

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universitätsmedizin Rostock**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. G. Hildebrandt

***Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse und –endpunkte von
Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom, die eine definitive
perkutane Strahlentherapie erhalten haben***

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Jonas Thum, geb. am 11.06.1996 in Malchin

Rostock, 04/07/2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen
4.0 International Lizenz.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
- Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
2. Gutachter: PD Dr. med. Desiree Louise Drager, M.A.
- Universitätsmedizin Rostock, Urologische Klinik und Poliklinik
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt (ApL)
- Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Vorwort | 7 |
| 2. Einleitung..... | 8 |
| 2.1. Epidemiologie | 8 |
| 2.2. Risikofaktoren..... | 8 |
| 2.3. Prävention | 9 |
| 2.4. Symptomatik..... | 10 |
| 2.5. Anatomie | 10 |
| 2.5.1 Topographie | 11 |
| 2.5.2 Histologie | 12 |
| 2.6. Histopathologie | 13 |
| 2.7 Diagnostik | 14 |
| 2.7.1. Digital-Rektale Untersuchung..... | 14 |
| 2.7.2. PSA-Bestimmung..... | 15 |
| 2.7.3. Prostata-Stanzbiopsie | 15 |
| 2.7.4. Gleason-Score | 15 |
| 2.8. Tumorstaging..... | 17 |
| 2.8.1. Multiparametrische Magnetresonanztomographie/PI-RADS | 20 |
| 2.8.2. Skelettszintigraphie/PET-CT..... | 21 |
| 2.9. Therapieoptionen | 22 |
| 2.9.1. Active Surveillance | 22 |
| 2.9.2. Watchful Waiting | 23 |
| 2.9.3. Operative Therapie | 23 |
| 2.9.4. Radiotherapie..... | 24 |
| 2.9.5. Androgendeprivative herapie (ADT)..... | 25 |
| 2.10. Definitive perkutane Strahlentherapie..... | 26 |

| | |
|---|----|
| 2.10.1. Strahlenbiologische Grundlagen..... | 27 |
| 2.10.2. Dosisbegriffe & α -/ β -Wert..... | 27 |
| 2.10.3. Bestrahlungsplan | 28 |
| 2.11. Therapiebedingte Nebenwirkungen..... | 29 |
| 2.12. Nachsorge und Kontrolle | 29 |
| 2.13. Prognose..... | 30 |
| 3. Zielsetzung..... | 30 |
| 4. Material und Methoden..... | 31 |
| 4.1. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum | 31 |
| 4.2. Datenverarbeitung und statistische Auswertung..... | 32 |
| 4.3. Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC)..... | 34 |
| 5. Ergebnisse | 35 |
| 5.1. Patientenspezifische Merkmale | 35 |
| 5.1.1. Karnofsky-Index | 35 |
| 5.1.2. Body-Mass-Index | 35 |
| 5.1.3. Altersverteilung..... | 35 |
| 5.2. Tumorspezifische Merkmale | 36 |
| 5.2.1. T-Stadium..... | 36 |
| 5.2.2. Perineuralscheidenstatus | 36 |
| 5.2.3. Gleason-Gruppe..... | 36 |
| 5.2.4. PSA-Gruppen..... | 37 |
| 5.2.5. Risikogruppen | 38 |
| 5.3. Tumorspezifische Merkmale als Prognosefaktoren | 39 |
| 5.4. Definitive perkutane Radiotherapie | 40 |
| 5.5. Gruppierung nach Bestrahlungstechnik | 42 |
| 5.6. Primäre Behandlungsergebnisse | 42 |

| | |
|--|----|
| 5.6.1. PSA-Verlauf | 43 |
| 5.6.2. Akute Toxizitäten | 44 |
| 5.6.3. Chronische Toxizitäten..... | 46 |
| 5.7. Lebensqualitätsanalyse | 48 |
| 5.7.1. Funktionsskalen | 48 |
| 5.7.2. Symptomskalen..... | 50 |
| 5.8. Fernrezidive | 51 |
| 5.9. Gesamtüberleben | 52 |
| 5.9.1. Bestrahlungsmodalität..... | 53 |
| 5.9.2. Kumulative Gesamtdosis | 54 |
| 5.9.3. Risikogruppe | 56 |
| 5.9.4. Diagnosealter | 58 |
| 5.9.5. T-Stadium..... | 59 |
| 5.9.6. PSA bei Erstdiagnose..... | 60 |
| 5.9.7. Erreichen eines 24-Monats-Nadirs von 1,5ng/ml..... | 61 |
| 5.9.8. Therapiebegleitende androgendeprivative Therapie..... | 62 |
| 5.9.9. Prätherapeutische Perineuralscheideninvasion | 63 |
| 5.9.10. Posttherapeutisches Hämoglobin..... | 64 |
| 5.9.11. Multivariate Analyse | 65 |
| 5.10. Inzidenz biochemischer Rezidive | 67 |
| 5.10.1. Bestrahlungsmodalität..... | 68 |
| 5.10.2. Kumulative Gesamtdosis | 69 |
| 5.10.3. Risikogruppe | 70 |
| 5.10.4. T-Stadium..... | 72 |
| 5.10.5. PSA bei Erstdiagnose..... | 73 |
| 5.10.6. Erreichen eines 24-Monats Nadirs von 1,5 ng/ml | 74 |

| | |
|---|-----|
| 5.10.7. Therapiebegleitende androgendeprivative Therapie..... | 75 |
| 5.10.8. Prätherapeutische Perineuralscheideninvasion | 76 |
| 5.10.9. Posttherapeutisches Hämoglobin..... | 77 |
| 5.10.10. Multivariate Analyse | 78 |
| 6. Diskussion..... | 80 |
| 6.1. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum | 80 |
| 6.2. Therapie..... | 80 |
| 6.3. Toxizitäten | 81 |
| 6.4. Lebensqualität | 82 |
| 6.5. Gesamtüberleben | 83 |
| 6.6. Krankheitsfreies Überleben..... | 84 |
| 6.7. Prognosefaktoren für OS und DSF..... | 85 |
| 6.8. Fehlerbetrachtung..... | 88 |
| 7. Zusammenfassung..... | 89 |
| 8. Ausblick..... | 90 |
| 9. Thesen | 92 |
| 10. Abkürzungsverzeichnis..... | 93 |
| I. Abbildungsverzeichnis..... | 94 |
| II. Tabellenverzeichnis..... | 95 |
| III. Literaturverzeichnis..... | 96 |
| IV. Danksagung..... | 105 |
| V. Eidesstattliche Erklärung..... | 106 |
| VI. Anhang | 108 |

1. Vorwort

Dem Prostatakarzinom entsprechen 22,7% der jährlichen Krebsneuerkrankungen des Mannes in Deutschland. Somit ist es in dieser Kohorte die Krebserkrankung mit der höchsten Inzidenz, noch vor Lungenkrebs (13,9%) und Darmkrebs (12,5%). In Deutschland allein werden in etwa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr registriert [1, 2].

Der paraklinische Nachweis mittels PSA (Prostata-spezifisches Antigen) ermöglicht heutzutage, die Diagnose des Prostatakarzinoms in einem frühen Stadium (UICC I/II) [2, 3]. Die Früherkennung wiederum bietet die Möglichkeit einer frühen Intervention. Wie sinnvoll eine Intervention bei solch lokal begrenzten Stadien ist, war in den vergangenen Jahren wiederholt die Fragestellung retrospektiver und prospektiver Studien [4, 5].

Die zehn Jahres-Überlebensrate des Prostatakarzinoms befindet sich gegenwärtig bei 88% [2]. Für das lokal begrenzte Prostatakarzinom (<T3) beträgt die zehn Jahres Überlebensrate nach Erstdiagnose mittels PSA-Screening-Verfahren sogar 99% [6]. Diese sei nicht signifikant beeinflusst durch eine radikale Prostatektomie oder eine Bestrahlung. Vor Allem bei Patienten mit mehreren Grunderkrankungen besteht daher die berechtigte Sorge der „Übertherapie“, da therapieassoziierte Nebenwirkungen den potenziellen Nutzen einer Behandlung überwiegen können [5–7].

Insbesondere in den letzten zehn Jahren hat sich die Technik der perkutanen Strahlentherapie rasant weiterentwickelt, was präzisere Dosisapplikationen, bei geringerer Beeinträchtigung für umliegendes Gewebe ermöglicht [8].

Diese Arbeit hat sich zur Aufgabe gemacht, den Einfluss verschiedener Applikationsformen der perkutanen Strahlentherapie auf die Tumorkontrolle des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und die Lebensqualität der behandelten Patienten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die gewonnenen Daten der Jahre 2010-2015 aus der Klinik und Poliklinik der Universität Rostock ausgewertet und mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Im Jahr 2018 belief sich die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland auf 107,1 je 100.000 Einwohner mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren. Wichtige Einflussfaktoren der Inzidenz sind das Alter, die Ethnie und insbesondere das regionsbezogene Ausmaß von PSA-gestützten Früherkennungsuntersuchungen. So liegt die altersstandardisierte Inzidenz in der kaukasischen Bevölkerung der USA bei 110/100.000, in der afroamerikanischen Bevölkerung jedoch bei 170/100.000. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle, bei welchem Schweden 175,2/100.000 Neuerkrankungen aufweist, Griechenland hingegen 34,2 je 100.000 Einwohner [1, 9].

Das Lebenszeitrisko ein Prostatakarzinom zu entwickeln beträgt 40%. Von den Betroffenen entwickeln 10% Symptome und 3% versterben an der Erkrankung. Somit belegt es, trotz seiner hohen Prävalenz in der männlichen Bevölkerung laut Krebssterbefallstatistik des Robert-Koch Instituts lediglich Platz sechs aller Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland, noch weit hinter Herz-Kreislauferkrankungen [1, 2, 10].

2.2. Risikofaktoren

Für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist zum aktuellen Zeitpunkt noch keine eindeutige Ursache bekannt. Dennoch lassen sich laut Fachliteratur diverse Risikofaktoren definieren. Wichtigster Risikofaktor ist das Alter [1, 11, 12]. Das Risiko als 55-jähriger innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt 2,1%. Für einen 65-jährigen liegt das Risiko bereits bei 5,1% [2].

Darüber hinaus gibt es genetisch prädisponierende Faktoren, die noch nicht abschließend identifiziert sind. Die für die Prognose des Mammakarzinoms relevanten BRCA1/2 Gene, scheinen ebenfalls für die Entstehung und Aggressivität des Prostatakarzinoms prognostisch zu sein. Deletionen in diesen Tumorsuppressorgenen erhöhen das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken um das 8,6-fache bei Männern jünger als 65 Jahre [12].

Der genetischen Prädisposition liegen noch weitere Polymorphismen zugrunde. Diese besitzen einzeln wenig Penetranz. In ihrer Kombination steigern sie das Erkrankungsrisiko jedoch signifikant [9]. Ist ein Familienmitglied ersten Grades an einem Prostatakarzinom erkrankt, besteht für den Familienangehörigen ein zweifach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken [1, 13].

2.3. Prävention

Die Prävention von Prostatakarzinomen lässt sich in primäre, sekundäre und tertiäre Prävention gliedern. Primärprävention verfolgt im Wesentlichen das Ziel, die Entstehung der Erkrankung zu verhindern. Sekundärprävention soll die Erkrankung in einem frühen, gut therapierbaren Stadium erkennen und so ihre Progredienz verlangsamen. Hierbei handelt es sich also um die Prävention der Krankheitsmanifestation. Tertiäre Prävention erfolgt in der Regel nach Abschluss der Behandlung und umfasst die Nachsorge und Vermeidung von Lokal- oder Fernrezidiven [14].

Primäre Präventionsmaßnahmen beinhalten die Reduktion von Risikofaktoren oder die vermehrte Exposition zu Protektivfaktoren. Zu Ersterem zählt das Vermeiden ballaststoffarmer, fettreicher Nahrung. Verhütung während des Geschlechtsverkehrs kann indirekt ebenfalls präventiv wirken, weil die Gefahr einer urogenitalen Infektion und somit einer Prostatitis verringert wird. Lokal entzündliche Prozesse können eine Metaplasie auslösen und somit als Tumorpromotor fungieren [10, 15]. Zu wichtigen Protektivfaktoren gehören beispielsweise ausreichend körperliche Aktivität (täglich 60 Minuten Aktivität in moderater Intensität). Der regelmäßige Verzehr von pflanzlichen Isoflavonen gilt ebenfalls als risiko-senkend. Isoflavone wirken antioxidativ und somit protektiv gegenüber Erbgutschäden [16, 17].

Auch eine Primärprävention durch die Gabe von 5-alpha-Reduktase-Hemmern (5 α -RH) ist möglich. Hierdurch wird Testosteron nicht mehr in das circa 5-fach potentere Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Karzinome, die während einer 5 α -RH-Behandlung entstehen, werden weniger wahrscheinlich detektiert, was häufiger zu einer späteren Diagnose in einem fortgeschrittenem Stadium führt [18]. In Deutschland werden die 5-alpha-Reduktase-Hemmer daher nicht im Rahmen einer Primärprävention empfohlen [1, 16, 19].

Sekundäre Präventionsmaßnahmen umfassen die Durchführung von regelmäßigen Früherkennungs- und Kontrolluntersuchungen. Für die Abklärung eines Prostatakarzinoms sind der PSA-Test oder auch die digital-rektale Untersuchung (DRU) als Früherkennungsuntersuchung geeignet. Sollten diese auffällig sein, wird eventuell eine weiterführende Diagnostik mit höherer Spezifität angeschlossen. Dazu zählen beispielsweise eine Ultraschall-gestützte Stanzbiopsie der Prostata oder eine Magnetresonanztomographie. Darüber hinaus kann das Fortschreiten eines bereits diagnostizierten Prostatakarzinoms mittels Hormontherapie im Rahmen einer Sekundärprävention verzögert werden [10, 20]. Auch zur Tertiärprävention gehören Kontrolluntersuchungen wie der PSA-Test. Nur wenige Tumorrezidive treten ohne ein biochemisches Äquivalent auf. Aus diesem Grund empfiehlt die interdisziplinäre S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom regelmäßige PSA-Kontrollen im Rahmen der Nachsorge [1, 10].

[2.4. Symptomatik](#)

In frühen Stadien des Prostatakarzinoms sind selten Beschwerden vordergründig. Auffällig wird die Erkrankung erst, wenn wachstumsbedingt die Harnröhre lokal obstruiert wird oder wenn bereits erste Metastasen in anderen Organen auftreten [11]. Allgemeine und unspezifische Symptome können vor allem im späteren Verlauf auftreten. Dazu gehören Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust (B-Symptomatik). Diese sind typisch für chronisch-entzündliche Prozesse, darunter auch Neoplasien [10, 21].

[2.5. Anatomie](#)

Obwohl die Vorsteherdrüse den inneren männlichen Geschlechtsorganen zugeordnet wird, entstammt sie aus embryologischer Sicht dem Urethraepithel. Durch das Parenchym der Prostata verlaufen die zwei Ductus ejaculatorii. Sie münden, wie die Ausführungsgänge der Prostata Drüsen, im Colliculus seminalis. Die Prostata wiegt beim jungen Mann ca. 20 Gramm, nimmt im Alter jedoch physiologischerweise an Masse und Größe zu [22, 23].

Das Sekret der Prostata macht in etwa 30% des Ejakulatvolumens aus. Es ist dünnflüssig, leicht sauer (pH = 6,4) und verbessert die Motilität der Spermien [22, 24].

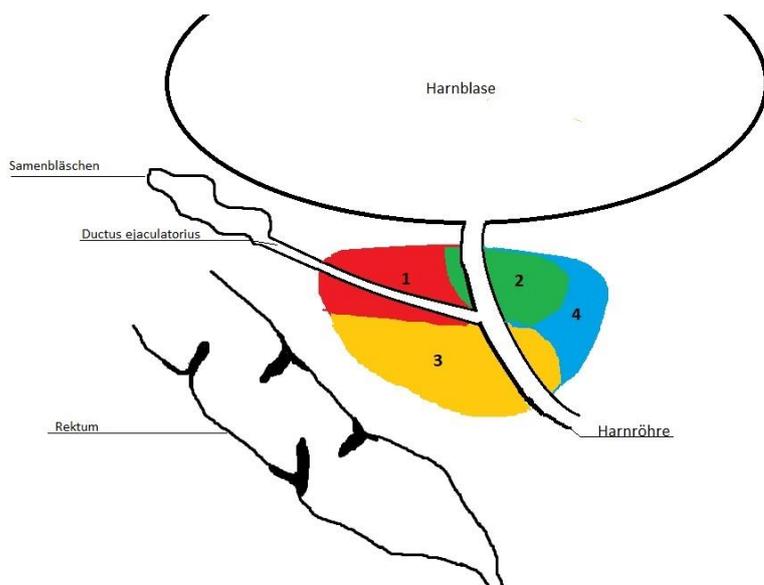


Abbildung 1 – skizzierte Lage der Prostata (Ansicht von lateral) und Unterteilung einzelner Zonen (eigene Darstellung) [24]
 Legende zu Abb. 1: **1. Zentrale Zone** (Lokalisation von ca. 5% der Prostatakarzinome)

2. Transitionalzone (Lokalisation von ca. 20% der Prostatakarzinome) mit **Periurethralzone**

3. Periphere Zone (Lokalisation von ca. 75% aller Prostatakarzinome)

4. Anteriore Zone (Keine Lokalisation eines Primärtumors, da **kein Drüsengewebe**)

2.5.1 Topographie

Wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, liegt die Prostata komplett extraperitoneal im kleinen Becken, direkt an der Harnblasenbasis. Die Periurethralzone umschließt den ersten extravescalen Teil der Harnröhre, was ein häufiger Grund für Miktionsprobleme und Harndrang des alternden Mannes im Rahmen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) ist. Sie enthält keine Prostata-eigenen Drüsen und birgt somit kaum Entartungspotential. Die Rückseite der Prostata grenzt direkt an das Rektum. Diese Gegebenheit wird mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) oder auch beim trans-rektalen Ultraschall (TRUS) für eine Beurteilung ihrer Beschaffenheit genutzt [24, 25].

Von ihrer extraperitonealen Lage lässt sich ableiten, dass die Prostata zum iliakalen Versorgungstyp gehört. Die arterielle Versorgung erfolgt aus der Arteria iliaca interna, von der die A. vesicalis inferiora abzweigt. Diese wiederum verläuft mit den Rami prostatici zur Vorsteherdrüse [22].

Venös drainiert die Prostata über den Plexus venosus prostaticus in die Vena iliaca interna, sowie in den Plexus venosus vertebralis. Hämatogene oMetastasen sind daher meist zuerst ossär in der Wirbelsäule, Femur oder im Becken zu finden. Vom Plexus venosus vertebralis fließt das Blut weiter ab in die V. azygos/hemiazygos. Der Plexus venosus prostaticus ist insbesondere bei Stanzbiopsien zu beachten, da er im Rahmen der Biopsie (vor allem am Apex Prostaticus) verletzt werden kann und zu Blutungen führt [23].

Der Lymphabfluss erfolgt zum einen über die Nodi lymphatici pre- & retrovesicales und zum anderen über die Nll. vesicales laterales. Beide Lymphabflussgebiete drainieren gemeinsam in die Nll. iliaci interni [22].

Parasympathisch wird die Prostata über die Nervi splanchnici pelvici versorgt. Sympathisch geschieht dies über die Nn. splanchnici lumbales. Beide verflechten sich im Plexus hypogastricus inferior und verlaufen dann zusammen als Plexus vesicalis zur Harnblase und als Plexus prostaticus zur Vorsteherdrüse. Vor allem im Rahmen der radikalen Prostatovesikulektomie ist der Plexus prostaticus gefährdet. Als Folge kommt es durch insuffiziente nervöse Ansteuerung zu Kontinenzverlust und erektiler Dysfunktion [22, 24].

2.5.2 Histologie

Die Prostata besitzt in etwa die Größe einer Kastanie und ist von prall-elastischer Konsistenz. Umhüllt wird sie von glatter Muskulatur und einer derben bindegewebigen Kapsel, die ihr fibroelastische Eigenschaften verleihen. In ihrem Stroma sind 30-50 tubuloalveoläre exokrine Drüsen mit 15-30 Ausführungsgängen enthalten. Diese münden am Colliculus seminalis in die Pars prostatica der Harnröhre [22, 26, 27]. Die Drüsen produzieren ein schwach saures Sekret. Das Sekret enthält motilitätsverbessernde Stoffe, wie die Prostata-spezifische saure Phosphatase oder das PSA [22]. Das Stroma macht ein Viertel bis ein Drittel der Gesamtmasse aus und besteht hauptsächlich aus glatter Muskulatur. Abhängig vom Sekretionszustand, der einer Testosteronstimulation unterliegt, besitzt das Drüsenepithel eine ein- bis zweireihige, iso- bis hochprismatische Struktur. Im Lumen der Drüsen finden sich gelegentlich konzentrisch geschichtete eosinophile Konkremente, sogenannte Prostatolithen. Nach aktuellem Kenntnisstand bestehen sie im Wesentlichen aus eingedicktem Prostatasekret und besitzen keinen pathologischen Wert [26, 27].

2.6. Histopathologie

Die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist mit charakteristischen zellulären und histologischen Veränderungen verbunden. Diese erlauben es, anhand von Stanzbiopsien oder Resektionspräparaten Aussagen über das Karzinom zu treffen und es entsprechend seines Wachstumsmusters zu klassifizieren. Der Differenzierungsgrad und der Gleason Score werden beispielsweise mit Hilfe histopathologischer Befunde gesichert.

Das Prostatakarzinom entspricht in 95% der Fälle einer Entartung von Drüsenepithelzellen und wird somit als Adenokarzinom klassifiziert.

Haben die entarteten Epithelzellen die Basallamina noch nicht durchbrochen spricht man von einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN), was einer Präkanzerose gleichkommt [10, 11, 28].

Kennzeichnend für ein Adenokarzinom der Prostata ist eine Veränderung der Drüsenarchitektur, meist von einem weitlumigen lobulären Typ zu einem englumigen cribriformen Muster. Sind darüber hinaus noch Kernatypien mit prominenten Nukleolen und erhöhter Kern-Plasma-Relation auffindbar, ist die Diagnose gesichert, sofern eine benigne Läsion ausgeschlossen werden kann. Verwendet man statt der typischen Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) eine immunhistochemische Färbemethode mit Basalzellantikörpern, kann auch das Fehlen der Basalzellschicht nachgewiesen werden [1, 9, 29].

Eine zunehmende Bedeutung in der Immunhistochemie erlangen auch Moleküle wie high-molecular weight keratine, das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) oder auch das humane glanduläre Kallikrein 2 (hK2). Letzteres könnte auch über das Blutserum als Tumormarker bestimmt werden. Erste Studienergebnisse legen nahe, dass diese Moleküle in Malignomen der Prostata weitaus stärker exprimiert werden, als in gesundem Gewebe. Des Weiteren besitzt hK2 eine höhere Spezifität als PSA, jedoch auf Kosten einer geringeren Sensitivität. In Zukunft könnte es Verwendung zur nicht-invasiven Diagnosesicherung finden [28, 30].

2.7 Diagnostik

Die Untersuchung der Prostata erlaubt verschiedene Techniken. Zur adäquaten Diagnostik eines Prostatakarzinoms empfiehlt sich ein Stufenschema. Früherkennungsuntersuchungen wie die digital-rektale Untersuchung (DRU) oder der laborchemische PSA-Test gelten als geeignet zur Primärdiagnostik. Erbringt die Primärdiagnostik weiteren Abklärungsbedarf, folgt ein trans-rektaler Ultraschall (TRUS) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT). Findet sich eine Pathologie, die mit dem Befund der DRU vereinbar ist, schließt sich daran eine MRT- oder eine Ultraschall-gestützte Stanzbiopsie an. Die Verfahren sind in den Parametern Sensitivität, Spezifität und Invasivität voneinander zu unterscheiden [1, 3, 31].

| Verfahren | Sensitivität | Spezifität | Negativ prädiktiver Wert | Positiv prädiktiver Wert |
|--|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| Digital-rektale Untersuchung (in symptomatischen Patienten) [32] | 28,6% | 90,7% | 84,2% | 42,3% |
| PSA-Bestimmung (PSA > 4 ng/ml) [33] | 79% | 59% | 40% | 89% |
| TRUS-gestützte Prostata-Stanzbiopsie [34] | 48% | 96% | 74% | -* |
| MRT-gestützte Prostata-Stanzbiopsie [34] | 93% | 41% | 89% | -* |

Tabella 1 – Gütekriterien verschiedener Untersuchungen im Rahmen der Prostatakarzinom-Diagnostik [32–35]
*ein positiv prädiktiver Wert kann für Biopsien nicht angegeben werden, da der histologische Nachweis eines Prostatakarzinoms als beweisend gilt [1]

2.7.1. Digital-Rektale Untersuchung

Für die digital-rektale Untersuchung der Vorsteherdrüse erfolgt die Beurteilung anhand ihrer Größe, Konsistenz, Form und Oberfläche. Sind inhomogene, knotige oder harte Veränderungen tastbar, sollte ein Prostatakarzinom dringend abgeklärt werden. Aufgrund der vergleichsweise geringen Sensitivität, bei relativ hoher Spezifität ist sie als Früherkennungsuntersuchung gut geeignet. Hinzu kommt eine leichte Durchführung mit geringer Invasivität. Ist die DRU auffällig, schließt sich eine weiterführende Diagnostik an. Wird der Befund bestätigt, beträgt das Tumorstadium gemäß AJCC-Klassifikation mindestens „cT2“ [1, 9, 36].

