

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

**ERFASSUNG DER LANGZEITERGEBNISSE (10 JAHRE)
DER KOMBINIERTEN
TELE-/HIGH-DOSE-RATE-BRACHYTHERAPIE
(KIELER METHODE)
BEIM PROSTATA-KARZINOM**

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

vorgelegt von
NURIA HELENA ZAKIKHANY
aus Göttingen

Kiel 2012

1. Berichtstatter: PD Dr. med. Razvan Galalae

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

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14. Februar 2013

gez.: Prof. Dr. med. H.-A. Horst

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Anatomie der Prostata	1
1.3 Diagnostik	2
1.4 Risikoklassifikation	3
1.5 Therapie.....	3
1.5.1 Operation.....	4
1.5.2 Alleinige perkutane Strahlentherapie	5
1.5.3 Brachytherapie	5
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Datenerhebung	7
2.2 Patientenkollektiv	7
2.3 Kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie	10
2.3.1 Bestrahlungsplanung.....	10
2.3.1.1 Teletherapie.....	12
2.3.1.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie.....	13
2.3.2 Bestrahlungstechnik	15
2.3.2.1 Teletherapie.....	15
2.3.2.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie.....	16
2.4 Erfassung der Langzeittoxizität.....	17
2.5 Statistische Methoden.....	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Primäre Endpunkte	19
3.1.1 Gesamtüberleben.....	19
3.1.2 Krebspezifisches Überleben.....	20
3.1.3 Lokalrezidivrate	20
3.1.4 Fernmetastasenrate	21
3.1.5 Biochemische Tumorkontrolle	22
3.1.6 Tumorfrees Überleben.....	24

3.2 Primäre Endpunkte nach Risikogruppen	25
3.2.1 Gesamtüberleben.....	25
3.2.1.1 Low-Risk-Gruppe.....	25
3.2.1.2 Intermediate-Risk-Gruppe	26
3.2.1.3 High-Risk-Gruppe	27
3.2.2 Biochemische Tumorkontrolle	28
3.2.2.1 Low-Risk-Gruppe nach ASTRO.....	28
3.2.2.2 Intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO	29
3.2.2.3 High-Risk-Gruppe nach ASTRO.....	30
3.2.2.4 Low-Risk-Gruppe nach Phoenix	31
3.2.2.5 Intermediate-Risk-Gruppe nach Phoenix.....	32
3.2.2.6 High-Risk-Gruppe nach Phoenix	33
3.2.2.7 Zusammenfassung biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO	34
3.2.2.8 Zusammenfassung biochemische Tumorkontrolle nach Phoenix	35
3.2.3 Lokalrezidivrate nach Risikogruppen	35
3.2.3.1 Low-Risk-Gruppe	35
3.2.3.2 Intermediate-Risk-Gruppe	36
3.2.3.3 High-Risk-Gruppe	37
3.2.3.4 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive.....	38
3.3 Einfluss neoadjuvanter Hormontherapie auf biochemische Tumorkontrolle....	39
3.3.1 Gesamtkollektiv nach ASTRO	39
3.3.2 Gesamtkollektiv nach Phoenix	40
3.3.3 Kiel Protokoll 1 nach ASTRO	41
3.3.4 Kiel Protokoll 2 nach ASTRO	42
3.3.5 Kiel Protokoll 1 nach Phoenix.....	43
3.3.6 Kiel Protokoll 2 nach Phoenix.....	44
3.4 Sekundärer Endpunkt Langzeittoxizität	45
4 Diskussion	47
5 Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis	55

Abbildungsverzeichnis	62
Tabellenverzeichnis	65
Danksagung	66
Lebenslauf.....	67

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	gross tumor volume (makroskopisches Tumolvolumen)
HDR-BT	High-Dose-Rate-Brachytherapie
IGRT	image guided radiotherapy (bildgesteuerte Radiotherapie)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
iPSA	initialer Wert des Prostata-spezifischen Antigens
IV	irradiated volume (bestrahltes Volumen)
LDR-BT	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	minimal target dose (minimale Zieldosis)
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	planning target volume (Planungszielvolumen)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SE	standard error (Standardfehler)
TRUS	transrektaler Ultraschall
TV	treated volume (behandeltes Volumen)

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Prostata-Karzinom ist mit einer Anzahl von 65 582 Neuerkrankungen pro Jahr (Hochrechnung für das Jahr 2007, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2010) und einem Anteil von 25,4 % an allen diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland (Wirth et al 2011). Es ist ferner nach Lungen- und Darmkrebs die dritthäufigste Todesursache der Krebserkrankungen bei Männern. Insgesamt gehen ca. 10 % aller Krebssterbefälle bei Männern auf das Prostata-Karzinom zurück (Husmann et al. 2010). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (Husmann et al. 2010), die Empfehlungen zur Vorsorgeuntersuchung richten sich daher an alle Männer ab dem 50. Lebensjahr.

In Anbetracht der demographischen Entwicklung ist in den folgenden Jahren auch mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz des Prostata-Karzinoms zu rechnen, weil der Anteil der Bevölkerung über 65 Jahre steil ansteigen wird (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009). Es wird dabei davon ausgegangen, dass insbesondere der Anteil früher Stadien des Prostata-Karzinoms ansteigen wird. Diese Verschiebung erklärt sich durch den diagnostischen Einsatz des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker (Wirth et al 2011), sodass oftmals ein sonst bisher symptomloses Karzinom schon im Frühstadium entdeckt werden kann.

1.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata, umgangssprachlich Vorsteherdrüse, ist eine am Harnblasenboden lokalisierte extraperitoneal gelegene exokrine Drüse, die mit ihrer Funktion wesentlich an der Bildung der Ejakulatflüssigkeit beteiligt ist (Schiebler et al. 1999). Sie wiegt im Normalfall zwischen 15 und 30 Gramm und umschließt zwischen Blasenboden und Beckenboden die Urethra (Pars prostatica), während sie dorsal dem Rektum, ventral der Symphyse und lateral den Musculi levatores ani anliegt (Sack 1996).

Die Prostata wird nach McNeal (McNeal 1988) anatomisch in vier Zonen eingeteilt, die zwiebelartig die Urethra umschließen. Der Urethra anliegend findet sich die periurethrale Zone, umgeben von der Transitional-, der Zentral- und der peripheren Zone. Die Transitionalzone wird auch innere Zone genannt, die zentrale und die

periphere Zone werden als Außenzone zusammengefasst. Die periphere Zone ist mit einem Anteil von ca. 75 % des Prostatagewebes bei einer normalen Prostata die größte der vier Zonen. Auf der ventralen Seite der Prostata liegt das anteriore fibromuskuläre Stroma, welches keine Drüsen besitzt.

Kommt es zu einer Vergrößerung der Prostata im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie, vergrößern sich die periurethrale sowie die Transitionalzone, maligne Entartungen gehen meist von den Zellen der peripheren Zone aus (Schiebler et al. 1999).

1.3 Diagnostik

Die Diagnoseoptionen bei Verdacht auf ein Prostata-Karzinom bzw. die Staging-Untersuchungen bei histologisch gesichertem Malignom gliedern sich in körperliche Untersuchung (insbesondere rektale Tastuntersuchung), Bestimmung des initialen PSA-Wertes (iPSA), bildgebende Verfahren (transrektaler Ultraschall, ggf. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)) und die Entnahme von Stanzbiopsien und deren histologische Aufarbeitung.

Die histologische Sicherung erfolgt mittels Gewebeentnahme unter sonographischer Sichtkontrolle. Mit Hilfe einer Hohlnadel werden dabei systematisch aus allen Regionen der Prostata (von der Basis, der Mitte bis zum Apexbereich und aus dem linken sowie rechten Prostatalappen) mindestens 6 Stanzbiopsien entnommen.

Die histologische Untersuchung gibt Aufschluss über das Grading, also die Differenzierung des Tumorgewebes, welches heute bevorzugt nach dem Gleason Score eingeteilt wird (Humphrey 2004), über die Tumorlokalisierung und den prozentualen Tumoranteil in der jeweiligen Stanze. Bei histologischer Tumorsicherung und Verdacht auf eine stattgefundene ossäre Metastasierung (PSA > 10 ng/ml) sollte eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden (Stübinger et al. 2008).

Zur Detektion von Lymphknotenmetastasen hat sich bei vielen onkologischen Erkrankungen der Einsatz von Schnittbildverfahren wie CT und MRT durchgesetzt. Beide Methoden nehmen zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung des Prostata-Karzinoms zwar einen hohen Stellenwert ein, für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen sind sie jedoch nur bedingt einsetzbar. Insbesondere bei kleinen Lymphknotenmetastasen kommt es bei diesen Verfahren gehäuft zu falsch-negativen Befunden. Die sicherste Methode zur Diagnostik ist derzeit die operative

Lymphknotendissektion. Vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Stagings zeigt auch die an (^{11}C)Cholin- und (^{11}C)Acetat-gekoppelte Positronenemissionstomographie (PET). Im klinischen Alltag muss sich dieses Verfahren jedoch noch beweisen (Stattaus et al. 2005).

1.4 Risikoklassifikation

Die Einteilung des Prostata-Karzinoms erfolgt nach dem TNM-Stadium gemäß der internationalen UICC-Klassifikation (Wittekind, Meyer 2010). Hierbei beschreibt „T“ die Tumorausdehnung im Organ oder darüber hinaus, „N“ steht für Noduli (Lymphknoten) und zeigt an, ob ein Befall dieser vorliegt und „M“ gibt Auskunft über das Vorliegen von Fernmetastasen.

Anhand der prätherapeutischen Prognosefaktoren iPSA, T-Kategorie und Gleason-Score wurden Risikogruppen definiert, die heute entscheidend die Therapieplanung beeinflussen.

Als Low-Risk-Karzinome gelten hierbei Karzinome mit einer T-Kategorie \leq T2a (Tumorbefall $<$ 50 % eines Seitenlappens), PSA-Wert \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6. Bei dieser Gruppe liegt das Risiko für ein PSA-Versagen, definiert als ein erneuter Anstieg des PSA-Wertes nach der Therapie als Marker für ein Rezidiv, bei $<$ 25 % innerhalb von 5 Jahren. Intermediate-Risk-Karzinome definiert eine T-Kategorie T2b (Tumorbefall $>$ 50 % eines Seitenlappens), iPSA $>$ 10 bis \leq 20 ng/ml oder ein Gleason-Score von 7. Das Risiko für das 5 Jahres-PSA-Versagen liegt hier zwischen 25 und 50 %. Die Gruppe mit dem höchsten Risiko für ein PSA-Versagen (\geq 50 % innerhalb der ersten 5 posttherapeutischen Jahre) ist als High-Risk definiert. Hierunter fallen Karzinome mit einer T-Kategorie \geq T2c (Tumorbefall beider Seitenlappen) oder iPSA $>$ 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 (D'Amico et al. 1998).

1.5 Therapie

Derzeit bestehen verschiedene Behandlungskonzepte des Prostata-Karzinoms, welche sich in der Regel nach der prätherapeutischen Risikoklassifikation richten.

Der radikalen Prostatektomie als chirurgische Therapie, steht die strahlentherapeutische Behandlung, die häufig in Kombination mit einer Hormontherapie erfolgt, gegenüber. Bei der Strahlentherapie bestehen neben der Teletherapie (perkutane Bestrahlung) die Optionen der Implantation von Seeds als Low-Dose-Rate-Brachytherapie (bevorzugt bei Low-Risk Karzinomen), als auch die

Anwendung des interstitiellen Afterloadingverfahrens, also der direkten temporären Einführung der Strahlenquelle in den Tumor, im Sinne einer High-Dose-Rate-Brachytherapie (bei höherem Risiko). Beide brachytherapeutischen Verfahren können sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit der perkutanen Teletherapie angewandt werden (Stübinger et al. 2008). Unter nicht-kurativem Ansatz kommen außerdem die alleinige Hormontherapie (als Primärtherapie/Rezidivtherapie) als auch in seltenen Fällen die Chemotherapie (als Rezidivtherapie) zum Einsatz. Überwachende Therapieoptionen stellen die „active surveillance“ und das „watchful waiting“ dar. Das Therapiekonzept der „active surveillance“ besteht darin, Frühstadien des Prostata-Karzinoms engmaschig zu überwachen, um bei ersten Anzeichen einer Progression eine radikale Therapie einzuleiten. Die Therapieform des „watchful waiting“ sieht hingegen vor, erst bei einer symptomatischen Progression eine palliative Therapie einzuleiten (Parker 2004). Angewandt wird das „watchful waiting“ bei Patienten, denen man aus verschiedenen Gründen (z.B. fortgeschrittenes Alter, hohe Komorbidität) eine radikale Therapie nicht mehr zumuten kann.

Die Therapieentscheidung wird durch verschiedene Variablen bedingt. So ist sowohl die Risikoeinteilung des Tumors von entscheidender Bedeutung als auch die Berücksichtigung von Komorbidität, Lebenserwartung und Alter des Patienten bei Behandlungsbeginn (Stübinger et al. 2008).

Es lässt sich festhalten, dass die Brachytherapie in den letzten Jahren einen festen Platz in der Behandlung des Prostata-Karzinoms eingenommen hat. Während zwar bei Low-Risk-Tumoren nach wie vor die radikale Operation Therapie der ersten Wahl ist, so sind bei Intermediate-Risk-Tumoren die radikale Operation und die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie (Tele-/HDR-BT) als gleichwertig anzusehen. Bei High-Risk-Tumoren ist sogar alleinig die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie Therapie der ersten Wahl (Stübinger et al. 2008).

1.5.1 Operation

Die operative Therapie des Prostata-Karzinoms besteht in der radikalen Prostatektomie. Ziel dieser Operationsform sollte immer die R0-Resektion, also die restlose Entfernung allen Tumorgewebes sein. Für den Eingriff können verschiedene Zugangswege und Techniken gewählt werden (laparoskopisch, offen, roboterassistiert). Unterschiede bestehen in der Modifikation der

Operationstechniken, wie z.B. die Möglichkeit der nerverhaltenden radikalen Prostatektomie oder der Entfernung von Beckenlymphknoten (Stübinger et al. 2008).

1.5.2 Alleinige perkutane Strahlentherapie

Um bei der alleinigen perkutanen Strahlentherapie das gesunde Gewebe weitestgehend zu schonen, bedarf es einer genauen Therapieplanung. Diese wird auf der Basis eines CT-Datensatzes durch eine 3-dimensionale Bestrahlungsplanung berechnet. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Dosisverteilung individuell an das Zielvolumen (den Tumor) anzupassen und aus unterschiedlichen Richtungen den Tumor zu bestrahlen, ohne dem umliegenden Gewebe zu schaden. Diese Therapiemethode (konformale 3D-Radiotherapie) stellt den aktuellen Stand der Teletherapie dar.

Eine Weiterentwicklung dieser Technik ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Die IMRT ermöglicht auch die genaue Bestrahlung von komplexen Zielvolumina durch die Option, jeden Strahl einzeln in seiner Intensität zu modulieren und an die zu bestrahlende Tumordicke anzupassen (Herfarth und Sterzing 2008). Häufig wird die externe Bestrahlung in Kombination mit der Hormontherapie angewandt, da die Kombination beider Therapien einen additiven Effekt hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben zeigt (Bolla et al. 2002).

1.5.3 Brachytherapie

Die interstitielle Brachytherapie ermöglicht, ein Tumorgewebe zielgenau mit einer hohen Strahlendosis unter weitestgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes zu bestrahlen. Als radioaktive Isotope dienen Iridium-192, Iod-125 und Palladium-103.

Es besteht entweder die Möglichkeit die Strahlenquelle dauerhaft zu implantieren (Seeds) oder auf eine temporäre interstitielle Bestrahlung, wie das Afterloadingverfahren, zurückzugreifen. Die dauerhafte Implantation von Seeds, auch Low-Dose-Rate Brachytherapie genannt, wird bisher vor allem für den Einsatz bei Low-Risk Karzinomen empfohlen, da der kurative Erfolg bei höhergradigen Karzinomen nicht mit ausreichender Sicherheit zu erwarten ist (Wirth et al. 2002). Die temporäre interstitielle Bestrahlung (High-Dose-Rate Brachytherapie) wird als kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie vor allem bei höherem Risiko durchgeführt. Die Option, das Afterloadingverfahren bei Low-Risk-Tumoren als kurative

Monotherapie einzusetzen (Stübinger et al. 2008), wird bisher nur in Studien angewandt.

Beim Afterloadingverfahren werden in Vollnarkose oder Spinalanästhesie nach Planung mittels projektionsradiographischer Verfahren unter transrektaler sonographischer Kontrolle Hohlnadeln in das zu bestrahlende Volumen implantiert. Zur Bestrahlung werden diese Hohlnadeln mit dem Afterloader verbunden und nacheinander für kurze Zeit mit der aktiven Strahlenquelle beladen. Die jeweiligen Haltepositionen bzw. Haltezeiten der schrittbewegten Quelle werden dabei computergestützt vorberechnet und mit einer Präzision im Submillimeterbereich realisiert. Nach Beendigung des Vorganges werden sowohl Strahlenquelle als auch Hohlnadeln wieder entfernt. Das Afterloadingverfahren wird in der Regel mit einer perkutanen Bestrahlung (Teletherapie) kombiniert. Ein Konzept, welches 1986 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel entwickelt wurde, sieht dabei vor, ein Prostata-Karzinom mit einer fraktionierten interstitiellen Bestrahlung von 30 Gray (Gy) in zwei Sitzungen à 15 Gy mit einer täglichen perkutanen Bestrahlung von insgesamt 50 Gy zu kombinieren (Galalae et al. 2002).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung von Langzeitergebnissen (10 Jahre) der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie beim Prostata-Karzinom. Die untersuchte Population war hierbei ein Patientenkollektiv, welches zwischen 1986 und 1999 wegen eines Prostata-Karzinoms in der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie behandelt wurde. Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben, die biochemische Rezidivfreiheit und die Langzeit-Toxizität. Untersucht und verglichen wurden zwei aufeinander folgende historische Kollektive, die im Folgenden Kiel Protokoll 1 und 2 genannt werden.

Die erfassten Daten wurden weitgehend prospektiv gewonnen und durch eine zusätzliche Evaluation nach langem Follow-up komplettiert.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Studie basiert auf weitgehend prospektiv gewonnenen Daten von Patienten, die in den Jahren 1986 bis 1999 mit einer kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel aufgrund eines Prostata-Karzinoms behandelt wurden.

In den Jahren 1986 bis 1992 wurde das Kiel Protokoll 1 angewandt, bei dem das klinische Zielvolumen (CTV) der Teletherapie den anatomischen Bereich der Prostata, der Samenblasen und der gesamten pelvinen Lymphabflusswege (das große Becken) umfasst. Ab 1992 wurde das Kiel Protokoll 2 verwendet, bei welchem das CTV der Teletherapie auf das kleine Becken reduziert wurde (siehe Kapitel 2.3.1.1 bis 2.3.2.2).

Die Verlaufsdaten wurden durch eine enge Zusammenarbeit mit den betreuenden niedergelassenen Urologen und Hausärzten auf dem Postwege gewonnen und registriert. In einigen Fällen wurde die jeweilige Praxis nach Absprache auch direkt besucht und die Verlaufsdaten aktiv vor Ort erhoben.

