

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

**Langzeitergebnisse der kombinierten
Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie
(Kieler Methode)
und Einfluss des PSA-Nadirs**

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

vorgelegt von
Christoph Schroeder
aus Witten

Kiel 2018

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Razvan Galalae

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Fritz Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 13.05.2019

gez: Prof. Dr. med. Kathrin Dellas

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Anatomie der Prostata	1
1.3 Das prostataspezifische Antigen	2
1.4 Diagnostik	3
1.5 Risikoklassifikationen	4
1.6 Therapie	6
1.6.1 Radikale Prostatektomie	6
1.6.2 Perkutane Strahlentherapie	7
1.6.3 Brachytherapie	7
1.7 Das biochemische Rezidiv	8
1.8 Zielsetzung der Arbeit	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Datenerhebung	10
2.2 Patientenkollektiv	10
2.3 Risikoklassifikation	10
2.4 Bestrahlungsplan und Technik	11
2.4.1 Perkutane Strahlentherapie	12
2.4.2 High-Dose-Rate Brachytherapie	13
2.5 Die Entwicklung des Kieler Protokolls	13
2.6 Statistische Methodik	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Deskriptive Statistik	16
3.2 Primäre Endpunkte	22
3.2.1 Gesamtüberleben	22
3.2.2 Tumorspezifisches Überleben	23
3.2.3 Lokalrezidive	24
3.2.4 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive	25
3.2.5 Fernmetastasen	25
3.2.6 Biochemische Tumorkontrolle	27

Inhaltsverzeichnis

3.3	Primäre Endpunkte nach Risikogruppe	29
3.3.1	Gesamtüberleben	29
3.3.2	Biochemische Tumorkontrolle	33
3.4	Der Einfluss des PSA-Nadirs bezogen auf die biochemische Tumorkontrolle und das tumorspezifische Überleben	41
3.5	Der Nutzen des tiefsten PSA-Wertes innerhalb 18 Monaten nach Therapie als Surrogatparameter für die biochemische Rezidivfreiheit	44
3.6	Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf das tumorspezifische Überleben	48
3.7	Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf die biochemische Tumorkontrolle	49
4	Diskussion	51
5	Zusammenfassung	58
	Literaturverzeichnis	67
	Tabellenverzeichnis	68
	Abbildungsverzeichnis	70
	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DRU	digital rektale Untersuchung
EBRT	external beam radiation therapy
GTV	gross tumor volume
HDR-BT	High-Dose-Rate Brachytherapie
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
IGRT	image guided radiotherapy
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
iPSA	initialer Wert des Prostata-spezifischen Antigens
IV	irradiated Volume
LDR-BT	Low-Dose-Brachytherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	minimal target dose
nPSA	Wert des Prostata spezifischen Antigens zum Nadir-Zeitpunkt
PET	Positronenemissionstomographie
PPW	positiv prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	planning target volume
RTOG	Radioation Therapy Oncology Group
TRUS	transrektaler Ultraschall
TV	treated volume

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Prostatakarzinom stellt mit einem Anteil von 25,7% an allen diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste maligne Entität des Mannes dar. Im Jahr 2014 sind in Deutschland 57370 Männer an einem Prostatakarzinom neu erkrankt. Es gab 2017 13704 Prostatakarzinom assoziierte Sterbefälle. Für 2018 liegt die Prognose der Neuerkrankungen bei 60700. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 91 sowie die 10-Jahres-Überlebensrate bei 90% [1].

Die vermehrte und frühe Entdeckung des Prostatakarzinoms durch den Prostata spezifischen Antigen (PSA)-Test bedingt, dass es seit Jahren steigende Erkrankungsraten gibt. Ein Vorteil des PSA-Screenings ist die Diagnosestellung in den frühen Stadien, was sich in der Stadienverteilung widerspiegelt. T1- und T2-Tumore haben zusammen einen Anteil von 74%. Auch das mittlere Erkrankungsalter ist durch die Vorsorgeuntersuchungen, die sich an Männer ab dem 45. Lebensjahr richten, auf ca. 70 Jahre gesunken [1, 2]. Durch den demographischen Wandel wird sich der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung bis zum Jahr 2050 verdoppeln. In diesem Kontext wird auch eine starke Inzidenzsteigerung des Prostatakarzinoms erwartet [2].

Die genauen Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind im Wesentlichen unbekannt. Das Alter sowie die Herkunft sind wichtige Risikofaktoren. Männer schwarzafrikanischen Ursprungs erkranken häufiger, Asiaten seltener als Mitteleuropäer. Auch gibt es familiäre Häufungen. Zudem sind auch chronische Entzündungen der Prostata sowie sexuell übertragbare Krankheiten als Risikofaktor zu sehen [1].

1.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata, eine exokrine Drüse, die einen Teil der Ejakulatflüssigkeit bildet, ist ein etwa 3cm langes, 4cm breites und 2cm dickes, kompaktes Organ mit einem Gewicht von etwa 20g. Mit ihrer nach kranial gerichteten Basis ist sie mit dem Harnblasenboden in Kontakt. Nach kaudal verjüngt sich die Drüse und erreicht mit ihrer nach unten gerichteten Spitze, Apex, das Diaphragma urogenitale [3]. Die Einteilung der Prostata kann nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen werden.

Durchgesetzt hat sich die Gliederung der Prostata nach embryologischen, topographischen und pathologischen Gesichtspunkten. Unterschieden wird eine periurethrale Mantelzone, eine Innenzone und eine Außenzone [3]. Die periurethrale Mantelzone umschließt die Urethra und besteht aus Drüsen, die aus Divertikeln der Harnröhre hervorgegangen sind. Die

1 Einleitung

Innenzone beträgt 25% der Prostata und umschließt die Ductus ejaculatorii. Sie besteht aus verzweigten Drüsen, wobei ihr Stroma sehr dicht ist und glatte Muskulatur enthält. Die Außenzone ist mit 75% der größte Bereich und besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die in einen Drüsenkörper mit ausgedehntem elastischen Fasernetz und glatten Muskelzellen eingebettet sind.

Besonders im Alter kommt es in den Drüsenlumina gelegentlich zur Bildung von Prostatasteinen, bestehend aus eingedicktem Sekret [4]. Die periurethrale Zone sowie die Innenzone beginnen sich jenseits des 40. Lebensjahrs zu vergrößern (benigne Prostatahyperplasie). Die Folge sind Miktionsbeschwerden [4]. Das Prostatakarzinom hingegen entwickelt sich im Gegensatz zur Hyperplasie in mehr als 50% der Fälle in den dorsalen und lateralen Anteilen der peripheren Zone [5].

Als nicht invasive präneoplastische Veränderung ist die prostatiche intraepitheliale Neoplasie eine wichtige Präkanzerose, die histologisch durch mehrschichtige dysplastische Epithelien gekennzeichnet ist. Pathogenetisch spielen genetische Faktoren, fett- und eiweißreiche Ernährung sowie Hormonstimulation (Androgene) eine entscheidende Rolle [5].

1.3 Das prostataspezifische Antigen

PSA ist ein Kallikrein-ähnliches Protein und wird aus den Epithelzellen der Prostatadrüsen sezerniert. Es wurde erstmals 1979 aus dem Seminalplasma isoliert und der Nachweis geliefert, dass es sich um ein prostataspezifisches Antigen handelt [6]. Es dient der Verflüssigung des Ejakulats und erhöht die Spermienmotilität [7]. Papsidero et al. konnten zeigen, dass PSA nicht nur im Prostatagewebe und Seminalplasma vorkommt sondern auch erhöht im Serum von Prostatakarzinompatienten vorkommt [8]. Das Prostata-spezifische Antigen ist kein tumorspezifischer Marker, sondern kann positive Werte z.B. durch eine Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie, medikamentös bedingt oder auch durch eine digital-rektale Untersuchung vorweisen.

Der Nachweis im Serum erfolgt entweder durch ein Radioimmunassay oder Enzymimmunassay. Es gibt zahlreiche (über 80) Testsysteme auf dem Markt, welche leicht differierende Normwerte haben (2,5-7,0ng/ml) [9]. Der internationale Standard bezieht sich in den meisten Fällen auf das Hybridtech Tandem Kit. Die altersabhängigen PSA-Grenzwerte sind in Tabelle 1.1 dargestellt [10].

Alter in Jahren	PSA-Grenzwerte in [ng/ml]
40 - 49	2,5
50 - 59	3,5
60 - 69	4,5
70 - 79	6,5

Tabelle 1.1: Altersspezifische Grenzwerte des PSA-Wertes nach Oesterling et al.

1.4 Diagnostik

In der Früherkennung des Prostatakarzinom müssen folgende drei Probleme berücksichtigt werden:

1. Eine kurative Therapie ist am besten im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom wird allerdings erst in fortgeschrittenen, meist metastasierten Stadien, klinisch evident.
2. Eine Besonderheit dieser Tumorentität ist, dass ein latenter bzw. insignifikanter Tumor den Patienten zu Lebzeiten nicht beeinträchtigt. Die Gefahr der Übertherapie ist in diesem Falle groß.
3. Unbehandelt hat das Prostatakarzinom einen langsamen Progress, so dass von einer kurativen Therapie nur Männer mit einer Lebenserwartung größer 10 bis 15 Jahren entscheidend profitieren [11].

Die Vorsorgeuntersuchung, die für alle Männer ab dem 45. Lebensjahr empfohlen wird umfasst eine gezielte Anamnese, sowie die klinische Untersuchung, bestehend aus digital rektaler Untersuchung (DRU), Palpation des äußeren Genitals sowie der regionären Lymphknoten [2]. Die Bestimmung des PSA wurde nach ihrer Einführung vor allem in den USA zur Früherkennung propagiert und in Kombination mit der DRU erfolgreich angewandt. Der positiv prädiktive Wert (PPW) beträgt für das PSA-Screening 14%, für die DRU 19% und für die Kombination beider 50%, was den den Vorteil der Kombination beider Methoden unterstreicht [12]. Ergänzende Maßnahmen können bildgebende Verfahren wie der transrektale Ultraschall (TRUS), die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie sein, die vor allem für das Staging entscheidende Bedeutung haben. Die Standardmethode zum Nachweis einer ossären Metastasierung ist die Knochenszintigraphie.

Die histologische Sicherung erfolgt mittels Stanzbiopsie unter sonographischer Kontrolle. Dazu werden zwischen 10 und 14 Biopsien nach einem bestimmten Muster biopsiert [13].

1.5 Risikoklassifikationen

Die prätherapeutische Einteilung der Prostatakarzinome in lokalisierte (meist kurativ behandelbar) und fortgeschrittene Tumore (meist palliativ behandelbar) erfolgt durch die individuelle Abschätzung aller vorhandenen klinisch-pathologischen Parameter (digital-rektale Untersuchung, initialer PSA-Wert (iPSA), Befund des transrektalen Ultraschalls sowie die histologische Untersuchung der Prostatabiopsie) [13].

Die Einteilung des Adenokarzinoms der Prostata erfolgt anhand des TNM-Systems. Dieses dient der Beschreibung der anatomischen Ausbreitung und setzt sich aus den 3 Komponenten „T“, „N“ und „M“ zusammen. „T“ steht für die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ beschreibt den regionären Lymphknotenbefall und „M“ gibt Auskunft über das Vorhandensein von Fernmetastasen [14].

- **T – Lokale Ausbreitung des Primärtumors**

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Hinweis auf Primärtumor
- T1 Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
 - * T1a Inzidentieller Tumor: histologisch in weniger als 5% des Resektionsgewebes
 - * T1b Inzidentieller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes
 - * T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert
- T2 Primärtumor beschränkt auf Prostata
 - * T2a Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens
 - * T2b Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens, aber nicht beide Lappen
 - * T2c Tumor befällt beide Seitenlappen
- T3 Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
 - * T3a Extrakapsulärer Tumor
 - * T3b Tumor infiltrierte Samenblase(n)
- T4 Primärtumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen

1 Einleitung

- N – Regionäre Lymphknoten
 - Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
 - N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
 - N1 Regionärer Lymphknotenbefall

- M – Fernmetastasen
 - Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
 - M0 Kein Anhalt für Fernmetastasen
 - M1 Vorliegen von Fernmetastasen
 - M1a Extraregionärer Lymphknotenbefall (tief-paraaortal)
 - M1b Knochenmetastasen
 - M1c Andere Manifestationen

Histologisch werden die Adenokarzinome der Prostata entsprechend dem Grading-System nach Gleason klassifiziert. Dieses beruht ausschließlich auf Merkmalen der Drüsenarchitektur und nicht auf zytologischen Atypiekennzeichen. Dabei werden fünf unterschiedliche histologische Wachstumsmuster in absteigender glandulärer Differenzierung unterschieden (Gleason Muster 1-5). Da das Prostatakarzinom häufig heterogen ist, wird aus dem häufigstem und zweithäufigstem ein Additionswert gebildet, der sogenannte Gleason-Score [5].

1.6 Therapie

In der Therapieplanung und Entscheidung muss zwischen einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, einem die Organgrenzen überschreitendem oder auch einem isoliertem PSA-Anstieg nach einer durchgeführten Primärtherapie (Salvage Therapie) unterschieden werden [2, 15]. Ziel ist einerseits immer die Reduktion/Vermeidung tumorbedingter Todesfälle, sowie die Verhinderung tumorprogressionsbedingter Komplikationen. Diese Ziele müssen allerdings stets in Verhältnis zu den Komplikationen der Therapie und den Voraussetzungen des Patienten gesetzt werden. Patienten mit einem unifokalen, hoch differenzierten inzidentiellen Karzinom haben beispielsweise eine sehr gute Prognose, da diese Tumoren äußerst selten rasch proliferieren. In diesen Situationen kann ein abwartendes Verhalten empfohlen werden [16].

Die allgemein anerkannten Therapieoptionen umfassen die radikale Prostatektomie sowie die externe oder interstitielle Strahlentherapie.

Als weitere Therapiestrategien gelten die „Active Surveillance“ und das „Watchful Waiting“. Active Surveillance ist eine Strategie, die das Ziel verfolgt individualisiert zu therapieren. Patienten mit nicht oder wenig aggressiven Tumorcharakteristika werden mittels PSA-Werten und Kontrollbiopsie engmaschig überwacht. Die Therapieentscheidung zwischen radikaler Therapie und fortgesetzter Überwachung wird anhand der Verdopplungszeit des PSA-Wertes und Anstieg des Gleason-Scores getroffen [2, 17].

Im Gegensatz dazu werden „Watchful Waiting“ Patienten, die eine Lebenserwartung von <10 bis 15 Jahren und beliebige Tumorcharakteristika haben, erst bei symptomatischer Progression palliativ therapiert [2]. Weitere Therapieoptionen, wie beispielsweise der „hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU)“ oder die Kryotherapie werden bisher außerhalb von prospektiven Studien nicht als Therapieoption empfohlen [2].

1.6.1 Radikale Prostatektomie

Ziel der radikalen Prostatektomie sollte immer eine R0-Resektion mit histologisch tumorfreiem Resektionsrand sein. Die erste geplante Prostatektomie mit perinealem Zugang bei einem Prostatakarzinom wurde 1867 von Theodor Billroth durchgeführt [18]. Heutzutage kann die Prostatektomie über einen retropubischen, perinealen, oder einen laparoskopischen Zugang durchgeführt werden.

Am häufigsten wird der offene retropubische Zugang genutzt. In den vergangenen Jahren erlangte die konventionelle laparoskopische radikale Prostatektomie zunehmend Verbreitung [19], die zunehmend auch unter Einsatz des „Da-Vinci“-Robotersystems durchgeführt wird [13].

1.6.2 Perkutane Strahlentherapie

Die externe Bestrahlung (EBRT) erfolgt über einen Linearbeschleuniger, in dem beschleunigte Elektronen auf ein Target treffen, wodurch hochenergetische (Photonen) Röntgenstrahlung entsteht. Durch die 3-dimensionale Bestimmung des Zielvolumens mittels CT-Datensatz kann dieses durch verschiedene Strahlenfelder (aus verschiedenen Richtungen) konformal bestrahlt werden. Auf diese Weise kann die Strahlendosis der benachbarten Organe (Rektum, Harnblase) weitestgehend reduziert werden. Dearnaley et al. konnten dies in einer prospektiv angelegten randomisierten Studie mit einer signifikant reduzierten Nebenwirkungsrate bei gleicher Erfolgsrate zeigen [20]. Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erhöht als neue moderne Methode die Qualität der Dosisverteilung und reduziert die Toxizität [21].

1.6.3 Brachytherapie

Die Brachytherapie dient der Behandlung von Tumoren durch radioaktive Quellen über geringe Distanzen. Die Idee radioaktive Substanzen (Radium) zur Therapie innerhalb der Prostata einzusetzen wurde 1903 durch Alexander Graham Bell publiziert [22]. Minet und Desnos veröffentlichten 1909 eine Abhandlung über Strahlenquellen, welche mittels eines Blasenkatheters eingeführt wurden, um ein Prostatakarzinom zu behandeln [23].

Die Brachytherapie wird in Low-Dose-Rate (bis 2 Gy/h) und High-Dose-Rate (> 12 Gy/h) Therapie unterschieden. Bei der Low-Dose-Rate-Brachytherapie werden die Strahlungsquellen, auch als Seeds bezeichnet, permanent in die Prostata implantiert. Als Radionuklid wird Jod-125 (60 Tage Halbwertszeit) oder Palladium-103 (17 Tage Halbwertszeit) verwendet. Die Verschreibungsdosis beträgt für Jod-Seeds 145 Gy, bei Verwendung von Palladium-Seeds 125 Gy. Diese Therapieform wird vor allem bei Low-Risk-Karzinomen (iPSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 und T-Kategorie \leq T2b) empfohlen. Der kurative Erfolg ist bei Karzinomen höherem Risikoprofils nicht mit ausreichender Sicherheit zu erwarten [2, 24, 25]. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie kann hier eine exakte Dosisbeschränkung auf die Prostata erreicht und umliegendes Gewebe geschont werden. Die Potenserhaltungsrate ist gleich zu der der nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie [26].

Im Gegensatz dazu wird bei der High-Dose-Rate Therapie die Strahlenquelle nicht permanent implantiert, sondern in Afterloading-Technik kurzfristig als lokale Strahlenquelle appliziert. In Spinalanästhesie oder Vollnarkose werden unter transrektaler, sonographischer Kontrolle Hohlnadeln in das Zielvolumen implantiert. In diese wird nacheinander eine Strahlenquelle eingebracht. Durch Modulation von Bestrahlungszeit und Platzierung der schrittbewegten ferngesteuerten Quelle ergibt sich ein individuelles präzises Abdecken

des Zielvolumens. Dieses Verfahren wird meist mit einer Dosisaufsättigung (lokal oder lokoregionär) über die perkutane Bestrahlung, bei Tumoren höheren Risikoprofils, kombiniert. Dieses Verfahren wurde seit den 1980er Jahren als Behandlungsform des lokal begrenzten Prostatakarzinoms etabliert und stetig weiterentwickelt [27–31].

1.7 Das biochemische Rezidiv

Im Jahr 1996 veranstaltete die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) eine Consensus Conference um eine Definition für das biochemische Rezidiv nach alleiniger externer Strahlentherapie zu finden und eine Vergleichbarkeit in Studien herzustellen. Die ASTRO-Definition stellt das PSA-Versagen nach 3 konsekutiven PSA-Anstiegen ausgehend vom Erreichen des Nadirs (Tiefstwert des PSA-Wertes nach Therapie) fest. Der Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs wird mittig zwischen dem Zeitpunkt des Nadirs und dem des ersten Anstiegs, oder einem Anstieg der zur Salvage-Therapie geführt hat, gesetzt. Diese Definition wurde allerdings nicht in Zusammenhang mit klinischer Progression oder (rezidivfreiem) Überleben betrachtet [32].

In einer zweiten Konferenz wurde 2005 die ASTRO-Definition überarbeitet. Die neue PHOENIX-Klassifikation definiert, dass ein Anstieg um 2ng/ml über den Nadir die Definition des biochemischen Rezidivs erfüllt. Des weiteren erfolgt keine Rückdatierung des Rezidivzeitpunktes [33], es gilt das Datum des Anstiegs. Auch Patienten mit Einleitung einer Salvage-Therapie ohne relevanten PSA-Anstieg sollten als PHOENIX-positiv deklariert werden. Als Zeitpunkt soll in diesem Falle das Datum der Biopsie oder der Beginn der Salvage-Therapie verwendet werden. Der PHOENIX-Definition wurden eine alleinige EBRT, eine kombinierte LDR-Brachytherapie mit EBRT sowie die Kombination mit einer kurzzeitigen Hormontherapie zugrundegelegt. In unserer Studie ließen wir bei Bewertung nach der ASTRO-Definition Anstiege unterhalb von 1ng/ml unbeachtet, um PSA-Bounce-Phänomene nicht als falsch positives Kriterium zu werten. Ebenso wurden Anstiege um weniger als 10% des vorherigen Wertes nicht gewertet, um mögliche Varianzen der Laborwerte zu filtern.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Erfassung von Langzeitergebnissen aller Patienten, die zwischen 1986 und 2003 in der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit einer kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie behandelt wurden. Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben, die PSA-Rezidivfreiheit, die Lokalrezidivrate sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen. Verglichen wurden 3 unterschiedlich behandelte Kollektive, die entsprechend mit Kiel Protokoll 1, 2 und 3 bezeichnet werden. Die erhobenen Daten wurden weitestgehend prospektiv erfasst und bei langem Follow-Up durch eine retrospektive Recherche ergänzt.

Zur interdisziplinären Therapie des Prostatakarzinoms gehört insbesondere die engmaschige Nachsorge nach Abschluss der Therapie und gegebenenfalls weitere Diagnostik oder frühe Rezidivtherapie. Vor dem Hintergrund, dass der Zeitraum bis zum Erreichen des PSA-Nadir sehr variabel ist und der PSA-Nadir als zeitabhängige Variable angesehen werden muss, ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit den Einfluss des PSA-Nadirs innerhalb der ersten 18 Monate auf die biochemische Rezidivfreiheit und tumorspezifische Überleben einzuordnen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Das untersuchte Patientengut umfasst Patienten, welche zwischen 1986 und 2003 aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms mit einer kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel behandelt wurden. Innerhalb des beobachteten Zeitraums wurden 3 konsekutive Bestrahlungsprotokolle angewendet. Von 1986 bis 1992 wurde das Kiel Protokoll 1 verwendet. In den Jahren 1992 bis 1999 wurden Patienten entsprechend dem Kiel Protokoll 2 therapiert und von 1999 bis 2003 nach dem Kiel Protokoll 3. Auf die Entwicklung und Unterschiede wird in Kapitel 2.5 näher eingegangen. Die Daten wurden weitgehend prospektiv erhoben. Verlaufsdaten wurden teilweise in Zusammenarbeit mit den betreuenden niedergelassenen Urologen und/oder Hausärzten erhoben.

2.2 Patientenkollektiv

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren an einem bioptisch gesichertem lokalisiertem Prostata-Karzinom erkrankt. Insgesamt wurden 694 Patienten in die Studie aufgenommen. Patienten mit einer Nachverfolgungszeit ≤ 24 Monaten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, außer in dieser Zeitspanne war die Todesursache das Prostatakarzinom selbst oder direkte Folgen dessen. Dies war bei 5 Patienten der Fall. Aufgrund einer zu kurzen Nachbeobachtung wurden 235 Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

2.3 Risikoklassifikation

Zur weiteren Stratifizierung der Patienten können, wie schon in der Einleitung beschrieben Risikogruppen anhand von T-Kategorie, iPSA sowie dem Gleason-Score/WHO-Grading Risikogruppen gebildet werden [34–36]. Die breite Variabilität der intermediären Risikogruppe wurde u.a. 2012 von Zumsteg und Zelefsky dargelegt. Als Beispiel gaben die Autoren einen Patienten (85 Jahre, T-Stadium T1c, Gleason-Score 3+4=7 in einem von 12 Biopsiezylindern und nPSA-Level von 3,0ng/ml) gegenüber einem anderen Patienten (45 Jahre, T-Stadium T2c, Gleason-Score 4+3=7 in 12 von 12 Biopsiezylindern und nPSA-Level von 19ng/ml) an. Beide Patienten wären entsprechend der NCCN-Leitlinien in die intermediäre Risikogruppe eingestuft worden [37].

In dieser Arbeit wurde, um das breite Spektrum der intermediären Risikogruppe weiter zu spezifizieren, eine Unterteilung dieser Risikogruppe in eine Low- und High-intermediate-Risikogruppe vorgenommen. Die verwendeten Kriterien sind nachfolgend aufgeführt.

- Low-Risk: T-Kategorie bis T2b, iPSA ≤ 10 ng/ml sowie einem Gleason-Score zwischen 2 und 6.
- Low-intermediate-Risk: T-Kategorie T2c, oder ein iPSA zwischen 10ng/ml und 20ng/ml oder ein Gleason-Score von 7a (3+4).
- High-intermediate-Risk: Patienten die 2 Kriterien der Low-int.-Risk-Gruppe erfüllen, oder einen iPSA zwischen 20ng/ml und 35ng/ml oder einen Gleason-Score von 7b (4+3) haben.
- High-Risk: Alle Patienten mit einer T-Kategorie T3, oder einem iPSA > 35 , oder einem Gleason-Score zwischen 8-10. In diese Kategorie fallen auch Patienten bei denen alle Low-intermediate-Risk oder 2 High-intermediate-Risk Kriterien positiv sind.

2.4 Bestrahlungsplan und Technik

Die Durchführung einer kombinierten Tele-/High-Dose-Rate-Brachytherapie erfordert eine exakte Bestrahlungsplanung welche im Folgenden für die verschiedenen Kieler Protokolle erläutert wird. Vorgabe für die Bestrahlungsplanung ist es, über definierte Zielvolumina möglichst vollständige Zerstörung der Tumorzellen unter größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes zu erreichen. Dabei werden verschiedene Zielvolumina gemäß den ICRU Reports 50, 58, 60 und 83 [38–41] definiert:

- GTV (gross tumor volume): Bezeichnet die makroskopische Tumormasse, welche bildgebend sichtbar ist.
- CTV (clinical target volume): Gewebsvolumen, welches das GTV sowie das mikroskopische Tumolvolumen in der Umgebung des GTVs umschließt.
- PTV (planning target volume): Veränderte Blasenfüllung, Atmung, Peristaltik und unterschiedliche Lagerung können zu Verschiebungen und Verformungen des CTV führen. In der EBRT ist es daher notwendig, das Bestrahlungsfeld um eine Sicherheitsgrenze von 5-15mm größer als das CTV zu wählen. In der interstitiellen Brachytherapie hingegen ist das PTV meist identisch mit dem CTV bzw. die Sicherheitsgrenze ist viel geringer (1-3mm).

