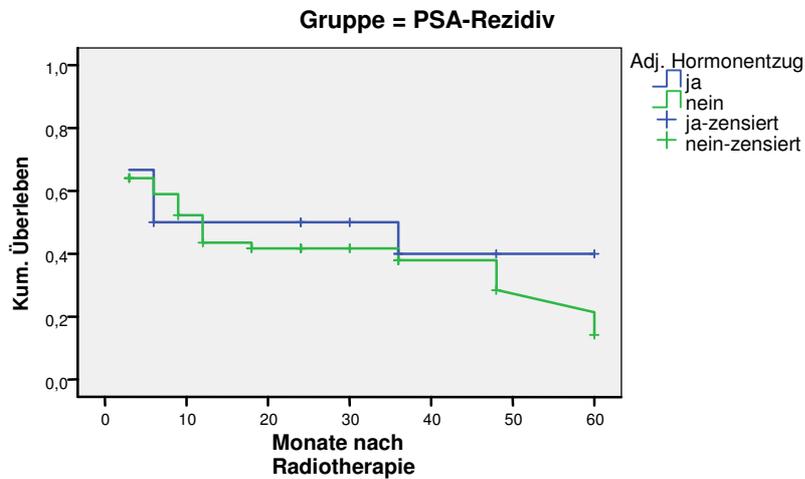


**Abbildung 24: Einfluss der adjuvanten Hormonenzugstherapie auf die Rezidivfreiheit nach Strahlentherapie bei Patienten nach R1-Resektion**

Gruppe	adjuvante Hormonenzugstherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
R1-Resektion	ja	26	2	24	92,3 %
	nein	63	9	54	85,7 %
	Gesamt	89	11	78	87,6 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
R1-Resektion	Log Rank (Mantel-Cox)	0,694	1	0,405

Von den Patienten nach R1-Resektion, die kombiniert mit einer adjuvanten Hormonenzugsbehandlung bestrahlt worden sind, bleiben 92,3 % 5 Jahre rezidivfrei. Bei den nicht zusätzlich antihormonell Behandelten liegt die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate mit knapp 86 % nicht nennenswert niedriger ( $p = 0,405$ ). Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit liegt bei 28,1 Monaten mit und bei 52,2 Monaten ohne adjuvante Hormonenzugstherapie, wobei zu beachten ist, dass die Nachbeobachtungszeit bei den antihormonell behandelten Patienten bereits nach spätestens 30 Monaten endet.



**Abbildung 25: Einfluss der adjuvanten Hormonentzugstherapie auf das progressionsfreie Überleben nach Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

Gruppe	adjuvante Hormonentzugstherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
PSA-Rezidiv	ja	18	10	8	44,4 %
	nein	64	39	25	39,1 %
	Gesamt	82	49	33	40,2 %

Gruppe	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanz	
PSA-Rezidiv	Log Rank	0,199	1	0,655

Auch bei den bei biochemischem Rezidiv bestrahlten Patienten liegen die progressionsfreien 5-Jahresüberlebensraten im Hinblick auf den adjuvanten Hormonentzug mit 44,4 % (mit) und 39,1 % (ohne Hormonentzug) dicht beieinander ( $p = 0,655$ ). Das bestätigen auch die mittleren rezidivfreien Überlebenszeiten (29,6 vs. 26,4 Monate). Auch hier kann ein nennenswerter Einfluss der adjuvanten Hormonentzugstherapie nicht bestätigt werden.

### 3.3 Vergleichende multivariate Analyse

Da in den oben durchgeführten Kaplan-Meier-Schätzungen für mehr als eine Variable ein signifikanter Einfluss auf die 5-jährige Rezidivfreiheit gefunden werden konnte, gilt es nun zu untersuchen, ob diese Faktoren auch gemeinsam einen Effekt haben. Dafür wird eine schrittweise Cox-Regression zur multivariaten Statistik verwendet. Dabei werden die Faktoren schrittweise gefiltert und auf ihre Signifikanz untersucht.

Weil sich für die einzelnen Variablen zum Teil unterschiedliche Signifikanzen in den unterschiedlichen Patientengruppen ergaben, wird für jede der beiden Gruppen eine Cox-Reggressionsanalyse durchgeführt.

Als Variablen gehen bei der Patientengruppe 1 der Gleason-Score ( $\leq$  oder  $>7$ ), der PSA-Wert vor Radiotherapie (RT) ( $<$  oder  $\geq 0,1$  ng/ml) und der präoperative PSA-Wert ( $\leq 10$  ng/ml, zwischen 10 und 20 ng/ml oder  $> 20$  ng/ml) in die Analyse ein. Es wurden 77 Fälle ausgewertet.

**Tabelle 19: Cox-Regression für Patienten mit Strahlentherapie nach R1-Resektion eines Prostatakarzinoms**

	B	SE	Wald	df	Signifi- kanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Schritt 1								
Gleason-Score $\leq$ oder $>7$	1,041	0,762	1,867	1	0,172	2,832	0,636	12,604
Präoperativer PSA $\leq 10$ ng/ml			5,500	2	0,064			
Präoperativer PSA 10 – 20 ng/ml	-0,283	1,106	0,066	1	0,798	0,753	0,086	6,580
Präoperativer PSA $> 20$ ng/ml	1,916	0,847	5,115	1	0,024	6,791	1,291	35,712
PSA vor RT $<$ oder $\geq 0,1$ ng/ml	2,123	1,113	3,639	1	0,056	8,353	0,943	73,953
Schritt 2								
Präoperativer PSA $\leq 10$ ng/ml			11,011	2	0,004			
Präoperativer PSA 10 – 20 ng/ml	-0,415	1,096	0,144	1	0,705	0,660	0,077	5,656
Präoperativer PSA $> 20$ ng/ml	2,490	0,795	9,811	1	0,002	12,058	2,539	57,259
PSA vor RT $<$ oder $\geq 0,1$ ng/ml	2,612	1,106	5,577	1	0,018	13,629	1,559	119,12

Bei der Analyse kommt es bezüglich des Gleason-Scores zu keinem signifikanten Ergebnis ( $p = 0,172$ ). Der präoperative PSA-Wert sowie der PSA-Wert vor Radiotherapie dagegen sind statistisch signifikant ( $p = 0,002$  bzw.  $0,018$ ). Durch diese beiden Variablen ist das Modell hinreichend erklärt. Bei dem präoperativen PSA-Wert erreichen die erste und letzte Stufe eine Signifikanz. Werte zwischen 10 und 20 ng/ml sind deshalb nicht ausschlaggebend. Der Unterschied besteht zwischen Werten unter 10 ng/ml und über 20 ng/ml vor OP. Der relative Risikoeffizient „Exp(B)-Wert“ wird für die jeweiligen Stufen der Variablen angegeben. Für die letzte Stufe des präoperativen PSA-Wertes liegt er bei 12,1. Somit hat ein Patient nach einer R1-Resektion mit einem präoperativen PSA-Wert über 20 ng/ml ein 12-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 5 Jahren nach Strahlentherapie ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu einem Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert, der unter 10 liegt. Der Exp(B)-Wert für den PSA-Wert vor Bestrahlung liegt bei 13,6, d. h. bei einem nachweisbaren PSA-Wert vor Strahlentherapie liegt ein fast 14-fach erhöhtes Risiko vor.

Bei der Patientengruppe 2 werden ebenfalls die oben genannten Variablen gemeinsam untersucht. Die PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT), die in der univariaten Kaplan-Meier-Schätzung für die Gruppe 2 signifikant war, geht dabei zusätzlich in die multivariate Analyse mit ein.

Wie die Tabelle 20 zeigt, bleiben in der multivariaten Analyse die PSA-Verdopplungszeit von 12 Monaten ( $p = 0,025$ ), sowie der PSA-Wert vor Radiotherapie ( $p = 0,034$ ) signifikant. Der relative Risikoeffizient für eine PSA-Verdopplungszeit von 12 Monaten beträgt dabei 0,3, der für den PSA-Wert vor Bestrahlung liegt bei 2,3. Das Risiko für eine biochemische Progression entspricht damit bei einer PSA-Verdopplungszeit von 12 Monaten und mehr nur einem Drittel des Risikos bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten. Bei einem PSA-Wert von 1,17 ng/ml oder höher ist das Risiko um das 2,3-fache erhöht. Bezüglich des Gleason-Scores und des präoperativen PSA-Wertes kommt es zu keinem signifikanten Ergebnis.

**Tabelle 20: Cox-Regression für Patienten mit Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

	B	SE	Wald	df	Signifi- kanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzinterv. für Exp(B)		
							Untere	Obere	
Schritt 1	Gleason-Score ≤ oder >7	0,318	0,441	0,521	1	0,470	1,374	0,580	3,259
	Präoperativer PSA ≤ 10 ng/ml			3,482	2	,175			
	Präoperativer PSA 10 – 20 ng/ml	-0,802	0,494	2,639	1	0,104	0,448	0,170	1,180
	Präoperativer PSA > 20 ng/ml	-0,033	0,475	0,005	1	0,944	0,967	0,381	2,455
	PSA-DT < 6 Mo.			3,736	2	0,154			
	PSA-DT 6-12 Mo.	-0,350	0,431	0,659	1	0,417	0,704	0,302	1,641
	PSA-DT > 12 Mo.	-1,137	0,589	3,727	1	0,054	0,321	0,101	1,017
	PSA vor RT ≤ 1,17 ng/ml	0,718	0,417	2,966	1	0,085	2,050	0,906	4,642
Schritt 2	Präoperativer PSA ≤ 10 ng/ml			3,337	2	0,189			
	Präoperativer PSA 10 – 20 ng/ml	-0,748	0,485	2,373	1	0,123	0,473	0,183	1,226
	Präoperativer PSA > 20 ng/ml	0,024	0,467	0,003	1	0,959	1,024	0,410	2,558
	PSA-DT < 6 Mo.			4,849	2	0,089			
	PSA-DT 6-12 Mo.	-0,411	0,422	0,950	1	0,330	0,663	0,290	1,515
	PSA-DT > 12 Mo.	-1,244	0,565	4,848	1	0,028	0,288	0,095	0,872
	PSA vor RT ≤ 1,17 ng/ml	0,716	0,415	2,980	1	0,084	2,046	0,908	4,613
	Schritt 3	PSA-DT < 6 Mo.			5,048	2	0,080		
PSA-DT 6-12 Mo.		-0,313	0,417	0,564	1	0,453	0,731	0,323	1,656
PSA-DT > 12 Mo.		-1,259	0,563	4,995	1	0,025	0,284	0,094	0,857
PSA vor RT ≤ 1,17 ng/ml		0,850	0,400	4,509	1	0,034	2,340	1,068	5,129

### 3.4 Auswertung der Fragebögen

Bezüglich der Fragebögen interessiert uns, wie die strahlentherapeutische Behandlung das Befinden der Patienten beeinflusst und ob es Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich Lebensqualität, Harnkontinenz und erektiler Dysfunktion gibt. Dabei soll auch der Altersaspekt berücksichtigt werden. Der mögliche Einfluss von Komorbiditäten kann aufgrund der Schwierigkeiten der retrospektiven Erhebung nicht berücksichtigt werden. Die Beurteilung der Beantwortung der Fragebögen ist wie bereits erwähnt nur begrenzt möglich.

#### 3.4.1 Quality of Life Questionnaire-C30

##### 3.4.1.1 Funktionsskalen

Bei den Funktionsskalen können Werte bis 100 erreicht werden, wobei hohe Werte einem subjektiv besser empfundenen Gesundheitszustand entsprechen.

Bei der Auswertung der Summenskalen fallen im Allgemeinen keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen auf. Insgesamt erreichen alle Patienten hohe Werte in allen Funktionsskalen.

**Tabelle 21: Funktioneller Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms**

	Summenscore Funktioneller Status							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	90,5	100,0	100,0	60,0	80,0	100,0	14,9	49
PSA-Rezidiv	86,7	100,0	100,0	0,0	60,0	100,0	22,9	51

**Tabelle 22: Arbeitsfähigkeit bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms**

	Summenscore Arbeitsfähigkeit							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	77,6	100,0	83,3	0,0	66,7	100,0	25,1	49
PSA-Rezidiv	70,7	100,0	75,0	0,0	50,0	100,0	32,6	50

**Tabelle 23: Emotionaler Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms**

	Summenscore Emotionaler Status							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	78,1	100,0	83,3	8,3	66,7	100,0	21,1	49
PSA-Rezidiv	65,5	100,0	66,7	0,0	50,0	83,3	26,5	51

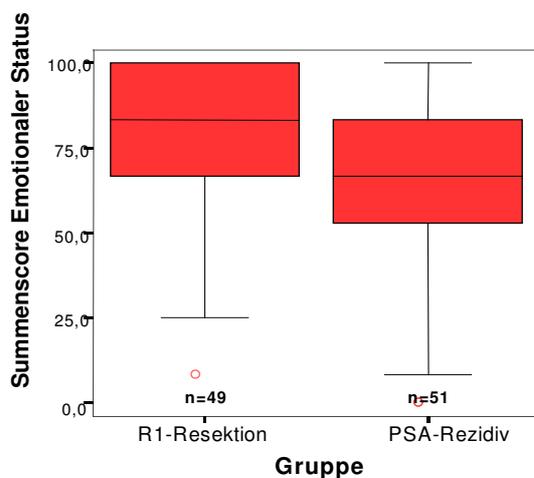
**Tabelle 24: Kognitiver Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms**

	Summenscore Kognitiver Status							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	82,1	100,0	100,0	6,7	66,7	100,0	25,0	49
PSA-Rezidiv	84,3	100,0	83,3	16,7	83,3	100,0	20,1	51

**Tabelle 25: Soziale Interaktion bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms**

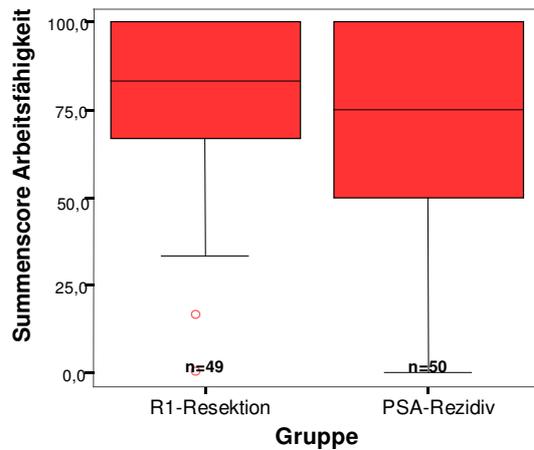
	Summenscore Soziale Interaktion							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	76,2	100,0	83,3	0,0	66,7	100,0	27,6	49
PSA-Rezidiv	69,6	100,0	83,3	0,0	50,0	100,0	29,4	51

In jeder Komponente der Funktionsskalen liegt das 75. Perzentil bei 100. Somit geben  $\frac{3}{4}$  aller Patienten, unabhängig davon, zu welcher Patientengruppe sie gehören, einen subjektiv ausgezeichneten funktionellen Status an.