2.7.2. PSA-Bestimmung

Das prostata-spezifische Antigen ist eine Serinprotease, welche im Prostatasekret vorkommt. Anteile des PSA gelangen stetig in das Blut, wo es sowohl frei, als auch in gebundener Form vorliegt. Die Halbwertszeit im Blut beträgt 48 bis 72 Stunden. Der Abbau erfolgt in der Leber. Screening-Untersuchungen mittels PSA-Test werden laut S3-Leitlinie nicht empfohlen [1, 37]. Zur Bestimmung des PSA-Wertes wird Blutserum als Untersuchungsmaterial verwendet. Liegt der PSA-Wert über 2 ng/ml, sollten Kontrolluntersuchungen jährlich durchgeführt werden. Bei einem Wert über 4 ng/ml empfiehlt es sich, eine weiterführende Diagnostik einzuleiten. Zu beachten ist, dass PSA nicht krankheitsspezifisch, sondern organspezifisch ist. Des Weiteren ist ein erhöhtes PSA lediglich ein Indikator für eine potenziell maligne Erkrankung. Es dient jedoch nicht zur Diagnosesicherung [1, 4, 37].

2.7.3. Prostata-Stanzbiopsie

Erhärtet sich der Verdacht eines Prostatakarzinoms, ist eine Stanzbiopsie unumgänglich für die Sicherung der Diagnose und die histopathologische Klassifizierung. Die Biopsie wird unter regionaler Anästhesie und systemischer Antibiose durchgeführt. Um ein möglichst repräsentatives Präparat zu erhalten, sollten mindestens 10-12 Stanzzyylinder gewonnen werden. Dies kann unter trans-rektaler Ultraschallkontrolle (TRUS) oder MRT-gesteuert systematisch, aber auch gezielt anhand auffälliger Parenchymveränderungen erfolgen. Eine Antikoagulation sollte für diesen Eingriff vorübergehend unterbrochen werden, da es vor allem bei großer Probenzahl zu Blutungskomplikationen kommen kann [1, 38–40].

2.7.4. Gleason-Score

Anhand der gewonnenen Biopate kann eine Beurteilung des Gewebes erfolgen. Der von Dr. Donald F. Gleason beschriebene „Gleason-Score“ besitzt dabei besondere Relevanz. Er basiert auf der Beurteilung der Drüsenmorphologie. Hierbei werden fünf verschiedene, zunehmend undifferenzierte Wachstumsmuster unterschieden. Stammt das Präparat aus einem Prostataresektat, werden das häufigste und zweithäufigste Wachstumsmuster graduiert und die Zahlen addiert. Die Summe ist dann der Gleason Score. Entammt das Präparat einer Stanzbiopsie, wird das häufigste Wachstumsmuster mit dem am meisten entartetem addiert. Hierbei wird ein „overgrading“, also eine Risikoüberschätzung geduldet. Da nicht die gesamte Prostata untersucht werden kann, wird davon ausgegangen, dass das entartete Muster auch entsprechend häufig vorkommt. Theoretisch sind somit Graduierungsmöglichkeiten von eins bis fünf gegeben, welche dann mögliche Summen (Gleason-score) von zwei bis zehn ergeben [9, 10, 41].

| Gleason-Muster | Histologisches Korrelat |
|----------------|---|
| 1 | Scharf begrenzter Knoten aus dicht gepackten gleichförmig mittelgroßen Drüsen |
| 2 | Weniger scharf begrenzter Knoten mit locker-gepackten Drüsen ungleichmäßiger Größe |
| 3 | Unscharfer Knoten mit kleinen ungleichmäßigen Drüsen und stellenweise soliden Bezirken |
| 4 | Unscharfer Tumorbereich mit fokal konfluierenden Drüsen und einem kribriformen Wachstumsmuster |
| 5 | Kaum differenzierte Drüsen mit aufgehobenen Zellverbänden. Stellenweise zentrale Nekrosen. Nur noch vereinzelt sind Drüsenzellen erkennbar. |

Tabella 2 – Gleason Graduierung mit entsprechenden Graduierungskriterien [9, 41]

Von der World Health Organization (WHO) wurde 2016 ein weiterentwickeltes Graduierungssystem beschrieben. Es fasst die klinisch relevanten Gleason-Summen von 6 bis 10 zu fünf verschiedenen Gleason-Gruppen zusammen. Dadurch fällt die Anwendung im klinischen Alltag leichter. Des Weiteren erlaubt das neue System eine präzise Differenzierung zwischen den Gleason-Scores $3 + 4 = 7a$ und $4 + 3 = 7b$. Durch mehrere Studien wurde bestätigt, dass die Prognose und der klinische Verlauf beider Werte signifikant unterschiedlich sind. Durch eine Unterscheidung lassen sich Therapiestrategien besser planen [9, 42, 43].

| Gleason-Gruppe | Gleason-Summe | Gleason-Muster |
|----------------|---------------|---------------------|
| 1 | ≤ 6 | $\leq 3 + 3$ |
| 2 | 7a | 3 + 4 |
| 3 | 7b | 4 + 3 |
| 4 | 8 | 4 + 4, 3 + 5, 5 + 3 |
| 5 | 9, 10 | 4 + 5, 5 + 4, 5 + 5 |

Tabella 3 - Vergleich von Gleason Summen mit Gleason Gruppen [9, 43, 44]

2.8. Tumorstaging

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt klassischerweise mit Hilfe des TNM-Klassifikationssystems maligner Tumoren. Dieses wird in Kooperation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) mit der Union International Contre le Cancer (UICC) verfasst und regelmäßig aktualisiert. Heutzutage entspricht dieses System dem internationalen Standard für die Klassifizierung von bösartigen Neoplasien. In der vorliegenden Arbeit wurde die 8. Auflage verwendet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung existierte diese noch nicht. Es wurde nachträglich eine Transformation der erhobenen Daten von der alten Klassifizierung in die aktuelle Form vorgenommen, falls Unterschiede vorhanden waren.

Die drei Hauptkomponenten werden wie folgt beschrieben. Die Ausbreitung des Primärtumors wird durch den Buchstaben T beschrieben. Ob Lymphknotenmetastasen vorliegen oder nicht, wird durch den Buchstaben N codiert. Gleiches gilt für Fernmetastasen durch den Buchstaben M . Für eine präzise pathologische Klassifizierung können noch weitere Parameter erhoben werden wie die Perineuralscheideninvasion (Pn), eine Gefäßinfiltration (V) oder eine Invasion von Lymphgefäßen (L). Durch ein vorangestelltes c kann spezifiziert werden, dass es sich um eine klinische Befunderhebung handelt, die vor Therapiebeginn stattfand. Dies kann durch bildgebende Verfahren, körperliche Untersuchungen oder eine Biopsie erfolgt sein. Ist der Befund erstmalig nach chirurgischer Intervention gesichert, so wird ein p vorangestellt. Eine Re-Evaluation nach neoadjuvanter Therapie wird mit einem y gekennzeichnet. Handelt es sich um ein Rezidivgeschehen, wird der Buchstabe r verwendet. Wurde das Karzinom im Rahmen einer Autopsie erstmalig diagnostiziert, wird der Buchstabe a vorangestellt [28, 44, 45].

| T-Primärtumor | |
|--------------------------|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| T1 | Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor |
| | a - Tumor als Zufallsbefund (z. B. nach TUR-P) in unter 5% des resezierten Gewebes |
| | b - Tumor als Zufallsbefund (z. B. nach TUR-P) in über 5% des resezierten Gewebes |
| | c - Nicht-tastbarer Tumor; durch Stanzbiopsie identifiziert (uni- oder bilateral) |
| T2 | Tumor ist tastbar und auf die Prostata begrenzt |
| | a - Tumor befällt 50% einer Seite oder weniger |
| | b - Tumor befällt mehr als 50% einer Seite, aber nicht die andere |
| | c - Tumor befällt beide Seiten |
| T3 | Tumor durchbricht die Organkapsel der Prostata |
| | a - Uni- oder bilaterales extraprostatitisches Wachstum |
| | b - Invasion der Samenblase(n) |
| T4 | Befall benachbarter Organe, außer der Samenblase (Rektum, Harnblase, etc.) |
| N-regionärer Lymphknoten | |
| Nx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Kein Anhalt für Metastasen in regionären Lymphknoten |
| N1 | Metastasen in regionären Lymphknoten |
| M- Fernmetastasen | |
| M0 | Kein Anhalt für Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| | a - Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten |
| | b - Knochenmetastasen |
| | c - Fernmetastasen in anderen Organen (mit oder ohne Knochenmetastasen) |

Tabella 4 - T-, N- & M-Stadium gemäß „AJCC cancer staging manual, eighth edition“ (05.06.2018) [28, 44–46]

| UICC-Stadium | Primärtumor (T) | Lymphknotenstatus (N) | Fernmetastasen (M) |
|--------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 0 | T0/ PIN | N0 | M0 |
| I | T1-T2a | N0 | M0 |
| II | T2b, T2c | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
| IV | T4 | Oder N1 | Oder M1 |

Tabelle 5 - Tumorstaging gemäß UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [1, 44, 45]

Ein Nachteil der UICC-Klassifikation in Betracht auf das Prostatakarzinom ist ihre geringe Aussagekraft bezüglich Krankheits- und Therapieverlauf, da sie vor allem durch das TNM-System definiert wird. Durch die Einteilung der Patienten in Risikogruppen kann insbesondere für das lokal begrenzte Prostatakarzinom eine genauere Differenzierung der Prognose vorgenommen werden. Diese Einteilung wurde erstmals 1998 in einer Veröffentlichung von Anthony D'Amico et al. vorgenommen und in darauffolgenden Studien validiert. Durch das Miteinbeziehen von Paraklinik (PSA-Wert) und Histologie (Gleason score) lässt sich das Risiko für einen schweren Verlauf präziser definieren und Therapiemodalitäten können dementsprechend angepasst werden. Die Risikogruppen beziehen sich auf das spezifische 10-Jahres Mortalitätsrisiko von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinomen. Dieses wurde methodisch anhand von Partin-Tabellen ermittelt [28, 47–49].

| Risikogruppe | Tumor-stadium | PSA-Wert | Gleason-Score | Prognose |
|-------------------|---------------|-----------------|---------------|---|
| Low-Risk | T1-T2a | Und <10ng/ml | Und ≤ 6 | Sehr gut; in den ersten 10 Jahren nach Therapie krankheitsfreies Überleben von 80-90% |
| Intermediate-Risk | T2b | Oder 10-20ng/ml | Oder 7 | Gut; geringes Risiko in den ersten 10 Jahren nach Therapie zu versterben |
| High-Risk | T2c | Oder >20ng/ml | Oder ≥ 8 | Mäßig; signifikantes Risiko in den ersten 10 Jahren nach Therapie zu versterben |

Tabelle 6 – Risikogruppen, definiert gemäß der Einteilung von D'Amico et al. [47, 48, 50]

2.8.1. Multiparametrische Magnetresonanztomographie/PI-RADS

Waren bei steigendem PSA-Wert mehrere TRUS-gestützte Biopsien negativ, kann eine MRT-gestützte Analyse erwogen werden. Hierfür wurde von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2012 ein Befundungsschema entwickelt, woraufhin 2019 die 2. Version erschien [51].

PI-RADS (Prostate imaging reporting and data system) ist angelehnt an das Befundungsschema des Mammakarzinoms (BI-RADS). Es dient der Qualitätssicherung und Standardisierung von multiparametrisch erhobenen MRT-Befunden eines potentiellen Prostatakarzinoms. Anhand einer Likert-Skala mit Werten von eins bis fünf kann die Karzinomwahrscheinlichkeit eruiert werden. Zur Beurteilung eines MRT-Scans werden multimodale Sequenzen verwendet. Anhand der T1- und T2-Wichtung kann eine Inhomogenität des Parenchyms erkannt werden. Kommt es aufgrund von Tumorwachstum zu lokalen Diffusionsstörungen, wird dies in der diffusionsgewichteten (DWI) Sequenz nachweislich. Verabreicht man zusätzlich intravenös gadoliniumhaltiges Kontrastmittel vor der MRT, kann mittels Dynamic Contrast Enhance (DCE) – Sequenz auch das Vorhandensein oder Fehlen einer Neovaskularisation beurteilt werden. Letztlich können durch die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) Rückschlüsse auf Metaboliten wie Kreatin, Cholin und Citrat getätigt werden. Nach Auswertung oben genannter Parameter (T1-Sequenz ausgenommen) kann pro Kriterium ein Rang von 1 bis 5 vergeben werden. Diese Ränge werden dann zu Summenscores addiert und in eine PI-RADS-Klassifikation transformiert [51–53].

Fraglich ist jedoch der Nutzen von flächendeckenden Prostata-MRT-Untersuchungen, da die Auswertung zeitintensiv und die Kosten hoch sind. Trotz sehr guter Test-Gütekriterien ist die multiparametrische MRT für die Diagnose und das Staging des Prostatakarzinoms vorerst nur im Rahmen von Studien empfohlen [1].

| PI-RADS-Klassifikation | Definition | Summenscore bei T2, DWI, DCE | Summenscore bei T2, DWI, DCE, MRS |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| 1 | Benigne | 3,4 | 4,5 |
| 2 | Wahrscheinlich benigne | 5,6 | 6-8 |
| 3 | Unklarer Befund | 7-9 | 9-12 |
| 4 | Wahrscheinlich maligne | 10-12 | 13-16 |
| 5 | Maligne | 13-15 | 17-20 |

Tabelle 7 – PI-RADS Klassifikationsschema [51, 52]

2.8.2. Skelettszintigraphie/PET-CT

Besteht der Verdacht auf eine Metastasierung sollte eine Skelettszintigraphie erwogen werden. Die Indikation kann gestellt werden, sofern die Diagnose eines Prostatakarzinoms vom Hoch-Risiko Typ (oder höherer Malignität) gesichert ist. Gemäß S3-Leitlinie sind Zeichen erhöhter Malignität oder entsprechende ossäre Symptome, wie Knochenschmerz oder pathologische Frakturen entscheidend für die Indikationsstellung [1, 10, 54, 55].

Für die Knochenszintigraphie wird typischerweise das metastabile Technetium-99 (Tc-99m) verwendet. Tc-99m reichert sich vor allem im Knochen an. Gebiete mit hoher Stoffwechselaktivität reichern einen höheren Anteil an, wodurch diese in der Szintigraphie durch häufigere Gamma-Zerfallsprozesse hervorgehoben sind [1, 31, 46].

Darüber hinaus bietet die Fusionsbildgebung aus Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) eine für das Prostatakarzinom spezifischere Methode der Metastasendetektion. Hierfür werden radioaktive Substanzen verwendet, die primär Beta-plus-Zerfälle vollziehen. Durch die Annihilation des emittierten Positrons mit einem Elektron, entstehen 2 Gammaquanten, welche sich in exakt 180° voneinander entfernen. Diese können dann annähernd zeitgleich auf dem Detektionsring registriert werden. Trifft ein Gammaquant auf den Detektor ohne Korrelat auf der gegenüberliegenden Seite, wird dieser nicht registriert. Durch dieses Verfahren wird der Scan weniger von natürlicher Strahlung „kontaminiert“ und es müssen insgesamt weniger Nuklide verwendet werden [31, 56].

Die PET/CT hat sich noch nicht als klinischer Standard für die Primärdetektion von Metastasen des Prostatakarzinoms etabliert und wird zum aktuellen Zeitpunkt lediglich im Rahmen der Therapiekontrolle empfohlen [1, 57].

2.9. Therapieoptionen

Für die Behandlung des lokal begrenzten bis lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms bieten sich multimodale Therapieoptionen an. Diese sind stadienabhängig. Unterschieden wird zwischen kurativen und palliativen Verfahren. Kurative Behandlungsansätze bezwecken die Heilung der Erkrankung, während palliative Verfahren lediglich den Progress verzögern oder eine beobachtende Strategie verfolgen [1, 10]. Eine kurative Therapie sollte erwogen werden, wenn die Lebenserwartung des Patienten mindestens zehn Jahre beträgt, um einen eindeutigen Vorteil gegenüber einem palliativen Ansatz zu erzielen. Insbesondere lokal begrenzte Stadien weisen auch ohne Therapie ein krankheitsspezifisches Überleben von 80% bis 95% nach 10 Jahren auf [5, 6, 58]. Wurden Patienten mit wenig Vorerkrankungen prätherapeutisch durch ein Screening erfasst betrug das 10-Jahres-Überleben sogar bis zu 99% [6, 59].

Im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen schreitet das Prostatakarzinom nur langsam voran. Diese Gegebenheit ermöglicht initiale Therapiestrategien ohne aktive Intervention, die ebenfalls ihren Weg in die Leitlinien gefunden haben [1, 57].

2.9.1. Active Surveillance

Findet sich im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung ein inzidentelles Karzinom ist die „aktive Überwachung“ ein geeignetes Instrument, um den Verlauf durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen zu beobachten. Im Gegensatz zum Watchful Waiting findet hier eine engmaschige Überwachung statt. Diese präsentiert sich gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie durch eine DRU, erneute Stanzbiopsie und eine PSA Messung für die ersten zwei Jahre im drei monatigen Intervall. Bei konstanten Befunden können die Untersuchungsintervalle auf sechs Monate verlängert werden. Indiziert ist diese Strategie bei „low-risk“ Karzinomen mit weniger als drei (von zehn bis zwölf) positiven Stanzen und weniger als 50% Tumorgewebe pro Stanze. Bei höhergradigen Malignitäten ist eine Therapieverzögerung zu riskant [1, 6, 10]. Das Ziel ist auch hier eine Reduktion von Therapieassoziierten Nebenwirkungen. Jedoch soll die Überlebenschance dadurch nicht beeinträchtigt werden [1, 11, 46].

2.9.2. Watchful Waiting

Als ein therapeutischer Ansatz dient das „beobachtende Warten“ dazu therapie-bedingte Toxizitäten zu vermeiden, wenn eine Therapie keinen entscheidenden Überlebensvorteil bietet. Bei älteren multimorbiden Patienten oder jenen mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren ist diese Option zu erwägen [10, 46, 60].

2.9.3. Operative Therapie

Eine operative Entfernung des Tumors erfolgt im Wesentlichen für das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Eine in diesem Stadium häufig erzielte R0-Resektion ist ein günstiger prognostischer Faktor hinsichtlich der Nah – und Fernrezidive. Zugangswege werden meist retropubisch oder perineal gewählt, während zunehmend von offener Chirurgie zu laparoskopischen Eingriffen übergegangen wurde. Neuere Methoden beinhalten auch einen roboter-assistierten Eingriff. Im Rahmen der Intervention wird die komplette Prostata mitsamt Kapsel entfernt. Die Pars prostatica urethrae wird dabei ebenfalls exzidiert. Die restliche Urethra wird anschließend erneut mit der Harnblase anastomosiert [1, 10, 28]. Besteht ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (PSA>10ng/ml; >T2a; Gleason>6) sollte zusätzliche eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden, um etwaige Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Entscheidender Vorteil einer chirurgischen Intervention ist das postoperative Vorliegen einer vollständigen Prostata-Histologie [19]. Typische Nebenwirkungen umfassen transiente bis anhaltende Inkontinenz und erektile Dysfunktion [5, 28]. Um diesen Komplikationen entgegenzuwirken, wurde ein nervenschonendes Verfahren entwickelt. Hierbei wird der histopathologisch positive Prostatalappen entnommen. Dieses Verfahren sollte ausschließlich bei low-risk Karzinomen angewendet werden, weil somit auch die R0-Resektionswahrscheinlichkeit abnimmt [10, 46].

2.9.4. Radiotherapie

Die Bestrahlung des Prostatakarzinoms bietet eine weniger invasive Alternative zur Prostatektomie und kommt daher vor allem für Patienten mit höherem intra- oder postoperativen Komplikationsrisiko in Frage. Hinsichtlich des 10-Jahres krankheitsfreien Überlebens ist sie dem chirurgischen Eingriff gleichwertig. Des Weiteren sind urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen meist nur von kurzer Dauer. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs einigen Studien zufolge im Vergleich zum operativen Verfahren erhöht [10, 46].

Unterschieden wird zwischen perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie. Die perkutane Bestrahlung kann definitiv, adjuvant nach R0-Resektion oder postoperativ additiv bei R1-Resektion erfolgen. Elektronen werden mit Hilfe eines Linearbeschleunigers beschleunigt. Durch die Kollision mit einer Brems-Anode wird Energie (5-20MeV) in Form von Gamma-Quanten frei, welche auf das Zielvolumen fokussiert wird. Da Tumorzellen proliferationsaktiver als gesunde Zellen sind, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie sich in der Mitosephase befinden. Dies macht ihr Erbgut anfälliger für radiogene Schäden wie Einzel- und Doppelstrangbrüche, Cross-links oder mismatch-Reparaturen, was in Folge zum Zelluntergang führt [28, 31, 61].

Das Grundprinzip der perkutanen Bestrahlung hat sich in den letzten Jahren kaum verändert. Durch zunehmend bessere Computertechnik konnte die Präzision der Bestrahlung und damit auch die applizierte Dosis gesteigert werden. So wurde die dreidimensionale konformale Bestrahlung (3D-CRT) durch eine intensitätsmodulierte Raster-Bestrahlung (IMRT) abgelöst. Beide Techniken beinhalten mehrere Stehfelder, wobei die IMRT mit Hilfe eines Bleilamellenrasters zusätzlich im Bereich des Stehfeldes verschiedene Strahlungsdosen zeitgleich applizieren kann. Als Weiterentwicklung der IMRT wurde die „Volumetric Modulated Arc Therapy“ (VMAT) entwickelt. Diese ist ebenfalls intensitätsmoduliert. Statt die Strahlendosis mit Hilfe von Stehfeldern zu applizieren, rotiert die Strahlengantry kontinuierlich um den Patienten, was die Bestrahlungsdauer von zehn Minuten auf drei bis vier Minuten verkürzt. Weiter präzisiert wird die Bestrahlung durch eine zeitgleich bildgebende Computertomographie. Die „Image-Guided Radiotherapy“ (IGRT) kann Abweichungen der Prostatalage von der Planung zur aktuellen Situation korrigieren. Zur genauen Lokalisation werden zuvor drei Goldmarker in die Prostata implantiert. In der CT sind diese durch ihre vergleichsweise hohe Dichte gut zu lokalisieren [10, 31, 62].

Im Augenblick finden Studien zur hypofraktionierten Bestrahlung des Prostatakarzinoms mit noch ausbleibender Langzeitverfolgung statt. Erste Ergebnisse nach sechsjähriger Beobachtung lassen auf ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bei geringerer Therapiedauer schließen [1, 63].

Eine brachytherapeutische Bestrahlung beinhaltet, ähnlich wie die Prostatektomie, einen invasiven Eingriff. Dieser dient dazu ein strahlendes Radionuklid direkt in das Tumervolumen einzubringen. Hierbei handelt es sich meist ebenfalls um Gammastrahler. Als Monotherapie ist die Brachytherapie nur bei lokal begrenzten Stadien vom geringen Risiko-Typ empfohlen, weil bei höheren Stadien häufiger Rezidive auftreten können [1, 31, 62].

Im Rahmen der „high-dose rate“ (HDR-) Brachytherapie wird die Prostata vor eigentlicher Bestrahlung mit Hohlnadeln versehen, welche anschließend durch Kunststoffkatheter ersetzt werden. Dieser Teil erfolgt in Allgemeinanästhesie. Für die Bestrahlung wird in die Kunststoffkatheter vorübergehend Iridium-192 eingeschleust. Bei der „low-dose rate“ (LDR-) Brachytherapie werden hingegen sogenannte „Seeds“ in die Prostata implantiert. Diese bestehen entweder aus Iod-125 oder Palladium-103 und verbleiben dauerhaft als schwach strahlende Gamma-Strahler in der Prostata [10, 64].

2.9.5. Androgendeprivative herapie (ADT)

Als Grundlage der antiandrogenen Therapie dient der hormonelle Proliferationsstimulus entarteter Zellen. Durch eine Unterbrechung des Signalweges lässt sich temporär eine lokale Tumorkontrolle erzielen. Indiziert ist die ADT adjuvant zur Radiotherapie oder als palliative Monotherapie. Auch wird sie initiiert, sollte es posttherapeutisch zu einem biochemischen PSA-Rezidiv kommen. Verwendet werden Substanzen aus der Gruppe der Gonadotropin-Analoga (Leuprorelin, Buserelin), nicht-steroidalen Antiandrogenen (Flutamid, Bicalutamid, Enzalutamid) oder der Testeron-Synthesehemmer (Abirateron) [1, 9, 10].

Als adjuvante Maßnahme zur Radiotherapie kann eine androgendeprivative Therapie bei Tumoren vom Intermediären- und Hoch-Risiko-Typ (jeweils drei bis sechs Monate beziehungsweise drei Jahre) eingesetzt werden. Studien weisen darauf hin, dass dadurch ein Vorteil im Gesamtüberleben erzielt werden kann. Dieser Effekt beruht vermutlich auf einer Modulation der Strahlenempfindlichkeit von Krebszellen [50, 65].

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen eine verringerte Libido, Gynäkomastie, Osteoporose, erektile Dysfunktion sowie depressive Episoden. Die Gynäkomastie kann durch eine prophylaktische Mamillenbestrahlung mit 12 Gy vorgebeugt werden [10, 50].