- TV (treated volume): Das TV ist das Gewebsvolumen, welches die therapeutische Strahlendosis erhält. Im Bestrahlungsplanungsprozess wird das TV möglichst nahe an das PTV modelliert, um eine geringe Strahlenbelastung des gesunden Gewebes zu ermöglichen.
- IV (irradiated volume): Beinhaltet das Gewebe, welches im Vergleich zu seiner Toleranzdosis eine signifikante Strahlendosis erhält.

Die Zielvolumina sind von der Tumorgeometrie, der Entität sowie von der Lokalisation dessen abhängig. Des Weiteren müssen die im Strahlenfeld gelegenen Risikoorgane und deren individuelle Strahlentoleranz beachtet werden. Die Abbildung 2.1 illustriert in einem Piktogramm die Zielvolumina nach ICRU.

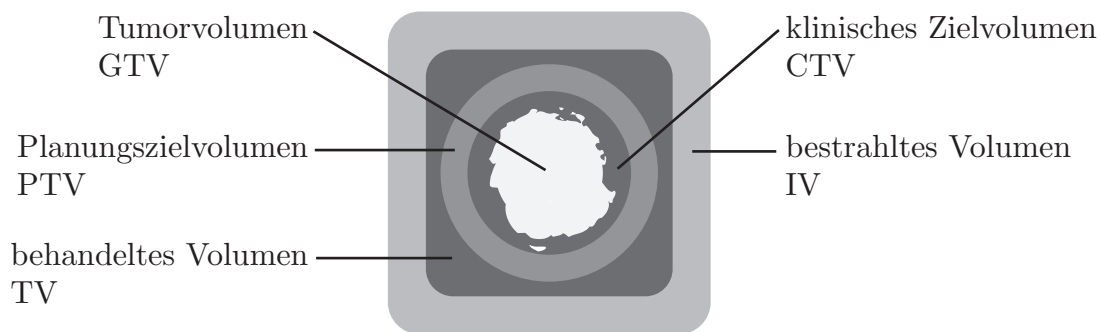


Abbildung 2.1: Zielvolumina (GTV, CTV, PTV, TV und IV) entsprechend der International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU)

2.4.1 Perkutane Strahlentherapie

Die Bestrahlungsplanung für die EBRT wurde in dieser Studie anhand einer Computertomographie des Beckens geplant. Es erfolgte mittels 3D-Planung auf Basis der CT-Datensätze eine genauere Planung der Bestrahlungsfelder im Sinne einer konformalen 3D-Teletherapie. Auf diese Weise wurden die Bestrahlungsfelder dem Zielvolumen mit Prostata, Samenblasen, ggf. pelvinen Lymphknoten und einem Sicherheitsraum angepasst und die individuelle Dosisverteilung virtuell geplant. Es erfolgte jeweils die exakte gleiche Lagerung des Patienten sowie identische Füllung der Harnblase mittels Harnblasenkatheter und Anlage eines aufblasbaren Rektumballonkatheters.

Die Teletherapie wurde mit einem 15 MV-Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers durchgeführt. Das Becken wurde mit einer Gesamtdosis von 50 Gy fraktioniert bestrahlt. Die Einzeldosis pro Bestrahlungstag betrug 2 Gy. Die Bestrahlungsintensität der Prostata wurde mittels speziell angepasster Kompensatoren auf 40 Gy limitiert, um lokale schwere

Nebenwirkungen durch die zudem mittels interstitieller Bestrahlung therapierte Region zu reduzieren [28].

2.4.2 High-Dose-Rate Brachytherapie

Die Therapieplanung der Brachytherapie erfolgte während des Kiel Protokolls 1 und 2 prätherapeutisch mittels einer systematischen Volumetrie der Prostata mit transrektalem Ultraschall in 5mm Schichten. Bei dieser Untersuchung befand sich der Patient in Steinschnittlage, um die optimale Position und anatomischen Verhältnisse während der Implantation der Hohlnadeln für das Afterloading-Verfahren gewährleisten zu können.

Anhand der bei der Volumetrie aufgezeichneten transversalen Schnittbildern konnte nun computergestützt ein individueller Bestrahlungsplan berechnet werden, indem die Anzahl und Geometrie der verwendeten Nadeln, sowie die Verweildauer und Positionen der schrittbewegten Strahlenquelle definiert wurden [42]. Diese Vorplanung wurde dann in der eigentlichen Prozedur nachvollzogen.

Im Kiel Protokoll 3 entfiel mit der Online-Planung (dreidimensionale Berechnung in Echtzeit) die prätherapeutische TRUS-Untersuchung.

6-10 Hohlnadeln wurden unter transrektaler sonographischer Kontrolle von perineal in die berechneten Position platziert und anschließend mit der Strahlenquelle im Afterloading-Verfahren bestückt. Als Strahlenquelle wurde Iridium 192 mit einer initialen Aktivität von 370 GBq verwendet. Aufgrund der Halbwertszeit von 72 Tagen wurde das Iridium vierteljährlich ausgetauscht und die Verweilzeiten der Quelle innerhalb der Hohlnadeln entsprechend der aktuellen Aktivität des Iridiums angepasst [27, 42].

Für das Kieler Protokoll wurde das CTV in 2 Teile gegliedert, wobei das CTV 1 in die periphere Zone der Prostata anhand der McNeal-Kriterien [43] gelegt wurde und das CTV 2 die gesamte Prostata einschloss. Das PTV umschloss vor allem bei High-Risk-Tumoren das CTV mit einem Rand von 1-3 mm, um auch extrakapsuläre Tumore mit einzuschließen. Es wurden insgesamt 2 HDR-Fraktionen pro Bestrahlungsserie durchgeführt. Dabei wurde entsprechend dem ICRU-Report 58 [39] die minimale Zieldosis (MTD) in der Peripherie von PTV 1 mit 15 Gy pro Fraktion als Referenzdosis definiert. Die MTD für das PTV 2 betrug 8-9 Gy pro Fraktion [44].

2.5 Die Entwicklung des Kieler Protokolls

1986 wurde an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel diese prospektive Studie initiiert, welche das Outcome von Patienten, die mit kombinierter HDR-Brachytherapie und EBRT behandelt wurden, registrieren sollte. Die eingeschlossenen Patienten waren

2 Material und Methoden

an einem lokalisiertem Prostatakarzinom T1-3 nach UICC [45] erkrankt. Das für die Studie entwickelte Therapiekonzept sah für die Teletherapie eine Gesamtdosis von 50 Gy vor, welche 5 mal pro Woche mit insgesamt 25 Fraktionen appliziert wurde. In diesem Zeitplan wurden 2 HDR-BT Fraktionen eingegliedert, die mit 9-10 Gy pro Fraktion für die gesamte Prostata und 15 Gy pro Fraktion für die periphere Zone nach Mc Neal [43] geplant wurden. Die Inhomogenität der Dosisverteilung wurde so kalkuliert, dass annähernd 40-60% der peripheren Zone eine Dosis von ≥ 20 Gy pro Fraktion erhielten. Diese Boost-in-Boost Strategie wurde entwickelt, um hohe Dosen in mittels TRUS detektierbaren sowie häufigen Tumorlokalisationen zu erreichen, denn diverse Studien zeigten die Bedeutung der lokalen Dosisescalation [46–48]. Die EBRT wurde mit einem 15 MV Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers, der im Kiel Protokoll 1 die Dosisverteilung mittels bilateraler 120° Rotationstechnik erreichte, durchgeführt. Das GTV entsprach hierbei der Prostata einschließlich der Glandulae vesiculosae. Das CTV schloss die gesamten pelvinen Lymphabflusswege mit ein.

Im Kiel Protokoll 2 (von 1992 bis 1999) wurde für die EBRT eine CT-geplante 3D-konformale 4-Felder-Box mit 2 anterior-posterioren und 2 lateral gegenüberliegenden Feldern verwendet. Des weiteren wurden die Zielvolumina neu konzipiert. Das CTV wurde reduziert und umschloss anstelle der gesamten pelvinen Lymphabflusswege nur noch die regionalen Lymphabflusswege im kleinen Becken.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Lage der Prostata sich abhängig von der Füllung des Rektums ändert [49]. Zur Fixation der Prostata hinter der Symphyse und zum Schutz der dorsalen Rektumwand wurde ab 1992 ein aufblasbarer Rektumballonkatheter verwendet welcher mit 60 ml Luft gefüllt wurde [46, 50].

2003 wurde das Kiel Protokoll 3 entwickelt, bei welchem sich die Planung der HDR-Brachytherapie änderte. Die Teletherapie hingegen blieb unverändert. Mit der nun verwendeten Online-Planung für die Brachytherapie entfiel die Vorbestrahlungsplanung oder wurde nur zur groben Abschätzung der Brachytherapiefähigkeit verwendet. Die eigentliche Bestrahlungsplanung erfolgte mittels TRUS während der eigentlichen OP. Die Platzierung der Hohlnadeln für das Afterloading-Verfahren konnte auf diesem Wege präziser durchgeführt werden, weil die aktuelle Größe, Form und Lage der Prostata berücksichtigt werden konnten und die Änderung nach der Implantation der Nadeln in die Planung online einbezogen wurden.

2.6 Statistische Methodik

Die statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 22) für Mac OS X. Der Vergleich der drei Kieler Protokolle stellte einen Vergleich unverbundener Stichproben dar. Vorab erfolgte bei metrischen und ordinalskalierten Variablen der Test auf eine Normalverteilung mittels des Komogorov-Smirnov Tests. Im Falle von stetigen nichtnormalverteilten Variablen, z.B. Alter, wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den zentralen Tendenzen wurde anschließend der Mann-Whitney-U-Test im Sinne einer Post-Hoc-Analyse durchgeführt um ermittelte Signifikanzen zwischen den Gruppen einordnen zu können. Um eine Kumulation des α -Fehlers zu vermeiden, wurde das α -Risiko bei multiplen Test entsprechend der Bonferroni-Methode korrigiert. Im Falle von normalverteilten Daten wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse getestet. Dichotome Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen.

Es wurden folgende Variablen analysiert: Patientenalter zu Beginn der Bestrahlung, die den im Vorfeld genannten Risikogruppen entsprechenden Parameter (wie T-Kategorie, initialer PSA-Wert und Gleason-Score) sowie der Nadir PSA-Wert innerhalb der ersten 18 Monate nach Radiotherapie ($nPSA_{18}$).

Die Überlebensfunktionen mit den Endpunkten Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, Lokalrezidivrate, Fernmetastasenrate und biochemische Rezidivfreiheit wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet [51]. Die Überlebenskurven wurden mit dem nicht-parametrischen Log-Rank-Test (2-seitig) verglichen. Ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 5\%$ wurde konventionskonform als statistisch Signifikant und Werte $\leq 10\%$ als marginal signifikant bezeichnet. Statistisch (marginal) signifikante Variablen der durchgeführten univariaten Analysen wurden mittels einer multivariaten Cox-Regressions Analyse zur Bestätigung ihrer Rolle als statistisch signifikante unabhängige Faktoren erneut analysiert (Methode: Einschluss).

3 Ergebnisse

Die Endpunkte dieser Studie waren das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben, die PSA-Rezidivfreiheit, die Lokalrezidivrate und die Anzahl an Fernmetastasen. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 96 der 459 Patienten verstorben. Eine Auflistung der Anzahl der Ereignisse ist in Tabelle 3.1 dargestellt.

Endpunkte	Anz. der Ereignisse
biochemisches Rezidiv (ASTRO)	121
biochemisches Rezidiv (PHOENIX)	163
Lokales Rezidiv	32
Fernmetastasen	57
Verstorben an Prostata-Karzinom	45
Lebend und Krankheitsfrei	243

Tabelle 3.1: Anzahl der Ereignisse nach Endpunkten

3.1 Deskriptive Statistik

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Strahlentherapie im Mittel 68,55 Jahre, wobei der jüngste Patient 44 und der älteste Patient 82 Jahre alt waren. Der Median lag bei 69 Jahren. Unterschiede zwischen den zentralen Tendenzen in den 3 Kieler Protokollen gab es nicht ($\text{Chi-Quadrat}(2) = 3,094, p = 0.213$).

Alter	< 50	50-59	60-69	70-79	≥ 80	Gesamt
Kiel Protokoll 1	3	8	45	36	1	93
Kiel Protokoll 2	3	23	104	135	7	272
Kiel Protokoll 3	0	8	41	44	1	94
Gesamt	6	39	190	215	9	459

Tabelle 3.2: Altersverteilung bei Bestrahlungsbeginn

3 Ergebnisse

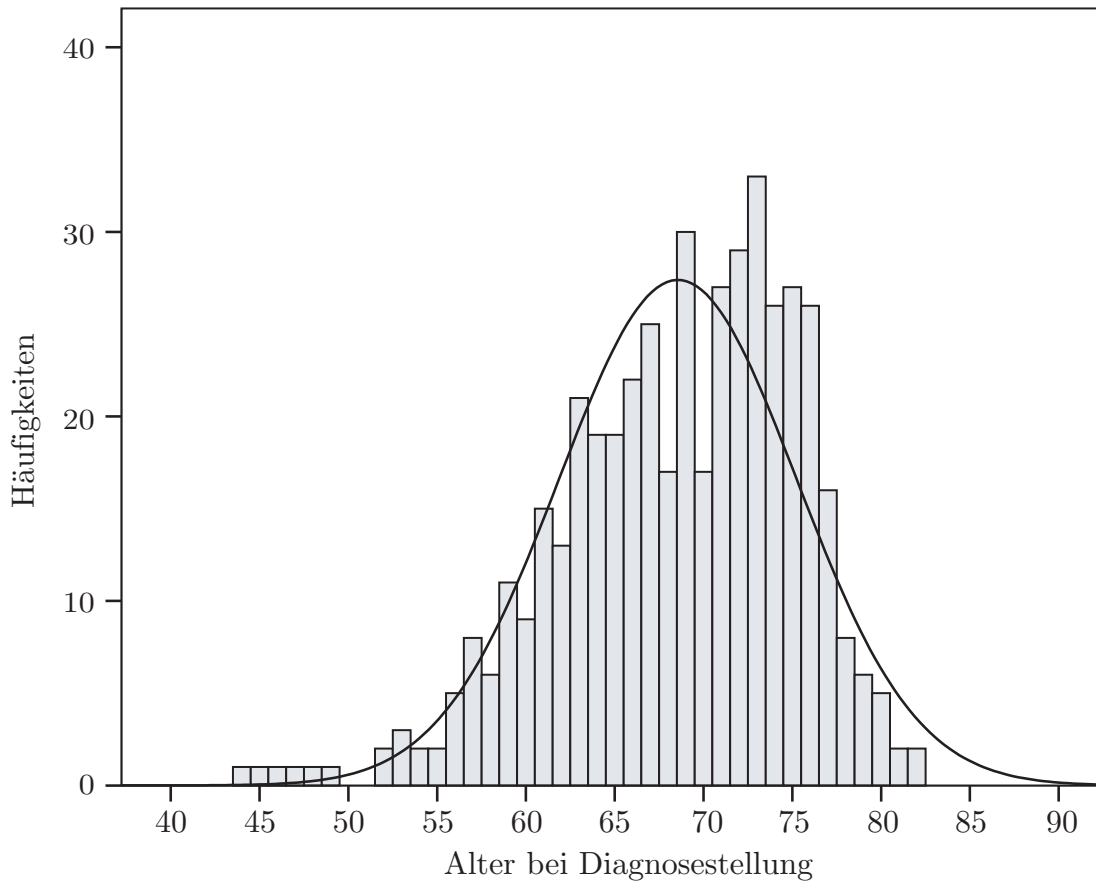


Abbildung 3.1: Histogramm der Altersverteilung zu Beginn der Strahlentherapie

151 Patienten wurden mit einer neoadjuvanten Hormontherapie (kürzer als 6 Monate) und 72 Patienten mit einer Langzeit-Hormontherapie (länger als 6 Monate) vorbehandelt. 236 Patienten wurden primär bestrahlt. Entsprechend dem Kiel Protokoll 1 wurden 24 Patienten neoadjuvant behandelt. Bei Kiel Protokoll 2 waren es 140 Patienten und bei Kiel Protokoll 3 59 Patienten. Zwischen den 3 Kieler Protokollen sowie Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat(4) = 43,666, $p < 0,001$).

Indikation	primär	nach neoadjuvant. HT (< 6 Monate)	nach neoadjuvant. HT (\geq 6 Monate)	Gesamt
Kiel Protokoll 1	69	20	4	93
Kiel Protokoll 2	132	82	58	272
Kiel Protokoll 3	35	49	10	94
Gesamt	236	151	72	459

Tabelle 3.3: Indikation der Bestrahlung

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag nach Ausschluss der 235 Patienten bei 76,6 Monaten (7 – 262). Die Nachbeobachtungszeiten, aufgeteilt nach Dekaden, lassen sich aus

3 Ergebnisse

der Tabelle 3.4 entnehmen. Die unterschiedlichen Nachverfolgungszeiten in den 3 Bestrahlungsprotokollen sind durch die unterschiedlichen Startpunkt der Protokolle bedingt.

Nachbeobachtungszeit	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Kiel Protokoll 1	125	13	262	113
Kiel Protokoll 2	68	7	211	64
Kiel Protokoll 3	52	24	116	47
Gesamt	77	7	262	63

Tabelle 3.4: Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten

Die Einteilung der T-Stadien wurde gemäß der UICC-Klassifikation von 2005 vorgenommen. Ältere Daten wurden dieser Klassifikation entsprechend angepasst. 11 Patienten wiesen ein Tumorstadium T1 auf (2,4%), 289 Patienten ein Tumorstadium T2 (63%) und 154 Patienten ein Tumorstadium T3 (33,5%). Eine spezifische Auflistung der T-Kategorien zeigt die Tabelle 3.5. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zentralen Tendenzen der T-Stadien der Kiel-Protokolle ($\text{Chi-Quadrat}(2) = 9,834$, $p = 0.07$). In der Post-Hoc-Analyse fanden sich Unterschiede zwischen Protokoll 1 und 2 (Mann-Whitney-U-Test 10713,5, $p = 0,043$) sowie zwischen Protokoll 2 und 3 (Mann-Whitney-U-Test 10123,5, $p = 0,004$).

TNM-Stadium	unbekannt	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	Gesamt
Kiel Protokoll 1	0	0	2	0	15	39	7	19	11	93
Kiel Protokoll 2	5	1	0	1	47	38	81	80	19	272
Kiel Protokoll 3	0	7	0	0	14	27	21	24	1	94
Gesamt	5	8	2	1	76	104	109	123	91	459

Tabelle 3.5: Verteilung der Patienten nach Tumorstadium (TNM 2005)

3 Ergebnisse

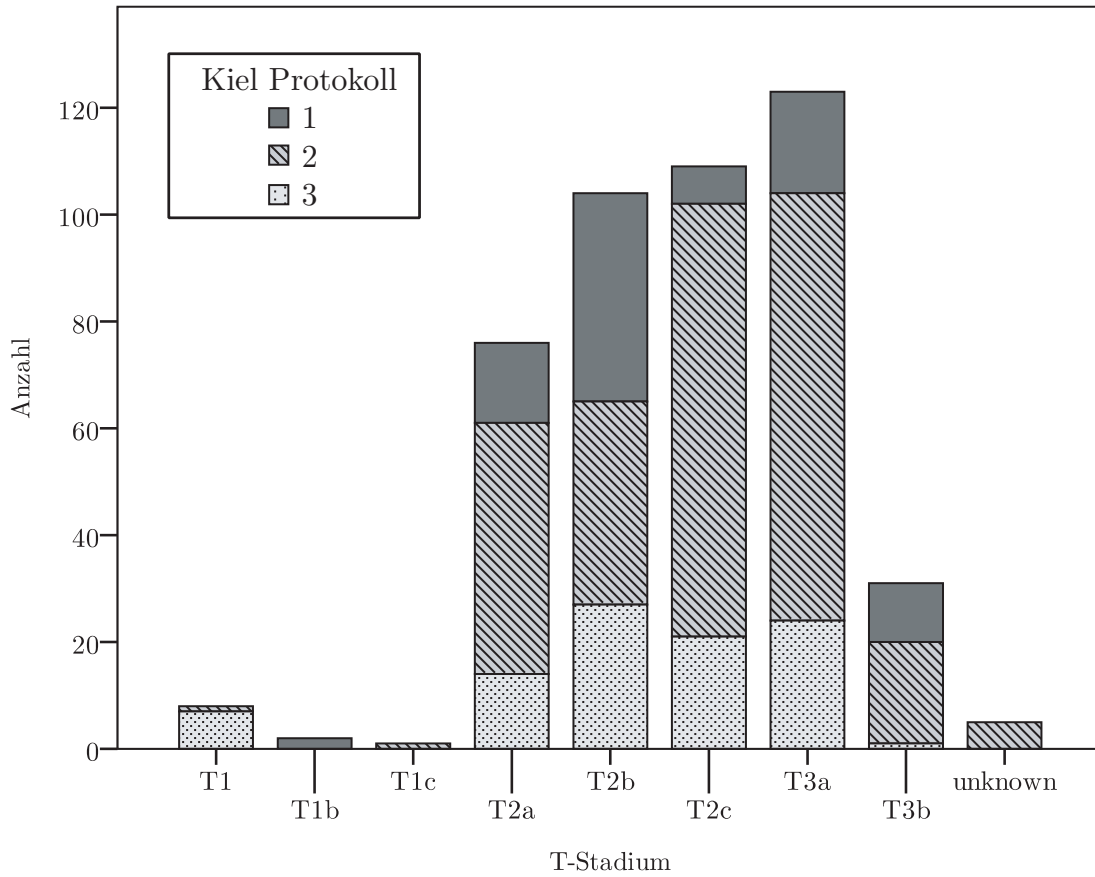


Abbildung 3.2: Darstellung der Verteilung der T-Stadien als Säulen-Diagramm, aufgegliedert nach Kiel Protokoll

Das aktuell verwendete Grading-System nach Gleason war zu Beginn der Studie noch nicht geläufig. Für diese Patienten liegt eine Grading-Einteilung nach WHO-Schema vor [52, 53]. In dieser Arbeit werden wir annäherungsweise einen WHO Grad 1 mit einem Gleason-Score ≤ 6 , den WHO-Grad 2 mit einem Gleason-Score von 7 und den WHO-Grad 3 mit einem Gleason-Score ≥ 8 vergleichen. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 3.6 dargestellt, statistisch zeigten sich Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen den Protokolle ($\text{Chi-Quadrat}(2) = 37,806$, $p < 0,001$). In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Protokoll 1 und 2 (Mann-Whitney-U-Test 8137,0, $p < 0,001$) sowie zwischen Protokoll 1 und 3 (Mann-Whitney-U-Test 2480,5, $p < 0,001$).

Gleason-Grad	unbekannt	≤ 6	7	≥ 8	Gesamt
Kiel Protokoll 1	0	16	45	32	93
Kiel Protokoll 2	7	122	100	43	272
Kiel Protokoll 3	0	25	55	14	94
Gesamt	7	193	170	89	459

Tabelle 3.6: Verteilung der Patienten abhängig des Gleson-Scores

3 Ergebnisse

Vor Beginn der Therapie lag der initiale PSA-Wert (iPSA) im Mittel bei 20,7 ng/ml (0 ng/ml – 728 ng/ml), der Median bei 10 ng/ml. Bei 5 Patienten war der genaue iPSA-Wert unbekannt. In Tabelle 3.7 sind die Häufigkeiten nach iPSA-Gruppen dargestellt. Es zeigten sich hinsichtlich der zentralen Tendenz Unterschiede zwischen den 3 Protokollen (Chi-Quadrat(2) = 7,317, $p = 0.026$). In der Post-Hoc-Analyse fanden sich sign. Unterschiede zwischen Protokoll 2 und 3 (Mann-Whitney-U-Test: $U = 10156,5$, $p = 0,006$).

iPSA [ng/ml]	unbekannt	< 10	10-20	20-35	≥ 35	Gesamt
Kiel Protokoll 1	0	41	26	14	12	93
Kiel Protokoll 2	5	122	66	40	39	272
Kiel Protokoll 3	0	59	22	9	4	94
Gesamt	5	222	114	63	55	459

Tabelle 3.7: Verteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert

Im Folgenden ist die Aufteilung der Patienten nach Risikogruppen, abhängig von T-Kategorie, iPSA und Gleason-Score beschrieben (vgl. Kapitel 2.3). Eine Übersicht über die Patientenverteilung auf diese Gruppen findet sich in Tabelle 3.8 sowie visuell in Diagramm 3.3. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Verteilung zwischen den 3 Protokollen (Chi-Quadrat(2) = 3,890, $p = 0.143$). Für die Berechnung der Statistik wurden die unbekannt Fälle nicht beachtet.