Die Erfassung der Langzeitnebenwirkungen der kombinierten perkutanen und interstitiellen Bestrahlung erfolgte sowohl über die Informationen der niedergelassenen Urologen und Hausärzte als auch durch das direkt geführte Gespräch mit den Patienten. Zur Einteilung der Nebenwirkungen diente der nach der RTOG/EORTC-Klassifikation modifizierte Dokumentationsbogen der späten Nebenwirkungen „Abdomen/Unterbauch“, Version 1.0.

2.2 Patientenkollektiv

In den Jahren 1986 bis 1999 wurden insgesamt 244 Patienten, die aufgrund eines lokalisierten Prostata-Karzinoms in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel mit einer kombinierten Tele/-High-Dose-Rate Brachytherapie behandelt wurden, in die Studie aufgenommen.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei Diagnosestellung des Prostata-Karzinoms bei 67,6 Jahren (44-84 Jahre). Die Häufigkeiten nach einer Altersverteilung in Dekaden lassen sich aus der Tabelle 1 entnehmen.

Tabelle 1: Einteilung der Patienten nach Alter

Alter (in Jahren)	< 50	50-59	60-69	70-79	≥ 80	gesamt*
Kiel Protokoll 1*	4	14	59	41	4	122
Kiel Protokoll 2*	2	17	44	56	3	122
gesamt*	6	31	103	97	7	244

*Anzahl der Patienten

Die Indikation zur kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie war bei allen 244 Patienten ein lokalisiertes Prostata-Karzinom. Es handelte sich bei 155 Patienten (63,5 %) hierbei um ein primäres Prostata-Karzinom, bei 13 Patienten (5,3 %) um ein PSA-Rezidiv nach Langzeithormontherapie, bei 68 Patienten (27,9 %) um ein Prostata-Karzinom nach neoadjuvanter Hormontherapie < 6 Monate und bei 8 Patienten (3,3 %) um ein Prostata-Karzinom nach neoadjuvanter Hormontherapie > 6 Monate (siehe Tabelle 2). Patienten mit einem Prostata-Karzinom-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach Indikation

Indikation	Prostata-Karzinom				gesamt*
	primär	nach Langzeit-HT (PSA-Rezidiv)	nach neoadj. HT (< 6 Monate)	nach neoadj. HT (> 6 Monate)	
Kiel Protokoll 1*	89	5	27	1	122
Kiel Protokoll 2*	66	8	41	7	122
gesamt*	155	13	68	8	244

*Anzahl der Patienten

Nach Einteilung gemäß der TNM-Klassifikation der UICC (die Daten wurde der TNM-Klassifikation von 2005 angepasst) wiesen 4 Patienten (1,6 %) ein Tumorstadium T1, 153 Patienten (62,7 %) ein Stadium T2 und 87 Patienten ein Tumorstadium T3 (35,7 %) auf. Von den 87 Patienten im Tumorstadium T3 zeigten 26 eine Infiltration der Samenblasen (T3b). Die spezifische Stadienverteilung zeigt Tabelle 3.

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

Tumorstadium	T1	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	gesamt*
Kiel Protokoll 1*	2	23	49	9	26	13	122
Kiel Protokoll 2*	2	20	29	23	35	13	122
gesamt*	4	43	78	32	61	26	244

*Anzahl der Patienten

Der überwiegende Anteil der Patienten (99,2 %) zeigte bei Diagnosestellung des Prostata-Karzinoms einen negativen Lymphknotenstatus. Ein positiver Lymphknotenstatus wurde bei insgesamt 2 Patienten nachgewiesen. Bei einem Patienten lag ein Status N1, bei einem weiteren Patienten der Status N2 vor. Der Status der Fernmetastasen war bei allen 244 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung M0 (keine Fernmetastasierung).

Die heute häufig bei der histologischen Gewebeuntersuchung angewandte Bestimmung des Gleason Scores (Humphrey 2004) war zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht geläufig. Während nur für 20 Patienten eine Einteilung der Tumorbiosien mittels des Gleason Scores vorliegt (davon 7 ohne Unterklassifizierung), liegt bei allen Patienten eine Grading-Einteilung der Gewebeproben vor. Die histologische Gewebedifferenzierung der Tumoren (Grading) zeigte bei 30 der 244 Patienten einen Status G1 (12,3 %), bei 137 Patienten einen Status G2 (56,1 %) und bei 77 Patienten einen Status G3 (31,6 %) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Grading

Grading	G1	G2	G3	gesamt*
Kiel Protokoll 1*	18	62	42	122
Kiel Protokoll 2*	12	75	35	122
gesamt*	30	137	77	244

*Anzahl der Patienten

Der initiale PSA-Wert (iPSA, gemessen vor Radiotherapie) lag im Durchschnitt bei 24,9 ng/ml (0,3 – 418 ng/ml). Der Median lag bei 14,3 ng/ml. Bei 25 Patienten war der genaue iPSA-Wert nicht bekannt. Die Häufigkeiten nach Einteilung in iPSA-Gruppen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert

iPSA (ng/ml)	unbekannt	<10	10 bis 20	20 bis 40	>40	gesamt*
Kiel Protokoll 1*	15	37	34	22	14	122
Kiel Protokoll 2*	10	41	33	22	16	122
gesamt*	25	78	67	44	30	244

*Anzahl der Patienten

Anhand der prätherapeutischen Prognosefaktoren iPSA, T-Kategorie und Gleason-Score lassen sich (wie in 1.4 beschrieben) Risikogruppen einteilen. Tabelle 6 zeigt

die Einteilung der Patienten zu den von uns definierten Gruppen Low-Risk (T1 bis T2b, Gleason 6, PSA 10), Intermediate-Risk (T2c oder PSA 10 bis 35 oder Gleason 7) und High-Risk (2-3 Intermediate-Risk Kriterien oder T3 oder PSA mehr als 35 oder Gleason 8 bis 10). Die Definition der Risikogruppen ist in Tabelle 7 dargestellt. 7 Patienten konnten aufgrund fehlender Daten keiner Gruppe zugeordnet werden.

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Risikogruppen

Risikogruppe	unbekannt	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	gesamt*
Kiel Protokoll 1*	2	28	37	55	122
Kiel Protokoll 2*	5	25	33	59	122
gesamt*	7	53	70	114	244

*Anzahl der Patienten

Tabelle 7: Definition der Risikogruppen

Risikogruppe	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk
Kriterien	T1 bis T2b	T2c oder	2-3 Intermediate Kriterien oder
	PSA < 10 ng/ml	PSA 10 ng/ml bis 35 ng/ml oder	T3 oder
	Gleason 2 bis 6	Gleason 7	PSA > 35 ng/ml oder
			Gleason 8 bis 10

Im Verlauf der kombinierten Tele-/HDR-BT musste bei 3 Patienten auf die zweite interstitielle Bestrahlung verzichtet werden. Bei einem dieser Patienten (aus dem Kiel Protokoll 1) kam es aufgrund starker Blutungen nach der ersten Brachytherapie zu einem Abbruch der Therapie, bei einem weiteren Patienten (Kiel Protokoll 1) musste die Therapie komorbiditätsbedingt frühzeitig abgebrochen werden. Bei einem dritten Patienten (Kiel Protokoll 2) war es aufgrund der anatomischen Geometrie nicht möglich eine zweite interstitielle Bestrahlung durchzuführen, da das Rektum sonst einer zu hohen Strahlenbelastung ausgesetzt worden wäre. Aufgrund einer manifesten Lungenembolie musste bei einem weiteren Patienten aus Kiel Protokoll 2 die Bestrahlungsserie vorzeitig, jedoch erst nach Vollendung der interstitiellen Brachytherapie, abgebrochen werden. Die Gesamtdosis lag bei diesem Patienten somit bei 68 Gy anstelle von geplanten 70 Gy.

2.3 Kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie

2.3.1 Bestrahlungsplanung

Die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie des Prostata-Karzinoms bedarf einer genauen Bestrahlungsplanung mittels bildgebender Verfahren, die im Folgenden getrennt für Tele- und Brachytherapie beschrieben ist. Ziel der Planung ist, durch

Definition von onkologischen und strahlentherapeutischen Zielvolumina und entsprechender Dosisanpassung der Bestrahlung eine möglichst vollständige Zerstörung der Tumorzellen unter weitestgehender Schonung von gesundem Gewebe zu erreichen. Abbildung 1 zeigt die schematische Darstellung der Zielvolumina:

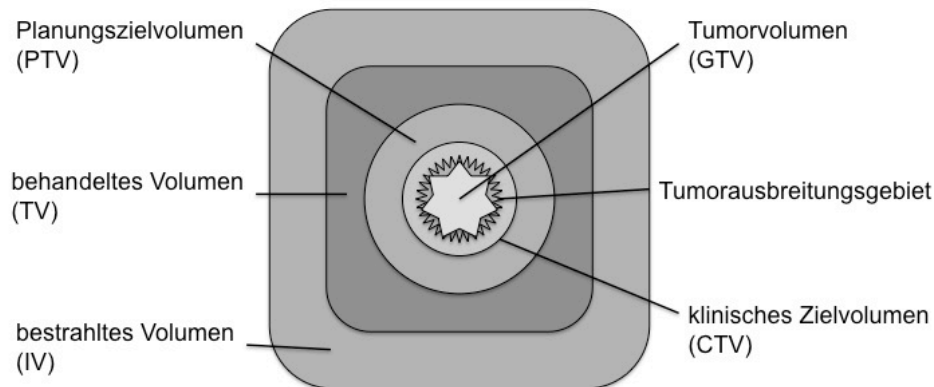


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Zielvolumina (modifiziert nach Reiser et al. 2006)

Das Tumorvolumen, auch GTV (gross tumor volume) genannt, beinhaltet alle makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren Anteile des Tumors. Da aber auch von subklinischem Befall ausgegangen werden muss, beispielsweise im Lymphabflussgebiet, sollte das klinische Zielvolumen (clinical target volume – CTV) das potentielle Tumorausbreitungsgebiet umschließen. Das Planungszielvolumen (planning target volume – PTV) umfasst das CTV mit einem zusätzlichen Sicherheitsabstand, um zu gewährleisten, dass auch bei kleinen Verschiebungen des CTVs z.B. durch Atmung, Bewegung oder Peristaltik der Bauchorgane, die komplette therapeutische Strahlendosis das CTV erreicht. Als behandeltes Volumen (treated volume – TV) wird das gesamte, also auch das gesunde Gewebe bezeichnet, welches die therapeutische Strahlendosis erhält (Hochdosisvolumen). Das TV wird im Bestrahlungsplanungsprozess so weit wie möglich minimiert und an das PTV möglichst exakt angepasst. Dieses Verfahren wird Konformierung genannt. Das bestrahlte Volumen (irradiated volume – IV) umfasst das Gewebe, welches

unabhängig der therapeutischen Dosis eine signifikante Strahlendosis erhält (Niedrigdosisvolumen). Das IV ist in der Regel verantwortlich für Sekundärmalignome im weiteren Verlauf und ist daher ebenfalls zu minimieren.

Die Festlegung der Zielvolumina und Strahlendosis ist sowohl von der Tumorlokalisierung und der anatomischen Geometrie, als auch von den im Bestrahlungsgebiet liegenden Risikoorganen mit höherer Strahlenempfindlichkeit abhängig und bedarf somit einer dezidierten und individuellen Planung.

2.3.1.1 Teletherapie

Die Bestrahlungsplanung der Teletherapie erfolgte anhand einer Computertomographie des Beckens und der Beckenorgane. Mit der Fortentwicklung der Technik konnte ab den frühen 1990iger Jahren auf der Basis eines CT-Datensatzes eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung eingesetzt werden, welche erlaubte, die Bestrahlungsfelder dem Zielvolumen genau anzupassen und die daraus am Computer berechneten Dosisverteilungen für den Patienten individuell zu beurteilen und weiter zu optimieren (Herfarth und Sterzing 2008). Anhand der für die Planung zugrunde liegenden CT-Datensätze war es möglich, die exakte Lage und Größe der Prostata und der Risikoorgane sowie die Infiltration des Tumors in die Umgebung zu erkennen. Wichtig war außerdem, die Lage der Samenblasen zu bestimmen, die sich bis hoch ins kleine Becken erstrecken können. Diese sollten für die optimale Tumorkontrolle im Bestrahlungsfeld liegen (Sack 1996).

Nach Vorliegen der Daten über die geometrischen Verhältnisse wurden die Zielvolumina für die Teletherapie definiert. Im Kiel Protokoll 1 (1986 bis 1992) entsprach das Tumolvolumen (GTV) der Prostata und (wegen möglichem subklinischen Tumorbefall) der Region der Samenblasen. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasste sowohl das GTV als auch die gesamten pelvinen Lymphabflusswege. Das Planungszielvolumen (PTV), welches das CTV mit einem schmalen Sicherheitsabstand umschließt, um auch kleine Verschiebungen des CTVs auszugleichen, erstreckte sich somit über den geometrischen Bereich des großen Beckens (Galalae et al. 2003).

Mit dem Kiel Protokoll 2 wurden 1992 die Zielvolumina neu definiert. Das CTV umschloss nun zwar weiterhin die Prostata und Samenbläschen, zusätzlich jedoch nur noch die Lymphabflusswege des kleinen Beckens. Das PTV umgab wiederum das CTV mit einem kleinen Sicherheitsabstand. Das Bestrahlungsfeld wurde somit

reduziert, wobei die Zieldosis von 50 Gy für das Becken bzw. 40 Gy für die Prostata beibehalten wurde.

Entscheidend für die Bestrahlungsplanung war, die gleichen Lagerungsbedingungen zu schaffen, die auch bei der Bestrahlung vorliegen würden. Dafür wurde neben Knierolle, Fersenschluss, gefüllter Harnblase und Rektumballonkatheter unter anderem ein Laserlichtsystem verwendet. Die physikalische Bestrahlungsplanung wurde im Sinne einer modernen dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3D-RT) vollzogen.

2.3.1.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie

Die Therapieplanung der HDR-BT beim Prostata-Karzinom im Rahmen des Kiel Protokolls 1 und 2 erfolgte prätherapeutisch mittels transrektal sonographisch erhobener systematischer Planimetrie der Prostata in 5 mm-Schichten. Der Patient befand sich für diese Untersuchung in Steinschnittlage, um für die Bildgebung die gleichen anatomischen Gegebenheiten wie bei der Implantation der Afterloading-Nadeln zu schaffen. Anhand der erhobenen transversalen Schnittbilder konnte nun computergestützt eine individuelle Bestrahlungsplanung mit genauer Berechnung der Anzahl und Lage der Afterloading-Hohlnadeln sowie der Verweildauer der schrittbewegten Strahlenquelle in jeder Position durchgeführt werden (Bertermann und Brix 1986). Da bei der interstitiellen Bestrahlung zu berücksichtigen ist, dass die Strahlendosis dem inversen Abstandsquadratgesetz folgt, also eine hohe Dosis direkt um die Strahlenquelle und steil abfallende Werte mit steigendem Abstand zu der Strahlenquelle zu messen sind, legt man eine Referenzisodose fest, mit der die Strahlendosis für das jeweilig bestrahlte Gewebe pro Fraktion definiert wird. Die Referenzisodose wurde in dieser Studie so gewählt, dass die Außenkontur der Prostata (lateral und dorsal) mindestens von der 12 Gy-Isodose, möglichst aber von der 15 Gy-Isodose umschlossen wurde. Als Risikoorgane in diesem Bestrahlungsfeld gelten die Pars prostatica der Urethra und die ventrale Rektumwand, die eine geringere Strahlentoleranzdosis aufweisen. Die maximale Einzeldosis pro Fraktion liegt bei 12 Gy für die Urethra und bei 8 Gy für die Rektumvorderwand (Wirth et al. 1996), welches in der Bestrahlungsplanung entsprechend berücksichtigt wurde. Die Fraktionsdosis von 15 Gy bezog sich in Analogie zur perkutanen Bestrahlung auf exakt definierte Zielvolumina.

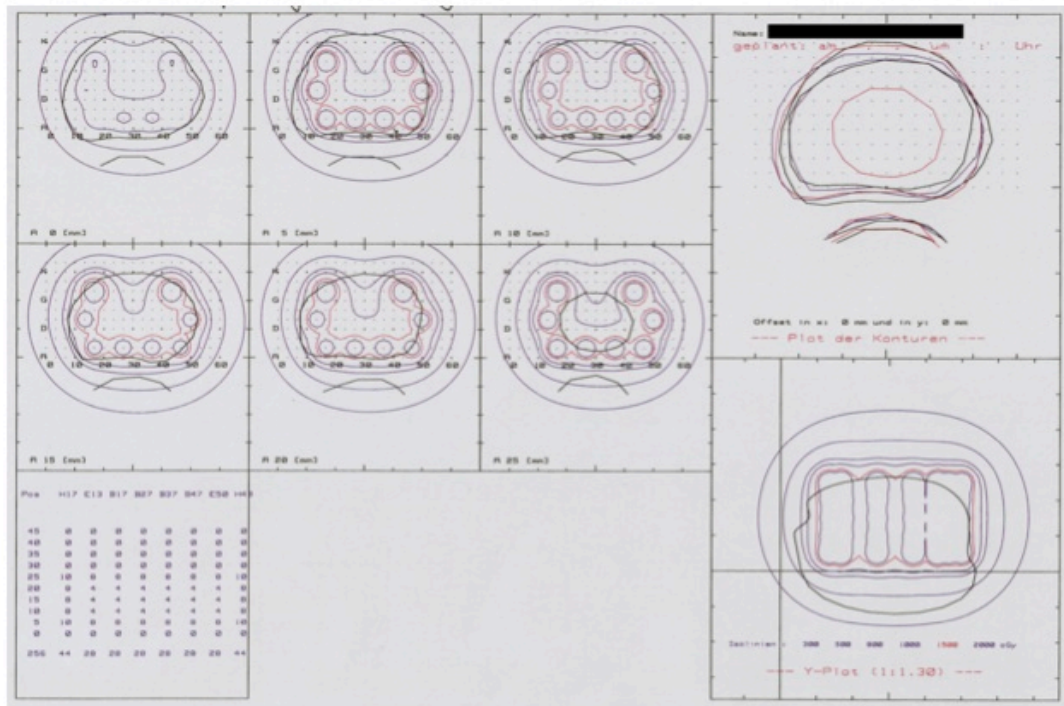


Abbildung 2 Bestrahlungsplan (UKSH Kiel)

Die Einteilung der Zielvolumina erfolgte gemäß dem ICRU Report Nr. 58 (ICRU 1997), bei der das CTV bei der HDR-BT das gesamte Tumervolumen bzw. subklinisch mikroskopische Veränderungen umfasst, welche durch die Therapie zerstört werden sollen. Allerdings wurde das CTV in dieser Studie in CTV1 und CTV2 unterteilt, wie Galalae et al. 2002 beschreiben (Galalae et al. 2002). Das CTV1 wird entsprechend McNeal als periphere Zone der Prostata definiert, da sich die meisten Tumoren der Prostata in dieser Region befinden. CTV2 wiederum umfasst in Hinblick auf die mögliche Multifokalität des Tumors die gesamte Prostata. Auch das PTV ist entsprechend in PTV1 und PTV2 unterteilt. Sie umschließen mit einem Randsaum von je 2 bis 3 mm das CTV1 bzw. CTV2. Der Randsaum soll gewährleisten, dass auch extraprostatiche oder kapselüberschreitende Prozesse, insbesondere bei höhergradigen Tumoren, mit erfasst werden. Die bereits erwähnte Referenzisodose ist in dieser Studie definiert durch die minimale Zieldosis 1 (minimal target dose 1 – MTD1) am Rande der PTV1 und wurde mit 15 Gy pro Fraktion festgelegt. Die MTD2 wurde, entsprechend dem PTV2 und die Strahlentoleranz der Risikoorgane/-strukturen (Urethra/Rektum) berücksichtigend, auf 8-9 Gy pro Fraktion festgelegt.

