

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des
Städtischen Klinikums Braunschweig
Chefarzt: Professor Dr. W. Hoffmann

**Ergebnisse der primären Strahlentherapie des
Prostatakarzinoms – Eine retrospektive Analyse
von 216 Patienten der Jahre 2000-2003**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der
Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mohammad Taghavi

aus

Teheran/Iran

- 2006 -

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Hoffmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	4
Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	4
Prostata und Prostatakarzinom	5
<i>Anatomie</i>	5
<i>Klassifikation und Risikofaktoren</i>	7
Therapie	14
<i>Operation</i>	14
<i>Hormontherapie/Systemtherapie</i>	16
<i>Radiotherapie</i>	17
Zielsetzung	23
MATERIAL UND METHODE	24
ERGEBNISSE	27
Überlebenswahrscheinlichkeiten	29
<i>Strahlendosis und Überleben</i>	30
<i>Risikogruppen</i>	32
<i>Initialer PSA-Wert</i>	34
Nebenwirkungen	37
<i>Bestrahlungsdosis und Toxizität</i>	40
<i>Ballonkatheter und Dosis am Rektum</i>	44
<i>Auswirkung der lokalen Dosis auf Nebenwirkungen</i>	44
DISKUSSION	45
Schlussfolgerungen	64
ZUSAMMENFASSUNG.....	65
LITERATURVERZEICHNIS	68

EINLEITUNG

Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Urogenitaltraktes. Nach aktuellen Schätzungen werden in Deutschland derzeit jährlich etwa 40000 Prostatakarzinome diagnostiziert (Robert-Koch-Institut 2004). Damit ist das Prostatakarzinom mit ca. 20 % in Deutschland und auch weltweit zum häufigsten klinisch manifesten malignen Tumor des Mannes geworden (Betz et al. 2004). In den 1990er Jahren kam es zu einem stetigen Anstieg der Inzidenz von 2-3 % pro Jahr auf 101,4 Fälle pro 100.000 Personen bei einer Mortalität von 27,7 je 100.000 Personen im Jahre 2000 (Robert-Koch-Institut 2004). Ursache war vor allem die zunehmende Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei hoher Prävalenz des latenten Prostatakarzinoms. Europaweit ist das Prostatakarzinom für etwa 9% aller Krebstoten verantwortlich (Black 1997) und zählt in Deutschland trotz rückläufiger Sterberaten mit etwa 11000 Fällen pro Jahr (ca. 10 %) zur Spitzengruppe der zum Tode führenden Krebserkrankungen des Mannes. Mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 71 Jahren ist das Prostatakarzinom vorwiegend eine Erkrankung des Seniums und des Präseniums. Aufgrund der demographischen Entwicklung mit der zunehmenden Lebenserwartung dürfte die Häufigkeit des Prostatakarzinoms in Deutschland weiter ansteigen.

Prostata und Prostatakarzinom

Anatomie

Die Prostata als Teil der männlichen Geschlechtsorgane und funktionellen Einheit mit Hoden, Nebenhoden und Samenleiter, Bläschendrüsen und Bulbourethraldrüsen ist ein etwa kastaniengroßes, die Harnröhre ringförmig umgebendes fibromuskuläres und drüsiges Organ (Abb. 1). Mit ihrer breiten Basis liegt sie kaudal der Harnblase an, der Apex prostatae ist dem Diaphragma urogenitale zugewandt. Ventral grenzt sie an das Schambein, nach dorsal ist sie vom Rektum durch die Denonvillier'sche Faszie getrennt, die eine Tumorausbreitung begrenzt. Dorsokranial der Prostata befinden sich die Samenblasen und die Vasa deferentia, lateral liegt sie den Mm. levatores ani auf (Lippert 1996).

Die Prostata setzt sich aus 30-50 einzelnen tubuloalveolären Drüsen zusammen, die in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter Muskulatur eingelagert sind und mit 15-20 Ausführungsgängen in die Harnröhre münden (Lippert 1996). Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt.

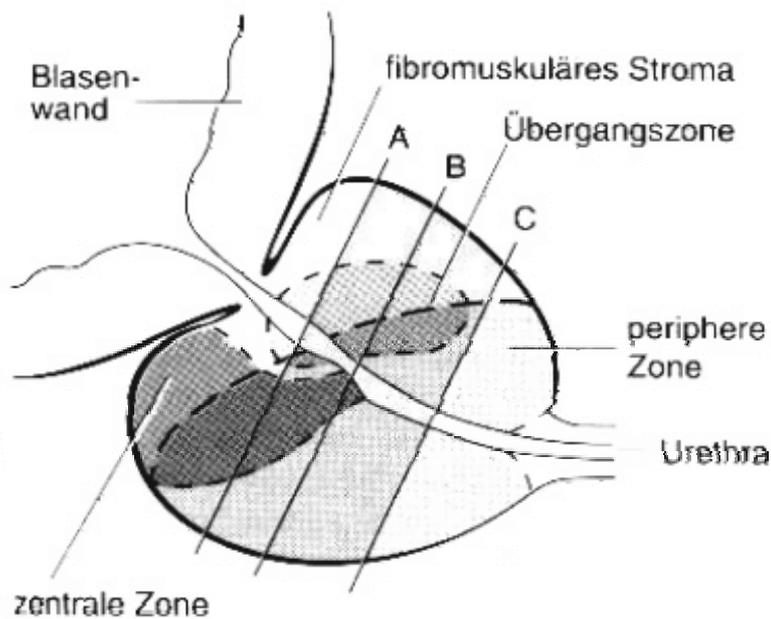


Abb. 1: Schema Prostata (aus: www.unister.de/Unister/uploads/wissen/17000/17492_bild1_Prostatakarzinom.gif)

Durch das 1981 von McNeal entwickelte dreidimensionale Modell der Prostata, wird die Prostata in verschiedene Zonen eingeteilt (McNeal 1981). Danach umfasst die Prostata einen kaum glandulären, fibromuskulären anterioren Lappen, eine zentrale Zone mit etwa 25% des glandulären Volumens der Prostata sowie eine periphere, kaudale Zone, die etwa 70% des prostatischen Drüsenanteils enthält und in der fast alle Prostatakarzinome entstehen (McNeal 1969). Daneben werden noch die Zone der periurethralen sowie die periprostatiche Transitionalzone unterschieden, in der die benigne Prostatahyperplasie entsteht.

Klassifikation und Risikofaktoren

Bei den meisten Prostatakarzinomen handelt es sich histologisch um Adenokarzinome des Epithels der tubulo-alveolären Drüsen. Die Ausbreitung des Karzinoms erfolgt zuerst in der äußeren und mittleren Organzone.

Zur einheitlichen Beschreibung von lokaler Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung wurden verschiedene Klassifikationen des Prostatakarzinoms eingeführt. Die TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach Ausdehnung (T1-4), Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M).

Durch den weit verbreiteten Einsatz der PSA-Bestimmung wurde neuerdings das Frühstadium T1c hinzugefügt.

Ausdehnung des Primärtumors (T)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor klinisch nicht erkennbar, weder tastbar noch bildgebend
T1a	Zufälliger histologischer Tumorbefund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Tumorbefund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Bioptisch nachgewiesener Tumor in einem oder beiden Lappen (z.B. nach erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen als Samenblasen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur; Beckenwand)
T4a	Tumor infiltriert Blasenhals, Sphincter externus, Rektum
T4b	Tumor infiltriert Levatormuskel bzw. ist an der Beckenwand fixiert

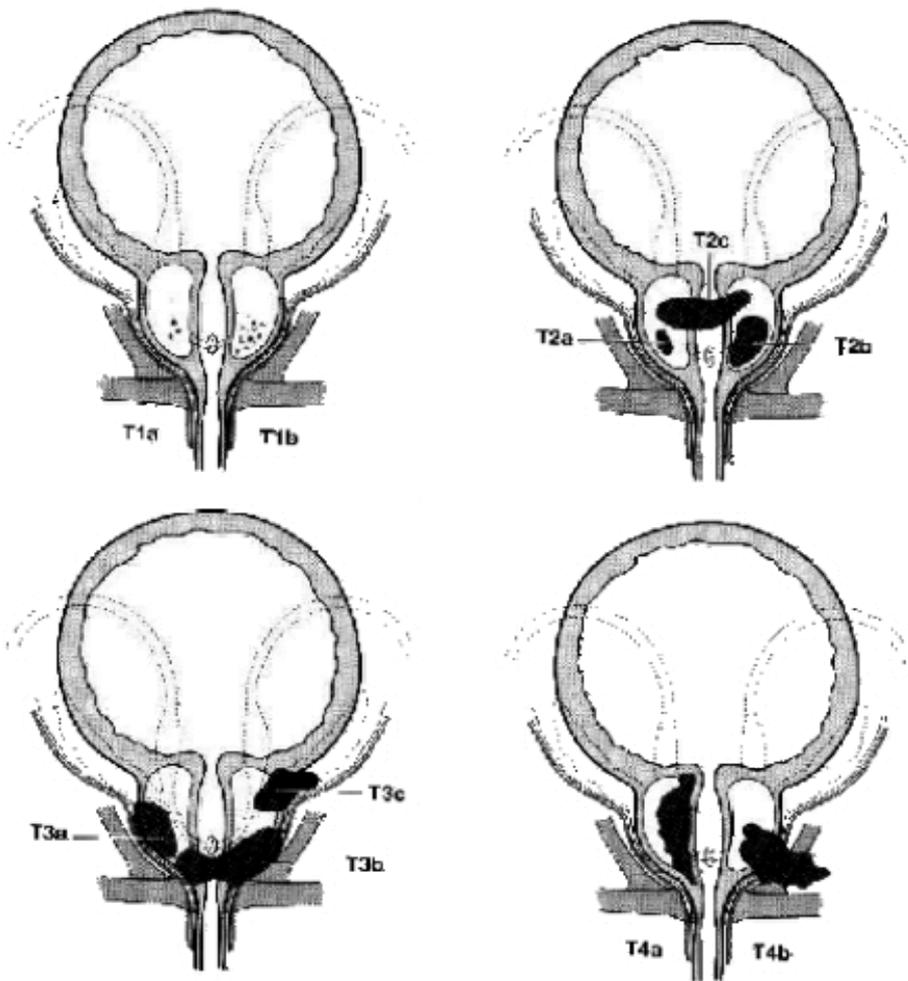


Abb. 2: Tumorstadien (aus: www.unister.de/Unister/uploads/wissen/17000/17492_bild2_Prostatakarzinom1.gif)

Regionäre Lymphknoten (N)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
- N 1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

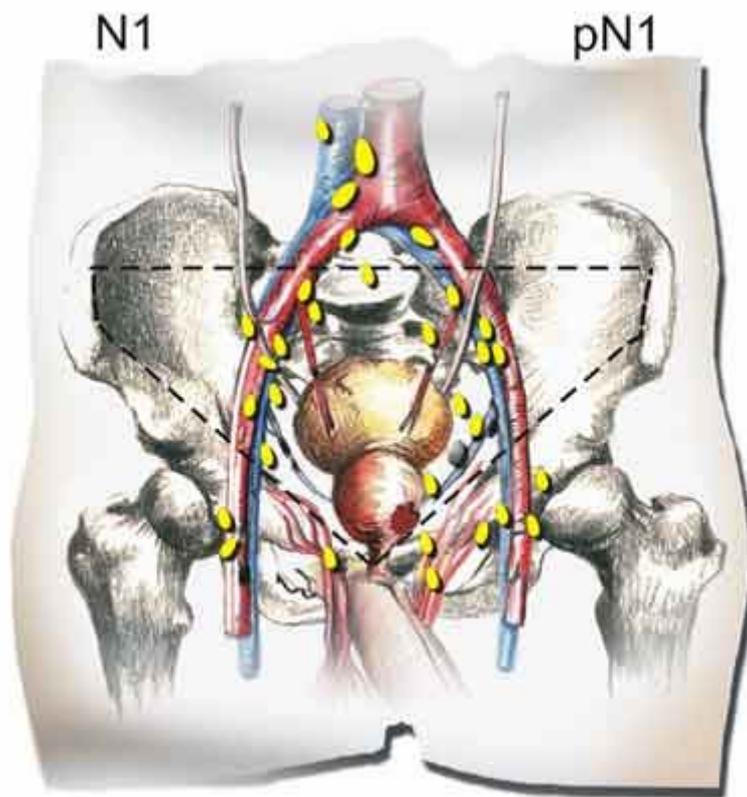


Abb. 3: Schema Prostatakarzinom mit Lymphknotenmetastasen
 (aus: www.prometheus.uni-tuebingen.de/sec/vl/documents/17/LK-Prostata.jpg)

Fernmetastasen (M)

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
 - M1a Nicht regionärer Lymphknotenbefall
 - M1b Knochenmetastasen
 - M1c andere Organmetastasen

Grading (G) und Gleason-Score

Das histologische Bild wird im Grading (G1-4) und Gleason-Score (2-10) bewertet (Gleason und Mellinger 1974; Gleason 1977).

1	gut differenziert	Gleason 2-4
2	wenig differenziert	Gleason 5-6
	wenig / schlecht differenziert	Gleason 7
3	schlecht differenziert	Gleason 8-10
4	undifferenziert	

Aus TNM-Klassifikation und Grading ergibt sich das Erkrankungsstadium. Gemäss dem New American Joint Committee on Cancer und der UICC wird das Prostatakarzinom wie folgt klassifiziert (Ohori et al. 1994; UICC 2002):

AJCC	UICC
I	T1a N0 M0 G1
II	T1a N0 M0 G2-4
	T1b N0 M0 G1-4
	T1c N0 M0 G1-4
	T2 N0 M0 G1-4
III	T3 N0 M0 G1-4
IV	T4 N0 M0 G1-4

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine kallikreinähnliche Serinprotease, die fast ausschließlich durch die Epithelzellen der Prostata produziert wird. Dabei handelt es sich um ein organ- aber nicht tumorspezifisches Glykoprotein. Die PSA-Bestimmung hat die Sensitivität der für die Diagnose des Prostatakarzinoms zur Verfügung stehenden Untersuchungsansätze entscheidend verbessert (Breul et al. 2003). Der positive differenzialdiagnostische Vorhersagewert dieses serologischen Untersuchungsansatzes für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms liegt für PSA-Werte zwischen 4 bis 10 ng/ml bei 25–35% und für PSA-Spiegel > 10 ng/ml bei 50–80% (Stenzl 2004).

Die PSA-Serumkonzentration stellt posttherapeutisch einen hoch sensitiven Parameter für die Verlaufsbeurteilung dar. Ein Absinken auf Werte unter 1,5-2 ng/ml ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer dauernden lokalen Tumorkontrolle assoziiert. Als Hinweis auf eine Tumorprogression, lokal oder systemisch, gilt ein erneuter Anstieg auf das Doppelte im Verlauf von mindestens drei aufeinander folgenden PSA-Werten (Müller 1998). Zwischen isoliertem PSA-Anstieg und einem klinisch nachweisbaren Lokalrezidiv oder einer Metastasierung können bis zu 7 Jahre vergehen (Montie 1994; Partin et al. 1994).

Das Prostatakarzinom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen erhöht die

Wahrscheinlichkeit, Fernmetastasen zu entwickeln, beträchtlich und hat somit entscheidenden Einfluss auf die Prognose: Die hämatogene Metastasierung tritt im allgemeinen später ein als die lymphogene. Bevorzugt sind Skelettsystem (Becken, Wirbelsäule) sowie Lunge und Leber betroffen, seltener andere Organsysteme. Im Endstadium der Erkrankung ist das axiale Knochenskelett bei 85 % der Patienten metastatisch befallen (Whitmore 1984). Etwa 70% der Patienten mit Knochenmetastasen weisen erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase auf (Wolff 1999).