Risikoklasse	unbekannt	low-risk	low-int.-risk	high-int.-risk	high-risk	Gesamt
Kiel Protokoll 1	1	24	20	11	37	93
Kiel Protokoll 2	3	51	56	36	126	272
Kiel Protokoll 3	7	26	14	13	34	94
Gesamt	11	101	60	90	197	459

Tabelle 3.8: Verteilung der Patienten nach Risikogruppen

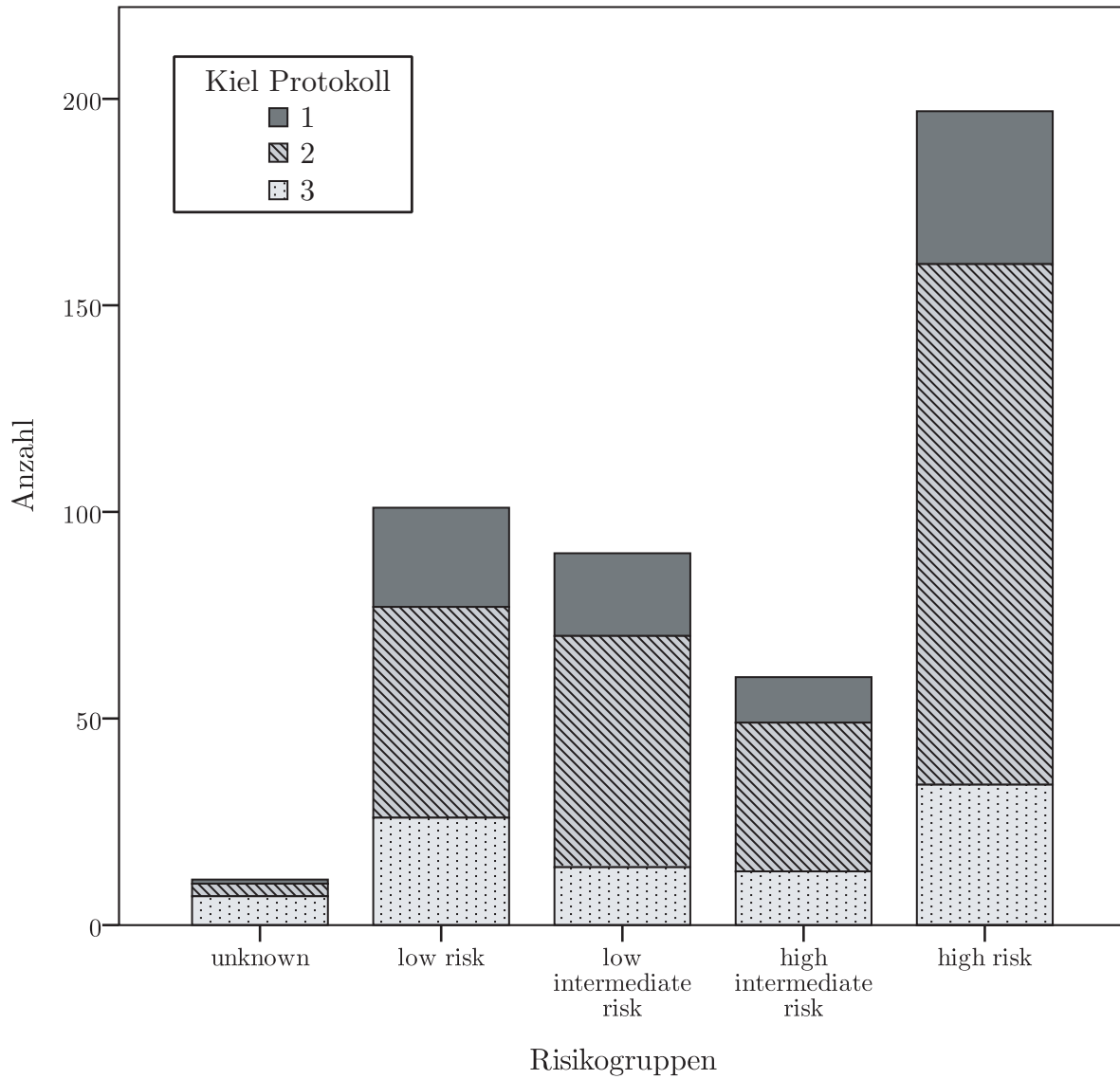


Abbildung 3.3: Gestapeltes Säulen-Diagramm der Verteilung der Risikogruppen nach Kiel Protokoll

3.2 Primäre Endpunkte

3.2.1 Gesamtüberleben

Im folgenden sind die Überlebenszeiten anhand einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Da die mittlere Überlebenszeit stark vom Zensierungsmuster abhängig ist werden im folgenden die medianen Werte angegeben. Das mediane Gesamtüberleben lag - ab Therapie-start gemessen - im Kiel Protokoll 1 bei 13,4 Jahren, im Kiel Protokoll 2 bei 14,3 Jahren. Für das Kiel Protokoll 3 lag der Kaplan-Meier Schätzer zum Ende der Beobachtungszeit über 50%, so dass keine mediane Überlebenszeit bestimmt werden konnte. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit betrug im Kiel Protokoll 1 82,8%, im Kiel Protokoll 2 91,7% und im Kiel Protokoll 3 89,6%. Nach 8 Jahren lag die Überlebens-Wahrscheinlichkeit im Kiel Protokoll 1 72,9%, im Kiel Protokoll 2 84,9% und im Kiel Protokoll 3 71,7%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,394 des Log-Rank-Tests nicht signifikant. Auch in der paarweisen Analyse fanden sich keine Unterschiede.

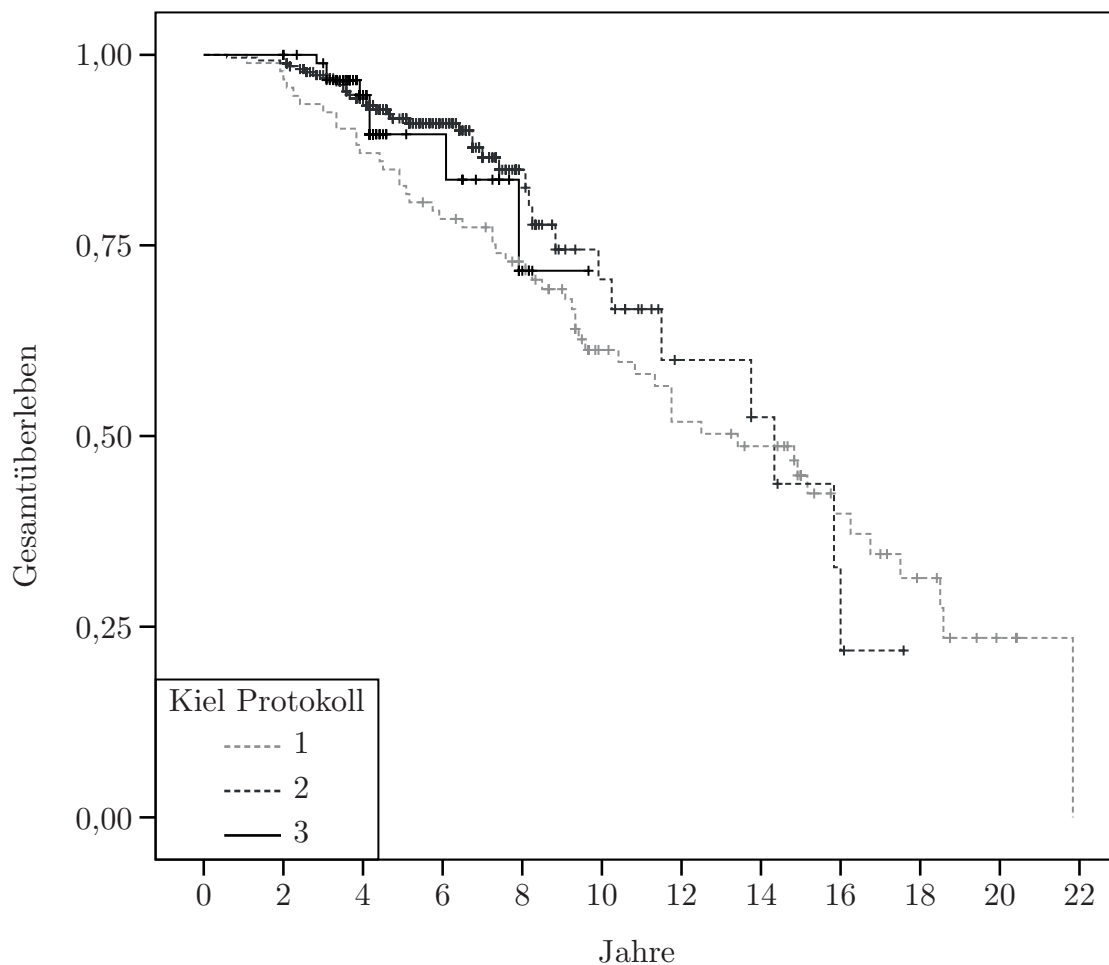


Abbildung 3.4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.2.2 Tumorspezifisches Überleben

In Abbildung 3.5 ist die tumorspezifische Überlebenszeitrate dargestellt. Seit Start der HDR-Brachytherapie lag die mediane Überlebenszeit im Kiel Protokoll 1 bei 21,8 Jahren und im Kiel Protokoll 2 bei 16 Jahren. Im Kiel Protokoll 3 war sie nicht bestimmbar. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit betrug im Kiel Protokoll 1 90,1%, im Kiel Protokoll 2 95,2% und im Kiel Protokoll 3 97,3%. Nach 8 Jahren lag die Überlebens-Wahrscheinlichkeit im Kiel Protokoll 1 bei 83,9%, im Kiel Protokoll 2 bei 89,5% und im Kiel Protokoll 3 bei 97,3%. Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt für den Vergleich der 3 Protokolle 0,18. Zum Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ unterscheiden sich die Verläufe nicht signifikant. In der paarweisen Analyse fanden sich mit einem p-Wert von 0,023 signifikante Unterschiede zwischen Protokoll 1 und 3. Protokoll 2 und 3 sowie 1 und 2 unterschieden sich nicht signifikant.

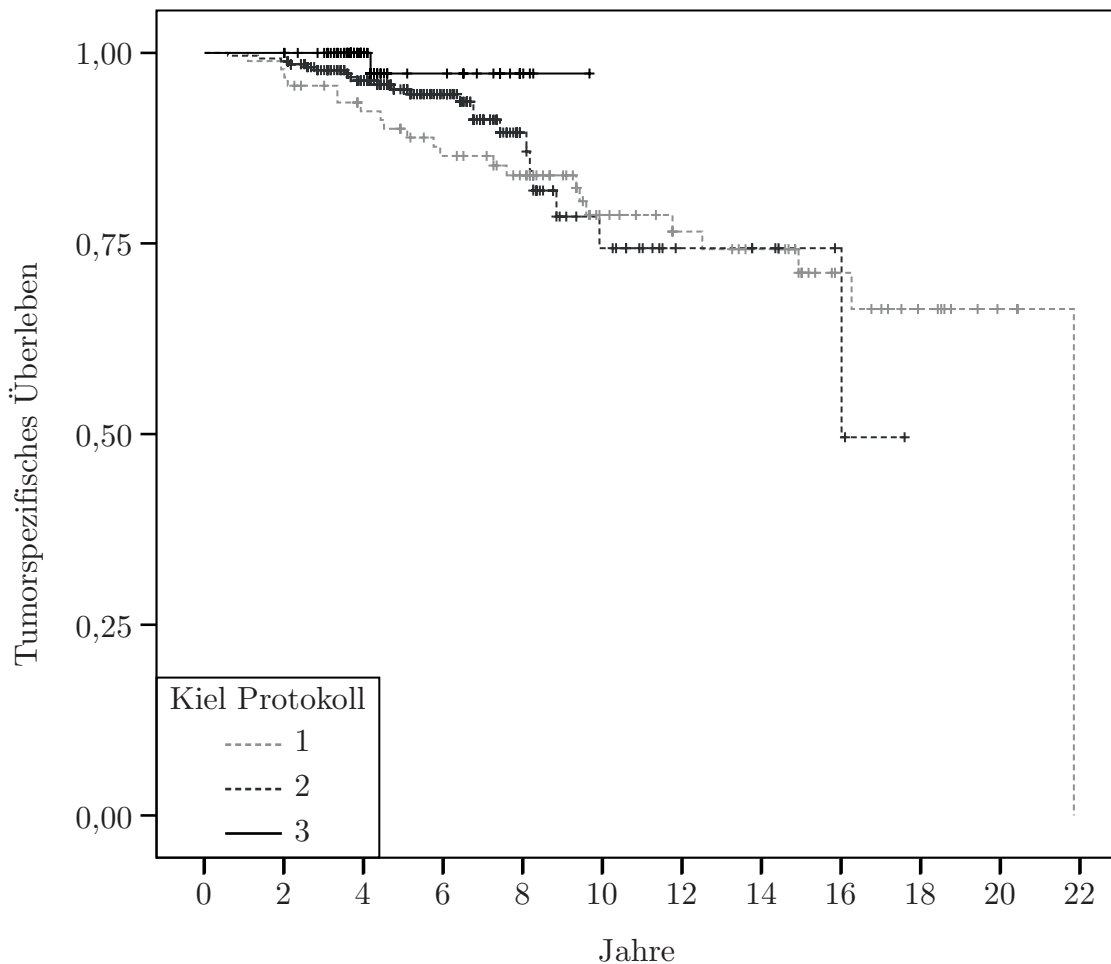


Abbildung 3.5: Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.2.3 Lokalrezidive

In Abbildung 3.6 ist die Lokalrezidivfreiheit dargestellt. Der Zeitpunkt 0 der Kaplan-Meier Funktion ist der Therapiestart. Die mediane Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs konnte nicht bestimmt werden, da über die gesamte Beobachtungszeit der Kaplan-Meier-Schätzer für alle 3 Protokolle über 50% lag. Das lokalrezidivfreie Überleben lag im Kiel Protokoll 1 nach 5 Jahren bei 91,5%, im Kiel Protokoll 2 bei 95,5% und im Kiel Protokoll 3 bei 91,4%. Nach 8 Jahren lag die Überlebens-Wahrscheinlichkeit im Kiel Protokoll 1 bei 90,1%, im Kiel Protokoll 2 bei 94,0% und im Kiel Protokoll 3 bei 91,4%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,53 nicht signifikant. Auch in der paarweisen Analyse fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

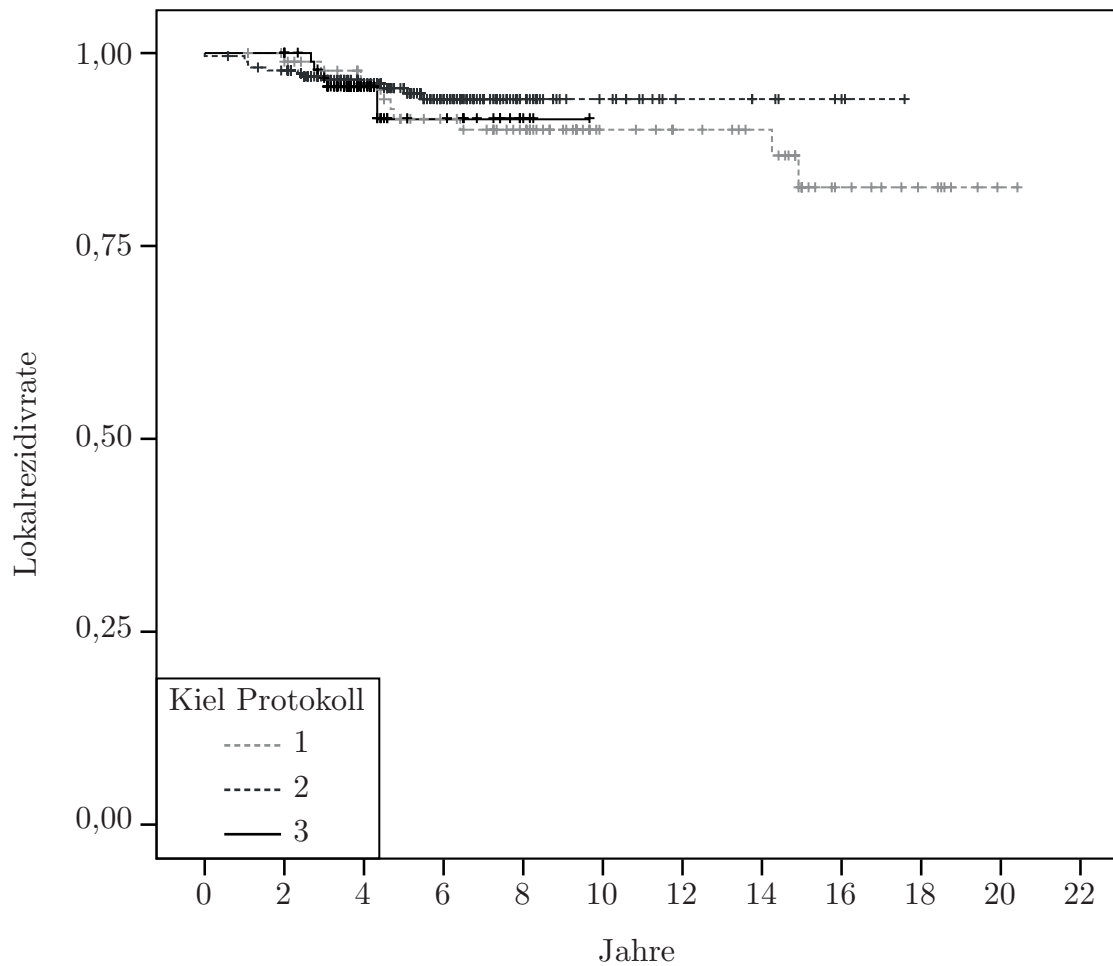


Abbildung 3.6: Kaplan-Meier Kurve der Lokalrezidivfreiheit seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.2.4 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive

Im nachfolgend gezeigten Balkendiagramm 3.7 ist das zeitliche Auftreten der Lokalrezidive in 1-Jahresabständen abgebildet. Es zeigt sich ein zweigipfliger Verlauf mit einem Schwerpunkt auf den 7 Jahren nach Therapiestart. Der zweite Gipfel tritt nach 14 Jahren auf. Insgesamt traten 32 Lokalrezidive in allen 3 Protokollen auf, wobei bei 4 Patienten das Datum des Rezidivs fehlt und sie somit nicht in das im folgenden dargestellte Diagramm 3.7 einfließen.

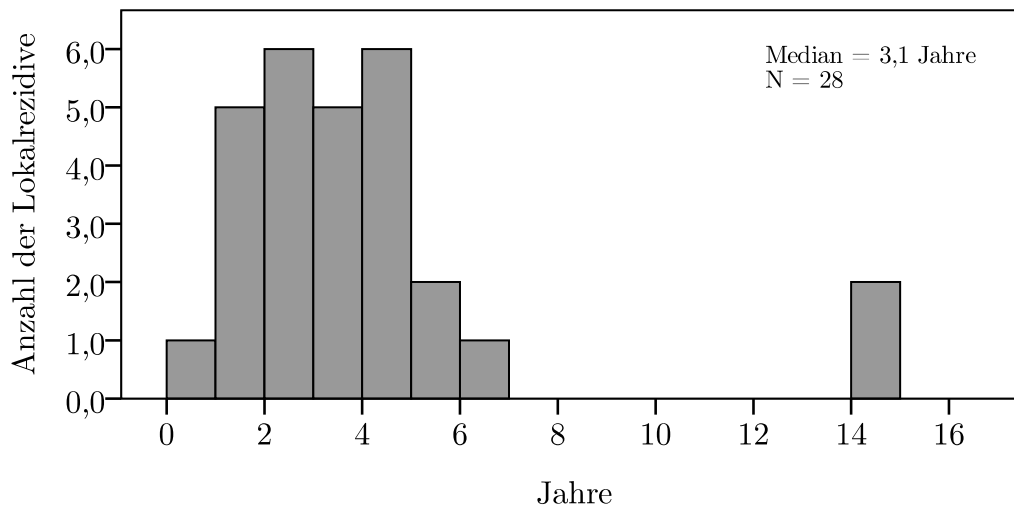


Abbildung 3.7: Verteilung und zeitliches Auftreten der Lokalrezidive nach Jahren seit Beginn der Radiotherapie

3.2.5 Fernmetastasen

In der folgenden Abbildung 3.8 ist das Ereignis der Kaplan-Meier Funktion das Auftreten von Fernmetastasen. Die mediane Überlebenszeit lag im Kiel Protokoll 2 bei 16 Jahren. Für Kiel Protokoll 1 und 2 war sie nicht bestimmbar. Das metastasenfreie Überleben lag nach 5 Jahren im Kiel Protokoll 1 bei 79,3%, im Kiel Protokoll 2 bei 92,6% und im Kiel Protokoll 3 bei 96,7%. Nach 8 Jahren lag die Überlebens-Wahrscheinlichkeit im Kiel Protokoll 1 bei 79,3%, im Kiel Protokoll 2 bei 86,2% und im Kiel Protokoll 3 bei 96,7%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich marginal signifikant, bei einem p-Wert des Log-rank-Tests von 0,055 und einem marginalem Signifikanzniveau von $\alpha = 10\%$. Zwischen Protokoll 1 und 3 besteht entsprechend Tabelle 3.9 ein signifikanter Unterschied.

3 Ergebnisse

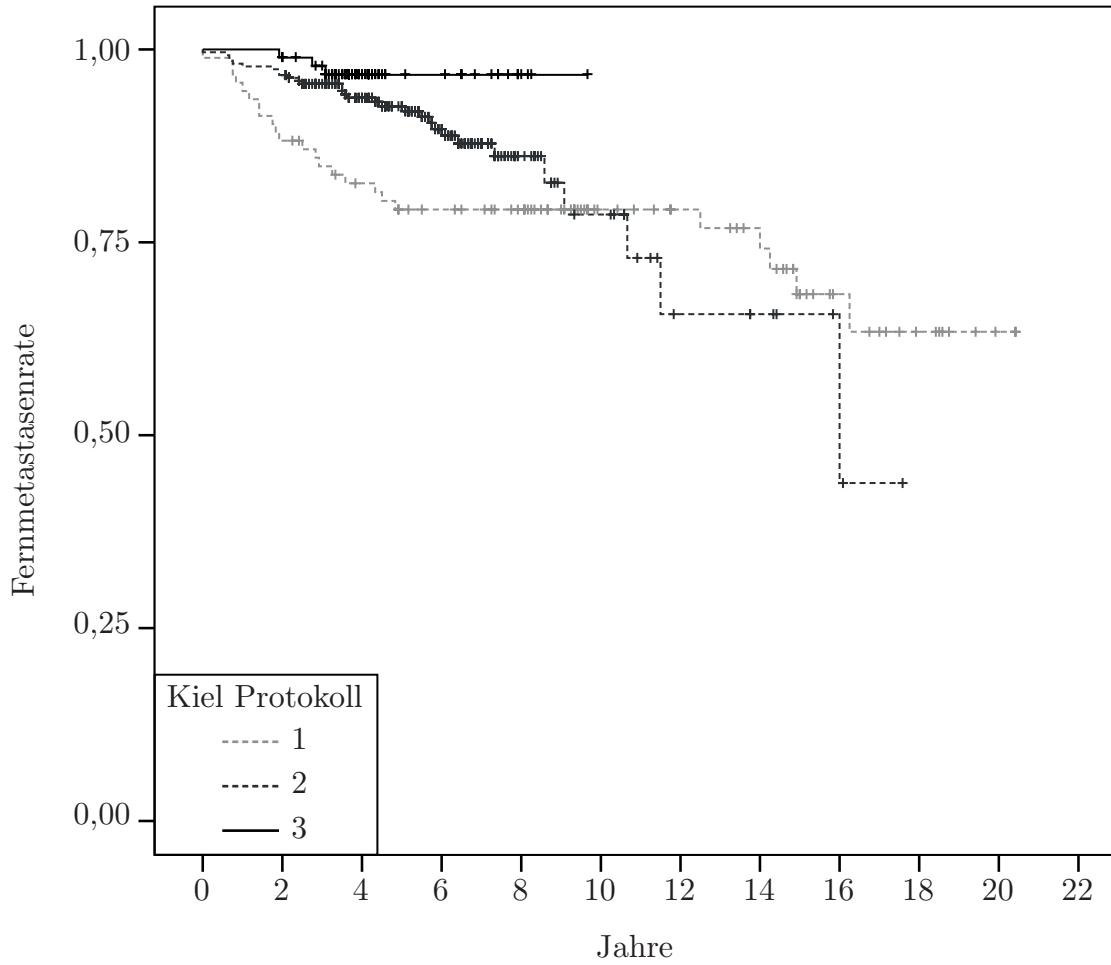


Abbildung 3.8: Kaplan-Meier Kurve des Fernmetastasen-freien Überlebens seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

		KP 1	KP 2	KP 3
Log Rank (Mantel Cox)	KP 1		0,24	0,001
	KP 2	0,24		0,148
	KP 3	0,001	0,148	

Tabelle 3.9: Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen zwischen den drei Kieler Protokollen (KP = Kiel Protokoll)

3.2.6 Biochemische Tumorkontrolle

Für die ASTRO-Definition lagen die 5-Jahres PSA-DFS-Raten im Kiel Protokoll 1 bei 70,2%, im Kiel Protokoll 2 bei 70,9% und im Kiel Protokoll 3 bei 79,0%. Nach 8 Jahren ergaben sich PSA-DFS-Werte von 67,5% im Kiel Protokoll 1, von 67,5% im Kiel Protokoll 2 und 79% im Kiel Protokoll 3. Die Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,015 signifikant. Die genauen Verläufe können in Diagramm 3.9 verfolgt werden. Die Betrachtung der paarweisen Vergleiche mit Hilfe des Log-Rank-Tests ist in Tabelle 3.10 aufgeführt. Es zeigt sich ein sign. Unterschied zwischen Kiel Protokoll 3 gegenüber Protokoll 1 und 2.