2.3.2 Bestrahlungstechnik

2.3.2.1 Teletherapie

Die perkutane Bestrahlung des Prostata-Karzinoms erfolgte in 25 Fraktionen. Es wurde 5 Tage pro Woche mit 2 Gy pro Tag bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 50 Gy für das Becken bestrahlt. Um einer Überdosierung mit den Folgen schwerer Nebenwirkungen durch die mittels interstitieller Bestrahlung behandelte Region vorzubeugen, wurde die lokale Dosis für die Prostata durch Modulation der Bestrahlungsintensität der perkutanen Bestrahlung mithilfe individuell angepasster Kompensatoren auf 40 Gy limitiert.

Die Teletherapie wurde bei allen Patienten CT-basiert mit einem 15 MV Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers durchgeführt. Von 1986 bis 1992 (Kiel Protokoll 1) wählte man zur Bestrahlung eine bilaterale 120°-Rotationstechnik, von 1992 bis 1999 (Kiel Protokoll 2) wurde eine moderne 4-Felder-Box mit zwei anterior-posterioren und zwei lateral gegenüberliegenden Feldern eingesetzt. Zusätzlich verwendete man ab 1992 einen aufblasbaren Rektumballonkatheter, welcher rektal eingeführt und mit ca. 60 ml Luft gefüllt wurde (Kovács und Galalae 2003). Durch den gefüllten Katheter wurde einerseits die dorsale Rektumwand aus der Hochdosis-Strahlenzone gedrückt, andererseits wurde die Prostata durch den Druck hinter der Symphyse fixiert (Wachter et al. 2002).

Mit der Umstellung von der Rotationstechnik zur 4-Felder-Box änderte sich 1992 nicht nur die Bestrahlungstechnik, auch das Bestrahlungsvolumen wurde ebenfalls modifiziert.

Zwischen 1986 und 1992 wurde das klinische Zielvolumen (CTV) der Teletherapie so gewählt, dass es den anatomischen Bereich der Prostata, der Samenblasen und der gesamten pelvinen Lymphabflusswege, also das große Becken, umfasst (Kiel Protokoll 1). Mit Einführung der 4-Felder-Box wurde ab 1992 das Kiel Protokoll 2 initiiert, welches im Vergleich zum Kiel Protokoll 1 ein in seiner Größe reduziertes Bestrahlungsvolumen mit Begrenzung auf den anatomischen Bereich der Prostata, der Samenblasen und der regionalen Lymphabflusswege im kleinen Becken aufweist (Kovács und Galalae 2003).

Während der perkutanen Bestrahlung befand sich der Patient in entspannter Rückenlage, die Harnblase sollte gefüllt sein, um einen größeren Abstand zum Strahlenfeld einzunehmen.

2.3.2.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie

Die Implantation der temporären Afterloadingsonden erfolgte zweimal in einem Abstand von zwei Wochen, wobei die HDR-BT in den Verlauf der perkutanen Bestrahlung integriert wurde, um die Gesamtbehandlungsdauer zu verkürzen. In Vollnarkose oder Spinalanästhesie wurden dem in Steinschnittlage positionierten Patienten unter transrektaler Ultraschallkontrolle, mithilfe eines Templates (einer spezielle Platte zur fixierten Führung der Hohladeln für die parallele Nadelinsertion) 6 bis 10 Afterloading-Hohladeln transperineal in die berechneten Positionen der Prostata implantiert und mit dem Afterloader verbunden (Galalae et al. 2002). Als Strahlenquelle wurde Iridium-192 mit einer initialen Aktivität von 370 Gbq verwendet. Die Bestrahlungsdauer pro Fraktion war abhängig von der Anzahl der Nadeln, der Zahl der Schnittebenen und der prozentualen Aktivität der Strahlenquelle (Wirth et al. 1996). Die Dosis der fraktionierten interstitiellen HDR-BT betrug je Sitzung 15 Gy (Gesamtdosis 30 Gy), so dass die Prostata durch Tele- und Brachytherapie mit einer kumulativen Dosis auf 70 Gy aufgesättigt wurde. Ausschlusskriterien für die Durchführung der HDR-BT waren ein Abstand von $< 5\text{mm}$ von der Hinterfläche der Prostata zur Rektumvorderwand (gemessen mit TRUS) und ein Prostatavolumen von $> 60\text{ ccm}$ (Galalae et al. 2002).

Nach jeder Sitzung wurden sowohl die Strahlenquelle als auch die Hohladeln wieder entfernt.

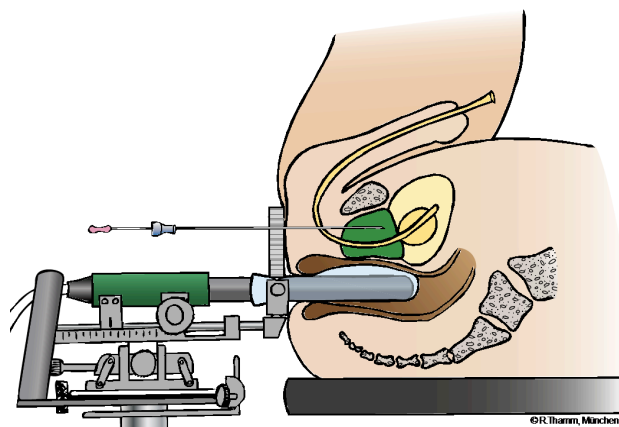


Abbildung 3 Sonographisch gestützte transperineale Implantation der Brachytherapiesonden (mit freundlicher Genehmigung von Dr. R. Thamm, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München)

2.4 Erfassung der Langzeittoxizität

Die Langzeittoxizität der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie wurde anhand des nach der RTOG/EORTC-Klassifikation (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) modifizierten Dokumentationsbogens der späten Nebenwirkungen „Abdomen/Unterbauch“, Version 1.0 (© Dr.Galalae, 2003) erfasst (Zimmermann et al. 1998).

Der Dokumentationsbogen setzt sich aus elf Kategorien zusammen, die sowohl die Laborwerte (Kategorie 1), als auch die verschiedenen Organsysteme (Kategorie 2 bis 11) beinhalten. Jeder Kategorie sind Unterpunkte mit entsprechenden Funktionsstörungen zugeordnet, die mit einer Gradeinteilung von 0 (keine Funktionsstörungen) bis Grad 3 oder 4 (sehr starke Funktionsstörungen) bewertet werden. Für jeden Unterpunkt wird zusätzlich Beginn und Ende der Beschwerden dokumentiert.

Insbesondere die Kategorien 10 (Harnblase/Urethra) und 11 (Allgemein/Gastro-Intestinal) bildeten einen Fokus der Analyse. Inhalt der Nebenwirkungsdokumentation waren mögliche Funktionsstörungen von/hinsichtlich Blase, Inkontinenz, Urethra/Harnverhalt, Durchfall, Obstipation und Analsphinkterfunktion (siehe Tabelle 8).

2.5 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical package for the social sciences) Version 20 für Windows durchgeführt und ausgewertet. Die Auswertung der primären Endpunkte Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate, biochemische Rezidivfreiheit und tumorfreies Überleben erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode (Ziegler et al. 2002). Als Signifikanztest beim Vergleich unterschiedlicher Bedingungen wie z.B. dem Vergleich Kiel Protokoll 1 versus Kiel Protokoll 2, wurde der Log-Rank-Test (Ziegler et al. 2007) angewendet. Konventionskonform wurde das alpha-Niveau zur Bewertung statistisch signifikanter Unterschiede auf $p = 0,05$ festgesetzt.

Die Beurteilung des sekundären Endpunktes Langzeittoxizität erfolgte rein deskriptiv.

Tabelle 8: Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC-Klassifikation

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

3 Ergebnisse

3.1 Primäre Endpunkte

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 93,5 Monaten (1,4 – 263 Monate). Im Kiel Protokoll 1 lag die mittlere Follow-Up-Zeit bei 116,8 Monaten (10,9 – 263 Monate), im Kiel Protokoll 2 bei 70,3 Monaten (1,4 – 211,9 Monate).

3.1.1 Gesamtüberleben

Das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 157,3 Monate (SE = 8,7), im Kiel Protokoll 2 134,1 Monate (SE = 8,2). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 81,0 %, im Kiel Protokoll 2 bei 80,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 4 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,97; $p = 0,33$).

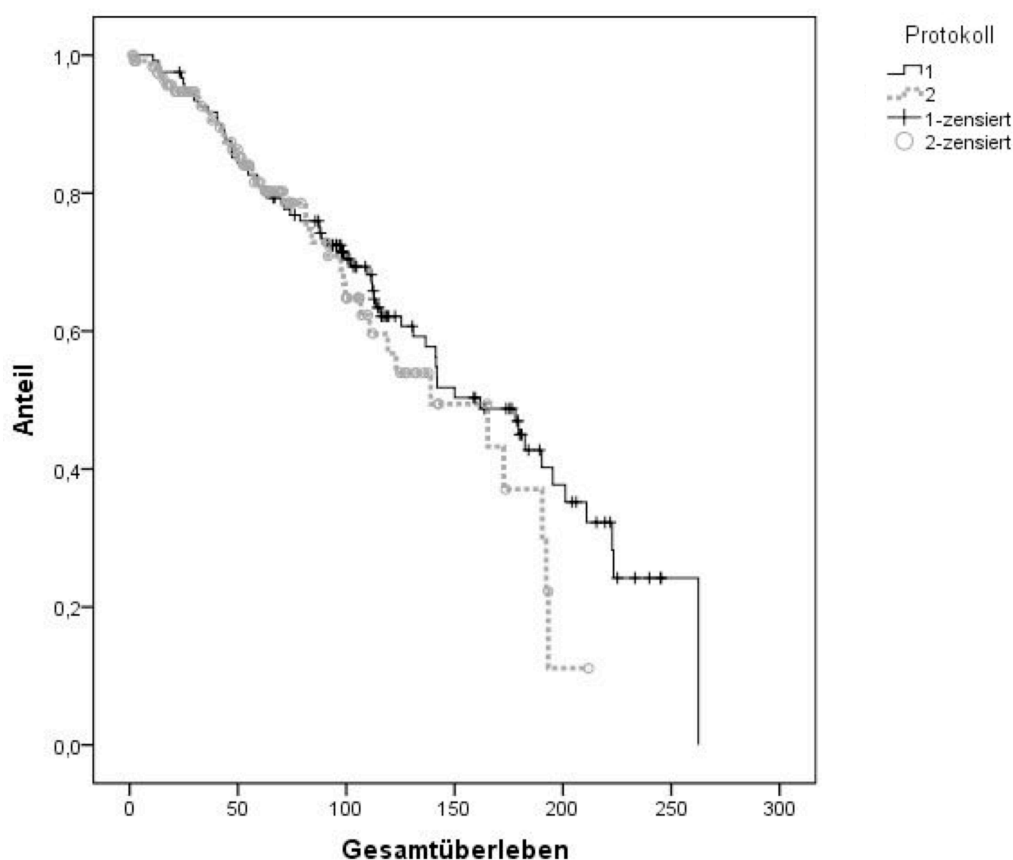


Abbildung 4 Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.1.2 Krebspezifisches Überleben

Das mittlere Prostata-Karzinom spezifische Überleben seit Radiotherapiestart betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 218,9 Monate (SE = 8,9), im Kiel Protokoll 2 175,1 Monate (SE = 8,6). Die Prostata-Karzinom spezifische 5-Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 92,1 %, im Kiel Protokoll 2 bei 93,0 %. Die krebspezifischen Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 5 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,66; $p = 0,41$).

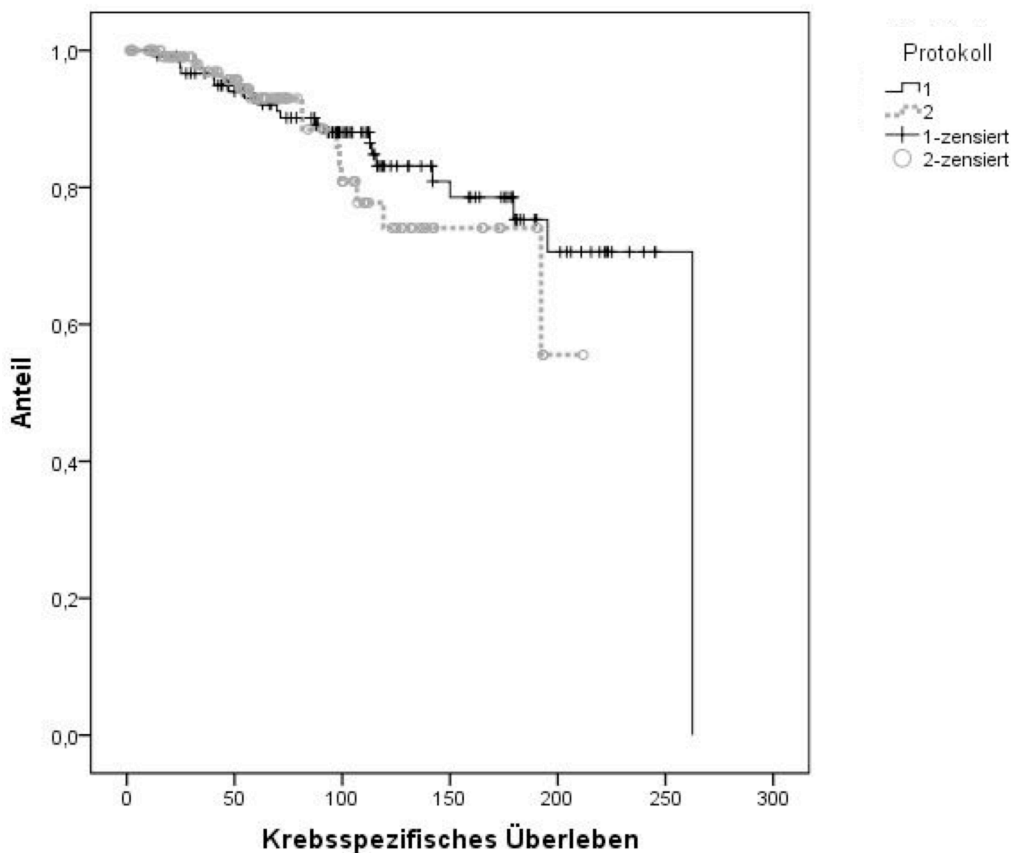


Abbildung 5 Krebspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.1.3 Lokalrezidivrate

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 223,0 Monate (SE = 6,3), im Kiel Protokoll 2 188,3 Monate (SE = 6,4). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Kiel Protokoll 1 bei 92,5 %, im Kiel

Protokoll 2 bei 88,5 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 6 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,20; $p = 0,27$).

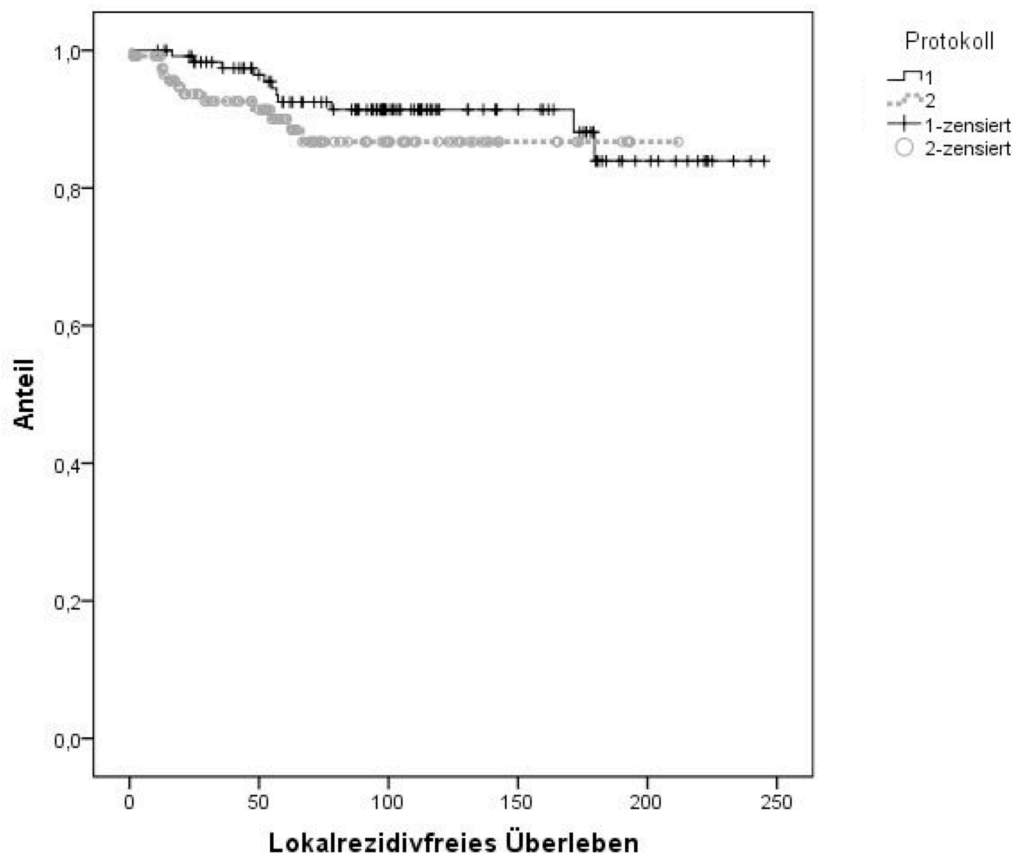


Abbildung 6 Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.1.4 Fernmetastasenrate

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 198,1 Monate (SE = 8,2), im Kiel Protokoll 2 160,3 Monate (SE = 9,3). Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Kiel Protokoll 1 bei 83,8 %, im Kiel Protokoll 2 bei 88,1 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 7 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,27; $p = 0,26$).