2.10. Definitive perkutane Strahlentherapie

Die definitive perkutane Strahlentherapie in kurativer Intention besitzt einen hohen Stellenwert bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Sie ist bei relativ geringer Beeinträchtigung des Patienten ambulant durchführbar und kann durch eine begleitende antiandrogene Therapie oder einen HDR-Brachytherapie-Boost ergänzt werden. Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko ist sie die Therapie der Wahl [1, 10, 19]. Wichtigste Voraussetzung für die Durchführung einer perkutanen Bestrahlung ist das Vorliegen einer Planungs-CT. Anhand dieser wird der Bestrahlungsplan angefertigt. Im Bestrahlungsplan werden makroskopisches Tumolvolumen, klinisches Zielvolumen und Risikoorgane festgelegt. Anschließend werden mit Hilfe von Computerprogrammen Dosis-Volumen-Histogramme (DHV) errechnet. Diese dienen einer Abschätzung der Nebenwirkungen an benachbarten Risikoorganen im Verhältnis zur Effektivität der Therapie im Tumolvolumen. Weitere Kriterien für die Bestrahlungsplanung sind eine reproduzierbare Patientenlagerung, sowie vergleichbare Blasen- und Enddarmfüllungszustände zu Bestrahlungszeitpunkten [10, 19].

| Technik | Dosis (EQD2) | BED | Dauer |
|--|---|------------------------------|----------------------|
| Standard (im Zeitraum der Datenerhebung)[28] | 5 x 1,8 bis 2 Gy/Woche (risikoadaptiert) bis mindestens 72-74 Gy | ≈122Gy | 7-8 Wochen |
| Dosis-eskaliert (mit Risikoorganschonung) (IMRT/VMAT(+IGRT))[10] | 5 x 1,8 bis 2 Gy/Woche (risikoadaptiert) bis 74 -78 Gy | ≈127Gy | 7-8 Wochen |
| Perkutan + HDR-Boost [10] | 28 x 1,8 Gy = 50,4 Gy 2 x 9 Gy = 18Gy (EQD2 = 43,2 Gy) (= 93,6 Gy) | 80 Gy + 72 Gy = 152 Gy | 5 Wochen + 3 Tage |
| IMRT/VMAT(+IGRT) [66] Hypofraktioniert ("CHHiP") | 20 x 3 Gy = 60 Gy | 120 Gy | 4 Wochen |

Tabelle 8 - Biologisch effektive Dosis (BED) in Abhängigkeit des Bestrahlungsschemas (angenommener α/β -Wert = 3 Gy)

In Tabelle 8 sind einige Bestrahlungsschemata und die dazugehörigen BED's dargestellt. Ziel ist es, eine Dosis von mindestens 72 Gy perkutan zu applizieren. Üblich sind dafür fünf Einzeldosen mit je 1,8 bis 2 Gy pro Woche. Kann ein Sicherheitssaum zu Harnblase und Darm gewährleistet werden, lässt sich die applizierte Gesamtdosis auf bis zu 78 Gy steigern. Erfolgt der prostataspezifische Boost nicht perkutan, sondern mittels HDR-Brachytherapie (2 mal 9 Gy), wird eine EQD2 von 93,6 Gy erzielt. Eine perkutan applizierte hypofraktionierte Therapie mit Einzeldosen von 3 Gy, scheint der konventionellen perkutanen Bestrahlung ersten Studienergebnissen zufolge gleichwertig zu sein [10, 50, 66]

2.10.1. Strahlenbiologische Grundlagen

Bei der Strahlentherapie werden direkt- oder indirekt-ionisierende Strahlungen verwendet, um einen gezielten Zellschaden zu verursachen. Die perkutane Bestrahlung nutzt in der Regel indirekt ionisierende, elektromagnetische Strahlung. Vornehmlich durch Interaktionen mit Wassermolekülen im Körper entstehen freie Radikale. Diese setzen chemische Reaktionen in Gang, die Schäden (Basenveränderungen, Einzel- oder Doppelstrangbrüche) am Erbgut verursachen. Doppelstrangbrüche sind deterministische und somit dosisabhängige Effekte, die zum sofortigen Zelltod führen. Basenveränderungen und Einzelstrangbrüche zählen zu den stochastischen Effekten. Sie führen zu fehlerhaften Reparaturprozessen wie cross-links oder mismatch-Reparaturen. Diese sind schwer vorhersagbar [19, 31].

Deterministische Effekte sind im Tumervolumen intendiert, während Stochastische Effekte im gesunden Körpergewebe berücksichtigt werden sollten. So kann es nach Bestrahlung zu einer Risikoerhöhung von Sekundärkarzinomen im bestrahlten Gebiet kommen [67].

2.10.2. Dosisbegriffe & α -/ β -Wert

Grundlegende Größe der Strahlentherapie ist die *Energiedosis (D)*. Sie beschreibt die absorbierte Energie je (anorganischer) Masse. Somit ergibt sich die Einheit *Gray (Gy)*=J/kg.

Für biologische Materialien wird zusätzlich ein Wichtungsfaktor miteinbezogen. Dieser beschreibt die relative biologische Wirksamkeit (RBW). Dadurch kann die vom Gewebe absorbierte *Äquivalenzdosis (H)* eruiert werden. Die RBW ist abhängig vom linearen Energietransfer (LET) der Strahlung und somit auch von der Strahlungsart. Daraus ergibt sich ein Wichtungsfaktor, welcher für α -Strahlung 20 und für die γ -Strahlung 1 beträgt.

Zur Ermittlung der *biologisch effektiven Dosis (E)* wird zusätzlich der Gewebewichtungsfaktor benötigt. Bei Betrachtung der bestrahlten Organe, werden durch Multiplikation der Äquivalentdosen mit den organspezifischen Gewebewichtungsfaktoren die Organdosen errechnet. Durch Summation der Organdosen erhält man die biologisch effektive Dosis (BED) [31, 61].

Grundlage der Manifestation eines Karzinoms ist ein Versagen von zelleigenen Reparaturmechanismen. Die Strahlensensitivität (α -Wert) und intrinsische Reparaturkapazität (β -Wert) werden im Verhältnis als α -/ β -Wert angegeben. Dieser korreliert negativ mit dem Tumoransprechen auf fraktionierte Bestrahlung. Mathematisch werden α - und β -Wert in eine Gleichung eingefügt, um das Überleben einer Zellpopulation zu beschreiben [61, 68].

$$SF(D) = e^{-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2}$$

[61, 68]

SF= Surviving Fraction (Überlebensrate klonogener Zellen)

e = eulersche Zahl ($\approx 2,718$)

D = Strahlendosis

α = Strahlenempfindlichkeit

β = Reparaturkapazität

Während die Dosis nur linear proportional zur Strahlenempfindlichkeit ist, verhält sie sich quadratisch proportional zur Reparaturkapazität. Durch dieses Modell können Vorhersagen über die Kontrolle von gesundem und entartetem Gewebe gemacht werden. Gewebe mit hohem α/β -Wert reagieren empfindlicher auf hohe Dosen in wenigen Fraktionen (Hypofraktionierung). Das Prostatakarzinom ist trotz seines entarteten Charakters meist langsam proliferierend. Daraus leitet sich ein geringer α/β -Wert ab. Geringe Dosen in mehreren Fraktionen erzielen erwartungsgemäß die beste Tumorkontrolle. Für Prostatakarzinomzellen wird ein α/β -Wert von ≤ 3 Gy angegeben [61, 68].

2.10.3. Bestrahlungsplan

Durch in-vitro Studien sind die α/β -Werte verschiedener Gewebe und deren entarteter Formen bekannt. Daran orientiert wird eine geeignete Gesamtdosis und Zahl der Fraktionen gewählt, die zu befriedigender Tumorkontrolle führt. Mit Hilfe von diversen Computerprogrammen wie dem Treatment Planning System (TPS) wird ein Bestrahlungsplan durch den Physiker erstellt. Dieser dient als Anleitung, um die nötige Tumordosis mit möglichst guter Risikoorganschonung zu applizieren. Enthalten sind Gantry-Einstellung, Bestrahlungswinkel und Energiedosis. Diese Parameter werden so moduliert, dass die resultierende Dosisverteilung adäquat ist. Als Grundlage für diese Planung dient eine Referenz-CT des Patienten von zu bestrahlendem Gebiet [50, 61].

Vom Radioonkologen wird der Bestrahlungsplan kontrolliert. Zur Beurteilung dienen Dosis-Volumen-Histogramme verschiedener Organe und Schemata zur Isodosenverteilung. Je steiler der Dosisabfall von geplantem Tumolvolumen zu Risikoorganen, umso eher kann ein Bestrahlungsplan als geeignet angesehen werden. Dosis-Volumen-Histogramme können differenziell oder kumulativ aufgetragen werden. In der Praxis wird die kumulative Darstellung häufiger verwendet, da die Integrale beider Kurven dort besser miteinander vergleichbar sind [50, 61].

2.11. Therapiebedingte Nebenwirkungen

Grundsätzlich können die Nebenwirkungen in zwei Kategorien unterschieden werden. Lokale nicht-hämatologische und hämatologische Komplikationen. Hämatologische Komplikationen treten vor Allem im Rahmen einer Systemtherapie auf und sind bei Radiotherapien eher selten. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen umfassen Stuhl- und Harninkontinenz, sowie erektile Dysfunktion. Je nach Therapieregime können diese akut oder chronisch sein. Als akut gelten Nebenwirkungen, wenn sie erstmals innerhalb von 90 Tagen nach Therapieabschluss auftreten und wieder abklingen. Chronisch sind sie, wenn sie nach diesem Zeitintervall auftreten oder überdauern. Zusätzlich können im Rahmen einer operativen Intervention Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz, als auch Wundinfektionen oder postoperative Blutungen auftreten [46, 69–71].

2.12. Nachsorge und Kontrolle

Nach Therapieabschluss folgt eine 5-jährige Nachsorge mit dem ersten Termin nach drei Monaten. Der Patient wird zu therapie- und krankheitsassoziierten Symptomen befragt. Anhand des PSA-Wertes wird der Therapieerfolg beurteilt. Eine orientierende körperliche Untersuchung des bestrahlten Gebietes sollte ebenfalls erfolgen. Hierbei liegt der Fokus auf mögliche radiogene Hautschädigung.

In den ersten zwei Jahren sind vierteljährliche PSA-Kontrollen geboten. Verhält sich das PSA unauffällig, genügen anschließend halbjährliche Kontrollen und ab Abschluss des fünften posttherapeutischen Jahres reicht eine Kontrolle pro Jahr [1, 57].

Gemäß der Phoenix-Definition der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) wird ein PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/ml über dem Nadir in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen als biochemisches Rezidiv gewertet und bedarf dringender Abklärung [72, 73].

Der absolute PSA-Nadir, also der tiefste posttherapeutische Wert, wird nach Radiotherapie typischerweise innerhalb der ersten 2-4 Jahre erreicht. Dieser Zeitraum kann zu lang sein um frühzeitig einen Therapieerfolg zu bestimmen. Hierzu hat sich der 24-Monats-Nadir etabliert. Demnach ist das Abfallen des PSA-Wertes auf unter 1,5 ng/ml in den ersten 2 Jahren nach Therapieabschluss prognostisch günstig für das krankheitsfreie Überleben [74, 75].

2.13. Prognose

Bei früher Detektion nähert sich die krankheitsspezifische zehn Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von lokal begrenzten Tumoren der Prostata, auch ohne Intervention, 100% an [6]. In der Realität haben Patienten häufig Begleiterkrankungen und erhalten ihre Diagnose und die entsprechende Intervention oft erst verzögert. Die zehn Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) nähert sich im klinischen Alltag daher eher 58%, die krankheitsspezifische 10-JÜR nach Erstdiagnose liegt etwa bei 88% [76].

3. Zielsetzung

Inhalt der Arbeit ist die retrospektive Analyse von tumor- und therapiespezifischen Daten bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Betrachtet werden Patienten, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2015 eine definitive Radiotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock erhalten haben. Erfasst und ausgewertet werden prognoserelevante Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens, sowie die Raten akuter und chronischer therapieassoziierter Toxizitäten. Ergänzend wird eine prospektive Lebensqualitätsabfrage mithilfe des standardisierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens durchgeführt. Um die klinischen Parameter mit dem subjektivem Empfinden zu vergleichen. Die Ergebnisse der Arbeit werden anschließend mit Daten weiterer prospektiv randomisierter Studien verglichen.

Ermittelt werden:

- Verschiedene abhängige und unabhängige Prognosefaktoren
- Einfluss des Therapieregimes auf assoziierte Toxizitäten und Lebensqualität
- Onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben)

4. Material und Methoden

4.1. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

In der vorliegenden monoinstitutionellen Analyse von Patientendaten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock wurden Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2015 einer definitiven perkutanen Radiotherapie in kurativer Intention unterzogen haben, erfasst. Das untersuchte Kollektiv umfasst 402 Patienten mit einem initial als lokal begrenzt definiertem Prostatakarzinom.

Die Beobachtungszeit (Zeit von Diagnosedatum bis Datum des letzten Informationserhalts) war annähernd normalverteilt und betrug im Median 70 Monate, mit einer Spannweite von 6-171 Monaten.

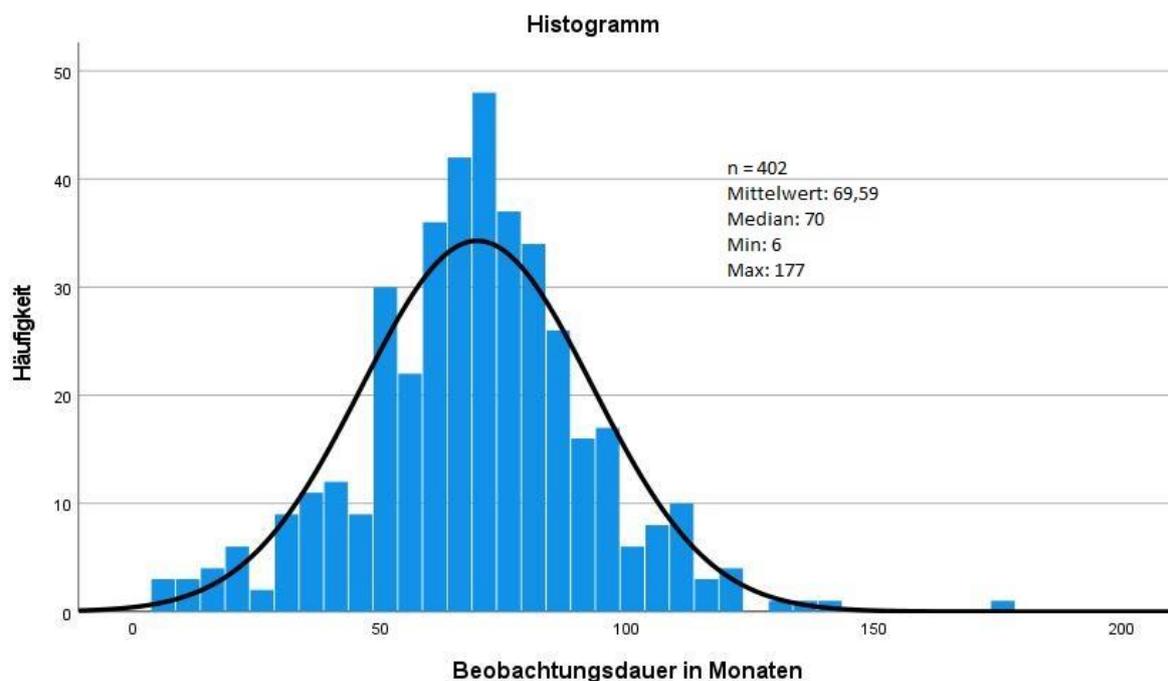


Abbildung 2 - Häufigkeitsverteilung der Beobachtungsdauer im betrachteten Patientenkollektiv

4.2. Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Ein positives Ethikvotum liegt vor. Grundlage der retrospektiven Analyse sind Daten des Zentralen klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (Registerstelle Rostock) und Patientendokumentationen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock.

Zur Auswertung der Daten wurde das Programm „IBM SPSS Statistics - Version 27“ genutzt. Für eine bessere Darstellung wurden graphische Bearbeitungsprogramme wie „paint.net – Version 4.0.9.“ und „GNU image manipulation programm (GIMP) – Version 2.10“ verwendet. Zur Vollständigkeit wurden fehlende Werte in den deskriptiven Tabellen sowohl absolut als auch prozentual angegeben. In der statistischen Berechnung der Signifikanzniveaus wurden diese nicht mit einbezogen. Die Datenerhebung wurde am 17.12.2020 beendet. Die Nachbeobachtung von bestrahlten Patienten fand regulär im Rahmen der fünfjährigen Nachsorgetermine statt, sofern Patienten diese wahrnahmen. Wurden Patienten aufgrund von Rezidiven oder anderen Erkrankungen wieder in der Universitätsmedizin vorstellig konnte dies in Hinsicht auf das Überleben vermerkt werden. Im Fall des Versterbens eines Patientenn gab es keine Auskunft, ob es sich um eine krankheitsspezifische Todesursache handelte oder um eine nicht-karzinomspezifische.

Patienten wurden primär anhand ihrer Risikogruppe (siehe Tabelle 6) [47], Diagnosealters, verwendeter Bestrahlungsmodalität und einer begleitenden Hormontherapie in Gruppen eingeteilt und nach folgenden Gesichtspunkten verglichen:

- Subjektive Lebensqualität (QLQ-C30 & QLQ PR25)
- Objektivierbare Therapieassoziierte Toxizitätsraten (CTCAE)
- Posttherapeutischer PSA-Verlauf (Erreichen eines 2-Jahres-PSA-Nadirs $\leq 1,5\text{ng/ml}$)
- Prä- und posttherapeutischer Hämoglobinwert
- Gesamtüberleben (Zeit von Diagnosedatum bis zum Sterbedatum)
- Krankheitsfreies Überleben/Rezidivrate (Zeit von Diagnosedatum bis PSA-Rezidiv)

Angaben bezüglich Strahlenapplikationstechnik waren mitunter inhomogen in den Rohdaten definiert. Aus diesem Grund erfolgte die Bestimmung der durchgeführten Bestrahlungsmodalität anhand der Bestrahlungspläne und Aufnahmebögen, welche in den Patientenakten dokumentiert waren. Eine IGRT wurde definiert anhand der Dokumentation einer durchgeführten Goldmarkerimplantation in die Prostata.

Aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit bei hohen Überlebensraten, wurden einige Fälle in den Überlebenskurven zensiert. Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse, wurden die „Patienten unter Risiko“ (= noch kein Ereignis und noch nicht zensiert) angegeben.

Ergebnisse wurden als signifikant gewertet, sofern ihr Signifikanzniveau $p < 0,05$ betrug. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$, galt ein Zusammenhang als hochsignifikant. Einflussfaktoren auf das Überleben oder Rezidivraten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und durch einen Log-Rank-Test auf ihre Signifikanz geprüft. Beim Vergleich abhängiger Parameter wurde ein T-Test für abhängige Stichproben verwendet. Wurden unabhängige Parameter miteinander verglichen, wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. Im Falle einer multivariaten Analyse (Cox Regression) wurden Faktoren einbezogen deren univariates Signifikanzniveau äquivalent oder kleiner als 0,25 war.

4.3. Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC)

Um Therapieergebnisse auch hinsichtlich subjektiver Belastung und Bewältigung der Patienten einschätzen zu können, wurden Daten zur Lebensqualität erhoben. Zu diesem Zweck wurden standardisierte Fragebögen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verwendet [77, 78].

Inhalt der Fragebögen sind Angaben zur Funktionalität im Alltag, allgemeiner Gesundheitszustand sowie krankheits- und therapieassoziierte Symptome. Diese wurden durch Patienten anhand einer Rangskala bewertet. Die Fragebögen wurden sehr unregelmäßig ausgefüllt. Bei einer Vielzahl von Patienten lag kein vollständiger Fragebogen vor. Aus diesem Grund wurde jeweils der letzte Fragebogen in die Datenbank aufgenommen und zur Auswertung herangezogen.

Insgesamt konnte bei 391 von 402 (97,26%) Patienten ein Fragebogen ausgewertet werden. Die Zeitpunkte der letzten Abfrage nach Therapiebeginn sind annähernd gleich verteilt mit einem lokalen Maximum zum Abschluss der regulären strahlentherapeutischen Nachsorge (60 Monate). Der Median beträgt 48 Monate und die Spannweite 2 bis 75 Monate.

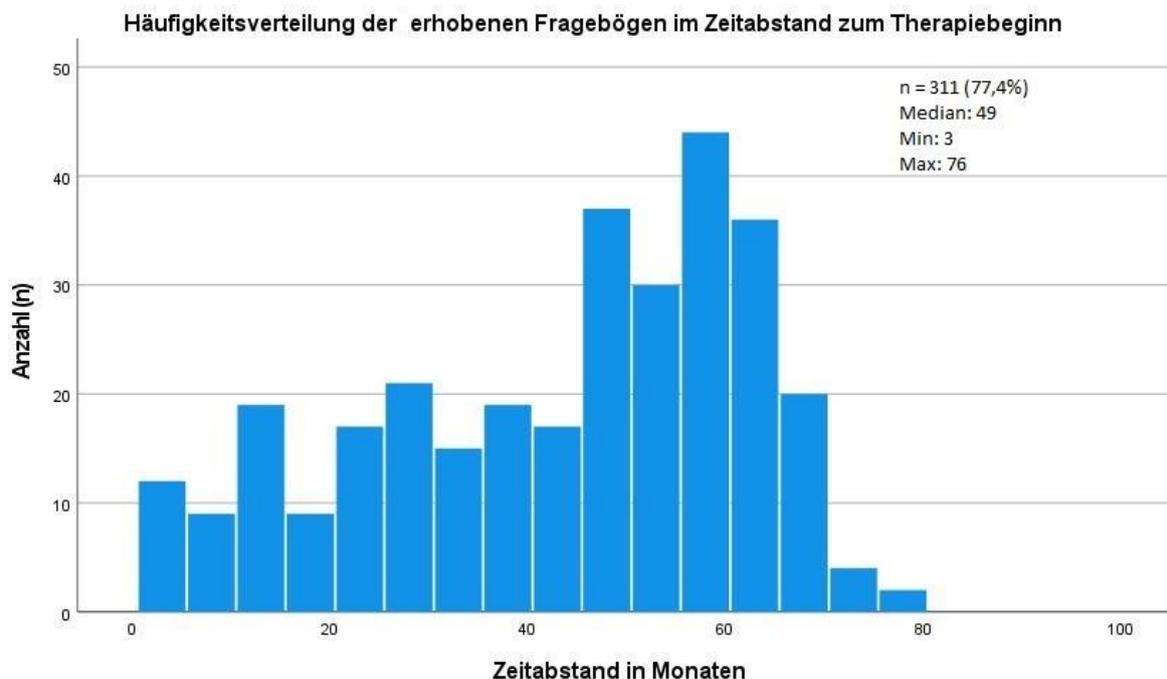


Abbildung 3 - Verteilung der letzten vorliegenden Lebensqualitätsabfrage nach Therapiebeginn

5. Ergebnisse

5.1. Patientenspezifische Merkmale

5.1.1. Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index betrug im Median 90% mit einer Spannweite von 40% bis 100%. Ein reduzierter Karnofsky-Index (<80%) war bei 13 (3,2%) Patienten dokumentiert.

5.1.2. Body-Mass-Index

Von 395 (98,26%) Patienten konnten sowohl Größe als auch Gewicht dokumentiert werden. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Median 27,3kg/m². Mit einem BMI<25kg/m² galten Patienten als normalgewichtig. Dies galt für 95 (24,1%) der Fälle. Übergewichtigkeit entfiel auf 200 (50,6%) der Patienten und 100 (25,3%) Patienten waren adipös.

5.1.3. Altersverteilung

In der Untersuchten Kohorte betrug das mediane Diagnosealter 73 Jahre, mit einer Spannweite von 53 bis 83 Jahren. Die Verteilung auf die Altersgruppen war wie folgt.

| Diagnosealter | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Gesamt (n=402) | 2 | 8 | 28 | 62 | 154 | 128 | 20 |
| <i>Anteil (%)</i> | <i>0,5</i> | <i>2</i> | <i>7</i> | <i>15,4</i> | <i>38,3</i> | <i>31,8</i> | <i>5</i> |

Tabelle 9 – Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen zum Diagnosezeitpunkt

In Hinblick auf die verwendete Strahlenapplikationstechnik unterscheidet sich das mittlere Alter der Patienten signifikant mit $p = 0,007$. 3D-CRT bestrahlte Patienten wiesen ein mittleres Alter von 73,17 Jahren auf, IMRT-bestrahlte Patienten 73,29 Jahre und IMRT/IGRT-bestrahlte Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel 71,5 Jahre alt.

5.2. Tumorspezifische Merkmale

5.2.1. T-Stadium

Alle Patienten erhielten ein prätherapeutisches Staging. Dieses erfolgte mit Hilfe einer stanzbiptischen Sicherung. Sofern keine Infiltration der Prostatakapsel (<cT3) vorlag, wurden Patienten in die beobachtete Kohorte aufgenommen. Von 402 Patienten besaßen 251 (62,4%) einen T1-Tumor und 151 (37,6%) einen T2-Tumor. Wie nachfolgend in Tabelle 10 dargestellt entfiel der größte Anteil der diagnostizierten Tumoren auf den cT1c-Status.

| Tumorstadium | 1a | 1b | 1c | 2a | 2b | 2c |
|---------------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Gesamt (n=402) | 6 | 6 | 239 | 54 | 27 | 70 |
| <i>Anteil (%)</i> | <i>1,5</i> | <i>1,5</i> | <i>59,5</i> | <i>13,4</i> | <i>6,7</i> | <i>17,4</i> |

Tabelle 10 – Häufigkeitsverteilung des T-Stadiums bei Erstdiagnose

5.2.2. Perineuralscheidenstatus

Bei 357 von 402 (88,8%) Patienten konnte der Perineuralscheidenstatus sicher erhoben werden. Von ihnen wurde bei 298 (83,5%) eine Perineuralscheideninvasion sicher ausgeschlossen, während 59 (16,5%) Patienten einen Pn1-Status darboten.