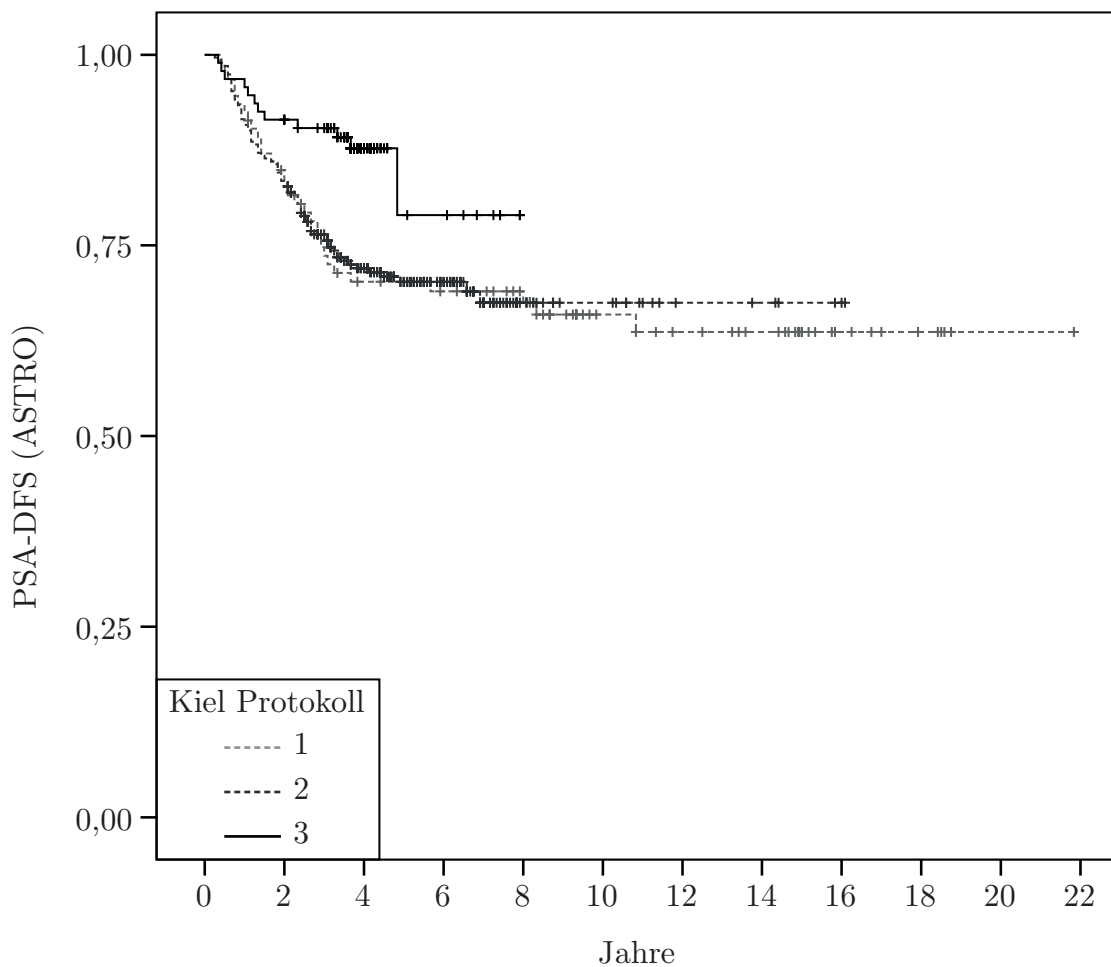


Abbildung 3.9: Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

Die biochemische Rezidivfreiheit (PSA-DFS) wurde in dieser Arbeit nach ASTRO- und PHOENIX-Kriterien definiert. Im Diagramm 3.10 ist die Kaplan-Meier-Funktion der biochemischen Rezidivfreiheit nach PHOENIX dargestellt. Die mediane Überlebenszeit betrug im Kiel Protokoll 2 8,3 Jahre. Für Kiel Protokoll 1 und 3 konnten keine Zeiten errechnet werden, weil der Kaplan-Meier-Schätzer über die gesamte Beobachtungszeit über

3 Ergebnisse

		KP 1	KP 2	KP 3
Log Rank (Mantel Cox)	KP 1		0,895	0,01
	KP 2	0,895		0,005
	KP 3	0,01	0,005	

Tabelle 3.10: Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO zwischen den drei Kieler Protokollen (KP = Kiel Protokoll)

50% lag. Die 5-Jahres PSA-DFS-Rate lag im Kiel Protokoll 1 bei 70,4%, im Kiel Protokoll 2 bei 63,6% und im Kiel Protokoll 3 bei 72,7%. Nach 8 Jahren lag die PSA-DFS-Rate im Kiel Protokoll 1 bei 65,5%, im Kiel Protokoll 2 bei 51,4% und im Kiel Protokoll 3 bei 66,1%. Die Verläufe der Protokolle unterscheiden sich im Log-rank-Test mit einem p-Wert von 0,109 nicht signifikant. In der paarweisen Analyse fand sich zwischen Protokoll 2 und 3 ein marginal signifikanter Unterschied ($p=0,08$)

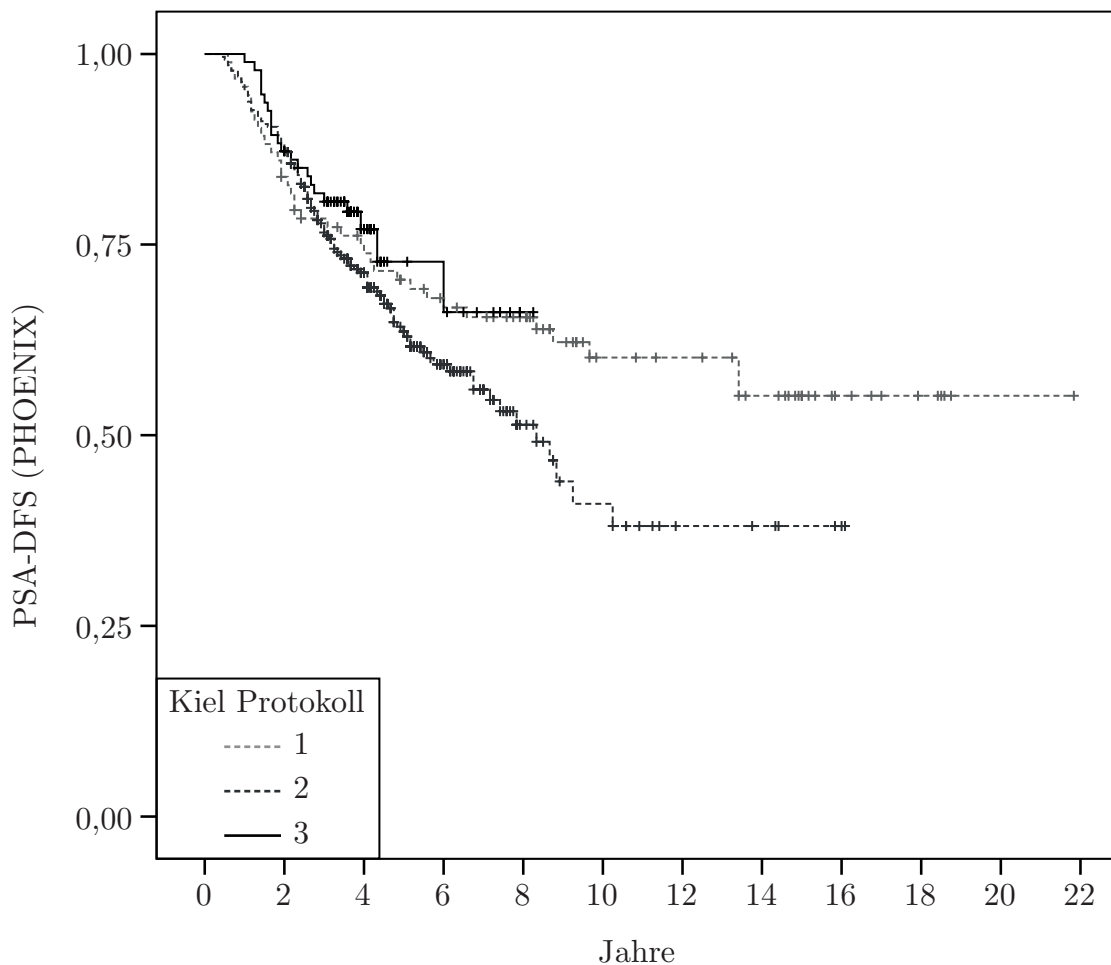


Abbildung 3.10: Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach PHOENIX im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.3 Primäre Endpunkte nach Risikogruppe

3.3.1 Gesamtüberleben

Low-Risk-Gruppe

Im folgenden sind die Überlebenszeiten der Low-Risk-Gruppe anhand einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben lag, ab Therapiestart gemessen, im Kiel Protokoll 1 bei 21,8 Jahren. Im Kiel Protokoll 2 lebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mehr als 50%. Das mediane Gesamtüberleben im Kiel Protokoll 3 betrug 6,1 Jahren, bei allerdings nur 2 Ereignissen. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit betrug im Kiel Protokoll 1 79,2%, im Kiel Protokoll 2 91,8% und im Kiel Protokoll 3 96,0%. Die 8-Jahres Überlebensraten waren 75,0% und 91,8% für Kiel Protokoll 1 und 2. Die Nachbeobachtungszeit für Protokoll 3 lag in dieser Risikogruppe bei 7,4 Jahren. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,499 des Log-Rank-Tests nicht signifikant.

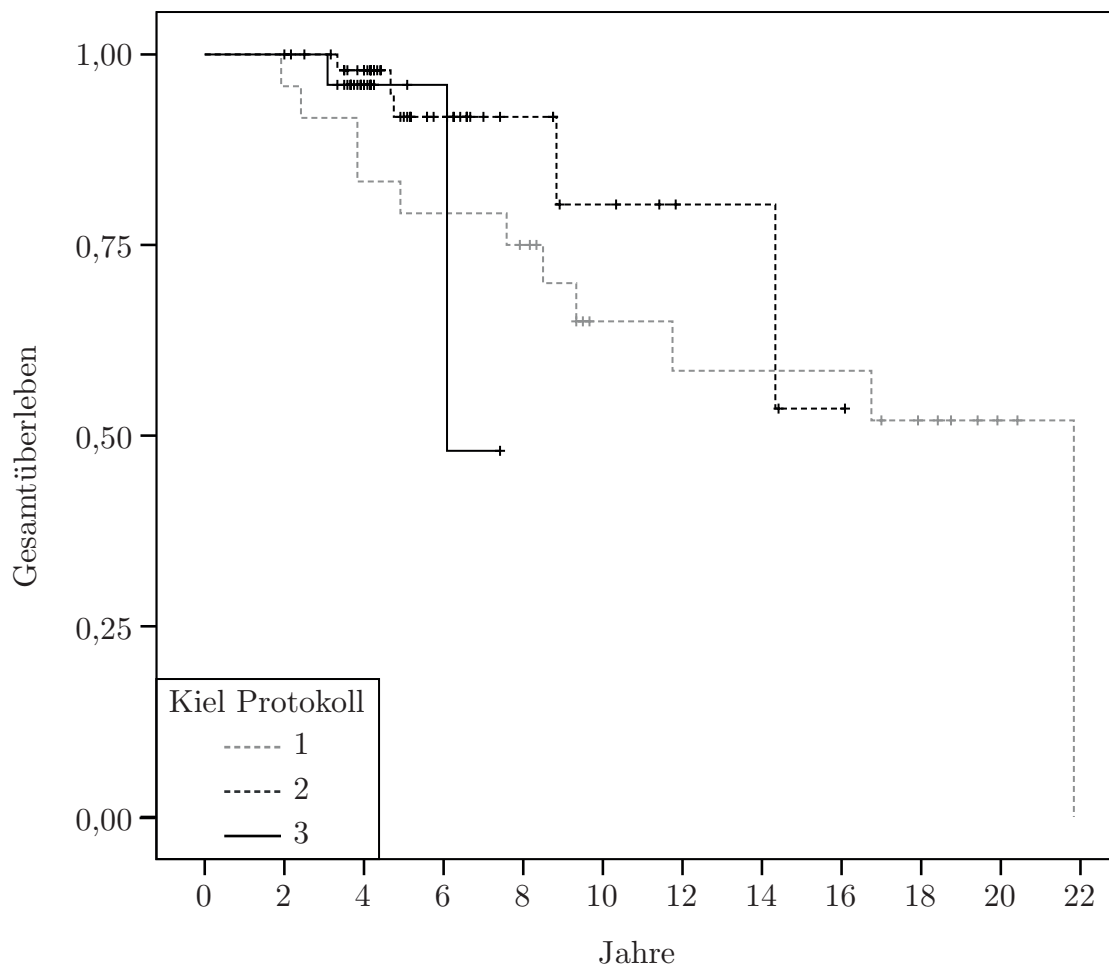


Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Low-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

Low-intermediate-Risk-Gruppe

In der Low-intermediate-Risk-Gruppe betrug die 5 Jahres-Überlebensrate im Kiel Protokoll 1 85,0% und im Kiel Protokoll 2 96%. Im Kiel Protokoll 3 gab es in dieser Untergruppe kein Ereignis. Die 8-Jahres-Ergebnisse waren 70,0% für Kiel Protokoll 1 und 96% für Kiel Protokoll 2. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,087 marginal signifikant.

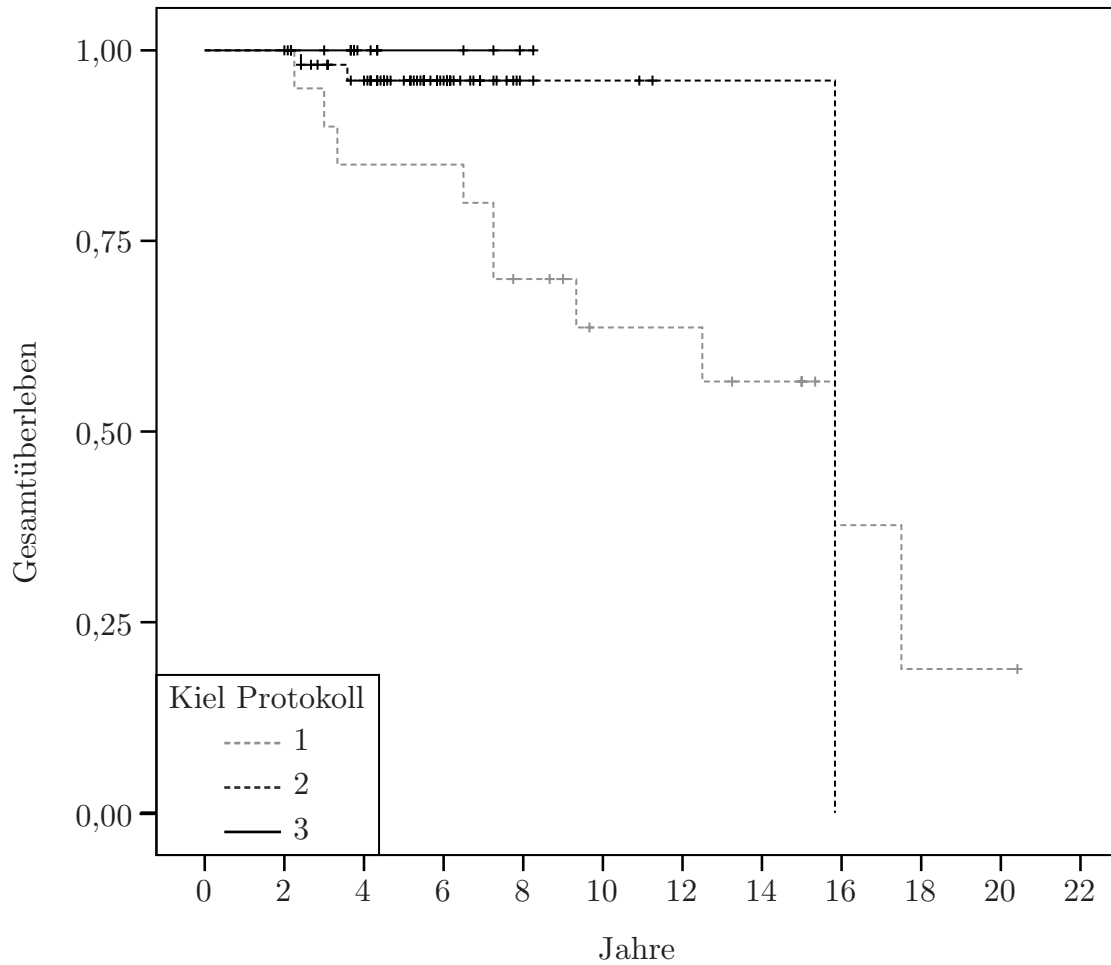


Abbildung 3.12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Low-intermediate-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-intermediate-Risk-Gruppe

In der High-intermediate-Risk-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit im Kiel Protokoll 1 8,1 Jahre. In den Kiel Protokollen 2 und 3 hatten bis zum Ende der Beobachtungszeit weniger als 50% ein Ereignis. Die 5 Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 81,8%, im Kiel Protokoll 2 bei 96,8% und im Kiel Protokoll 3 bei 80,0%. Die Überlebensraten nach 8 Jahren waren 62,3%, 96,8% und 80,0%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich marginal signifikant bei einem p-Wert von 0,062 im Log-rank-Test.

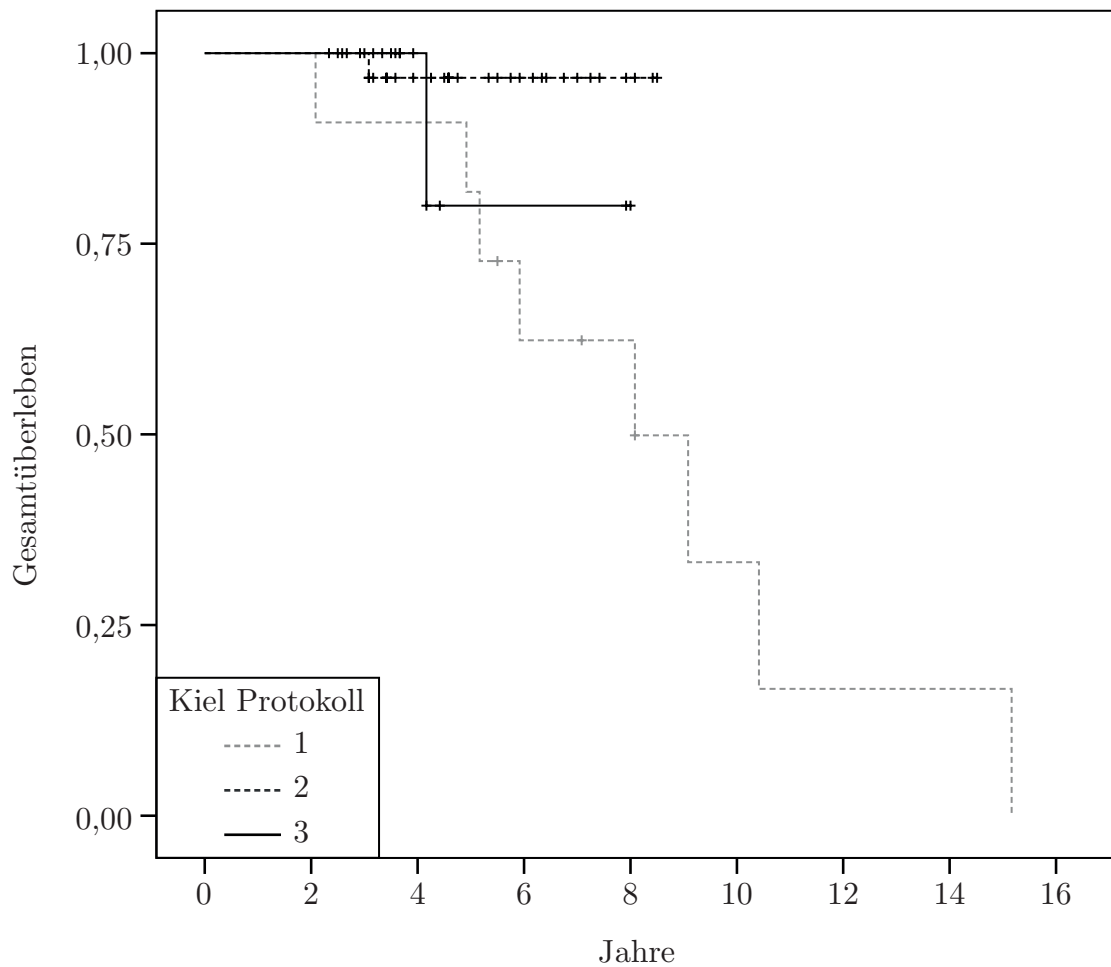


Abbildung 3.13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der High-intermediate-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-Risk-Gruppe

In der High-Risk-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit im Kiel Protokoll 1 11,75 Jahre, im Kiel Protokoll 2 11,5 Jahre und im Kiel Protokoll 3 7,9 Jahre. Die 5 Jahres-Überlebensrate lag im Kiel Protokoll 1 bei 83,8%, im Kiel Protokoll 2 bei 88,0% und im Kiel Protokoll 3 bei 81,2%. Nach 8 Jahren lagen die Überlebensraten bei 75,6%, 76,0% und 40,6%. Insgesamt gab es im Kiel Protokoll nur 5 Ereignisse. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,805 nicht signifikant.

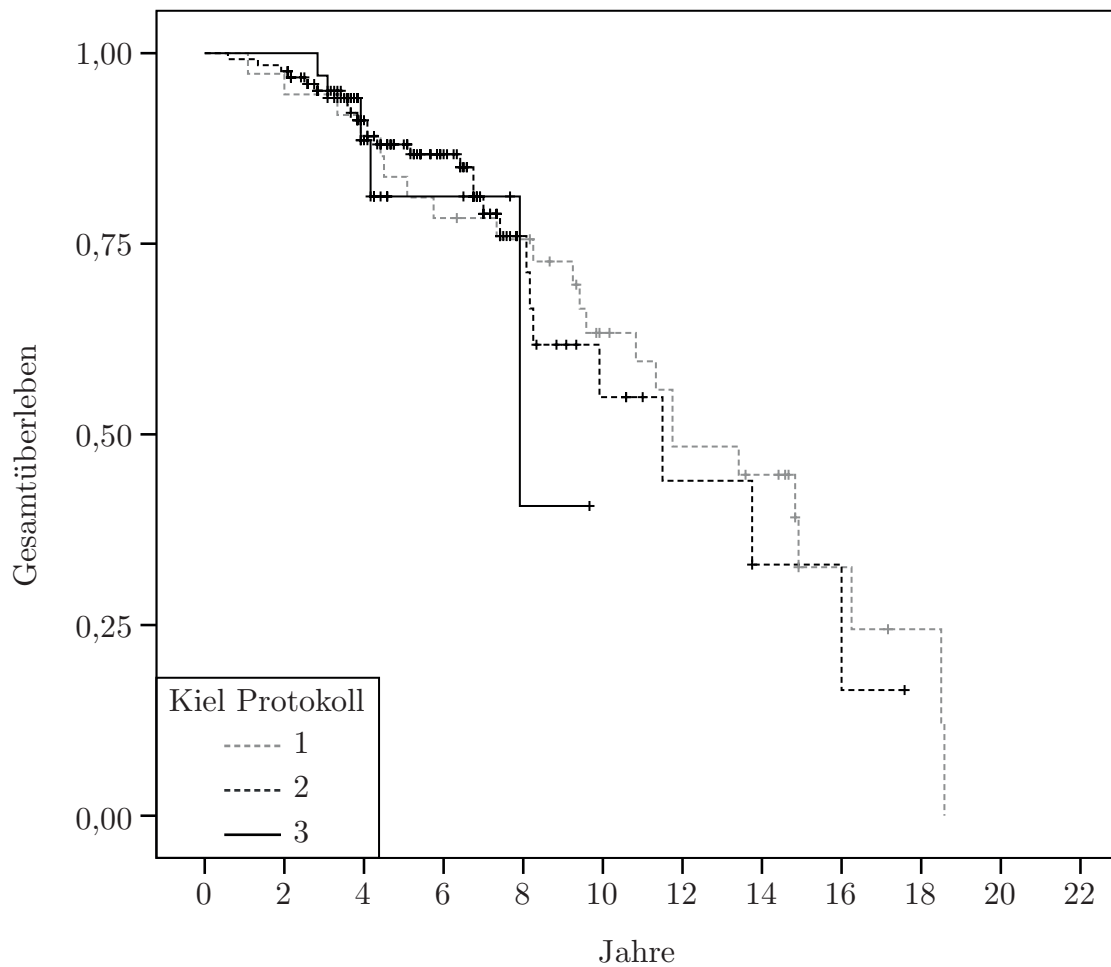


Abbildung 3.14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der High-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.3.2 Biochemische Tumorkontrolle

Low-Risk-Gruppe nach ASTRO

In Diagramm 3.15 sind die Überlebenskurven der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO-Kriterien zu sehen. Insgesamt hatten in allen Protokollen weniger als 25% der Patienten ein biochemisches Rezidiv. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines solchen betrug im Kiel Protokoll 1 82,5%, im Kiel Protokoll 2 85,5% und im Kiel Protokoll 3 96,2%. Nach 8-Jahren lagen die Werte bei 76,6% für Kiel Protokoll 1. In Kiel Protokoll 2 gab es kein weiteres Ereignis und die maximale Nachverfolgungszeit in Kiel Protokoll 3 in dieser Risikogruppe lag bei 7,4 Jahren. Der p-Wert des Log-rank-Test war 0,32. Somit unterscheiden sich die Verläufe der 3 Protokolle nicht signifikant. Auch in der paarweisen Analyse zeigten sich keine Unterschiede.

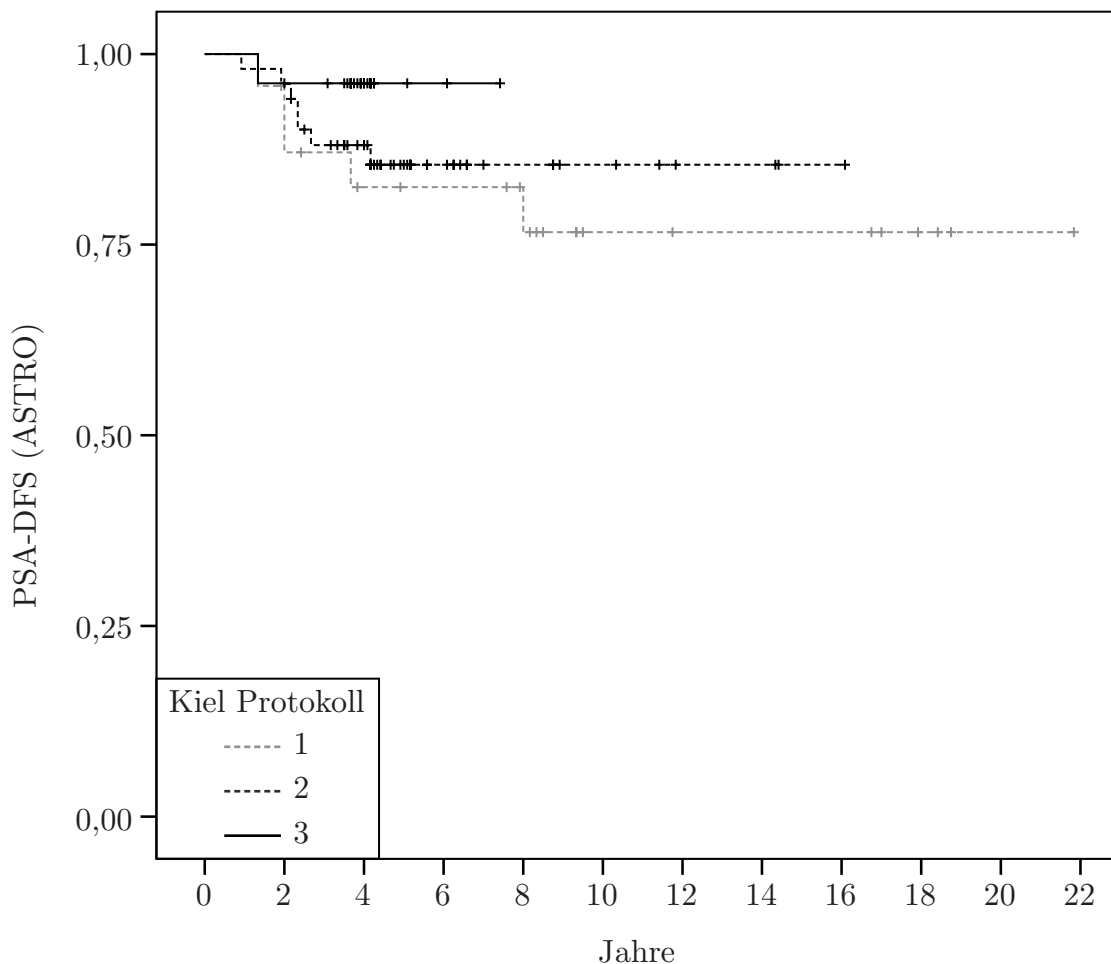


Abbildung 3.15: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

Low-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO

Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO betrug im Kiel Protokoll 1 63,8%, im Kiel Protokoll 2 81,0% und im Kiel Protokoll 3 61,9%. Die 8-Jahres Ergebnisse waren 58,0%, 81,0% und 61,9%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,159 nicht signifikant. In der paarweisen Analyse fanden sich keine Unterschiede.