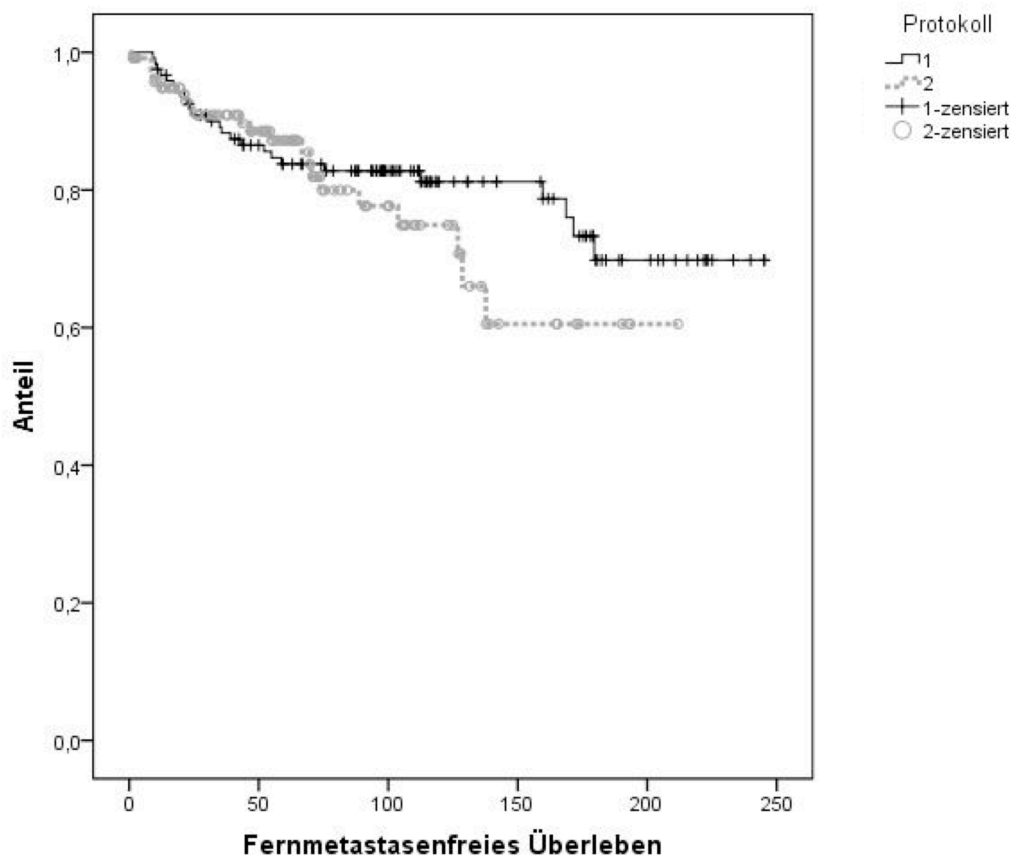


Abbildung 7 Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.1.5 Biochemische Tumorkontrolle

Kommt es im Verlauf einer PSA-Kontrolle zu einem Anstieg der Werte, so kann dieser durch zwei verschiedene Kriterien beurteilt werden. Bei der Beurteilung nach ASTRO wird der Wert ermittelt, der bei drei ansteigenden Werten in Folge zwischen dem letzten Normwert und dem ersten Anstiegswert liegt (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 1997). Die Einteilung nach Phoenix ermittelt den PSA-Wert, der > 2 ng/ml über dem tiefsten Wert nach der Radiotherapie (Nadir) liegt (Roach et al 2006).

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 195,2 Monate (SE = 10,3), im Kiel Protokoll 2 130,7 Monate (SE = 8,5). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 80,1 %, im Kiel

Protokoll 2 bei 70,0 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 8 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 3,19; $p = 0,07$).

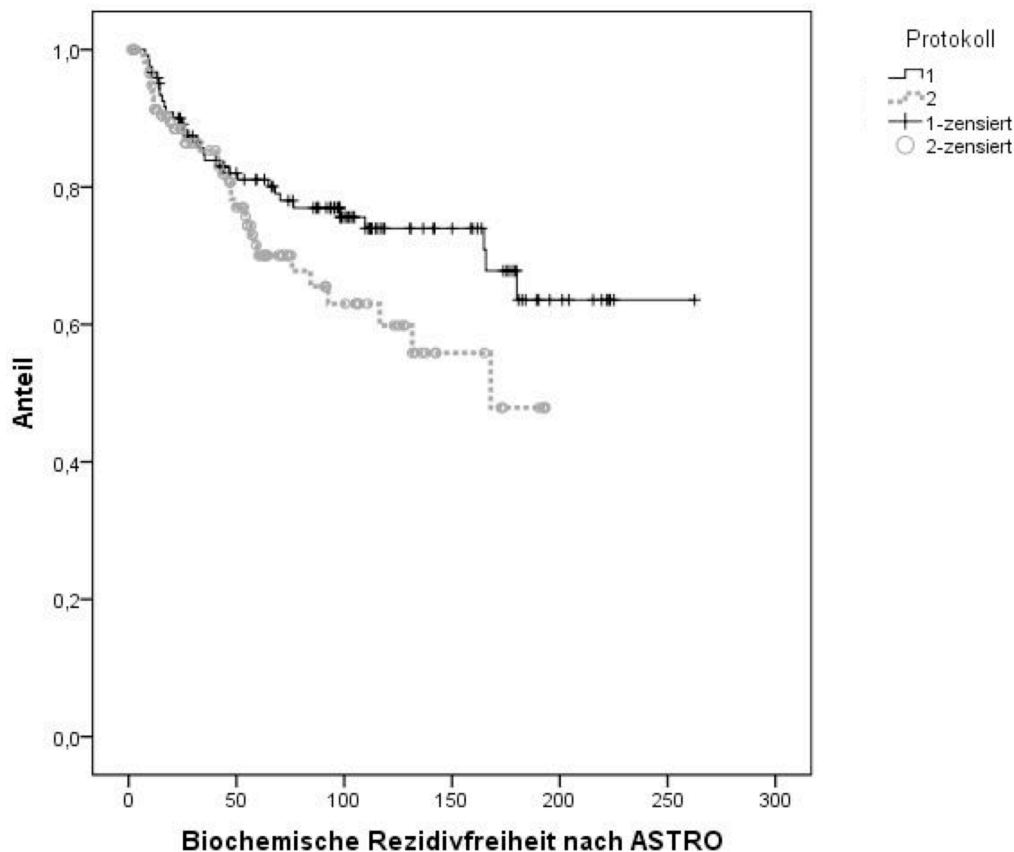


Abbildung 8 Biochemische Rezidivfreiheit in Monaten nach ASTRO seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 189,3 Monate (SE = 10,4), im Kiel Protokoll 2 124,6 Monate (SE = 8,8). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 77,8 %, im Kiel Protokoll 2 bei 71,4 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 9 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 2,97; $p = 0,09$).

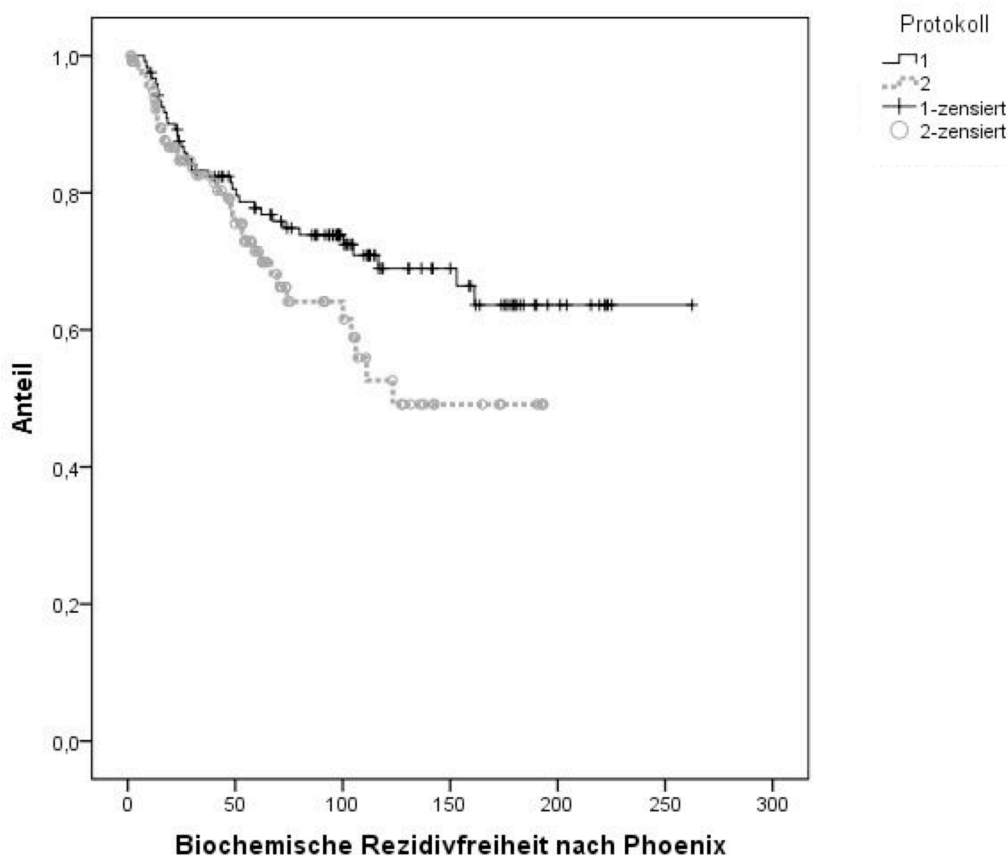


Abbildung 9 Biochemische Rezidivfreiheit in Monaten nach Phoenix seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.1.6 Tumorfreies Überleben

Die mittlere Dauer des tumorfreien Überlebens betrug unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 184,9 Monate (SE = 8,9), im Kiel Protokoll 2 149,7 Monate (SE = 9,5). Die Überlebensraten nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 78,5 %, im Kiel Protokoll 2 bei 79,9 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 10 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,27; $p = 0,26$).

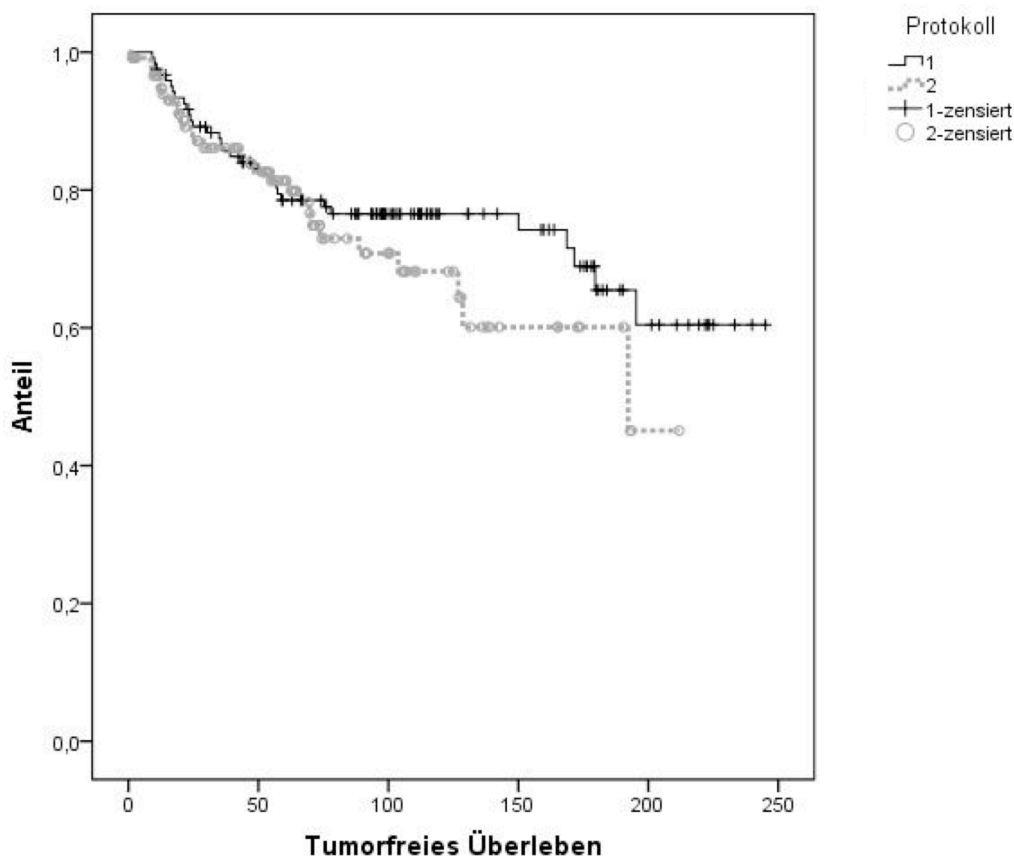


Abbildung 10 Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2 Primäre Endpunkte nach Risikogruppen

3.2.1 Gesamtüberleben

3.2.1.1 Low-Risk-Gruppe

In der Low-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 181,6 Monate (SE = 19,8), im Kiel Protokoll 2 158,8 Monate (SE = 13,1). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 77,8 %, im Kiel Protokoll 2 bei 85,9 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 11 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,29; $p = 0,59$).

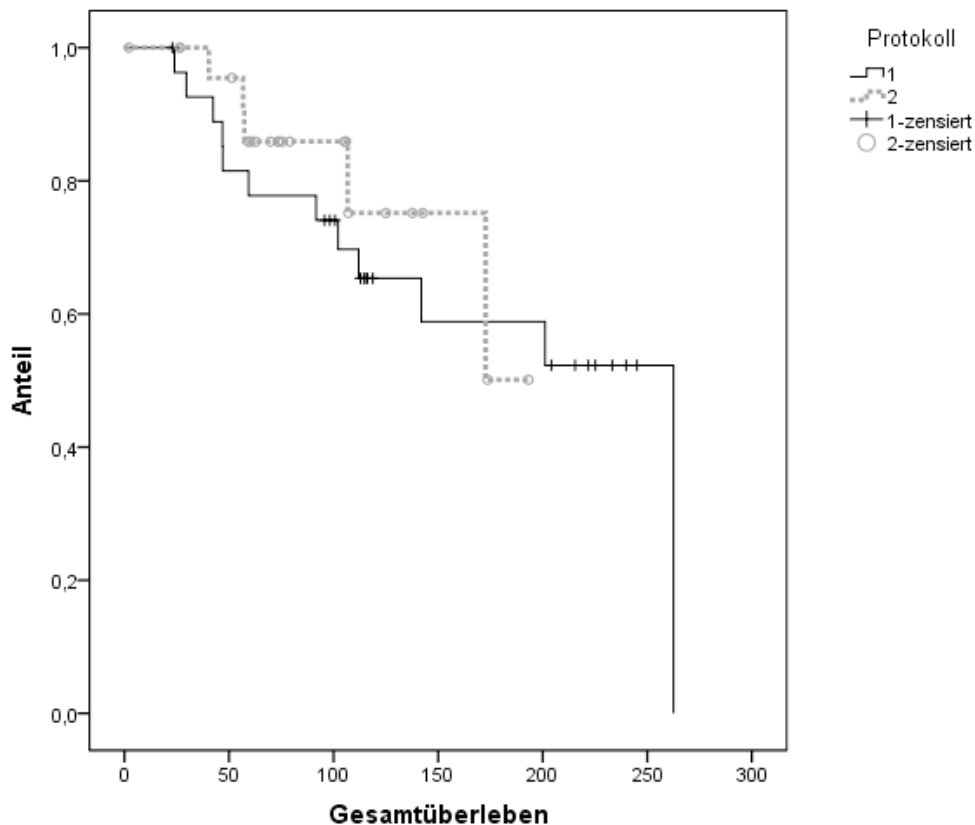


Abbildung 11 Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.1.2 Intermediate-Risk-Gruppe

In der Intermediate-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 138,0 Monate (SE = 13,5), im Kiel Protokoll 2 129,5 Monate (SE = 21,7). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 81,1 %, im Kiel Protokoll 2 bei 81,6 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 12 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,07; $p = 0,79$).

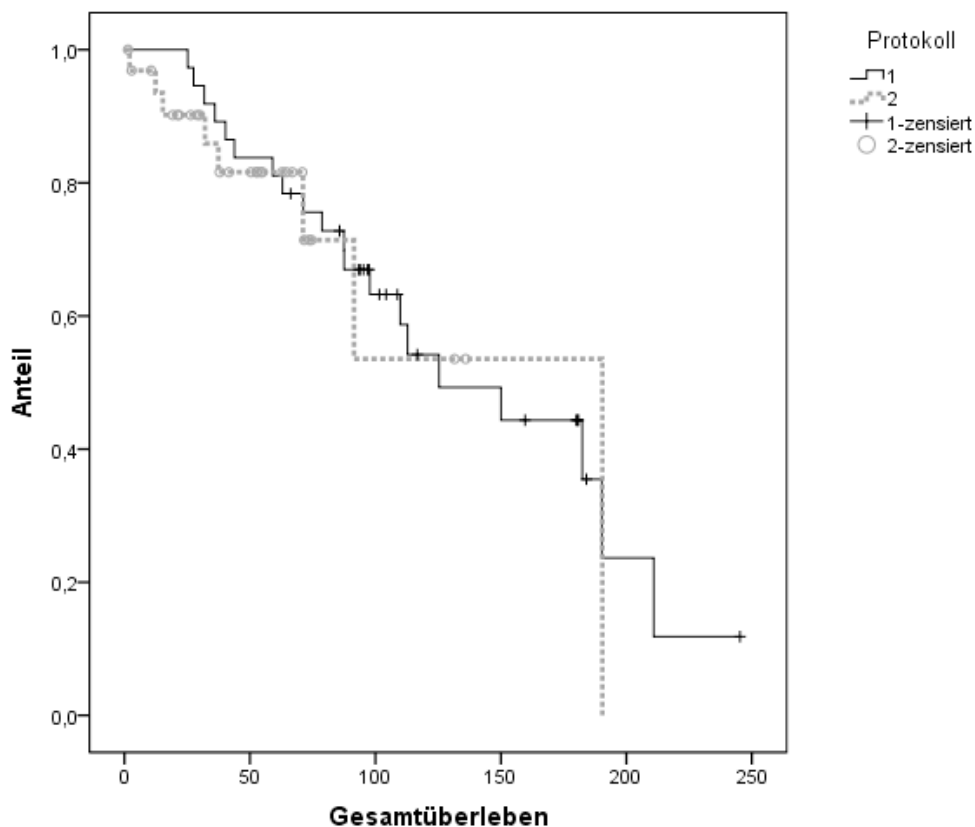


Abbildung 12 Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.1.3 High-Risk-Gruppe

In der High-Risk-Gruppe betrug das mittlere Überleben seit Radiotherapiestart unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 143,6 Monate (SE = 10,4), im Kiel Protokoll 2 124,9 Monate (SE = 10,9). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 80,0 %, im Kiel Protokoll 2 bei 76,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 13 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,60; $p = 0,21$).