Eine Ausnahme bildet die Gruppe der Patienten mit Strahlentherapie nach biochemischem Rezidiv in Bezug auf den emotionalen Status (Tab. 23 u. Abb. 26). Hier liegt das 75. Perzentil bei 83. Auch der Median, der bei der Patienten-gruppe mit Bestrahlung nach R1-Resektion bei 83 liegt, liegt in dieser Patientengruppe nur bei 67.

**Abbildung 26: Emotionaler Status nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie**



**Abbildung 27: Arbeitsfähigkeit nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie**

In Bezug auf die Arbeitsfähigkeit sind geringe Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen erkennbar (Abb. 27). Obwohl 75 % beider Gruppen eine uneingeschränkte Arbeitsfähigkeit angeben, liegt der Median der Patientengruppe mit Salvage-Bestrahlung eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie mit 75 etwas niedriger als bei den Patienten mit Strahlentherapie nach R1-Resektion (83).

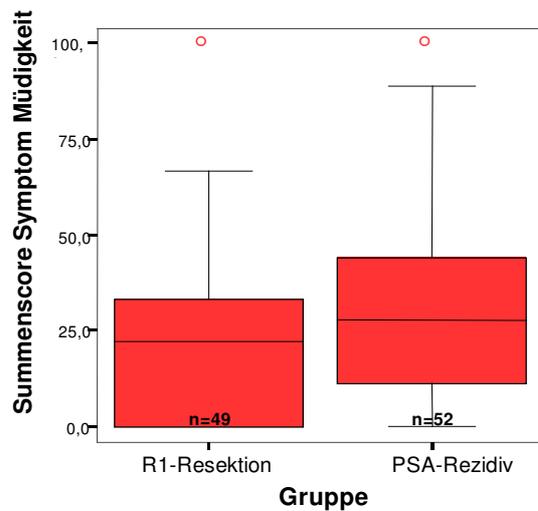
### 3.4.1.2 Symptomskalen

Bei der Beurteilung der Symptomskalen sind im Gegensatz zu den Funktionsskalen hohe Werte mit einer hohen Symptomausprägung verbunden, was einen schlechteren Gesundheitszustand bedeutet. Somit sprechen hier niedrigere Werte für einen besseren Gesundheitszustand.

Auch bei der Auswertung der Symptomskalen fallen nur geringe Unterschiede zwischen den Patientengruppen auf. In den meisten Bereichen ist die Symptomausprägung in beiden Gruppen annähernd gleich Null. Ausnahmen sind lediglich die Symptome Müdigkeit und Schlafstörungen.

**Tabelle 26: Ausprägung des Symptoms Müdigkeit nach postoperativer Radiotherapie**

	Summenscore Symptom Müdigkeit							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	25,6	100,0	22,2	0,0	0,0	33,3	23,7	49
PSA-Rezidiv	32,0	100,0	27,8	0,0	11,1	44,4	27,4	52



Während in der Patientengruppe nach R1-Resektion das 75. Perzentil bei 33 liegt, liegt es in der Gruppe mit biochemischem Rezidiv bei 44. Der Median weicht dabei nicht wesentlich voneinander ab (22 vs. 28).

**Abbildung 28: Ausprägung des Symptoms Müdigkeit nach postoperativer Bestrahlung eines Prostatakarzinoms**

**Tabelle 27: Ausprägung der Symptome Übelkeit und Erbrechen nach postoperativer Radiotherapie**

	Summenscore Symptom Übelkeit/Erbrechen							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	1,4	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6	49
PSA-Rezidiv	1,6	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	52

**Tabelle 28: Ausprägung des Symptoms Schmerzen nach postoperativer Radiotherapie**

	Summenscore Symptom Schmerzen							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	17,7	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	29,3	49
PSA-Rezidiv	22,8	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	29,9	52

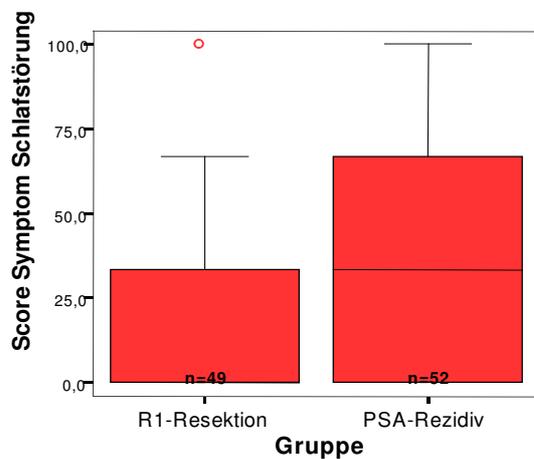
**Tabelle 29: Ausprägung des Symptoms Kurzatmigkeit nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Kurzatmigkeit							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	18,4	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	31,2	49
PSA-Rezidiv	17,3	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	26,8	52

Die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Kurzatmigkeit sind nicht bzw. nur gering ausgeprägt, und zwar in beiden Patientengruppen gleichermaßen. Der Median liegt bei allen drei Symptomausprägungen bei 0.

**Tabelle 30: Ausprägung des Symptoms Schlafstörung nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Schlafstörung							
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	N
R1-Resektion	21,8	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	30,1	49
PSA-Rezidiv	28,8	100,0	33,3	0,0	0,0	66,7	32,4	52



75 % der Patienten, die nach biochemischem Rezidiv bestrahlt wurden, leiden unter nennenswerten Schlafstörungen, während dieses Symptom bei 75 % der nach R1-Resektion bestrahlten Patienten nur gering ausgeprägt ist.

**Abbildung 29: Ausprägung des Symptoms Schlafstörung nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie**

**Tabelle 31: Ausprägung des Symptoms Appetitmangel nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Appetitmangel							
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	N
R1-Resektion	4,1	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,1	49
PSA-Rezidiv	4,5	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	13,2	52

**Tabelle 32: Ausprägung des Symptoms Verstopfung nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Verstopfung							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	13,9	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	22,6	48
PSA-Rezidiv	18,3	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	30,0	51

**Tabelle 33: Ausprägung des Symptoms Durchfall nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Durchfall							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	14,2	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	25,8	47
PSA-Rezidiv	19,0	100,0	0,0	0,0	0,0	33,3	30,7	51

**Tabelle 34: Ausprägung der finanziellen Belastung nach postoperativer Radiotherapie**

	Score Symptom Finanzielle Belastung							N
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	
R1-Resektion	10,9	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	23,9	49
PSA-Rezidiv	12,4	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,8	51

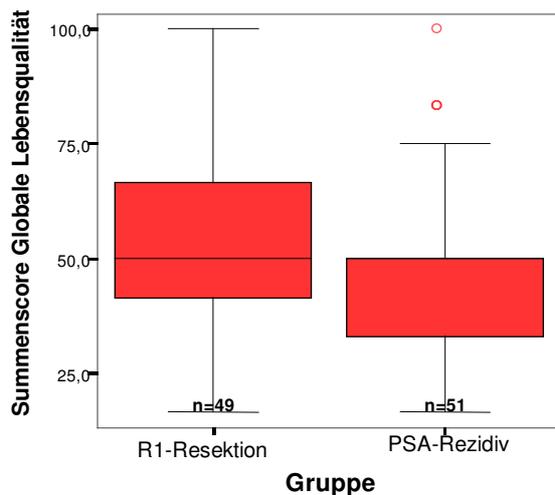
Die Faktoren Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Belastung stellen kaum eine Beeinträchtigung für die behandelten Patienten dar. Bei allen liegt der Median bei 0.

### 3.4.1.3 Lebensqualität

So wie bei den Funktionsskalen bedeuten auch bei der Auswertung der Lebensqualitätsskala hohe Werte eine subjektiv besser empfundene Lebensqualität. Es können maximal Werte von 100 erreicht werden.

**Tabelle 35: Bewertung der Lebensqualität nach postoperativer Strahlentherapie**

	Summenscore Globale Lebensqualität							
	Mittelwert	Maximum	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Standardabweichung	N
R1-Resektion	53,4	100,0	50,0	16,7	41,7	66,7	18,8	49
PSA-Rezidiv	48,2	100,0	50,0	16,7	33,3	50,0	18,7	51



Bei der Frage nach der Einschätzung der Lebensqualität sind Median sowie Minimum und Maximum in beiden Gruppen gleich (Median = 50, Maximum = 100 und Minimum = 17). Eine leichte Abweichung nach unten erkennt man nur in der Patientengruppe mit Bestrahlung nach biochemischem Rezidiv, was das 75. Perzentil angeht.

**Abbildung 30: Bewertung der Lebensqualität nach postoperativer Bestrahlung bei Prostatakarzinom**

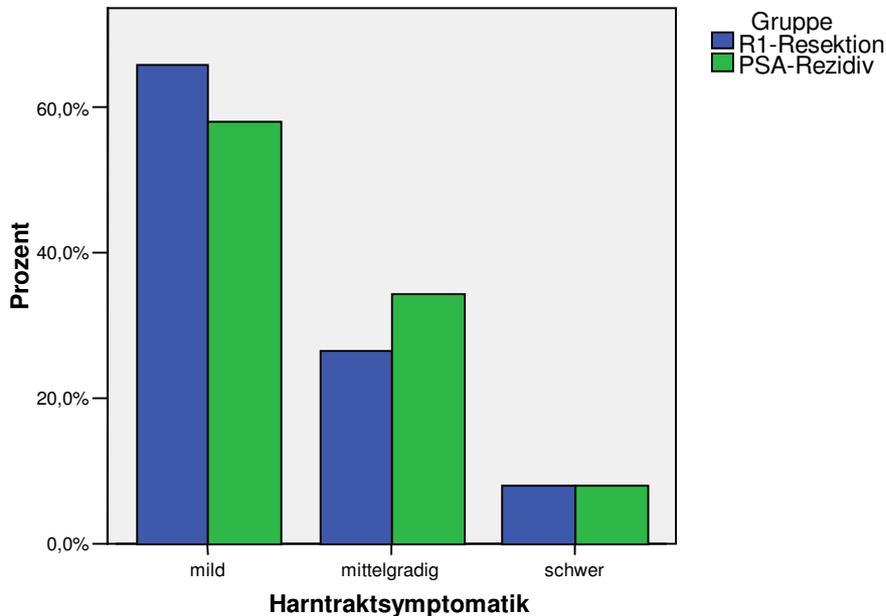
### 3.4.2 International Prostate Symptome Score

Bei der Auswertung der Fragen hinsichtlich der Kontinenzfunktion fallen zum größten Teil gute Bewertungen auf.

**Tabelle 36: Ausprägung der Harntraktsymptomatik nach postoperativer Strahlentherapie**

	Symptomausprägung des unteren Harntrakts					
	Mild		Mittelgradig		Schwer	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	31	66,0	13	27,7	3	6,4
PSA-Rezidiv	29	56,9	17	33,3	5	9,8

In beiden Patientengruppen geben mehr als die Hälfte nur eine milde Inkontinenz an, eine schwere Symptomatik liegt jeweils bei unter 10 % vor. Ungefähr ein Drittel liegt im mittleren Bereich.



**Abbildung 31: Ausprägung der Harntraktsymptomatik nach Radiotherapie**

Um einen eventuellen Einfluss des Alters auf die Harnkontinenz nicht außer Acht zu lassen, ist in Tabelle 37 das jeweilige Durchschnittsalter für jeden Grad der Symptomausprägung dargestellt. Die Durchschnittswerte für das Alter weichen nicht wesentlich voneinander ab.

**Tabelle 37: Ausprägung der Harntraktsymptomatik in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung**

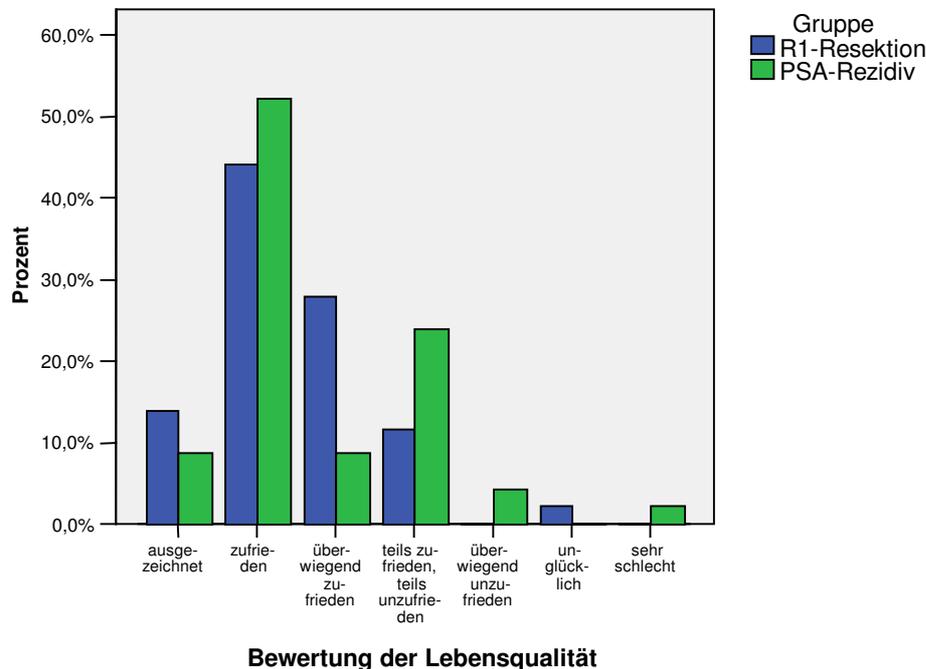
	Ausprägung der Harntraktsymptome								
	Mild			Mittelgradig			Schwer		
	Mittelwert	N	%	Mittelwert	N	%	Mittelwert	N	%
Alter bei RT	66	60	61,2	68	30	30,6	67	8	8,2

Die Beurteilung der Lebensqualität in Bezug auf die Harnkontinenz stellt Tabelle 38 dar. Insgesamt sind in der Patientengruppe 1 knapp 88 % mindestens „überwiegend zufrieden“, in Patientengruppe 2 sind es 71,6 %. In den mittleren Bereich fallen ca. 10 bzw. 22,6 % der

Patienten. Damit geben nur 2 % der Patienten nach Bestrahlung eines R1-Rezidivs und 5,7 % der bei PSA-Rezidiv nachbestrahlten Patienten an, unzufrieden oder unglücklich zu sein. Keiner der Patienten beurteilt sein Befinden mit „sehr schlecht“. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 32.