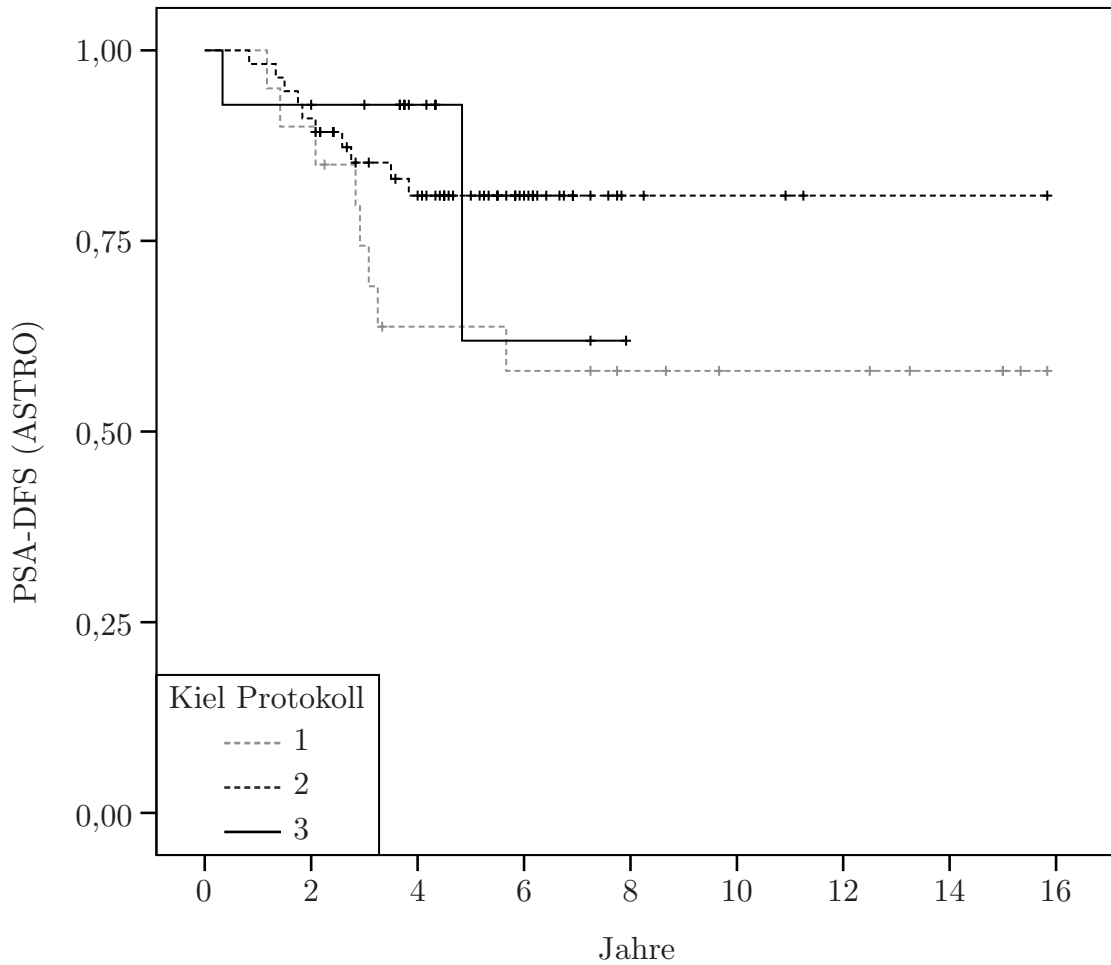


Abbildung 3.16: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO

In Diagramm 3.17 sind die Verläufe der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO in der high-intermediate Risikogruppe zu sehen. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug im Kiel Protokoll 1 72,7%, im Kiel Protokoll 2 87,2% und im Kiel Protokoll 3 87,5%. Für Kiel Protokoll 1 und 2 gab es nach 5- Jahren kein weiteres Rezidiv. Die maximale Nachverfolgungszeit für Kiel Protokoll 3 lag bei 7,9 Jahren. Der p-Wert im Log-rank-Test war 0,318. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich auch in der paarweisen Analyse nicht signifikant.

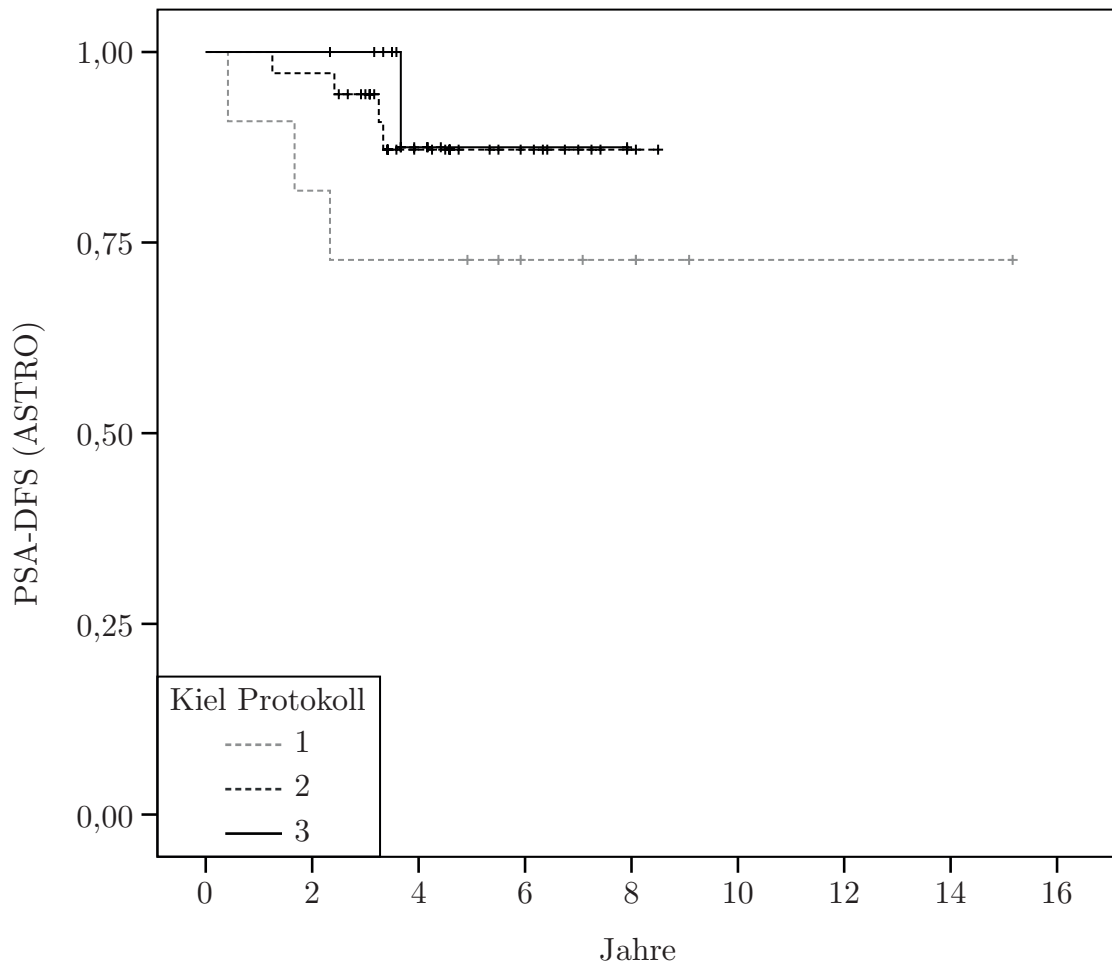


Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-Risk-Gruppe nach ASTRO

Die mediane Überlebenszeit lag im Kiel Protokoll bei 6,9 Jahren. In Kiel Protokoll 1 und 3 ereignete sich bis zum Ende der Nachverfolgungszeit bei weniger als 50% der Patienten ein biochemisches Rezidiv. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug im Kiel Protokoll 1 64,3%, im Kiel Protokoll 2 54,2% und im Kiel Protokoll 3 78,9%. Nach 8 Jahren waren die Rezidivfreiheitsraten bei 64,3% in Kiel Protokoll 1 und 49,1% in Kiel Protokoll 2. Die maximale Nachbeobachtungszeit lag in dieser Risikogruppe in Kiel Protokoll 3 bei 6,8 Jahren. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,053 marginal signifikant. Protokoll 2 und 3 unterschieden sich signifikant (p-Wert 0,024, log-rank)

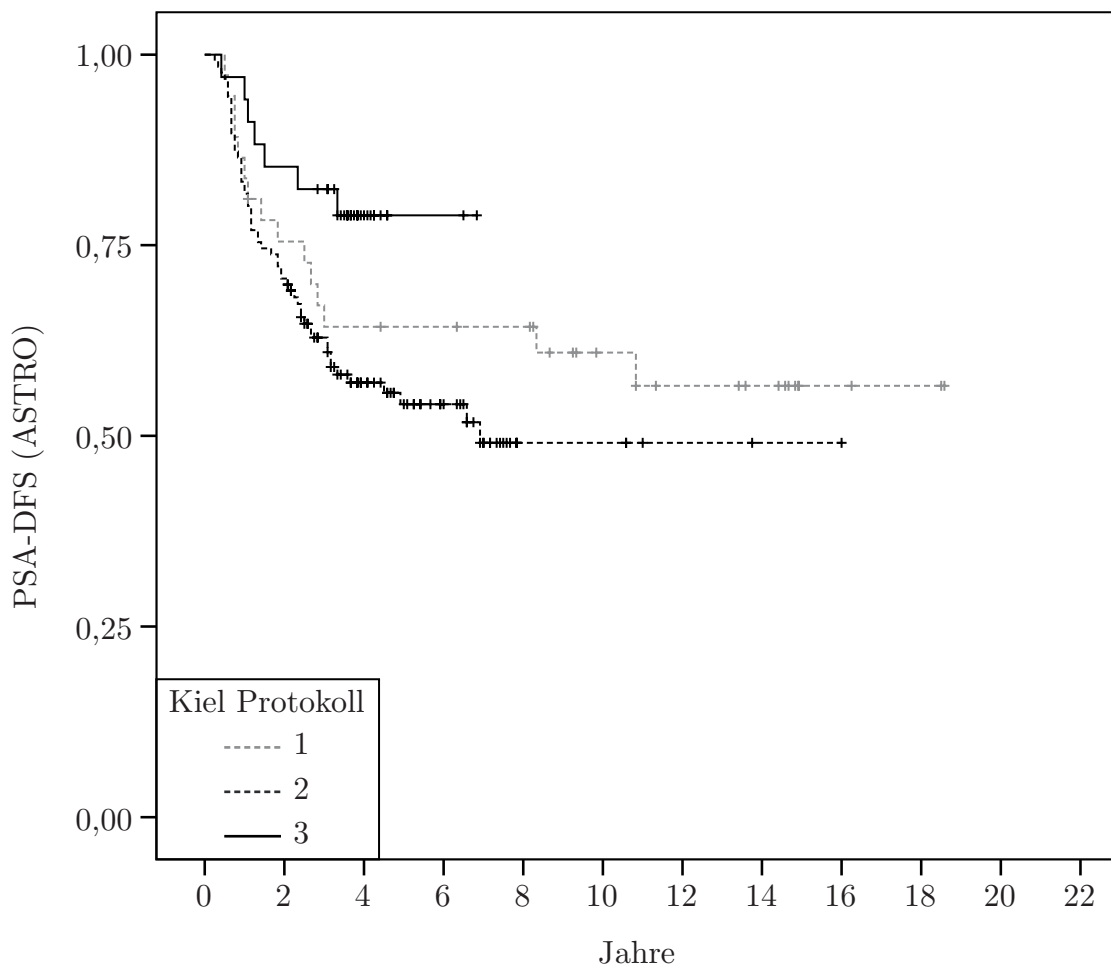


Abbildung 3.18: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

Low-Risk-Gruppe nach PHOENIX

In Diagramm 3.19 ist die Kaplan-Meier Funktion der biochemischen Tumorkontrolle nach PHOENIX-Kriterien zu erkennen. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug im Kiel Protokoll 1 82,5%, im Kiel Protokoll 2 82,7% und im Kiel Protokoll 3 88,1%. Die 8-Jahres Ergebnisse waren 77,3% und 78,9% für Kiel Protokoll 1 und 2. Die maximale Nachbeobachtungszeit lag zum Zeitpunkt der Auswertung in dieser Risiko-Gruppe im Kiel Protokoll 3 bei 7,4 Jahren. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,938 über alle 3 Protokolle sowie in der paarweisen Analyse nicht signifikant.

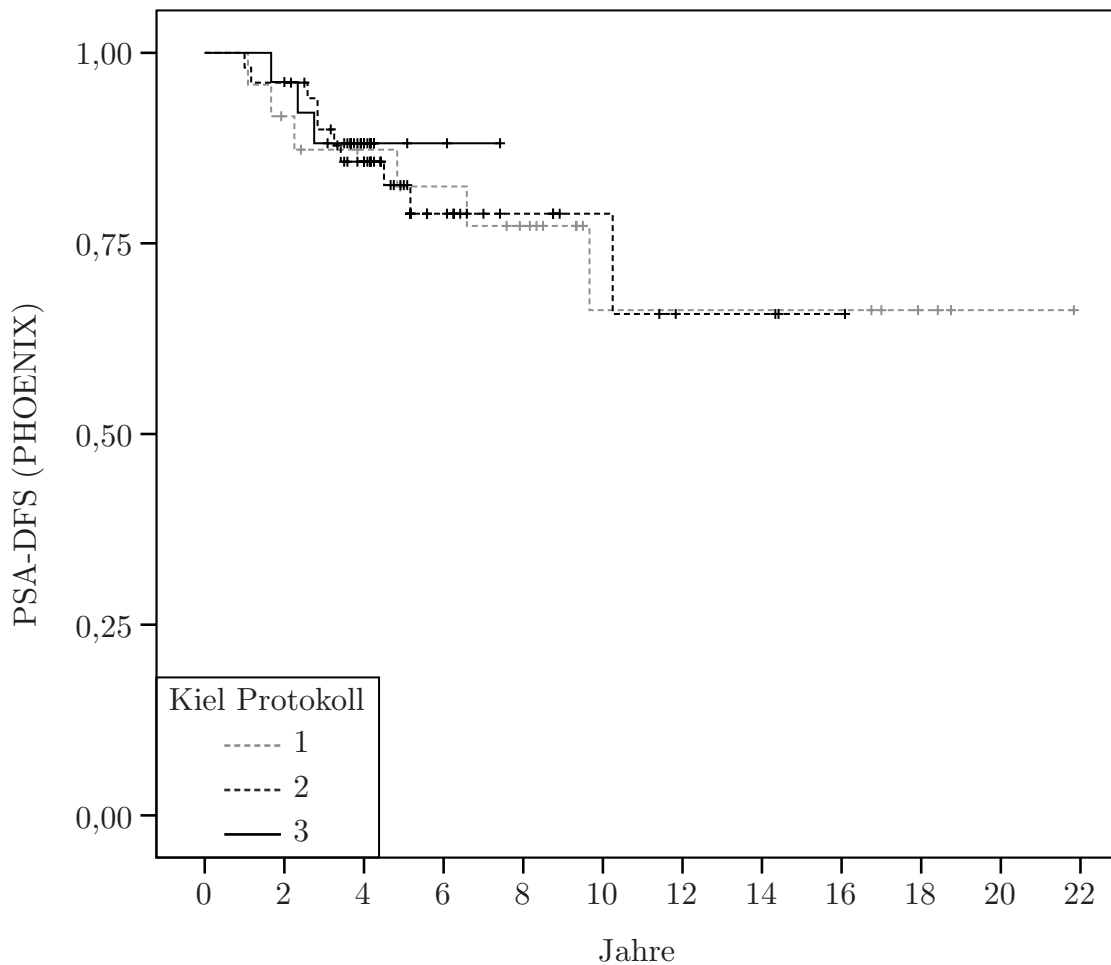


Abbildung 3.19: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

Low-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX

In folgendem Diagramm 3.20 ist die biochemische Tumorkontrolle nach PHOENIX in der low-intermediate Risikogruppe dargestellt. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug im Kiel Protokoll 1 68,1%, im Kiel Protokoll 2 76,6% und im Kiel Protokoll 3 74,3%. Die biochemische Rezidivfreiheit lag nach 8-Jahren bei 62,4%, 67,0% und 74,3%. Der p-Wert des Log-rank-Tests betrug 0,63. Signifikante Unterschiede fanden sich zwischen den Protokollen nicht.

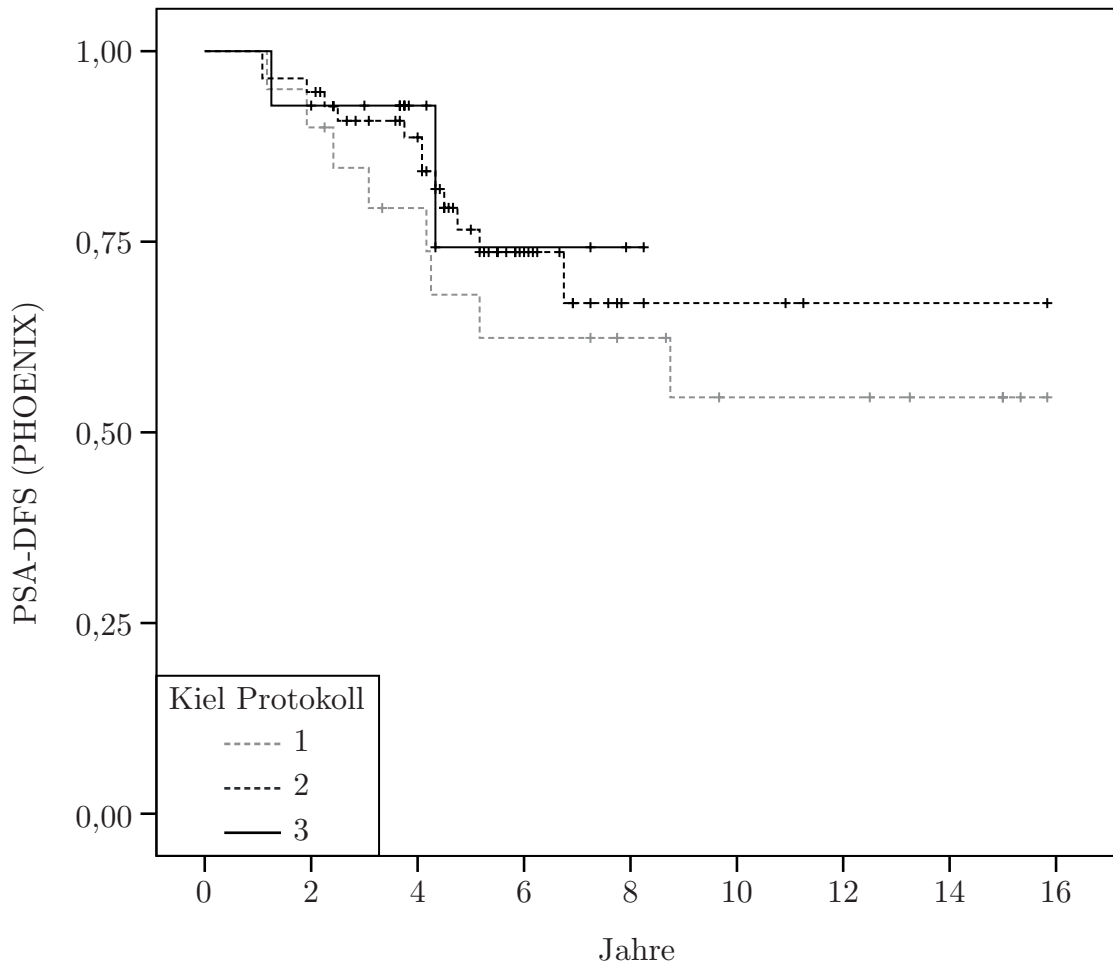


Abbildung 3.20: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX

Diagramm 3.21 zeigt die biochemische Tumorkontrolle nach PHOENIX-Kriterien der High-intermediate-risk Gruppe. Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrug im Kiel Protokoll 1 72,7%, im Kiel Protokoll 2 72,2% und im Kiel Protokoll 3 84,6%. Die 8-Jahres Werte lagen bei 72,7%, 60,2% und 42,3%. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,962, wie auch in der paarweisen Analyse nicht signifikant.

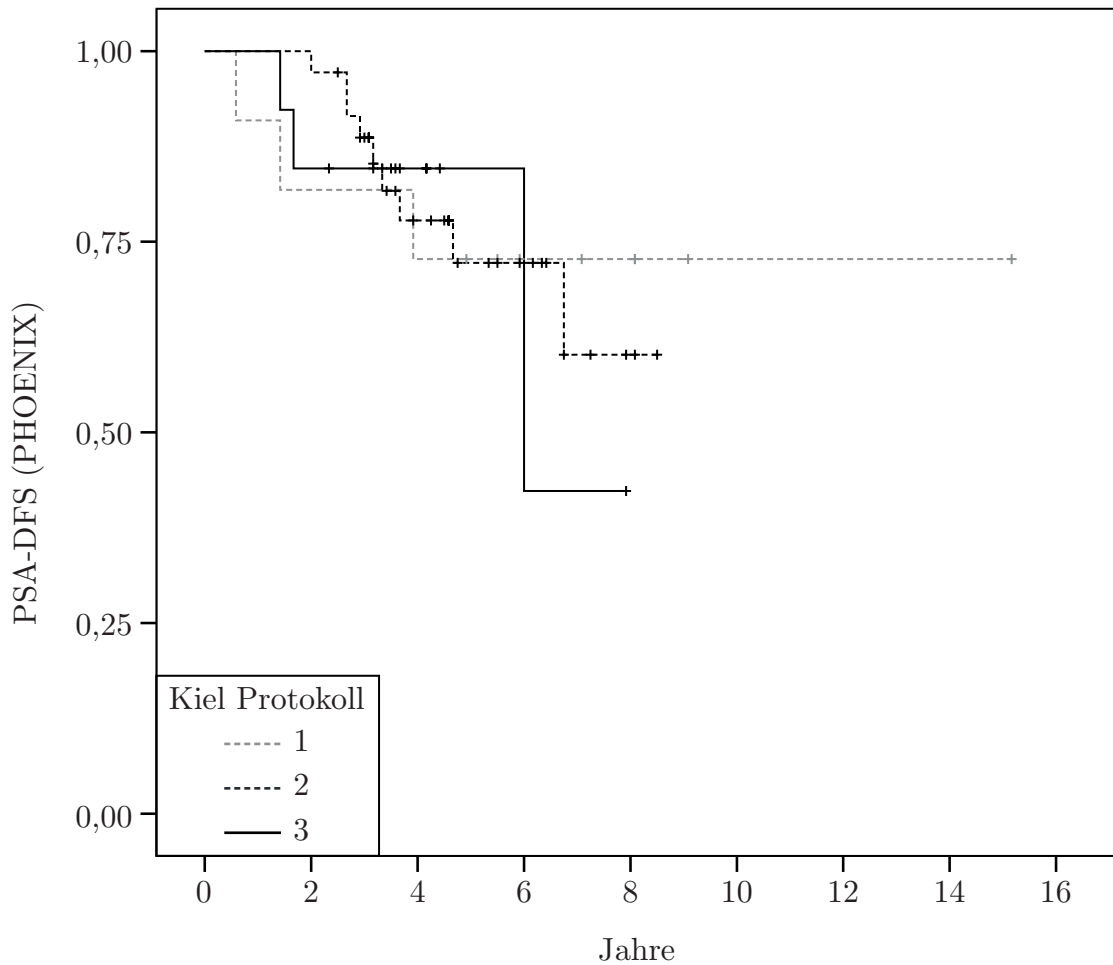


Abbildung 3.21: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

High-Risk-Gruppe nach PHOENIX

In Diagramm 3.22 ist die biochemische Tumorkontrolle nach PHOENIX in der High-risk Gruppe dargestellt. Die medianen Überlebenszeiten für Kiel Protokoll 1 und 2 waren 13,4 und 4,75 Jahre. In Kiel Protokoll 3 hatten zum Zeitpunkt der Auswertung noch weniger als 50% der Patienten ein biochemisches Rezidiv.

Die 5-Jahres-Rate ohne Auftreten eines solchen betrug im Kiel Protokoll 1 62,2%, im Kiel Protokoll 2 46,2% und im Kiel Protokoll 3 55,7%. Nach 8 Jahren waren 56,8% in Protokoll 1, 30,2% in Protokoll 2 und 55,7% in Protokoll 3 der Patienten ohne biochemisches Rezidiv. Die Verläufe der 3 Protokolle unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,06 im Log-rank-Test marginal signifikant. In der paarweisen Analyse zeigten sich Unterschiede zwischen Protokoll 1 und 2 ($p=0,026$).