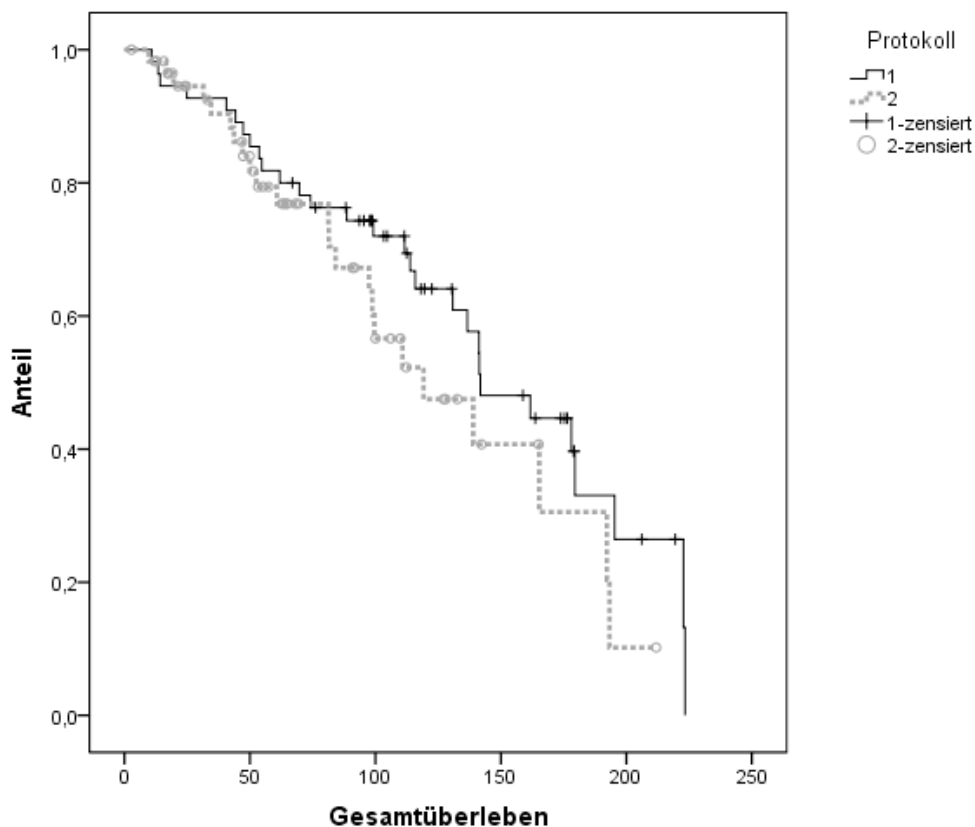


Abbildung 13 Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2 Biochemische Tumorkontrolle

3.2.2.1 Low-Risk-Gruppe nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der Low-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 216,9 Monate (SE = 17,9), im Kiel Protokoll 2 154,2 Monate (SE = 15,3). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 87,2 %, im Kiel Protokoll 2 bei 81,1 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 14 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,57; $p = 0,45$).

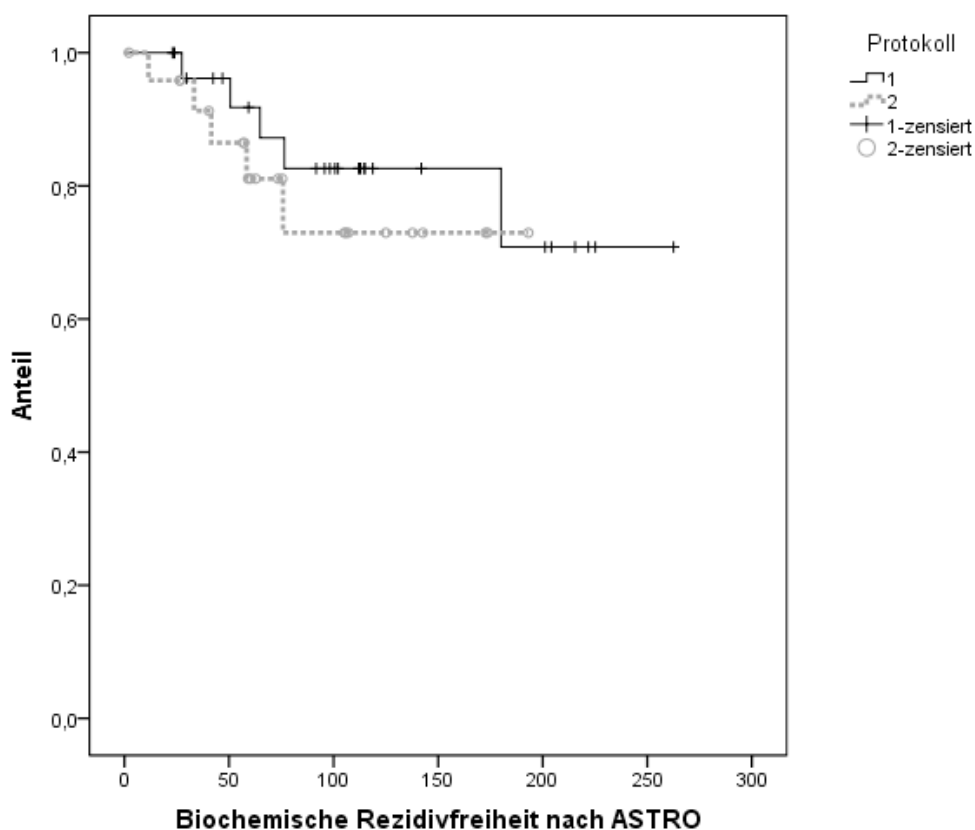


Abbildung 14 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.2 Intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der zusammengefassten Intermediate-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 142,3 Monate (SE = 12,8), im Kiel Protokoll 2 168,3 Monate (SE = 12,1). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 73,8 %, im Kiel Protokoll 2 bei 85,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 15 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 1,40; $p = 0,24$).

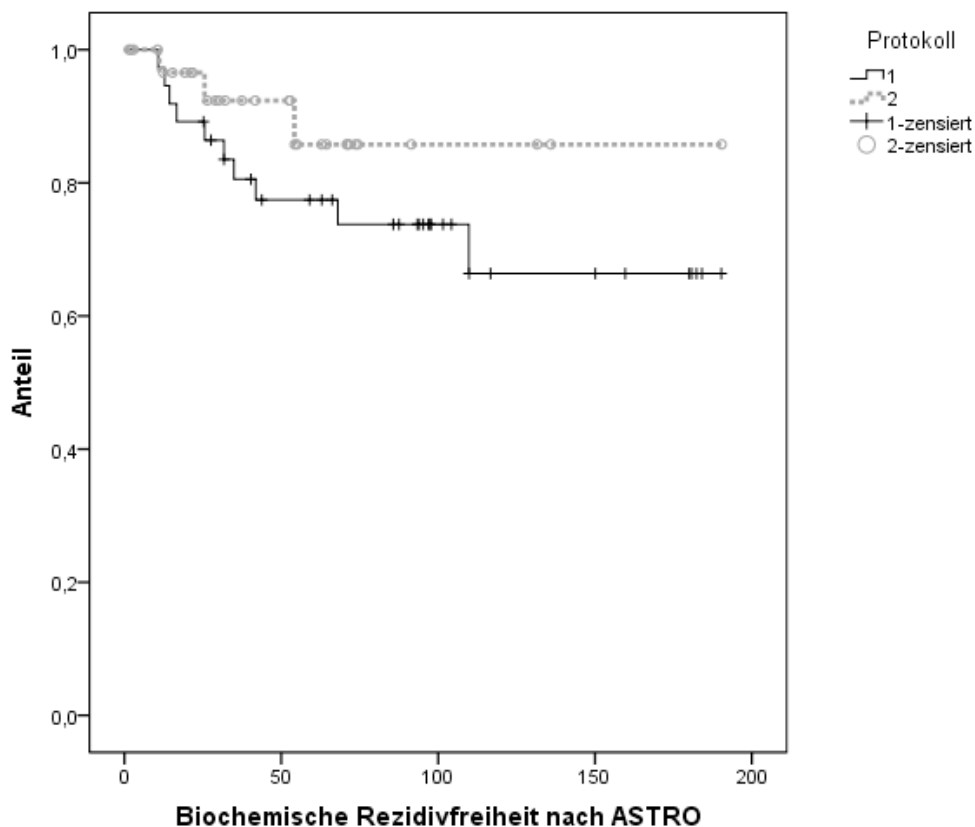


Abbildung 15 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.3 High-Risk-Gruppe nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der High-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 162,8 Monate (SE = 12,5), im Kiel Protokoll 2 105,6 Monate (SE = 11,6). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 75,0 %, im Kiel Protokoll 2 bei 58,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 16 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi-Square = 5,55; $p = 0,02$).

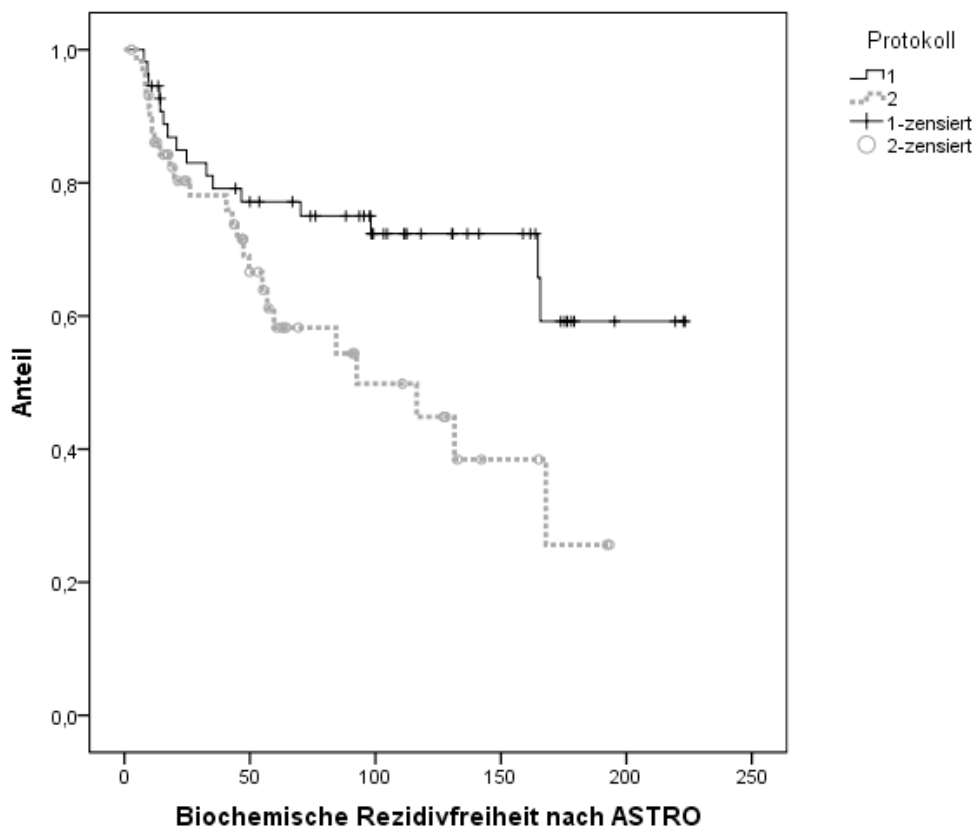


Abbildung 16 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.4 Low-Risk-Gruppe nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der Low-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 213,6 Monate (SE = 19,7), im Kiel Protokoll 2 148,9 Monate (SE = 15,3). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 88,2 %, im Kiel Protokoll 2 bei 76,9 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 17 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,53; $p = 0,47$).

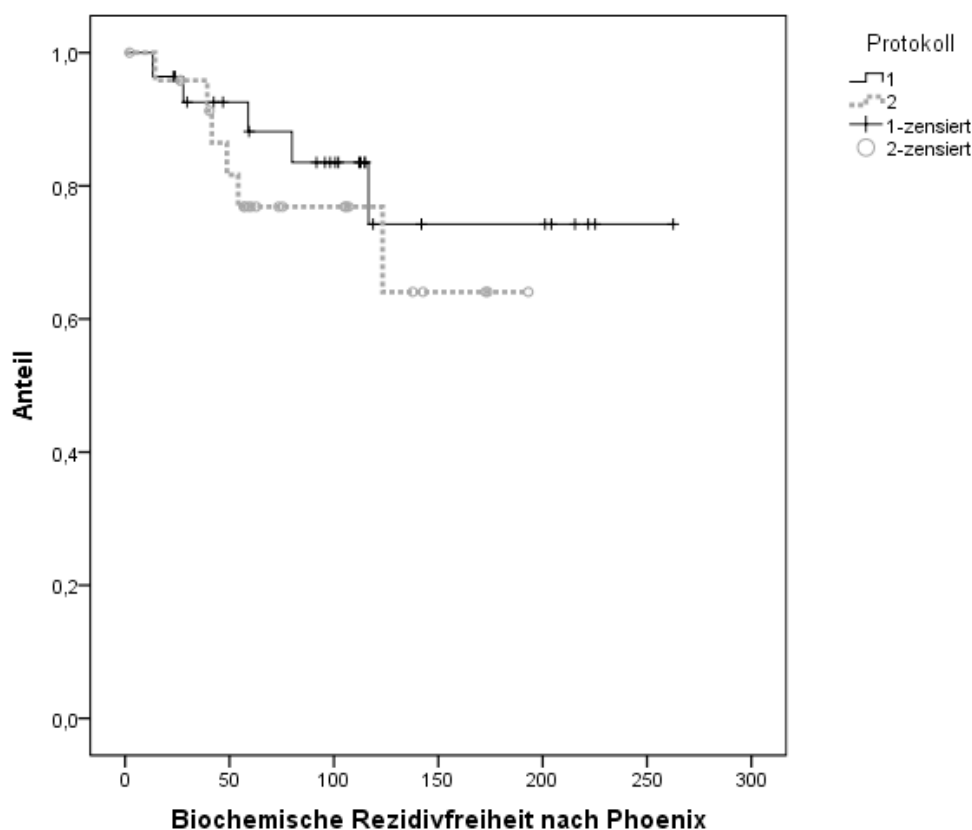


Abbildung 17 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.5 Intermediate-Risk-Gruppe nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der Intermediate-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 139,3 Monate (SE = 12,8), im Kiel Protokoll 2 163,3 Monate (SE = 12,5). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 71,0 %, im Kiel Protokoll 2 bei 84,0 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 18 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,83; $p = 0,36$).

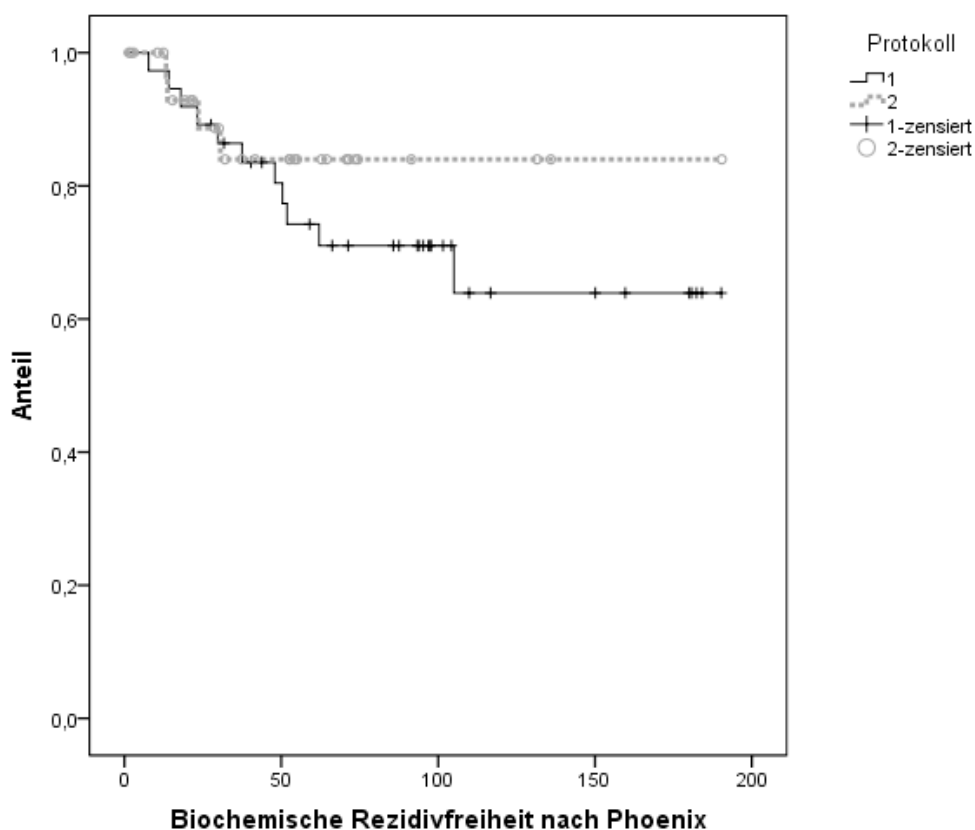


Abbildung 18 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.6 High-Risk-Gruppe nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der High-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 153,8 Monate (SE = 12,8), im Kiel Protokoll 2 98,5 Monate (SE = 12,0). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen im Kiel Protokoll 1 bei 71,7 %, im Kiel Protokoll 2 bei 61,7 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 19 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich signifikant (Log Rank Chi-Square = 4,81; $p = 0,03$).

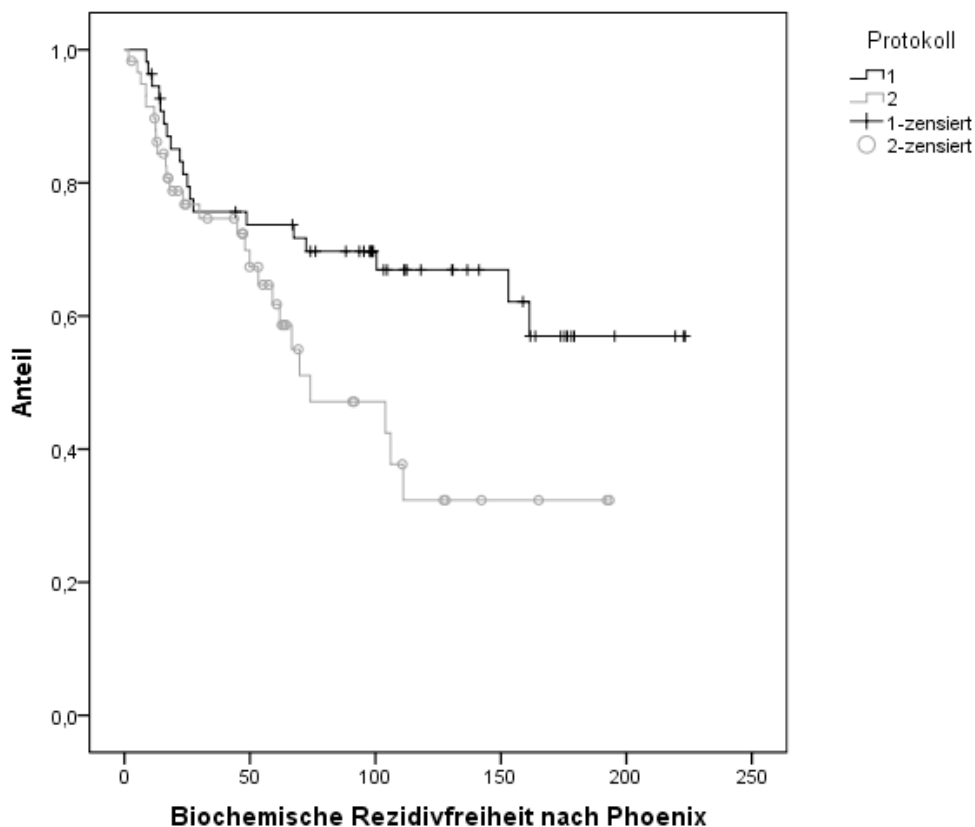


Abbildung 19 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.2.7 Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO

Eine Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO unterteilt nach Risikogruppen und im Vergleich von Kiel Protokoll 1 versus Kiel Protokoll 2 zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO

Zusammenfassung (ASTRO)	Kiel Protokoll 1		Kiel Protokoll 2		Signifikanz
	5-JÜR	10-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	
Low-Risk	87,2%	82,6%	81,1%	73,0%	p=0,45
Intermediate-Risk	73,8%	66,4%	85,8%	85,8%	p=0,24
Non-High-Risk*	81,6%	74,2%	83,2%	77,2%	p=0,69
High-Risk	75,0%	72,3%	58,2%	44,8%	p=0,02

*Zusammengefasste Gruppe aus Low-Risk- und Intermediate-Risk-Gruppe

3.2.2.8 Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix

Eine Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix unterteilt nach Risikogruppen und im Vergleich von Kiel Protokoll 1 versus Kiel Protokoll 2 zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix

Zusammenfassung (Phoenix)	Kiel Protokoll 1		Kiel Protokoll 2		Signifikanz
	5-JÜR	10-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	
Low-Risk	88,2%	74,2%	76,9%	64,0%	p=0,47
Intermediate-Risk	71,0%	63,9%	84,0%	84,0%	p=0,36
Non-High-Risk*	80,1%	68,6%	79,6%	70,7%	p=0,82
High-Risk	71,7%	66,9%	61,7%	32,3%	p=0,03

*Zusammengefasste Gruppe aus Low-Risk- und Intermediate-Risk-Gruppe

3.2.3 Lokalrezidivrate nach Risikogruppen

3.2.3.1 Low-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug in der Low-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 237,8 Monate (SE = 6,9), im Kiel Protokoll 2 186,3 Monate (SE = 6,7). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Kiel Protokoll 1 bei 100 %, im Kiel Protokoll 2 bei 95 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 20 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,53; p = 0,47).