Für eine mögliche Prognose des Therapieerfolges werden Patienten in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt (Petrovich et al. 2002; Sylvester et al. 2003). Basis hierfür sind der initiale PSA-Wert sowie das Tumorgrading nach Ausdehnung und Gleason-Score, wobei zur entsprechenden Risikoeinstufung mindestens einer der genannten Risikofaktoren in der jeweils höchsten Ausprägung vorliegen muss.

Risiko		
<i>niedrig (1)</i>	<i>mittel (2)</i>	<i>hoch (3)</i>
PSA < 10 ng/ml	PSA 10,1-20,0 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
Gleason-Score ≤ 6	Gleason-Score 7	Gleason-Score 8-10
T1 -T2a	T2b - T2c	> T2c

Therapie

Operation

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsstadium sowie gegebenenfalls von der Entscheidung des Patienten unter Berücksichtigung der Vorteile und Nachteile des jeweiligen Therapieansatzes festgelegt werden (Altwein 2001; Huland 2001).

Ein abwartendes Vorgehen wird bei Patienten mit gut differenziertem Prostatakarzinom im Stadium T1a verfolgt, deren voraussichtliche Lebenserwartung unter 10 Jahren beträgt.

Beim lokoregionär begrenzten Karzinom ohne Lymphknotenmetastasierung stehen mit der radikalen Prostatektomie und der Radiotherapie zwei potenziell kurative Therapieoptionen zur Verfügung. Die Indikation zur radikalen Prostatektomie wird in der Regel bei jüngeren Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und einem nicht organüberschreitenden Tumorstadium (T1-2 NO MO), zunehmend jedoch auch bei gesichertem kapselüberschreitendem Tumorstadium (T3 NO MO) gestellt (Stenzl 2004). Eine radikale Prostatektomie schließt die vollständige Entfernung der Prostata, der anhängenden Samen-

blasen und eines Teiles der Samenleiter ein. Dabei kann die Prostata einzeitig von einem retropubischen oder zweizeitig von einem perinealen Zugang aus aufgesucht werden.

Die Operationsletalität beträgt zwischen 0,1% und 2% (Catalona und Smith 1994), als spezifische Nebenwirkungen treten vor allem erektile Dysfunktion bei etwa 75 % und Harninkontinenz bei etwa 12 % der Patienten innerhalb von bis zu 5 Jahren postoperativ auf (Penson et al. 2005).

Nach radikaler Prostatektomie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für die beschriebene Patientengruppe gegenwärtig um 80% und die biochemische Tumorfreiheit bei bis zu 90 % (Zincke et al. 1994; Stenzl 2004). Allerdings lassen sich postoperativ nicht selten eine Kapselpenetration, eine Infiltration des periprostatistischen Fettgewebes bzw. der Samenblasen oder sogar eine Infiltration benachbarter Organe nachweisen, wobei die Wahrscheinlichkeit eines organüberschreitenden Wachstums bei einem klinischen T2b-Tumor auf mehr als 40 % ansteigt. (Catalona und Smith 1994; Partin et al. 2001). In den Stadien T3-4 kommt es innerhalb von 3-5 Jahren in Abhängigkeit von der primären Tumorausdehnung bei 15-60 % Prozent der Fälle zu einem biochemischen Rezidiv mit Anstieg des PSA-Wertes aus dem Nullbereich als Anzeichen einer Tumorpersistenz oder -progression (Catalona und Smith 1994; Morris et al. 1997).

Hormontherapie/Systemtherapie

Bei postoperativem Tumorprogress kommen vor allem die Hormontherapie sowie die adjuvante bzw. Salvage-Radiotherapie zum Einsatz (Wiegel et al. 1995; Cadeddu et al. 1998; Pisansky et al. 2000; Höcht et al. 2002). Eine häufig angewandte Strategie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle wie auch des krankheitsspezifischen Überlebens besteht darin, in Anbetracht des androgenabhängigen Wachstums des Prostatakarzinoms die Radiotherapie und/oder Operation mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten antiandrogenen Therapie zu kombinieren. Die Suppression der Androgene stellt die primäre Behandlungsform im metastasierten Krankheitsstadium dar. In den Krankheitsstadien T1-2 kann bei Kontraindikation zu einer aggressiven Therapie die Hormontherapie palliativ eingesetzt werden. Daneben kommt sie als neoadjuvante Behandlungsform bei Stadium T3 im Rahmen einer multimodalen Therapie vor Operation oder Radiotherapie sowie bei Stadium T4 flankierend zur Radiotherapie zum Einsatz. Die Hormontherapie wirkt beim nicht metastasierten Prostatakarzinom für ca. 3-4 Jahre und bei eingetretener Metastasierung für bis zu 2 Jahren. Danach ist das Tumorgeschehen meist nicht mehr mit Hormonen zu beeinflussen (Altwein 2001; Huland 2001).

Beim metastasierten Prostatakarzinom im hormonrefraktären Zustand kann schließlich durch eine palliative Chemotherapie (z.B.

Mitoxantrone, Anthrazykline, Estramustine, Taxane) bei 50-70 % der Patienten eine subjektive Besserung sowie eine Lebensverlängerung von bis zu einem Jahr erreicht werden (Fusi et al. 2004; Johannsen et al. 2004).

Radiotherapie

Die Anfänge der Radiotherapie des Prostatakarzinoms unter Hochvoltbedingungen reichen mehr als 40 Jahre zurück. Heute ist sie im Rahmen der interdisziplinären Behandlung des Prostatakarzinoms fest etabliert und wird vor allem in Form der perkutanen Radiatio appliziert (Hoffmann und Bamberg 1996; Hehr et al. 2000; Schwarz 2003). Diese von außen über die Haut durchgeführte Bestrahlung erfolgt heute mit Photonen eines Linearbeschleunigers, in dem die Strahlung auch direkt erzeugt wird. Die perkutane Radiotherapie hat während der 1990er Jahre durch die Einführung der dreidimensionalen computertomographiegestützten Bestrahlungsplanung und konformaler Bestrahlungstechniken bedeutende Fortschritte vollzogen. Zur Planung wird ein computertomographischer Datensatz des Beckens angefertigt und gegebenenfalls durch einen magnetresonanztomographischen Bilddatensatz ergänzt, in dem das Planungszielvolumen abgegrenzt wird. In jedem der oft 4 bis 7 Strahlenfelder werden die umgebenden Risikoorgane, die sich nicht im

Planungszielvolumen überlagern, wie Rektumhinterwand und Teile der Blasenwand, individuell ausgeblendet. Durch die Anpassung des Bestrahlungsvolumens an die jeweiligen anatomischen Gegebenheiten ergeben sich deutliche Vorteile gegenüber der früher angewendeten zweidimensionalen Bestrahlungsplanung und Radiatio über standardisierte Felder ohne individuelle Feldeinblendung. Das heutige Verfahren ist schonender bezüglich der Rate an Akut- und Spätnebenwirkungen sowie effektiver hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle (Hoffmann und Bamberg 1996; Didinger et al. 2003). In Weiterentwicklung der 3D-konformalen Technik erlaubt es die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, das hochdosiert bestrahlte Volumen noch enger an das Zielvolumen anzupassen und die Dosisverteilungen im Zielvolumen, im Überlappungsbereich von Zielvolumen und Risikoorganen und außerhalb des Zielvolumens in weiten Grenzen zu formen.

Im Rahmen der perkutanen Radiotherapie der Prostata kommt Lageveränderungen des Zielvolumens einerseits durch die Lagerungsunsicherheiten und auch durch eine variable Füllung der Hohlgane große Bedeutung zu (Weiss und Hess 2003). Durch eine einheitliche Rektumdilatation kann eine Reduktion der Prostataeigenbeweglichkeit erreicht werden. Zum Einsatz kommt hierfür häufig ein endorektaler Ballonkatheter, also ein Darmrohr, das an seiner Spitze einen mit Druckluft oder Flüssigkeit (40 bis

100 ml) entfaltbaren Ballon trägt (Schiebe et al. 2001; Hille et al. 2005).

Neben der externen Radiatio stehen weitere strahlentherapeutische Verfahren zur Verfügung. So werden brachytherapeutischen Verfahren mit einer meist temporären Implantation von Radionukliden kurativ eingesetzt. Bei der interstitiellen Brachytherapie werden mit Palladium (^{102}Pd) oder Jod (^{125}J) radioaktiv geladene radioaktiv geladene Metallstifte („Seeds“) permanent in die Prostata implantiert, wo sie kontinuierlich ihre Strahlung abgeben, bis sie nicht mehr radioaktiv geladen sind. Die Strahlung reicht dabei nur wenige Millimeter weit in das Gewebe.

Im Gegensatz zur permanenten Seedimplantation werden bei der Afterloading-Therapie mit Iridium (^{192}Ir) in der Regel zweimal im Abstand von einer Woche kleine Hohlnadeln in die Prostata eingebracht, die dort wenige Stunden verbleiben. Aufgrund der physikalische Eigenschaften von ^{192}Ir kann jeweils eine sehr hohe Einmaldosis in die Prostata eingestrahlt werden, wobei die umliegenden Organe gut geschont werden. Diese Variante wird in der Regel mit der perkutanen Bestrahlung kombiniert, die hierdurch verkürzt werden kann.

Die perkutane Radiotherapie kann zum einen als primäre kurative Therapie in Abhängigkeit von Tumorausbreitung, Differenzierung und PSA-Spiegel, aber auch in der adjuvanten postoperativen Situation sowie in erneut kurativer Intention bei Lokalrezidiven

nach radikaler Operation durchgeführt werden. Neben den kurativen Indikationen hat die Radiotherapie ihren festen Platz in der palliativen Behandlung des Prostatakarzinoms, zum Beispiel bei Vorliegen ossärer Fernmetastasen oder Lymphknotenmetastasen.

Durch eine alleinige lokale Radiotherapie sind in den frühen Stadien T1-2 hohe Heilungsraten über einen langen Zeitraum erreichbar (Bagshaw et al. 1990; Hanks 1991). Die Langzeitüberlebensraten liegen mit einem 5-Jahres-Überleben um 80 % und einem 15-Jahres-Überleben um 55 % in vergleichbarer Höhe wie bei radikal prostatektomierten Patienten und der altersgleichen tumorfreien Bevölkerung (Zincke et al. 1994; Stenzl 2004). Innerhalb von 5 Jahren bleiben je nach Bestrahlungsdosis etwa 50 bis 80 % der Patienten krankheitsfrei (Kupelian et al. 2004; Kupelian et al. 2005). Die umfangreiche Reviewarbeit von Nilsson gelangt zu dem vorläufigen Schluss, dass die Ergebnisse der Radiotherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom mit jenen der radikalen Prostatektomie vergleichbar seien (Nilsson et al. 2004).

In lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T2b-3) lässt sich mit Hilfe der alleinigen Radiotherapie ebenfalls eine Heilung erreichen, wobei jedoch mit einer deutlich höheren Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate zu rechnen ist, insbesondere bei Vorliegen einer schlechten Tumordifferenzierung (G 2/3) oder eines deutlich erhöhten PSA-Spiegels (>30 ng/ml) (Zagars et al. 1995). Hier liegt

das 5-Jahres-Überleben bei 60-70 %, das 15-Jahres-Überleben bei 30 %, Innerhalb von 5 Jahren treten Lokalrezidive bei ungefähr 20 % der Patienten auf und bei bis zu zwei Dritteln der behandelten Patienten kommt es zu einem erneuten PSA-Anstieg.

Die adjuvante Radiotherapie des Prostatabettes zielt auf die Vermeidung eines lokalen Tumorrezidivs. Die Indikation wird meist nach einem postoperativen Anstieg des PSA-Wertes aus dem Nullbereich oder bei persistierendem PSA-Wert nach inkompletter Resektion gestellt, sofern Fernmetastasen nicht nachweisbar sind (Wiegel et al. 1995; Syndikus et al. 1996). In der Vergangenheit wurden meist Gesamtbestrahlungsdosen zwischen 63 und 70 Gy bei Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy favorisiert (Wiegel et al. 1997).

Die Zahl der publizierten Studien zur perkutanen Radiotherapie bei postoperativem PSA-Anstieg ist in den letzten Jahren erheblich gewachsen. Insgesamt dürfte dadurch bei bis zu 95 % der Patienten eine lokale Tumorkontrolle und bei bis zu 70 % der Patienten eine biochemische Rezidivfreiheit erreicht werden (Link et al. 1991; Wiegel et al. 1995; Coetzee et al. 1996; Forman et al. 1997; Morris et al. 1997). In neueren Studien variieren die 5-Jahres-Raten für biochemische Rezidivfreiheit im Gefolge von Radiotherapie bei PSA-Anstieg nach einer Operation je nach Risikoverteilung zwischen 48 % und 92 % (Vicini et al. 1999; Pisansky et al. 2000; Catton et al. 2001; Petrovich et al. 2002;

Kamat et al. 2003; Vargas et al. 2005). Untersuchungen an Patientenkollektiven in den Tumorstadien T1 bis T3 belegen trotz ungünstigerer Risikoprofile bei Therapiebeginn die Überlegenheit einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie gegenüber einer ausschließlichen radikalen Prostatektomie (Wiegel et al. 1995; Petrovich et al. 2002; Vargas et al. 2005)

Kürzlich wurden erstmals Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie zur adjuvanten Radiotherapie vorgestellt (Bolla et al. 2004). Patienten mit T3-Prostatakarzinom, positivem Absetzungsrand oder Samenblasenbefall wurden postoperativ mit median 60 Gy perkutan bestrahlt oder mit einer Wait-and-see-Strategie verfolgt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren zeigte sich ein Vorteil für die adjuvante Radiotherapie mit einem PSA-progressionsfreien Überleben von 72 % und einem klinisch progressionsfreien Überleben von 83 %.

Zielsetzung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Aufarbeitung des in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie nach den aktuellen Therapiestandards behandelten Patientengutes mit Prostatakarzinom. Im Sinne einer Qualitätssicherung sollen die Ergebnisse der Behandlung analysiert und mit den Daten der Literatur verglichen werden. Gegenstand der retrospektiven Analyse sind die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie die Auswirkungen von Strahlendosis und Strahlenapplikation auf die lokale Toxizität.

Neben der klinisch-statistischen Beschreibung des Patientengutes von 216 Patienten im Alter zwischen 40 und 75 Jahren sollen im einzelnen bestimmt werden:

- die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten in Abhängigkeit
 - o von einer Bestrahlungsdosis bis zu/über 70,2 Gy,
 - o vom Risiko (oben beschriebene Risikogruppen I – III),
 - o vom initialen PSA-Wert (unter/über 10 ng/ml),
- das Auftreten akuter und chronischer lokaler Nebenwirkungen an Darm und Blase in Abhängigkeit
 - o von der Gesamtstrahlendosis,
 - o vom Einsatz eines endorektalen Ballonkatheters,
 - o von der Dosisverteilung in den Risikoorganen.

MATERIAL UND METHODE

Die vorliegende Studie umfasst 216 männliche Patienten im Alter zwischen 40 und 75 Jahren aus Braunschweig und Umgebung, die zwischen Ende 1999/Anfang 2000 und Ende 2003 wegen eines Prostatakarzinoms in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Städtischen Klinikums Braunschweig eine primäre Radiotherapie erhielten. Die Patienten wurden bis zum Abschluss der Datenerhebung im Frühjahr 2005 nachuntersucht.

Aufgrund ihres klinischen bzw. biochemischen Risikos (jeweils höchste Risikostufe hinsichtlich initialem PSA-Wert, Tumorgrading und/oder Gleason-Score) wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt.