**Tabelle 38: Bewertung der Lebensqualität in Bezug auf die Ausprägung der Harntraktsymptomatik**

	Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen zukünftig nicht mehr änderten?													
	Ausgezeichnet		zufrieden		Überwiegend zufrieden		teils zufrieden, teils unzufrieden		Überwiegend unzufrieden		Unglücklich		sehr schlecht	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	6	12,2	24	49,0	13	26,5	5	10,2	0	0,0	1	2,0	0	0,0
PSA-Rezidiv	6	11,3	27	50,9	5	9,4	12	22,6	2	3,8	1	1,9	0	0,0



**Abbildung 32: Bewertung der Lebensqualität in Bezug auf die Ausprägung der Harntraktsymptomatik**

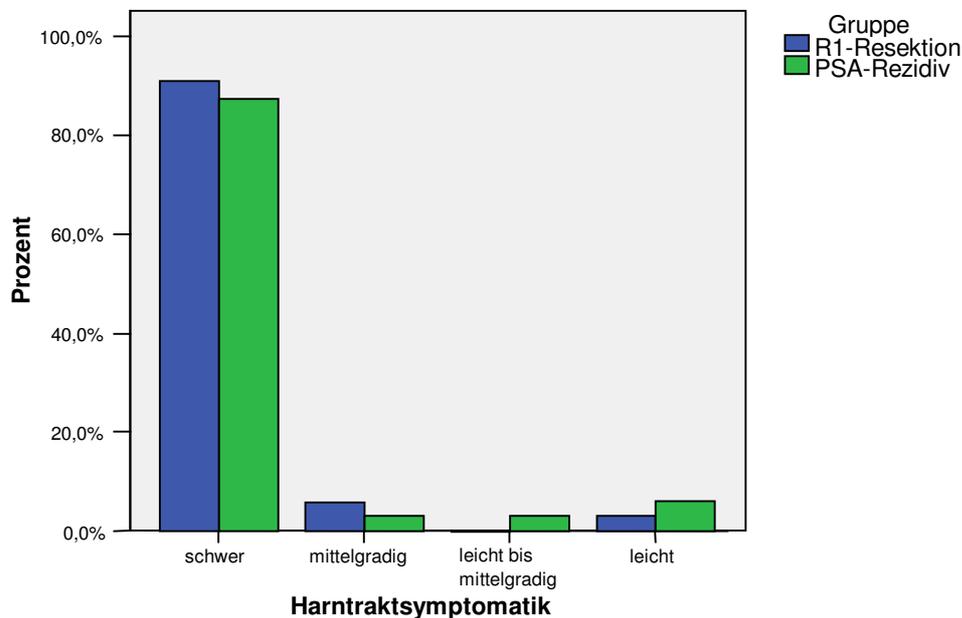
### 3.4.3 International Index of Erectile Function

Die Ergebnisse der Befragung zur erektilen Funktion sind insgesamt schlecht.

**Tabelle 39: Ausprägung der erektilen Dysfunktion nach postoperativer Strahlentherapie**

	Ausprägung der erektilen Dysfunktion									
	Schwer		Mittelgradig		Leicht bis mittelgradig		Leicht		keine	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
R1-Resektion	39	92,9	2	4,8	0	0,0	1	2,4	0	0,0
PSA-Rezidiv	38	88,4	2	4,7	1	2,3	2	4,7	0	0,0

Wie die Tabelle 39 und die Abbildung 33 zeigen, liegt bei allen Patienten eine erektile Dysfunktion (ED) vor. Bei fast 93 % der Patienten nach R1-Resektion handelt es sich um eine schwere ED, bei den Patienten mit PSA-Rezidiv nach Operation liegt dieser Anteil mit 88,4 % nicht wesentlich niedriger.



**Abbildung 33: Ausprägung der erektilen Dysfunktion nach postoperativer Strahlentherapie**

Wenn man das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrachtet, so fällt auf, dass Patienten mit schwerer erektiler Dysfunktion im Durchschnitt mindestens drei Jahre älter sind als Patienten mit geringerer Ausprägung.

**Tabelle 40: Ausprägung der erektilen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Alter**

	Ausprägung der erektilen Dysfunktion											
	Schwer			Mittelgradig			Leicht bis mittelgradig			Leicht		
	Mittelwert	N	%	Mittelwert	N	%	Mittelwert	N	%	Mittelwert	N	%
Alter bei Befragung	70	77	90,6	67	4	4,7	62	1	1,2	66	3	3,5

Der Einfluss des Zeitabstandes zwischen der Operation und der Befragung ist in Tabelle 41 dargestellt, da man vermuten könnte, dass eine nach radikaler Prostatektomie aufgetretene erektile Dysfunktion vorübergehend ist und sich nach einiger Zeit verbessert. Das kann durch unsere Ergebnisse allerdings nicht belegt werden, da auch bei Patienten mit einer schweren erektilen Dysfunktion die Strahlentherapie verhältnismäßig lange zurückliegt.

**Tabelle 41: Ausprägung der erektilen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie**

		Ausprägung der erektilen Dysfunktion			
		Schwer	Mittelgradig	Leicht bis mittelgradig	Leicht
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
R1-Resektion	Zeit zwischen OP und RT in Monaten	4	4		4
PSA-Rezidiv	Zeit zwischen OP und RT in Monaten	46	22	45	67

## 4 Diskussion

Die Strahlentherapie hat in der Therapie des Prostatakarzinoms an Bedeutung gewonnen. Neben dem Einsatz als primäre Behandlungsoption gilt sie auch als Sekundärtherapie bei Patienten nach radikaler Prostatektomie als wertvolle kurative Maßnahme.

In der vorliegenden Studie ist ein Vergleich zwischen Patienten nach R1-Resektion und Patienten nach biochemischem Rezidiv durchgeführt worden, um zu sehen, ob zwischen den beiden Gruppen Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens bestehen. Anschließend sind einzelne Faktoren auf ihren Einfluss auf die Progressionsfreiheit untersucht worden, die möglicherweise eine prätherapeutische Abschätzung des Behandlungserfolgs zulassen könnten. Schließlich ist die Wirkung der Behandlung auf die Lebensqualität betrachtet worden.

Die Strahlentherapie nach R1-Resektion eines Prostatakarzinoms ist eine etablierte Maßnahme, um eine Heilung zu erreichen. Zwar liegen zur Frage des Nutzens der Strahlentherapie nach R1-Resektion keine prospektiven Daten vor. Die zur Verfügung stehenden retrospektiven Daten wie die von Elias et al. (1997) zeigen aber einen Vorteil der zusätzlichen Strahlentherapie gegenüber den Patienten ohne weitere Therapie beim lokal fortgeschrittenen Karzinom. Die positiven Ergebnisse beziehen sich dabei auf die lokale Tumorkontrolle. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998b; Steiner und Miller, 1998; Wiegel und Hinkelbein, 1999). Durch die Strahlentherapie kann die lokale Tumorkontrolle in den Stadien pT3/4 mit Werten zwischen 83 und 100 % gegenüber der alleinigen radikalen Prostatektomie in entsprechenden retrospektiven Vergleichskollektiven mit 60 bis 88 % signifikant erhöht werden. Eine große Studie der Mayo Klinik konnte ebenfalls eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle von 85 % auf 95 % nachweisen (Wiegel und Hinkelbein, 1999). Bei Morris et al. (1997) liegt die rezidivfreie Überlebensrate nach Strahlentherapie nach R1-Resektion bei 88 % nach drei Jahren, genauso auch bei Taylor et al. (2003). Catton et al. geben eine Rate von 81 % an (2001). Witt findet bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,5 Monaten bei 5 von 32 untersuchten Patienten (1,6 %) einen erneuten PSA-Anstieg nach der Bestrahlung. Die Überlebensrate liegt nach 5 Jahren bei 72 % (Sautter-Bihl, 2001). Tabelle 42 gibt eine Auswahl.

**Tabelle 42: Vergleich der radikalen Prostatektomie mit und ohne Radiotherapie für pT3-Karzinome – 5 Jahre biochemisch krankheitsfreies Überleben**

	Mit RT		Ohne RT	
	N	5 Jahre „nicht nachweisbar“ (%)	N	5 Jahre „nicht nachweisbar“ (%)
Freeman et al. (1994)	95	62	-	-
Schild et al. (1996a)	60	57	228	40
Syndikus et al. (1996)	89	93	88	74
Petrovich et al. (1998)	201	67	-	-
Valicenti et al. (1999a)	36	89	36	55

Der Einsatz der Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE ist ebenfalls weit verbreitet und gilt als einzige kurative Maßnahme. Zahlreiche Studien belegen, dass ein signifikanter Anteil der erhöhten PSA-Werte durch die Strahlentherapie wieder in den „Nullbereich“ gesenkt werden kann. Je nach Patientenselektion schwanken die Resultate zwischen 25 und 70 % (Wiegel und Hinkelbein, 1999). Die divergierenden Ergebnisse sind vor allem auf die unterschiedlich gewählten Grenzwertdefinitionen für ein biochemisches Rezidiv zurückzuführen. So beträgt die Rezidivfreiheit nach Salvage-Strahlentherapie bei Morris et al. (1997) 68 % nach 3 Jahren. Bei Terai et al. (2005) wird ein biochemisches Rezidiv mit zwei konsekutiven PSA-Anstiegen über 0,1 ng/ml definiert. Die Progressionsfreiheit liegt hier bei 54 % nach 5 Jahren. Taylor et al. (2003) definieren biochemisches Versagen allgemein als nachweisbare Werte nach Strahlentherapie und finden eine progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate von 66 %. Pazona et al. (2005) geben bei gleicher Definition eine Rate von 40 % an, bei Catton et al. (2001) liegt sie nur bei 19 %.

Der Vergleich zwischen Bestrahlung nach R1-Resektion und Salvage-Bestrahlung zeigt bessere Ergebnisse in der Strahlentherapie nach R1-Resektion. Bei Petroski et al. (2004) beträgt die rezidivfreie Überlebensrate bei der Strahlentherapie bei positivem Resektionsrand 61 %, bei Salvage-Bestrahlung dagegen nur 36 %. In einer Vergleichsstudie von Taylor et al. (2003) erreichen Patienten nach direkter postoperativer Bestrahlung mit einer 5-jährigen Progressionsfreiheit von 88 % ein signifikant besseres Ergebnis als Patienten mit Salvage-Bestrahlung, bei denen diese Rate nur 66 % beträgt. Auch Pacholke et al. (2004) können in ihrer Studie signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der biochemischen Progressionsfreiheit für die Bestrahlung nach R1-Resektion feststellen. Die Raten für die biochemische Rezidivfreiheit

nach 5 und 10 Jahren betragen bei Bestrahlung nach R1-Resektion 80 und 66 %, bei Patienten mit Salvage-Bestrahlung dagegen nur 39 und 22 %.

Wie unser Gruppenvergleich in der Kaplan-Meier-Testung zeigt, besteht auch in der vorliegenden Auswertung ein signifikanter Unterschied bezüglich der progressionsfreien 5-Jahresüberlebensrate. Unsere Ergebnisse stehen mit denen in der Literatur veröffentlichten Daten in Einklang. Dabei ist hervorzuheben, dass vor allem die Ergebnisse der Strahlentherapie bei positivem Resektionsrand mit einer Rezidivfreiheit von 88 % nach 5 Jahren sehr gut sind. Aber auch wenn bei Patienten, die wegen eines biochemischen Rezidivs bestrahlt werden, die Ergebnisse signifikant schlechter sind, kann noch in 40 % der Fälle der PSA-Wert dauerhaft in den Nullbereich gesenkt werden.

Als mögliche Begründung für die besseren Ergebnisse bei Bestrahlung nach R1-Resektion könnte einerseits die Tatsache gelten, dass es sich hierbei um einen mikroskopischen Resttumor handelt, der demnach in dem Bereich der Prostataloge liegt. So wird auch in der Literatur die Tatsache, dass bei Patienten mit positivem Schnittrand und ansteigenden PSA-Werten nach radikaler Prostatektomie bessere Ergebnisse erzielt werden als bei negativem Schnittrand, damit begründet, dass ein positiver Schnittrand beim PSA-Rezidiv am ehesten für den erhöhten Wert verantwortlich ist und somit als eine Art Garant für ein lokales Geschehen anzusehen ist (Wirth und Engelhardt, 2005). Außerdem wird nach der Operation relativ frühzeitig bestrahlt, so dass ein weiteres systemisches Fortschreiten weniger wahrscheinlich ist. Somit kann man eher noch von einem lokalen Prozess ausgehen. Bei einem biochemischen Rezidiv stellt sich dagegen eher das Problem der mangelnden Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einem lokalen und einem systemischen Rezidiv. Da auch längere Zeit bis zur Bestrahlung vergeht, erhöht sich die Gefahr einer systemischen Progression.

In der Untersuchung der einzelnen Faktoren betrachten wir zunächst das *Tumorstadium*. Das Tumorstadium macht eine Aussage über das lokale Tumorwachstum. Solange es sich um einen lokal begrenzten Tumor handelt, sind die Voraussetzungen für eine Heilung sehr gut. Bei weiterem Fortschreiten besteht die Gefahr einer systemischen Ausbreitung, da sich auch die lokale Behandlung bei größerer Ausbreitung des Tumorgewebes schwieriger gestaltet. Da bei unseren Patienten nach unseren Informationen ein N0- sowie M0-Stadium vorliegt, d. h. dass weder die Lymphknoten noch anderes peripheres Gewebe einen Tumorzellbefall aufweisen, richten wir den Blick auf das T-Stadium, das die lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms

beschreibt. Die Hypothese, die untersucht wird, ist die, dass bei T3- und T4-Tumoren, bei denen es zu einem Durchbruch der Prostatakapsel und/oder Befall der Samenblasen gekommen ist, eine schlechtere Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens besteht. Bei Wirth und Engelhardt (2005) wird ein postoperatives Tumorstadium  $\geq$  T3 mit einem systemischen Geschehen und damit mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. Steiner und Miller (1998) beschreiben mehrere Studien zusammenfassend eine progressionsfreie Überlebensrate von 37 bis 56 % bei organüberschreitendem Wachstum, während sie bei organbegrenzten Tumoren zwischen 70 und 90 % liegt.