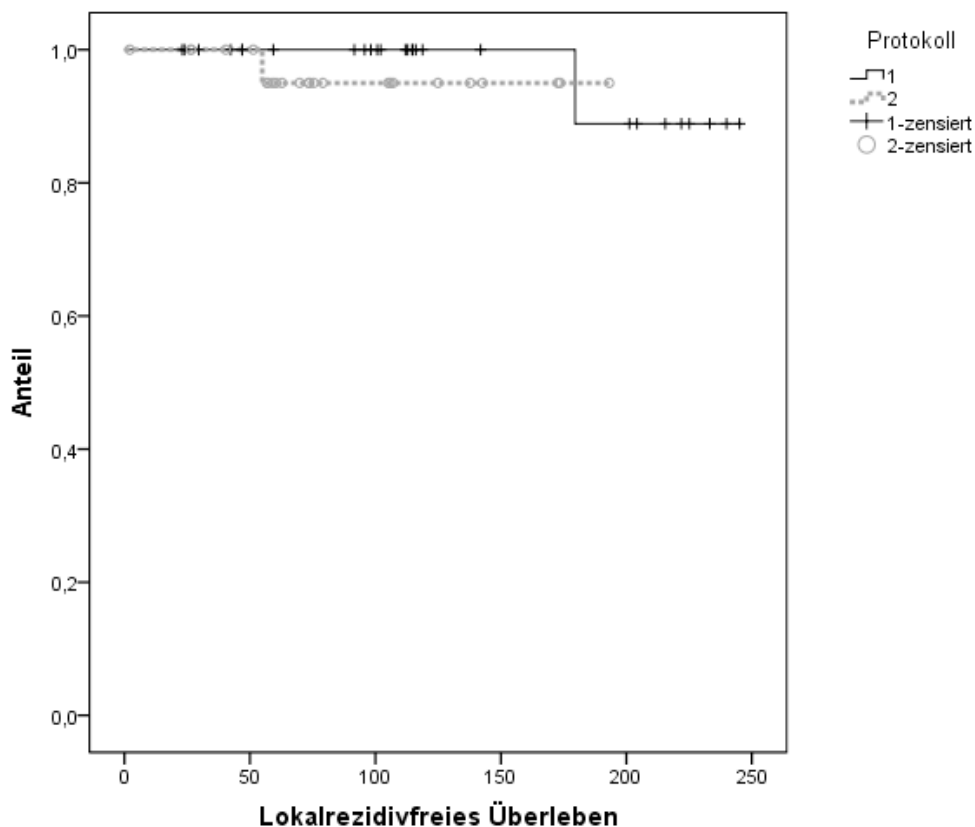


Abbildung 20 Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.3.2 Intermediate-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug in der Intermediate-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 200,9 Monate (SE = 6,8), im Kiel Protokoll 2 176,0 Monate (SE = 9,8). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Kiel Protokoll 1 bei 93,5 %, im Kiel Protokoll 2 bei 90,8 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 21 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,48; $p = 0,49$).

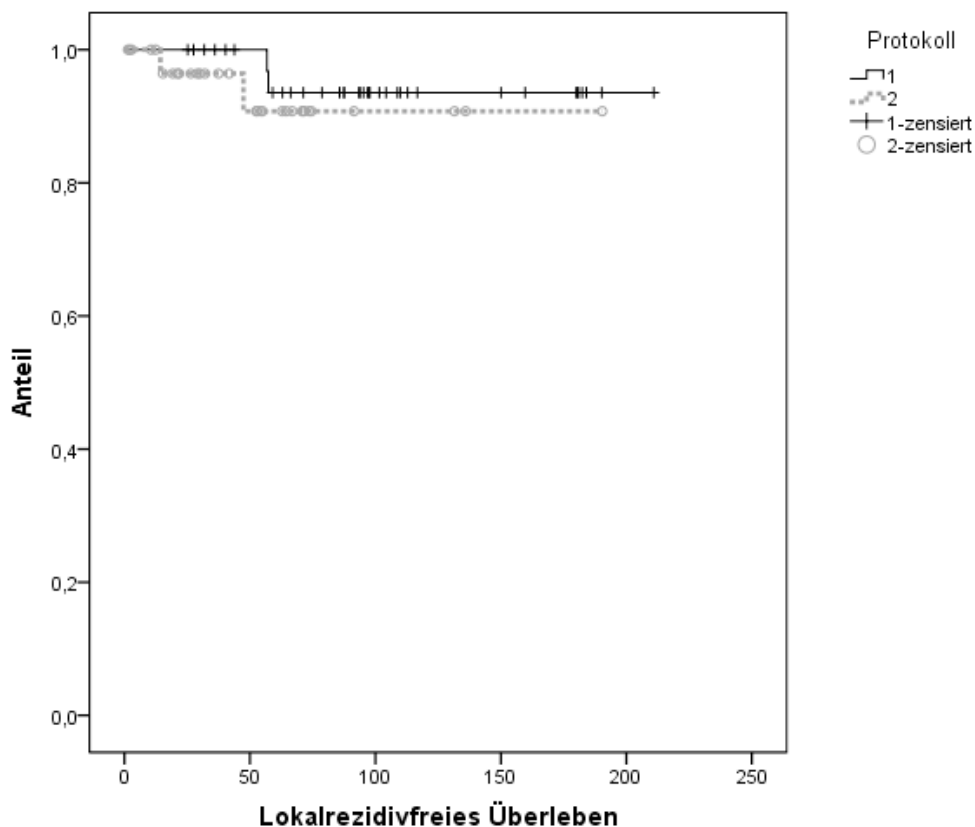


Abbildung 21 Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.3.3 High-Risk-Gruppe

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug in der High-Risk-Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle im Kiel Protokoll 1 193,4 Monate (SE = 9,6), im Kiel Protokoll 2 176,1 Monate (SE = 10,9). Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Kiel Protokoll 1 bei 87,9 %, im Kiel Protokoll 2 bei 83,6 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 22 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,57; $p = 0,45$).

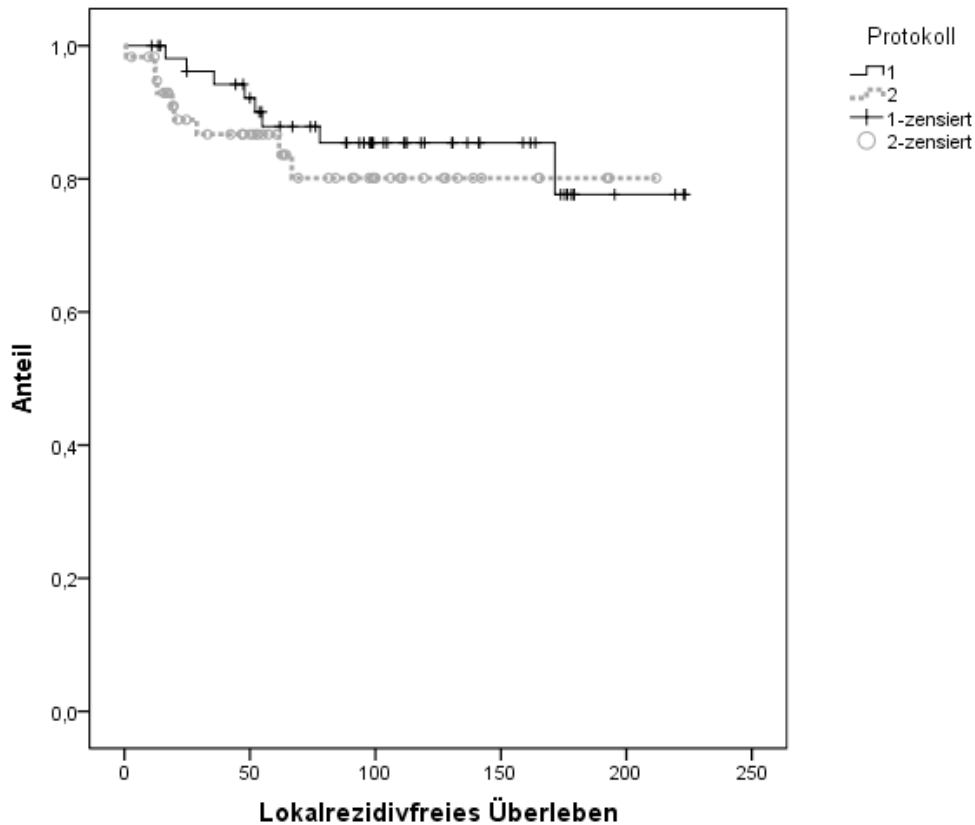


Abbildung 22 Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen

3.2.3.4 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive

Die graphische Darstellung des zeitlichen Auftretens von Lokalrezidiven (dargestellt in 6 Monatsabständen) zeigt eine Zweigipfeligkeit mit häufigerem Auftreten in den ersten ca. 60 Monaten nach der Radiotherapie und einem zweiten kleineren Gipfel nach ca. 160 Monaten (siehe Abbildung 23). Die Berechnung erfolgte anhand von 23 Patienten mit nachgewiesenen Lokalrezidiven.

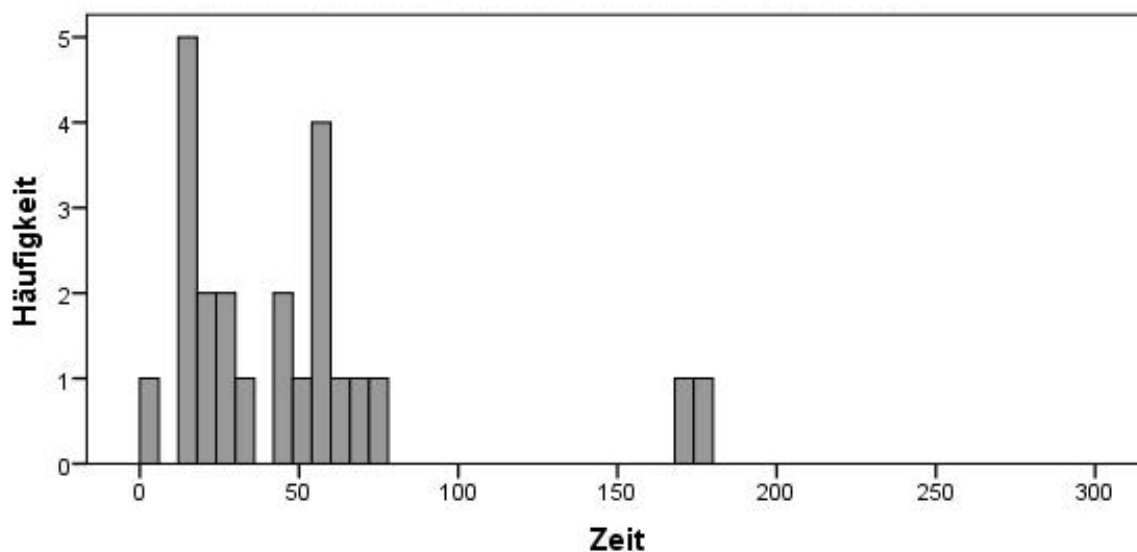


Abbildung 23 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive (Zeit in Monaten)

3.3 Einfluss der neoadjuvanten Hormontherapie auf die biochemische Tumorkontrolle

3.3.1 Gesamtkollektiv nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 146,8 Monate (SE = 9,8), mit neoadjuvanter Hormontherapie 159,3 Monate (SE = 12,2). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 71,8 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 75,5 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 24 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,52; $p = 0,47$).

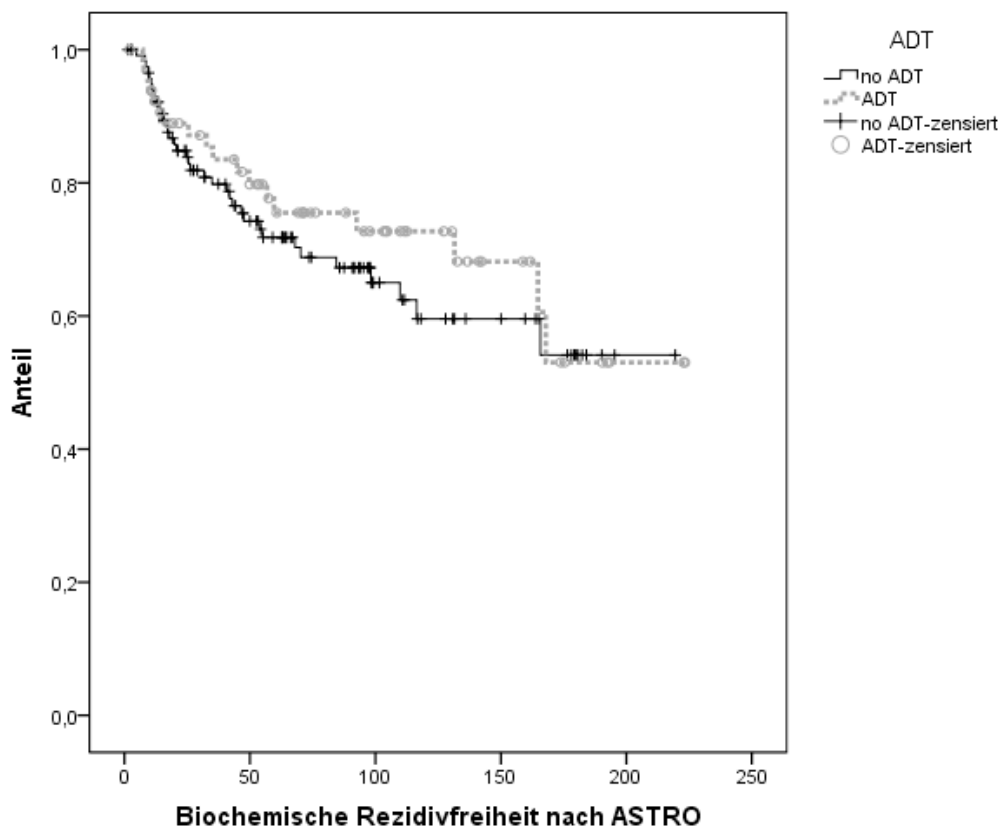


Abbildung 24 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.3.2 Gesamtkollektiv nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 139,9 Monate (SE = 9,7), mit neoadjuvanter Hormontherapie 155,3 Monate (SE = 12,7). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 69,6 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 76,2 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 25 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,75; $p = 0,39$).

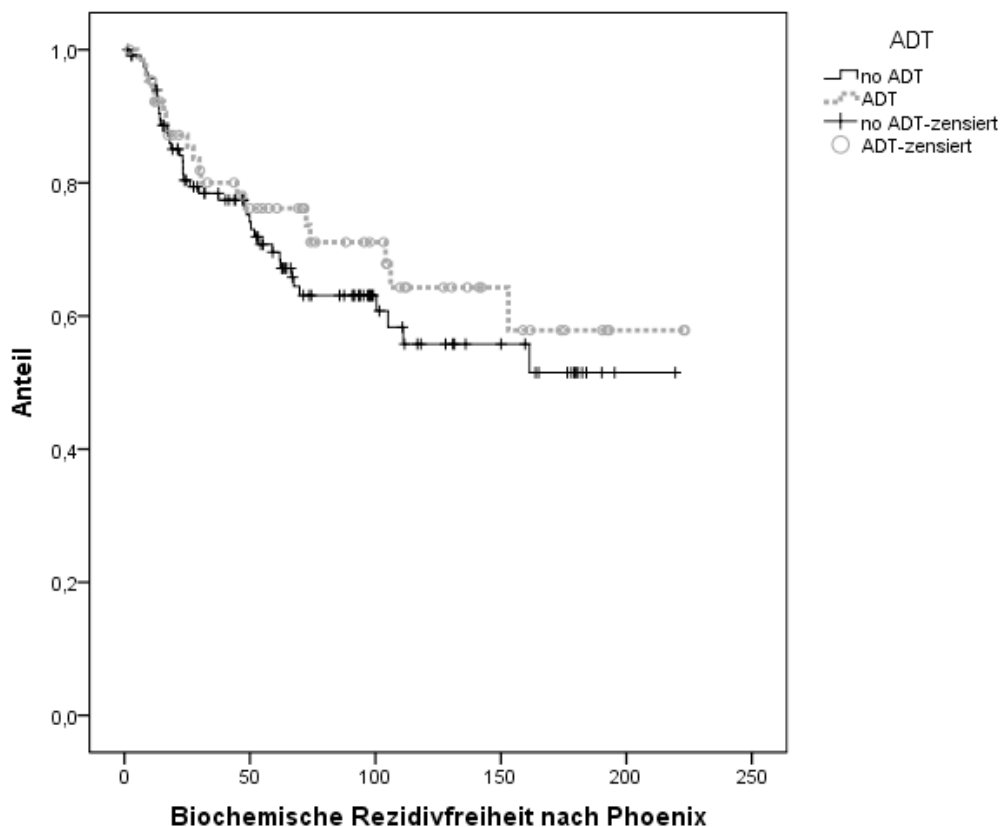


Abbildung 25 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.3.3 Kiel Protokoll 1 nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe im Kiel Protokoll 1 unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 156,3 Monate (SE = 11,9), mit neoadjuvanter Hormontherapie 171,4 Monate (SE = 16,8). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 74,4 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 79,1 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 26 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,38; $p = 0,54$).