Die Patienten erhielten eine Radiotherapie mit CT-gestützter 3D-Planung und einer Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 66,6 und 72 Gy (im Mittel 70,8 Gy). Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall wurden während der Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses zur Schonung des Darmes in Bauchlage behandelt. Bei etwa 80 % der Patienten wurde ein endorektaler Ballonkatheter während der Radiatio eingesetzt.

Mit Hilfe eines standardisierten Erfassungsbogens wurden im Frühjahr 2005 die in nachfolgender Tabelle zusammengefassten Patientendaten erhoben.

Patientendaten

- Patienten-Identifikationsnummer
- Zeitraum der Radiatio (von/bis)
- Risikogruppe nach Tumorgrading und initialem PSA (1-3)
- Gesamtdosis Radiatio (Gy)
- Antiandrogene Behandlung (ja/nein)
- Endorektaler Ballonkatheter (ja/nein)
- Dosisvolumenhistogramm Rektum (%)
- Dosisvolumenhistogramm Harnblase (%)
- Lagerung des Patienten (Bauch/Rücken)
- Radiotherapie (Lymphabflussregion / nur lokal)
- Toxizität am Darm (Proktitis) akut und chronisch (ECOG-Score 1-4, wegen geringer Häufigkeit binär rekodiert in ja/nein)
- Toxizität an der Blase (Zystitis) akut und chronisch (ECOG-Score 1-4, wegen geringer Häufigkeit binär rekodiert in ja/nein)
- PSA vor Beginn der Radiatio (ng/ml)
- PSA letzte Messung (ng/ml)
- PSA-Anstieg (ja/nein, ng/ml)
- Zeitintervall bis zum PSA-Anstieg (Monate)
- Metastasen (ja/nein, ossär/Lymphknoten)
- Überlebenszeit (Monate)
- Exitus (ja/nein)

Die deskriptive Häufigkeitsauswertung der Variablen erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammpaketes SPSS. Die Prüfung auf signifikante Gruppenunterschiede (z.B. Risikogruppen) erfolgte bei kategorialen Variablen (z.B. akute Toxizität ja/nein) mit Hilfe des χ^2 -Tests, bei Vierfeldertafeln durch Fisher's Exakten Test und bei intervallskalierten abhängigen Variablen (z.B. Dosisvolumen-% am Rektum) je nach Verteilungsform mittels Student's t-Test bzw. dem nonparametrischen Wilcoxon-Test. Der Kruskal-Wallis-Test (Rang-Varianzanalyse) kam bei ordinal skalierten Variablen (Risikogruppen) zum Einsatz. Zur Analyse der Abhängigkeit binärer Variablen (z.B. akute Toxizität ja/nein) von einer kontinuierlichen Variablen (z.B. Dosisvolumen-%) wurde die logistische Regression angewendet. Außerdem wurde eine Kaplan-Meier-Analyse zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeiten durchgeführt. Die Beobachtung eines Patienten endet mit seinem Tod oder mit dem Ende des Nachuntersuchungszeitraums. Die aus den Daten geschätzten Überlebenszeiten für die zu vergleichenden Untergruppen werden graphisch dargestellt. Anschließend wurde jeweils ein Log-rank-Test durchgeführt, um mit Hilfe der χ^2 -Statistik zu überprüfen, ob die Überlebenswahrscheinlichkeit in den einzelnen Gruppen unterschiedlich sind. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt jeweils $\alpha = 0,05$.

ERGEBNISSE

Von den untersuchten Fällen entfielen 30 (13,9 %) auf das Jahr 2000, 46 (21,3 %) auf das Jahr 2001, 53 (24,5 %) auf das Jahr 2002 und 87 (40,3 %) auf das Jahr 2003 (Abb. 4).

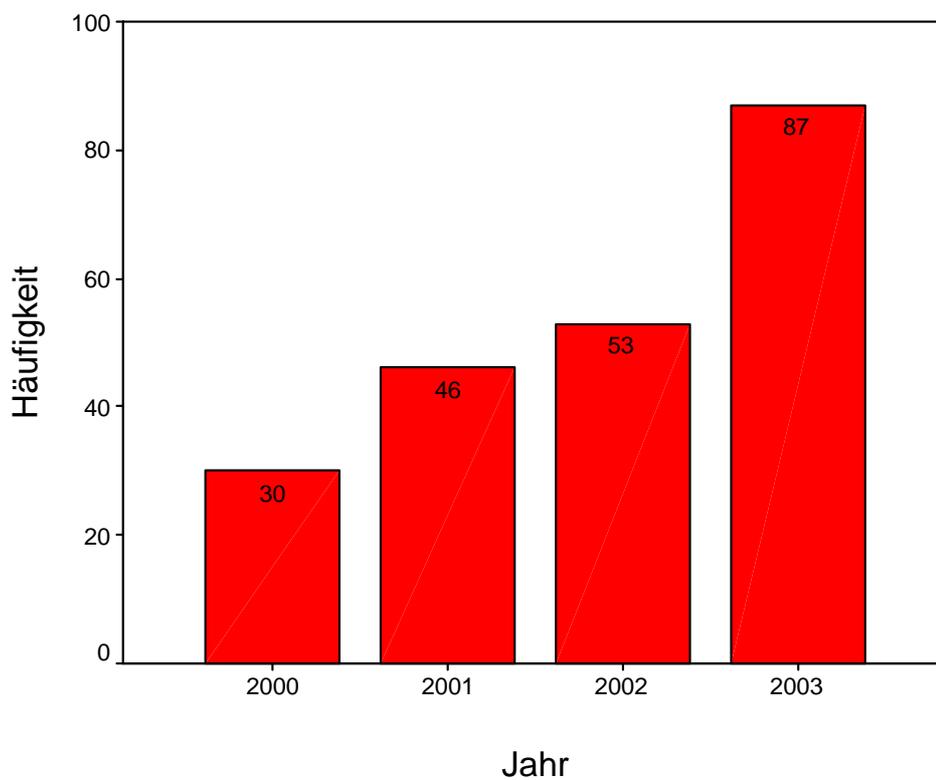


Abb. 4: Verteilung der untersuchten Patienten nach Kalenderjahren der Radiotherapie

Aufgrund ihres klinischen und biochemischen Risikos wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt. 86 Patienten (39,8 %) entfielen

auf die Risikogruppe 1, 73 Patienten (33,8 %) auf Gruppe 2 und 57 Patienten (26,4 %) auf Gruppe 3 (Abb. 5).

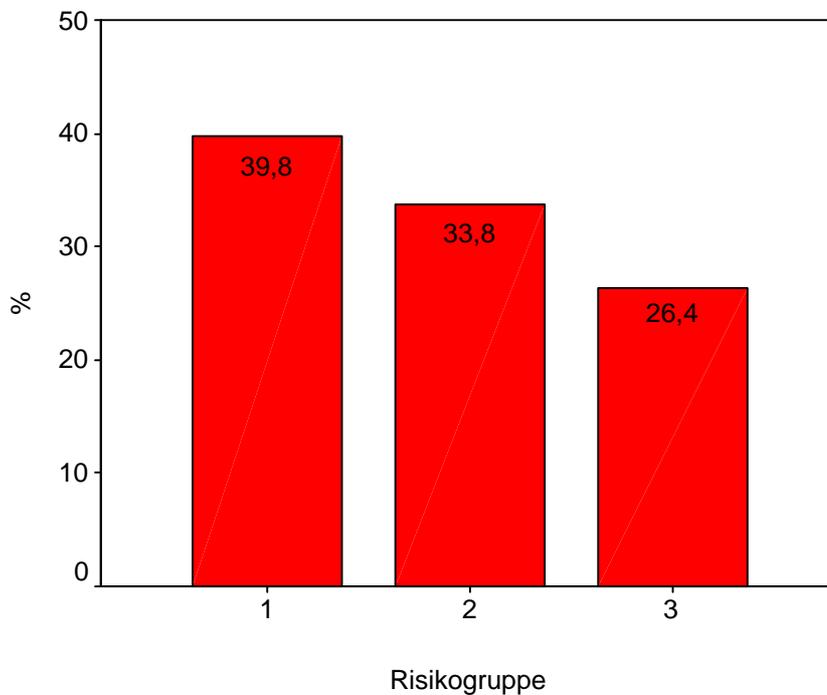


Abb. 5: Verteilung der Patienten nach Risikogruppen

Die Behandlung wurde bei 195 Patienten (90,3 %) in Rückenlage und bei 19 Patienten (8,8 %) außerdem in Bauchlage, also mit iliakaler Lymphknotenbestrahlung, durchgeführt.

Die Bestrahlungsdauer betrug bei 24 Patienten (11,1 %) je einen Monat, bei 184 (85,2 %) Patienten je zwei Monate und bei 8 Patienten (3,7 %) je drei Monate.

Die Strahlendosis betrug bei 137 Patienten (63,4 %) bis zu 70,2 Gy, bei den übrigen 79 Patienten (36,6 %) 72 Gy (Abb. 6).

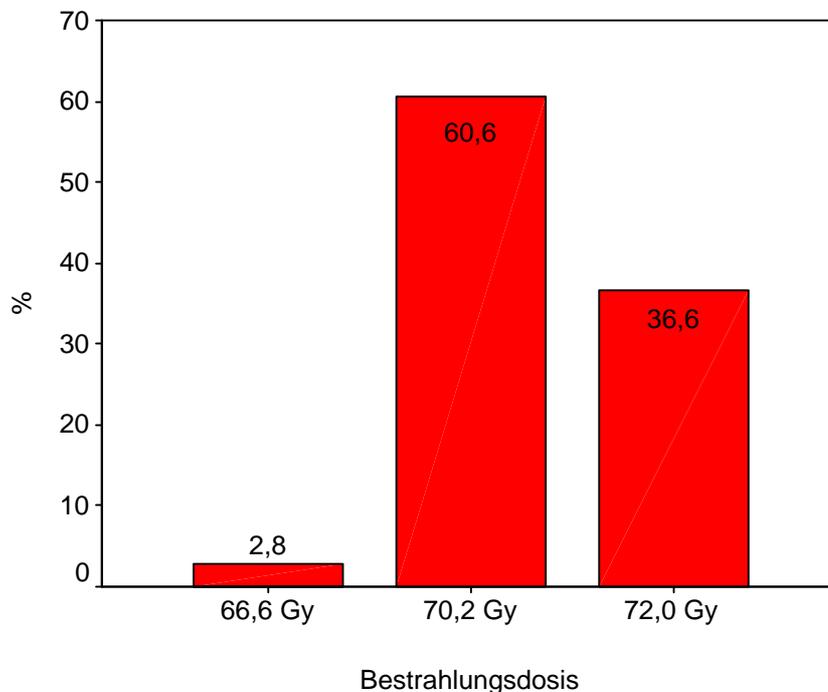


Abb. 6: Verteilung der Patienten nach Bestrahlungsdosis

Eine zusätzliche Antiandrogentherapie erhielten 124 Patienten (57,4 %), während 66 Patienten (30,6 %) definitiv keine solche Therapie erhielten, bei 26 Patienten (12 %) lagen keine entsprechenden Angaben vor.

Überlebenswahrscheinlichkeiten

Metastasen wurden insgesamt bei 16 Patienten (7,4 %) festgestellt, wobei es sich in der Hälfte der Fälle um ossäre Metastasen

handelte. Bei 187 Patienten (86,6 %) wurden keine Metastasen beobachtet, bei 13 (6 %) lagen keine Angaben vor.

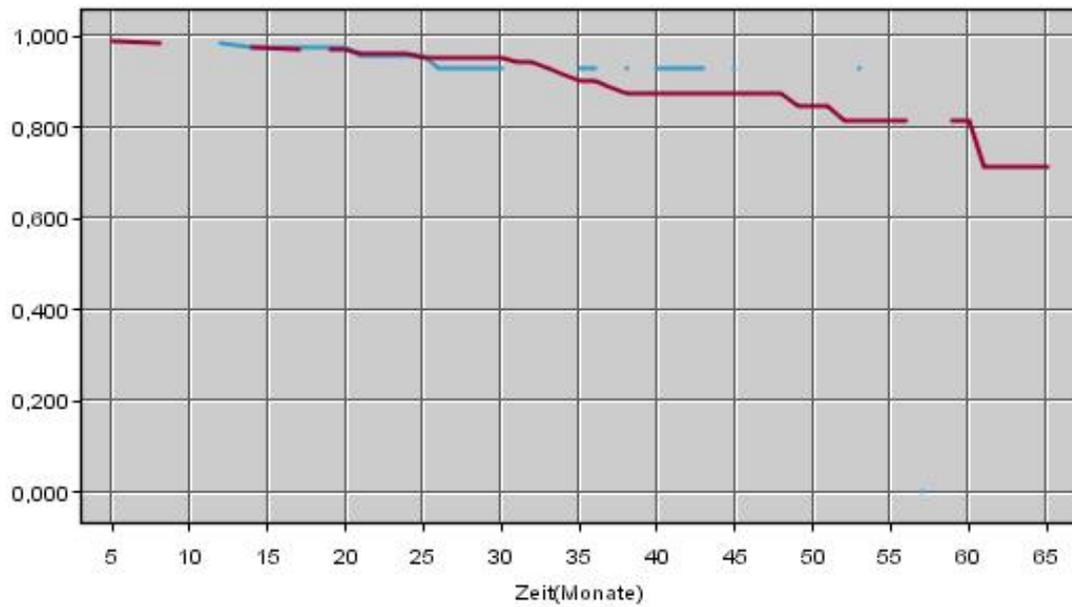
Bis zum Ende der Analyse waren 191 Patienten (88,4 %) noch am Leben. Zwanzig Patienten (9,3 %) waren verstorben, davon 3 nicht infolge ihres Prostatakarzinoms, sondern aufgrund von Nierenversagen bzw. nach einer Aorten-Operation. Keine entsprechenden Angaben waren von 5 Patienten (2,3 %) mehr zu erlangen.

Strahlendosis und Überleben

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten, die mit höheren ($> 70,2$ Gy, $n=78$) und niedrigeren Bestrahlungsdosen ($\leq 70,2$ Gy, $n=132$) behandelt wurden, unterschieden sich mit $\chi^2 = 0,03$ nicht signifikant (Log-rank-Test: $p > 0,05$). Die Überlebenskurven sind in Abb. 7a wiedergegeben.