In unserer Analyse war die Progressionsfreiheit vom Tumorstadium unabhängig. In beiden Gruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied, auch wenn die progressionsfreien 5-Jahresüberlebensraten in den Stadien T3/T4 schlechter sind. So ist in beiden Gruppen das rezidivfreie Überleben in den Stadien T3 und höher immerhin um ca. 10 % niedriger als im Stadium T2. Das mag in unserem Kollektiv daran liegen, dass bei der Mehrzahl (70 %) der Patienten ein Stadium T3 oder T4 vorliegt und die Häufigkeiten damit ungleich verteilt sind. Ein weiteres Problem stellt das Staging dar, das je nachdem, ob es prä- oder postoperativ durchgeführt wurde, sehr unterschiedlich ausfallen kann. Es ist vom Untersucher, der Untersuchungsform und den Untersuchungsbedingungen abhängig. Von dem präoperativen Staging hängt die Indikation zur Operation ab. Unsere Patienten sind bereits operiert und die Angaben des T-Stadiums beziehen sich bei uns auf die definitiv durch die Operation festgestellte Tumorausbreitung. Angaben, inwieweit die Einschätzung des Tumorstadiums vor der Operation mit der danach übereinstimmt, liegen uns nicht vor. Die oben angegebenen Studien beziehen sich auf die direkte postoperative Situation, in der das Risiko für eine Progression nach Prostatektomie untersucht wird. Die Patienten unserer Studie haben aber bereits ein Rezidiv entwickelt oder einen positiven Schnittrand. Daher liegt, wie erwähnt, bei den meisten Patienten ein lokal fortgeschrittener bzw. organüberschreitender Tumor vor. Eine Veröffentlichung von MacDonald et al. (2006) zu der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology belegt zwar einen Zusammenhang des T-Stadiums mit der Zeit bis zu einem erneuten PSA-Anstieg nach Salvage-Bestrahlung. Es ergibt sich hier allerdings nur in der univariaten Analyse eine Signifikanz. In der multivariaten Testung bleibt das T-Stadium dagegen nicht signifikant. Das Tumorstadium kann daher möglicherweise eher für die Auswahl der Primärtherapie herangezogen werden als für die Beurteilung der sekundären Strahlentherapie.

Die histologische Differenzierung mit Hilfe des *Gleason-Scores* hat an Bedeutung zugenommen und übertrifft das Tumorstadium als Prognosefaktor. Vergleicht man bei identischem Gleason-Score Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Kapselpenetration und unterschiedlichen Absetzungsändern, so gibt es innerhalb dieser Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Steigt der Gleason-Score jedoch um nur einen Punkt von 6 auf 7, so sinkt die Prognose für progressionsfreies Überleben von über 70 % auf unter 50 % (Steiner und Miller, 1998). Epstein et al. (1996) stellen in ihrer Studie fest, dass das 10-jährige progressionsfreie Überleben bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einem Gleason-Score zwischen 2 und 4 bei 96 % liegt, das der Patienten mit einem Gleason-Score von 8 bis 9 dagegen nur bei 35 %. Auch für den Erfolg der sekundären Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie spielt der Gleason-Score eine Rolle. Nach Salvage-Bestrahlung sind bei Stephenson et al. (2004) 50 % der Patienten mit einem Gleason-Score von maximal 7 vier Jahre progressionsfrei. Liegt der Gleason-Score im Bereich zwischen 8 und 10, so liegt die Progressionsfreiheit nach 4 Jahren nur bei 29 %. Taylor et al. (2003) untersuchten sowohl nach R1-Resektion bestrahlte Patienten, als auch Patienten mit Salvage-Bestrahlung bei PSA-Rezidiv nach Operation. Hier beträgt die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate in dem Therapiearm der wegen eines positiven Schnittrandes bestrahlten Patienten bei einem Gleason-Score  $\leq 7$  96 % und bei einem Gleason-Score von 8 bis 10 nur 77 %. Bei Patienten mit Salvage-Bestrahlung liegen die Raten bei 70 bzw. 61 %. Auch andere Autoren geben eine Prognoseverschlechterung für einen Gleason-Score im Bereich von 8 und höher an (Katz et al., 2003; Petroski et al., 2004; Wiegel, 2006; Wirth und Engelhardt, 2005).

Wie unsere Kaplan-Meier-Schätzung zeigt, können wir in unserem Kollektiv die Bedeutung des Gleason-Scores bestätigen. Sowohl in der Gruppe der R1-resezierten Patienten, als auch in der der Patienten mit biochemischem Rezidiv ist der Gleason-Score ein signifikanter Faktor hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensrate ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,027$ ). Bei einem Gleason-Score unter 8 liegt die 5-jährige Progressionsfreiheit bei 94 % (Gruppe 1) bzw. 46 % (Gruppe 2), während sie bei einem Gleason-Score von 8 oder höher nur bei 71 bzw. 22 % liegt.

Obwohl sich in der multivariaten Analyse keine Signifikanz für diesen Faktor ergibt, ist insgesamt betrachtet ein deutlicher Einfluss des Gleason-Score auf die posttherapeutische Progressionsfreiheit zu erkennen. Ebenso wird deutlich, dass im Allgemeinen die Ergebnisse bei Patienten der Gruppe 2 (PSA-Rezidiv) schlechter sind. So liegt das rezidivfreie Überleben bei den Patienten dieser Gruppe, die einen günstigeren Gleason-Score haben (46 %), immer noch

deutlich unter der rezidivfreien Überlebenszeit der Patienten nach R1-Resektion mit schlechterer Gleason-Score-Konstellation (70,8 %).

Der Einfluss des *PSA-Wertes vor Beginn der Strahlentherapie* ist in vielen Studien beschrieben worden, wonach ein höherer PSA-Wert mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Belka und Ganswindt, 2006; Höcht et al., 2002; Wiegel, 1998a; Wiegel, 2006; Wiesner et al., 2002; Wirth und Engelhardt, 2005). Für den Cut-off-Wert, bei dem das Risiko auf eine Fernmetastasierung steigt, gibt es unterschiedliche Benennungen. Die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO, 1999) hat zum Beispiel in einem Vergleich von Ergebnissen aus vier Studien einen Plan zur Bestrahlung nach Prostatektomie aufgestellt, in dem ein Grenzwert von 1,5 ng/ml angegeben wird. Bei Ausgangswerten, die vor der Bestrahlung höher liegen, wird eine schlechtere Prognose für das Therapieergebnis beobachtet.

Dass bei den unterschiedlichen Grenzwertdefinitionen verständlicherweise auch ganz unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden, verdeutlicht Tabelle 43.

**Tabelle 43: Einfluss der Höhe des PSA vor Beginn der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie als Indiz für das Therapieversagen**

Autor	PSA vor RT (ng/ml)	Pat. im Nullbereich nach RT	PSA vor RT (ng/ml)	Pat. im Nullbereich nach RT	Mediane Nachbeobachtung (Monate)
Forman et al. (1997)	< 2	83 %	> 2	33 %	36
Morris et al. (1997)	< 1,7	66 %	> 1,7	29 %	32
Schild et al. (1996b)	< 1,1	76 %	> 1,1	26 %	36
Wu et al. (1995)	< 2,5	52 %	> 2,5	8 %	15

Da es keinen objektiv begründbaren Grenzwert für die Höhe des PSA-Wertes vor Strahlentherapie gibt, haben wir in unserer Studie Grenzwerte gewählt, die uns für unser Patientenkollektiv auf dem Hintergrund der unterschiedlichen Indikationsstellungen sinnvoll erschienen und damit auch statistisch aussagekräftig sind.

Nach einer radikalen Entfernung des gesamten Prostatagewebes sollte der PSA-Wert im Nullbereich liegen. Bei Patienten nach R1-Resektion kommt es nach der Operation bereits innerhalb weniger Monate zur Bestrahlung. In dieser Zeit ist es in den meisten Fällen nicht zu

einem drastischen PSA-Anstieg gekommen. Die Grenze für den PSA-Wert vor Bestrahlung liegt hier deshalb wie bei anderen Autoren bei der Nachweisgrenze (Coetzee et al., 1996; Pazona et al., 2005; Taylor et al., 2003). Unterschieden wird bei uns zwischen Patienten, bei denen vor der Strahlentherapie der Wert tatsächlich im Nullbereich, d. h. unter der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml, liegt und Patienten, die zu Beginn der Strahlentherapie bereits nachweisbare PSA-Werte haben.

Bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv kann verständlicherweise diese Einteilung nicht übernommen werden, da kein Patient mit seinem PSA-Wert vor der Strahlentherapie im Nullbereich liegt. Die Wahl des Cut-off-Wertes richtet sich bei dieser Patientengruppe daher nach dem Median. Dieses Vorgehen ist in anderen Studien ebenso beschrieben (Leventis et al., 2001; Morris et al., 1997; Terai et al., 2005; Wu et al., 1995). In unserem Kollektiv liegt der Median des PSA-Wertes vor Bestrahlung bei 1,16 ng/ml.

Auch in unserer Studie ist in den jeweiligen univariaten Analysen für beide Gruppen ein signifikanter Einfluss des PSA-Wertes vor Bestrahlung auf den Therapieerfolg erkennbar.

In der Patientengruppe der R1-resezierten Patienten besteht ein signifikanter Unterschied zwischen PSA-Werten, die vor der Strahlentherapie im Nullbereich, also im nicht nachweisbaren Bereich unter 0,1 ng/ml, liegen und Werten oberhalb dieser Nachweisgrenze ( $p = 0,009$ ).

Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv liegt ein signifikant besseres Ergebnis bei PSA-Werten unterhalb des Cut-off-Wertes von 1,16 ng/ml vor ( $p = 0,017$ ). Bei Werten über 1,17 ng/ml vor Bestrahlung beträgt die 5-jährige progressionsfreie Überlebensrate nur 27,5 %.

Auch in der multivariaten Analyse bleibt das Ergebnis für den PSA-Wert vor Bestrahlung signifikant, sowohl für Patienten nach R1-Resektion (hazard ratio [HR], 13,63; 95 % confidence interval [CI], 1,56–119,12;  $p = 0,018$ ) als auch für Patienten mit biochemischem Rezidiv (HR, 2,34; 95 % CI, 1,07–5,13;  $p = 0,034$ ).

Damit ist in unserer Studie ein Einfluss des PSA-Wertes auf die Progressionsfreiheit gezeigt worden. Wichtig ist das vor allem für die Indikation zur strahlentherapeutischen Behandlung. Es lässt sich folgern, dass sowohl bei Patienten nach R1-Resektion als auch bei Patienten mit biochemischem Rezidiv möglichst frühzeitig bestrahlt werden sollte, da es im Laufe der Zeit zum Anstieg des PSA-Wertes kommt. Allerdings ist zu beachten, dass der PSA-Wert alleine nicht in jedem Fall ein Hinweis auf eine lokale oder systemische Progression sein muss bzw. mit Hilfe erhöhter PSA-Werte keine Unterscheidung zwischen lokaler und systemischer Progression getroffen werden kann. Da es sich um einen organspezifischen Tumormarker handelt und man

festgestellt hat, dass ein PSA-Anstieg häufig einer Metastasierung um 5 Jahre vorausgeht, unterstreichen unsere Ergebnisse, nach denen ein niedriger PSA mit einer besseren Prognose einhergeht, die Wichtigkeit der engmaschigen PSA-Kontrolle in der Prostatakarzinom-Verlaufsdagnostik.

Für den *präoperativen PSA-Wert* liegen Angaben für einen Einfluss bei einem Grenzwert von 10 ng/ml vor (Bottke und Wiegel, 2006; Cadeddu et al., 1998; Höcht et al., 2002; Valicenti et al., 1999b; Wiesner et al., 2002). Pazona et al. (2005) geben eine relevante Verschlechterung der Therapieergebnisse für präoperative PSA-Werte über 20 ng/ml an. Katz et al. (2003) wählen beide Grenzwerte für ihre Studie.

Wir haben in unserer Studie deshalb ebenfalls dieses Verfahren gewählt und beide Grenzwerte auf ihre Bedeutung für den Therapieerfolg untersucht.

Wie man schon an der deskriptiven Auswertung sehen kann, bestehen in den beiden Behandlungsgruppen Unterschiede in der Höhe des präoperativen PSA-Wertes. So liegt der Median in der Gruppe 1 bei 8,6 ng/ml und in der Gruppe 2 bei 15 ng/ml.

In den univariaten Testungen unserer beiden Patientengruppen kann in beiden Gruppen eine Signifikanz von PSA-Werten über 20 ng/ml gegenüber niedrigeren Werten gezeigt werden. Bei den Patienten nach R1-Resektion besteht die Signifikanz zwischen präoperativen Werten über 20 ng/ml und Werten unter 10 ng/ml ( $p = 0,004$ ), bei Patienten mit biochemischem Rezidiv besteht der signifikante Unterschied zwischen Werten über 20 ng/ml und Werten, die zwischen 10 und 20 ng/ml liegen ( $p = 0,018$ ). Insgesamt ist damit eine Verschlechterung der progressionsfreien 5-Jahres-Überlebenszeit bei erhöhten präoperativen PSA-Werten erkennbar. Zwar ergeben sich für Werte zwischen 10 und 20 ng/ml in beiden Gruppen die besten Ergebnisse für die Progressionsfreiheit. In der ersten Gruppe sind diese Ergebnisse allerdings nicht nennenswert besser im Vergleich zu Werten unter 10 ng/ml (92,9 % vs. 91,4 %). In der zweiten Gruppe ist der Unterschied deutlicher (58,1 % vs. 35,3 %), wenn auch nicht signifikant. Das ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Gruppengrößen unterschiedlich sind und fast die Hälfte der Patienten dieser Behandlungsgruppe vor Operation einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml hat.

Auch in der multivariaten Analyse ergibt sich eine Signifikanz für den präoperativen PSA-Wert für die Gruppe 1 (HR, 12,1; 95 % CI, 2,6-57,3;  $p = 0,002$ ). In der multivariaten Analyse der

Gruppe 2 kommt es bezüglich des präoperativen PSA-Wertes allerdings nicht mehr zu einem signifikanten Ergebnis.

Die Erhebung der *PSA-Verdopplungszeit* dient dazu, Aussagen bezüglich des Erkrankungsverlaufs bei Prostatakarzinompatienten zu machen. Es konnten zahlreiche Zusammenhänge nachgewiesen werden. So berichten Schmid et al. (1993) zunächst von einem signifikanten Zusammenhang von höherem Krankheitsgrad und Gleason-Score mit einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit. D'Amico et al. (2002) beschreiben schließlich die Assoziation mit der prostatakarzinomspezifischen Sterberate bei einem Grenzwert von 12 Monaten.

Die PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) wird ebenso zur Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv verwendet. Die allgemeine Auffassung ist dabei, dass das Risiko für eine Fernmetastasierung bei einer verhältnismäßig kürzeren PSA-DT höher ist als bei längeren PSA-Verdopplungszeiten. Die Festlegung eines Grenzwertes ist aber uneinheitlich.