5.2.3. Gleason-Gruppe

Von den Tumoren wiesen 188 (46,8%) ein hochdifferenziertes Bild auf und wurden der Gleason Gruppe 1 zugeordnet. In 122 (30,3%) Fällen konnte eine beginnende Entartung festgestellt werden. Sie wurden als Gruppe 2 klassifiziert. Bei 50 (12,4%) Patienten wurde die beginnende Entartung als mehrheitliches Wuchsmuster im Präparat diagnostiziert, sodass sie der Gruppe 3 zu sortiert wurden. Zunehmend bis stark entartet waren 42 Tumoren, von denen 23 (5,7%) zu Gruppe 4 und 19 (4,7%) zu Gruppe 5 gehörten.

| Gleason-Gruppe (Gleason Score) | 1 (<7) | 2 (3+4=7a) | 3 (4+3=7b) | 4 (8) | 5 (9 oder 10) |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|
| Gesamt (n=402) | 188 | 122 | 50 | 23 | 19 |
| <i>Anteil (%)</i> | <i>46,8</i> | <i>30,3</i> | <i>12,4</i> | <i>5,7</i> | <i>4,7</i> |

Tabelle 11 – Häufigkeitsverteilung der Gleason-Gruppen bei Erstdiagnose

5.2.4. PSA-Gruppen

Darüber hinaus wurden Patienten auch anhand ihrer laborchemischen PSA-Werte eingeteilt. Bei 401 von 402 Patienten konnte ein initialer PSA-Wert ermittelt werden. Der Median lag bei 8,87ng/ml mit einer Spannweite von 0,15ng/ml bis 259 ng/ml. Ein PSA-Wert unter 10ng/ml lag bei 232 (57%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor. Bei 117 (29,1%) lag der PSA-Wert zwischen 10 und 20ng/ml und 53 (13,2%) wiesen einen erhöhten Wert von über 20ng/ml auf.

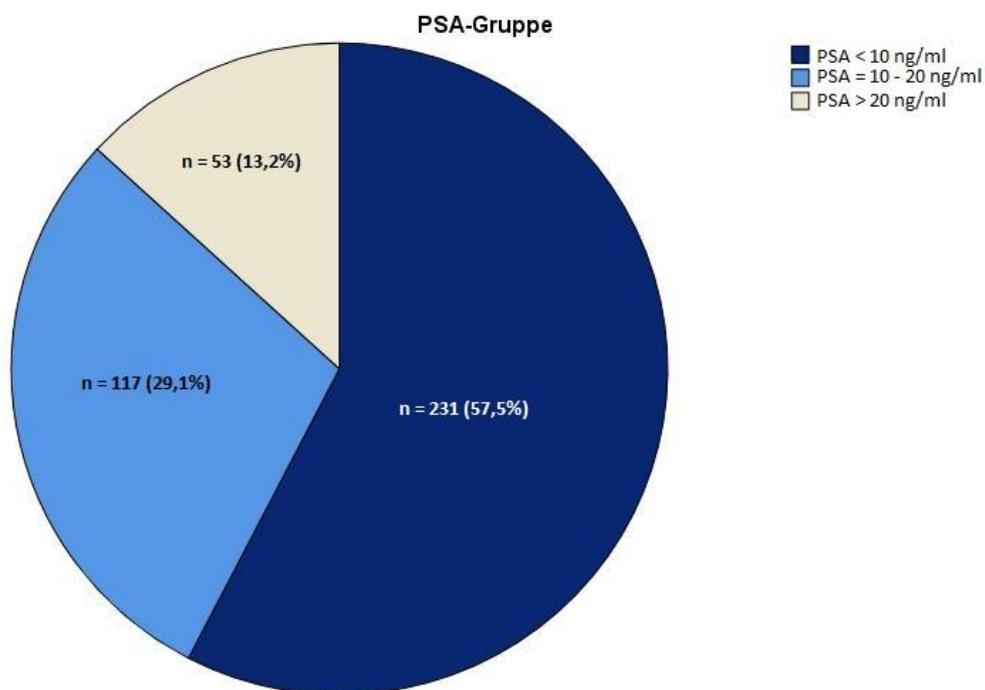


Abbildung 4 – Häufigkeitsverteilung der PSA Gruppen bei Erstdiagnose

5.2.5. Risikogruppen

Anhand der genannten Parameter (T-Stadium, Gleason-Score und PSA-Gruppe) wurden Patienten Risikogruppen [47] zugeordnet.

Von den 402 Patienten wurden 83 (20,65%) der niedrigen Risikogruppe (low risk), 197 (49%) der intermediären Risikogruppe (intermediate risk) und 122 (30,35%) der Hochrisikogruppe (high risk) zugeordnet.

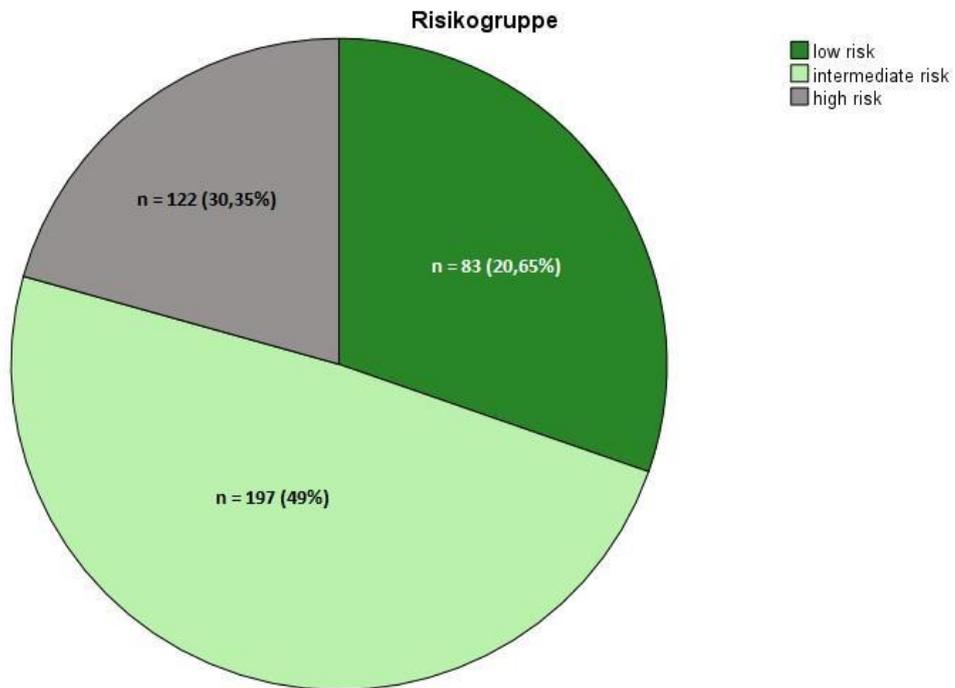


Abbildung 5 – Verteilung der Prostatakarzinome auf die Risikogruppen

5.3. Tumorspezifische Merkmale als Prognosefaktoren

| Merkmal | | Kein Rezidiv (n=349) | | Rezidiv (n=53) | | p |
|-----------------------|--------------------|----------------------|------|----------------|-------|------------------|
| | | n | % | n | % | |
| T-Stadium | 1a | 5 | 1,4 | 1 | 1,9 | 0,009 |
| | 1b | 5 | 1,4 | 1 | 1,9 | |
| | 1c | 216 | 61,9 | 23 | 43,4 | |
| | 2a | 41 | 11,7 | 13 | 24,5 | |
| | 2b | 19 | 5,4 | 8 | 15,1 | |
| | 2c | 63 | 18,1 | 7 | 13,2 | |
| cPn-Status | 0 | 272 | 86,6 | 26 | 60,5 | <0,001 |
| | 1 | 42 | 13,4 | 17 | 39,5 | |
| | unbekannt (n = 45) | 35 | - | 10 | - | |
| Gleason-Gruppe | 1 (≤6) | 169 | 48,4 | 19 | 35,8 | 0,085 |
| | 2 (3+4=7a) | 106 | 30,4 | 16 | 30,2 | |
| | 3 (4+3=7b) | 41 | 11,7 | 9 | 17 | |
| | 4 (8) | 20 | 5,7 | 3 | 5,7 | |
| | 5 (≥9) | 13 | 3,7 | 6 | 11,3 | |
| PSA (ng/ml) | <10 | 203 | 58,2 | 28 | 53,85 | 0,024 |
| | 10-20 | 95 | 27,2 | 22 | 42,3 | |
| | >20 | 51 | 14,6 | 2 | 3,85 | |
| | unbekannt (n = 1) | 0 | 0 | 1 | - | |
| Risikogruppe | low | 108 | 30,9 | 14 | 26,4 | 0,781 |
| | intermediate | 169 | 48,4 | 28 | 52,8 | |
| | high | 72 | 20,6 | 11 | 20,8 | |

Tabelle 12 – Auftreten eines biochemischen Rezidives in Abhängigkeit zur Verteilung auf die Ausprägung verschiedener prätherapeutischer Tumorcharakteristika

Verglichen wurden Patienten, welche im Verlauf ein biochemisches Rezidiv erlitten mit jenen, bei denen kein Rezidiv auftrat. Der Fokus des Vergleichs lag auf der Verteilung verschiedener Tumorcharakteristika und deren Ausprägung. Patienten mit einem T-Stadium >1c waren signifikant häufiger ($p=0,009$) von einem PSA-Rezidiv betroffen. Gleiches gilt für die PSA-Gruppe. Rezidive traten auch hier signifikant häufiger ($p=0,024$) bei höheren initialen PSA-Werten auf. Der positive Pn-Status ergab ($p<0,001$) einen hochsignifikanten Zusammenhang für das Rezidivgeschehen. Mit $p=0,085$ konnte für den Parameter „Gleason-Gruppe“ kein signifikanter Unterschied in dieser Kohorte dargestellt werden. Für das zusammenfassende Merkmal „Risikogruppe“ konnte kein signifikanter Einfluss auf die Rezidivrate festgestellt werden.

5.4. Definitive perkutane Radiotherapie

Die häufigsten applizierten Strahlendosen beliefen sich auf 93,6 Gy (6,5%), 72 Gy (19,2%), 73,8 Gy (7,7%), 75,6 Gy (22,6%) und 77,4 Gy (43,3%). Üblich war eine konventionell fraktionierte Bestrahlung mit einer kumulativen Gesamtdosis von 72 bis 74 Gy (26,85%). Wurde die Indikation für einen zweimaligen HDR-Brachytherapie-Boost mit jeweils 9 Gy gestellt, belief sich die physikalische Gesamtdosis auf 68,4 Gy (6,5%). Für das langsam proliferierende Prostatakarzinom, dessen α/β -Wert aktuell auf ca. 3 geschätzt wird, entspräche das einer äquivalenten Gesamtdosis (EQD2) von ungefähr 93,6 Gy. Patienten bei denen mittels Bildgebung und Bestrahlungstechnik eine Risikoorganschonung gewährleistet werden konnte, erhielten eine Gesamtdosis von 74 bis 78 Gy (65,9%). Eines der drei Bestrahlungsschemata konnte bei 399 von 402 Patienten vollständig durchgeführt werden.

| Schema | Standard-Radiatio | | Dosis-eskaliert | | Brachy-Boost |
|------------|-------------------|------|-----------------|-------|--------------|
| | Dosis(Gy) | 72 | 73,8 | 75,6 | |
| n (=399) | 77 | 31 | 91 | 174 | 26 |
| Anteil (%) | 19,3 | 7,77 | 22,8 | 43,61 | 6,52 |

Tabelle 13 – Verwendetes Bestrahlungsschema und applizierte Energiedosen an der Prostataloge

Drei Patienten erhielten eine Therapiedosis, die vom Standard abwich. Einer von ihnen wurde mit 25,2 Gy bestrahlt und brach die Therapie dann aufgrund von Nebenwirkungen ab. Ein weiterer Patient erhielt 66,6 Gy, vollendete jedoch die Therapie. Bei ihm betrug die Basisdosis 45Gy mit einem regulären perkutanen Boost von 21,6 Gy. Der Letzte erhielt eine perkutan applizierte Dosis von 73,8 Gy und einen einmaligen HDR-Brachytherapieboost von 9 Gy mit einer physikalischen Gesamtdosis von 82,8 Gy. Diese 3 Patienten wurden in Analysen zur prostataspezifisch applizierten Dosis nicht einbezogen.

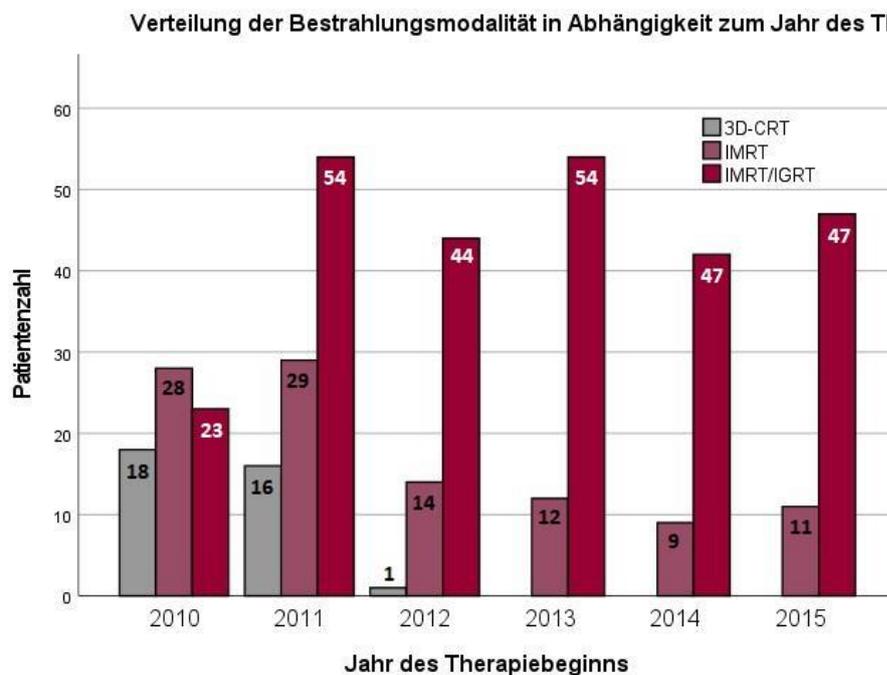


Abbildung 6 – Häufigkeitsverteilung durchgeführter Bestrahlungsmodalitäten in Abhängigkeit zum Jahr des Therapiebeginns

Wie in Abbildung 6 dargestellt, fanden die betrachteten Strahlenapplikationstechniken im Jahresverlauf ungleich verteilt statt. Im Vergleich von 2010 und 2011 zeichnet sich ein deutlicher Trend hin zu intensitätsmodulierten Verfahren ab. Nach dem Jahr 2012 fand keine 3D-konformale Bestrahlung der Prostataloge in lokal begrenzten Fällen statt. Mit der Änderung der Bestrahlungstechnik änderten sich auch die Dosisschemata. Während eine kumulative Dosis von 72 Gy im Jahr 2010 in der Mehrheit der Fälle appliziert wurde, waren es 2011 in 60,2% der Fälle bereits 75,6 Gy. Ab 2012 war eine applizierte Dosis von 77,4 Gy die am häufigsten angestrebte Gesamtdosis. Der Unterschied stellte sich für die Applikationstechnik, als auch für die prostataspezifische Gesamtdosis im Verhältnis zum Jahr des Therapiebeginns als hochsignifikant ($p < 0,001$) dar.

5.5. Gruppierung nach Bestrahlungstechnik

Im Untersuchten Kollektiv wurden 35 Patienten (8,71%) mittels dreidimensions-konformaler Technik, 103 (25,62%) mittels Intensitätsmodulierter Technik und 264 (65,76%) mit Hilfe einer bildgestützten Technik perkutan bestrahlt. Adjuvant erfolgte bei 162 Patienten eine Hormontherapie. Weitere 26 Patienten erhielten einen Brachytherapie-Boost mit 2 x 9 Gy und 8 von ihnen erhielten zusätzlich zum HDR-Brachytherapie-Boost eine Hormontherapie.

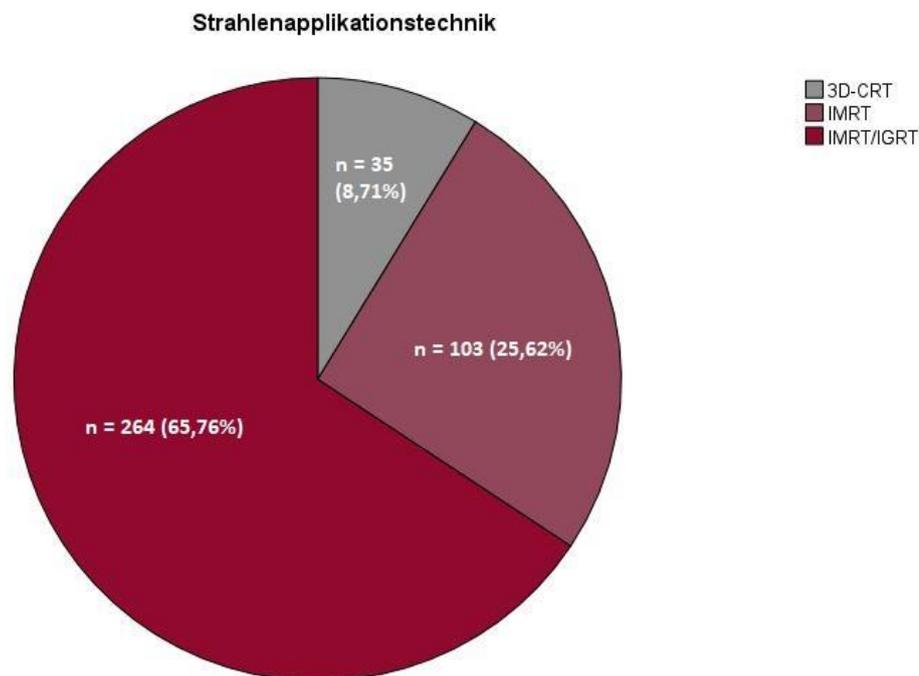


Abbildung 7 – Häufigkeitsverteilung der Strahlenapplikationstechniken

5.6. Primäre Behandlungsergebnisse

Zur Beurteilung primärer Therapieergebnisse wurden die Parameter PSA-Verlauf, Erreichen eines 24-Monats PSA-Nadir von $\leq 1,5$ ng/ml, der Hämoglobinwert und die akut und chronisch aufgetretenen Toxizitäten herangezogen. Diese wurden für das gesamte Patientenkollektiv und in Abhängigkeit von der Bestrahlungsmodalität untersucht. Auch eine Differenzierung für Patienten, die eine antiandrogene Therapie erhielten, fand statt.

5.6.1. PSA-Verlauf

Die Mittelwerte des Patientenkollektivs belaufen sich prätherapeutisch auf 14,5 ng/ml und 1,34 ng/ml für den ersten posttherapeutisch erhaltenen Wert. Die mittlere Differenz entspricht 13,16 ng/ml mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 10,97 ng/ml bis 15,32 ng/ml. Dieser Einfluss ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Bei 340 (85,35%) Patienten konnte ein Wert von unter 1,5 ng/ml im ersten oder im zweiten Jahr nach Therapieende erreicht werden. Bei 56 (14,65%) blieb dieser Erfolg aus. Ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich des Erreichens eines 2-Jahres-Nadirs von unter 1,5 ng/ml bestand beim Vergleich von Patienten, die eine prätherapeutische oder therapiebegleitende androgendeprivative Therapie erhielten zu denen, die keine bekamen. Unter antiandrogener Therapie konnte der PSA-Zielwert in 12 von 166 Fällen (7,2%) nicht in 2 Jahren erreicht werden. Bei Patienten ohne solche Therapie waren 44 von 230 Patienten (19,1%) von einem unzureichendem PSA-Abfall betroffen.

| PSA-Verlauf | | 3D (n = 32) | IMRT (n = 101) | IMRT/IGRT (n = 261) |
|----------------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------------------|
| Prätherapeutisches Mittel | (ng/ml) | 11,5 | 18,8 | 13,2 |
| Posttherapeutisches Mittel | (ng/ml) | 0,78 | 1,32 | 1,41 |
| Mittelwert-Differenz | (ng/ml) | 10,72 | 17,48 | 11,79 |
| 95% Konfidenzintervall | Unteres-Oberes | 7,23-14,2 | 10,21-24,75 | 10,09-13,43 |
| Signifikanzniveau | p | < 0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 2-Jahres-Nadir <1,5 ng/ml | ja | 29(87,9%) | 87(86,1%) | 224(85,5%) |
| | nein | 4(12,1%) | 14(13,9%) | 38(14,5%) |
| Signifikanzniveau | p | 0,93 | | |

Tabelle 14 – PSA-Verlauf im Rahmen der Bestrahlung und Vergleich der Strahlenapplikationstechniken hinsichtlich Erreichen eines 2-Jahres-Nadirs von <1,5ng/ml

Ähnlich der Gesamtkohorte, konnte für die jeweiligen Therapiegruppen ein hochsignifikanter PSA-Abfall erreicht werden. Hinsichtlich des Erreichens eines 24-Monats Nadirs von 1,5 ng/ml konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

5.6.2. Akute Toxizitäten

Die Dokumentation von Nebenwirkungen erfolgte mit Hilfe der Standardisierten CTCAE (Common terminology for adverse effects) - Kriterien. Die „Strahlentoxizitäten-Graduierung“ erfolgt in den Schweregraden von null bis fünf [79, 80].

Bei der Erfassung akuter therapieassoziierter Toxizitäten lag der Fokus vor Allem auf Defäkations- und Miktionsproblemen. Diese konnten bei 401 Patienten definiert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in 112 (27,9%) Fällen auf. Probleme des Harntraktes wurden von 283 (70,4%) der Patienten angegeben. Akute Nebenwirkungen des Grades vier oder fünf sind nicht aufgetreten. Im Folgenden sind die detaillierten Ausprägungen der Toxizitäten aufgeführt.

| Toxizität | (CTCAE) Grad | 3D (n=35) | | IMRT (n=102) | | IMRT/IGRT (n=264) | | p |
|------------|-----------------|-----------|------|--------------|------|-------------------|------|-------|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Intestinal | 0 | 22 | 62,9 | 70 | 68,6 | 196 | 74,2 | 0,387 |
| | 1 | 10 | 28,6 | 29 | 28,4 | 58 | 22,0 | |
| | 2 | 3 | 8,6 | 2 | 2,0 | 9 | 3,4 | |
| | 3 | 0 | 0 | 1 | 1,0 | 1 | 0,4 | |
| Urogenital | 0 | 8 | 22,9 | 25 | 24,5 | 84 | 31,8 | 0,003 |
| | 1 | 13 | 37,1 | 60 | 58,8 | 146 | 55,3 | |
| | 2 | 14 | 40,0 | 16 | 15,7 | 33 | 12,5 | |
| | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0,4 | |

Tabelle 15 – Vergleich von Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich posttherapeutischer Akuttoxizitäten anhand der CTCAE

Wie in Tabelle 15 dargestellt, konnte kein signifikanter Unterschied für den Einfluss der Bestrahlungsmodalität auf das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen festgestellt werden. Unabhängig vom angewandten Verfahren sind in über 90 Prozent der Fälle keine bis milde Symptome aufgetreten. Die Anwendung moderner Verfahren führte jedoch zu einer signifikant besseren Schonung des Harntraktes. Insbesondere die Inzidenz moderater (Grad 2) Symptomausprägungen konnte reduziert werden.

Zur näherungsweisen Beschreibung der posttherapeutischen Leistungsfähigkeit wurde der Hämoglobinwert herangezogen. Sowohl prä- als auch posttherapeutischer Hämoglobinwert waren annähernd normalverteilt. Der posttherapeutische Wert wurde entweder direkt zum Therapieabschluss, spätestens jedoch zum ersten Nachsorgetermin erhoben und lag bei allen Patienten (n=402) vor. Für den prätherapeutischen Wert wurde jener erfasst, der so nahe wie möglich zum Therapiebeginn erfasst wurde, maximal jedoch 3 Monate zurücklag. Dieser konnte nur bei 396 (98,5%) der Patienten erfasst werden.