Auch im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeiten bestimmt (Abb. 7b). Als kritische Ereignisse dienten hier das Auftreten eines Rezidivs oder das Ende des Beobachtungszeitraumes. Bei Patienten mit niedrigerer Strahlendosis und Patienten mit höherer Strahlendosis unterschieden sich die Zeitintervalle bis zum Eintritt

eines Rezidivs mit $\chi^2 = 0,91$ ebenfalls nicht signifikant (Log-rank-Test: $p > 0,05$).



a

ÜberlebenW. h ÜberlebenW. n

—

—

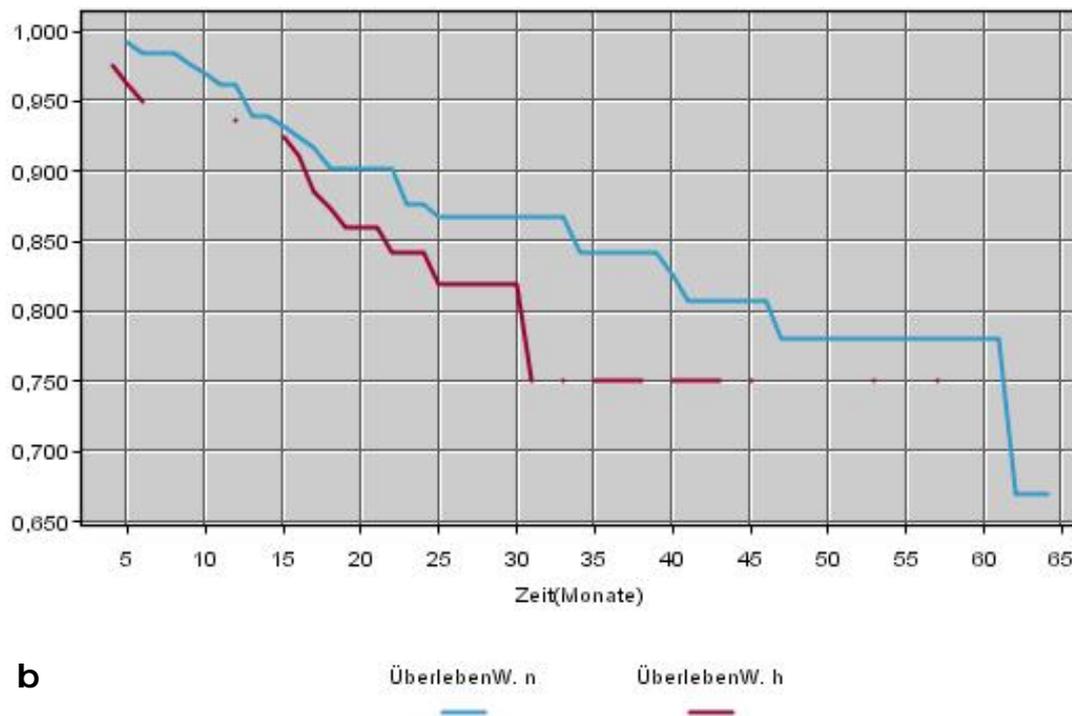


Abb. 7: (a) Gesamtüberleben und (b) rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (n: Dosis < 70,2 Gy, h: Dosis > 70,2 Gy)

Risikogruppen

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten in den drei Risikogruppen unterschieden sich mit $\chi^2 = 4,99$ nicht signifikant (Log-rank-Test: $p > 0,05$). Die Überlebenskurven sind in Abb. 8 wiedergegeben.

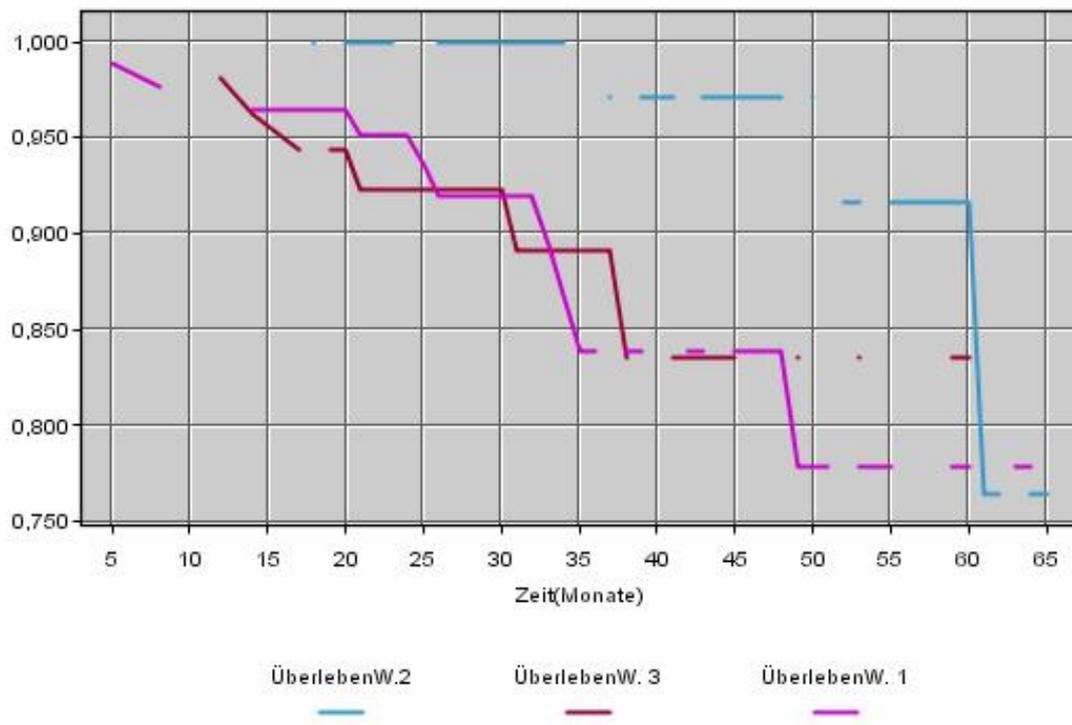


Abb. 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Risikogruppe (1-3)

Initialer PSA-Wert

Der PSA-Wert vor Beginn der Bestrahlung lag zwischen 0,1 und 102 ng/ml, im Mittel bei $13,7 \pm 16,0$ ng/ml. Der letzte vor Studienabschluss ermittelte PSA-Wert lag zwischen 0 und 871 ng/ml, im Mittel bei $12,7 \pm 81,5$ ng/ml. Bei 92,6 % der Patienten lag der letzte PSA-Wert < 10 ng/ml. Der Median betrug vor der Radiatio 8,4 ng/ml und bei der letzten Messung 0,5 ng/ml (Abb. 9).

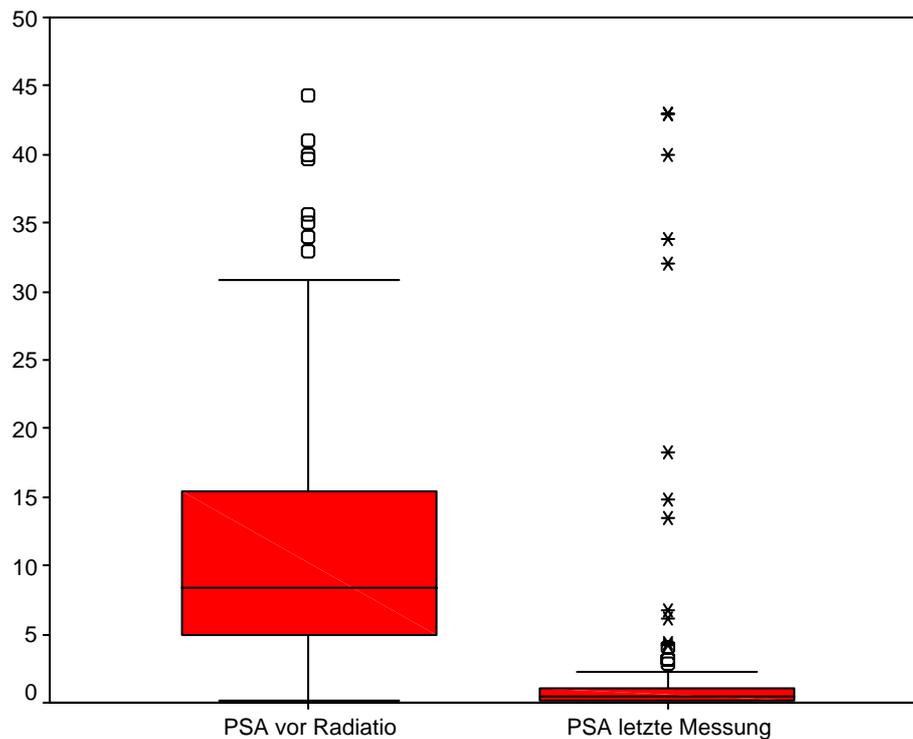


Abb. 9: Boxplot der prätherapeutischen und letzten posttherapeutischen PSA-Werte

Patienten mit unterschiedlichem biochemischem Risiko wiesen bei der letzten Bestimmung des PSA-Wertes nach der Radiotherapie keine signifikant verschiedenen Werte auf (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,44$). Die entsprechenden Medianwerte betragen 0,4 ng/ml bei Patienten mit $PSA \leq 10$ ng/ml vor der Radiatio, 0,6 ng/ml bei Patienten mit $10 \text{ ng/ml} < PSA \leq 20$ ng/ml vor der Radiatio und 0,55 bei Patienten mit $PSA > 20$ ng/ml vor der Radiatio (Abb. 10).

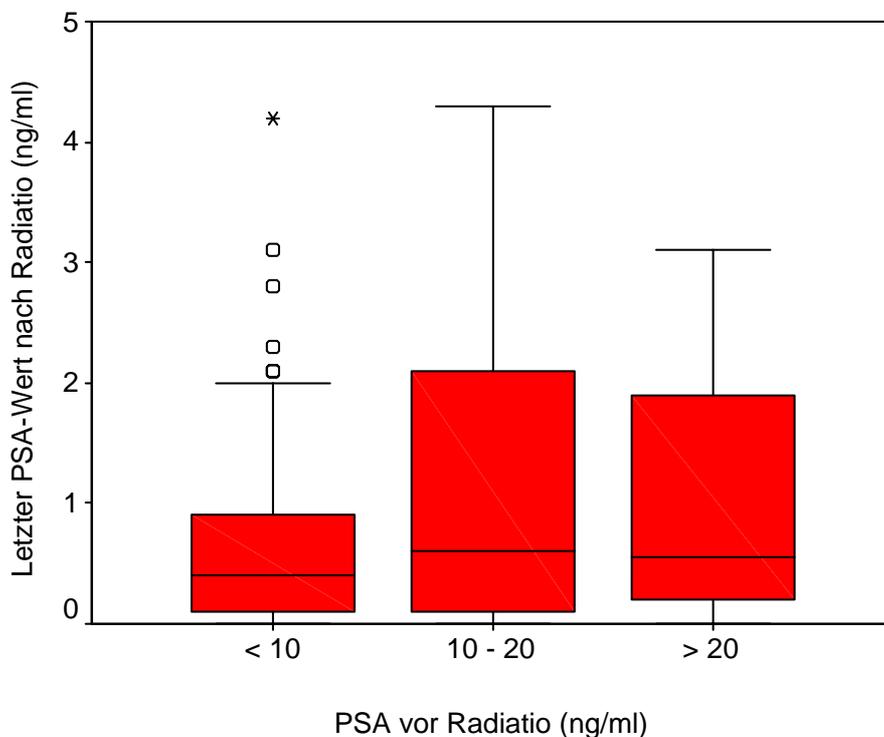


Abb. 10: Boxplot der letzten posttherapeutischen PSA-Werte in Abhängigkeit von den prätherapeutischen PSA-Werten

Bei 42 Patienten (19,4 %) war ein PSA-Anstieg nach 4 bis 62 Monaten (im Mittel $19,3 \pm 12,8$) zu verzeichnen, während 153

Patienten (70,8 %) keinen solchen Anstieg zeigten. Von 21 Patienten (9,7 %) lagen keine Angaben vor.

Um zu prüfen, ob sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom biochemischen Risiko unterschieden, wurden die Patienten in eine Gruppe mit einem initialen PSA-Wert < 10 ng/ml (n=112) und eine Gruppe mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml (n=88) aufgeteilt. Mit $\chi^2 = 0,32$ ergab sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten (Log-rank-Test: $p > 0,05$). Die Überlebenskurven zeigt Abb. 11.

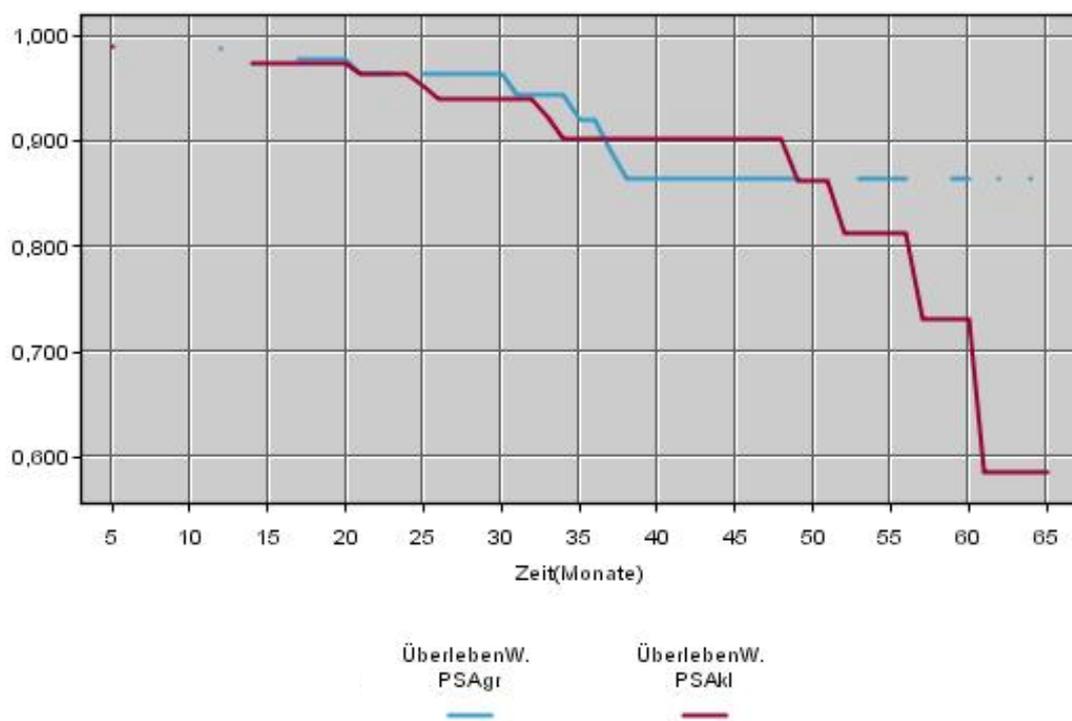


Abb. 11: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom initialen PSA-Wert (PSAgr: > 10 ng/ml; PSAkl: < 10 ng/ml)

Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen am Darm zeigten 68 Patienten (31,5 %), davon 66 mit Schweregrad 1 und zwei mit Schweregrad 2.

Akute Blasen-Nebenwirkungen wiesen 85 Patienten (39,4 %) auf, davon einer mit Schweregrad 2.

Dichotomisiert man die Toxizitätsvariablen (ja/nein) und setzt die Nebenwirkungen an Darm und Blase jeweils in Beziehung, so zeigten 105 Patienten (48,6 %) weder an Darm noch Blase akute Nebenwirkungen, 42 Patienten (19,4 %) wiesen dagegen akute Nebenwirkungen an beiden Organen auf. Der Zusammenhang zwischen akuten Nebenwirkungen an den beiden Organen ist hoch signifikant (Fisher's Exakter Test: $p < 0,001$).

Insgesamt 20 Patienten (9,3 %) zeigten chronische Nebenwirkungen. Chronische Nebenwirkungen am Darm zeigten 14 Patienten (6,4 %) davon je zwei mit den Schweregraden 2 bzw. 4. Chronische Blasen-Nebenwirkungen zeigten 8 Patienten (3,7 %), davon 7 mit Schweregrad 1 und ein Patient mit Schweregrad 4. Zwei Patienten wiesen chronische Nebenwirkungen an beiden Organen auf, der Zusammenhang ist nicht signifikant (Fisher's Exakter Test: $p > 0,05$).

Die Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 12 wiedergegeben.