Die PSA-Verdopplungszeit gilt außerdem als wichtiger Prognoseparameter für die Entwicklung eines Rezidivs nach kurativer Behandlung eines Prostatakarzinoms. Die Angaben für einen Grenzwert schwanken je nach Autor zwischen 6 und 12 Monaten. Belegt scheint aber, dass eine kürzere PSA-Verdopplungszeit, die mit einem schnelleren PSA-Wertanstieg einhergeht, mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Viele Studien beschäftigen sich unter anderem mit dem Einfluss der PSA-Verdopplungszeit auf die PSA-bezogene Rezidivfreiheit (Roberts et al., 2001; Sartor et al., 1997). Egawa et al. (1999) assoziieren eine PSA-Verdopplungszeit unter 6 Monaten mit systemischen Rezidiven und Verdopplungszeiten über 6 Monaten mit lokalen Prozessen, auch wenn diese Tendenzen nicht durch ein signifikantes Ergebnis unterstrichen werden können. In einer späteren Studie (Egawa et al., 2000) erhärten sie dann diese These durch die Beschreibung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen biochemischer Progression und kürzeren PSA-Verdopplungszeiten. Diesmal legen sie den Grenzwert bei 24 Monaten fest. Hanks et al. (1996) beschreiben die PSA-Verdopplungszeit als Hinweis auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Strahlentherapie. Ihrer Ansicht nach leiden Patienten mit prätherapeutischen PSA-Verdopplungszeiten unter 12 Monaten unter einer aggressiven Erkrankungsform und sollten damit Kandidaten für eine multimodale Therapie sein. Leventis et al. (2001) benutzen in ihrer Studie den Median der PSA-DT in ihrem Patientenkollektiv als Grenzwert. Dieser liegt bei 11,8 Monaten. Auch sie können einen signifikanten Einfluss der PSA-Verdopplungszeit auf das Ansprechen der Salvage-Bestrahlung feststellen,

ebenso wie Stephenson et al. (2004) und Wirth und Engelhardt (2005) bei einem Grenzwert von 10 Monaten.

In unserer Studie haben wir uns aufgrund der unterschiedlichen Grenzwertdefinitionen auf zwei Grenzwerte konzentriert. Diese liegen zum einen bei 6 und zum anderen bei 12 Monaten. Da für die erste Patientengruppe aufgrund weniger Werte keine Aussage bezüglich der PSA-Verdopplungszeit gemacht werden kann, konzentrieren wir uns bei dieser Variablen auf die Patientengruppe, die wegen eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bestrahlt worden ist. In der vorliegenden Arbeit ergibt sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse eine signifikant höhere Progressionsfreiheit bei einer PSA-Verdopplungszeit von über 12 Monaten (HR, 0,28; 95 % CI, 0,094–0,857;  $p = 0,025$ ). Auch wenn aufgrund der Schwierigkeiten der Nacherhebung bei retrospektiven Studien nicht von allen Patienten eine PSA-Verdopplungszeit ermittelt werden konnte, so kann man bei einer Patientenzahl von 61 in der univariaten und 51 in der multivariaten Analyse doch von einer nennenswerten Aussagekraft der PSA-Verdopplungszeit sprechen. Vor allem für Patienten mit biochemischem Rezidiv ergibt sich ein Prognosehinweis.

Als weiterer wichtiger Hinweis für die Abschätzung des posttherapeutischen Verlaufs bei Patienten mit biochemischem Rezidiv gilt die *Zeit bis zum Auftreten der ersten steigenden PSA-Werte*. Je früher es zu einem Anstieg des PSA-Wertes nach einer Operation kommt, desto geringer ist die Chance auf eine komplette Remission nach Radiotherapie. Ist der zeitliche Abstand von radikaler Prostatektomie bis zum Anstieg des PSA aus dem Nullbereich geringer als ein Jahr, beträgt die Rate laut einer Studie von Cadeddu et al. (1998) nur 6 % und steigt auf mehr als 27 bzw. 44 %, wenn der Abstand mehr als drei bzw. fünf Jahre beträgt. Bei Höcht et al. (2002), sowie bei Egawa et al. (1999) liegt der Grenzwert bei 12 Monaten. Sind schon früher PSA-Wert-Anstiege zu verzeichnen, so geht das mit einer Prognoseverschlechterung einher.

Die Zeitvariable spielt vor allem für die Patienten mit biochemischem Rezidiv eine Rolle, da bei den Patienten mit R1-Resektion nicht viel Zeit bis zum Beginn der Strahlenbehandlung vergeht und keine steigenden PSA-Werte vorliegen. In unserer Studie wird der Einfluss des Zeitabstands zwischen Operation und ansteigendem PSA-Wert untersucht. Beträgt er weniger als ein Jahr, so liegt die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 38 % und ist damit niedriger als bei einem Zeitabstand von mehr als einem Jahr, wo sie bei knapp 43 % liegt. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ( $p = 0,463$ ). Zu beachten ist bei unserer retrospektiven Daten-

erhebung, dass die Rückverfolgung des PSA-Wert-Verlaufes zwischen Operation und Strahlentherapie nicht einwandfrei möglich war. Die PSA-Werte, die uns aus dieser Zeitspanne vorliegen, beschreiben nicht immer einen lückenlosen Verlauf und nicht immer ist die genaue Rückdatierung auf den ersten erhöhten PSA-Wert möglich. Daher haben wir als parallele Zeitvariable die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und Beginn der Strahlentherapie in unsere Berechnung einbezogen. Auch dieser Faktor gelangt in der Kaplan-Meier-Schätzung aber zu keinem signifikanten Ergebnis ( $p = 0,609$ ). Allerdings ist zu bedenken, dass der Zeitfaktor auch in den Faktor PSA-Verdopplungszeit mit einbezogen ist. Die PSA-Verdopplungszeit beinhaltet eine Aussage über den zeitlichen Verlauf und damit die Dynamik der PSA-Werte. Diese ist in unserer Analyse wiederum signifikant.

Die *adjuvante Hormonentzugstherapie* ist heute eine vielfach angewandte zusätzliche Therapiemaßnahme bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Bei Patienten oberhalb des 75. Lebensjahres werden in ca. der Hälfte der Fälle endokrine Präparate entweder primär (palliativ) oder neoadjuvant eingesetzt. Von 1989-1990 bis 2000-2001 ist die neoadjuvante Anwendung bei Patienten, die sich einer Prostatektomie unterzogen, von 3 % auf 8 %, bei Patienten mit externer Bestrahlung von 10 % auf 75 % und bei denen mit Brachytherapie von 7 % auf 25 % gestiegen (Altwein, 1998b; Cooperberg et al., 2005). Ein neuere Veröffentlichung von Altwein und Ebert (2006) gibt mittlerweile sogar eine Anwendung von > 50 % nach Prostatektomie bzw. > 90 % nach primärer Radiotherapie an. Randomisierte Studien zum Beispiel der RTOG oder der EORTC haben einen hochsignifikanten Vorteil der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie für das PSA-abhängige progressionsfreie Überleben erbracht (Sökeland und Weiß, 2005; Wiegel, 1998b). In einer randomisierten Studie der RTOG können Pilepich et al. (1995) eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle (29 % vs. 54 %) sowie des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren (15 % vs. 36 %) durch eine zusätzliche antihormonelle Behandlung nachweisen. Corn et al. (1999) bestätigen eine signifikante Verlängerung der biochemischen Rezidivfreiheit durch eine Hormonentzugstherapie in Kombination mit der Strahlentherapie bei Patienten nach radikaler Prostatektomie. Das 5-jährige progressionsfreie Überleben liegt bei Patienten mit Hormonentzug bei 65 %, bei Patienten mit alleiniger Strahlentherapie dagegen nur bei 42 %.

Bei unserer Datenerhebung waren wir auf die Angaben in den Krankenakten und die Auskunft der nachbehandelnden Ärzte angewiesen. Nicht immer war es möglich, den Zeitpunkt des

Beginns der endokrinen Therapie zu ermitteln. Noch schwieriger war es, das Behandlungsende der Hormonentzugstherapie herauszufinden, da die Dokumentationen darüber meist keine Aussage machten. So ist zu erklären, dass wir nur bei insgesamt 44 Patienten (26 %) mit Sicherheit sagen können, dass sie eine adjuvante Hormonentzugstherapie erhalten haben. In den Kaplan-Meier-Schätzungen ergibt sich aus diesen Gründen kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,405$  in Gruppe 1 und  $p = 0,655$  in Gruppe 2). Dennoch ist eine Tendenz zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in beiden Gruppen erkennbar. Auch wenn wir das in unserer Studie nicht belegen können, so ist die adjuvante Hormonentzugstherapie eine etablierte palliativ ergänzende Maßnahme bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Im Hinblick auf die *Lebensqualität* nach Therapie eines Prostatakarzinoms werden bezüglich der Strahlentherapie in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. In einer Vergleichsstudie von Namiki et al. (2006) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach primärer Brachytherapie oder radikaler Prostatektomie fallen innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlung bei den operierten Patienten deutlich schlechtere Ergebnisse vor allem hinsichtlich Kontinenz und Potenz auf. Im Gegensatz dazu geben Hu et al. (2006) insgesamt schlechtere Ergebnisse bei Patienten nach Salvage-Bestrahlung an, sowohl im Vergleich zu Patienten, die nur operiert worden sind, als auch im Vergleich zu nur primär bestrahlten Patienten. Besonders auffallend sind Verschlechterungen der Sexual- und der Darmfunktion. Pearce et al. (2006) dagegen beschreiben nur minimale Langzeiteffekte der Salvage-Bestrahlung auf die Lebensqualität.

Bei der Auswertung unserer Fragebögen fallen hinsichtlich der Patienten keine deutlichen Unterschiede auf. In den Funktionsskalen ergeben sich durchweg sehr gute Ergebnisse. Kleine Unterschiede finden sich in Bezug auf den emotionalen Status, der bei der Patientengruppe 2 mit einem Median von 67 etwas schlechter ist als in der Patientengruppe 1 (Median 83). Zu erklären ist dieser Unterschied damit, dass Patienten, die nach einer Operation ein biochemisches Rezidiv erleiden, über einen längeren Zeitraum emotional belastet sind. Bei den Patienten, die wegen einer R1-Resektion bestrahlt werden, liegen nur wenige Monate zwischen Primärtherapie und Bestrahlung. Die Wartezeit auf eine erneute Therapiemaßnahme ist zum Teil wesentlich kürzer, das Gefühl des aktiven Handelns stärker. Das Gefühl der Unsicherheit bezüglich des eigenen Gesundheitszustandes und der möglichen weiteren Therapiemaßnahme stellt eine enorme Belastung für die Patienten dar. Das mag auch einen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit der

Patienten haben. Auch diese ist bei der Patientengruppe mit biochemischem Rezidiv geringfügig schlechter (Median der Gruppe 1 = 75, Median der Gruppe 2 = 83).

Insgesamt kann man aber bei allen Patienten von einem guten funktionellen, emotionalen und kognitiven Zustand ausgehen, der eine gute Arbeitsfähigkeit und gute soziale Interaktion zur Folge hat.

Auch in den Symptomskalen werden nur geringe Einschränkungen deutlich. Von neun Summenskalen liegt bei sieben der Median beider Gruppen bei 0, das 3. Quartil maximal bei 33. Lediglich die Symptome Müdigkeit und Schlafstörungen werden öfter angegeben. Der Median des Summenscores „Müdigkeit“ liegt bei 22 (Gruppe 1) bzw. 28 (Gruppe 2). Es besteht damit kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen. Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Symptomausprägung Müdigkeit in beiden Gruppen im unteren Bereich liegt und nicht zwangsläufig mit der Strahlentherapie in Verbindung gebracht werden kann. Das gleiche gilt für das Symptom Schlafstörungen. Auch wenn hier der Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlicher zu sein scheint und das 3. Quartil in der Patientengruppe 2 bei 67 liegt, so können Schlafstörungen vielerlei Ursachen haben und sind nicht ohne weiteres auf die Strahlentherapie zurückzuführen. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang zum Beispiel die emotionale Belastung, deren Ausprägung oben bereits beschrieben wurde. Auch das Alter hat einen Einfluss auf die Belastbarkeit und Ermüdbarkeit der Patienten. Immerhin liegt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Befragung bei 69 Jahren, in der Patientengruppe 1 bei 68 Jahren und in der Gruppe 2 bei 70 Jahren. Andererseits muss bedacht werden, dass bei manchen Patienten die Bestrahlung schon längere Zeit zurückliegt und mögliche Beschwerden unmittelbar nach der Strahlentherapie nicht in die Bewertung eingehen. Alle anderen Faktoren, die in den Symptomskalen berücksichtigt werden, wie Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Belastung stellen kein Problem für die Patienten dar. Insgesamt betrachtet kann man also von einer guten Verträglichkeit der Strahlentherapie ausgehen.

Bei der Beurteilung der Lebensqualität ist die Spannbreite der gegebenen Einschätzungen sehr groß. Von einer sehr guten bis zu einer sehr unzufriedenen Einschätzung wird alles von den Patienten angegeben. Der Median liegt in beiden Gruppen genau in der Mitte. Betrachtet man die Formulierung der Antwortmöglichkeiten, so beurteilt die Hälfte der Patienten damit ihren körperlichen Zustand und die Lebensqualität insgesamt als „recht gut“.

Bei der Frage nach einer sekundären Therapie gilt es neben der Effizienz auch die Nebenwirkungen der Therapie abzuschätzen. Für den Patienten ist es wichtig zu wissen, ob eine ergänzende Strahlentherapie die Nachwirkungen der vorangegangenen Operation verstärkt. Das gilt besonders für die Harnkontinenz und die erektile Funktion.

*Kontinenzprobleme* gehören zu den Nebenwirkungen vor allem der operativen und weniger der strahlentherapeutischen Therapie. In Studien ist der Einfluss der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie auf die Kontinenz untersucht worden. Van Cangh et al. (1998) finden in einer prospektiv randomisierten Studie keinen signifikanten Einfluss der Strahlentherapie auf die Harnkontinenz nach radikaler Prostatektomie. Auch in einer Publikation von Hofmann et al. (2003), in der die Ausprägung der Harnkontinenz bei Patienten mit und ohne Strahlentherapie nach Prostatektomie untersucht wird, können keine langfristigen Unterschiede festgestellt werden. Zwar ist ein temporärer Effekt der Strahlentherapie nach 4 Monaten erkennbar, nach 8 und 12 Monaten sind die Ergebnisse aber einander angeglichen. Formenti et al. (2000) weisen eine nahezu äquivalente Rate an Harnkontinenz bei bestrahlten und nicht-bestrahlten Patienten auf (88 % vs. 86 %) und auch Fontaine et al. (2004) bestätigen keine Verschlechterung der Kontinenz durch die Strahlentherapie.