Ein anämischer Hämoglobinwert ($Hb < 7,5$ mmol/l) lag vor Therapiebeginn bei 18 (4,54%) Patienten vor. Nach Therapieende war das bei 37 (9,2%) Patienten der Fall. Der Mittelwert des prätherapeutischen Hämoglobin-Wertes lag bei 8,76 mmol/l, der des posttherapeutischen Wertes entsprach 8,45 mmol/l. Die Mittelwertdifferenz betrug somit 0,31 mmol/l mit einem 95%igem Konfidenzintervall von 0,26 mmol/l bis 0,36 mmol/l. Der T-Test für verbundene Stichproben gab mit $p < 0,001$ einen hochsignifikanten Unterschied an. Darüber hinaus konnte ein linearer Zusammenhang zwischen prä- und posttherapeutischem Hämoglobinwert nachgewiesen werden mit einem Pearson'schem Korrelationskoeffizienten von 0,806. Dieser Zusammenhang war mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

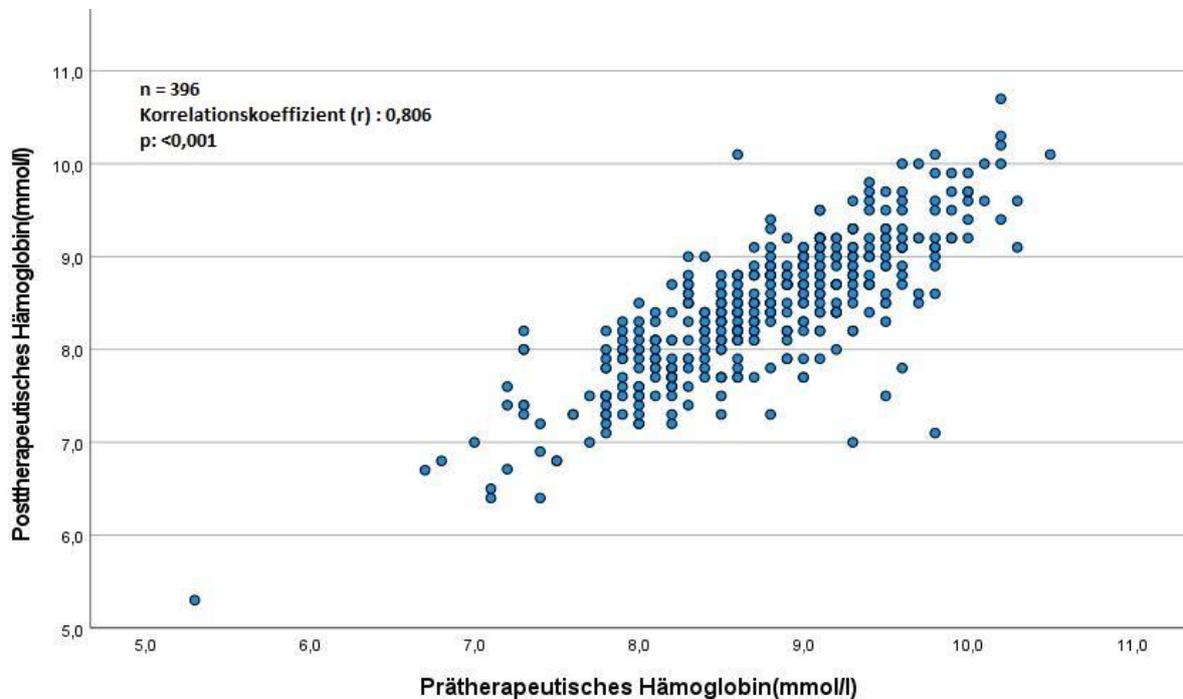


Abbildung 8 – Punkstreudiagramm- Prä- und posttherapeutisches Hämoglobin

5.6.3. Chronische Toxizitäten

Als chronische Toxizität wurden solche Symptome definiert, die noch 3 Monate nach Therapieende auftraten und von stärkerer Ausprägung als vor Therapiebeginn waren. Diese wurden typischerweise ab dem zweiten Nachsorgetermin erhoben. Neben intestinalen und urogenitalen Problemen, wurde auch nach Erektionsstörungen und Beeinträchtigung der Sexualfunktion gefragt. Von 380 Patienten gaben 77 (20,3%) noch nach 3 Monaten gastrointestinale Symptome an. Beschwerden des Harntraktes bestanden bei 101 (26,5%) von 381 Patienten. Über eine verminderte Sexualfunktion berichteten 265 (91,4%) von 290 Patienten.

| Toxizität | Grad | 3D (n=35) | | IMRT (n=102) | | IMRT/IGRT (n=265) | | P |
|---------------------|---------|-----------|-------|--------------|-------|-------------------|-------|-------|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Intestinal | 0 | 24 | 68,57 | 78 | 76,50 | 202 | 76,23 | 0,888 |
| | 1 | 5 | 14,28 | 14 | 13,70 | 43 | 16,23 | |
| | 2 | 2 | 5,72 | 4 | 3,90 | 7 | 2,63 | |
| | 3 | 0 | 0 | 1 | 1,00 | 1 | 0,38 | |
| | fehlend | 4 | 11,43 | 5 | 4,9 | 12 | 4,53 | |
| Urogenital | 0 | 22 | 62,86 | 64 | 62,75 | 193 | 72,83 | 0,01 |
| | 1 | 3 | 8,57 | 28 | 27,45 | 46 | 17,36 | |
| | 2 | 5 | 14,28 | 4 | 3,92 | 12 | 4,53 | |
| | 3 | 1 | 2,86 | 0 | 0 | 2 | 0,75 | |
| | fehlend | 4 | 11,43 | 6 | 5,88 | 12 | 4,53 | |
| Sexual- funktion | 0 | 2 | 5,72 | 2 | 1,96 | 21 | 7,92 | 0,093 |
| | 1 | 1 | 2,86 | 4 | 3,92 | 17 | 6,42 | |
| | 2 | 6 | 17,14 | 7 | 6,86 | 38 | 14,34 | |
| | 3 | 14 | 40,00 | 56 | 54,90 | 122 | 46,04 | |
| | fehlend | 12 | 34,28 | 33 | 32,35 | 67 | 25,28 | |

Tabelle 16 – Vergleich der Bestrahlungsmodalität hinsichtlich posttherapeutischer chronischer Toxizitäten

Der Vorteil präziser Applikationstechniken hinsichtlich der Reduktion von chronischen Harnwegssymptomen ist mit $p=0,01$ signifikant. Für die Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Einfluss ermittelt werden. Gleiches gilt für den Einfluss auf die Sexualfunktion.

Einzig Erektionsstörungen sind vorwiegend von starker Ausprägung (Grad 3) und sprachen meist nicht auf eine medikamentöse Therapie an. Die untersuchten Bestrahlungsmodalitäten sind, bezogen auf ihren Einfluss hierauf, als gleichwertig zu betrachten. Ein signifikant negativer Einfluss auf die Sexualfunktion konnte für eine adjuvante Hormontherapie ($p=0,017$) gefunden werden. Wenngleich intestinale und urogenitale Symptome des Grads 2 unter bestehender hormonablativer Therapie häufiger auftraten, ließ sich kein signifikanter Einfluss auf deren Ausprägung nachweisen.

| Toxizität | Grad | Keine ADT | | ADT | | p |
|----------------|---------|-----------|-------|--------|-------|--------------|
| | | n | % | n | % | |
| Intestinal | 0 | 175 | 78,83 | 129 | 81,13 | 0,068 |
| | 1 | 41 | 18,47 | 21 | 13,21 | |
| | 2 | 4 | 1,8 | 9 | 5,66 | |
| | 3 | 2 | 0,9 | 0 | 0 | |
| | Fehlend | 8/230 | - | 13/172 | - | |
| Urogenital | 0 | 169 | 76,47 | 110 | 69,18 | 0,167 |
| | 1 | 43 | 19,46 | 34 | 21,38 | |
| | 2 | 8 | 3,62 | 13 | 8,18 | |
| | 3 | 1 | 0,45 | 2 | 1,26 | |
| | Fehlend | 9/230 | - | 13/172 | - | |
| Sexualfunktion | 0 | 18 | 10,71 | 7 | 5,74 | 0,017 |
| | 1 | 17 | 10,12 | 5 | 4,1 | |
| | 2 | 34 | 20,24 | 17 | 13,93 | |
| | 3 | 99 | 58,93 | 93 | 76,23 | |
| | Fehlend | 62/230 | - | 50/172 | - | |

Tabelle 17 – Einfluss einer adjuvanten androgendeprivativen Therapie auf posttherapeutische chronische Toxizitäten

5.7. Lebensqualitätsanalyse

Für die Lebensqualitätsanalyse wurden die ausgefüllten QLQ-C30/-PR25-Fragebögen verwendet. Diese wurden mit annähernd gleichverteilter Latenz, bezogen auf den Therapiebeginn, erhoben. Um Ergebnisse übersichtlicher tabellarisch darstellen zu können wurden die Rangsummen von 0-100 zusammengefasst zu Ausprägungen von 0-33, 34-66 und 67-100. Ersteres bezieht sich auf keine bis geringe Funktion/Symptome, zweiteres auf milde bis moderate Symptome/Funktionseinschränkung und letzteres auf ausgeprägte bis sehr ausgeprägte Symptome/Funktion. Wiederum wurden für einen Vergleich die Bestrahlungsmodalitäten, als auch das Vorliegen einer adjuvanten androgendepriativen Therapie (ADT) herangezogen. Nicht alle Skalen wurden für die Analyse verwendet. Der Fokus lag auf solchen Funktionen und Symptomen, die typisch für das Krankheitsbild und die verwendeten Therapien sind.

5.7.1. Funktionsskalen

| Skala | Ausprägung | 3D | | IMRT | | IMRT/IGRT | | p |
|---------------------------------|------------|----|------|------|------|-----------|------|--------------|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Allgemeinbefinden (n = 308) | Schlecht | 5 | 23,8 | 12 | 15,8 | 27 | 12,8 | 0,022 |
| | Moderat | 9 | 42,9 | 43 | 56,6 | 83 | 39,3 | |
| | Gut | 7 | 33,3 | 21 | 27,6 | 101 | 47,9 | |
| Physische Fkt. (n = 310) | Schlecht | 2 | 9,5 | 5 | 6,6 | 9 | 4,2 | 0,03 |
| | Moderat | 8 | 38,1 | 32 | 42,1 | 54 | 25,4 | |
| | Gut | 11 | 52,4 | 39 | 51,3 | 150 | 70,4 | |
| Rollenfunktion (n = 306) | Schlecht | 4 | 20 | 19 | 24,7 | 19 | 9,1 | 0,003 |
| | Moderat | 6 | 30 | 14 | 18,2 | 35 | 16,7 | |
| | Gut | 10 | 50 | 44 | 57,1 | 155 | 74,2 | |
| Emotionale Fkt. (n = 303) | Schlecht | 2 | 9,5 | 5 | 6,9 | 13 | 6,2 | 0,647 |
| | Moderat | 7 | 33,3 | 23 | 31,9 | 52 | 24,8 | |
| | Gut | 12 | 57,1 | 44 | 61,1 | 145 | 69 | |
| Kognitive Funktion (n = 307) | Schlecht | 3 | 14,3 | 6 | 8 | 16 | 7,6 | 0,114 |
| | Moderat | 8 | 38,1 | 26 | 34,7 | 48 | 22,7 | |
| | Gut | 10 | 47,6 | 43 | 57,3 | 147 | 69,7 | |
| Sexuelle Aktivität (n = 291) | Gering | 13 | 76,5 | 63 | 85,1 | 148 | 74 | 0,363 |
| | Moderat | 3 | 17,6 | 9 | 12,2 | 36 | 18 | |
| | Hoch | 1 | 5,9 | 2 | 2,7 | 16 | 8 | |
| Sexuelle Funktion (n = 106) | Schlecht | 1 | 16,7 | 11 | 37,9 | 13 | 18,3 | 0,264 |
| | Moderat | 2 | 33,3 | 8 | 27,6 | 31 | 43,7 | |
| | Gut | 3 | 50 | 10 | 34,5 | 27 | 38 | |

Tabelle 18 – Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich QLQ-Funktionsskalen

Während keine wesentlichen Unterschiede für die sexuelle, kognitive oder emotionale Funktionalität gefunden werden konnten, wurden das Allgemeinbefinden ($p=0,022$), die physische Funktionalität ($p=0,03$) und die Rollenfunktion ($p=0,003$) signifikant positiv durch präzisere Dosisapplikation verändert. Insbesondere die persönliche Rolle im Haushalt und im Alltag konnte bei dieser Kohorte zu 10% häufiger in moderater oder guter Funktion wahrgenommen werden. Die Auswertung der sexuellen Funktion ist nur bedingt aussagekräftig, weil die enthaltenen Fragen seltener zuverlässig beantwortet wurden. Alle Skalen außer die der sexuellen Funktion und Aktivität zeigen eine Tendenz zu geringer Beeinträchtigung, wenn IMRT oder IMRT/IGRT verwendet wurden.

Bei der Untersuchung des Einflusses einer Hormontherapie fiel auf, dass das Allgemeinbefinden hier zu Angaben mit negativer Ausprägung tendierte. Dieser Zusammenhang war mit $p=0,087$ jedoch nicht signifikant. Auch die persönlich wahrgenommene Rollenfunktion und die physische Funktion wurden negativ durch die Hormontherapie beeinflusst. Hier stellten sich die Unterschiede mit $p=0,004$ und $p=0,04$ als signifikant dar. Während es, wie in Tabelle 17 erwähnt, unter adjuvanter ADT häufiger zu reduzierter Sexualfunktion und Erektionsstörungen kam, konnte bezüglich der subjektiv angegebenen Funktionseinschränkung mit $p=0,692$ kein signifikanter Einfluss durch die Hormontherapie nachgewiesen werden.

5.7.2. Symptomskalen

Für die Symptomskalen ergab sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der verwendeten Strahlenapplikationstechnik. Dennoch zeigte sich für Miktionsprobleme wie Dysurie, Nykturie oder Pollakisurie eine Tendenz zu milderer Symptommfrequenz. Das Signifikanzniveau betrug hier 0,063. Gleiches gilt für das Symptom „Dyspnoe“ mit einem Signifikanzniveau von 0,076. Diese Tendenz lässt auf den signifikant positiven Einfluss auf einige Funktionskalen schließen.

Mit $p=0,394$ ergab sich kein Einfluss durch die Hormontherapie auf Miktionsprobleme. Allerdings wurden die Symptomskalen Fatigue ($p=0,036$) und Schmerz ($p=0,023$) signifikant negativ beeinflusst. Die Symptome Dyspnoe, Obstipation und Diarrhoe zeigten weder eine positive noch eine negative Veränderung unter Einfluss einer hormonablativen Therapie.

| Symptom | Ausprägung | 3D | | IMRT | | IMRT/IGRT | | p |
|------------------------------------|--------------|----|------|------|------|-----------|------|-------|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Fatigue (n = 304) | Selten | 12 | 60 | 48 | 64 | 160 | 76,6 | 0,193 |
| | Gelegentlich | 6 | 30 | 19 | 25,3 | 35 | 16,7 | |
| | Häufig | 2 | 10 | 8 | 10,7 | 14 | 6,7 | |
| Schmerzen (n = 306) | Selten | 17 | 81 | 59 | 79,7 | 167 | 79,1 | 0,998 |
| | Gelegentlich | 3 | 14,3 | 10 | 13,5 | 30 | 14,2 | |
| | Häufig | 1 | 4,8 | 5 | 6,8 | 14 | 6,6 | |
| Dyspnoe (n = 310) | Selten | 15 | 71,4 | 51 | 67,1 | 175 | 82,2 | 0,076 |
| | Gelegentlich | 4 | 19 | 19 | 25 | 26 | 12,2 | |
| | Häufig | 2 | 9,5 | 6 | 7,9 | 12 | 5,6 | |
| Obstipation (n = 309) | Selten | 20 | 95,2 | 65 | 85,5 | 196 | 92,5 | 0,115 |
| | Gelegentlich | 0 | 0 | 9 | 11,8 | 9 | 4,2 | |
| | Häufig | 1 | 4,8 | 2 | 2,6 | 7 | 3,3 | |
| Diarrhoe (n = 308) | Selten | 20 | 95,2 | 70 | 92,1 | 199 | 94,3 | 0,696 |
| | Gelegentlich | 1 | 4,8 | 5 | 6,6 | 7 | 3,3 | |
| | Häufig | 0 | 0 | 1 | 1,3 | 5 | 2,4 | |
| Miktions- probleme (n = 284) | Selten | 9 | 56,3 | 40 | 58 | 144 | 72,4 | 0,063 |
| | Gelegentlich | 6 | 37,5 | 22 | 31,9 | 49 | 24,6 | |
| | Häufig | 1 | 6,3 | 7 | 10,1 | 6 | 3 | |

Tabelle 19 – Vergleich von Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich QLQ-Symptomskalen

5.8. Fernrezidive

Von den behandelten 402 Patienten wurden bei 18 (4,5%) Metastasen dokumentiert. Acht (44,44%) von ihnen verstarben im Beobachtungszeitraum. In Tabelle 20 sind alle Patienten mit Fernrezidiven anhand von Tumoreigenschaften (initialem Tumorstadium, Gleason-Score, PSA, Perineuralscheidenstatus und der entsprechenden Risikogruppe), Therapieeigenschaften (Bestrahlungstechnik, applizierte Gesamtdosis und adjuvante Hormontherapie) und dem Ort des Fernrezidivs beschrieben. Sortiert wurden die Patienten gemäß ihrer Risikogruppe.

| Patient | T | Pn | Gleason | PSA (ng/ml) | Risiko-Gruppe | Radiatio | Dosis (Gy) | Hormontherapie | Nadir | Rezidiv-Ort |
|---------|----|----|---------|-------------|---------------|-----------|------------|----------------|-------|-------------|
| 1 | 2a | 0 | 6 | 8,40 | 1 | IMRT | 73,8 | Nein | 0,407 | Knochen |
| 2 | 2a | 0 | 6 | 6,04 | 1 | IMRT/IGRT | 77,4 | Nein | 0,200 | Knochen |
| 3 | 1c | 0 | 6 | 4,50 | 1 | IMRT/IGRT | 93,6 | Nein | 1,020 | Knochen |
| 4 | 2a | 1 | 7a | 15,20 | 2 | IMRT | 72 | Ja | 0,063 | Knochen |
| 5 | 1c | 1 | 7b | 13,80 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Nein | 0,439 | Lymphknoten |
| 6 | 2b | 0 | 7b | 16,85 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,854 | Knochen |
| 7 | 2b | - | 7b | 15,41 | 2 | IMRT/IGRT | 75,6 | Ja | 0,759 | Knochen |
| 8 | 2c | 0 | 7b | 2,87 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Nein | 0,520 | Lymphknoten |
| 9 | 1b | 1 | 7a | 3,90 | 2 | IMRT | 73,8 | Nein | 0,359 | Lymphknoten |
| 10 | 2c | 1 | 7a | 9,77 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Nein | 1,200 | Knochen |
| 11 | 1c | 0 | 7a | 6,30 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,610 | Knochen |
| 12 | 2a | 1 | 7b | 7,20 | 2 | IMRT/IGRT | 77,4 | Nein | 1,640 | Lymphknoten |
| 13 | 2c | 0 | 10 | 9,23 | 3 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,018 | Knochen |
| 14 | 2c | 0 | 9 | 11,24 | 3 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,010 | Lunge |
| 15 | 2c | 1 | 8 | 12,60 | 3 | IMRT/IGRT | 75,6 | Ja | 0,216 | Knochen |
| 16 | 1c | 1 | 9 | 16,00 | 3 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,040 | Leber |
| 17 | 2a | 1 | 7b | 104,00 | 3 | IMRT/IGRT | 75,6 | Ja | 7,640 | Knochen |
| 18 | 2c | 1 | 8 | 14,60 | 3 | IMRT/IGRT | 77,4 | Ja | 0,038 | Knochen |

Tabelle 20 – Zusammenfassung aller Patienten mit Fernrezidiven und ihrer Merkmale (rot markierte Patienten verstarben)

5.9. Gesamtüberleben

Für die Evaluation der Prognose des Prostatakarzinoms sind das Gesamtüberleben und vor allem das krankheitsfreie Überleben relevant. Zur Analyse wurden in der univariaten Analyse mögliche Einflussfaktoren untersucht, welche mit $p < 0,05$ im log-rank Test als signifikant galten. Lag ihr Signifikanzniveau zwischen 0,25 und 0,05 wurden sie in die multivariate Analyse (Cox Regression) aufgenommen.

Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen histologischer Sicherung des Prostatakarzinoms und dem Sterbedatum. Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit nicht verstorben waren, wurden in der Analyse zensiert. Bei 104 von 402 Patienten (25,87%) konnte im Zeitraum der Datenerhebung, nach Erstdiagnose ein Sterbedatum erfasst werden. Nähere Informationen zur Todesursache lagen nicht vor. Der Median für das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) betrug 116 Monate mit einem 95% Konfidenzintervall (95% KI) von 101,16 bis 130,84 Monaten. Für das Gesamtüberleben nach drei, fünf und zehn Jahren galt jeweils: 93,2% (95%KI:90,6-95,8%); 83,8% (95%KI:80-87,6%) und 45% (95% KI: 30,8-59,2%). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 70 Monate mit einem Minimum von 6 Monaten und einem Maximum von 177 Monaten.

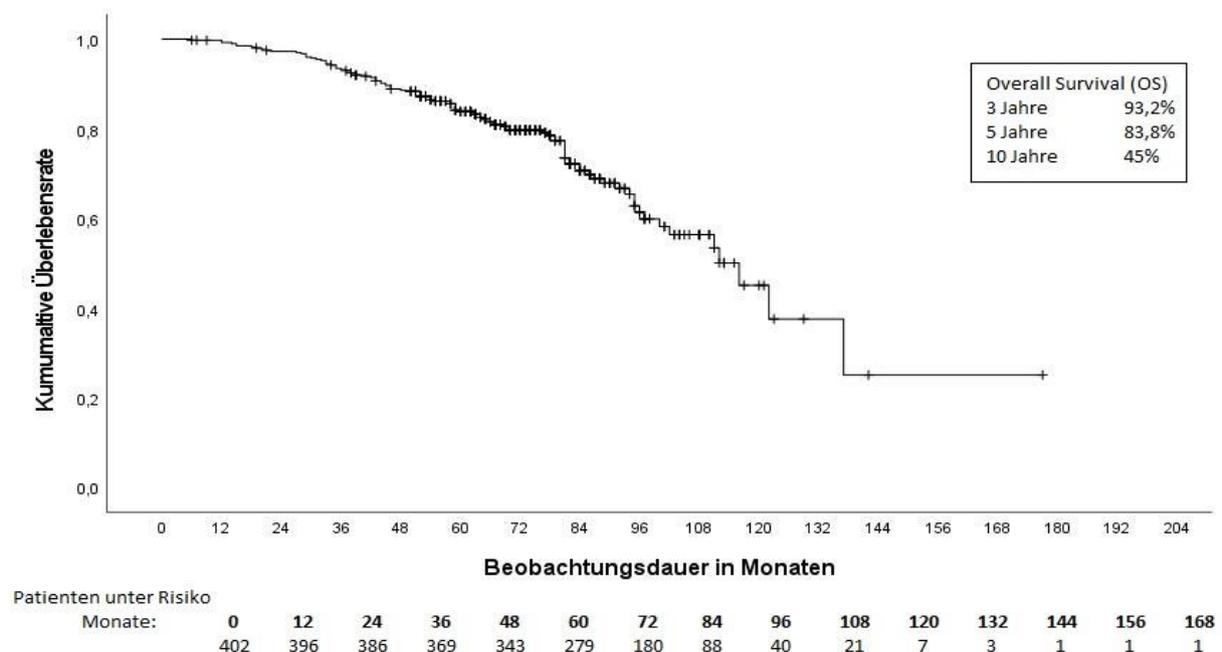


Abbildung 9 – Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose (**komplettes Patientenkollektiv**)

Im Folgenden werden mögliche verschiedene Merkmale hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht.

5.9.1. Bestrahlungsmodalität

In der mit IMRT/IGRT bestrahlten Kohorte starben 47 von 264 (17,8%) Patienten. Das mittlere Overall Survival betrug 134,4 Monate (95%KI: 116,56 bis 152,25). Drei Jahre nach Erstdiagnose lebten noch 94,2% mit einem 95%igem Konfidenzintervall von 92,8 bis 95,6%. Nach 5 Jahren lebten 86,7% (95%KI:84,5-88,9%). Das Overall Survival nach 10 Jahren betrug 54,5% (95%KI:40,7-68,3%).

Patienten, die eine IMRT erhielten wiesen nach drei Jahren ein OS von 92,2% (95%KI:89,5-94,9%) auf. Nach fünf Jahren betrug es 78% (95%KI:73,8-82,2%) und nach zehn Jahren 41% (95%KI:41,6-49,4%). 40 von 103 (38,8%) Patienten verstarben.

Am niedrigsten war das OS bei den mittels 3D-CRT bestrahlten Patienten (Abb. 12). Es verstarben 17 von 35 (48,6%) im Beobachtungszeitraum. Nach drei Jahren betrug das Gesamtüberleben 88,6% (95%KI:83,2-94%), nach 5 Jahren 79,6% (95%KI:72,7-86,5%), Nach zehn Jahren waren keine Patienten mehr unter Beobachtung

Wie in Abbildung 13 graphisch dargestellt, ergab die nach Bestrahlungsmodalität differenzierte Analyse des Gesamtüberlebens einen signifikanten ($p=0,002$) Überlebensvorteil für Patienten die eine IMRT und insbesondere IMRT/IGRT erhielten.