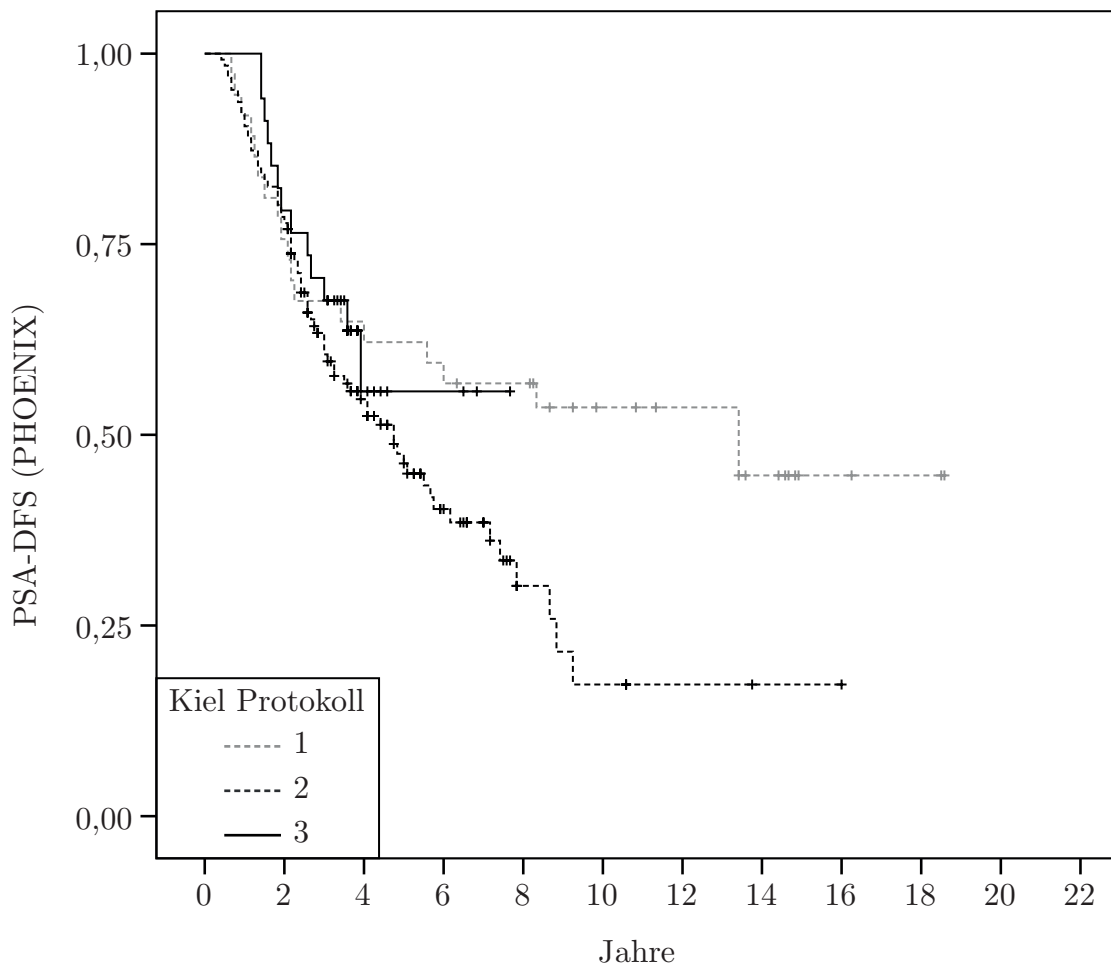


Abbildung 3.22: Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen

3.4 Der Einfluss des PSA-Nadirs bezogen auf die biochemische Tumorkontrolle und das tumorspezifische Überleben

Im zweiten Teil der Arbeit war das Ziel den Einfluss des PSA-Nadir auf die biochemische Rezidivfreiheit und das tumorspezifische Überleben hin zu untersuchen. Patienten mit einem klinischen Rezidiv (Lokalrezidiv, Fernmetastase oder Prostatakarzinom als Todesursache) hatten ein medianes PSA-Nadir-Level von 1,10 ng/ml. Patienten ohne Rezidiv einen Nadir von 0,2 ng/ml. Weitere Werte finden sich in der Tabelle 3.11.

nPSA-Level	[ng/ml]	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Anzahl
klin. Rezidiv	nein	0,2	0,51	0	19,20	380
	ja	1,10	11,32	0	488,0	79
PHOENIX	nein	0,1	0,39	0	15,0	296
	ja	0,59	5,96	0	488,0	163
ASTRO	nein	0,13	0,43	0	15,0	338
	ja	0,85	7,78	0	488,0	121
Gesamt		0,23	2,37	0	488,0	459

Tabelle 3.11: Verteilung der Patienten nach nPSA-Level in ng/ml anhand der im Folgenden untersuchten Endpunkte

Für die weitere Analyse wurde orientierend an bisher publizierten Studien eine kategoriale Variable des nPSA gebildet [54, 55]. Als Trennwerte wurde ein nPSA von 0,5, 1,0 und 2,0ng/ml verwendet. Das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren lag in der Gruppe mit einem Nadir $<0,5$ ng/ml bei 97,7%, für ein nPSA zwischen 0,5 und 1ng/ml bei 96,7%, zwischen 1 und 2ng/ml bei 93,5% sowie in der Gruppe mit einem nPSA > 2 ng/ml bei 68,7%. Mit einem p-Wert $<0,001$ zeigte sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (vgl. Abbildung 3.23).

In der Post-Hoc-Analyse mittels Einzeltests zwischen den Gruppen zeigten sich unter anderem signifikante Unterschiede zwischen einem nPSA $<0,5$ und 1-2ng/ml sowie ≥ 2 ng/ml. Die entsprechenden p-Werte finden sich in Tabelle 3.12.

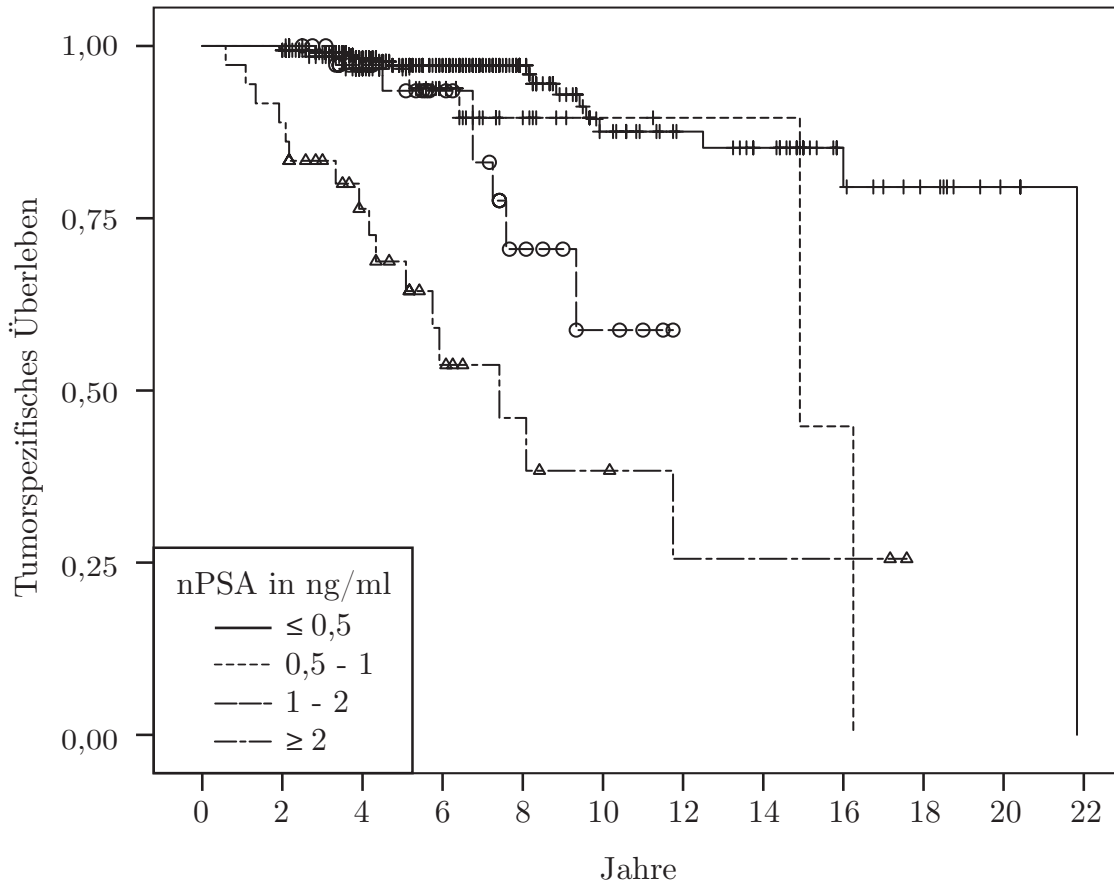


Abbildung 3.23: Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens seit Beginn der Radiotherapie abhängig der nPSA-Level

nPSA-Level [ng/ml]	≤0,5	0,5 - 1	1 - 2	≥2
Log Rank (Mantel Cox)	≤0,5	0,038	< 0,001	< 0,001
	0,5 - 1	0,038	0,194	< 0,001
	1 - 2	< 0,001	0,194	0,005
	≥2	< 0,001	< 0,001	0,005

Tabelle 3.12: Paarweise Vergleiche mittels Log-Rank-Test der nPSA-Gruppen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den PSA-Nadir Gruppen ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Raten bezogen auf die biochemische Tumorkontrolle lagen für die Gruppe mit einem nPSA $\leq 0,5$ ng/ml bei 85,2%, für ein nPSA zwischen 0,5 und 1 ng/ml bei 62,4%, bei 41,5% für ein nPSA zwischen 1 und 2 sowie bei 18,1% für ein nPSA ≥ 2 ng/ml. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die biochemische Tumorkontrolle nach PHOENIX-Definition. Nach 5-Jahren lag die Rate ohne biochemisches Rezidiv bei 85,2%, 62,4%, 41,5% und 18,1% entsprechend der zuvor genannten Reihenfolge der nPSA-Gruppen. Die Verläufe unterschieden sich mit einem p-Wert $< 0,001$ ebenfalls signifikant. Für beide Definitionen zeigten sich auch in den paarweisen Analysen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen nPSA-Leveln.

3 Ergebnisse

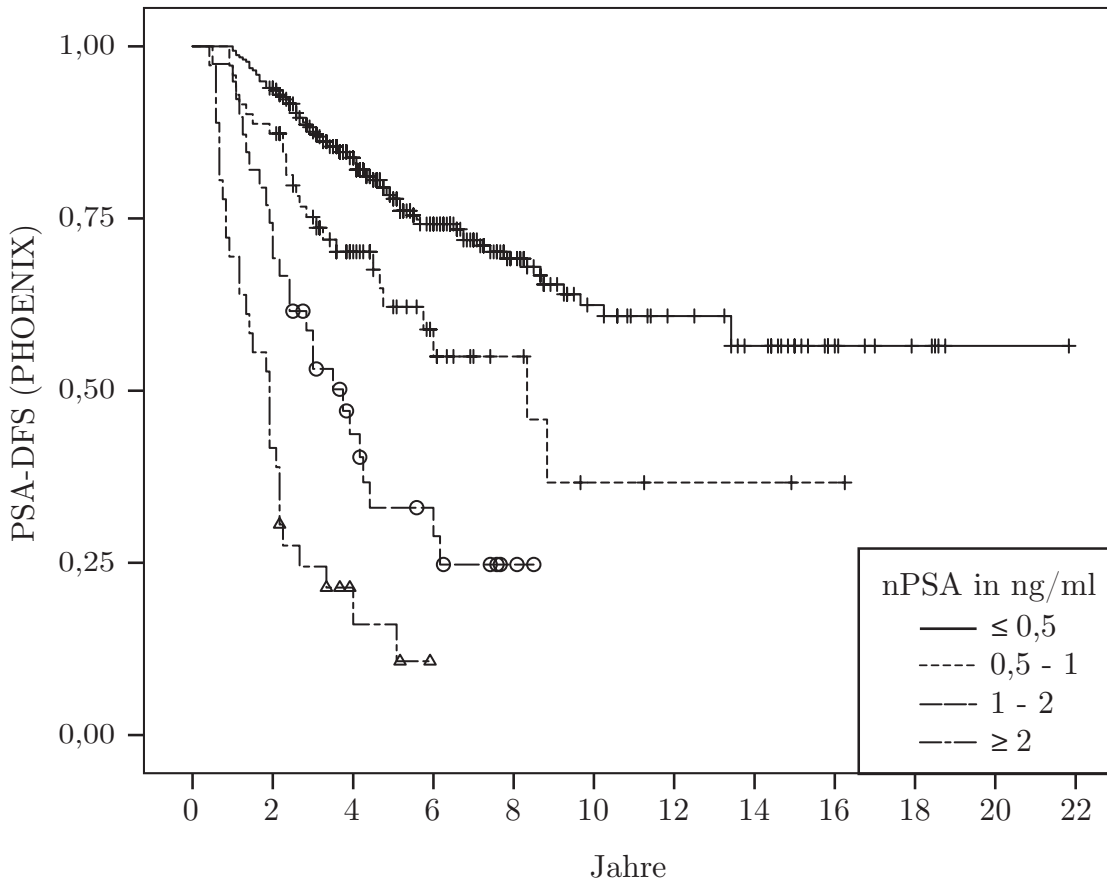
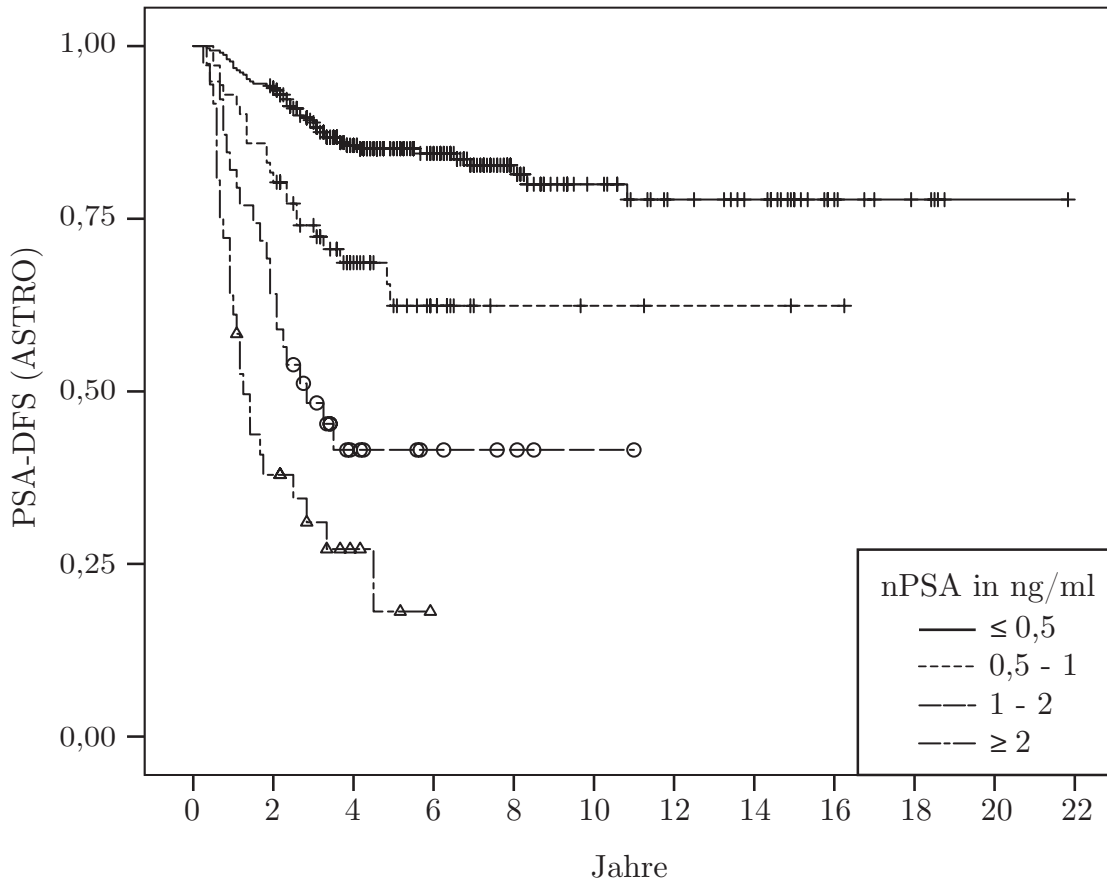


Abbildung 3.24: Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle (ASTRO und PHOENIX) seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich für die verschiedenen nPSA-Level

3.5 Der Nutzen des tiefsten PSA-Wertes innerhalb 18 Monaten nach Therapie als Surrogatparameter für die biochemische Rezidivfreiheit

Bezüglich des absoluten Nadirs besteht jedoch die Gefahr eines sogenannten ‘Immortal-time-Bias’. Dieser beruht auf der Annahme, dass ein Patient mit längerer Überlebenszeit oder Beobachtungszeit möglicherweise einen geringeren PSA-Nadir erreichen kann. Zwar zeigt die Log-Minus-Log Funktion annähernd proportional verlaufende Hazards, insbesondere bei der Betrachtung hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO- und PHOENIX-Definition ist die Zeit bis zum Erreichen des Nadirs jedoch von Bedeutung, da Patienten die den PSA-Nadir noch nicht erreicht haben auch kein biochemisches Rezidiv nach ASTRO- und PHOENIX-Definition entwickeln können. Um den PSA-Nadir als zeitunabhängige Kovariate betrachten zu können, wurde der Nadir im Folgenden auf ein Zeitfenster von 18 Monaten nach Abschluss der Bestrahlungstherapie begrenzt. Auch aufgrund einer möglicherweise langen Zeitspanne bis zum Erreichen des Nadirs, wäre ein früh erhobener Surrogatparameter erstrebenswert, um frühzeitige Diagnostik bei Verdacht auf ein Rezidiv einleiten zu können. Für jeden Patienten wurden die Nadir-Werte innerhalb dieser 18 Monate erhoben. Im Folgenden werden diese als $nPSA_{18}$ bezeichnet. Zur Reduktion des oben genannten ‘Immortal-time-Bias’ erfolgt die Analyse im Weiteren mittels Landmark-Analyse. Alle zu untersuchenden Endpunkte, welche innerhalb der ersten 18 Monate auftraten, wurden für die weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Anzahl der entsprechend dem Endpunkt in den Analysen ausgeschlossenen Patienten sind in Tabelle 3.13 aufgeführt.

Endpunkte	ASTRO	PHOENIX	LR	DM	CSD	OS
Anzahl	58	42	8	14	3	3

Tabelle 3.13: Anzahl der Patienten mit einem Event innerhalb der ‘Landmark-Time’ von 18 Monaten (CSD = Prostatakarzinom-bedingte Todesfälle)

Der Einfluss des $nPSA_{18}$ als kontinuierliche Variable zeigte sich sowohl für das CSS als auch für die biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO und PHOENIX univariat statistisch signifikant (p-Werte je $< 0,001$). Die Hazard-Ratio lag für das CSS bei 1,049 (95% CI 1,030-1,068), für ASTRO bei 1,008 (95% CI 1,004-1,011) und für PHOENIX bei 1,041 (95% CI 1,020-1,063). Für das auftreten von Lokalrezidiven konnte kein signifikanter Einfluss des $nPSA_{18}$ gezeigt werden.

3 Ergebnisse

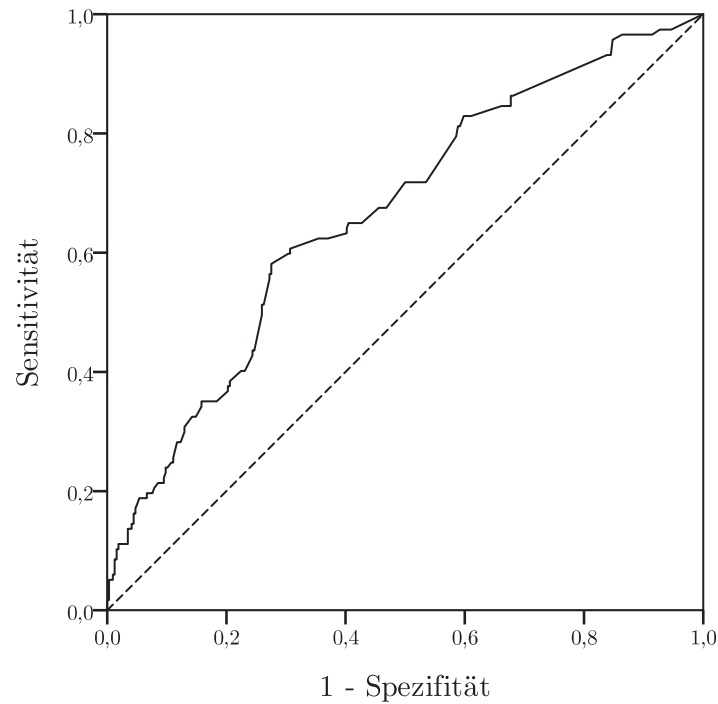


Abbildung 3.25: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO und der PSA₁₈-Werte

Die Bestimmung des optimalen Cut-Off Wertes erfolgte die Berechnung des Youden-Index aus den aus der ROC-Analyse vorhandenen Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen nPSA₁₈-Werte (vgl. Abbildung 3.25)[56]. Hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO und PHOENIX ergab sich ein Cut-Off-Wert von 0,81ng/ml. Der Youden-Index für ASTRO lag bei 0.306 und für PHOENIX bei 0,252. Die Verteilung der nPSA₁₈ ist in Abbildung 3.26 dargestellt.

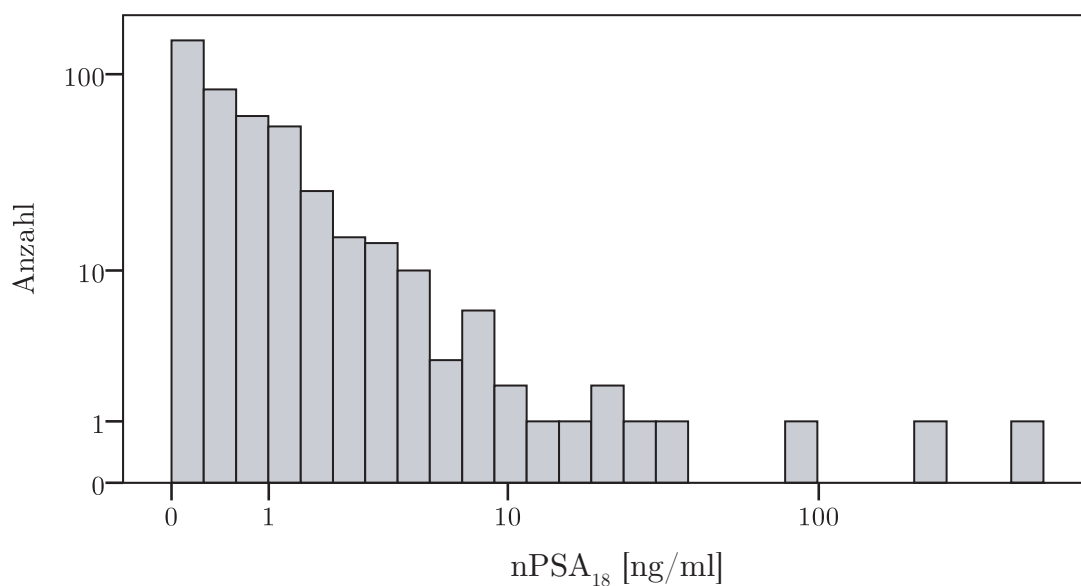


Abbildung 3.26: Verteilung der nPSA₁₈-Werte (logarithmische Skalierung)

3 Ergebnisse

In der folgenden Abbildung 3.27 ist die Kaplan-Meier Funktion des tumorspezifischen Überlebens dargestellt. Das tumorspezifische Überleben lag nach 5- bzw. 8-Jahren in der Gruppe mit einem $nPSA_{18} \leq 0,81$ ng/ml bei 96,3% und 95,5%. In der Gruppe mit dem $nPSA_{18} > 0,81$ ng/ml bei 92,2% bzw. 79,2%. Die beiden Verläufe unterscheiden sich bei einem p-Wert des Log-rank-Tests von 0,01 signifikant.

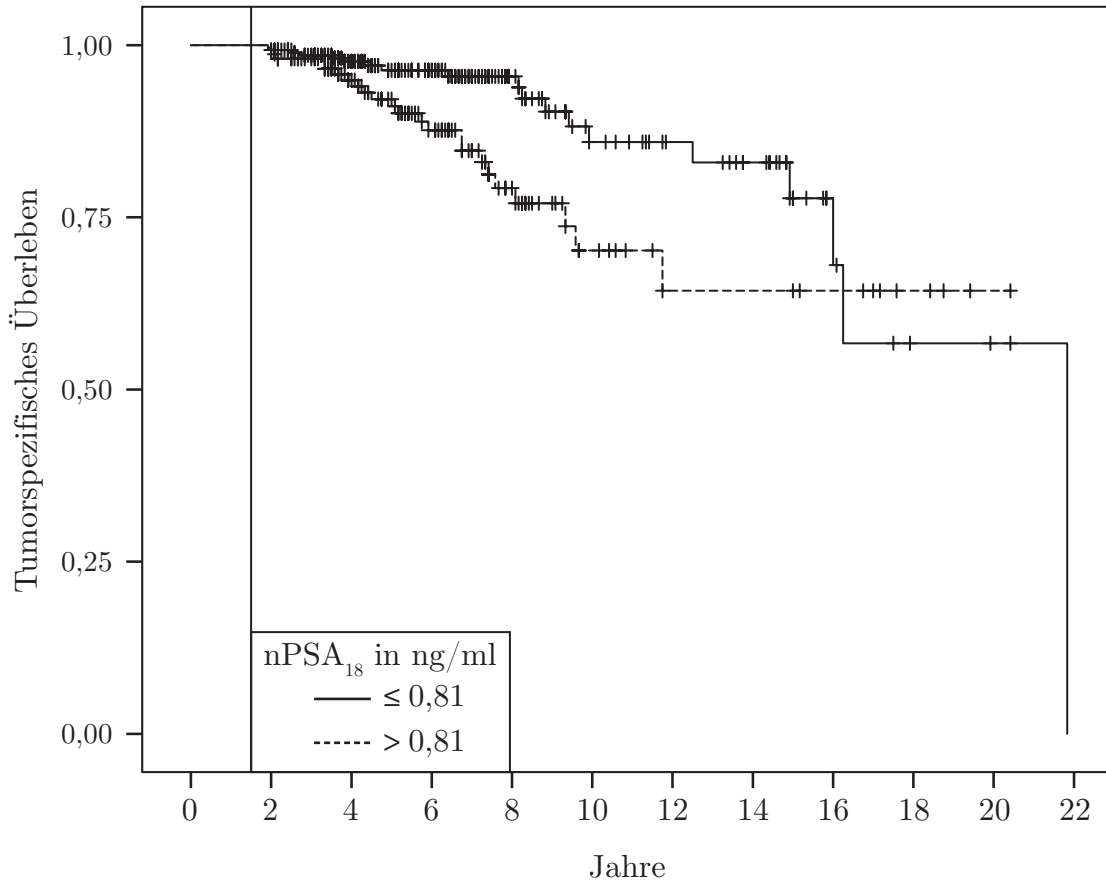


Abbildung 3.27: Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende

Das PSA-rezidivfreie Überleben nach ASTRO und PHOENIX ist in Diagramm 3.28 und 3.29 dargestellt. In der Auswertung nach ASTRO lagen die 5- bzw. 8-Jahres Überlebensraten bei 88,7% bzw. 86,4% in der Gruppe $nPSA_{18} \leq 0,81$ ng/ml. Bei $nPSA_{18}$ -Werten $> 0,81$ ng/ml waren es 73,2% bzw. 66,8%. Die Verläufe unterscheiden sich mit einem p-Wert $< 0,001$ signifikant. Für PHOENIX lagen die 5- bzw. 8-Jahres Überlebensraten bei 79,3% bzw. 69,0% in der Gruppe mit einem $nPSA_{18} \leq 0,81$ ng/ml. In der Gruppe darüber lagen die Werte bei 62,6% bzw. 55,0%. Mit einem p-Wert von $< 0,001$ unterscheiden sich die Verläufe ebenfalls signifikant.