Bei der Auswertung des International Prostate Symptom Scores unseres Patientenkollektivs sind die Ergebnisse bezüglich der Harnkontinenz insgesamt zufriedenstellend. Eine schwere Symptomausbildung geben nur 6 bzw. knapp 10 % der Patienten an. Bei den meisten liegt nur eine milde Symptomausprägung vor. Immerhin bei einem Drittel der Patienten liegt eine mittelgradige Harninkontinenz vor. Es ist zu beachten, dass es sich in unserem Kollektiv um bereits operierte Patienten handelt. Es kann durch die retrospektive Erhebung nicht nachvollzogen werden, ob die Symptome durch die Strahlentherapie verursacht oder verstärkt worden sind. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die Harntraktinkontinenz durch die Strahlentherapie neu auftritt. Die radikale Prostatektomie ist durch ihren invasiven Charakter und aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen Prostata und Urethra viel wahrscheinlicher für eine Inkontinenz verantwortlich. Durch die Strahlentherapie wäre eine leichte Symptomverstärkung zum Beispiel durch entzündliche Reaktionen denkbar, allerdings ist diese in den meisten Fällen nur temporär. Wenn man sich die Altersverteilung ansieht, so ist auch hier nicht von einem deutlichen Einfluss auszugehen, da das Durchschnittsalter der jeweiligen Ausprägungsgrade mit 66, 68 und 67 Jahren nicht wesentlich voneinander abweicht. Andererseits

sind andere Einflüsse auf die Harnkontinenz, wie zum Beispiel Komorbiditäten nicht auszuschließen. Nur der Vergleich mit den Ergebnissen von primär bestrahlten Patienten gäbe Aufschluss über den alleinigen Einfluss der Strahlentherapie.

Bei der Bewertung der Lebensqualität bezüglich der Harntraktsymptomatik geben 88 % der Gruppe 1 und 72 % der Gruppe 2 an, sich überwiegend zufrieden, zufrieden oder ausgezeichnet zu fühlen. Nur 2 bzw. 6 % sind hinsichtlich der Harnkontinenz überwiegend unzufrieden oder unglücklich. Trotz objektiver Symptomausprägung sind dennoch die meisten Patienten mit ihrer Situation nicht unglücklich.

Die *erektilen Dysfunktion* ist ein häufiges Problem nach radikaler Prostatektomie. Sie ist von der Operationsmethode abhängig und tritt insgesamt bei ca. 90 % der Patienten auf (Altwein und Keuler, 1989; Altwein und Rübgen, 1993; Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1998). Da die Patienten unserer Studie von ganz unterschiedlichen Operateuren behandelt worden sind, können wir keinen Vergleich zwischen den Operationsmethoden ziehen. Formenti et al. (2000) zeigen keinen Einfluss einer strahlentherapeutischen Behandlung auf die Potenz. Die Ausprägung der erektilen Dysfunktion wird lediglich von operativen Faktoren wie nervenschonenden Techniken beeinflusst.

Die Ergebnisse der Befragung unseres Patientenkollektivs sind insgesamt schlecht. Ca. 90 % aller Patienten geben eine schwere erektilen Dysfunktion an. Keiner ist frei von einer erektilen Dysfunktion. Auch wir können also bestätigen, dass die erektilen Dysfunktion bei Patienten nach radikaler Prostatektomie ein großes Problem darstellt. Wie groß der Einfluss der Strahlentherapie dabei ist, kann unseren Daten nicht entnommen werden.

Zum Vergleich haben Hu et al. (2006) in ihrer Studie Patienten herangezogen, die nur eine primäre Strahlentherapie erfahren haben. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sexualfunktion im Vergleich zu Patienten mit Salvage-Bestrahlung, während die Ergebnisse bei lediglich operierten Patienten im Vergleich zu nachbestrahlten Patienten in dieser Hinsicht signifikanter besser sind. Somit scheint die zusätzliche Radiotherapie einen Einfluss auf die Sexualfunktion zu haben. Allerdings ist zu beachten, dass die Nachbeobachtungszeit in dieser Studie bei alleiniger oder ergänzender Bestrahlung bei 12 bis 18 Monaten liegt, während sie bei ausschließlich operierten Patienten dagegen bei 26 bis 32 Monaten liegt.

Die Betrachtung der Altersverteilung zeigt zwar, dass das Durchschnittsalter bei Patienten mit schwerer erektiler Dysfunktion mit 67 Jahren mindestens drei Jahre höher liegt als in den anderen

Ausprägungskategorien, allerdings gehören 90 % aller Patienten dieser Gruppe an, so dass man die Berechnung des Durchschnittsalters in den anderen Gruppen nur sehr eingeschränkt zum Vergleich heranziehen kann. Insgesamt sind die Patienten im Durchschnitt unter 70 Jahre alt. Ein Alterseinfluss ist denkbar, aber sicherlich nicht vorauszusetzen. Wenn man sich die Zeitspanne zwischen Operation und Strahlentherapie anschaut, so ist nicht von vorübergehenden Symptomen auszugehen, da der Mittelwert in der Gruppe der nach PSA-Rezidiv bestrahlten Patienten mit schwerer erektiler Dysfunktion 46 Monate beträgt. Nach dieser Zeit ist nicht mehr mit einer Verbesserung der Symptomatik zu rechnen.

Betrachtet man insgesamt die Ausprägung der Nebenwirkungen, so kann man bei einer sekundären Strahlentherapie von geringen Einflüssen auf das Gesamtbefinden ausgehen. Symptome wie Müdigkeit oder Schlaflosigkeit können eher mit der Krankheitssituation als mit der strahlentherapeutischen Behandlung in Verbindung gebracht werden. Die hohe Ausprägung der erektilen Dysfunktion ist mit dem vorausgegangenen operativen Eingriff zu erklären. Inwieweit die Harntraktsymptomatik durch die Bestrahlung beeinflusst wird, ist nicht eindeutig zu klären. Man kann aber nach heutigem Kenntnisstand höchstens von einer temporären Verstärkung ausgehen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Patienten eine gute subjektive Einschätzung ihrer Lebensqualität angeben. Der Ausprägung möglicher Nebenwirkungen der Prostatakarzinomtherapie steht demnach die Behandlung und Heilung einer lebensbedrohlichen Erkrankung gegenüber. Für einen Therapieerfolg nehmen viele Patienten mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

## 5 Zusammenfassung

Unsere Studie konnte den positiven Effekt der Strahlentherapie auf die biochemische Rezidivfreiheit bei Patienten nach radikaler Prostatektomie zeigen. Die Ergebnisse der Bestrahlung nach R1-Resektion waren dabei signifikant besser als die der Bestrahlung bei biochemischem Rezidiv. Als Einflussfaktoren wurden für beide Bestrahlungsgruppen Tumorstadium, Gleason-Score, der PSA-Wert vor Bestrahlung, präoperativer PSA, PSA-Verdopplungszeit, die Zeit bis zum Rezidiv und der adjuvante Hormonentzug untersucht.

In der univariaten Analyse der nach einer R1-Resektion bestrahlten Patienten waren Gleason-Score, der PSA-Wert vor Bestrahlung, sowie präoperativer PSA-Wert signifikant. In der multivariaten Analyse blieben lediglich der PSA-Wert vor Bestrahlung ( $<$  bzw.  $\geq 0,1$  ng/ml) und der präoperative PSA-Wert signifikant.

In der univariaten Analyse der Patienten mit Salvage-Bestrahlung konnte für Gleason-Score, PSA-Wert vor Bestrahlung, präoperativen PSA-Wert, sowie die PSA-Verdopplungszeit ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. In der multivariaten Analyse blieben in dieser Gruppe die PSA-Verdopplungszeit, sowie ebenfalls der PSA-Wert vor Bestrahlung ( $<$  bzw.  $\geq 1,17$  ng/ml) signifikant. Damit stellt sich vor allem der PSA-Wert sowohl in seiner Höhe als auch in seiner Dynamik als wichtiger Prognosefaktor dar. Insgesamt scheint aus einer frühzeitigen Bestrahlung eine bessere Prognose zu resultieren. Besonders bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv sollte nicht zu lange mit einer Bestrahlung gewartet werden, da hier die Prognose insgesamt bei höheren PSA-Werten und mit einer geringen PSA-Verdopplungszeit, die einen zeitabhängigen Faktor darstellt, schlechter wird.

Bei der Betrachtung der Lebensqualität anhand der Fragebögen fällt insgesamt eine gute Lebensqualität auf. Allerdings stellt die hohe Ausprägung der erektilen Dysfunktion ein Problem dar. Inwiefern diese jedoch auf die Strahlentherapie zurückzuführen ist oder ob sie vielmehr Resultat der vorausgegangenen Operation ist, geht aus unserer Untersuchung nicht hervor.

Insgesamt steht den Nebenwirkungen der erhebliche Therapieerfolg gegenüber. Wie man an unserer Studie sehen kann, profitieren 88 % der nach R1-Resektion bestrahlten Patienten und immerhin 40 % der Patienten nach Salvage-Bestrahlung von einer sekundären Strahlentherapie. Somit ist noch nach 5 Jahren von einem klaren Behandlungserfolg auszugehen. Die Strahlentherapie ist demnach als sekundäre Maßnahme in der Therapie des Prostatakarzinoms zu empfehlen. Der kurative Charakter macht sie der Hormonentzugstherapie überlegen.

## 6 Anhang: Fragebögen

### Quality of Life-Questionnaire (QLQ-C30 V.2)

		Nein	Ja
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6.	Sind Sie in Ihrer Arbeit eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Sind Sie in der Fähigkeit eingeschränkt, Ihren Hobbies nachzugehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Mußten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## International Prostate Symptome Score (IPSS)

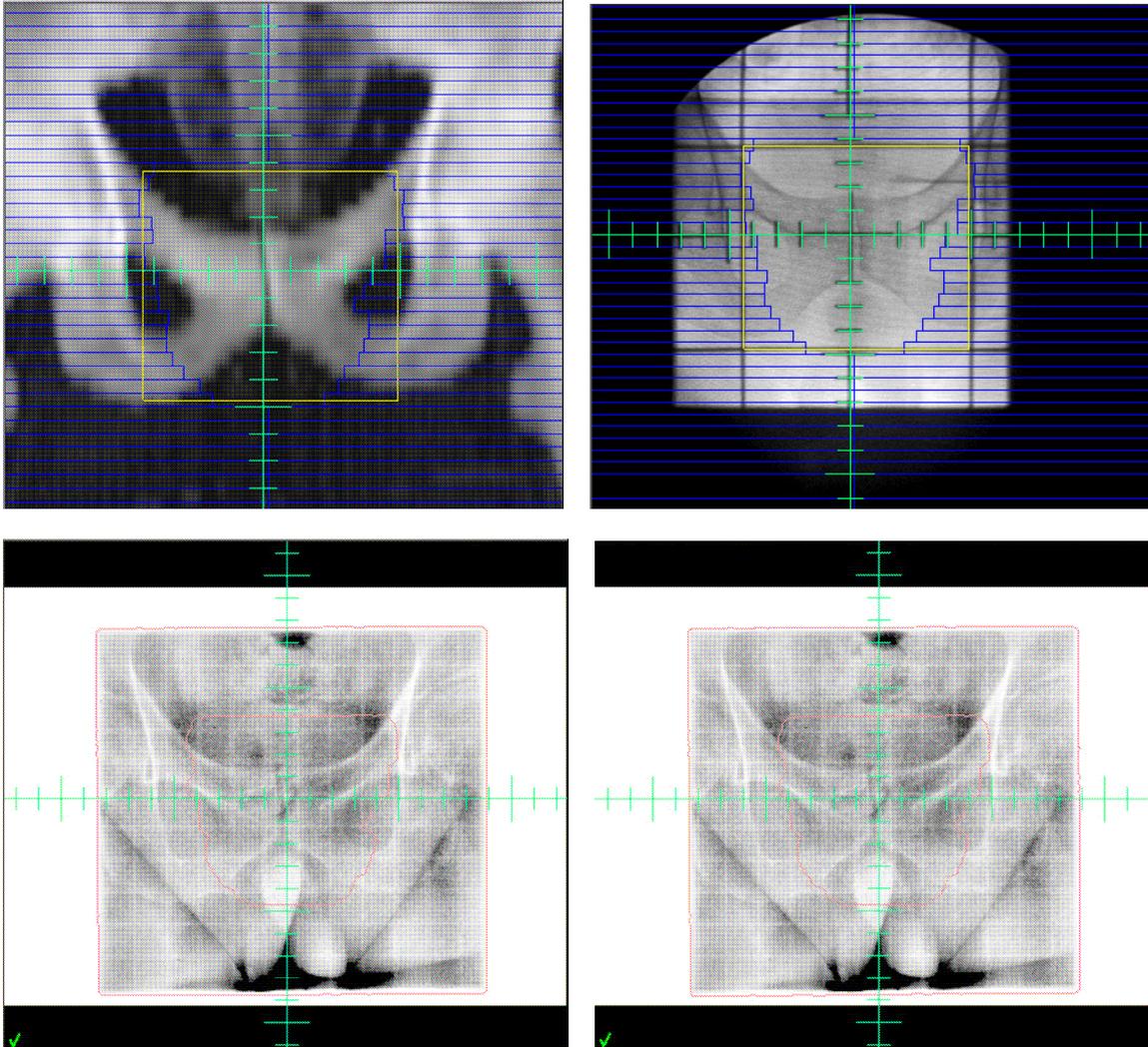
		niemals	Seltener als in 1 von 5 Fällen	Seltener als in der Hälfte aller Fälle	Ungefähr in der Hälfte aller Fälle	In mehr als der Hälfte aller Fälle	Fast immer
1.	Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?						
2.	Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?						
3.	Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern)?						
4.	Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?						
5.	Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?						
6.	Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?						
		niemals	1 mal	2 mal	3 mal	4 mal	5 mal
7.	Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgeblich ist die Zeit vom Zubettgehen bis zum Aufstehen morgens.						

	Ausgezeichnet	Zufrieden	Überwiegend zufrieden	Teils zufrieden, teils unzufrieden	Überwiegend unzufrieden	Unglücklich	Sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen zukünftig nicht mehr änderten?							



## 7 Anhang: Bestrahlungsplan

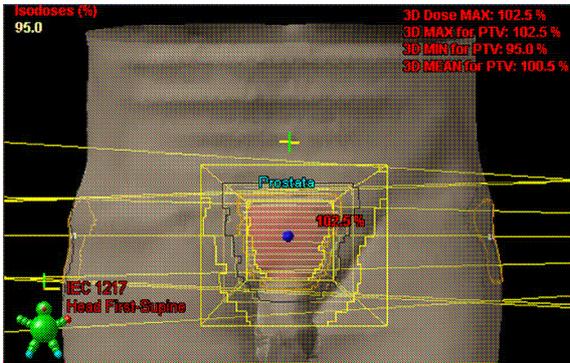
### Perkutane Bestrahlung – Simulation



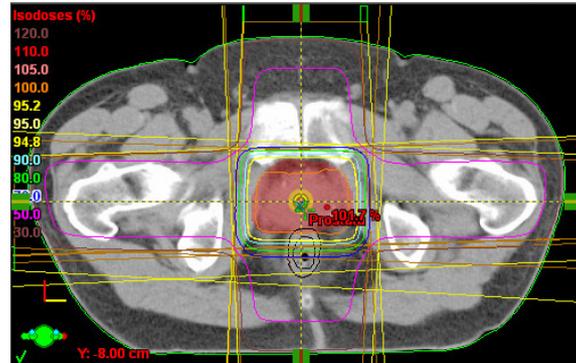
Bei der Simulation wird das über Röntgenbilder ermittelte Bestrahlungsfeld auf den Patienten übertragen. Regelmäßige röntgenologische Kontrollen erfolgen im Laufe der Strahlenbehandlung.