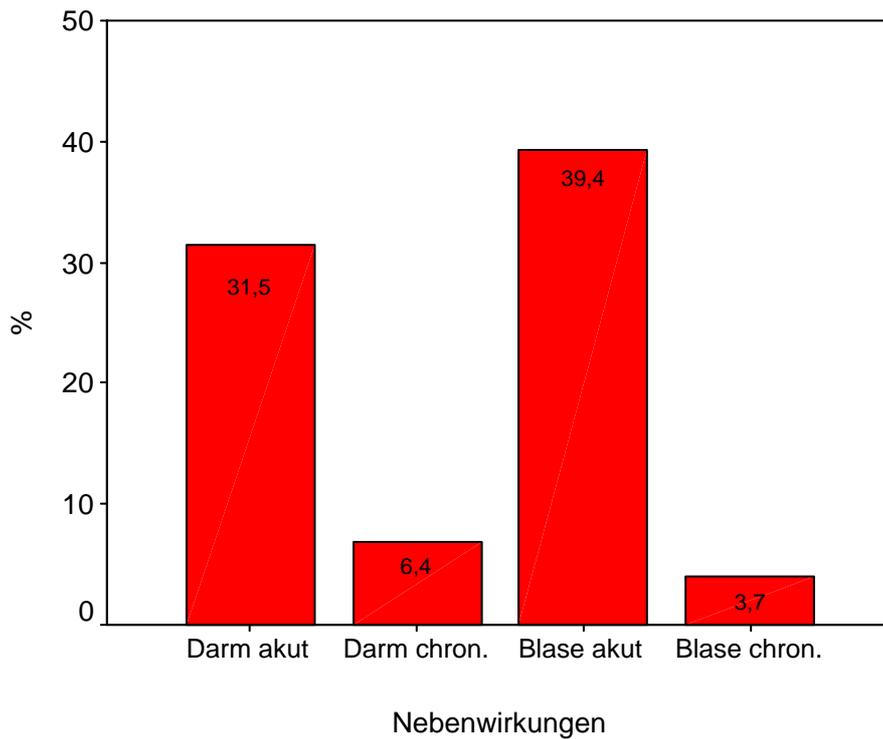


Abb. 12: Häufigkeit akuter/chronischer Toxizität an Darm und Blase

Anhand des Dosisvolumenhistogramms, das im Rahmen der Bestrahlungsplanung die Dosisverteilung innerhalb des Bestrahlungsvolumens angibt (Lyman 1985), wurde am Rektum eine mittlere Dosis zwischen 26,7 und 60,7 % (im Mittel $47,6 \pm 6,0$ %, $n=185$), an der Blase zwischen 7,0 und 66,1 % (im Mittel $46,0 \pm 11,9$ %, $n=82$) festgestellt. Der Median betrug in beiden Fällen 47,5 (Abb. 13).

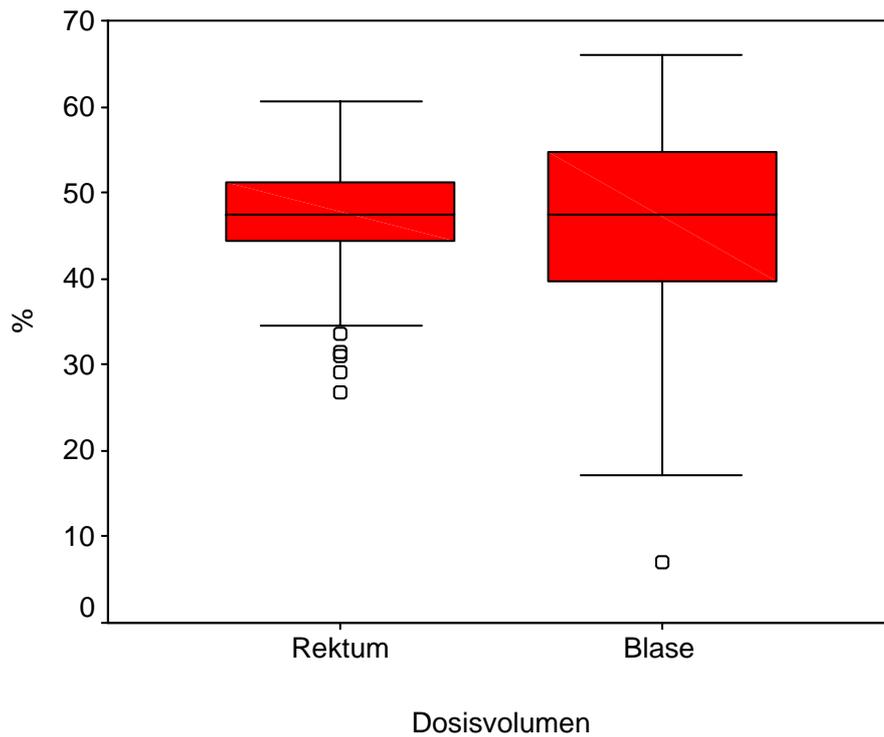


Abb. 13: Boxplot der Dosisvolumina an Rektum und Blase

Verschiedene Analysen wurden durchgeführt, um die Bedingungen des Auftretens von Nebenwirkungen zu überprüfen. Dabei war zu erwarten, dass das Auftreten lokaler Nebenwirkungen a) von der Gesamtstrahlendosis, b) von der Verwendung eines endorektalen Ballonkatheters und somit c) von der Dosisverteilung in den Risikoorganen abhängt.

Bestrahlungsdosis und Toxizität

Zur Untersuchung der Frage, ob Patienten, die mit einer höheren Dosis bestrahlt wurden, vermehrt Nebenwirkungen aufwiesen, wurden die Daten in einer 2×2-Kontingenztafel zusammengefasst. Wegen der geringen Fallzahlen für Nebenwirkungen der Schweregrade > 1 wurden die entsprechenden Variablen dichotomisiert (Toxizität ja/nein) und mit der Dosisgruppenzugehörigkeit in Beziehung gesetzt.

Der Anteil der Patienten mit akuter Toxizität am Darm fällt bei höherer Gesamtdosis mit 30,4 % nicht signifikant anders aus als bei niedrigerer Dosis mit 32,1 % (Fisher's Exakter Test, p=0,88). Die beiden Patient mit Toxizität vom Grad 2 wurden mit 70,2 Gy sowie 72 Gy bestrahlt.

		Gesamtdosis (Gy)		gesamt
		≤ 70,2 Gy	72 Gy	
Toxizität akut am Darm	nein	n 93	n 55	n 148
		% 67,9	% 69,6	% 68,5
	ja	n 44	n 24	n 68
		% 32,1	% 30,4	% 31,5
gesamt		n 137	n 79	n 216
		% 100,0	% 100,0	% 100,0

% von Gruppe Gesamtdosis

Auch der Anteil der Patienten mit akuter Toxizität an der Blase weicht bei höherer Gesamtdosis mit 39,2 % nicht signifikant von jenem bei niedrigerer Gesamtdosis mit 39,4 % ab (Fisher's Exakter Test, $p=0,98$). Der eine Patient mit Toxizität vom Grad 2 wurde mit 70,2 Gy bestrahlt.

		Gesamtdosis (Gy)		gesamt	
		≤ 70,2 Gy	72 Gy		
Toxizität akut an Blase	nein	n	83	48	131
		%	60,6	60,8	60,6
	ja	n	54	31	85
		%	39,4	39,2	39,4
gesamt		n	137	79	216
		%	100,0	100,0	100,0

% von Gruppe Gesamtdosis

Der Patientenanteil mit chronischer Toxizität am Darm ist bei höherer Gesamtdosis mit 10,4 % nicht-signifikant höher als bei niedriger Dosis mit 4,8 % (Fisher's Exakter Test, $p=0,16$). Von den jeweils zwei Patienten mit einer Toxizität vom Grad 2 bzw. 4 erhielt jeweils einer eine Bestahlung mit 70,2 Gy und der andere mit 72 Gy.

		Gesamtdosis (Gy)		gesamt	
		≤ 70,2 Gy	72 Gy		
Toxizität chronisch am Darm	nein	n	119	69	188
		%	95,2	89,6	93,1
	ja	n	6	8	14
		%	4,8	1,4	6,9
gesamt	n	125	77	202	
	%	100,0	100,0	100,0	

% von Gruppe Gesamtdosis

Der Anteil der Patienten mit chronischer Toxizität an der Blase fällt bei höherer Gesamtdosis mit 2,6 % nicht signifikant anders aus als bei niedrigerer Gesamtdosis mit 4,8 % (Fisher's Exakter Test, $p=0,71$). Der eine Patient mit Toxizität vom Grad 4 erhielt eine Bestrahlung mit 70,2 Gy.

		Gesamtdosis (Gy)		gesamt	
		≤ 70,2 Gy	72 Gy		
Toxizität chronisch an Blase	nein	n	119	75	194
		%	95,2	97,4	96,0
	ja	n	6	2	8
		%	4,8	2,6	4,0
gesamt	n	125	77	202	
	%	100,0	100,0	100,0	

% von Gruppe Gesamtdosis

Einen endorektalen Ballonkatheter während der Radiatio erhielten 173 Patienten (80,1 %), während bei 38 Patienten (17,6%) dieses Hilfsmittel nicht eingesetzt wurde. Von 5 Patienten (2,3 %) lagen keine entsprechenden Angaben vor.

Hinsichtlich der direkten Auswirkung eines endorektalen Ballonkatheters auf das Auftreten von Nebenwirkungen ergab sich ein signifikanter Effekt lediglich im Hinblick auf die akute Toxizität am Darm. Eine solche wiesen 50 % der Patienten ohne, jedoch nur 27,7 % der Patienten mit Ballon auf. Das Ergebnis ist signifikant (Fisher's Exakter Test: $p = 0,012$).

		Endorektaler Ballonkatheter		gesamt
		nein	ja	
Toxizität akut am Darm	nein	n 19	n 125	n 144
		% 50,0	% 72,3	% 68,2
	ja	n 19	n 48	n 67
		% 50,0	% 27,7	% 31,8
gesamt		n 38	n 173	n 211
		% 100,0	% 100,0	% 100,0

% von Gruppe Ballonkatheter

Ballonkatheter und Dosis am Rektum

Bei der Prüfung der Frage, ob diejenigen Patienten, denen ein endorektaler Ballonkatheter eingesetzt wurde, eine niedrigere Dosis am Rektum aufwiesen, ergab sich bei einem mittleren Dosisvolumen von $47,3 \pm 5,3$ % bei Patienten mit Ballon und von $49,8 \pm 6,2$ % bei Patienten ohne Ballon mit $t = -2,52$ ein signifikanter Unterschied (Student's t-Test: $p < 0,05$).

Auswirkung der lokalen Dosis auf Nebenwirkungen

Um die Auswirkung der lokalen Dosis am Rektum bzw. an der Blase auf das Auftreten entsprechender lokaler Nebenwirkungen zu untersuchen, wurden logistische Regressionsgleichungen konstruiert, mit deren Hilfe das Vorliegen von Toxizität vorhergesagt werden sollte. Allerdings gelang es nicht, mit diesem mathematischen Verfahren eine hinreichende Trennung von Patienten mit und ohne entsprechende Nebenwirkungen vorzunehmen. Damit konnte kein Zusammenhang zwischen lokaler Dosis und entsprechender Toxizität nachgewiesen werden.

DISKUSSION

Bei der primären Radiotherapie des Prostatakarzinoms ist die korrekte Indikationsstellung und die Wahl adäquater Bestrahlungsparameter von entscheidender Bedeutung für die Erzielung eines bestmöglichen Therapieerfolgs bei geringst möglicher chronischer Toxizitätsrate.

Ziel der Untersuchung war eine Qualitätskontrolle, um zu überprüfen, ob die Überlebens- und Toxizitätsraten bei dem vor Ort nach aktuellem Therapiestandard behandelten Patientengut im Rahmen des in der Literatur angegebenen Bereichs liegen. Bei der retrospektiven Analyse des mit primärer Radiotherapie behandelten Patientenkollektivs mit Prostatakarzinom wurden im Wesentlichen die Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von klinischen und biochemischen Risikoparametern vor Therapiebeginn sowie die Auswirkungen von Strahlendosis und -applikation auf die lokale Toxizität untersucht.

Bei der modernen perkutanen Radiotherapie des Prostatakarzinoms kommen Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von mindestens 6 MV zum Einsatz. Durch 3D-Planung und isozentrische Mehrfelderbestrahlung lässt sich eine optimierte Dosisverteilung bei gleichzeitiger Reduktion einer möglichen Toxizität an den Risikoorganen erreichen. Nach Festlegung des

Zielvolumens und der Risikostrukturen werden die entsprechenden Isodosenkurven berechnet.

Die Strahlendosis wird in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung und der prospektiven Dauer der Tumorkontrolle gewählt. Hierbei werden tägliche Einzeldosen von 1,8 - 2 Gy bei 5 Fraktionen pro Woche empfohlen.

Nach den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie ist für eine langfristige Tumorkontrolle über mehr als 10 Jahre eine Gesamtdosis von 70 Gy anzustreben (Müller 1998). Entsprechend wurden etwa zwei Drittel der Patienten mit Strahlendosen bis zu 70 Gy, die übrigen mit einer Gesamtdosis von 72 Gy behandelt. Der Bestrahlungszeitraum erstreckte sich zumeist zwei Monate hinweg.

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 37 Monaten hatten 90 % der Patienten überlebt oder waren nicht infolge ihres Prostatakarzinoms verstorben. Eine wesentliche Untersuchungsfrage der vorliegenden Arbeit betrifft die klinischen Bedingungen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Zum einen zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen, dass sich weder die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten noch das rezidivfreie Überleben bei Bestrahlungsdosen von 70 Gy und 72 Gy signifikant unterscheiden.

Die in vorliegender Studie untersuchten Patienten wiesen überwiegend ein niedriges oder mittleres Risiko mit den Tumorgraden T1-2c, initialen PSA-Werten bis 20 ng/ml und Gleason-Scores unter 8 auf, etwa ein Viertel der Patienten gehörte der Gruppe mit höherem Risiko an. Diese Risikoklassifikation hat sich zur Prognose des Therapieerfolges bewährt (Petrovich et al. 2002; Sylvester et al. 2003; Kupelian et al. 2005).

Das klinische und biochemische Risikoprofil, das durch Tumorstaging und PSA-Klassifikation (PSA < 10 ng/ml versus PSA \geq 10 ng/ml) bestimmt wurde, erwies sich als statistisch nicht signifikant im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Auch in der Untersuchung von Wiegel unterschieden sich die Überlebensraten bei verschiedenen Tumorstadien nicht signifikant (Wiegel et al. 1995). Allerdings ist die Prognose bei Patienten mit entdifferenzierten Karzinomen und mit primärem Samenblasenbefall aufgrund einer erhöhten Rate mikroskopischer Fernmetastasen deutlich schlechter (Pisansky et al. 2000; Höcht et al. 2002).

Wenngleich die Höhe des prätherapeutischen Serum-PSA keine klaren Rückschlüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zulässt, so scheint sie doch von Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf zu sein (Forman et al. 1997; Morris et al. 1997; Stokes 2000; Nilsson et al. 2004). Der posttherapeutische PSA-Wert ist hierfür ein wichtiges Kriterium. Als günstig gilt ein PSA-Wert von

unter 0,5 – 2 ng/ml (Lee et al. 1996; Crook 1997). In der vorliegenden Untersuchung wies bei einem medianen prätherapeutischen PSA-Wert von 8,4 ein Anteil von 33 % der Patienten einen PSA-Wert \leq 0,2 ng/ml bei der letzten Messung auf. Der entsprechende letzte Medianwert für sämtliche Patienten lag bei 0,5 ng/ml. Allerdings führte ein unterschiedliches biochemisches Risiko nicht zu statistisch signifikant abweichenden Werten bei der letzten Bestimmung des PSA-Wertes nach der Radiotherapie. Bei Zelefsky lag das biochemisch rezidivfreie 2-Jahres-Überleben für Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten $>$ 1.0 ng/ml nur bei 17% (Zelefsky et al. 1997).

Ein wieder ansteigender PSA-Wert kann einen frühen Hinweis auf ein Therapieversagen darstellen (Kaplan et al. 1993; Hancock et al. 1995; Crook 1997). Allerdings kann das Serum-PSA nach einer Radiotherapie nicht selten flukturieren. Dieses sogenannte PSA-Bouncing, ein vorübergehender sprunghafter Anstieg, kommt je nach Definition bei bis zu mehr als der Hälfte aller Patienten vor und stellt keinen Hinweis auf ein biochemisches Rezidiv dar (Hanlon et al. 2001; Rosser et al. 2002; Ciezki et al. 2005; Pickles 2006).