3 Ergebnisse

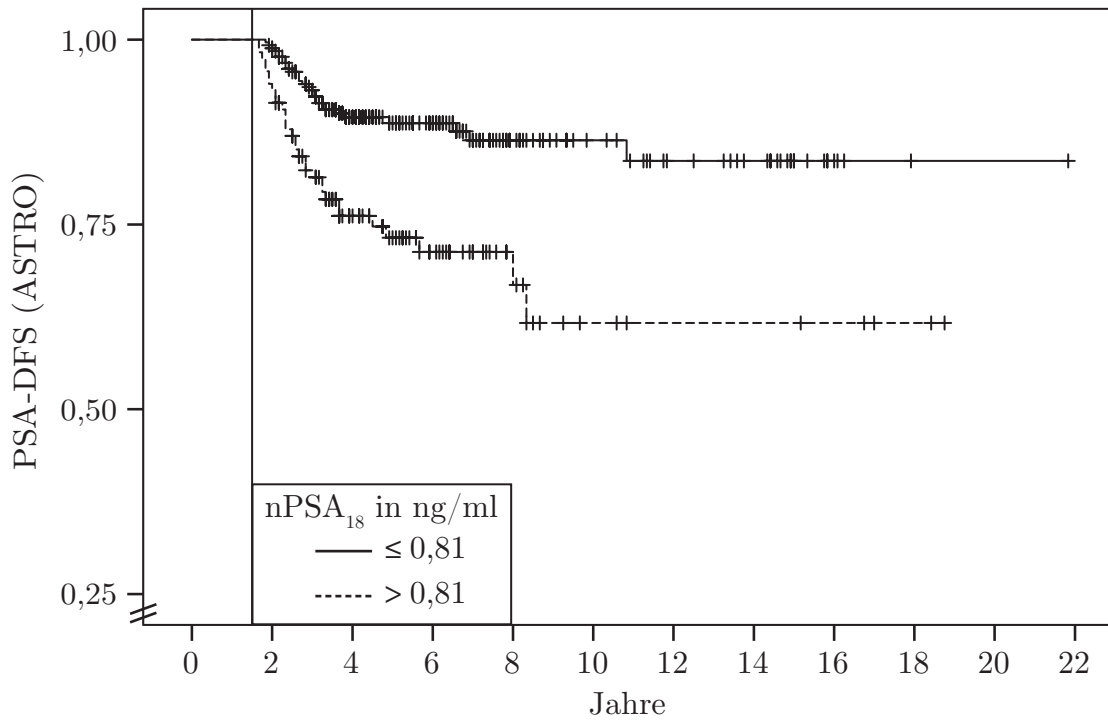


Abbildung 3.28: Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende

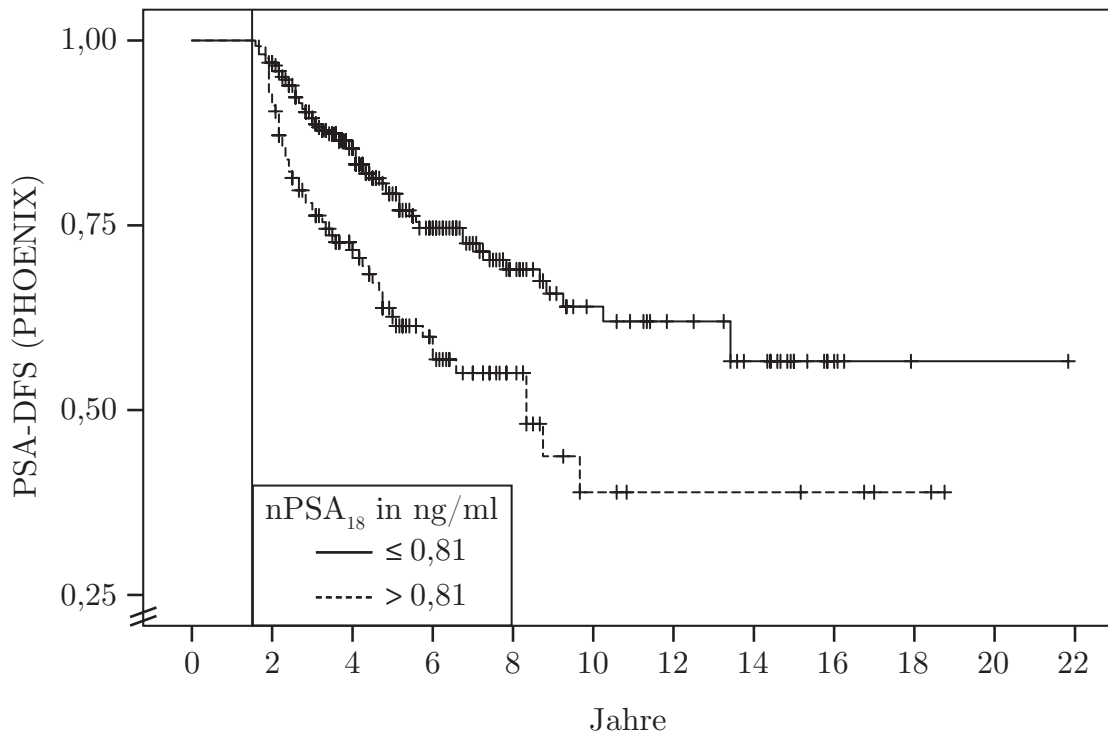


Abbildung 3.29: Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach PHOENIX anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende

3.6 Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf das tumorspezifische Überleben

Für die univariate und multivariate Analyse wurden dichotome Variablen für eine ausreichende Fallzahl gebildet. Die Cut-off Werte wurden in Bezug auf die unter Kapitel 2.3 aufgeführte Risikoklassifikation gewählt. In dieser Analyse wurden 3 Prostatakarzinombedingte Todesfälle innerhalb der ‘Landmark-Time’ von 18 Monaten ausgeschlossen.

Parameter	Univariat	Multivariat		
	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter [Jahre]				
kontinuierlich	0,242	—	—	—
iPSA [ng/ml]				
< 10 oder \geq 10	0,093	1,346	0,695 - 2,610	0,378
T-Stage				
\leq T2b oder $>$ T2b	<0,001	3,389	1,557 - 7,378	0,002
Gleason				
\leq 6 oder $>$ 6	0,070	1,694	0,769 - 3,733	0,191
nPSA ₁₈ [ng/ml]				
\leq 0,81 oder $>$ 0,81	0,010	2,054	1,1 - 3,832	0,024

Tabelle 3.14: Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf das tumorspezifische Überleben.

Die multivariate Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt des T-Stadiums sowie nPSA₁₈ auf das krebspezifische Überleben. In dieser Studie war ein T-Stadium \geq T2b ist mit einem 3,4-fach erhöhtem Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben vergesellschaftet. Für ein nPSA₁₈ $>$ 0,81ng/ml bestand ein 2,1-fach erhöhtes Risiko.

3.7 Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf die biochemische Tumorkontrolle

Tabelle 3.15 zeigt die univariaten und multivariaten Analysen bezogen auf ein biochemisches Rezidiv. In dieser Analyse wurden alle Patienten mit einem biochemischem Rezidiv (nach ASTRO) innerhalb der ‘Landmark-Time‘ von 18 Monaten ausgeschlossen (n=58). In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass sowohl das Alter, das initiale PSA-Level, der Gleason-Score sowie der nPSA₁₈ einen signifikanten Effekt auf das Prostata-spezifische Überleben haben. Ein nPSA₁₈ > 0,81ng/ml ist mit einer 2,8-fach erhöhten Risikorate hinsichtlich des Auftretens eines biochemisches Rezidivs nach ASTRO-Definition assoziiert.

Parameter	Univariat	Multivariat		
	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter (Jahre)				
kontinuierlich	0,072	1,044	1,004 - 1,086	0,033
iPSA (ng/ml)				
< 10 oder ≥ 10	0,002	1,827	1,032 - 3,234	0,039
T-Stadium				
≤ T2b oder > T2b	0,836	—	—	—
Gleason				
≤ 6 oder > 6	0,009	2,002	1,116 - 3,592	0,020
nPSA ₁₈				
≤ 0,81 oder > 0,81	<0,001	2,858	1,686 - 4,844	<0,001

Tabelle 3.15: Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug ein biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Definition.

3 Ergebnisse

Parameter	Univariat	Multivariat		
	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter [Jahre]				
kontinuierlich	0,028	1,036	1,006 - 1,068	0,017
iPSA [ng/ml]				
< 10 oder \geq 10	< 0,001	1,511	1,013 - 2,253	0,043
T-Stadium				
\leq T2b oder > T2b	< 0,001	2,379	1,549 - 3,654	< 0,001
Gleason				
\leq 6 oder > 6	0,227	—	—	—
nPSA ₁₈ [ng/ml]				
\leq 0,81 oder >0,81	< 0,001	2,110	1,438 - 3,095	< 0,001

Tabelle 3.16: Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv nach PHOENIX-Definition.

In der multivariaten Analyse mit dem Endpunkt eines biochemischen Rezidivs (nach PHOENIX-Definition) zeigten sich signifikante Einflüsse des initialen PSA, T-Stadium, Alter und nPSA₁₈. Ein T-Stadium \geq ist mit einer 2,4-fach erhöhten Rate und ein iPSA \geq 10 mit einer 1,5-fach erhöhten Rate vergesellschaftet ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln. Für nPSA₁₈ lag die Hazard-Ratio bei 2,1 und für das Alter bei 1,036. In dieser Analyse wurden 42 Patienten aufgrund eines biochemischen Rezidivs innerhalb der ‘Landmark-time’ von 18 Monaten ausgeschlossen.

4 Diskussion

Die radikale Prostatektomie ist die Therapie mit langjähriger Bewährung in der Behandlung des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms [2]. Neben dieser sind die perkutane Strahlentherapie, die interstitielle Brachytherapie sowie die Kombination aus beiden anerkannte Therapieoptionen und mit guten Langzeitdaten belegt aber einem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil behaftet. Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind vor allem die erektile Dysfunktion sowie Belastungsharninkontinenz. Bei der Strahlentherapie stehen vor allem die urogenitalen Spättoxizitäten wie die Proktitis und Zystitis im Vordergrund. Bisher gibt es jedoch nur wenige vergleichende prospektive Studien zwischen einer primären Prostatektomie sowie kombinierten HDR-Brachy- und Teletherapie. Eine schwedische multizentrier Studie konnte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Komplikationen/Nebenwirkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Verglichen wurde die radikale Prostatektomie gegenüber einer Kombinationstherapie aus HDR-Brachytherapie (2x10 Gy) und EBRT (25x2 Gy). Bezüglich der Effektivität der beiden Studienarme konnte aufgrund der geringen Fallzahlen keine hinreichende Aussage gemacht werden [57]. In einer weiteren Studie (PROTECT-Studie), welche zwischen den Therapiekonzepten der radikalen Prostatektomie, EBRT sowie dem Konzept des "active monitoring" unterschied, wurden insgesamt 1643 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom eingeschlossen und randomisiert. Die Nachverfolgungszeit betrug im Median 10 Jahre. In dieser Studie konnte hinsichtlich des Prostatakarzinom spezifischen Versterbens kein Unterschied zwischen den Therapiekonzepten gezeigt werden. Jedoch fand sich sowohl in der Gruppe der EBRT sowie der Prostatektomie eine geringere lokale Krankheitsprogression sowie ein geringeres Auftreten von Metastasen als in der "active monitoring" Gruppe [58].

In einer Meta-Analyse von Grimm et al. konnte gezeigt werden, dass High-Risk Patienten von Kombinationstherapien bestehend aus EBRT und Brachytherapie lokalisierten Therapien wie einer Prostatektomie oder LDR-Brachytherapie ohne kombinierte EBRT gegenüber mehr profitieren. Studien mit einer Kombinationstherapie aus Prostatektomie und EBRT wurden nicht eingeschlossen, so dass hierzu kein Vergleich aufgeführt werden konnte [59]. Hinsichtlich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs konnte Martinez et al. in einer retrospektiven Auswertung zeigen, dass für low- und intermediate-Risk-Tumore keine Unterschiede zwischen einer laparoskopischen oder roboterassistierten Prostatektomie und einer LDR-Brachytherapie bestehen [60].

Dosiseskalation

Die interstitielle Brachytherapie eignet sich besonders, um hohe Strahlendosen lokalisiert zu applizieren. Unterschieden werden die Low-Dose-Rate Brachytherapie mit permanent implantierten Seeds und die High-Dose-Rate Brachytherapie mit einem temporär implantiertem Strahler. Die Strahlenquelle wird hierbei durch zuvor implantierte Hohlnadeln geführt. Der Vorteil der HDR-Brachytherapie ist die schrittweise bewegte Strahlenquelle sowie die dadurch bedingte Dosisoptimierung und verbesserte Platzierung bei veränderbarer Geometrie der Applikatoren und modulierbaren Haltepunkten zur Positionierung. Zusätzlich kann durch die kurze Behandlungsdauer und die Online-Planung eine schwellungsbedingte Veränderung des Bestrahlungsvolumens, wie sie bei der permanenten Implantation von Seeds auftreten kann, in Echtzeit berücksichtigt und vor der Strahlenapplikation moduliert werden [61].

Bezüglich der alleinigen externen Bestrahlung werden zur lokalen Tumorkontrolle, welche in direkter Abhängigkeit zur applizierten Strahlendosis steht, Dosen von mindestens 70 Gy empfohlen [47]. Mehrere Phase III Studien haben gezeigt, dass die biochemische Tumorkontrolle für Intermediate- und High-Risk Tumoren durch höhere Strahlendosen in der EBRT verbessert werden kann [34, 62]. Allerdings erhöht sich mit steigender Strahlendosis auch die Rate an Nebenwirkungen. Zum Beispiel verdoppeln sich bei einer Dosiseskalation in der EBRT von 70 Gy auf 78 Gy die Komplikationen im Bereich des Rektums (Grad 2 oder höher) nach 6 Jahren [63].

In der hier vorgestellten Studie betrug die Strahlendosis für das Becken in der EBRT 50 Gy, welche in 25 Fraktionen mit je 2 Gy appliziert wurde. Mittels der computertomographisch geplanten 3D-konformalen Radiotherapie wurde die verwendete Strahlendosis der Prostata in der perkutanen Bestrahlung auf 40 Gy begrenzt. Zusammen mit der HDR-Brachytherapie, welche in 2 Fraktionen mit je 15 Gy appliziert wurde ergab sich eine Gesamtdosis von nominell 70 Gy. Die biologisch effektive Dosis dieser Kombination ist jedoch aufgrund der Hypofraktionierung der HDR-Brachytherapie deutlich höher (> 100 Gy).

Die in dieser Studie untersuchte Kombination aus HDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gilt vor allem in der Gruppe der Intermediate- und High-Risk-Tumoren als erfolversprechende Alternative [64]. Ziel war es mit der Kieler Methode eine präzise lokale Dosiseskalation durch die interstitielle HDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie des Beckens zu kombinieren, um durch diese auch einen möglichen subklinischen Tumorbefall in den pelvinen Lymphknoten zu eliminieren.

Langzeitdaten und Entwicklung des Kieler Protokolls

Verglichen mit der aktuellen Literatur bestätigen sich die guten Langzeitergebnisse der Kieler Methode. 2014 konnten Galalae et al. bereits in den Langzeitdaten zu Kiel Protokoll 1 mit 122 Patienten im Literaturvergleich gute Ergebnisse hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle sowie des lokalrezidiv-freien Überlebens zeigen [65]. Vargas et al. untersuchten zwischen 1991 und 2003 197 Patienten mit einem als Intermediate- oder High-Risk eingestuftem Prostatakarzinom, welches der Risikostufe Low-intermediate, High-intermediate und High-Risk in unserer Studie entspricht. Alle Patienten erhielten eine perkutane Bestrahlung (EBRT) des Beckens mit 46 Gy. Die Patienten wurden in verschiedene Brachytherapie-Dosis-Gruppen aufgeteilt (5,5, 6 und 6,5 Gy mit je 3 Fraktionen sowie 8,25 bis 11,5 Gy mit je 2 Fraktionen). Unterschieden wurde zwischen zwei HDR-Boost Behandlungsstrategien (88,2 Gy vs. 116,8 Gy biologische Äquivalenzdosis der Prostata). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 86,2% vs. 97,8% [66].

In unserer Studie betrug das Gesamtüberleben im Kiel Protokoll 1 82,8%, im Kiel Protokoll 2 91,7% und im Kiel Protokoll 3 89,6%. Hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens lag die Rate der Überlebenden nach 5 Jahren in der Studie von Vargas et al. bei 95,4% und 100% (88,2 Gy vs. 116,8 Gy). Im Kiel Protokoll 1 lag das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren bei 90,1%, bei 95,2% im Kiel Protokoll 2 und bei 97,3% im Kiel Protokoll 3.

Hinsichtlich des Endpunktes 'biochemisches Überleben' fand sich ein deutlicher Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Nach ASTRO-Definition lag die Zeitspanne im Median bei 22 Monaten und nach der PHOENIX-Definition bei 31 Monaten. Dies könnte durch die Rückdatierung des Rezidivdatums in der ASTRO-Definition mitbedingt sein. In unserer Studie betrug das biochemisch rezidivfreie Überleben (ASTRO-Definition) nach 5 Jahren in Kiel Protokoll 1 70,2%, in Protokoll 2 70,9% und in Protokoll 3 79%. Die Verläufe unterschieden sich statistisch signifikant. Für die PHOENIX-Definition lagen die Raten bei 70,4%, 63,6% sowie 72,7% (kein signifikanter Unterschied).

In einer vergleichbaren Phase I/II Studie in welcher zwischen 1998 und 1999 154 Patienten mit einem histologisch gesichertem lokalisiertem Prostatakarzinom am Department of Oncology des Karolinska University Hospital in Stockholm behandelt wurden konnten ähnliche Raten für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren erhoben werden (84%). Als Parameter wurde, abweichend zur ASTRO-Definition, ein PSA-Wert über 2ng/ml verwendet. In dieser Studie erhielten alle Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie für 6-9 Monate. Die Zieldosis der EBRT betrug 50 Gy (2 Gy pro Fraktion, 5 Tage pro Woche). Die HDR-BT bestand aus 2 Fraktionen mit je 10 Gy für das PTV.

Von 152 ausgewerteten Patienten hatten 66 (43%) 2 oder 3 Risikofaktoren (PSA > 10 ng/ml, T-Stage > T2c, WHO-Grade III) [67], somit zeigte sich ein ähnlicher Anteil der Hochrisikopatienten wie in unserer Auswertung. In einer weiteren Studie konnten Hoskin et al. zeigen, dass insbesondere die Kombination aus EBRT und HDR-Brachytherapie (17 Gy in 2 Fraktionen) gegenüber einer alleinigen EBRT zu einem verminderten Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach ASTRO, führt sowie eine geringere rektale Toxizität zugunsten der Brachytherapie besteht [68].

Sathya et al. veröffentlichten 2005 eine Studie über den randomisierten Vergleich zwischen einer alleinigen EBRT sowie der Kombination mit einer HDR-Brachytherapie. Insgesamt wurden 104 Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T2/T3, N0, M0 eingeschlossen. Nach einem medianen Follow-Up von 8,2 Jahren konnte eine geringere Rate an klinischen oder biochemischen Rezidiven in der Gruppe mit kombinierter Brachytherapie verzeichnet werden [69]. In der Follow-up Veröffentlichung von Dayes et al. lag die Nachbeobachtungszeit im Median bei 14 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt konnte die reduzierte Rate an biochemischen Rezidiven für die Kombination aus HDR-Brachytherapie und EBRT bestätigt werden, wohingegen kein Unterschied hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens bestand. Einschränkend muss jedoch die kleine Fallzahl der Studie beachtet werden [70]. Auch Joseph et al. konnten zeigen, dass die Kombination aus HDR-Brachytherapie und EBRT auch bei High-Risk-Patienten zu einer guten biochemischen Rezidivfreiheitsrate führt. In dieser Studie wurde die Brachytherapie als einzelne Fraktion mit 12,5 Gy appliziert [71].

Betrachtet man die Weiterentwicklung des Kieler Protokolls zeigt sich, dass die biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO mit 79% nach 5 Jahren im Kiel Protokoll 3 statistisch signifikant von Kiel Protokoll 1 und 2 unterscheidet ($p = 0,01$ und $0,005$). Insbesondere in der High-Risk-Gruppe fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Protokoll 3. Für die PHOENIX-Definition fanden sich hingegen nur marginal signifikante Unterschiede zwischen Protokoll 2 und 3. In der High-Risk-Gruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Protokoll 1 und 2 zu Ungunsten von Protokoll 2. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur für die biochemische Tumorkontrolle nach PHOENIX. Für die weiteren Endpunkte (CSS, DM, LR) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der High-Risk-Gruppe. Das Bestrahlungsfeld der EBRT wurde zwischen Protokoll 2 und 3 nicht verändert. Die biochemische Tumorkontrolle zeigt sich insgesamt jedoch gleichwertig (PHOENIX) bis verbessert (ASTRO) zu Kiel Protokoll 1 und 2. Eine mögliche Erklärung dessen ist die Annahme einer verbesserten Effektivität der Brachytherapie in Protokoll 3 durch die eingeführten Online-Planung. Für das fernmetastasen-freie Überleben sowie tumorspezifische Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Protokoll 1 und 3.

In den weiteren Endpunkten Gesamtüberleben sowie dem lokalrezidiv-freiem Überleben fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend kann im Einzelfall bei High-Risk-Tumoren eine Bestrahlung des vollen Beckens - wie in Protokoll 1 - erwogen werden. Beachtet werden sollte jedoch die erhöhte lokoregionäre Nebenwirkungsrate.

Der Einfluss des PSA-Nadirs auf das tumorspezifische Überleben und die biochemische Rezidivfreiheit

Ein wichtiger Faktor in der Tumor-Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung von Lokalrezidiven und/oder Fernmetastasen. Bei Betrachtung der zeitlichen Verteilung der Lokalrezidive (vgl. Abbildung 3.7) fällt auf, dass es einen zweigipfligen Verlauf gibt. Auch wenn in dieser Studie nur eine geringe Anzahl von Spätrezidiven auftraten ist insbesondere in Anbetracht des demographischen Wandels sowie der früheren Erkennung der Prostata-Karzinome eine langjährig fortgeführte Nachbeobachtung von Relevanz. Der überwiegende Anteil der Lokalrezidive tritt jedoch innerhalb der ersten Jahre nach Bestrahlung auf, so dass eine frühzeitige Rezidiv-Diagnostik erforderlich ist.

Der PSA-Wert und vor allem der PSA-Verlauf ermöglicht als biochemischer Marker eine frühe Identifikation von Rezidiven, bevor diese klinisch evident werden [72, 73]. Die Definition eines solchen Rezidivs erfolgt, wie in der Einleitung erwähnt, entsprechend der aktuellen Klassifikation nach der PHOENIX-Definition oder der älteren ASTRO-Definition [32, 33].

Neben der Definition des biochemischen Rezidivs entsprechend der aktuellen Klassifikationen ist auch der PSA-Nadir und die Zeitspanne zwischen Therapieende und Erreichen des Nadirs (T_{nPSA}) von Interesse für eine mögliche Risikoeinschätzung in der Tumornachsorge und Rezidiverkennung [74]. In einer großen Multi-Center-Studie mit 4839 Patienten nach EBRT konnte Ray et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer längeren Zeit bis zum Erreichen des Nadirs und einer verbesserten biochemischen Tumorkontrolle (PSA-DFS) sowie dem Fernmetastasen-freien Überleben (DMFS) zeigen. Die Patienten wurden in dieser Studie in Gruppen mit T_{nPSA} -Schnittpunkten nach 6, 12 und 24 Monaten eingeteilt. Für Patienten mit einer Nadir-Zeitspanne (T_{nPSA}) zwischen 0-5, 9, 6,0 - 11,9, 12,0 - 23,9 und ≤ 24 Monaten betrug das PSA-DFS nach 8 Jahren 27%, 32%, 42% und 74% [54].

Nicht nur die Zeit bis zum Erreichen des Nadirs sondern auch die Höhe des PSA-Nadirs haben Einfluss auf die biochemische Tumorkontrolle sowie metastasen-freie Überleben [54, 75]. Auch in unseren Daten konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem geringeren PSA-Nadir und dem tumorspezifischem Überleben sowie der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO und PHOENIX gezeigt werden.

Hierfür bildeten wir Patientengruppen mit nPSA-Schwellenwerten von 0,5, 1,0 und 2,0 ng/ml. Diese Einteilung wurde schon in früheren Studien zu dieser Thematik verwendet [54, 55, 76–78]. Bei der Betrachtung des PSA-Nadirs muss allerdings ein möglicher ‘Immortal-time-Bias‘ bedacht werden.

Obgleich die dargelegte prognostische Relevanz des PSA-Nadirs und sowie der Nadir-Zeitspanne für die Tumornachsorge relevant sind, sind sie aufgrund der großen Spannweite bis zum Erreichen des Nadirs keine idealen Parameter für den alltäglichen Gebrauch in der Praxis. Die Zeit bis zum Erreichen des Nadirs kann in vielen Fällen mehrere Jahre andauern. In unserer Studie waren dies im Maximum 12,4 Jahre (der Mittelwert betrug 2 Jahre). Für eine bessere Anwendbarkeit in der Praxis und Vergleichbarkeit in Studien, kann es in vielen Fällen hilfreich sein, den PSA-Nadir innerhalb eines definierten Zeitraums zu erheben.

Aufgrund der retrospektiven Analyse der Daten und Verteilung der erhobenen PSA-Werte wählten wir einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten, innerhalb dessen wir den tiefsten gemessenen PSA-Wert ($nPSA_{18}$) bestimmten. Es zeigten sich sowohl ein statistisch signifikanter Einfluss des $nPSA_{18}$ als kontinuierliche Variable auf das krebsspezifische sowie biochemisch rezidivfreie Überleben als auch für die Analysen mit einem Cut-Off-Wert von 0,81ng/ml, welcher mittels ROC-Analyse berechnet wurde. Einschränkend hinsichtlich der Aussagekraft dieser Berechnung muss die retrospektive Analyse der Daten sowie mögliche weitere Einflussfaktoren, wie eine adjuvante Androgentherapie genannt werden. Vergleichbare Ergebnisse mit einem zeitlich begrenzten PSA-Nadir konnten in mehreren Studien gezeigt werden. Ko et al. verwendeten einen nPSA-Wert von $<0,5$ ng/ml innerhalb eines Jahres nach LDR-Brachytherapie [79]. Auch für Patienten welche mittels alleiniger EBRT therapiert wurden, war ein PSA-Nadir ≤ 2 ng/ml innerhalb von 12 Monaten ein unabhängiger Prädiktor hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen sowie des krebsspezifischen Überlebens [80]. Neben dem $nPSA_{18}$ zeigte für das tumorspezifische Überleben auch das T-Stadium einen signifikanten Einfluss. Für das biochemische Überleben zeigten sich neben dem $nPSA_{18}$ auch das Alter, initiale PSA sowie der Gleason-Score (ASTRO) und das T-Stadium (PHOENIX) als Basisvariablen mit einem signifikanten Effekt.