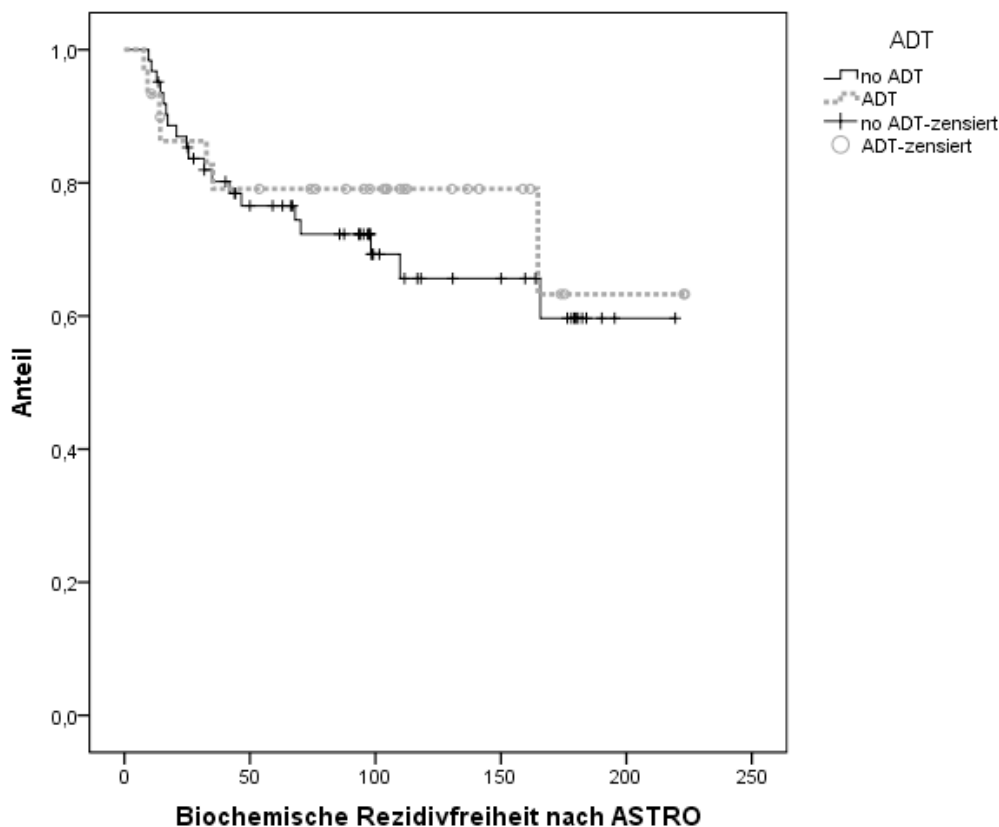


Abbildung 26 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 1 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.3.4 Kiel Protokoll 2 nach ASTRO

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe im Kiel Protokoll 2 unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 105,6 Monate (SE = 11,3), mit neoadjuvanter Hormontherapie 130,1 Monate (SE = 14,5). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 64,2 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 70,3 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 27 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,81; $p = 0,37$).

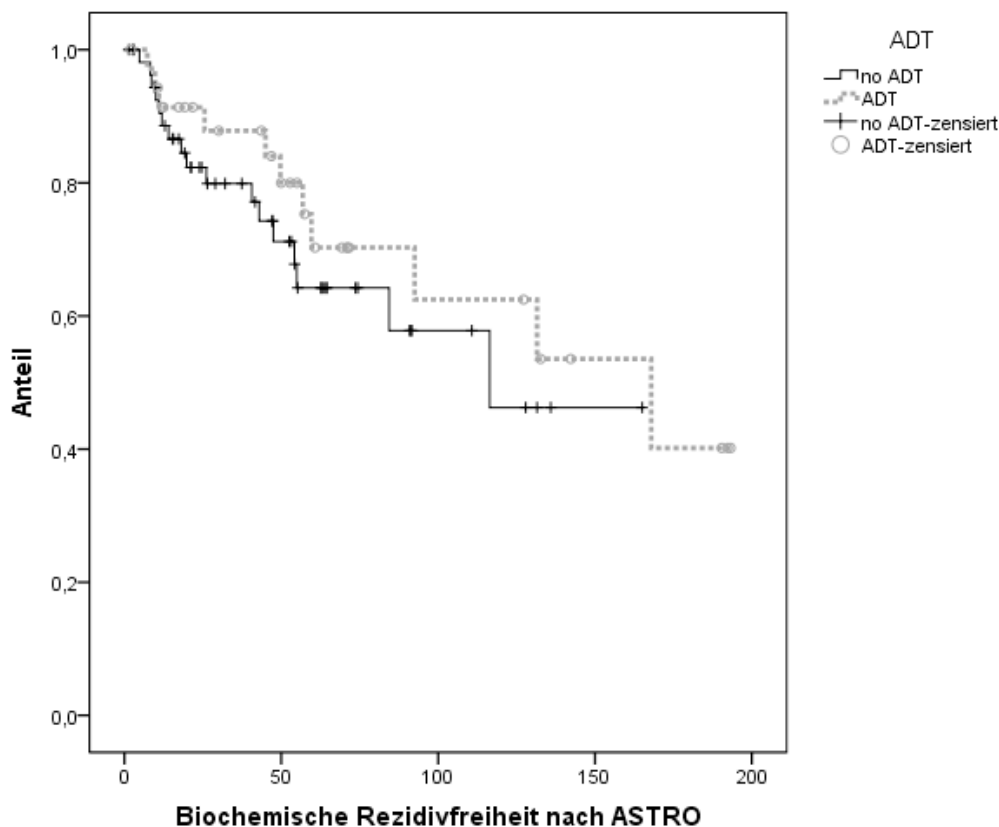


Abbildung 27 Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 2 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.3.5 Kiel Protokoll 1 nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe im Kiel Protokoll 1 unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 148,7 Monate (SE = 11,9), mit neoadjuvanter Hormontherapie 166,9 Monate (SE = 16,9). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 69,9 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 75,3 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 28 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,55; $p = 0,46$).

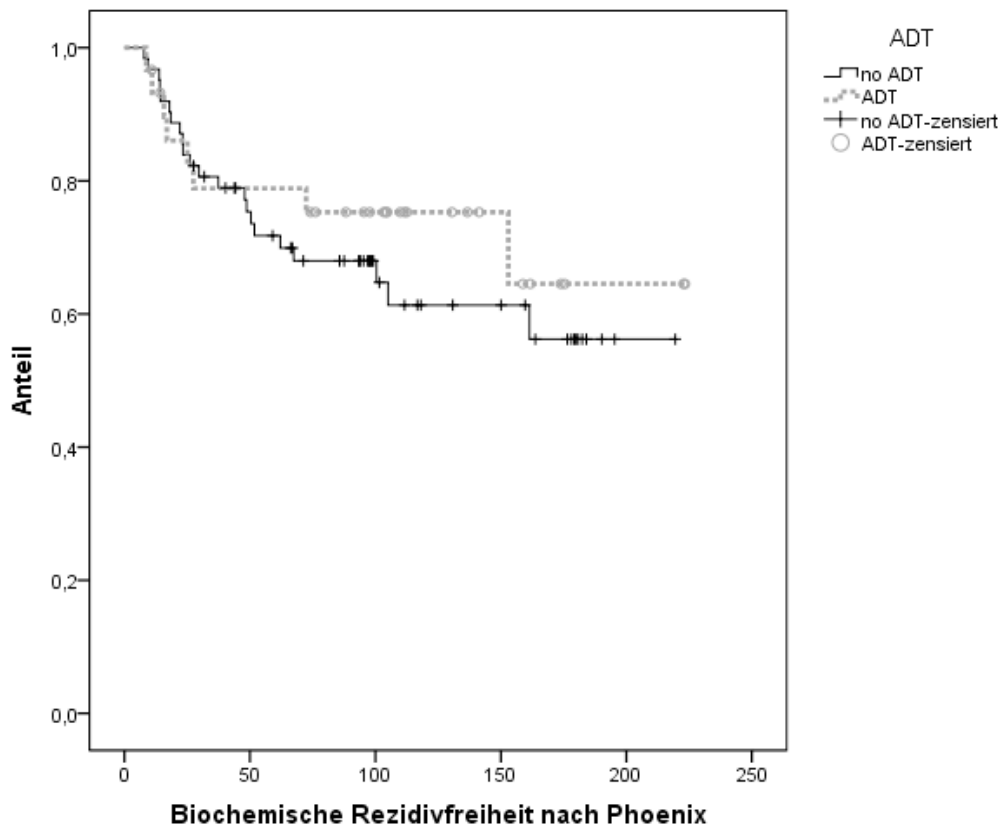


Abbildung 28 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 1 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.3.6 Kiel Protokoll 2 nach Phoenix

Die mittlere Dauer seit Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach Phoenix-Kriterien betrug in der aus Intermediate-Risk und High-Risk zusammengefassten Gruppe im Kiel Protokoll 2 unter Berücksichtigung der zensierten Fälle ohne neoadjuvante Hormontherapie 99,8 Monate (SE = 11,3), mit neoadjuvanter Hormontherapie 120,9 Monate (SE = 16,5). Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren lagen ohne neoadjuvante Hormontherapie bei 66,6 %, mit neoadjuvanter Hormontherapie bei 72,7 %. Die Überlebensraten zu weiteren Zeitpunkten können Abbildung 29 entnommen werden. Die Verläufe der beiden Protokolle unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank Chi-Square = 0,32; $p = 0,57$).

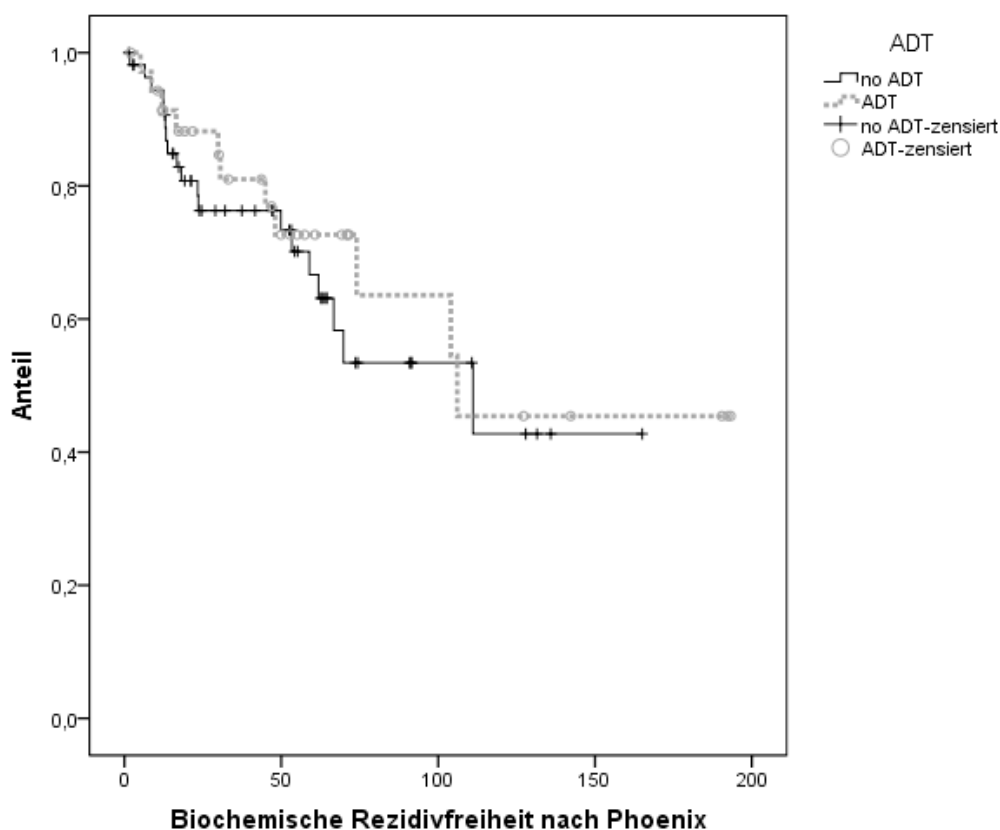


Abbildung 29 Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 2 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) (ADT = Androgen Deprivation Therapy = Hormontherapie; no ADT = keine ADT)

3.4 Sekundärer Endpunkt Langzeittoxizität

Die Beurteilung des sekundären Endpunktes Langzeittoxizität erfolgte rein deskriptiv. Es wurden nur Spätnebenwirkungen der Gradeinteilung 2 (mäßig) bis 4 (sehr stark) erfasst.

Insgesamt kam es bei 35 der 244 Patienten nach der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie im Verlauf zu Nebenwirkungen von Grad 2 und Grad 3 (Kiel Protokoll 1 19 Patienten, Kiel Protokoll 2 16 Patienten). Nebenwirkungen von Grad 4 traten nicht auf.

Die Häufigkeiten von Funktionsstörungen der Blase, von Inkontinenz, sowie Funktionsstörungen der Urethra bzw. von Harnverhalt als Spätnebenwirkung der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit Spätnebenwirkungen an Harnblase/Urethra

Harnblase/Urethra	Blase		Inkontinenz		Urethra/Harnverhalt	
	Grad 2	Grad 3	Grad 2	Grad 3	Grad 2	Grad 3
Kiel Protokoll 1	3	3	5	5	2	3
Kiel Protokoll 2	5	0	3	0	0	3
gesamt	8	3	8	5	2	6

Die Häufigkeiten von Durchfall, Obstipation und Beeinträchtigung der Analsphinkterfunktion als Spätnebenwirkung der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit Spätnebenwirkungen Gastro-Intestinal

Gastro-Intestinal	Durchfall		Obstipation		Analsphinkterfunktion/ -stenose	
	Grad 2	Grad 3	Grad 2	Grad 3	Grad 2	Grad 3
Kiel Protokoll 1	2	1	0	0	2	2
Kiel Protokoll 2	2	0	0	0	2	1
gesamt	4	0	0	0	4	3

4 Diskussion

Die am häufigsten angewandte Therapie beim nichtmetastasierten Prostata-Karzinom ist nach wie vor die radikale Operation (Wirth et al. 2011), obwohl insbesondere bei High-Risk-Tumoren die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie als Therapie der ersten Wahl gilt (Stübinger et al. 2008). Ein Grund für diese Tatsache ist, dass es bisher für die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie wenig Langzeitverlaufsdaten gibt. In dieser Studie betrug die Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv im Mittel 93,5 Monate (1,4 – 263 Monate). Ziel der Studie war sowohl Langzeitverläufe zu erfassen und zu bewerten als auch zwei historische Kollektive, die sich im Volumen des Bestrahlungsfeldes der Teletherapie unterschieden, zu vergleichen.

Ein Vergleich mit der aktuellen Literatur bestätigt die guten Ergebnisse unserer Langzeitdaten. Peeters et al. untersuchten in einer randomisierten Studie mit 664 Patienten die Ergebnisse einer Bestrahlungsdosis von 68 Gy gegenüber 78 Gy beim lokalisierten Prostata-Karzinom (Peeters et al. 2006). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben im 78 Gy-Studienarm lag bei 83 %. Ähnliche Ergebnisse zeigte unsere Studie mit 81 % (Kiel Protokoll 1) bzw. 80,2 % (Kiel Protokoll 2). Die biochemische 5-Jahres-Rezidivfreiheit nach ASTRO zeigte 66 % (Peeters et al. 2006) gegenüber 80,1 % bzw. 70 % (Kiel Protokoll 1 bzw. 2). Die biochemische Rezidivfreiheit nach der Phoenix-Definition lag in Kiel bei 77,8 % bzw. 71,4 %. Die klinische 5-Jahres-Rezidivfreiheit (entspricht „tumorfrees Überleben“) geben Peeters et al. mit 76 % an, in Kiel liegt sie bei 78,5 % bzw. 79,9 %, mit einem lokalrezidivfreien Überleben von 92,5 % bzw. 88,5 % sowie einem fernmetastasenfreien Überleben von 83,8 % bzw. 88,1 % nach 5 Jahren. Das krebsspezifische Überleben lag in Kiel bei 92,1 % bzw. 93 %. Auch andere in der Literatur veröffentlichte Studien weisen die gleiche Richtung bezüglich ihrer Langzeitergebnisse auf (Pollack et al. 2002, Zietmann et al. 2005)

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine Gleichwertigkeit (keine signifikanten Unterschiede) der untersuchten Protokolle 1 und 2 hinsichtlich der primären Endpunkte Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, Lokalrezidivrate, Fernmetastasenrate und tumorfrees Überleben. Der primäre Endpunkt der

biochemischen Tumorkontrolle zeigt zwar statistisch gesehen auch keine signifikanten Unterschiede, bewegt sich jedoch an der Signifikanzgrenze. Die Gründe dafür zeigen sich in der Aufschlüsselung nach den Risikogruppen. Während sich in den Gruppen Low-Risk und Intermediate-Risk sowohl in der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO als auch nach Phoenix keine signifikanten Unterschiede zeigen, ist in der High-Risk-Gruppe nach beiden eben genannten Definitionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Protokollen, mit einem schlechteren Outcome des kleineren Bestrahlungsfeldes (Kiel Protokoll 2) zu verzeichnen. In absoluten Zahlen ausgedrückt zeigt sich nach der ASTRO-Definition im Kiel Protokoll 1 in der Non-High-Risk-Gruppe (Low-Risk plus Intermediate-Risk) eine 5 Jahre biochemisch freie Überlebenszeit von 81,6 % und eine 10 Jahre biochemisch freie Überlebenszeit von 74,2 % gegenüber 83,2 % (5 Jahre) und 77,2 % (10 Jahre) im Kiel Protokoll 2 ($p = 0,69$). In der High-Risk-Gruppe stehen 75 % (5 Jahre biochemisch freies Überleben) und 72,3 % (10 Jahre) im Kiel Protokoll 1 gegenüber 58,2 % (5 Jahre) und 44,8 % (10 Jahre) im Kiel Protokoll 2 ($p = 0,02$). Ähnliche Werte ergeben sich für die biochemisch rezidivfreien Überlebenszeiten nach Phoenix (siehe Tabelle 10). Die Zahlen des 5 Jahre biochemisch freien Überlebens nach ASTRO sind durchaus vergleichbar mit denen der RTOG-Studie Nr. 9413 (Roach et al. 2003), bei der anhand von Daten von 1292 Patienten die Ganzbeckenbestrahlung gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata und die neoadjuvante Hormontherapie gegenüber der kombinierten adjuvanten Androgensuppression verglichen wurde. Einschlusskriterium für diese Studie war das Vorliegen eines histologisch gesicherten lokalisierten Prostata-Karzinoms mit einem geschätzten Risiko von einer Lymphknotenbeteiligung von 15 %. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits Fernmetastasen hatten. Das beste Outcome zeigte die Gruppe, die eine Ganzbeckenbestrahlung kombiniert mit einer neoadjuvanten Hormontherapie erhielt. Die 4-Jahres biochemische Rezidivfreiheit lag hier bei 70 % (vgl. 75 % 5-Jahres biochemische Rezidivfreiheit im Kiel Protokoll 1, High-Risk-Gruppe) gegenüber 57 % bei alleiniger Prostata-Bestrahlung in Kombination mit einer neoadjuvanten Hormontherapie ($p = 0,003$) (vgl. 58,2 % 5-Jahres biochemische Rezidivfreiheit im Kiel Protokoll 2, High-Risk-Gruppe). Zusammenfassend verzeichnete die RTOG-Studie Nr. 9413 den größten Benefit der

Ganzbeckenbestrahlung kombiniert mit einer neoadjuvanten Hormontherapie bei Patienten mit Intermediate- bis High-Risk-Tumoren (Roach et al. 2003).