In der hier vorliegenden Studie kam es bei 19,4 % der Patienten nach durchschnittlich 19,3 Monaten zu einem Wiederanstieg des PSA-Wertes. Die valide Abgrenzung des Bouncing-Phänomens von einem biochemischen Rezidiv anhand des Zeitraumes zwischen

PSA-Nadir und PSA- Anstieg bzw. der Höhe des Anstiegs wird noch kontrovers diskutiert (Rosser et al. 2002; Ciezki et al. 2005; Pickles 2006). Es ist vorstellbar, dass auch bei einem Teil der hier untersuchten Patienten mit postradiotherapeutischem PSA-Anstieg ein Bouncing-Phänomen vorlag.

Ebenso wenig wie für das klinische bzw. biochemische Risiko war in vorliegender Studie für die Bestrahlungsdosis von 70 bzw. 72 Gy ein Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben statistisch zu sichern. Dieses Ergebnis entspricht dem Tenor der Schlussfolgerungen, die in jüngerer Zeit aus einem systematischen Review von fast 300 überwiegend retrospektiven Studien mit insgesamt über 150.000 Patienten zur Radiotherapie bei Prostatakarzinom gezogen wurden (Nilsson et al. 2004). Danach ließ sich bei Patienten unterschiedlicher Risikogruppen, die der Klassifikation in vorliegender Studie entsprachen, insgesamt kein Gesamtüberlebensvorteil für höhere als die konventionellen Gesamtdosen von 65 bis 70 Gy sichern.

Dagegen sprechen verschiedene Eskalationsstudien in Anbetracht der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Strahlendosen von über 70 Gy (Kuban et al. 2003) für eine verbesserte Tumorkontrolle im diesem Bereich (Zelefsky et al. 1998; Symon et al. 2003). Hier scheint eine Differenzierung nach der Zugehörigkeit zu den drei oben genannten Risikogruppen geboten zu sein.

So liegt das Risiko eines PSA-Rezidivs nach perkutaner Strahlentherapie für Patienten mit lokal begrenztem Karzinom und niedrigem Risiko bei etwa 20 % innerhalb von 10 Jahren, für einen Anteil von mehr als 80 % biochemischer Rezidivfreiheit nach 5 bis 10 Jahren sind Gesamtdosen von 70 bis 72 Gy erforderlich (Stuschke et al. 2004). Zum Nutzen einer Dosissteigerung darüber hinaus sind die Ergebnisse für die Niedrigrisikogruppe bisher uneinheitlich. In einer randomisierten Studie wurden Gesamtdosen von 70 und 78 Gy verglichen. Hier ließ sich bei Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml keine deutliche Verbesserung der biochemischen Rezidivfreiheit durch Steigerung der Gesamtdosis auf 78 Gy erreichen (Pollack et al. 2002). Auch Hanks et al. erzielten bei Patienten mit niedrigem Risiko keinen deutlichen Gewinn durch eine Dosissteigerung (Hanks et al. 2000). Dagegen konnten Kupelian et al. im Rahmen ihrer Multicenter-Studie an einem umfangreichen Patientenkollektiv mit Prostatakarzinomen der Grade T1-2 nach primärer Radiotherapie für Gesamtdosen über 72 Gy signifikant höhere krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten nachweisen als für Gesamtdosen unter 72 Gy (Kupelian et al. 2004; Kupelian et al. 2005).

Bei Vorliegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit einem mittleren bis hohen Risiko lässt sich eine Abhängigkeit des Ergebnisses der perkutanen Strahlentherapie von der Gesamtdosis klarer nachweisen. So zeigte die randomisierte Studie von Pollack et al. bei Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml eine

signifikante Verbesserung der Rezidivfreiheit nach sechs Jahren von 43 auf 64 % bei Gesamtdosen von 70 und 78 Gy (Pollack et al. 2002). Da mit einer Dosisescalation auf 75 Gy oder mehr in dieser Risikogruppe nach fünf Jahren eine biochemische Rezidivfreiheit bei 60 bis 90 % erreicht wurde, empfehlen mehrere Autoren die Anwendung von auf mehr als 70 bis 72 Gy gesteigerten Gesamtdosen (Hanks et al. 2000; Kupelian et al. 2004).

Auch in der Hochrisikogruppe wird nach Gesamtdosen zwischen 72 und 75 Gy mit einem Anteil biochemischer Rezidivfreiheit zwischen 40 % und über 60 % nach 5 Jahren ein deutlich besseres Ergebnis erzielt als nach niedrigeren Gesamtdosen in konventioneller Fraktionierung (Anscher et al. 2000; Hanks et al. 2000; Kupelian et al. 2000; Levegrün et al. 2002; Pollack et al. 2002). In einer Behandlungsserie von Levegrün et al. lagen die zur lokalen Tumorkontrolle über mehr als 2,5 Jahre benötigten Gesamtdosen um 4,5 bis 9 Gy über jenen der Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko (Levegrün et al. 2002).

Der in den oben genannten Studien nachgewiesene Benefit höherer Bestrahlungsdosen für die klinische und biochemische Prognose ließ sich allerdings mit der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben statistisch nicht nachweisen. Gründe hierfür sind in den methodischen Beschränkungen der Untersuchung zu suchen.

Zum einen stand nur ein relativ kleines Patientenkollektiv zur retrospektiven Analyse zur Verfügung. Damit war die Gewinnung einer auf die genaue Fragestellung abgestimmten Datenbasis mit entsprechender Patientenselektion erschwert. So wurde etwa die Risikogruppe 1 häufiger bei niedrigeren Gesamtdosen, die Risikogruppe 3 dagegen häufiger mit höheren Dosen bestrahlt, was methodologisch einer Konfundierung von Untersuchungsvariablen gleichkommt. Eine weitere Einschränkung der Überlebensstatistik resultiert aus dem begrenzten Beobachtungszeitraum bei gleichzeitig geringer Zahl nachweisbarer Rezidive. Im Zusammenspiel mit den genannten Faktoren dürften auch die geringen Dosisunterschiede von zumeist nur 2 Gy zu einer Verschleierung des zu erwartenden Dosis-Wirkungs-Effekts beigetragen haben.

Entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis kann nach Ergebnissen früherer Studien neben der Bestrahlungsdosis auch die Kombination der perkutanen Radiotherapie mit einer Hormontherapie besitzen, insbesondere bei Vorliegen eines Risikoprofils (Bolla et al. 1997; Cellini et al. 1997; Eulau et al. 1998; Bolla et al. 2002; Nilsson et al. 2004). Allerdings existiert bislang kein Therapiestandard für die Kombination aus Bestrahlung und antihormoneller Therapie. Die heute angewandten Behandlungsformen sehen neoadjuvante und adjuvante Ansätze zu unterschiedlichen Zeitpunkten, einfache und doppelte Hormonblockaden

mit Hilfe von LHRH-Agonisten, Antiandrogenen bzw. 5 α R-Hemmern sowie variable Therapiezeiträume vor. Weltweit wird vornehmlich eine Therapiedauer von 9 Monaten propagiert, jedoch werden auch kürzere Intervalle von 6 Monaten angegeben (Zechner 2005).

Auch wenn der genaue Wirkmechanismus der kombinierten Radio- und Hormontherapie noch nicht geklärt ist, kommt es durch die Hormontherapie zu einer Verkleinerung der Prostata, so dass bei ursprünglich vergrößertem Organ eine vergleichsweise kleinräumigere und damit schonendere Radiotherapie durchgeführt werden kann (Chodak et al. 2002). Möglicherweise macht die durch Hormonablation bewirkte Reduktion von Tumorzellen die Radiotherapie wirksamer.

Für Patienten mit T3-Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren konnten mehrere randomisierte Studien demonstrieren, dass eine Langzeithormonablation zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie effektiv und lebensverlängernd ist. In einer Studie von Bolla et al. (EORTC 22863) erbrachte die Kombination der perkutanen Radiotherapie bei 70 Gy mit einem LHRH-Agonisten zur Reduktion von Testosteron und Östradiol einen signifikanten Vorteil bezüglich des 5-Jahre-Überlebens von 62 auf 78 % (Bolla et al. 2002).

Weitere Untersuchungen (RTOG 85-31 und 86-10) wiesen bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit Risikofaktoren eine deutlich verbesserte biochemische Rezidivfreiheit nach, wenn die

Patienten neben der perkutanen Strahlentherapie mit adjuvanten Langzeitandrogenentzug durch einen LHRH-Agonisten oder mit neoadjuvanter Kurzzeittherapie durch einen LHRH-Agonisten und Flutamid behandelt wurden (Horwitz et al. 2001). Während in diesen Studien bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ohne Lymphknotenbefall kein Überlebensvorteil zu sichern war, zeigen neuerdings die 10-Jahres-Ergebnisse der RTOG-Studie 85-31 an nahezu 1000 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor, dass die adjuvante Behandlung mit dem LHRH-Agonisten Goserelin das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom gegenüber alleiniger Radiotherapie signifikant verbessert und die Häufigkeit von Fernmetastasen und Lokalrezidiven signifikant reduziert (Pilepich et al. 2005).

Im Rahmen der randomisierten RTOG-Studie 92-02 wurden ebenfalls Vorteile einer adjuvanten Langzeitandrogenablation bei Prostatakarzinomen (T2c bis T4c, cN0 bis cN1, PSA < 150 ng/ml) nachgewiesen (Hanks et al. 2003). Das krankheitsspezifische Überleben wurde generell signifikant verbessert sowie bei Patienten mit Tumoren mit Gleason-Score 8 bis 10 auch das Gesamtüberleben.

Im weltweit größten einschlägigen Studienprogramm (EPC-Studie) wurden 8113 Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen und Behandlung mit Hilfe des nicht-steroidalen Antiandrogens Casodex über mehr als 5 Jahre nachuntersucht (Wirth et al. 2005). Die

neueste, dritte Auswertung des EPC-Programms nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren zeigt bei adjuvanter Antiandrogenbehandlung zusätzlich zur Radiotherapie eine Reduktion des Progressionsrisikos um 44 %. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor wurde eine signifikante Senkung des Sterberisikos um 35% und damit erstmals auch ein verbessertes Gesamtüberleben beim frühen Prostatakrebs nachgewiesen.

Auch bei Patienten mit erhöhtem Lymphknotenbefallsrisiko oder nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erwies sich die adjuvante Langzeitandrogendeprivation im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie des Beckens und der Prostata als vorteilhaft für das krankheitsfreie Überleben (Bolla et al. 2002; Hanks et al. 2003; Pilepich et al. 2003; Pollack 2003; Roach et al. 2003).

Im Rahmen der vorliegenden Studie erhielten 57,4 % der Patienten eine zusätzliche antiandrogene Therapie. Aufgrund der fehlenden Randomisierung ließ sich hier allerdings kein Zusammenhang mit Therapieergebnis nachweisen.

Die Entscheidung zur primären Radiotherapie setzt stets eine kritische Abwägung vom erwarteten Therapieerfolg und den in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen voraus. Wegen der Toxizität der Bestrahlung kommt es zu einer Belastung gesunder Risikoorgane, die zwangsläufig aufgrund ihrer anatomischen Lage

im Bestrahlungsfeld oder wegen ihrer Nähe zur Prostata im Behandlungszielvolumen liegen. Zu den Risikoorganen zählen vor allem Rektum, Dick- und Dünndarm sowie Harnblase. Nebenwirkungen werden meist anhand der Graduierung der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer) in leichtere Formen (Grade 1-2) und schwere Formen (Grade 3-4) eingeteilt.

Die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen wurde mit 24% für den Urogenitaltrakt und mit 43% für den Gastrointestinaltrakt angegeben (Shipley et al. 1994). Diese sind meist vorübergehender Natur und schwere Ausprägungen sind die Ausnahme. Die beklagten Beschwerden umfassen passagere Proktitiden (über 40 %), leichte Diarrhoen (25-30 %), Dysurie (15-20%) sowie Zystitiden (10%). An lokalen Spätfolgen werden chronische Zystitiden (1-3 %), Proktitiden (2-5 %) sowie Urethrastrikturen und Rektumstenosen (< 3%) beobachtet. Diese seltenen Nebenwirkungen können sehr hartnäckig sein und die Lebensqualität stärker beeinträchtigen.

Erfolgt die Radiotherapie in einer dreidimensional geplanten Drei- oder Mehrfelder-Boxtechnik mit Individualblenden oder Multileaf-Kollimator zur Schonung von Blase und Rektum, lässt sich durch sorgfältige Planung die eingestrahelte Dosis insbesondere an Harnblase und Rektum um bis zu zwei Drittel senken.

Entsprechend geringer fallen die akuten gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen aus (Hanks et al. 2000; Kuban et al. 2003). Spätfolgen vom Grad 1-2 ohne starke Beeinträchtigung der Lebensqualität treten bei bis zu 15 % der Patienten auf (Wiegel et al. 1997), die rektale Spättoxizität konnte von 8 auf 1,7 % gesenkt werden (Hanks et al. 2000; Pan et al. 2002; Symon et al. 2003).

Insgesamt ist die Rate schwerwiegender Langzeitnebenwirkungen vom Grad 3-4 in Bezug auf das Rektum und die Blase bei der modernen perkutanen Radiotherapie gegenüber älteren Befunden auf weniger als 3 % gefallen (Hanks et al. 1997; Zelefsky et al. 1997; Hanks et al. 2000; Pisansky et al. 2000; Pan et al. 2002; Symon et al. 2003). Allerdings zeigt eine gastrointestinale und urogenitale Toxizität von mindestens Grad 2 durchgängig eine Dosisabhängigkeit; so führt eine Bestrahlung mit mehr als 75 Gy ohne spezielle rektal-muköse Protektivmaßnahmen bei mehr als 10 % der Patienten zu schwerer Morbidität (Hanks et al. 1997).

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung traten passagere, überwiegend geringgradige Beschwerden an Darm oder Blase nur bei 51,4 % auf, der Anteil der Patienten mit chronischer Toxizität lag bei 9,3 %. Insgesamt wurden trotz Gesamtdosen von über 70 Gy nur in drei Fällen schwere Nebenwirkungen von Grad > 2 beobachtet, während Wiegel noch einen entsprechenden Anteil von 11% angab (Wiegel et al. 1995). Damit bewegt sich die Nebenwirkungsrate der vorliegenden Studie im Rahmen des in der

Literatur mitgeteilten Rahmens (Shipley et al. 1994; Zelefsky et al. 1997; Hanks et al. 2000; Pisansky et al. 2000; Pan et al. 2002; Symon et al. 2003).

Als wesentliches Ergebnis belegt die Untersuchung somit auch für das vorliegende Patientengut, dass die ab Ende der 1990er Jahre erfolgte Dosisescalation auf über 70 Gy nicht zu einer erhöhten Rate insbesondere schwerer Toxizitäten geführt hat. Wie die aktuelle Literatur zeigt, kann eine Dosisescalation sogar in Bereiche von 74 – 78 Gy mit entsprechend verbesserter Tumorkontrolle, jedoch ohne signifikant zunehmende Nebenwirkungen erfolgen (Michalski et al. 2004; Dearnaley et al. 2005; Michalski et al. 2005; Peeters et al. 2005).

Weitere Dosisescalationen sind durch die flächendeckende Einführung der IMRT vorstellbar (Lt).

Bei der Wahl des Zielvolumens für die Radiotherapie sind primär die ursprüngliche Tumorausdehnung sowie der Differenzierungsgrad des Tumors von Bedeutung. Das Planungszielvolumen umfasst das klinische Zielvolumen sowie einen Sicherheitssaum, der Positionierungsungenauigkeiten ebenso wie Organbewegungen des Patienten während der Therapie berücksichtigt.