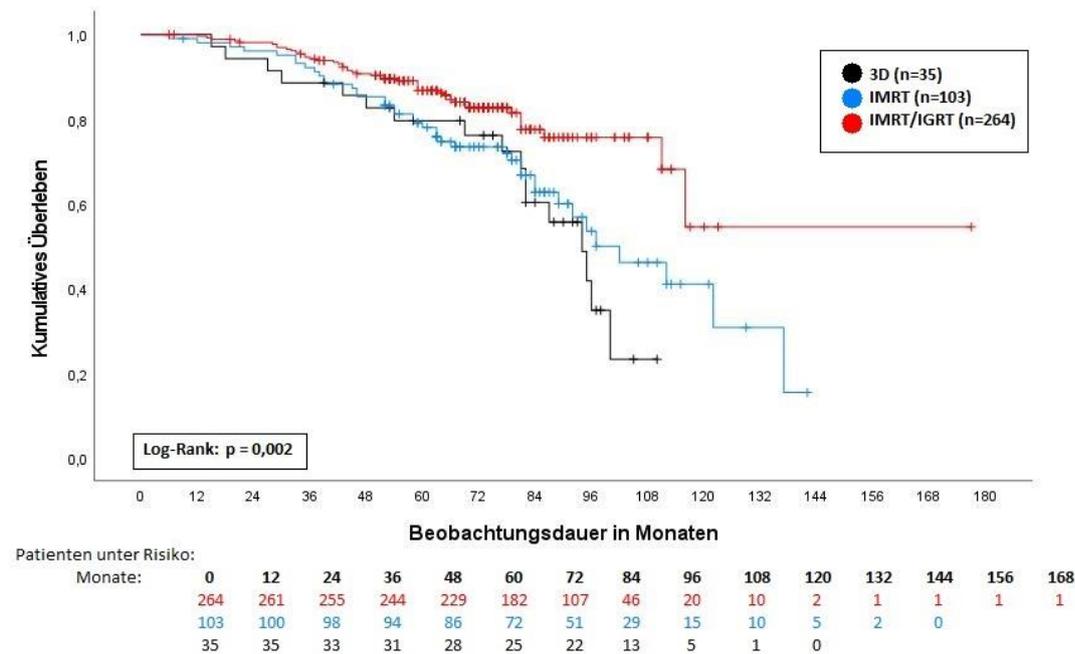


Abbildung 100 – Vergleich der **Bestrahlungsmodalitäten** hinsichtlich Overall Survival

Als zusammenfassende Darstellung sind die Werte für das drei- fünf- und zehn-Jahres Overall Survival nochmals in Tabelle 21 abgebildet.

| Technik | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|------------------|-----------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| 3D-CRT | (n = 35) | 88,6 | 83,2-94% | 79,6 | 72,7-86,5% | - | - |
| IMRT | (n = 103) | 92,2 | 89,5-94,9% | 78 | 73,8-82,2% | 41 | 41,6-49,4% |
| IMRT/IGRT | (n = 264) | 94,2 | 92,8-95,6% | 86,7 | 84,5-88,9% | 54,5 | 40,7-68,3% |
| Log-rank | (p) | 0,002 | | | | | |

Tabelle 21 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der verwendeten **Bestrahlungstechniken**

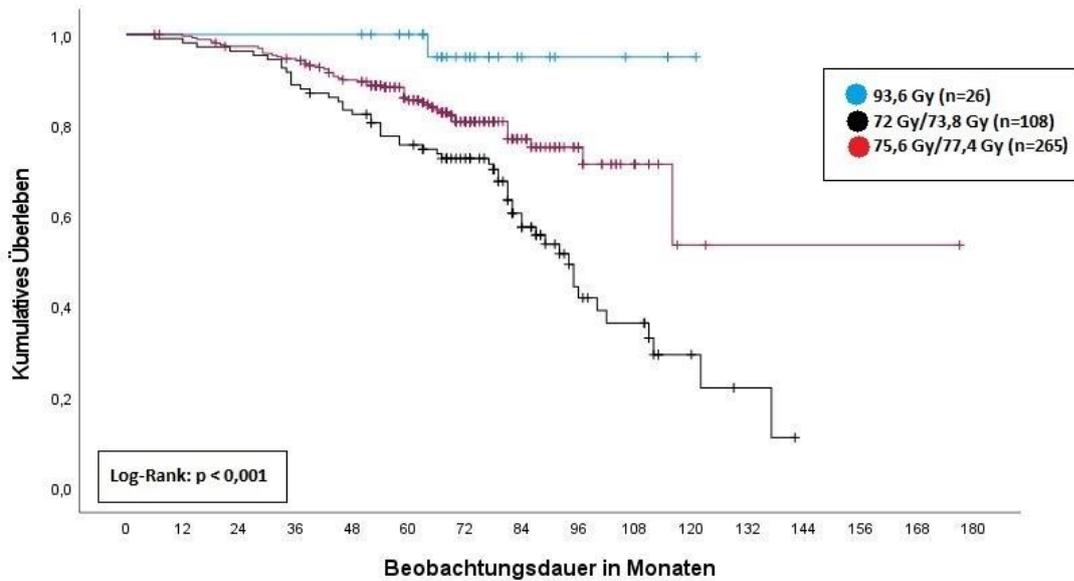
5.9.2. Kumulative Gesamtdosis

Betrachtet wurden ebenfalls die kumulativen Gesamtdosen von 93,6 Gy (26/6,5% der Patienten), 72 Gy bis 73,8 Gy (108/26,9%) und 75,6 bis 77,4 Gy (265/65,9%).

Patienten, die mittels eines HDR-Brachy-boosts eine kumulative Gesamtdosis von 96,3 Gy erhielten, zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 118,2 (95%KI:112,7-123,6) Monaten. Die 3-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten betragen jeweils 95% (95%KI:85,2-100%). Von 26 Patienten verstarb einer (3,8%).

Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis von 72 Gy bis 73,8 Gy erhielten wurden in 68 von 108 Fällen (62,9%) mittels IMRT bestrahlt. Das mittlere Gesamtüberleben betrug in dieser Kohorte 91,2 (95%KI:82,8-99,5) Monate. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren belief sich auf 88,9% (95%KI:82,9-94,9%), nach 5 Jahren auf 75,6% (95%KI:67,2-84%) und nach 10 Jahren auf 29,3% (95%KI:15,3-43,3%). Insgesamt verstarben 53 von 108 (49,1%) Patienten im Beobachtungszeitraum.

Patienten die eine kumulative Gesamtdosis von 75,6 bis 77,4 Gy erhielten wurden in 236 von 265 Fällen (89%) mittels IMRT/IGRT bestrahlt. Das mittlere Gesamtüberleben betrug hier 132,6 (95%KI:112,4-152,9) Monate. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 94,3% (95%KI:91,5-97,1%). Nach 5 Jahren waren es noch 85,5% (95%KI:80,9-90,1%). Nach 10 Jahren betrug das Overall Survival 53,5% (95%KI:21,7-85,3%). Es verstarben insgesamt 50 von 265 (18,87%) Patienten.



Patienten unter Risiko:

| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 93,6 Gy | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 22 | 12 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | | |
| 72 Gy/73,8 Gy | 108 | 106 | 104 | 96 | 88 | 78 | 64 | 35 | 17 | 13 | 4 | 2 | 0 | | | |
| 75,6 Gy/77,4 Gy | 265 | 262 | 254 | 245 | 227 | 177 | 102 | 47 | 20 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 111 – Vergleich der **kumulativen Gesamtdosen** hinsichtlich Overall Survival

In Abbildung 11 ist das Gesamtüberleben aller 3 kumulativen Gesamtdosen zusammenfassend aufgetragen. Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis von 93,6 Gy (50,4 Gy perkutan + 43,2 Gy brachytherapeutisch) erhielten, wiesen ein hochsignifikant ($p < 0,001$) höheres Gesamtüberleben auf, als Patienten die eine reine perkutane Bestrahlung erhielten. Gleiches galt für perkutan bestrahlte Patienten mit hoher kumulativer Gesamtdosis im Vergleich zu jenen mit geringeren Dosen.

In Tabelle 22 sind nochmals die 3-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten für alle kumulativen Gesamtdosen dargestellt.

| Gesamtdosis (Gy) | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|------------------|-----------|-------------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| 93,6 | (n = 26) | 95 | 85,2-100% | 95 | 85,2-100% | 95 | 85,2-100% |
| 72-73,8 | (n = 108) | 88,9 | 82,9-94,9% | 75,6 | 67,2-84% | 29,3 | 15,3-43,3% |
| 75,6-77,4 | (n = 265) | 94,3 | 91,5-97,1% | 85,5 | 80,9-90,1% | 53,5 | 21,7-85,3% |
| Log-rank | (p) | < 0,001 | | | | | |

Tabelle 22 – 3-, 5- & 10-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit zur **kumulativen Gesamtdosis**

5.9.3. Risikogruppe

Für Patienten, die ein niedriges Risikoprofil aufwiesen betrug das Gesamtüberleben im Mittel 113,5 (95%KI:103,1-123,8) Monate. Bei 23 von 122 (18,85%) Patienten wurde ein Sterbeereignis dokumentiert. Drei Jahre nach Erstdiagnose betrug das Gesamtüberleben 92,6% (95%KI:90,2-95%). Nach fünf Jahren betrug das Overall Survival 88% (95%KI:85-91%) und nach zehn Jahren 49,3% (95%KI:36,7-61,9%).

Patienten mit mittlerem Risiko zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 122 (95%KI:73,16-170,84) Monaten. Das Gesamtüberleben betrug nach drei Jahren 94,3% (95%KI:92,6-96%). Nach fünf Jahren lebten noch 85,2% (95%KI:82,6-87,8%) der beobachteten Patienten und nach zehn Jahren waren es 56,5% (95%KI:50,5-61,5%). Es verstarben 52 von 197 (26,5%) Patienten.

Das niedrigste Gesamtüberleben entfiel auf Patienten mit einem hohen Risikoprofil. In dieser Gruppe betrug das mediane Gesamtüberleben 97 (95%KI:83,1-110,9) Monate. Das Overall Survival nach drei Jahren betrug 91,6% (95%KI:88,5-94,7%). Nach fünf Jahren verblieben noch 74,1% (95%KI:69-79,2%). Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren wurde nicht berechnet, da zu diesem Zeitpunkt alle Patienten bereits zensiert oder verstorben waren.

Wie sich in Abbildung 12 darstellt, konnte auch für die Risikogruppe ein signifikanter Einfluss ($p=0,004$) auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.

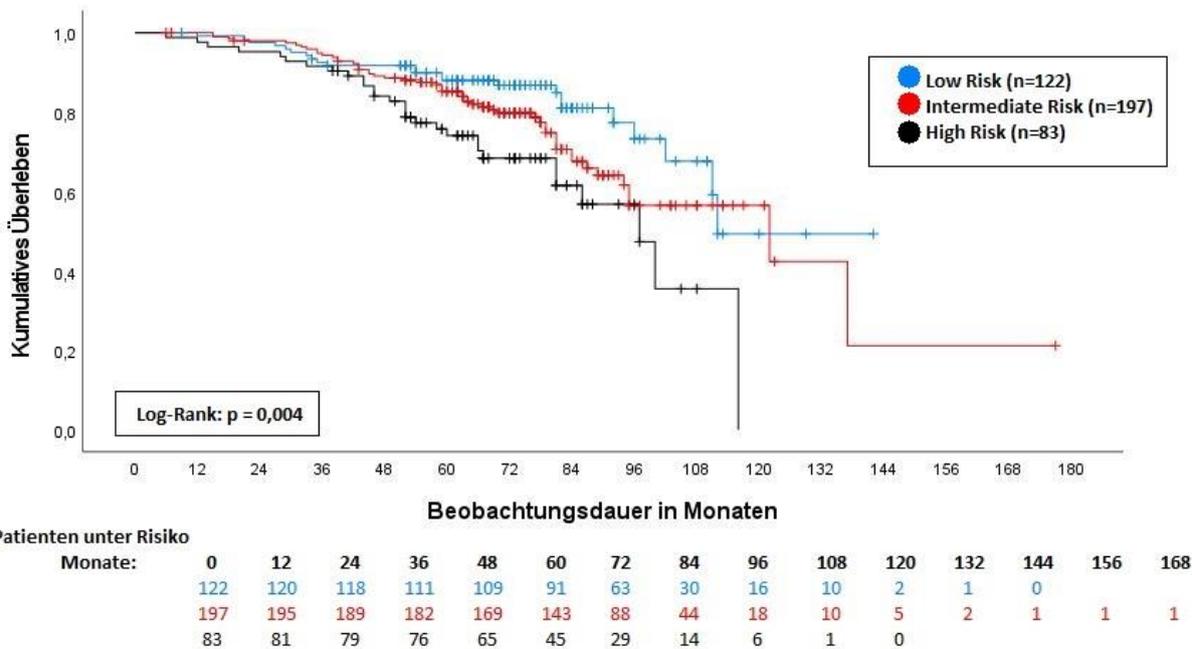


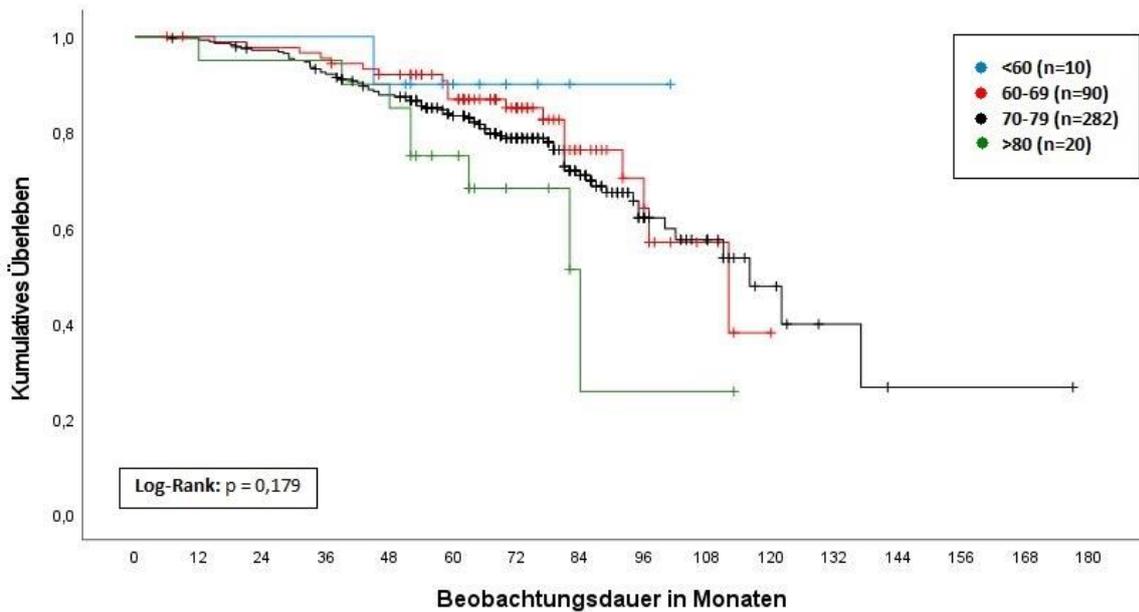
Abbildung 1212 – Vergleich der Risikogruppen hinsichtlich Overall Survival

Zusammenfassend sind die Werte des drei- fünf- und zehnjährigen Gesamtüberlebens nochmals tabellarisch dargestellt.

| Risikogruppe | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-------------------|---------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| Low-Risk | (n=122) | 92,6 | 90,2-95% | 88 | 85-91% | 49,3 | 36,7-61,9% |
| Intermediate Risk | (n=197) | 94,3 | 92,6-96% | 85,2 | 82,6-87,8% | 56,5 | 50,5-61,5% |
| High-Risk | (n=83) | 91,6 | 88,5-94,7% | 74,1 | 69-79,2% | - | - |
| Log-rank | (p) | 0,004 | | | | | |

Tabelle 23 – 3-, 5- & 10-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit zur Risikogruppe

5.9.4. Diagnosealter



Patienten unter Risiko:

| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <60 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | | | |
| 60-69 | 90 | 88 | 86 | 84 | 79 | 67 | 41 | 18 | 9 | 4 | 0 | | | | |
| 70-79 | 282 | 279 | 271 | 256 | 238 | 195 | 131 | 69 | 29 | 16 | 7 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| >80 | 20 | 19 | 19 | 19 | 17 | 12 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | |

Abbildung 13 – Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich Overall Survival

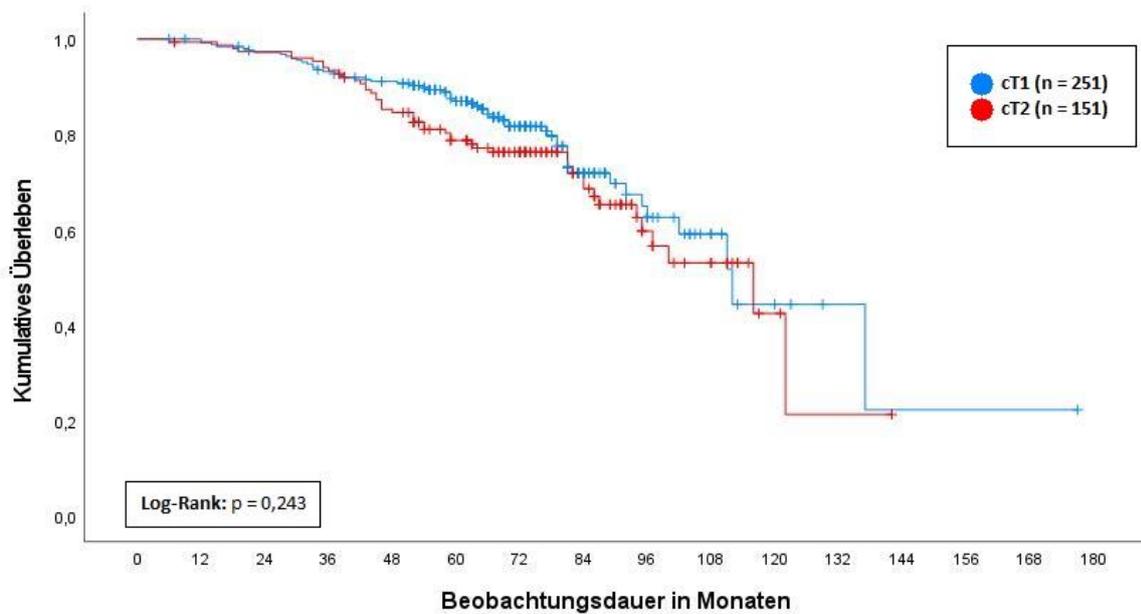
Die Patienten wurden in Altersgruppen eingeteilt und verglichen. Von 402 Patienten waren 10 (2,5%) jünger als 60. Zwischen 60 und 70 Jahren alt waren 90 (22,5%) Patienten. Die Mehrheit der Patienten (282/70%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 70 und 80 Jahren alt. Über 80 Jahre alt waren 20 (5%) der Patienten. In der 50er Kohorte starb ein Patient (10%). In der 60er Kohorte verstarben 19 (21,1%) Patienten. Bei Patienten zwischen 70 und 80 Jahren wurde ein Sterbedatum bei 76 von 282 (27%) erfasst. Von den über 80-jährigen verstarben 8 (40%). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens unterschieden sie sich wie in Tabelle 24 dargestellt.

| Altersgruppe | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-----------------|------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| <60 | (n=10) | 100 | - | 90 | 80,5-99,5% | - | - |
| 60-69 | (n=90) | 95,5 | 93,3-97,7% | 86,6 | 83,1-90,5% | 37,9 | 36,9-54,9% |
| 70-79 | (n=282) | 92,1 | 90,5-93,7% | 83,4 | 81,1-85,7% | 47,6 | 39,8-55,4% |
| >80 | (n=20) | 95 | 90,1-99,9% | 75 | 65,3-84,7% | - | - |
| Log-rank | (p) | 0,179 | | | | | |

Tabelle 24 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der Altersgruppen

5.9.5. T-Stadium

Von den untersuchten 402 Patienten hatten 251 (62,4%) einen T1-Tumor. Ein T2-Tumor wurde bei 151 (37,6%) Patienten diagnostiziert. In ersterer Gruppe verstarben 57 (22,7%), in der zweiten Kohorte waren es 47 (31,1%). Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten mit einem T1-Tumor 112 (95%KI:98,5-125,5) Monate und für Jene mit einem T2-Tumor 116 (95% KI: 101,2-130,8) Monate. Der Log-Rank Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,243$).



| Patienten unter Risiko: | | Beobachtungsdauer in Monaten | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | | |
| | 251 | 247 | 240 | 229 | 218 | 178 | 106 | 45 | 21 | 11 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | | |
| | 151 | 149 | 146 | 140 | 125 | 101 | 74 | 43 | 19 | 11 | 3 | 1 | 0 | | | | |

Abbildung 134 – Vergleich der T-Stadien hinsichtlich Overall Survival

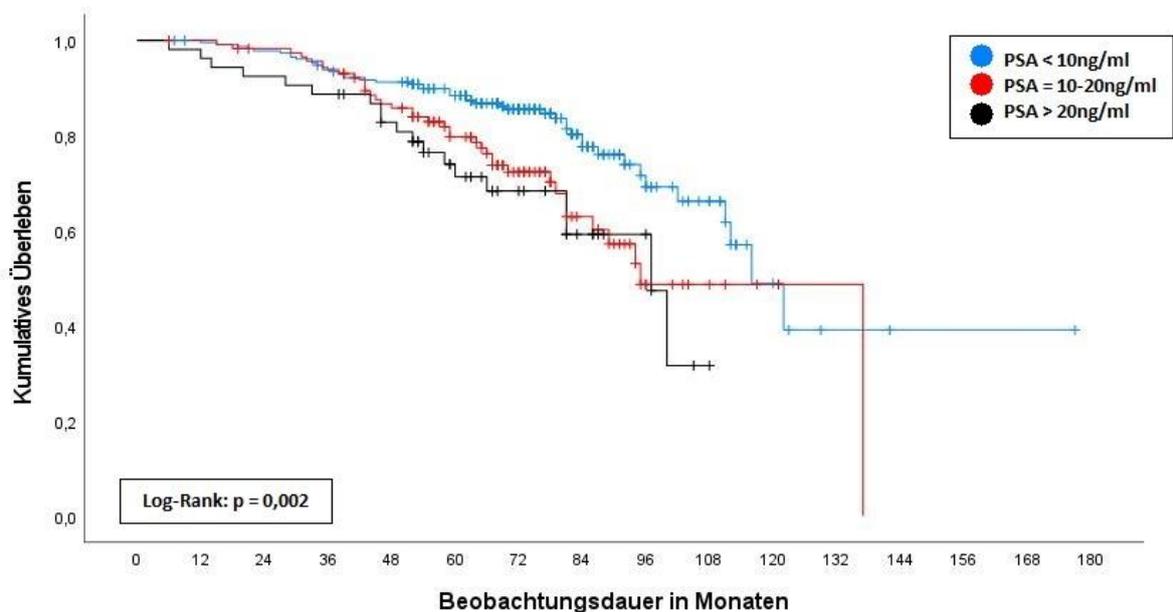
Im Gesamtüberleben unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant, jedoch besteht ein Überlebensvorteil für die T1-Kohorte nach 5 Jahren. Hier betrug das Overall Survival 87% (95%KI:84,4-89,2). In der T2-Gruppe war das Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 78,7% (95%KI:75,3-82,1%) etwas geringer. Im Drei- und Zehn-Jahres Gesamtüberleben unterscheiden sich die Gruppen nur geringfügig.

| T-Stadium | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|---------------------|---------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| cT1 | (n=251) | 93,1 | 91,5-94,7% | 87 | 84,8-89,2% | 44,3 | 34,1-54,5% |
| cT2 | (n=151) | 93,3 | 91,3-95,3% | 78,7 | 75,3-82,1% | 42,4 | 31,4-53,4% |
| Log-rank (p) | | 0,243 | | | | | |

Tabelle 25 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des T-Stadiums bei Erstdiagnose

5.9.6. PSA bei Erstdiagnose

Vom initial bei Erstdiagnose gemessenen PSA-Wert lässt sich ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben darstellen. Von 401 Patienten hatten 231 (57,6%) einen initialen PSA-Wert unter 10 ng/ml, 117 (29,2%) hatten einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml und 53 (13,2%) Patienten hatten zum Zeitpunkt einen PSA-Wert über 20ng/ml. In der Gruppe mit niedrigem PSA sind 47 (20,3%) verstorben. In der zweiten Gruppe waren es 37 (31,6%) und in der Gruppe mit hohen PSA-Werten starben 19 von 53 (35,8%) Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 116 (95%KI:105-127) Monate für Patienten mit geringem PSA, 95 (95% KI: 82-108) Monate für Patienten mit mittlerem PSA und 97 (95%KI:101,2-130,8) Monate für Patienten mit hohem PSA.



| Patienten unter Risiko: | | Beobachtungsdauer in Monaten | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | | |
| | 231 | 228 | 224 | 214 | 207 | 178 | 116 | 55 | 27 | 17 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | | |
| | 117 | 116 | 112 | 107 | 94 | 73 | 46 | 23 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0 | | | | |
| | 53 | 51 | 49 | 47 | 41 | 27 | 17 | 10 | 5 | 0 | | | | | | | |

Abbildung 145 – Vergleich der PSA-Gruppen hinsichtlich Overall Survival

| PSA-Gruppe | (n) | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-----------------|------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| <10 ng/ml | (n=231) | 93,9 | 92,3-95,5% | 88,4 | 86,1-90,5% | 48,9 | 38,8-59% |
| 10-20 ng/ml | (n=117) | 93,9 | 91,8-96,1% | 79,7 | 75,8-83,6% | 48,7 | 40,8-56,6% |
| >20 ng/ml | (n=53) | 88,7 | 84,3-93,1% | 71,3 | 64,7-77,9% | - | - |
| Log-rank | (p) | 0,002 | | | | | |

Tabelle 26 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der PSA-Gruppen

5.9.7. Erreichen eines 24-Monats-Nadirs von 1,5 ng/ml

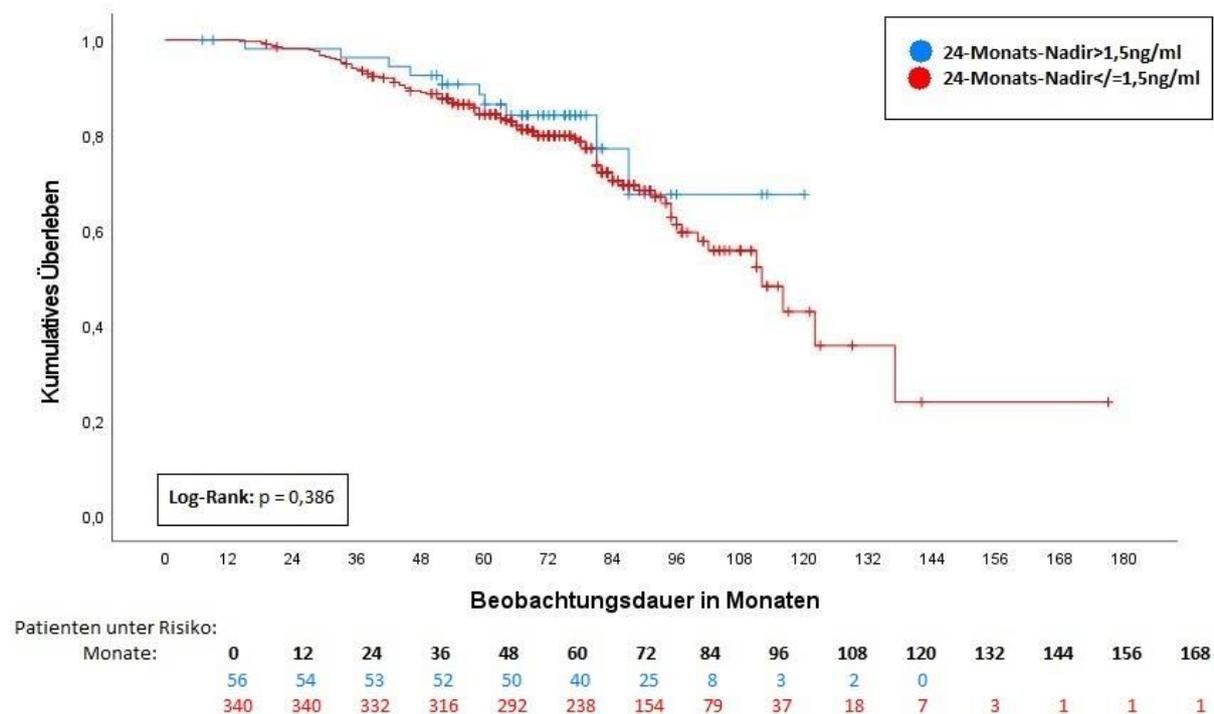


Abbildung 156 – Vergleich des Erreichens eines 2-Jahres **PSA-Nadirs** von 1,5ng/ml

Ein PSA-Nadir von 1,5 ng/ml konnte bei 340 von 395 (86,1%) Patienten posttherapeutisch in den ersten 2 Jahren erreicht werden. Bei 56 (13,9%) Patienten fiel der Wert nicht auf mindestens 1,5 ng/ml. Mit $p=0,386$ konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

| 24-Monats-Nadir | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|---------------------|---------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| >1,5ng/ml | (n=56) | 96,3 | 93,7-98,9% | 86,4 | 81,6-91,2% | 67,5 | 56-79% |
| ≤1,5ng/ml | (n=340) | 93,8 | 92,5-95,1% | 84,3 | 82,3-86,3% | 42,8 | 35,1-50,5% |
| Log-rank (p) | | 0,386 | | | | | |

Tabelle 27 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des Erreichens eines 2-Jahres **PSA-Nadirs** von 1,5 ng/ml

5.9.8. Therapiebegleitende androgendeprivative Therapie

Eine prätherapeutische oder therapiebegleitende ADT wurde bei 171 (42,5%) der Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde in 55 Fällen (32,16%) der Fälle später ein Sterbeereignis dokumentiert. Vom übrigen Kollektiv, welches 231 Patienten umfasste verstarben 49 (21,21%). Patienten ohne ADT erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 112 (95%KI:101,1-122,9) Monaten. Jenen, die eine adjuvante antiandrogene Therapie bekamen wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 116 (95%KI:89,4-142,6) Monaten auf.