Die Betrachtung der Lokalrezidivrate zeigt mit Ergebnissen im Gesamtkollektiv von 92,5 % (Protokoll 1) und 88,5 % (Protokoll 2; $p = 0,27$) lokalrezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren ebenfalls exzellente Langzeitwerte. Auch nach Auswertung der Ergebnisse in Risikogruppen zeigt sich, dass in allen Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Protokollen besteht. Einen neuen interessanten Aspekt zeigt die graphische Darstellung des zeitlichen Auftretens der Lokalrezidive (siehe Abbildung 22). Bekannt war, dass Lokalrezidive häufig in den ersten Monaten/Jahren nach der Radiotherapie auftreten. In der Regel geht diesen ein biochemisches Rezidiv voraus, welches allerdings auch ohne manifestes klinisches Rezidiv auftreten kann. Es treten insgesamt fast 50 % der biochemische Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärtherapie und dreiviertel aller biochemischen Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärtherapie auf (Rauchenwald et al. 2010). Man nimmt an, dass dieses Phänomen auf der nicht vollständigen Zerstörung der Tumorzellen durch die Therapie beruht. Diese Studie zeigt nun einen bisher wenig bekannten Aspekt des Krankheitsverlaufes eines mit Tele-/HDR-Brachytherapie behandelten lokalen Prostata-Karzinoms: Abbildung 22 zeigt eine Zweigipfeligkeit des Auftretens von Lokalrezidiven mit einem zweiten Gipfel nach ca. 160 Monaten. Das späte Auftreten von Lokalrezidiven nach vielen Jahren tumorfreien Überlebens ist bisher meist nur von anderen Karzinomen bekannt. Ein gutes Beispiel hierfür ist das Mamma-Karzinom, bei dem es häufig nach zehn Jahren und länger zu einem lokalen oder lokoregionärem Rezidiv kommen kann.

Da in dieser Studie insgesamt nur relativ wenige Patienten ($n = 23$) an einem Lokalrezidiv erkrankt sind, wäre es sehr interessant zu erfahren, ob und in welchem Ausmaß sich das Phänomen der späten Lokalrezidive beim Prostata-Karzinom nach der kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie in Studien mit größeren Fallzahlen widerspiegelt. In Anbetracht der demographischen Entwicklung mit der Tendenz der älter werdenden Bevölkerung zeigen diese Ergebnisse den hohen Stellenwert der gründlichen Nachsorge über viele Jahre.

Bolla et al. beschreiben 2002 einen additiven Effekt hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben bei der Kombination von Radiotherapie und Hormontherapie (Bolla

et al. 2002). In unserer Studie wurde der Einfluss der neoadjuvanten Hormontherapie auf die biochemische Tumorkontrolle in den Risikogruppen Intermediate-Risk und High-Risk untersucht. Auch wenn die Ergebnisse ein tendenziell besseres Outcome der kombinierten Hormon- und Strahlentherapie zeigen, sind doch die Unterschiede gegenüber der alleinigen primären Bestrahlung weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen Protokollen signifikant. Allerdings wurde in dieser Studie nicht die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Hormontherapie berücksichtigt. Um sichere Aussagen bezüglich des Einflusses der neoadjuvanten Hormontherapie auf die biochemische Tumorkontrolle treffen zu können, bedarf es einer wiederholten Studie mit größeren Fallzahlen, die sowohl die Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie als auch den Einsatz und Dauer einer weiteren adjuvanten Hormontherapie berücksichtigt.

Für den Patienten von großer Bedeutsamkeit ist neben dem Therapieerfolg die Lebensqualität nach der Therapie. Diese wird maßgeblich durch das Auftreten von Therapienebenwirkungen bestimmt. Um die Toxizität der in Kiel durchgeführten kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie zu bestimmen, wurden alle dokumentierten sowie durch zusätzliche Patientenbefragung erhobenen späten Nebenwirkungen ausgewertet. Nicht berücksichtigt wurden Nebenwirkungen von Grad 1, die nur kurzfristig während oder kurz nach der Strahlenbehandlung auftraten. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind mit denen in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen übereinstimmend (Cahlon et al. 2008). Insgesamt kam es nur bei wenigen ($n = 35$) der 244 Patienten (14,3 %) zu späten Nebenwirkungen von Grad 2 oder 3. Grad 4 Nebenwirkungen traten nicht auf. Auffallend war, dass es bei der Reduktion des Bestrahlungsvolumens tendenziell zu weniger Spätnebenwirkungen kam. Dieser Aspekt sollte auch zukünftig stets in die Bestrahlungsplanung einbezogen werden. Jedoch sollte dabei bedacht werden, dass gerade bei High-Risk-Tumoren höhere Toxizitätsraten zugunsten einer besseren Tumorkontrolle in Kauf genommen werden sollten. Folglich sollte bei High-Risk-Tumoren trotz des Wissens einer höheren Toxizitätsrate für den Patienten über die Bestrahlung des vollen Beckens diskutiert werden. Es sollten dabei ausschließlich hochkomplexe, moderne Techniken zum Einsatz kommen.

Die Erkenntnisse zur Therapieoptimierung sind bei der Bestrahlung des Prostata-Karzinoms – wie auch in den Therapien anderer Erkrankungen – im stetigen Fluss. Verschiedene Studien belegten die große Bedeutung der Dosisescalation bei der Bestrahlung des Prostata-Karzinoms und konnten bezüglich des tumorfreien Überlebens einen statistisch signifikanten positiven Effekt von einer höheren Bestrahlungsdosis (74-78 Gy) gegenüber einer Strahlendosis von 70 Gy oder weniger für Intermediate- und High-Risk-Karzinome aufweisen (Pollack et al. 2002, Peeters et al. 2006). Peeters et al. beschreiben eine Rezidivfreiheit (klinisch und/oder biochemisch nach ASTRO-Definition) von 64 % (78 Gy) versus 54 % (68 Gy) nach 5 Jahren ($p = 0,02$) im Gesamtkollektiv, Pollack et al. beschreiben 70 % (78 Gy) versus 64 % (70 Gy) Rezidivfreiheit nach 6 Jahren ($p = 0,03$) im Gesamtkollektiv. Unsere Studie zeigt mit einer klinischen Rezidivfreiheit (entspricht „tumorfrees Überleben“) von 78,5 % (Kiel Protokoll 1) bzw. 79,9 % (Kiel Protokoll 2) nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv und einer biochemischen 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 80,1 % bzw. 70 % im Vergleich bessere Langzeitwerte als die obengenannten Studien. Wir bestrahlten den Tumor mit insgesamt 70 Gy Nominalgesamtdosis, durch Hypofraktionierung wurden jedoch weit höhere biologische Äquivalenzdosen (> 100 Gy) erreicht. Zu beachten ist, dass die Dosiserhöhung ≥ 74 Gy mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie auch mit einer deutlichen Zunahme der Toxizität von bis zu 33 % \geq Grad 2 einherging (Pollack et al. 2002, Peeters et al. 2006). Gute Ergebnisse verspricht man sich auch von der Behandlung des Prostata-Karzinoms mittels Protonentherapie. Da es hierzu bisher nur wenige Langzeitergebnisse gibt, bleibt der langfristige Erfolg abzuwarten (Slater et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokalisierten Prostata-Karzinom exzellente Langzeitergebnisse hervorbringt. Insbesondere bei Low- und Intermediate-Risk-Tumoren sind dabei die Ergebnisse der beiden untersuchten Protokolle als gleichwertig anzusehen. Da jedoch die Reduktion des Bestrahlungsvolumens bei etwa gleich guten Bestrahlungsergebnissen weniger Langzeittoxizität hervorzurufen scheint als die Strahlenbehandlung des vollen Beckens, ist zu empfehlen, bei den Non-High-Risk-Tumoren das kleinere Bestrahlungsfeld – wie seit 1992 in Kiel etabliert – beizubehalten.

In Anbetracht des signifikant schlechteren Outcomes bezüglich der biochemischen Rezidivrate bei High-Risk-Tumoren sollte zukünftig bei diesen Tumoren eher wieder das volle Becken bestrahlt werden. Um dabei die Toxizität möglichst gering zu halten, sollte auf neuere und bessere Techniken wie die bildgesteuerte Radiotherapie (image guided radiotherapy – IGRT) (Gill et al. 2011) und die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (Cahlon et al. 2008) oder eine Bestrahlung mittels Protonentherapie zurückgegriffen werden (Slater et al. 2004).

5 Zusammenfassung

Die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie hat in den letzten Jahren einen festen Stellenwert in der Behandlung des lokalisierten Prostata-Karzinoms eingenommen. Ziel dieser Studie war, die erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Radiotherapie bei 244 Patienten, die zwischen 1986 und 1999 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel aufgrund eines primären lokalisierten Prostata-Karzinoms bestrahlt wurden, zu erfassen. Da 1992 das Bestrahlungsprotokoll in Kiel zugunsten einer Reduktion des Bestrahlungsvolumens geändert wurde, stellte der Vergleich der Protokolle (Kiel Protokoll 1: klinisches Zielvolumen der Teletherapie = großes Becken; Kiel Protokoll 2: klinisches Zielvolumen der Teletherapie = kleines Becken) einen weiteren Bestandteil dieser Studie dar.

Beide Patientenkollektive wiesen eine Fallzahl von je $n = 122$ (gesamt $n = 244$) auf, es wurden sowohl Patienten mit als auch ohne neoadjuvante Hormontherapie in die Studie aufgenommen. Ein Ausschlusskriterium für die Bestrahlung war das Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Bestrahlung erfolgte über ca. 5 Wochen mit einer perkutanen Bestrahlung von 5×2 Gy pro Woche (gesamt 50 Gy, die lokale Dosis für die Prostata wurde auf 40 Gy limitiert) und zwei Brachytherapiesitzungen in zweiwöchigem Abstand mit je 15 Gy pro Sitzung (gesamt 30 Gy).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 93,5 Monate (1,4 – 263 Monate). Es zeigten sich exzellente Langzeitverläufe hinsichtlich Gesamtüberleben, krebsspezifischem Überleben, Lokalrezidivrate, Fernmetastasenrate und tumorfreiem Überleben ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Protokollen. Nach Auswertung der Ergebnisse in eingeteilte Risikogruppen zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Protokollen mit schlechterem Abschneiden des Protokoll 2 (reduziertes Volumen) in der High-Risk-Gruppe hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle ($p = 0,02$ nach ASTRO; $p = 0,03$ nach Phoenix).

Die Auswertung des zeitlichen Auftretens von Lokalrezidiven zeigte eine Zweigipfeligkeit mit erstem größeren Gipfel innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie und einem zweiten Gipfel nach ca. 160 Monaten. Dieses Phänomen unterstreicht nachhaltig die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nachsorge der Patienten über Jahrzehnte hinweg.

Eine deskriptive Darstellung der Spätnebenwirkungen von Grad 2 und Grad 3 (Grad 1 wurde nicht berücksichtigt, Grad 4 ist bei keinem Patienten aufgetreten) nach einem nach der RTOG/EORTC-Klassifikation modifizierten Dokumentationsbogen zeigte eine tendenziell bessere Verträglichkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung nach dem Kiel Protokoll 2. Insgesamt kam es bei 35 Patienten (14,3 %) zu Spätnebenwirkungen, was für eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit der kombinierten Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie spricht.

Hinsichtlich der guten Langzeitergebnisse, die diese Studie hervorbringt, lässt sich festhalten, dass die kombinierte Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie zu Recht einen festen Platz in der Therapie des lokalisierten Prostata-Karzinoms, insbesondere des High-Risk-Karzinoms, eingenommen hat. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Reduktion des Bestrahlungsvolumens auf das kleine Becken gleichwertige Ergebnisse gegenüber der Bestrahlung des vollen Beckens bei geringerer Toxizität erbringt und somit zukünftig weiterhin für Non-High-Risk-Karzinome zu empfehlen ist. Aufgrund des signifikant schlechteren Outcomes hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle sollte jedoch bei High-Risk-Karzinomen empfohlen werden, eher wieder das große Becken als klinisches Zielvolumen der Teletherapie einzuführen und dabei moderne, hochkomplexe Techniken mit reduzierter Toxizität anzuwenden.

Literaturverzeichnis

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel (1997):

Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37, 1035-1041

Bertermann H, Brix F (1986):

Technik der perinealen interstitiellen Iridium-192-Bestrahlung des Prostatakarzinoms.

Verh Dtsch Ges Urol, 38, 256-258

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M (2002):

Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial

Lancet, 360, 103-108

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

Ultra-high dose (86,4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes

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

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998):

Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer

JAMA, 280, 969-974

Galalae RM, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B (2002):

Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52, 81-90

Galalae RM, Loch T, Riemer B, Rzehak P, Kuchler T, Kimmig B, Kovács G (2004):

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

Strahlenther Onkol, 180, 582-589

Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimmig B (2006):

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

Strahlenther Onkol, 182, 135-141

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010):

Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., „Der GEKID Atlas“, Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenstand Mitte 2010)

www.gekid.de (abgerufen am 12.07.2011)

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

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

Radiat Oncol, 6, 145

Herfarth K, Sterzing F (2008):

Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Urologe A, 47, 1424-1430

Humphrey PA (2004):

Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate

Mod Pathol, 17, 292-306

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2010):

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe, Berlin

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (1997):

Dose and volume specifications for reporting interstitial therapy, Report Nr. 58, ICRU: Bethesda

Kovács G, Galalae R (2003):

Fractionated perineal high-dose-rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary?

Cancer Radiother, 7, 100-106

McNeal JE (1988):

Normal histology of the prostate

Am J Surg Pathol, 12, 619-633

Parker C (2004):

Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer

Lancet Onkol, 5, 101-106

Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV (2006):

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

J Clin Oncol, 24, 1990-1996

Pollack A, Salem N, Ashoori F, Hachem P, Sangha M, von Eschenbach AC, Meisterich ML (2001):

Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 51, 1002-1007

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I (2002):

Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 53, 1097-1105

Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Hörtl W (2010):

Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom
J Urol Urogynäkol, 17 (Sonderheft 2), 6-11

Reiser M, Kuhn FP, Debus J, et al. (2006):

Duale Reihe Radiologie, 2. Auflage, 108, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Roach M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas Jr. CR, Shipley WS (2003):

Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413
J Clin Oncol, 21, 1904-1911

Roach M, Hanks G, Thames Jr. H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006):

Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 65, 965-974

Sack H (1996):

Prostata, Urethra, Penis

In: Scherer E, Sack H (Hrsg.) Strahlentherapie, Radiologische Onkologie

4. Aufl, 551-568, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K, et al. (1999):

Anatomie, 8. Auflage, 648-650, Springer Verlag, Berlin Heidelberg

Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM (2004):

Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 59, 348-352

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2009):

Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12.koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung

Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Wiesbaden

Stattaus J, Bockisch A, Forsting M, Müller SP (2005):

Wertigkeit der Bildgebung für die Lymphknotenmetastasierung beim Nierenzell-, Blasen-, Prostata- und Peniskarzinom sowie dem Hodentumor

Urologe A, 44, 614-624

Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, Döring M, Hautmann S, Jünemann KP, Galalae R (2008):

Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Urologe A, 47, 284-290

Wachter S, Gerstner N, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Pötter R (2002):

The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52, 91-100

Wirth B, Kovács G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Wand H, Kimmig B (1996):

Die Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Form einer kombinierten HDR-Brachy- und Teletherapie – Erfahrungen bei 158 Patienten

Aktuelle Urol, 27, 193-199

Wirth MP, Herrmann T, Aiken P, Kovacs G, Müller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhäuser K (2002):

Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Urologe A, 41, 369-373

Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beinig B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B et al. (2011):

In: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, S.13

http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCa_110331_Version1.03.pdf (abgerufen am 12.07.2011)

Wittekind C, Meyer HJ (2010):

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

Ziegler A, Lange S, Bender R (2002):

Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode - Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW

Dtsch Med Wochenschr, 127, T14-T16

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007):

Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test - Artikel Nr. 16 der Statistik Serie in der DMW

Dtsch Med Wochenschr, 132, e39-e41

Zietmann AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi Jr. CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU (2005):

Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate – A randomized controlled trial

JAMA, 294, 1233-1239

Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH, Niehoff P, Galalae R, Kimmig B (1998):

Topographic documentation of acute radiation morbidity.

Strahlenther Onkol, 174 (Suppl 3), 30-36.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Zielvolumina.....	11
Abbildung 2: Bestrahlungsplan (UKSH Kiel).....	14
Abbildung 3: Sonographisch gestützte transperineale Implantation der Brachytherapiesonden.....	16
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	19
Abbildung 5: Krebspezifisches Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	20
Abbildung 6: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	21
Abbildung 7: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	22
Abbildung 8: Biochemische Rezidivfreiheit in Monaten nach ASTRO seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	23
Abbildung 9: Biochemische Rezidivfreiheit in Monaten nach Phoenix seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	24
Abbildung 10: Tumorfrees Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	25
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	26
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	27
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	28
Abbildung 14: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	29
Abbildung 15: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	30

Abbildung 16: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	31
Abbildung 17: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	32
Abbildung 18: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	33
Abbildung 19: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	34
Abbildung 20: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Low-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	36
Abbildung 21: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn Intermediate-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen.....	37
Abbildung 22: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten seit Radiotherapiebeginn High-Risk-Gruppe im Vergleich zwischen den beiden Protokollen	38
Abbildung 23: Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive (Zeit in Monaten)	39
Abbildung 24: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst).....	40
Abbildung 25: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst).....	41
Abbildung 26: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 1 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst)	42
Abbildung 27: Biochemische Rezidivfreiheit nach ASTRO in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 2 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst)	43
Abbildung 28: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 1 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst)	44

Abbildung 29: Biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix in Monaten seit Radiotherapiebeginn im Kiel Protokoll 2 im Vergleich mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie (Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe zusammengefasst) 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Patienten nach Alter	8
Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach Indikation	8
Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach Tumorstadien (nach TNM von 2005)	8
Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Grading	9
Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert.....	9
Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Risikogruppen.....	10
Tabelle 7: Definition der Risikogruppen.....	10
Tabelle 8: Erfassung der Langzeittoxizität nach der RTOG/EORTC-Klassifikation ..	18
Tabelle 9: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO	34
Tabelle 10: Zusammenfassung der biochemischen Tumorkontrolle nach Phoenix ..	35
Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit Spätnebenwirkungen an Harnblase/Urethra ..	46
Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit Spätnebenwirkungen Gastro-Intestinal	46

Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel), Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig, für die mir gebotene Möglichkeit, an seinem Institut diese Arbeit zu verfassen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae, für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine uneingeschränkte Unterstützung bei dieser Arbeit und seinen Enthusiasmus, welcher maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich danke Herrn Dr.-phil. Diplom.- Psych. Friedemann Geiger für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die geduldige Beantwortung meiner statistischen Fragen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Christiane Goebel, die mir oft geholfen hat, mich in den Wirren der dunklen Archive zurechtzufinden.

Abschließend ein großes Dankeschön an meine liebe Familie und lieben Freunde, für die Unterstützung im Studium, bei der Erstellung dieser Arbeit und für das Korrekturlesen. Danke!

Lebenslauf

Persönliche Daten:	Name:	Nuria Helena Zakikhany
	Geburtsdatum:	10.07.1983
	Geburtsort:	Göttingen
	Familienstand:	ledig
Schulbildung:	1990 - 1994	Grundschule am Königshof Münden
	1994 - 1996	Orientierungsstufe I, Hann.Münden
	1996 - 2003	Grotefend-Gymnasium Hann.Münden
		Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Auslandsaufenthalt:	Juni 2003 bis Dezember 2003	Freiwilligendienst in Togo/Westafrika
Hochschulstudium:	2004 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen
	2007 - 2011	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Ärztliche Prüfungen:	August 2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
	Mai 2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Mai 2011	Approbation als Ärztin
Doktorarbeit:	April 2008	Beginn der Dissertationsarbeit „Erfassung der Langzeitergebnisse (10 Jahre) der kombinierten Tele-/High- Dose-Rate-Brachytherapie (Kieler Methode) beim Prostata-Karzinom“ Doktorvater: PD Dr. med. R. Galalae