Die konformale Radiotherapie, bei der das Zielvolumen in einem dreidimensionalen Patientenmodell definiert und durch einen Bestrahlungsplan mit hoher Konformität bei gleichzeitig steilen Dosisgradienten zu kritischen Risikoorganen erfasst wird, zeichnet

sich durch eine verbesserte Schonung der an die Prostata angrenzenden strahlenempfindlichen Organe (Harnblase, Enddarm) aus und bietet bei hoher Schonung der Normalgewebe, insbesondere des Rektums, die Möglichkeit zu einer Dosis- eskalation mit Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (Zeleftsky et al. 1998; Dearnalay et al. 1999).

Für eine präzise perkutane Radiatio mit einem möglichst geringen Dosisvolumen an den Risikoorganen ist eine reproduzierbare, stabile Positionierung und Immobilisierung des Patienten erforderlich. In der Literatur wurde die optimale Bestrahlungsposition für Patienten mit Prostatakarzinom in jüngerer Zeit kontrovers diskutiert (Stroom et al. 1999; Weber et al. 2000; Bayley et al. 2004). Stroom et al. beobachteten bei der Bauchlage etwas weniger zufällige, aber mehr systematische Variationen der Prostatabewegung, so dass die Bestrahlungssäume ähnlich waren (Stroom et al. 1999).

In der Untersuchung von Weber war die Bauchlage mit einer höheren Dosis am Rektum bei 33 % und an der Blase bei 39 % der Patienten assoziiert (Weber et al. 2000). Eine gleichzeitig höhere Dosis an Rektum und Blase wurde bei 39 % der Patienten in Rückenlage, aber nur 11 % der Patienten in Bauchlage beobachtet. Die Rektum- und Blasendosisvolumina waren häufig in Bauchlage größer als in Rückenlage. Eine höhere systematische Setup-

variation ergab sich bei der Bauchlage, insbesondere bei Fehlen von Immobilisierungshilfen.

Auch Bayley et al. beobachteten in Rückenlage signifikant weniger Prostatabewegungen als in der Bauchlage, die ein größeres Planungszielvolumen mit erhöhten Dosen an den kritischen Organen erforderte (Bayley et al. 2004).

In vorliegender Studie wurde die Behandlung bei 90 % der Patienten als ausschließlich lokale Radiatio in Rückenlage durchgeführt. Bei den übrigen Fällen war auch die Bestrahlung der iliakalen Lymphknoten in Bauchlage angezeigt, die in Anbetracht des größeren Bestrahlungsfeldes eine bessere Dünndarmschonung gewährleistet. Wegen der geringen Fallzahl war in vorliegender Studie allerdings keine entsprechende Statistik möglich.

Die Prostatabewegung während der Radiatio hängt von unterschiedlicher Blasen- bzw. Rektumfüllung ab. Als Lagerungshilfen kommen vorrangig Beckenmasken sowie Rektumballonkatheter zu Einsatz, die mit Luft gefüllt werden und die Eigenbeweglichkeit der Prostata minimieren sollen (Hanks et al. 1997).

Ein endorektaler Ballonkatheter stellt eine einfache Methode dar, um Schwankungen der Rektumfüllung während der Behandlung zu reduzieren und damit die Prostata zu immobilisieren. So stellte McGary unter Anwendung eines Rektumballons keine Organverschiebung unter normalen Atmungsbedingungen fest (McGary et al. 2002). Wegen der verringerten Prostatabewegung während

der Behandlung lassen sich die Schutzränder und damit die strahlenexponierte Fläche der Rektumschleimhaut reduzieren. Gerstner et al. konnten zeigen, dass ein endorektaler Ballon zu einer Distanzzunahme zwischen Prostata und hinterer Rektumwand führt, die zu deren verbessertem Schutz führt (Gerstner et al. 1999). Außerdem erlaubt er es, die Position der vorderen Rektumwand bei der täglichen Behandlung zu bestimmen (Wachter et al. 2002).

Vorteile eines Ballonkatheters wurden allerdings nicht in allen Untersuchungen beobachtet. So stellte eine Studie der Tübinger Universitätsklinik für Radioonkologie trotz unterschiedlicher Lagerungshilfen, darunter Rektumballon, beträchtliche und individuell breit gestreute Positionierungsungenauigkeiten fest (Bakai et al. 2002). Eine aktuelle niederländische Studie konnte keine Reduzierung der interfraktionellen Prostatabeweglichkeit durch den Einsatz eines endorektalen Ballons konstatieren (van Lin et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurden 80 % der untersuchten Patienten mit Hilfe eines endorektalen Ballonkatheters bestrahlt. Das mittlere rektale Dosisvolumen lag bei diesen Patienten mit 47,3 % signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Ballon mit 49,8 %. Zu einem günstigen Ergebnis waren an demselben Behandlungszentrum bereits Schiebe et al. gelangt, die mit Hilfe eines Rektumballonkatheters (40 ml) die mittlere rektale Dosisvolumenbelastung von 71% auf 64% und den Prozent-Volumen-

Anteil mit einer Dosisbelastung > 45 Gy von 44% auf 35% reduzieren konnten (Schiebe et al. 2001).

Auch Wachter et al. konnten eine Reduzierung der Spättoxizität erreichen, indem durch einen Ballon die strahlenexponierte Fläche der Rektumschleimhaut minimiert wurde (Wachter et al. 2002). Bei Patel ließ sich bei der 3D-konformalen Radiotherapie mit Gesamtdosen von 65 Gy oder mehr das durchschnittliche Rektumvolumen durch die Benutzung eines endorektalen Ballons sogar auf 61 % reduzieren (Patel et al. 2003). In vorliegender Untersuchung konnte weder für die Gesamtdosis (70 versus 72 Gy) noch für das lokale Dosisvolumen an Rektum und Blase ein signifikanter Einfluss auf das Vorliegen von akuten oder chronischen Nebenwirkungen ermittelt werden. Allerdings lag der Anteil der Patienten mit akuter Toxizität am Darm mit 27,7 % unter Verwendung eines endorektalen Ballons signifikant niedriger als ohne Ballon mit 50 % und unterstreicht die Nützlichkeit dieses Hilfsmittels. Auch in einer Untersuchungsreihe von Teh wurde die rektale Toxizität bei einer intensitätsmodulierten Radiotherapie unter Verwendung eines luftgefüllten Rektumballons erhoben (Teh et al. 2002; Teh et al. 2005). Mehr als 80 % der dort untersuchten Patienten hatten keine rektalen Nebenwirkungen. Keiner der Patienten wies ein Dosisvolumen am Rektum von mehr als 25 % bei einer Gesamtdosis von 70 Gy oder mehr auf. Auch die gute Toleranz

eines endorektalen Ballons wurde kürzlich erneut nachgewiesen
(Bastash et al. 2006).

Schlussfolgerungen

Das Behandlungskonzept in der Primärbehandlung des Prostatakarzinoms hat sich während der letzten Jahre entsprechend der technischen Weiterentwicklung hin zur dreidimensionalen Behandlungsplanung verändert. Als qualitätssichernde Maßnahme belegt die vorliegende Untersuchung, dass die Änderung der strahlentherapeutischen Technik im Sinne einer Dosisescalation bei konstant niedriger Nebenwirkungsrate vor Ort in Übereinstimmung mit den Literaturangaben umgesetzt wurde.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Überlebenszeiten entsprechen insgesamt den in der Literatur mitgeteilten Daten. Ergebnisse früherer Studien lassen eine Verbesserung der Überlebenszeiten durch Dosisescalation erwarten. Wegen einer geringen Fallzahl, eines kurzen Nachbeobachtungszeitraums und geringer Dosisunterschiede war dieser Effekt in vorliegender Untersuchung jedoch nicht nachweisbar.

Außerdem ließ sich aufgrund fehlender Standardisierung der Einfluss der Hormontherapie nicht eruieren.

Die Reduktion von Nebenwirkungen durch Einsatz eines endorektalen Ballons konnte bestätigt werden. In Anbetracht einer insgesamt geringen Nebenwirkungsrate, bei der in Übereinstimmung mit der Literatur nur in seltenen Einzelfällen Toxizitätsgrade > 2 auftraten, konnten keine weiteren Abhängigkeiten von Nebenwirkungen statistisch nachgewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Prostatakarzinom steht an erster Stelle der malignen Erkrankungen des Mannes. Neben der radikalen Prostatektomie ist die Radiotherapie heute eine fest etablierte Behandlungsform mit aktuell gleich guten Ergebnissen, die in Abhängigkeit von Tumorstadium und biochemischem Risiko als mit primär-kurativer oder adjuvanter Zielsetzung zum Einsatz kommt. Die korrekte Indikationsstellung und die Wahl adäquater Bestrahlungsparameter sind entscheidend für die Erzielung eines bestmöglichen Therapieerfolgs bei möglichst geringer chronischer Toxizität. In vorliegender Studie wurde daher ein Kollektiv von n=216 Patienten mit Prostatakarzinom im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, die zwischen Ende 1999/Anfang 2000 und Ende 2003 wegen eines Prostatakarzinoms eine adjuvante Radiotherapie der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Städtischen Klinikums Braunschweig erhielten, retrospektiv untersucht. Das Hauptinteresse galt dabei den Faktoren der Überlebenswahrscheinlichkeit sowie den Auswirkungen von Strahlendosis und -applikation auf die lokale Toxizität.

Ergebnisse:

Entsprechend ihrem klinischen und biochemischen Risiko entfielen 40 % der Patienten auf die Gruppe mit geringem Risiko, 34 % auf die Gruppe mit mittlerem Risiko und 26 % auf die Gruppe mit hohem Risiko. Die Bestrahlungsdauer betrug bei 85 % der Patienten jeweils zwei Monate, wobei 63 % eine Gesamtdosis bis zu 70,2

Gy, die übrigen eine Dosis von 72 Gy erhielten. Eine zusätzliche Antiandrogentherapie erhielten 57 % der Patienten.

Der mediane PSA-Wert vor Beginn der Radiatio lag bei 8,4 ng/ml, der letzte vor Studienabschluss ermittelte Wert bei 0,5 ng/ml. Bei einem PSA-Anstieg zeigten 19 % der Patienten nach durchschnittlich 19,3 Monaten. Patienten mit unterschiedlichem biochemischem Risiko wiesen bei der letzten PSA-Bestimmung keine signifikant unterschiedlichen Werte auf.

Metastasen wurden bei 7,4 % der Patienten festgestellt.

Bis zum Studienende waren 88,4 % der Patienten noch am Leben. Die Gesamtüberlebenschance unterschied sich weder in den drei Risikogruppen noch zwischen Patienten mit initialen PSA-Werten < 10 ng/ml versus > 10 ng/ml signifikant. Ebenso unterschieden sich das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben nicht signifikant zwischen Patienten, die mit Gesamtdosen $\leq 70,2$ Gy versus $> 70,2$ Gy bestrahlt wurden.

Die Behandlung wurde 90 % der Patienten in Rückenlage durchgeführt, einen endorektalen Ballonkatheter erhielten 80 % der Patienten. Die Dosisvolumina an Rektum und Blase lag jeweils bei einem Medianwert von 47,5 %.

Akute Nebenwirkungen am Darm zeigten 32 % der Patienten, an der Blase 39 % der Patienten. Insgesamt 9 % der Patienten zeigten chronische Nebenwirkungen, und zwar 6 % am Darm und 4 % an der Blase. Die Anteile von Patienten mit akuter oder

chronischer Toxizität an Darm und Blase unterschieden sich nicht signifikant bei Gesamtdosen von $\leq 70,2$ Gy versus $> 70,2$ Gy.

Patienten mit rektalem Ballonkatheter wiesen ein geringeres Dosisvolumen am Rektum (47,3 versus 49,8 %) und signifikant seltener eine akute Toxizität am Darm (28 % versus 50 %) auf als Patienten ohne Ballon.

Schlussfolgerungen:

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Überlebenszeiten und Nebenwirkungsraten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.

Eine zu erwartende Verbesserung der Überlebenszeiten durch Dosisescalation war in vorliegender Studie wegen einer geringen Fallzahl, eines kurzen Nachbeobachtungszeitraums und geringer Dosisunterschiede nicht nachweisbar. Außerdem ließ sich aufgrund fehlender Randomisierung der Einfluss der Hormontherapie nicht bestimmen.

Die Reduktion von Nebenwirkungen durch Einsatz eines endorektalen Ballons konnte bestätigt werden. In Anbetracht einer insgesamt geringen Nebenwirkungsrate konnten keine weiteren Abhängigkeiten von Nebenwirkungen statistisch nachgewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Altwein, J.E. (2001).

Prostatakarzinom. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren
Uroonkologie. 3. Aufl. H. Rübben. Berlin-Heidelberg-New York, Springer.

Anscher, M., Clough, R., Dodge, R. (2000).

Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 369-375.

Bagshaw, M.A., Cox, R.S., Ramback, J.E. (1990).

Ramback radiation therapy for localized prostate cancer: Justification by longterm follow-up.
Urol Clin North Am 17: 787-802.

Bakai, A., Paulsen, F., Plasswilm, L., Bamberg, M., Nüsslin, F. (2002).

Untersuchungen zur Positionierungsgenauigkeit bei Prostatakonformationsbestrahlungen mittels Portal-Imaging.
Strahlenther Onkol 178: 84-90.

Bastasch, M., Teh, B., Mai, W., McGary, J., Grant, W., Butler, E. (2006).

Tolerance of endorectal balloon in 396 patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer.
Am J Clin Oncol 29: 8-11.

Bayley, A., Catton, C., Haycocks, T., Kelly, V., Alasti, H., Bristow, R., Catton, P., Crook, J., Gospodarowicz, M., McLean, M., Milosevic, M., Warde, P. (2004).

A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer.
Radiother Oncol 70: 37-44.

Betz, J., Hentschel, S., Hundsdörfer, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Lehnert, M., Schön, D., Stegmaier, C., Ziegler, H. (2004).
Prozentualer Anteil der Krebsformen, Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle in Deutschland, Prostata
Krebs in Deutschland. 4. Aufl. A. B. K. in and D. i. Z. m. d. R. K.
Institut. Saarbrücken: 9-11, 64-67.

Black, R.J. (1997).

Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990.
Eur J Cancer 33: 1075-1107.

Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J., Mirimanoff, R., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Mattelaer, J., Torecilla, J., Pfeffer, J., Cutajar, C., Zurlo, A., Pierat, M. (2002).

Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial.
Lancet 360: 103-106.

Bolla, M., Gonzalez, D., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R.O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Gil, T., Collette, L., Pierart, M. (1997).

Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin.
N Engl J Med 337: 295-300.

Bolla, M., Van Poppel, H., Van Cangh, P., Vekemans, K., Rigatti, P., Haustermans, K., Bulens, P., Villa, E., Collette, L. (2004).
Post-operative radiotherapy (P-RXT) after radical prostatectomy (Px) improves progression-free survival (PFS) in pT3N0 prostate cancer (PC) (EORTC 22911).

Int J Radiat Oncol Biol Phys 60 (Suppl 1): S186 (abs 93).

Breul, J., Zimmermann, F., P., D., R., P. (2003).

Prostatakarzinom

Urogenitale Tumoren. T. München. München, Zuckerschwerd: 15-16.

Cadeddu, J., Partin, A., DeWeese, T., Walsh, P. (1998).

Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy.
J Urol 159: 173-178.