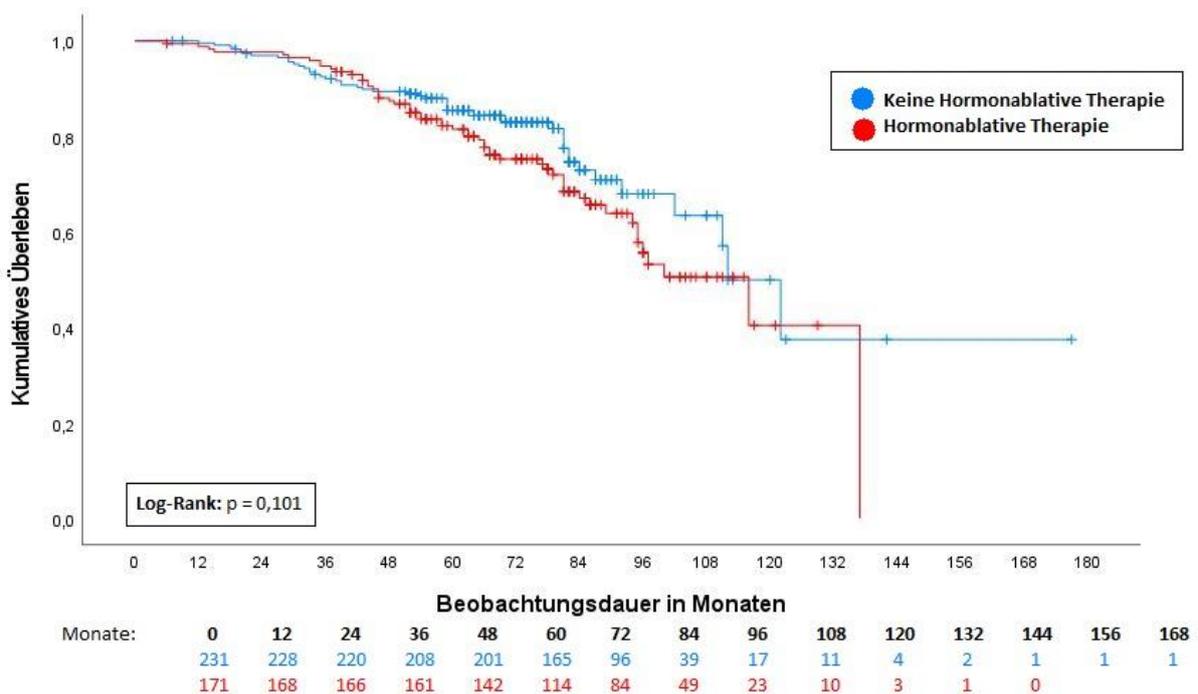


Abbildung 167 – Vergleich von Patienten „mit“ und „ohne“ adjuvanter ADT hinsichtlich Overall Survival

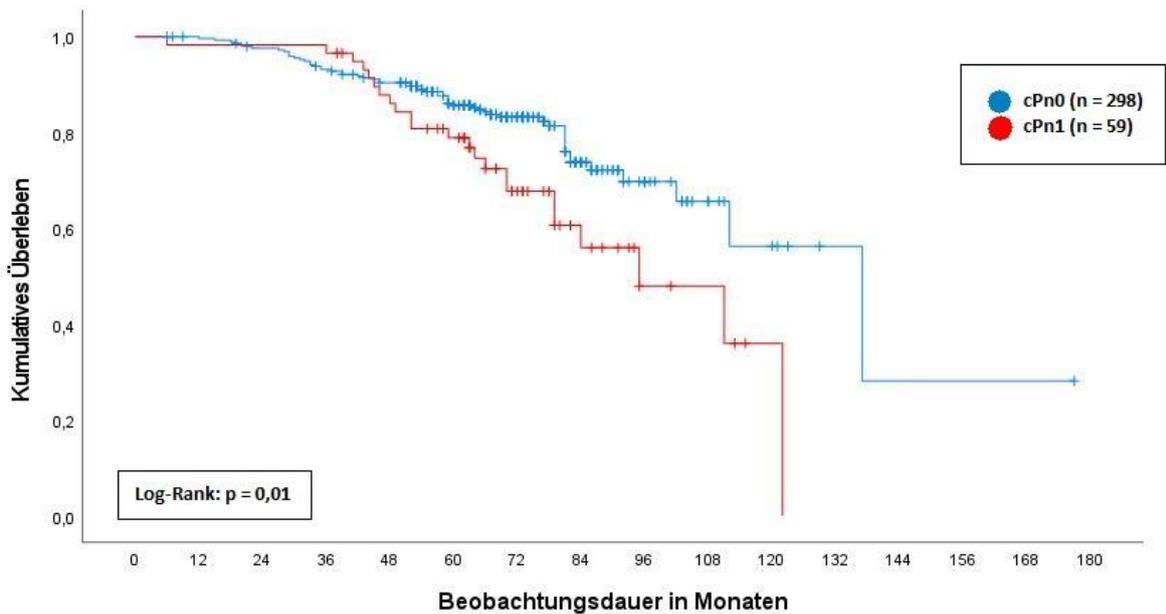
Patienten, die eine prätherapeutische oder therapiebegleitende antiandrogene Therapie erhielten zeigten eine Tendenz zu geringerem Gesamtüberleben und einem höheren Anteil an Sterbeereignissen. Dieser Zusammenhang ist mit $p=0,101$ jedoch nicht signifikant.

| Adjuvante ADT | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-----------------|------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| nein | (n=231) | 92,1 | 90,3-93,9% | 85,5 | 83,1-87,9% | 49,9 | 39,9-59,9 |
| ja | (n=171) | 94,7 | 93-96,4% | 81,5 | 78,4-84,6% | 40,4 | 30,1-50,7% |
| Log-rank | (p) | 0,101 | | | | | |

Tabelle 28 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand von Patienten „mit“ und „ohne“ adjuvanter ADT

5.9.9. Prätherapeutische Perineuralscheideninvasion

Eine Perineuralscheideninvasion lag prätherapeutisch bei 59 (16,5%) von 357 Patienten vor. Es verstarben 23 (39%) von ihnen im Beobachtungszeitraum. Von den restlichen 298 Patienten ohne Perineuralscheideninvasion verstarben 59 (19,8%). Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Pn1-Status betrug 95 (95%KI:67,8-122,2) Monate und für Patienten mit Pn0-Status 137 (95%KI:101,3-172,7) Monate.



Patienten unter Risiko:

| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 298 | 294 | 286 | 272 | 259 | 238 | 123 | 49 | 20 | 9 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 59 | 58 | 58 | 57 | 49 | 42 | 25 | 12 | 5 | 4 | 1 | 0 | | | |

Abbildung 178 – Vergleich des prätherapeutischen **Pn-Status** hinsichtlich Overall Survival

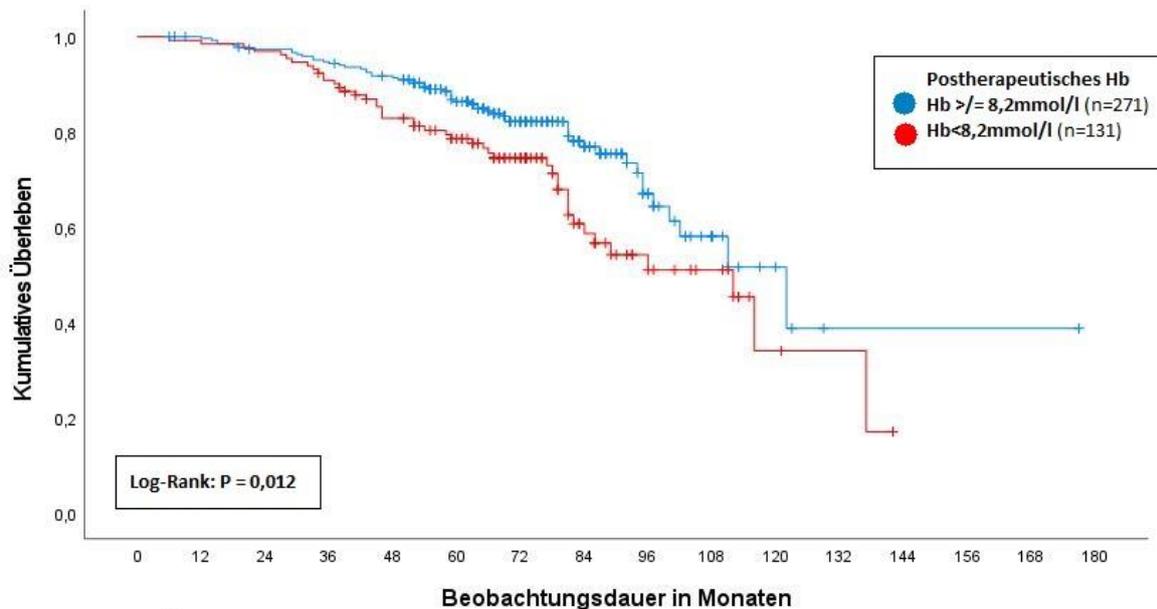
Es konnte mit $p=0,01$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen Perineuralscheideninvasion und einem verringerten Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

| Pn-Status | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-----------------|---------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| Pn0 | (n=298) | 93,2 | 91,7-94,7% | 89,7 | 87,9-91,5% | 56,3 | 46,3-66,3% |
| Pn1 | (n=59) | 96,6 | 94,2-99% | 78,9 | 73,5-84,3% | 36 | 23,1-48,9 |
| Log-rank | (p) | 0,01 | | | | | |

Tabelle 29 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des prätherapeutischen **Pn-Status**

5.9.10. Posttherapeutisches Hämoglobin

Von 402 Patienten wiesen 131 (32,6%) ein posttherapeutischen Hämoglobinwert unter 8,2 mmol/l auf. In dieser Kohorte verstarben 46 (35,1%). Bei Patienten mit einem posttherapeutischen Hämoglobinwert von 8,2 mmol/l oder höher wurde in 58 (21,4%) von 271 Fällen ein Sterbedatum dokumentiert. Höhere Hämoglobinwerte besitzen einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben.



| Patienten unter Risiko: | | Beobachtungsdauer in Monaten | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | |
| | 271 | 267 | 259 | 251 | 223 | 194 | 122 | 59 | 25 | 10 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | 131 | 129 | 127 | 118 | 102 | 85 | 58 | 29 | 15 | 11 | 3 | 1 | 0 | | | |

Abbildung 189 – Vergleich des *posttherapeutischen Hämoglobins* hinsichtlich Overall Survival

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe mit einer geringeren Hämoglobinkonzentration 112 (95%KI:91,6-132,4) Monate und 122 (95%KI:96-148) Monate für Patienten mit höheren Hämoglobinwerten. Der Überlebensvorteil war auf dem 0,012 Niveau signifikant.

| Postther. Hb (mmol/l) | n | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | |
|-----------------------|---------|--------------|------------|------------|------------|-------------|-----------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| ≥ 8,2 | (n=271) | 94,4 | 93-95,% | 86,3 | 84,1-88,5% | 51,6 | 43,2-60% |
| < 8,2 | (n=131) | 90,8 | 88,3-93,3% | 78,5 | 74,8-82,2% | 34 | 22,5-45,5 |
| Log-rank (p) | | 0,012 | | | | | |

Tabelle 30 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des *posttherapeutischen Hämoglobins*

5.9.11. Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse (Cox Regression) wurden alle potentiellen Einflussfaktoren aufgenommen, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau $p \leq 0,25$ aufwiesen. Diese sind in Tabelle 27 zusammenfassend aufgeführt.

| Faktor | | 3-Jahre OS | | 5-Jahre OS | | 10-Jahre OS | | p |
|-----------------------|--------------|------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|--------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI | |
| Altersgruppe | <60 | 100 | - | 90 | 80,5-99,5 | - | - | 0,179 |
| | 60-69 | 95,5 | 93,3-97,7 | 86,6 | 83,1-90,5 | 37,9 | 36,9-54,9 | |
| | 70-79 | 92,1 | 90,5-93,7 | 83,4 | 81,1-85,7 | 47,6 | 39,8-55,4 | |
| | ≥80 | 95 | 90,1-99,9 | 75 | 65,3-84,7 | - | - | |
| T-Stadium | cT1 | 93,1 | 91,5-94,7 | 87 | 84,8-89,2 | 44,3 | 34,1-54,5 | 0,243 |
| | cT2 | 93,3 | 91,3-95,3 | 78,7 | 75,3-82,1 | 42,4 | 31,4-53,4 | |
| Initial-PSA (ng/ml) | <10 | 93,9 | 92,3-95,5 | 88,4 | 86,1-90,5 | 48,9 | 38,8-59 | 0,002 |
| | 10-20 | 93,9 | 91,8-96,1 | 79,7 | 75,8-83,6 | 48,7 | 40,8-56,6 | |
| | >20 | 88,7 | 84,3-93,1 | 71,3 | 64,7-77,9 | - | - | |
| Pn-Status | 0 | 93,2 | 91,7-94,7 | 89,7 | 87,9-91,5 | 56,3 | 46,3-66,3 | 0,01 |
| | 1 | 96,6 | 94,2-99 | 78,9 | 73,5-84,3 | 36 | 23,1-48,9 | |
| Risiko- gruppe | Low | 92,6 | 90,2-95 | 88 | 85-91 | 49,3 | 36,7-61,9 | 0,004 |
| | Intermediate | 94,3 | 92,6-96 | 85,2 | 82,6-87,8 | 56,5 | 50,5-61,5 | |
| | High | 91,6 | 88,5-94,7 | 74,1 | 69-79,2 | 0 | - | |
| Adjuvante ADT | nein | 92,1 | 90,3-93,9 | 85,5 | 83,1-87,9 | 49,9 | 39,9-59,9 | 0,101 |
| | ja | 94,7 | 93-96,4 | 81,5 | 78,4-84,6 | 40,4 | 30,1-50,7 | |
| Technik | 3D | 88,6 | 83,2-94 | 79,6 | 72,7-86,5 | - | - | 0,002 |
| | IMRT | 92,2 | 89,5-94,9 | 78 | 73,8-82,2 | 41 | 41,6-49,4 | |
| | IMRT/IGRT | 94,2 | 92,8-95,6 | 86,7 | 84,5-88,9 | 54,5 | 40,7-68,3 | |
| Gesamt-Dosis (Gy) | 93,6 | 95 | 85,2-100 | 95 | 85,2-100 | 95 | 85,2-100 | <0,001 |
| | 72-73,8 | 88,9 | 82,9-94,9 | 75,6 | 67,2-84 | 29,3 | 15,3-43,3 | |
| | 75,6-77,4 | 94,3 | 91,5-97,1 | 85,5 | 80,9-90,1 | 53,5 | 21,7-85,3 | |
| Postther. Hb (mmol/l) | ≥8,2 | 94,4 | 93-95,8 | 86,3 | 84,1-88,5 | 51,6 | 43,2-60 | 0,012 |
| | <8,2 | 90,8 | 88,3-93,3 | 78,5 | 74,8-82,2 | 34 | 22,5-45,5 | |

Tabelle 31 – Für die multivariate Analyse aufgenommene Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse

Für die multivariate Analyse wurden sämtliche potentielle Einflussfaktoren als ordinal skalierte Merkmale aufgenommen. Einzig die Bestrahlungsmodalität wurde kategorial analysiert.

Für das Diagnosealter konnte eine Risikoerhöhung für ein Sterbeereignis von 23,4% pro Dekade ermittelt werden, diese war mit $p=0,377$ jedoch nicht signifikant. Signifikante Risiken

stellten laut Cox Regression die PSA-Gruppe ($p=0,011$), eine Perineuralscheideninvasion ($P=0,035$) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und ein posttherapeutischer Hämoglobinwert unter $8,2\text{mmol/l}$ ($p=0,02$) dar. Auch konnte ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Sterbeereignisses festgestellt werden, wenn eine IMRT/IGRT anstelle einer IMRT ($p=0,014$) oder einer 3D-CRT ($p=0,031$) verwendet wurde. Die Anwendung einer adjuvanten Hormontherapie erzielte in der Cox-Regression ebenfalls eine verringerte Hazard ratio ($p=0,041$). Die multivariate Analyse ist in Tabelle 32 nochmals zusammengefasst dargestellt.

| Faktor | | Hazard Ratio | 95% Konfidenzintervall | Signifikanzniveau (p) |
|--------------------------|--------------|--------------|------------------------|-----------------------|
| Altersgruppe | <60 | 1 | 0,774-1,965 | 0,377 |
| | 60-69 | 1,234 | | |
| | 70-79 | 1,468 | | |
| | ≥80 | 1,702 | | |
| T-Stadium | cT1 | 1 | 0,799-2,115 | 0,29 |
| | cT2 | 1,300 | | |
| Initial-PSA (ng/ml) | <10 | 1 | 1,159-3,091 | 0,011 |
| | 10-20 | 1,893 | | |
| | >20 | 2,786 | | |
| Pn-Status | 0 | 1 | 1,041-3,039 | 0,035 |
| | 1 | 1,778 | | |
| Risikogruppe | Low | 1 | 0,548-1,729 | 0,927 |
| | Intermediate | 0,974 | | |
| | High | 0,948 | | |
| Hormontherapie | nein | 1 | 0,313-0,977 | 0,041 |
| | ja | 0,553 | | |
| Technik | IMRT/IGRT | 1 | 1,181-4,425 | 0,014 |
| | IMRT | 2,286 | | |
| | 3D-CRT | 2,339 | 1,079-5,068 | 0,031 |
| Gesamt-Dosis (Gy) | 93,6 | 1 | 0,714-1,941 | 0,524 |
| | 72-73,8 | 1,117 | | |
| | 75,6-77,4 | 1,354 | | |
| Postther. Hb (mmol/l) | ≥8,2 | 1 | 1,093-2,854 | 0,02 |
| | <8,2 | 1,766 | | |

Tabelle 32 – Hazard Ratio von prognostischen Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben (multivariate Analyse)

5.10. Inzidenz biochemischer Rezidive

Die Rezidivrate wurde definiert als die Zeit zwischen histologischer Sicherung des Prostatakarzinoms und dem Auftreten eines Rezidivs. Alle Formen der erfassten Rezidive gingen mit einem PSA-Wert einher, welcher mindestens 2 ng/ml über dem posttherapeutischen Nadir lag. Fernrezidiven ging ebenfalls eine Erhöhung des PSA-Wertes voraus.

Von den 402 behandelten Patienten erlitten 53 (13,2%) ein Rezidiv im Verlauf. Bei 16 (30,2%) von diesen Patienten wurde zusätzlich ein Sterbedatum dokumentiert. Die mittlere krankheitsfreie Zeit betrug 150,13 (95%KI:142,4-157,86) Monate. Zur besseren Darstellung wird das Überleben invers als Rezidivrate („1-Minus Überleben“) aufgetragen. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug die 3-Jahres-Rezidivrate 3,9% (95%KI:2,9-4,9%). In den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose entsprach die Rezidivrate bereits 9,6% (95%KI:8-11,2%) und in den ersten 10 Jahren nach primärer histologischer Sicherung 24,1% (95%KI:19,9-28,2%).

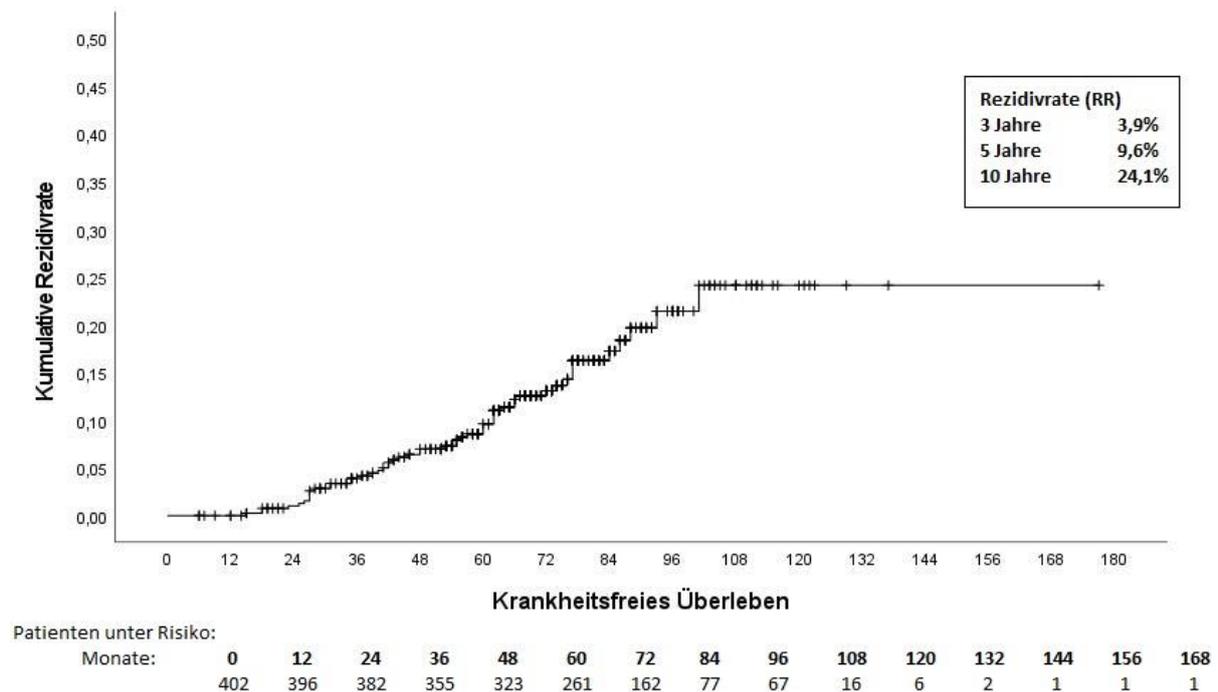


Abbildung 190 – Rezidivrate nach drei, fünf und zehn Jahren (komplettes Patientenkollektiv)

5.10.1. Bestrahlungsmodalität

Von den 3D-CRT bestrahlten Patienten erlitten 6 (17,14%) ein Rezidiv im Verlauf. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug 94 (95% KI: 86-101) Monate. Nach drei Jahren waren 97% (95%KI:94-100%) rezidivfrei. Nach fünf Jahren waren es noch 89,2% (95%KI:83,3-95,1%). Nach 105 Monaten (8 Jahren und 9 Monaten) waren 76,3% (95%KI:67,7-84,9%) der Patienten krankheitsfrei, bevor der letzte Patient unter Risiko zensiert wurde.

Von den 103 Patienten, die mittels IMRT bestrahlt wurden, trat ein Rezidiv in 12 (11,65%) Fällen auf. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in dieser Kohorte 122,4 (95%KI:114,5-130,3) Monate. Nach drei Jahren erlitten 3,1% (95% KI: 1,4-4,8%) ein Rezidiv. Die Fünf-Jahres Rezidivrate betrug 7,8% (95% KI: 4,9-10,7%) und die Zehn-Jahres Rezidivrate 20,3% (95%KI:13,7-26,9%).

In der mittels IMRT/IGRT bestrahlten Gruppe trat ein Rezidiv in 35 (13,26%) von 264 Fällen auf. Das mittlere krankheitsfreie Überleben war hier mit 147,77 (95%KI:136,83-158,71) Monaten am längsten. Für die Drei-, Fünf- und Zehn-Jahres Rezidivrate wurde jeweils 4,3% (95%KI:3-5,6%), 10,1% (95%KI:8,1-12,1%) und 26,7% (95%KI:20,5-32,9%) berechnet.