# Perkutane Bestrahlung – Planung

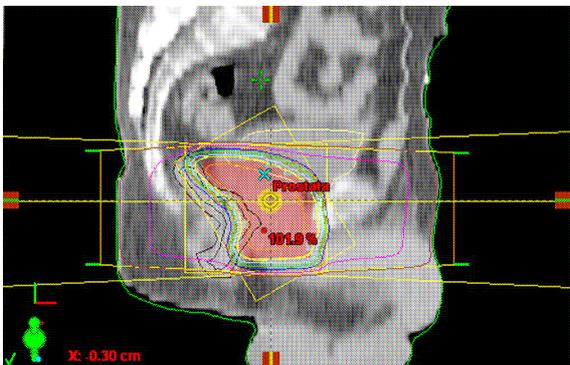
Model View



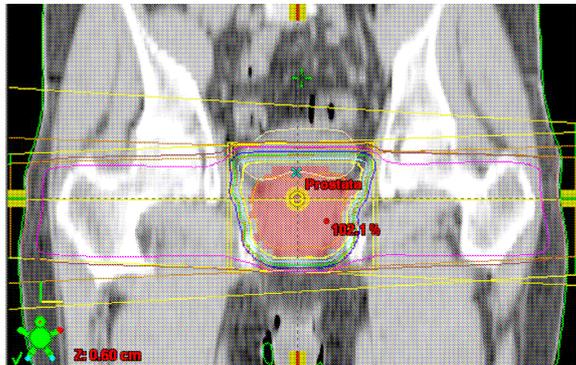
Transversal



Frontal



Sagittal



Fields		Dose Prescription			Calculation Options																
Group	Field ID	Technique	Machine/Energy	Weight	Scale	Gantry Rtn [deg]	Coll Rtn [deg]	Couch Rtn [deg]	Wedge	Field X [cm]	X1 [cm]	X2 [cm]	Field Y [cm]	Y1 [cm]	Y2 [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	SSD [cm]	MU	Ref. D [Gy]
<input type="checkbox"/>	Pros000	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	0.0	0.0	0.0	None	9.3	+4.4	+4.9	8.5	+4.8	+3.7	-0.3	-8.0	0.6	89.0	50	0.609
<input type="checkbox"/>	Pros090	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	90.0	330.0	0.0	None	7.5	+3.4	+4.1	10.7	+5.2	+5.4	-0.3	-8.0	0.6	82.8	59	0.825
<input type="checkbox"/>	Pros180	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	180.0	0.0	0.0	None	9.9	+5.3	+4.6	8.6	+4.7	+3.8	-0.3	-8.0	0.6	89.9	49	0.586
<input type="checkbox"/>	Pros270	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	270.0	0.0	0.0	None	9.3	+5.6	+3.7	8.5	+4.7	+3.8	-0.3	-8.0	0.6	82.1	61	0.661

Bei der Planung der Bestrahlung wird das Bestrahlungsfeld (roter Bereich) anhand von Bildern einer Computertomographie in mehreren Ebenen so gewählt, dass das umliegende gesunde Gewebe weitestgehend ausgeschlossen wird. Bei der Boost-Bestrahlungseinheit erfolgt eine erneute Planung und Simulation. Das Strahlenfeld kann entsprechend kleiner gewählt werden.

# TREATMENT PLAN REPORT

## PATIENT

Name: [REDACTED] IDs: [REDACTED]  
 Birthdate: [REDACTED] Sex: Male

## PLAN

### General

Plan Id: Prostata nS Plan Name: Prostata nS  
 Course Id: Becken Juli05 Course Intent: Curative  
 Plan Created: Mittwoch, 27. Juli 2005 10:11:11 by matschull  
 Plan Last Modified: Mittwoch, 3. August 2005 10:51:28 by christel

### Image

Image Id: Becken250705  
 Image Name: Becken250705  
 Image Series Id: Series\_2  
 Image Modality: CT  
 Imaging Device: Somatom Emotion  
 Patient Imaging Orientation: Head First-Supine  
 Patient Treatment Orientation: Head First-Supine  
 Image Origin: User origin DICOM offset = (0.05cm, -16.63cm, 0.00cm)  
 Image Approval: Donnerstag, 28. Juli 2005 10:27:56 by matschull

### Structures

Id	CT Value	Name
Blase	from image	Blase
Body	from image	Body
Boost	from image	Boost
PTV	from image	PTV
Rektum	from image	Rektum
li.Huefte	from image	li.Huefte
re.Huefte	from image	re.Huefte

### Dose Prescription

Target Volume: PTV  
 Primary Reference Point: Prostata  
 Relative Dose in Primary Reference Point: 100.0 %  
 Fractionation: Plan1  
 Prescribed Dose: 50.400 Gy (1.800 Gy / fraction)  
 Dose at primary reference point: 50.400 Gy (1.800 Gy / fraction)  
 Number of Fractions: 28  
 Interval Days: 1  
 Fractions Per Day: 1  
 Fractions Per Week: 5  
 Plan Normalization Value: 94.4 %  
 Plan Normalization Method: 100% in Primary Reference Point  
 Plan Normalization Point: -1.3 cm, -13.0 cm, 1.6 cm  
 Prescribed Dose Percentage: 100.0 %

### Calculation Options

Photon Algorithm: PBC\_7234  
 Calculation Grid: 5 mm  
 Inhomogeneity Correction: Modified Batho  
 Std Arc Calculation Segments: 14  
 Arc Normalization: Plan  
 Isocentric Normalization: Plan  
 Fixed SSD Normalization

## 8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Wirkungsbereiche von Photoeffekt, Compton-Effekt und Paarbildung bei der Wechselwirkung von Strahlung und Materie.....	21
Abbildung 2:	Phasen des Zellzyklus: G1 = Wachstumsphase, S = DNA-Synthese, G2 = Vorbereitung der Zellteilung, G0 = Ruhephase, M = Mitose .....	22
Abbildung 3:	Schematischer Aufbau eines Linearbeschleunigers .....	24
Abbildung 4:	Linearbeschleuniger in der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg .....	36
Abbildung 5:	Simulator in der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg.....	37
Abbildung 6:	4-Felder-Box-Technik für die Bestrahlung eines Prostatakarzinoms (* = Referenz-Dosispunkt, ■ = Maximaldosis, □ = Minimaldosis) .....	38
Abbildung 7:	Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs nach postoperativer Strahlentherapie.....	48
Abbildung 8:	T-Stadium bei Patienten nach radikaler Prostatektomie .....	51
Abbildung 9:	Histopathologischer Differenzierungsgrad nach radikaler Prostatektomie.....	52
Abbildung 10:	PSA-Wert (ng/ml) vor radikaler Prostatektomie .....	55
Abbildung 11:	Rezidivhäufigkeit 5 Jahre nach Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie	58
Abbildung 12:	Grafische Darstellung des progressionsfreien Intervalls nach Strahlentherapie eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei R1-Resektion oder biochemischem Rezidiv nach Kaplan-Meier (p = 0,000*) .....	60
Abbildung 13:	Grafische Darstellung des progressionsfreien Intervalls nach Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Patienten mit R1-Resektion nach Kaplan-Meier .....	62
Abbildung 14:	Progressionsfreies Intervall nach Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie nach Kaplan-Meier.....	63
Abbildung 15:	Progressionsfreies Intervall nach Strahlentherapie bei R1-Resektion in Abhängigkeit vom Gleason-Score .....	64
Abbildung 16:	Progressionsfreies Überleben nach Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score .....	65
Abbildung 17:	Darstellung der Progressionsfreiheit bei Strahlenbehandlung nach R1-Resektion in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Radiotherapie .....	66
Abbildung 18:	Rezidivfreies Überleben nach Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor Bestrahlung .....	67
Abbildung 19:	Progressionsfreiheit nach Strahlentherapie bei R1-Resektion in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert.....	68
Abbildung 20:	Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf das progressionsfreie Überleben nach Salvage-Radiotherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.....	69
Abbildung 21:	Einfluss der PSA-Verdopplungszeit auf das progressionsfreie Intervall nach Radiotherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.....	71
Abbildung 22:	Rezidivfreie Überlebensrate nach Salvage-Bestrahlung bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach Prostatektomie in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Strahlentherapie.....	72

Abbildung 23:	Einfluss der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs auf die Progressionsfreiheit bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach Operation eines Prostatakarzinoms .....	73
Abbildung 24:	Einfluss der adjuvanten Hormonenzugstherapie auf die Rezidivfreiheit nach Strahlentherapie bei Patienten nach R1-Resektion .....	75
Abbildung 25:	Einfluss der adjuvanten Hormonenzugstherapie auf das progressionsfreie Überleben nach Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie .....	76
Abbildung 26:	Emotionaler Status nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie.....	81
Abbildung 27:	Arbeitsfähigkeit nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie	82
Abbildung 28:	Ausprägung des Symptoms Müdigkeit nach postoperativer Bestrahlung eines Prostatakarzinoms .....	83
Abbildung 29:	Ausprägung des Symptoms Schlafstörung nach Bestrahlung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie .....	84
Abbildung 30:	Bewertung der Lebensqualität nach postoperativer Bestrahlung bei Prostatakarzinom.....	86
Abbildung 31:	Ausprägung der Harntraktsymptomatik nach Radiotherapie.....	87
Abbildung 32:	Bewertung der Lebensqualität in Bezug auf die Ausprägung der Harntraktsymptomatik.....	88
Abbildung 33:	Ausprägung der erektilen Dysfunktion nach postoperativer Strahlentherapie ....	89

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersspezifische Referenzwerte für PSA .....	14
Tabelle 2: Überlebensraten für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T2c oder niedriger) nach 10 und 15 Jahren nach radikaler Prostatektomie .....	18
Tabelle 3: Beurteilungssystem der Radiation Therapy Oncology Group für Strahlenspätfolgen am gesunden Gewebe .....	29
Tabelle 4: Funktions- und Symptomskalen des Quality of Life Questionnaire der European Organization for Research and Treatment of Cancer .....	45
Tabelle 5: Ausprägung der Harntraktsymptomatik bei Berechnung des International Prostate Symptom-Summscores .....	45
Tabelle 6: Ausprägung der erektilen Dysfunktion bei Berechnung des International Index of Erectile Function-5-Summscores .....	46
Tabelle 7: Altersstruktur des Patientenkollektivs .....	49
Tabelle 8: Verteilung des T-Stadiums bei Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom .....	50
Tabelle 9: Histopathologisches Grading bei Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom .....	51
Tabelle 10: PSA (ng/ml) vor Strahlentherapie bei Patienten nach R1-Resektion .....	53
Tabelle 11: PSA (ng/ml) vor Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv .....	53
Tabelle 12: Präoperativer PSA-Wert (ng/ml) .....	54
Tabelle 13: PSA-Verdopplungszeit .....	56
Tabelle 14: Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie .....	56
Tabelle 15: Zeit zwischen Operation und Auftreten der ersten PSA-Wert-Erhöhung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie .....	57
Tabelle 16: Adjuvante Hormonenzugstherapie bei Radiotherapie eines Prostatakarzinoms .....	57
Tabelle 17: Rezidivhäufigkeit 5 Jahre nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms .....	58
Tabelle 18: Rezidivhäufigkeit 2 Jahre nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms .....	58
Tabelle 19: Cox-Regression für Patienten mit Strahlentherapie nach R1-Resektion eines Prostatakarzinoms .....	77
Tabelle 20: Cox-Regression für Patienten mit Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie .....	79
Tabelle 21: Funktioneller Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms .....	80
Tabelle 22: Arbeitsfähigkeit bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms .....	80
Tabelle 23: Emotionaler Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms .....	81
Tabelle 24: Kognitiver Status bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms .....	81
Tabelle 25: Soziale Interaktion bei Patienten nach Bestrahlung eines voroperierten Prostatakarzinoms .....	81
Tabelle 26: Ausprägung des Symptoms Müdigkeit nach postoperativer Radiotherapie .....	82
Tabelle 27: Ausprägung der Symptome Übelkeit und Erbrechen nach postoperativer Radiotherapie .....	83
Tabelle 28: Ausprägung des Symptoms Schmerzen nach postoperativer Radiotherapie .....	83

Tabelle 29: Ausprägung des Symptoms Kurzatmigkeit nach postoperativer Radiotherapie.....	83
Tabelle 30: Ausprägung des Symptoms Schlafstörung nach postoperativer Radiotherapie.....	84
Tabelle 31: Ausprägung des Symptoms Appetitmangel nach postoperativer Radiotherapie .....	84
Tabelle 32: Ausprägung des Symptoms Verstopfung nach postoperativer Radiotherapie.....	85
Tabelle 33: Ausprägung des Symptoms Durchfall nach postoperativer Radiotherapie .....	85
Tabelle 34: Ausprägung der finanziellen Belastung nach postoperativer Radiotherapie .....	85
Tabelle 35: Bewertung der Lebensqualität nach postoperativer Strahlentherapie.....	86
Tabelle 36: Ausprägung der Harntraktsymptomatik nach postoperativer Strahlentherapie .....	86
Tabelle 37: Ausprägung der Harntraktsymptomatik in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung .....	87
Tabelle 38: Bewertung der Lebensqualität in Bezug auf die Ausprägung der Harntraktsymptomatik.....	88
Tabelle 39: Ausprägung der erektilen Dysfunktion nach postoperativer Strahlentherapie .....	89
Tabelle 40: Ausprägung der erektilen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Alter.....	90
Tabelle 41: Ausprägung der erektilen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie .....	90
Tabelle 42: Vergleich der radikalen Prostatektomie mit und ohne Radiotherapie für pT3- Karzinome – 5 Jahre biochemisch krankheitsfreies Überleben .....	92
Tabelle 43: Einfluss der Höhe des PSA vor Beginn der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie als Indiz für das Therapieversagen.....	96

## 10 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergmann B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376

Abbas F, Scardino PT. Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 587-604

Alken P, Walz PH. *Urologie*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1992: 208-217

Altwein JE, Epidemiologie und Ätiologie, Diagnostik und Stadieneinteilung, Prognostische Faktoren. In: Helpap B, Rübber H, Hrsg. *Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik*. Berlin: Springer-Verlag, 1998a: 63-94