- Catalona, W., Smith, D. (1994).**
5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer.
J Urol 152: 1837-1842.
- Catton, C., Gospodarowicz, M., Warde, P., Panzarella, T., Catton, P., McLean, M., Milosevic, M. (2001).**
Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate.
Radiother Oncol 59: 51-60.
- Cellini, N., Luzi, S., Morganti, A.G., Balducci, M., Gaiazza, M., Salvi, G., Trodella, L., Valentini, V. (1997).**
Neoadjuvant combined hormonal therapy and radiotherapy with external beam irradiation in prostatic carcinoma.
Radiol Med (Torino) 93: 446-450.
- Chodak, G.W., Keane, T., Klotz, L. (2002).**
Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate.
Urology 60: 201-208.
- Ciezki, J.P., Reddy, C.A., Garcia, J., Angermeier, K., Ulchaker, J., Mahadevan, A., Chehade, N., Altman, A., Klein, E.A. (2005).**
PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 714-718.
- Coetzee, L., Hars, V., Paulson, D. (1996).**
Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy.
Urology 47: 232-235.
- Crook, J.M. (1997).**
Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen.
Cancer 79: 328-336.
- Dearnalay, D., Khoo, V., Norman, A., Meyer, L., Nahum, A., D., T. (1999).**
Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial.
Lancet 353: 267-272.

Dearnaley, D., Hall, E., Lawrence, D., Huddart, R., Eeles, R., Nutting, C., Gadd, J., Warrington, A., Bidmead, M., Horwich, A. (2005).

Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects.

Br J Cancer 92: 488-498.

Didinger, B., Schulz-Ertner, D., Wannemacher, M., Debus, J. (2003).

Moderne Techniken in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms.

Radiologe 43: 448-454.

Eulau, S., Tate, D., Stamey, T. (1998).

Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 735-740.

Forman, J., Meetze, K., Pontes, E., Wood, D., Shamsa, F., Rana, T., Porter, A.T. (1997).

Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level.

J Urol 158: 1436-1440.

Fusi, A., Procopio, G., Della Torre, S., Ricotta, R., Bianchini, G., Salvioni, R., Ferrari, L., Martinetti, A. (2004).

Treatment options in hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.

Tumori 90: 535-546.

Gerstner, N., Wachter, S., Dörner, D., Goldner, G., Colotto, A., Potter, R. (1999).

Die Bedeutung eines Rektumballons als interne Immobilisation bei der konformalen Strahlentherapie.

Strahlenther Onkol 175: 232-238.

Gleason, D.F. (1977).

Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma

Urologic Pathology: The Prostate. M. Tannenbaum. Philadelphia, Lea & Febiger: 171-198.

Gleason, D.F., Mellinger, G.T. (1974).

Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.

J Urol 111: 58-64.

Hancock, S.L., Cox, R.S., Bagshaw, M.A. (1995).

Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University.

J Urol 154: 1412-1417.

Hanks, G., Hanlon, A., Pinover, W. (2000).

Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 823-832.

Hanks, G., Pajak, T., Porter, A., Grignon, D., Brereton, H., Venkatesan, V., Horwitz, E., Lawton, C., Rosenthal, S., Sandler, H., Shipley, W. (2003).

Phase III trial on long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.

J Clin Oncol 21: 3972-3978.

Hanks, G., Schultheiss, T., Hanlon, A., Hunt, M., Lee, W., Epstein, B., Coia, L. (1997).

Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 543-550.

Hanks, G.E. (1991).

External beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of care studies in the United States.

Monogr Natl Cancer Inst 7: 75-84.

Hanlon, A.L., Pinover, W.H., Horwitz, E.M., Hanks, G.E. (2001).

Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 845-849.

Hehr, T., Hoffmann, W., Bamberg, M. (2000).

Prinzipien der Strahlentherapie

Onkologie - Ein Buch für die Weiterbildung. G. Kornhuber. München, Zuckschwerdt.

Hille, A., Schmidberger, H., Tows, N., Weiss, E., Vorwerk, H., Hess, C.F. (2005).

The impact of varying volumes in rectal balloons on rectal dose sparing in conformal radiation therapy of prostate cancer. A prospective three-dimensional analysis.
Strahlenther Onkol 181: 709-716.

Höcht, S., Wiegel, T., Schostak, M., Hinkelbein, W. (2002).

Adjuvante und Salvage-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie.
Onkologie 25: 201-206.

Hoffmann, W., Bamberg, M. (1996).

Perkutane Radiotherapie

Kompendium der internistischen Onkologie, Teil 1, 2. Auflage. H. J. Schmoll. Berlin-Heidelberg, Springer: 305-310.

Horwitz, E., Winter, K., Hanks, G., Lawton, C., Russell, A., Machtay, M. (2001).

Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-11 indicates an advantage for long-term vs. short-term, adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 947-956.

Huland, H. (2001).

Tumoren: Prostatakarzinom

Urologie. 2. Aufl. R. E. Hautmann, Huland, H. Berlin-Heidelberg, Springer: 238-249.

Johannsen, M., Wilke, K., Schnorr, D., Loening, S.A. (2004).

Taxane in der Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Urologe A 43: 160-167.

Kamat, A., Babaian, K., Cheung, M., Naya, Y., Huang, S., Kuban, D., Babaian, R. (2003).

Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy.
J Urol 170: 1860-1863.

Kaplan, I.D., Cox, R.S., Bagshaw, M.A. (1993).

Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: followup.

J Urol 149: 519-522.

Kuban, D., Pollack, A., Huang, E. (2003).
Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 1260-1268.

**Kupelian, P., Kuban, D., Thames, H., Levy, L., Horwitz, E.,
Martinez, A., Michalski, J., Pisansky, T., Sandler, H., Shipley,
W., Zelefsky, M., Zietman, A. (2005).**
Improved biochemical relapse-free survival with increased external
radiation doses in patients with localized prostate cancer: the
combined experience of nine institutions in patients treated in 1994
and 1995.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 415-419.

Kupelian, P., Mohan, D., Lyons, J., Klein, E., Reddy, C. (2000).
Higher than standard radiation dosis with or without androgen
deprivation in the treatment of localized prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 567-574.

**Kupelian, P., Potters, L., Khuntia, D., Ciezki, J., Reddy, C.,
Reuther, A., Carlson, T., Klein, E. (2004).**
Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external
beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or
combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate
cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 25-33.

Lee, W.R., Hanlon, A.L., Hanks, G.E. (1996).
Prostate specific antigen nadir following external beam radiation
therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship
between nadir level and disease-free survival.
J Urol 156: 450-453.

**Levegrün, S., Jackson, A., Zelefsky, M., Venkatrman, E.,
Skwarchuk, M., Schlegel, W., Fuks, Z., Leibel, S., Ling, C.
(2002).**
Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after
threedimensional conformal radiation therapy of prostate cancer.
Radiother Oncol 63: 11-26.

Link, P., Freiha, F., Stamey, T. (1991).

Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy.

J Urol 145: 532-534.

Lippert, H. (1996).

Lehrbuch Anatomie. 4. Aufl. München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg.

Lyman, J. (1985).

Complication probability as assessed from dose-volume histograms.

Radiat Res Suppl 8: 13-19.

McGary, J., Teh, B., Butler, E., Grant, W. (2002).

Prostate immobilization using a rectal balloon.

J Appl Clin Med Phys 3: 6-11.

McNeal, J.E. (1981).

The zonal anatomy of the prostate.

The Prostate 2: 35-49.

Michalski, J., Winter, K., Purdy, J., Parliament, M., Wong, H.,

Perez, C., Roach, M., Bosch, W., Cox, J. (2005).

Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 706-713.

Michalski, J., Winter, K., Purdy, J., Perez, C., Ryu, J.,

Parliament, M., Valicenti, R. (2004).

Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 735-742.

Montie, J.F. (1994).

Follow-up after radical prostatectomy or radiation therapy for prostate cancer.

Urol Clin North Am 21: 673-676.

Morris, M., Dallow, K., Zietman, A., Park, J., Althausen, A.,

Heney, N., Shipley, W. (1997).

Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 731-736.

Müller, R.P. (1998).

Radiotherapie des Prostatakarzinoms.
Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie" der
Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. AWMF-Leitlinien-Register
Nr. 052/003.

NcNeal, J.E. (1969).

Origin and development of carcinoma of the prostate.
Cancer 23: 24.

Nilsson, S., Norlen, B.J., Widmark, A. (2004).

A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer.
Acta Oncol 43: 316-381.

Ohuri, M., Wheeler, T.M., Scardino, P.T. (1994).

The new american joint committee on cancer and international union
against cancer TNM classification of prostate cancer: clinicopathologic
correlations.
Cancer 73: 104-114.

Pan, C., Kim, K., Taylor, J. (2002).

Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer
treated with external beam radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 1139-1145.

**Partin, A., Mangold, L., Lamm, D., Walsh, P., Epstein, J.,
Pearson, J. (2001).**

Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin
Tables) for the new millennium.
Urology 58: 843-848.

Partin, A., Pearson, J., Landis, P. (1994).

Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical
prostatectomy to distinguish local recurrence from distant
metastases.
Urology 43: 649-655.

Patel, R., Orton, N., Tome, W., Chappell, R., Ritter, M. (2003).

Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound
localization in conformal radiation therapy for prostate cancer.
Radiother Oncol 67: 285-294.

Peeters, S., Heemsbergen, W., van Putten, W., Slot, A., Tabak, H., Mens, J., Lebesque, J., Koper, P. (2005).

Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1019-1034.

Penson, D.F., McLerran, D., Feng, Z., Li, L., Albertsen, P.C., Gilliland, F.D., Hamilton, A., Hoffman, R.M., Stephenson, R.A., Potosky, A., Stanford, J.L. (2005).

5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 173: 1701-1705.

Petrovich, Z., Lieskovsky, G., Stein, J., Huberman, M., Skinner, D. (2002).

Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int* 89: 604-611.

Pickles, T. (2006).

Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 1355-1359.

Pilepich, M., Winter, K., Lawton, C., Krisch, R., Wolokov, H., Movsas, B., Hug, E., Asbell, S., Grignon, D. (2003).

Androgen suppression adjuvant to radiotherapy in carcinoma of the prostate, long-term results of phase III RTOG study 85-31.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 57 (2 Suppl): S172-S173.

Pilepich, M., Winter, K., Lawton, C., Krisch, R., Wolkov, H., Movsas, B., Hug, E., Asbell, S., Grignon, D. (2005).

Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1285-1290.

Pisansky, T., Kozelsky, T., Myers, R., Hillman, D., Blute, M., Buskirk, S., Chevillie, J., Ferrigni, R., Schild, S. (2000).

Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer.

J Urol 163: 845-850.

Pollack, A. (2003).

A call for more with a desire for less: pelvic radiotherapy with androgen deprivation in the treatment of prostate cancer.
J Clin Oncol 21: 1899-1901.

Pollack, A., Zagrs, G., Strakschall, G., Antolak, J., Lee, J., Huang, E., von Eschenbach, A., Kuban, D., Rosen, I. (2002).

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

Roach, M., DeSilvia, M., Lawtob, C., Uhl, V., Machtay, M., Seidler, M., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S., Valicenti, R., Han, S., Thomas, C., Shipley, W. (2003).

Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression.
J Clin Oncol 21: 1904-1911.

Robert-Koch-Institut (2004).

Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 4. überarb., akt. Aufl. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Saarbrücken.

Rosser, C.J., Kuban, D.A., Levy, L.B., Chichakli, R., Pollack, A., Lee, A.K., Pisters, L.L. (2002).

The prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer.
J Urol 168: 2001-2005.

Schiebe, M., Pinkert, U., Hennig, I., Förg, T., Hoffmann, W. (2001).

Konformale Strahlentherapie des Prostatakarzinoms - Einfluss der internen Immobilisation durch Rektumballonkatheter auf die Risikoorganbelastung.
Strahlenther Onkol 177: 25.

Schwarz, R. (2003).

Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.
Urologe A 42: 1212-1220.

Shipley, W.U., Zietmann, A.L., Hanks, G.E., Coen, J.J., Caplan, R.J., Won, M., Zagars, G.K., Asbell, S.O. (1994).

Treatment related sequelae following external beam irradiation for prostatic cancer: A review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor.

J Urol 152: 1799-1805.

Stenzl, A., Ed. (2004).

Prostatakarzinom. Schriftenreihe Therapieempfehlungen des ITZ
Tübingen. Tübingen.

Stokes, S. (2000).

Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 129-136.

Stroom, J., Koper, P., Korevaar, G., van Os, M., Janssen, M., de Boer, H., Levendag, P., Heijmen, B. (1999).

Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position.

Radiother Oncol 51: 237-248.

Stuschke, M., Budach, V., Böhmer, D. (2004).

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Dtsch Arztebl 101: A-2690-2694.

Sylvester, J., Blasko, J., Grimm, P., Meier, R., Malmgren, J. (2003).

Ten-year biochemical relapse free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 944-952.

Symon, Z., Griffith, K., McLaughlin, W. (2003).

Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 384-390.

Syndikus, I., Pickles, T., Kostashuk, E., Sullivan, L. (1996).

Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control.

J Urol 155: 1983-1986.

Teh, B., Dong, L., McGary, J., Mai, W., Grant, W., Butler, E. (2005).

Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Med Dosim* 30: 25-30.

Teh, B., McGary, J., Dong, L., Mai, W., Carpenter, L., Lu, H., Chiu, J., Woo, S., Grant, W., Butler, E. (2002).

The use of rectal balloon during the delivery of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer: more than just a prostate gland immobilization device? *Cancer J* 8: 476-483.

UICC (2002).

TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York, Springer.

van Lin, E., van der Vight, L., Witjes, J., Huisman, H., Leer, J., Visser, A. (2005).

The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 278-288.

Vargas, C., Kestin, L., Weed, D., Krauss, D., Vicini, F., Martinez, A. (2005).

Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 714-724.

Vicini, F., Ziaja, E., Kestin, L., Brabbins, D., Stromberg, J., Gonzalez, J., Martinez, A. (1999).

Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 54: 111-117.

Wachter, S., Gerstner, N., Dörner, D., , Goldner, G., Colotto, A., Wambersie, A., Potter, 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.

Weber, D.C., Nouet, P., Rouzaud, M., Miralbell, R. (2000).
Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 365-371.

Weiss, E., Hess, C.F. (2003).
The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy theoretical aspects and practical experiences.
Strahlenther Onkol 179: 21-30.

Whitmore, W.F.J. (1984).
Natural history and staging of prostate cancer.
Urol Clin North Am 11: 205-220.

Wiegel, T., Bressel, M., Carl, U. (1995).
Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy – results of 56 patients.
Eur J Cancer 31A: 5-11.

Wiegel, T., Hinkelbein, W., Steiner, U., Miller, K. (1997).
Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control.
J Urol 159: 965-966.

Wirth, M., Tyrrell, C., Delaere, K., Sanchez-Chapado, M., Ramon, J., Wallace, D., Hetherington, J., Pina, F., Heyns, C., Borchers, T., Morris, T., Armstrong, J. (2005).
Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme.
Prostate Cancer Prostatic Dis 8: 194-200.

Wolff, J.M. (1999).
Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase.
Anticancer Res 19: 2653-2655.

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

Zechner, O. (2005).

Die intermittierende Hormonsuppression beim Prostatakarzinom.
J Urol Urogynäkol 12 (Sonderheft 3) 12 (Sonderheft 3): 6-8.

Zeleftsky, M., Aschkenasy, E., Kelsen, S., Leibel, S. (1997).

Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 327-333.

**Zeleftsky, M.J., Leibel, S.A., Gaudin, P.B., Kutcher, G.J.,
Fleshner, N.E., Venkatramen, E.S., Reuter, V.E., Fair, W.R.,
Ling, C.C., Fuks, Z. (1998).**

Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 491-500.

Zincke, H., Bergstralh, E.J., Blute, M.L. (1994).

Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1143 patients of a single institution.
J Clin Oncol 12: 2254-2263.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Hoffmann für die Überlassung des Dissertationsthemas und die kontinuierliche gute Betreuung während des Entstehens der Arbeit.

Lebenslauf