Weitere prospektive Studien sollten zur Verifizierung des zeitlich begrenzten Nadirs als Prädiktor sowie zur Reevaluation des Cut-off-Wertes erfolgen. Ziel sollte es sein, posttherapeutische Risikogruppen zu bilden, um insbesondere Hochrisikopatienten enghemmaschiger zu monitoren und gegebenenfalls die weitere Diagnostik hinsichtlich eines Rezidivs einzuleiten. Hierzu besteht die Möglichkeit einer bioptischen Sicherung oder die Darstellung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (z.B. mit ^{18}F -Cholin Tracer).

Neuere Studien zeigen allerdings die Überlegenheit des PSMA-PET/CT. PSMA ist ein Zelloberflächenprotein mit erhöhter Expression beim Prostatakarzinom und wird in benignem und hyperplastischem Gewebe kaum ausgebildet, so dass auch bei kleinen Rezidiven und häufig nur gering erhöhten PSA-Werten eine starke Kontrastierung gegenüber dem umliegenden Gewebe möglich ist [81].

In ihrer Übersichtsarbeit weisen Picchio et al. auf die eingeschränkte Sensitivität des Cholin-PET/CT bei PSA-Werten $< 1\text{ng/ml}$ hin [82]. Neben der geringeren Sensitivität bei niedrigen PSA-Werten ist auch die Abgrenzung zur benignen Prostatahyperplasie in manchen Fällen unter Anwendung des Cholin-PET schwierig. Die weitere Rezidiv-Diagnostik könnte in Zukunft bei Risikopatienten mittels des ^{68}Ga -Prostata-spezifischen Membran-Antigen (PSMA) PET/CT erfolgen.

5 Zusammenfassung

Das Adenokarzinom der Prostata ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes im höheren Alter. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren. Neben der gut evaluierten radikalen Prostatektomie hat die kombinierte externe Strahlentherapie (EBRT) und High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie in den letzten Jahren einen deutlichen Zuwachs an Relevanz in der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms erlangt. Ziel dieser Arbeit ist es die Langzeitergebnisse der Kiel Protokolle 1-3 zu erheben und zusammenzufassen und prädiktive Faktoren zur frühen Rezidiverkennung zu erkennen. Insgesamt 694 Patienten wurden mittels der drei Kieler-Bestrahlungsprotokolle zwischen 1986 und 2003 behandelt, wobei 93 Patienten in Protokoll 1, 272 Patienten in Protokoll 2 und 94 Patienten in Protokoll 3 eingeschlossen wurden. 235 Patienten wurden aufgrund einer zu kurzen Nachverfolgungszeit (<24 Monate) nicht in die Auswertung mit einbezogen, solange es in dieser Zeitspanne nicht zu einem Endpunkt-Ereignis kam. Es wurden sowohl Patienten in die Studie eingeschlossen, welche mit, als auch ohne neoadjuvante hormonelle Therapie therapiert wurden. Die EBRT wurde in 25 Fraktionen mit je 2 Gy appliziert. Die HDR-Brachytherapie wurde in 2 Sitzungen mit je 15 Gy durchgeführt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 6,38 Jahren. Bezüglich der eingeschlossenen Tumorstadien hatten 197 der insgesamt 459 eingeschlossenen Patienten einen High-Risk-Tumor. Verglichen mit der aktuellen Literatur konnten sehr gute Langzeitergebnisse - insbesondere für die High-Risk-Gruppe - über alle 3 Protokolle gezeigt werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit untersucht die Aussagekraft des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Nadirs bezogen auf die biochemische Rezidivfreiheit und das tumorspezifische Überleben. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des PSA-Nadirs statistisch signifikant mit der biochemischen Rezidivfreiheit korreliert. Aufgrund der großen Spannweite bis zum Erreich des PSA-Nadirs (0-12,4 Jahre) bestimmten wir den PSA-Nadir innerhalb der ersten 18 Monate nach Therapiestart. Bezogen auf einen Cut-off-Wert von 0,81ng/ml ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich dem tumorspezifischen Überleben sowie der biochemisch-rezidiv freiem Überleben zeigen. Durch die zeitliche Eingrenzung des Nadir-Wertes und anschließende Risikostratifizierung ergibt in der Nachbeobachtung nach Bestrahlung die Möglichkeit eine frühzeitige Diagnostik z.B. mittels einer Positronen-Emissions-tomographie in Kombination mit einer Computertomographie (PET-CT) durchzuführen und falls erforderlich eine Salvagetherapie einzuleiten. Weitere prospektive Studien sind allerdings für eine Spezifizierung der Risikostratifizierung und Definition der Toleranzgrenze erforderlich.

Literaturverzeichnis

- [1] Krebs in Deutschland 2013/2014 (2017). 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin.
- [2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL (abgerufen am 05.09.2018). URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
- [3] Drenckhahn, D. (2008): Anatomie - Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. 17. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München.
- [4] Schiebler, T.; Korf, H.-W. (2007): Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollst. überarb. Aufl. Steinkopff-Verlag, Darmstadt.
- [5] Roessner, A.; Pfeifer, U.; Müller-Hermelink, H. K.; Dangl, S. (2008): Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie. 11. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München.
- [6] Wang, M.; Valenzuela, L.; Murphy, G.; Chu, T. (1979): Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol, 17, 159–163.
- [7] Lilja, H.; Oldbring, J.; Rannevik, G.; Laurell, C.-B. (1987): Seminal Vesicle-secreted Proteins and Their Reactions during Gelation und Liquefaction of Human Semen. J Clin Invest, 80, 281–285.
- [8] Papsidero, L.; Wang, M.; Valenzuela, L.; Murphy, G.; Chu, T. (1980): A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res, 40, 2428–2432.
- [9] Hautmann, R; Gschwend, J. E. (2014): Urologische Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [10] Oesterling, J.; Martin, S.; Bergstralh, E.; Lowe, F. (1993): The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA, 269, 57–60.

- [11] Börgermann, C.; Sieverding, M.; Fornara, P.; Graefen, M.; Hammerer, P.; Semjonow, A.; Schröder, F.; Rübben, H. (2006): PSA 2010 - Aufbruch in eine neue Ära der Früherkennung des Prostatakarzinom. *Der Urologe*, 45, 127–133.
- [12] Luboldt, H. J.; Altwein, J. E.; Bichler, K. H.; Czaja, D; Hüsing, J; Fornara, P; Jöckel, K. H.; Lübben, G; Schalkhäuser, K; Weissbach, L; Wirth, M; Rübben, H (1999): Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project group for early detection DGU-BDU laboratory diagnosis professional circle. *Urologe A*, 38, 114–123.
- [13] Rübben, H. (2009): *Uroonkologie*. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [14] Wittekind, C; Meyer, H.-J. (2010): *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH.
- [15] Trock, B. J.; Han, M.; Freedland, S. J.; Humphreys, E. B.; DeWeese, T. L.; Partin, A. W.; Walsh, P. C. (2008): Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 299, 2760–2769.
- [16] Scherer, E; Sack, H (1996): *Strahlentherapie*. 551-568. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [17] Parker, C. (2004): Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*, 5, 101–106.
- [18] Billroth, T. (1869): *Erfahrungen auf dem Gebiete der praktischen Chirurgie*. August Hirschwald Verlag, Berlin.
- [19] Basillote, J.; Ahlering, T.; Skarecky, D.; Lee, D.; Clayman, R. (2004): Laparoscopic radical prostatectomy: review and assessment of an emerging technique. *Surg Endosc*, 18, 1694–1711.
- [20] Dearnaley, D. P.; Khoo, V. S.; Norman, A. R.; Meyer, L.; Nahum, A.; Tait, D.; Yarnold, J.; Horwich, A. (1999): Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *The Lancet*, 353, 267–272.
- [21] Herfarth, K.; Sterzing, F. (2008): Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Der Urologe*, 47, 1424–1430.
- [22] Bell, A. (1903): The uses of Radium. *Am Med*, 6, 621.

- [23] Aronowitz, J. N.; Grimard, L.; Robison, R. (2010): Precedence for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 10, 201–207.
- [24] Wirth, M. P.; Herrmann, T; Alken, P; Kovacs, G; Muller, H; Hakenberg, O. W.; Ahlemann, L; Schalkhauser, K (2002): Recommendations for permanent, interstitial brachytherapy alone in localized prostate carcinoma. *Urologe A*, 41, 369–373.
- [25] Salembier, C.; Lavagnini, P.; Nickers, P.; Mangili, P.; Rijnders, A.; Polo, A.; Venselaar, J.; Hoskin, P. (2007): Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*, 83, 3–10.
- [26] Peschel, R. E.; Colberg, J. W. (2003): Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol*, 4, 233–241.
- [27] Galalae, R. M.; Kovacs, 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.
- [28] Bertermann, H; Brix, F (1990): Ultrasonically guided interstitial high dose rate brachytherapy with Ir-192: Technique and preliminary results in locally confined prostate cancer. In: Martinez AA, Orton CF, Mould RF, editors. *Brachytherapy HDR and LDR: Remote afterloading state of the art*. Leersum, The Netherlands: Nucletron International, 281–303.
- [29] Mate, T.; Kwiatkowski, T.; Hatton, J. (1990): Remote HDR afterloading brachytherapy of prostate: A preliminary report. *Activity Selectron Brachytherapy J*, 4, 65–67.
- [30] Kovács, G; Galalae, R; Wirth, B; Kimmig, B. (1995): Improvement of interstitial brachytherapy for localized prostate neoplasms with a ne implantation technique. *Strahlenther Onkol*, 171, 685–688.
- [31] Demanes, D.; Rodriguez RR, S. L.; Brandt, D; Altieri, G (2005): High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61, 1306–1316.

- [32] Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. (1997). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37, 1035–1041.
- [33] Roach, M.; Hanks, G.; Thames, H. J.; Schellhammer, P.; Shipley, W. U.; Sokol, G. H.; 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.
- [34] Zelefsky, M. J.; Fuks, Z; Hunt, M; Lee, H. J.; Lombardi, D; Ling, C. C.; Reuter, V. E.; Venkatraman, E. S.; Leibel, S. A. (2001): High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*, 166, 876–881.
- [35] D’Amico, A. V.; Whittington, R; Malkowicz, S. B. (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280, 969–974.
- [36] National Comprehensive Cancer Network, Hrsg. (2007): Prostate Cancer treatment guidelines for patients. URL: <http://www.psa-rising.com/download/nccnguidelines.pdf>.
- [37] Zumsteg, Z.; Zelefsky, M. (2012): Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol*, 13, e259–e269.
- [38] Jones, D. (1994): ICRU Report 50 - Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Med Phys*, 21, 833–834.
- [39] Das, R. K. (1998): ICRU Report 58 (Dose and volume specification for reporting interstitial therapy), by International Commission on Radiation Units and Measurements. *Med Phys*, 25, 1225–1225.
- [40] Edwards, C (1999): Fundamental quantities and units for Ionizing radiation - ICRU Report 60. *Med Eng Phys*, 21, 277.
- [41] Hodapp, N (2012): Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlenther Onkol*, 188, 97–100.

- [42] 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. *Aktuel Urol*, 27, 193–199.
- [43] McNeal, J. (1981): The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2, 35–49.
- [44] Galalae, R. M.; Martinez, A.; Mate, T.; Mitchell, C.; Edmundson, G.; Nuernberg, N.; Eulau, S.; Gustafson, G.; Gribble, M.; Kovacs, G. (2004): Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58, 1048–1055.
- [45] Spiessl, B. (1992): *TNM atlas : illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours*. 3rd ed., 2nd revision. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [46] Kovacs, 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.
- [47] Hanks, G.; Martz, K.; Diamond, J. (1988): The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15, 1299–1305.
- [48] Perez, C. A.; Walz, B. J.; Zivnuska, F. R.; Pilepich, M.; Prasad, K.; Bauer, W. (1980): Irradiation of carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Analysis of tumor response and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 6, 555–563.
- [49] Haken, R. T.; Forman, J.; Heimburger, D.; Gerhardsson, A.; McShan, D.; Perez-Tamayo, C.; Schoepfel, S.; Lichter, A. (1991): Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20, 1317–1324.
- [50] 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.
- [51] Kaplan, E. L.; Meier, P. (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53.282, 457–481.

- [52] Mostofi, F. K.; Sesterhenn, I. A.; Sobin, L. H.; World-Health-Organisation (1980): Histological typing of prostate tumours / F.K. Mostofi, in collaboration with I. Sesterhenn, L.H. Sobin, and pathologists in eight countries. Bd. 22. World Health Organization Geneva.
- [53] Humphrey, P. A. (2004): Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 17, 292–306.
- [54] Ray, M. E.; Thames, H. D.; Levy, L. B.; Horwitz, E. M.; Kupelian, P. A.; Martinez, A. A.; Michalski, J. M.; Pisansky, T. M.; Shipley, W. U.; Zelefsky, M. J.; Zietman, A. L.; Kuban, D. A. (2006): PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 1140–1150.
- [55] Crook, J. M.; Bahadur, Y. A.; Bociek, R. G.; Perry, G. A.; Robertson, S. J.; Esche, B. A. (1997): Radiotherapy for localized prostate carcinoma: The correlation of pre-treatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer*, 79, 328–336.
- [56] Hsieh, F; Turnbull, B. (1996): Nonparametric methods for evaluating diagnostic tests. *Statistica Sinica*, 6, 47–62.
- [57] Lennernäs, B.; Majumder, K.; Damber, J.-E.; Albertsson, P.; Holmberg, E.; Brandberg, Y.; Isacson, U.; Ljung, G.; Damm, O.; Nilsson, S. (2015): Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol*, 54, 875–881.
- [58] Hamdy, F. C.; Donovan, J. L.; Lane, J. A.; Mason, M.; Metcalfe, C.; Holding, P.; Davis, M.; Peters, T. J.; Turner, E. L.; Martin, R. M.; Oxley, J.; Robinson, M.; Staffurth, J.; Walsh, E.; Bollina, P.; Catto, J.; Doble, A.; Doherty, A.; Gillatt, D.; Kockelbergh, R.; Kynaston, H.; Paul, A.; Powell, P.; Prescott, S.; Rosario, D. J.; Rowe, E.; Neal, D. E. (2016): 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 375, 1415–1424.
- [59] Grimm, P.; Billiet, I.; Bostwick, D.; Dicker, A.; Frank, S.; Immerzeel, J.; Keyes, M.; Kupelan, P.; Lee, R. W.; Machtens, S.; Mayadev, J.; Moran, B. J.; Merrick, G.; Millar, J.; Roach, M.; Stock, R.; Shinohara, K.; Scholz, M.; Weber, E.; Zietman, A.; Zelefsky, M.; Wong, J.; Wentworth, S.; Vera, R.; Langley, S. (2012): Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low,

- intermediate and high-risk prostata cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU International*, 109, 22–29.
- [60] Martinez, P.; Belisle, D.; Cristallo, C; Tobia, I; Damia, O; Villamil, W; Ciudice, C. (2015): Comparison of the Biochemical Recurrence risk between Radical Prostatectomy and Brachytherapy in the treatment of low- and intermediate-risk prostate cancer. *Arch Esp Urol*, 68, 655–660.
- [61] Yue, N; Dicker, A. P.; Nath, R; Waterman, F. M. (1999): The impact of edema on planning 125I and 103Pd prostate implants. *Med Phys*, 26, 763–767.
- [62] Hanks, G.; Hanlon, A.; Pinover, W.; Horwitz, E.; Price, R.; Schultheiss, T (2000): Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46, 823–832.
- [63] Pollack, A.; Zagars, G. K.; Starkschall, G.; Antolak, J. A.; Lee, J.; Huang, E.; Eschenbach, A. C. von; Kuban, D. A.; 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.
- [64] Stübinger, S.; Wilhelm, R.; Kaufmann, S.; Döring, M.; Hautmann, S.; Jünemann, K.; Galalae, R. (2008): Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Der Urologe*, 47, 284–290.
- [65] Galalae, R. M.; Zakikhany, N. H.; Geiger, F.; Siebert, F.-A.; Bockelmann, G.; Schultze, J.; Kimmig, B. (2014): The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer—A benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone? *Brachytherapy*, 13, 117–122.
- [66] Vargas, C. E.; Martinez, A. A.; Boike, T. P.; Spencer, W.; Goldstein, N.; Gustafson, G. S.; Krauss, D. J.; Gonzalez, J. (2006): High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: Results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66, 416–423.
- [67] Kalkner, K. M.; Wahlgren, T.; Ryberg, M.; Cohn-Cedermark, G.; Castellanos, E.; Zimmerman, R.; Nilsson, J.; Lundell, M.; Fowler, J.; Levitt, S.; Hellstrom, M.; Nilsson, S. (2007): Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol*, 46, 909–917.
- [68] Hoskin, P. J.; Motohashi, K.; Bownes, P.; Bryant, L.; Ostler, P. (2007): High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radi-

- cal treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol*, 84, 114–120.
- [69] Sathya, J. R.; Davis, I. R.; Julian, J. A.; Guo, Q.; Daya, D.; Dayes, I. S.; Lukka, H. R.; Levine, M. (2005): Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External-Beam Radiation Therapy With External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *J Clin Oncol*, 23, 1192–1199.
- [70] Dayes, I. S.; Parpia, S.; Gilbert, J.; Julian, J. A.; Davis, I. R.; Levine, M. N.; Sathya, J. (2017): Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99, 90–93.
- [71] Joseph, N.; Taylor, C.; O’Hara, C.; Choudhury, A.; Elliott, T.; Logue, J.; Wylie, J. (2016): A combined single high-dose rate brachytherapy boost with hypofractionated external beam radiotherapy results in a high rate of biochemical disease free survival in localised intermediate and high risk prostate cancer patients. *Radiother Oncol*, 121, 299 –303.
- [72] Lange, P. H.; Ercole, C. J.; Lightner, D. J.; Fraley, E. E.; Vessella, R (1989): The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*, 141, 873–879.
- [73] D’Amico, A. V.; Hanks, G. E. (1993): Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*, 72, 2638–2643.
- [74] Aref, I; Eapen, L; Agboola, O; Cross, P (1998): The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. *Radiother Oncol*, 48, 203–207.
- [75] Royce, T. J.; Chen, M.-H.; Wu, J.; Loffredo, M.; Renshaw, A. A.; Kantoff, P. W.; D’Amico, A. V. (2017): Surrogate end points for all-cause mortality in men with localized unfavorable-risk prostate cancer treated with radiation therapy vs radiation therapy plus androgen deprivation therapy: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 3, 652–658.
- [76] Pinover, W.; Hanlon, A.; Lee, W.; Hanks, G. (1996): The correlation of PSA nadir and biochemical freedom from cancer after external beam treatment: Effects of stage, grade and pretreatment PSA groupings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36, 303.

- [77] Ray, M. E.; Levy, L. B.; Horwitz, E. M.; Kupelian, P. A.; Martinez, A. A.; Michalski, J. M.; Pisansky, T. M.; Zelefsky, M. J.; Zietman, A. L.; Kuban, D. A. (2006): Nadir prostate-specific antigen within 12 months after radiotherapy predicts biochemical and distant failure. *Urology*, 68, 1257–1262.
- [78] Sheth, N.; Youssef, I.; Osborn, V.; Lee, A.; Safdieh, J.; Schreiber, D. (2018): Association of nadir prostate-specific antigen >0.5 ng/mL after dose-escalated external beam radiation with prostate cancer-specific endpoints. *Cureus*, 10, e2790–e2790.
- [79] Ko, E.; Stone, N.; Stock, R. (2012): PSA nadir of <0.5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83, 600–607.
- [80] Alcantara, P.; Hanlon, A.; Buyyounouski, M. K.; Horwitz, E. M.; Pollack, A. (2007): Prostate-Specific Antigen Nadir Within 12 Months of Prostate Cancer Radiotherapy Predicts Metastasis and Death. *Cancer*, 109, 41–47.
- [81] Afshar-Oromieh, A.; Zechmann, C. M.; Malcher, A.; Eder, M.; Eisenhut, M.; Linhart, H. G.; Holland-Letz, T.; Hadaschik, B. A.; Giesel, F. L.; Debus, J.; Haberkorn, U. (2014): Comparison of PET imaging with a $(68)\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and $(18)\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41, 11–20.
- [82] Picchio, M.; Briganti, A.; Fanti, S.; Heidenreich, A.; Krause, B. J.; Messa, C.; Montorsi, F.; Reske, S. N.; Thalmann, G. N. (2011): The Role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*, 59, 51–60.

Tabellenverzeichnis

1.1	Altersspezifische Grenzwerte des PSA-Wertes nach Oesterling et al.	3
3.1	Anzahl der Ereignisse nach Endpunkten	16
3.2	Altersverteilung bei Bestrahlungsbeginn	16
3.3	Indikation der Bestrahlung	17
3.4	Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten	18
3.5	Verteilung der Patienten nach Tumorstadium (TNM 2005)	18
3.6	Verteilung der Patienten abhängig des Gleson-Scores	19
3.7	Verteilung der Patienten nach initialem PSA-Wert	20
3.8	Verteilung der Patienten nach Risikogruppen	20
3.9	Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen zwischen den drei Kieler Protokollen (KP = Kiel Protokoll)	26
3.10	Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO zwischen den drei Kieler Protokollen (KP = Kiel Protokoll)	28
3.11	Verteilung der Patienten nach nPSA-Level in ng/ml anhand der im Folgenden untersuchten Endpunkte	41
3.12	Paarweise Vergleiche mittels Log-Rank-Test der nPSA-Gruppen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens	42
3.13	Anzahl der Patienten mit einem Event innerhalb der ‘Landmark-Time‘ von 18 Monaten (CSD = Prostatakarzinom-bedingte Todesfälle)	44
3.14	Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf das tumorspezifische Überleben.	48
3.15	Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug ein biochemisches Rezidiv nach ASTRO-Definition.	49
3.16	Univariate und multivariate Analyse der Patientencharakteristika in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv nach PHOENIX-Definition.	50

Abbildungsverzeichnis

2.1	Zielvolumina (GTV, CTV, PTV, TV und IV) entsprechend der International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU)	12
3.1	Histogramm der Altersverteilung zu Beginn der Strahlentherapie	17
3.2	Darstellung der Verteilung der T-Stadien als Säulen-Diagramm, aufgegliedert nach Kiel Protokoll	19
3.3	Gestapeltes Säulen-Diagramm der Verteilung der Risikogruppen nach Kiel Protokoll	21
3.4	Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens seit Radiotherapiebeginn im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	22
3.5	Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	23
3.6	Kaplan-Meier Kurve der Lokalrezidivfreiheit seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	24
3.7	Verteilung und zeitliches Auftreten der Lokalrezidive nach Jahren seit Beginn der Radiotherapie	25
3.8	Kaplan-Meier Kurve des Fernmetastasen-freien Überlebens seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	26
3.9	Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	27
3.10	Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach PHOENIX im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	28
3.11	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Low-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	29
3.12	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Low-intermediate-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	30
3.13	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der High-intermediate-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	31
3.14	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der High-Risk-Gruppe seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	32
3.15	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	33

Abbildungsverzeichnis

3.16	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	34
3.17	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-intermediate-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	35
3.18	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-Risk-Gruppe nach ASTRO seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	36
3.19	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	37
3.20	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der Low-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	38
3.21	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-intermediate-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	39
3.22	Kaplan-Meier-Kurve der biochemischen Tumorkontrolle in der High-Risk-Gruppe nach PHOENIX seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich zwischen den drei Kieler Protokollen	40
3.23	Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens seit Beginn der Radiotherapie abhängig der nPSA-Level	42
3.24	Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle (ASTRO und PHOENIX) seit Beginn der Radiotherapie im Vergleich für die verschiedenen nPSA-Level	43
3.25	ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die biochemische Tumorkontrolle nach ASTRO und der PSA ₁₈ -Werte . . .	45
3.26	Verteilung der nPSA ₁₈ -Werte (logarithmische Skalierung)	45
3.27	Kaplan-Meier Kurve des tumorspezifischen Überlebens anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende	46
3.28	Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach ASTRO anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende	47
3.29	Kaplan-Meier Kurve der biochemischen Tumorkontrolle nach PHOENIX anhand der niedrigsten PSA-Werte innerhalb 18 Monaten nach Therapieende	47

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den folgenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsarbeit nicht zustande gekommen wäre:

Für die mir gebotene Möglichkeit, an seinem Institut diese Arbeit verfassen zu dürfen, danke ich dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel), Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Dunst, herzlich.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae, meinem Doktorvater, für die freundliche Hilfe, seine uneingeschränkte Unterstützung bei dieser Arbeit sowie mannigfache Ideengebung, welche mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik ermöglichte.

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

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

Veröffentlichungen

Schroeder, C.; Geiger, F.; Siebert, F.A.; Baumann, R.; Bockelmann, G.; Schultze, J.; Kimmig, B.; Dunst, J.; Galalae, R. (2018): Radical dose-escalation by high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer – significance of PSA nadir level within 18 months (nPSA18) as correlation for long-term biochemical control? Brachytherapy (Originalartikel, in press)

Schroeder, C.; Geiger, F.; Siebert, F.A.; Bockelmann, G.; Pahl, R.; Jiang, P.; Kimmig, B.; Schultze, J.; Dunst, J.; Galalae, R. (2015): Die 8-Jahres Überlebensdaten der High-Dose-Rate Brachytherapie und Teletherapie bei Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom – 3 konsekutive Bestrahlungs-Protokolle. Strahlenther Onkol, Volume 191, S. 53-54.

Galalae, R.; Schroeder, C.; Siebert, F.A.; Kimmig, B.; Dunst, J. (2015): Long-term outcomes of radical dose escalation by high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer: Comparison of 3 different risk stratifications according D’Amico, Zelefsky, and Kiel Protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Volume 93, E233.

Schroeder, C.; Siebert, F.A.; Pahl, R.; Schultze, J.R.; Kimmig, B.; Dunst, J.; Galalae, R. (2015): Radical dose escalation by high dose rate brachytherapy for localized prostate cancer: Significance of PSA nadir level as a predictor for long-term biochemical control. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Volume 93, E232.

Galalae, R.; Schroeder, C.; Geiger, F.; Jiang, P.; Siebert, F.A.; Kimmig, B.; Dunst, J. (2014): High-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with localized prostate cancer: A longitudinal comparative study of 3 historical protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 90, 438–S439.