Altwein JE. Therapie des virginellen metastasierten Prostatakarzinoms. In: Helpap B, Rübber H, Hrsg. *Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik*, Berlin: Springer-Verlag, 1998b: 123-139

Altwein JE, Ebert T. Hormontherapie bei Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 1276-1282

Altwein JE, Keuler F. Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen nach radikaler Prostatektomie. In: Sommerkamp H, Altwein JE, Hrsg. *Prostatakarzinom – Spektrum der kurativen Therapie*. Basel: Karger, 1989: 215-243

Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. In: Jocham D, Miller K, Hrsg. *Praxis der Urologie II*: Berlin – New York: Thieme Verlag, 2003: 174-221

Altwein JE, Rübber H. *Urologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1993: 218-237

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: Consensus Statements on Radiation Therapy of Prostate Cancer: Guidelines for Prostate Re-Biopsy After Radiation and for Radiation Therapy With Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155-1163

Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165: 1146-1151

Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R. Ten language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: Developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol* 1997; 31: 129-140

Belka C, Ganswindt U. Strahlentherapie beim Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 1266-1270

Bottke B, Wiegel T. Vermeidung des Lokalrezidivs durch eine adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie – Indikationen, Ergebnisse und Nebenwirkungen. *Urologe* 2006; 45: 1251-1254

Bottke D, Wiegel T, Müller M, Höcht S, Altwein JE, Miller K, Hinkelbein W. Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 2255-2259

Cadeddu JA, Partin AW, De Weese TL, Walsh PC. Long term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159: 173-178

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542

Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 59: 51-60

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* 2002; 53: 269-276

Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996; 47: 232-235

Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The Changing Face of Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8146-8151

Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology* 1999; 54: 495-502

D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4567-4573

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998a: Qualitätssicherungsleitlinien – Dosisspezifikationen für die Teletherapie mit Photonenstrahlung. <http://www.awmf-online.de> (Zugriffsdatum: 15.07.2007)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998b: Radiotherapie des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 052/003 (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1997: Diagnostik des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/021 (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1998: Therapie des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/022 (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/036, Kurzfassung (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Djavan B, Judd WM, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA Progression Following Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: New Standards in the New Millenium. *European Urology* 2003; 43: 12-27

Dörr W. Strahlenpathologie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie: Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 81-91*

Egawa S, Arai Y, Tobisu K, Kuwao S, Kamoto T, Kakehi Y, Baba S. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2000; 3: 269-274

Egawa S, Ohori M, Iwamura M, Kuwao S, Baba S. Efficacy and limitations of delayed/salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *BJU International* 1999; 84: 815-820

Elias S, Parker RG, Gallardo D, Law J. Adjuvant Radiation Therapy after Radical Prostatektomie for Carcinoma of the Prostate. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 120-124

Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Path* 1996; 20: 286-292

Epstein L, Stewart B, Antunez A, Hewitt CB, Straffon RA, Montague DK, Dhaliwal RS, Jelden G. Half and total body radiation for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1979; 122: 330-332

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2006: EORTC Quality of Life Questionnaires. <http://www.eortc.be/home/qol/ExplQLQ-C30.htm> (Zugriffsdatum: 04.11.2006)

Fontaine E, Mouelli SB, Thomas L, Otmezguine Y, Beurton D. Urinary continence after salvage radiation therapy following radical prostatectomy, assessed by a self-administered questionnaire: a prospective study. *BJU International* 2004; 94: 521-523

Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997; 158: 1436-1439

Formenti SC, Lieskovsky G, Skinner D, Tsao-Wei DD, Groshen S, Petrovich Z. Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients treated with nerve-sparing prostatectomy. *Urology* 2000; 56: 453-458

Fornara P, Fischer K, Luboldt HJ, Doehn C, Semjonow A. Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 1820-1823

Fornara P, Luboldt HJ, Wolff J, Doehn C. Prostataspezifisches Antigen (PSA). In: Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/036, Vollversion (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Freeman JA, Cook DW, Lieskovsky G. Adjuvant radiation, chemotherapy, and androgen deprivation therapy for pathologic stage D1 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 44: 719-725

Fritz P, Roth SL, Pötter R, Hensley FE, Muskalla K, Weber KJ, Wannenmacher M, Macha HN, Dimopoulos J. Grundlagen und Technik der Brachytherapie. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie: Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag*, 2006: 93-136

Gasser TC, Sulser T, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW. Radikale Prostatektomie – Welcher Zugang für welchen Patienten? Dtsch Ärztebl 2004; 101: 2055-2057

Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie und Radioonkologie Erfurt, 2007: Wirkprinzip eines Linearbeschleunigers in der Medizin. <http://www.strahlentherapie-erfurt.de/physik.html>  
(Zugriffsdatum: 21.07.2007)

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2006: Krebs in Deutschland. <http://www.gekid.de> (Zugriffsdatum: 20.07.2006)

Golz R, Störkel S. Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T, Hrsg. Prostatakarzinom: Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin: Springer-Verlag, 1999: 3-44

Gross, AJ. Aktuelle Aspekte zur Therapie des Prostatakarzinoms. J Urol Urogynäkol 2002; 3: 4-7

Hammerer P, Lein M. Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Ärztebl 2004; 101: 1892–1893

Hammerer P, Luboldt HJ, Fichtner J, Rübber H. Abklärung suspekter Befunde durch Biopsie, Folgeuntersuchungen bei negativer Biopsie. In: Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/036, Vollversion (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Hammerer P, Ohlmann C, Heidenreich A. Pro und Contra – Adjuvante Therapie beim lokoregionär fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. Aktuel Urol 2004; 35: 371-374

Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 549-553

Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med* 1971; 25: 322-324

Hartmann G, Schlegel W. Physikalische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie: Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 49-80*

Höcht S, Wiegel T, Schostak M, Hinkelbein W. Adjuvante und kurative Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. *Onkologie* 2002; 25: 201-206

Hofmann T, Gaensheimer S, Buchner A, Rohloff R, Schilling A. An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in patients with and with no adjuvant radiation after radical prostatectomy. *BJU International* 2003; 92: 360-364

Holze S, Ernst J, Schwarz R. Gesundheitsbezogene Lebensqualität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Die endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie im Vergleich zur permanenten interstitiellen Brachytherapie. *Journal Onkologie* 2006; 6: 34

Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: Results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer* 2006; 107: 281-288

Hubmann R. Die historische Entwicklung der operativen Prostatachirurgie Teil 1: Die perineale Prostataenukleation. *Urologe [B]* 1997; 37: 604-608

Hubmann R. Die historische Entwicklung der Prostatachirurgie Teil 2: Suprapubische Techniken und die extrakapsuläre Prostatektomie. *Urologe [B]* 1998; 38: 42-47

Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 483-489

Köppen U, Wallner K. Prostatakarzinom – Alternativen zur radikalen Operation. Stuttgart – New York: Schattauer-Verlag, 2004

Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL. Longterm multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 915–928

Lein, M. Molekulare Formen des PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol Sonderheft* 2003; 5: 3-7

Leventis AK, Shahrokh SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM. Prediction of Response to Salvage Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer – Recurrence after Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1030-1039

Lissner J, Fink U. Radiologie I. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1992

Loughlin KR. Prostataspezifisches Antigen und Hormontherapie. In: PSA: Prostataspezifisches Antigen in Klinik und Praxis. ABW Wissenschaftsverlag, 2004: 74-77

MacDonald OK, D'Amico AV, Sadetsky N, Shrieve DC, Bakst AW, Carroll PR. Predicting men at high risk for PSA failure after salvage radiotherapy for rising PSA following prostatectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4570

Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 731-736

Nachtigall D. Physikalische Grundlagen für Dosimetrie und Strahlenschutz. München: Thiemig-Verlag, 1971

Namiki S, Satoh T, Baba S, Ishiyama H, Hayakawa K, Saito S, Arai Y. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: A prospective longitudinal study. *Urology* 2006; 68: 1230-1236

Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer; pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993, 20: 687-693

Onkologischer Arbeitskreis Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 1998: Das Prostatakarzinom.  
<http://www.dkfz.de/tzhdma/tr21.htm> (Zugriffsdatum: 20.07.2006)

Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, Morris CG, Zlotecki RA. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: Impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology* 2004; 64: 982-986

Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005; 174: 1282-1286

Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E, Cheung P, Deboer G, Chander S. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 78-83

Petroski RA, Warlick WB, Herring J, Donahue TF, Sun L, Smith CV, Connelly RR, McLeod DG, Moul JW. External beam radiation therapy after radical prostatectomy: efficacy and impact on urinary continence. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2004; 7: 170-177

Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Formenti S, Baert L, Streeter O, Skinner DG. Radical prostatectomy and post-operative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 139-147

Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, Krall JM, Lawton CA, Grignon D, Al-Sarraf M, Abrams RA, Caplan R, John MJ, Rotman M, Cox JD, Doggett S, Rubin P, Soloway MS. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616-623

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–1597

Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 576-581

Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology* 1996; 47: 59-66

Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830

Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 69-79

Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 941-947

Sautter-Bihl ML. Radioonkologie – Kongressbericht. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 469-471

Schalkhäuser K, Gleißner J. Standes- und sozialpolitische Aspekte der PSA-Früherkennung. In: Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/036, Vollversion (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The Use of Radiotherapy for Patients with Isolated Elevation of Serum Prostate Specific Antigen Following Radical Prostatectomy. *Clin Urol* 1996a; 156: 1725-1729

Schild SE, Wong WW, Grado GL. The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathological stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996b; 34: 535-541

Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-2040

Schröder F. Stärken und Schwächen des PSA-Wertes als Screeningparameter. *J Urol Urogynäkol* 2006; 1: 7-8

Sökeland J, Weiß H, 2005: Behandlung des Prostatakarzinoms.  
[http://www.prostata.de/pca\\_behandlung.html](http://www.prostata.de/pca_behandlung.html) (Zugriffsdatum: 13.06.2005)

Steiner U, Miller K. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom im Operationspräparat – was tun? *Urologe [B]* 1998; 38: 31-34

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr. FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for a standardized Definition. *J Clin Oncol* 2006a; 24: 3973-3978

Stephenson AJ, Pollack A, Kattan MW, Scardino PT. Predicting the outcome of salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2006b; 24: 4514

Stephenson AJ, Shahrokh FS, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

JAMA 2004; 291: 1325-1332

Steuber T, Graefen M, Huland H. Einfluss der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms – eine aktuelle Standortbestimmung. Blickpunkt DER MANN 2006; 4: 9-25

Stief CG, Wetterauer U. Störungen der erektilen Potenz nach Strahlentherapie und Radikaloperation. In: Sommerkamp H, Altwein JE, Hrsg. Prostatakarzinom – Spektrum der kurativen Therapie. Basel: Karger, 1989: 306-312

Stuschke M, Budach V, Böhmer D. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Dtsch Ärztebl 2004; 101: 2690-2694

Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year Biochemical Relapse-free Survival After External Beam Radiation and Brachytherapy for Localized Prostate Cancer: The Seattle Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 944-952

Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, Sullivan LD. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: Improved local control. J Urol 1996; 155: 1983-1986

Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL, Pollack A. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 755-763

Terai A, Matsui Y, Yoshimura K, Arai Y, Dodo Y. Salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy. BJU International 2005; 96: 1009-1013

Tunn UW, 2006: Hormonal Therapy & Prostate Cancer: New Uses for an Old Treatment - Update on Intermittent Hormonal Therapy. <http://webcasts.prous.com/aua2006> (Zugriffsdatum: 20.11.2006)

Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Petersen RO, Corn BW. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999a; 42: 501-506

Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Strup SE, Mulholland SG, Dicker AP, Petersen RO, Newschaffer CJ. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: A matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999b; 45: 53-58

Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159: 164-166

Velikova G, Stark D, Selby P. Quality of life instruments in oncology. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1571-1580

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163

Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, Bahnsen J. Allgemeine Grundlagen. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie*. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 3-9

Weber KJ, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie*. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 11-48

Weißbach L, Sedlmayer F. Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol* 2004; 3: 3-11

Wiegel T. Langzeitergebnisse der Strahlentherapie bei Prostatakarzinomrezidiven nach radikaler Prostatektomie. *Strahlentherapie und Onkologie* 1998a; 174: 640-644

Wiegel T. Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie in der Therapie des Prostatakarzinoms? *Urologe [B]* 1998b; 38: 58-64

Wiegel T. Strahlentherapie nach Radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom. *Symposium medical* 2006; 16: 47-48

Wiegel T, Hinkelbein W. Strahlentherapeutische Optionen nach radikaler Prostatektomie. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T, Hrsg. *Prostatakarzinom: Urologische und strahlentherapeutische Aspekte*. Berlin: Springer-Verlag, 1999: 201-210

Wiegel T, Hinkelbein W, Miller K, 2005: *Methoden der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom*. [http://www.prostata.de/fileadmin/MDB/Pdf/bro\\_strahlentherapie.pdf](http://www.prostata.de/fileadmin/MDB/Pdf/bro_strahlentherapie.pdf) (Zugriffsdatum: 13.06.2005)

Wiesner C, Borchers H, Brehmer B, Biesterfeld S, Maurer H, Eble MJ, Jakse G. Das lokale Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. *Aktuelle Urologie* 2002; 33: 196-200

Wirth M, Pientka L. Epidemiologische Grundlagen der Krebsfrüherkennung beim Prostatakarzinom. In: *Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2002: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms)*. <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/036, Vollversion (Zugriffsdatum: 11.02.2006)

Wirth M. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. In: *Helpap B, Rübber H, Hrsg. Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik*. Berlin: Springer-Verlag, 1998: 95-122

Wirth MP, Engelhardt FM. PSA-Rezidiv nach primär kurativer Therapie – lokal oder systemisch? Wann ist eine kurative Zweittherapie noch möglich? *Urologe* 2005; 44: 997-1007

Wirth MP, Froschermaier SE, Manseck A. Indikation zur radikalen Prostatektomie – Wann? Urologe [B] 1998; 38: 65-69

Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol 1998; 159: 5

Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 317-323

Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: T1-T3

Zierhut D. Prostatakarzinom. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. Strahlentherapie: Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 595-610

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Longterm (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1850-1857

## **Danksagungen**

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, besonders den Patienten für ihr Vertrauen und die Mithilfe.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Norbert Leipner für die Überlassung des Themas, seine ständige Gesprächsbereitschaft und seine engagierte Begleitung, die das Zustandekommen der Arbeit ermöglicht haben.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Thomas Feyerabend und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Praxis für Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg sowie der Praxis am St. Josef-Hospital in Troisdorf für ihre bereitwillige Mithilfe.

Herrn Tobias Höller danke ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre große und geduldige Unterstützung während meines Studiums und der Erstellung dieser Arbeit