In Abbildung 21 werden alle drei Kohorten nochmals hinsichtlich Rezidivrate graphisch verglichen. Im Log-Rank Test konnte mit $p=0,712$ kein signifikanter Unterschied für den Einfluss auf die Rezidivrate gefunden werden.

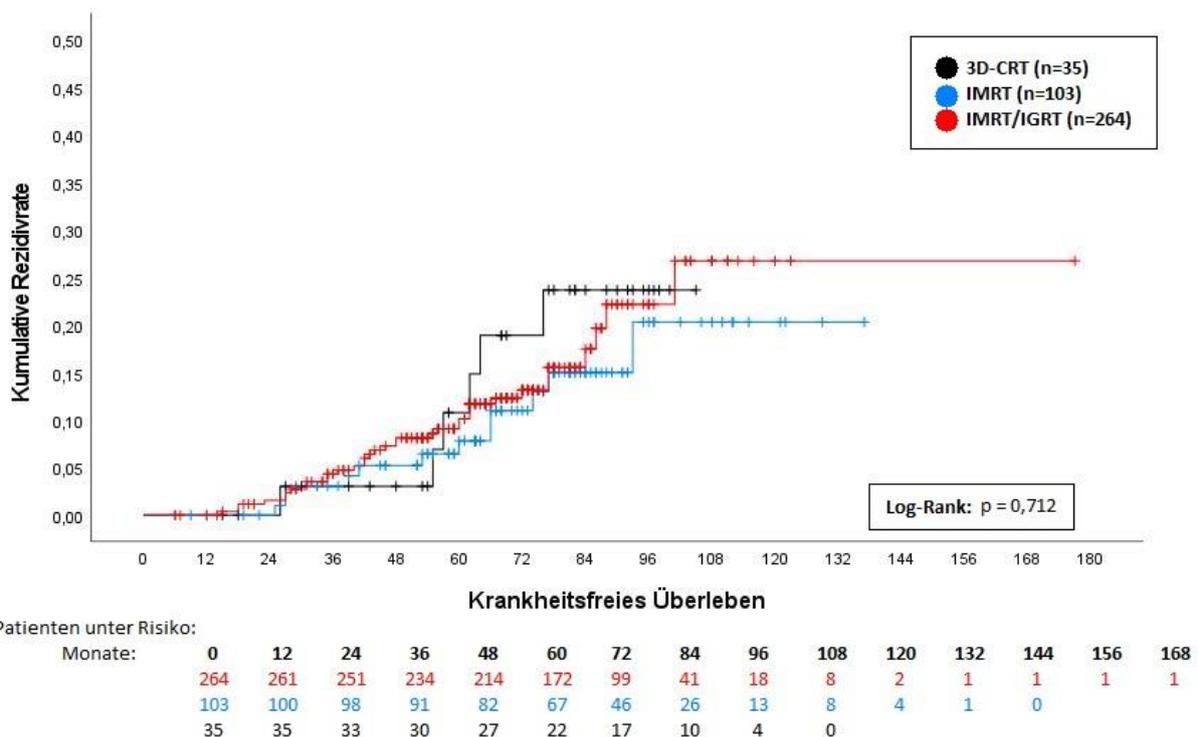


Abbildung 201 – Einfluss der **Bestrahlungsmodalität** auf die Rezidivrate

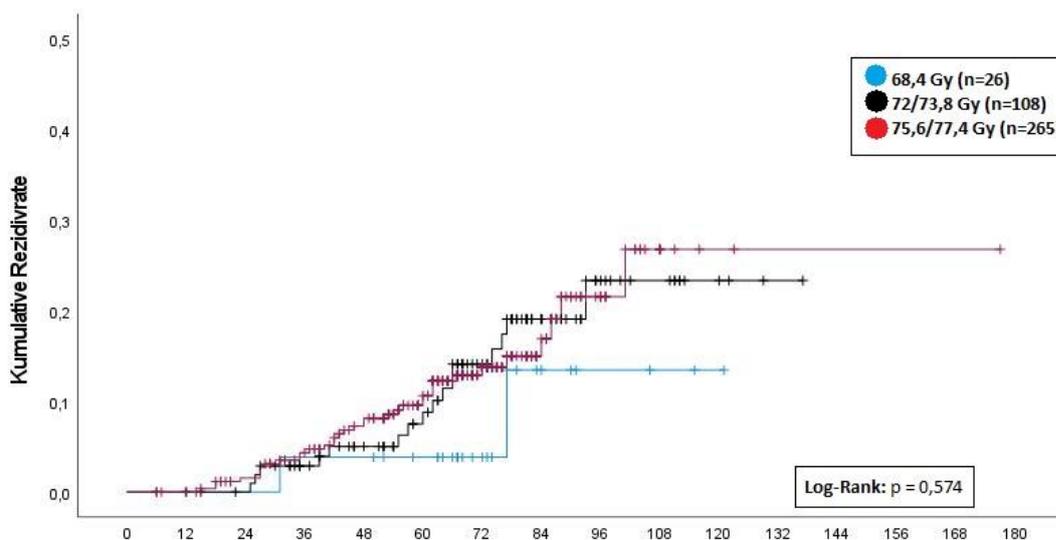
In Tabelle 33 sind die Rezidivrate, als auch das Signifikanzniveau zusammengefasst. Der Einfluss der betrachteten Bestrahlungsmodalitäten ist in Bezug auf die Rezidivrate als gleichwertig zu betrachten.

| Technik | | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------|-----------|------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| 3D-CRT | (n = 35) | 3 | 0-6% | 10,8 | 4,9-16,7% | - | - |
| IMRT | (n = 103) | 3,1 | 1,4-4,8% | 7,8 | 4,9-10,7% | 20,3 | 13,7-26,9% |
| IMRT/IGRT | (n = 264) | 4,3 | 3-5,6% | 10,1 | 8,1-12,1% | 26,7 | 20,5-32,9% |
| Log-rank | (p) | 0,712 | | | | | |

Tabelle 33 – Vergleich der Rezidivrate anhand der **Bestrahlungsmodalität**

5.10.2. Kumulative Gesamtdosis

Patienten, die einen HDR-Brachytherapie-Boost zu insgesamt 93,6 Gy erhielten betrug das mittlere krankheitsfreie Überleben 113,3 (95%KI:103,2-123,4) Monate. Bei 2 von 26 (7,7%) der Patienten trat ein Rezidiv auf. Patienten die ausschließlich perkutan mit einer kumulativen Gesamtdosis von 72 Gy bis 73,8 Gy bestrahlt wurden wiesen ein mittleres krankheitsfreies Überleben von 119,9 (95%KI:112,3-127,6) Monaten auf. Ein Rezidiv trat bei 16 von 108 (14,8%) Patienten auf. Jene, die mit einer kumulativen Gesamtdosis von 75,6 bis 77,4 Gy bestrahlt wurden zeigten ein mittleres krankheitsfreies Überleben von 150 (142,2-157,7) Monaten. In dieser Kohorte erlitten 35 von 265 (13,2%) ein Rezidiv. Ein signifikanter Unterschied konnte mit $p=0,574$ jedoch nicht festgestellt werden.



| Patienten unter Risiko: Monate: | Krankheitsfreies Überleben | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 |
| 26 | 26 | 26 | 25 | 25 | 22 | 12 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | | | | | |
| 108 | 106 | 104 | 93 | 83 | 71 | 54 | 29 | 14 | 10 | 3 | 1 | 0 | | | | |
| 265 | 262 | 250 | 235 | 213 | 166 | 94 | 42 | 18 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 212 – Einfluss der kumulativen Gesamtdosis auf die Rezidivrate

In Tabelle 34 sind die 3-, 5- und 10 Jahres Rezidivraten nochmals zusammenfassend dargestellt

| Gesamtdosis (Gy) | 3-Jahre RR | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | | |
|---------------------|------------|------------|--------|-------------|--------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | |
| 93,6 (n = 26) | 3,8 | 0-11,4% | 3,8 | 0-11,4% | 13,5 | 0-32,9% |
| 72-73,8 (n = 108) | 2,9 | 0-6,1% | 8,8 | 2,6-14,8% | 23,3 | 11,3-35,3% |
| 75,6-77,4 (n = 265) | 4,3 | 1,7-6,9% | 10,6 | 6,6-14,6% | 26,8 | 13,8-39,8% |
| Log-rank (p) | 0,574 | | | | | |

Tabelle 34 – Vergleich der Rezidivraten anhand der kumulativen Gesamtdosis

5.10.3. Risikogruppe

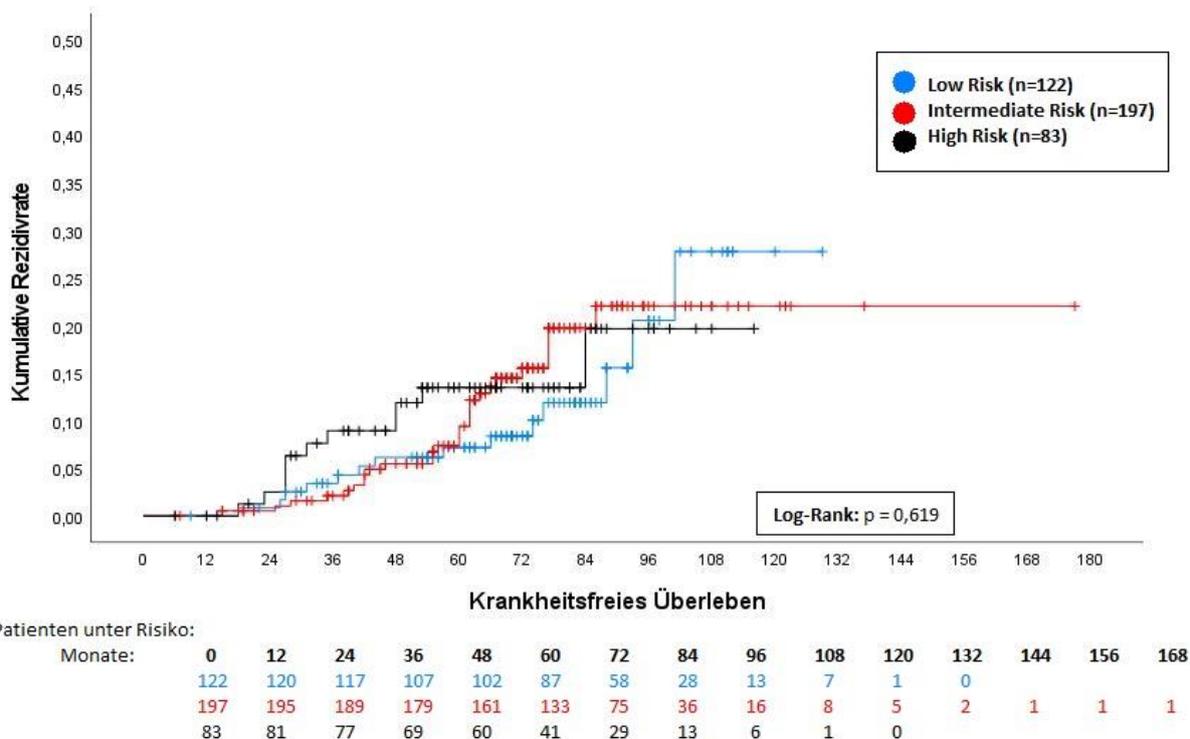


Abbildung 23 – Einfluss der Risikogruppen auf die Rezidivrate

Patienten mit geringem Risiko hatten ein mittleres krankheitsfreies Überleben von 114,4 (95%KI:107-121,7) Monaten. In dieser Risikogruppe erlitten 14 (11,5%) von 122 im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Die Drei-Jahres Rezidivrate betrug 3,4% (95%KI:1,7-5,1%), die Fünf-Jahres Rezidivrate 7,2% (95%KI:4,7-9,7%) und die Zehn-Jahre Rezidivrate 27,7% (95%KI:18,5-37,2%).

Patienten der intermediären Risikogruppe wiesen ein mittleres rezidivfreies Überleben von 151,5 (95%KI:142,4-160,5) Monaten auf. Insgesamt bekamen 28 (14,2%) von den 197 Patienten rezidivierende PSA-Werte. Ein Rezidiv trat in den ersten drei Jahren bei 2,1% (95%KI:1,1-3,1%) auf. In den ersten fünf Jahren nach histologischer Sicherung entwickelten 9,4% (95%KI:7,1-11,7) posttherapeutisch ein Rezidiv. Nach Zehn Jahren betrug die Rezidivrate 22% (95%KI:17,8-26,2%).

Bei Patienten der Hoch-Risikogruppe war das mittlere krankheitsfreie Überleben mit 103,1 (95%KI:95,8-110,3) Monaten am geringsten. In dieser Gruppe entwickelten 11 (13,25%) von 83 Patienten ein Rezidiv im Verlauf. Die Rezidivrate nach drei Jahren betrug 8,9% (95%KI:5,7-12,1%). Nach fünf Jahren war sie 13,5% (95%KI:9,5-17,5%). Nach 116 Monaten (9 Jahre und 8 Monate) trat ein Rezidiv bei 19,7% (95%KI:12,7-26,7%) auf.

Im Vergleich der Risikogruppen konnte mit $p=0,619$ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens festgestellt werden.

| Risikogruppe | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|
| | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| Low-Risk (n = 122) | 3,4 | 1,7-5,1% | 7,2 | 4,7-9,7% | 27,2 | 18,5-37,2% |
| Intermediate Risk (n = 197) | 2,1 | 1,1-3,1% | 9,4 | 7,1-11,7% | 22 | 17,8-26,2% |
| High-Risk (n = 83) | 8,9 | 5,7-12,1% | 13,5 | 9,5-17,5% | - | - |
| Log-rank (p) | 0,619 | | | | | |

Tabelle 35 – Vergleich der Rezidivrate anhand der Risikogruppe

5.10.4. T-Stadium

Patienten mit einem als T1 erstdiagnostizierten Tumor bekamen im Verlauf in 25 (9,96%) Fällen rezidivierende PSA-Werte. Bei Patienten mit einem T2-Tumor war es mit 28 (18,54%) Rezidiven ein fast doppelt so hoher Anteil. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug in der T1-Gruppe 159,65 (95%KI:153,1-166,2) Monate und 103,15 (95%KI:96,98-109,31) Monate für Patienten mit einem T2-Karzinom.

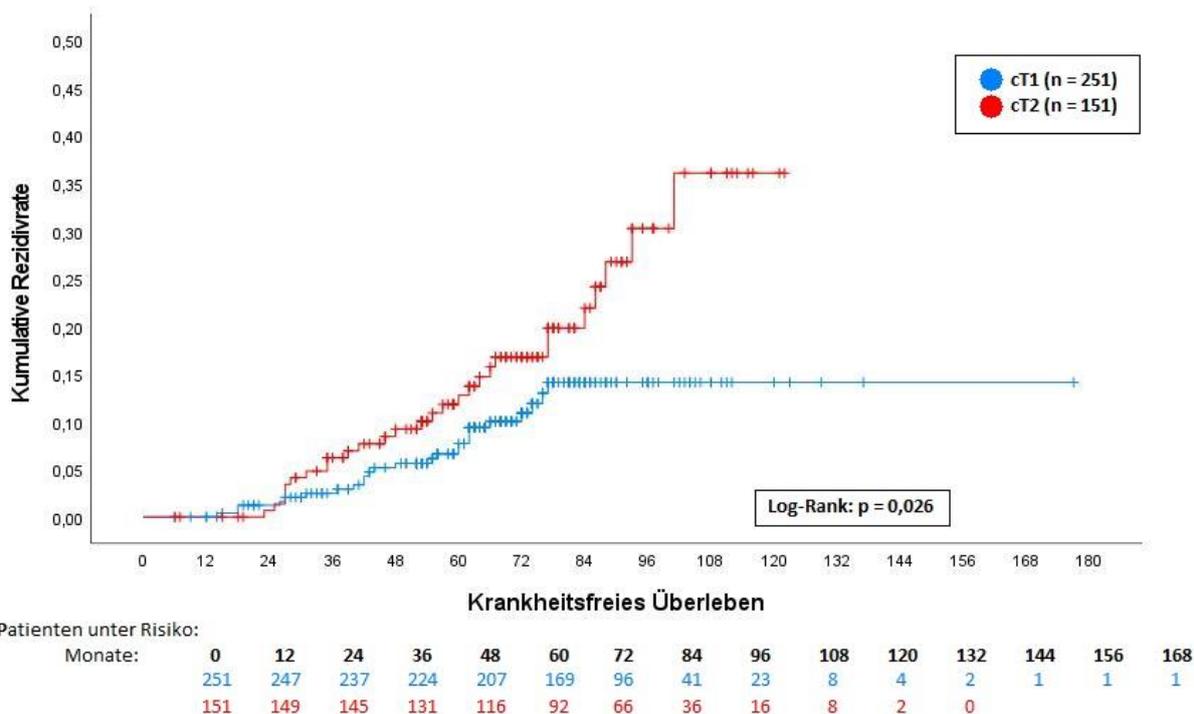


Abbildung 224 – Einfluss der T-Stadien auf die Rezidivrate

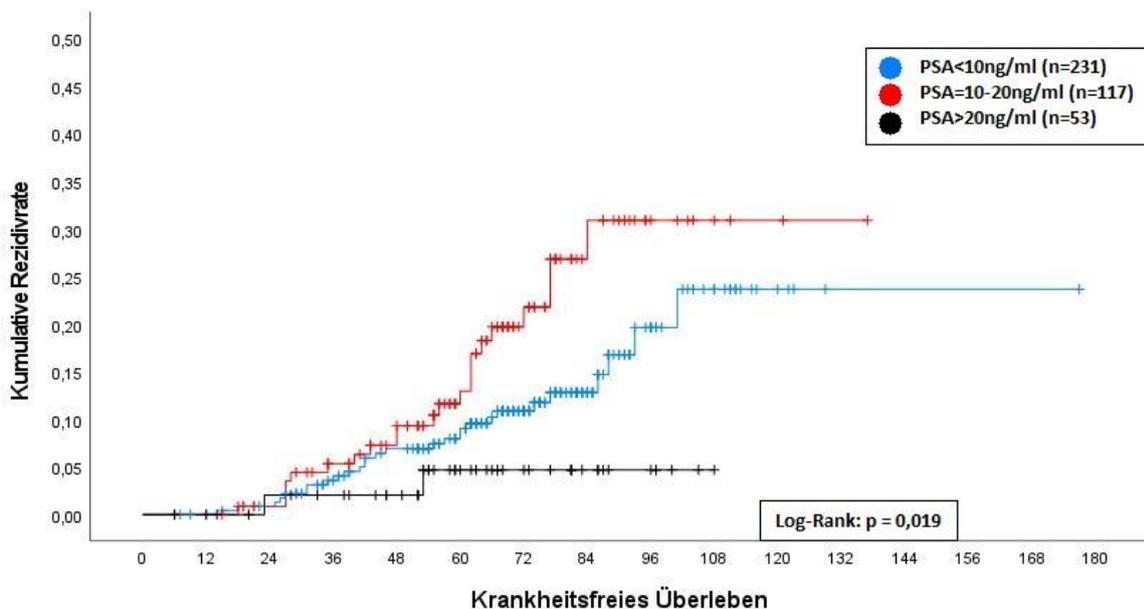
In der T1-Kohorte betrug die Drei-Jahres Rezidivrate 2,5% (95%KI:1,5-3,5%), die Fünf-Jahres Rezidivrate 7,7% (95%KI:5,9-9,5%) und die Zehn-Jahres Rezidivrate 14,1% (95%KI:11,3-16,9%). Für das T2-Kollektiv waren die Rezidivraten jeweils 6,2% (95%KI:4,2-8,2%), 12,7% (95%KI:9,8-15,6%) und 36,1% (95%KI:28,2-44%). Der Unterschied beider Gruppen war mit 0,026 signifikant.

| T-Stadium | (n) | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------------|------------|--------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| cT1 | (n = 251) | 2,5 | 1,5-3,5% | 7,7 | 5,9-9,5% | 14,1 | 11,3-16,9% |
| cT2 | (n = 151) | 6,2 | 4,2-8,2% | 12,7 | 9,8-15,6% | 36,1 | 28,2-44% |
| Log-rank | (p) | 0,026 | | | | | |

Tabelle 36 – Vergleich der Rezidivrate anhand der T-Stadien

5.10.5. PSA bei Erstdiagnose

Von den Patienten, die einen PSA-Wert unter 10 ng/ml hatten, erlitten 28 (12,12%) von 231 ein Rezidiv. Bei jenen, deren PSA bei Erstdiagnose zwischen 10 und 20 ng/ml lag, trat in 22 (18,8%) von 117 Fällen ein Rezidiv auf. Überraschenderweise wurden in der Gruppe mit den höchsten PSA-Werten nur zwei (3,77%) Rezidivgeschehen dokumentiert. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug in der Gruppe mit niedrigen PSA-Konzentrationen 151,5 (95%KI:141,16-161,84) Monate. Für Patienten mit mittleren PSA-Konzentrationen war es etwas geringer mit 113 (95%KI: 104-122) Monaten. Die Dauer war am kürzesten für das Kollektiv mit PSA-Werten über 20 ng/ml. Hier betrug das krankheitsfreie Überleben 104,8 (95%KI:100,47-158,36) Monate.



| Patienten unter Risiko: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Monate: | 231 | 228 | 222 | 207 | 193 | 168 | 106 | 50 | 23 | 13 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 117 | 115 | 111 | 101 | 88 | 66 | 38 | 17 | 7 | 3 | 1 | 1 | 0 | | |
| | 53 | 51 | 48 | 46 | 41 | 26 | 17 | 10 | 5 | 0 | | | | | |

Abbildung 235 – Einfluss der PSA-Gruppen auf die Rezidivrate

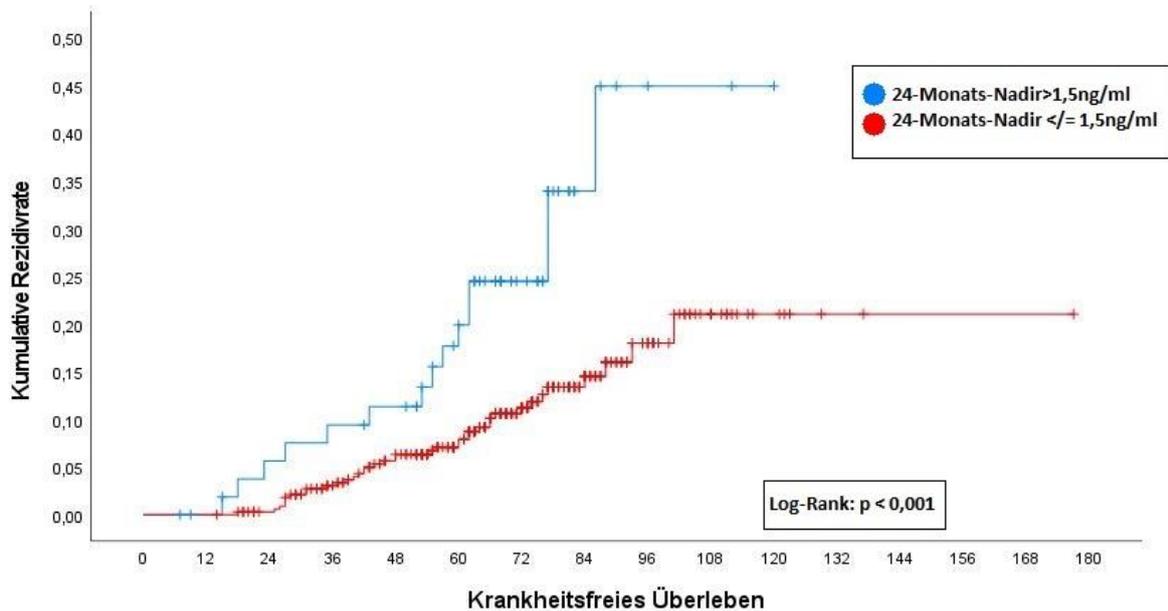
Der Einfluss der initialen PSA-Konzentration auf die Rezidivrate ist im untersuchten Patientenkollektiv mit $p=0,019$ signifikant.

| PSA-Gruppe | | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------------|------------|--------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| <10 ng/ml | (n=231) | 3,6 | 2,4-4,8% | 10,1 | 8,2-12,1% | 23,7 | 17,9-29,5% |
| 10-20 ng/ml | (n=117) | 5,4 | 3,3-7,5% | 13 | 9,6-16,4% | 30,9 | 24,3-37,5% |
| >20 ng/ml | (n=53) | 2 | 0-4% | 4,7 | 1,4-8% | - | - |
| Log-rank | (p) | 0,019 | | | | | |

Tabelle 37 – Vergleich der Rezidivrate anhand der PSA-Gruppen

5.10.6. Erreichen eines 24-Monats Nadirs von 1,5 ng/ml

Patienten, welche den vorgegebenen PSA-Nadir innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapieende erreichten, erlitten in 38 (11,2%) von 340 Fällen ein Rezidiv. Jene, die den Werte innerhalb der ersten 2 Jahre nicht erreichten wiesen unter 56 Fällen 15 (26,8%) Rezidive auf. Nicht nur die Rezidivrate, sondern auch das mittlere krankheitsfreie Überleben zeigten einen deutlichen Unterschied. Patienten mit einem niedrigen PSA-Nadir hatten ein mittleres krankheitsfreies Überleben von 154 (95%KI:146-162) Monaten. Bei der Gruppe mit einem höheren PSA-Nadir betrug es lediglich 93,5 (95%KI:82-105,1) Monate.



| Patienten unter Risiko: | | Krankheitsfreies Überleben | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | |
| | 56 | 54 | 50 | 48 | 46 | 35 | 21 | 6 | 2 | 2 | 0 | 132 | 144 | 156 | 168 | |
| | 340 | 340 | 331 | 306 | 276 | 225 | 140 | 70 | 33 | 14 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | |

Abbildung 246 – Einfluss eines 2-Jahres PSA-Nadirs von 1,5 ng/auf die Rezidivrate

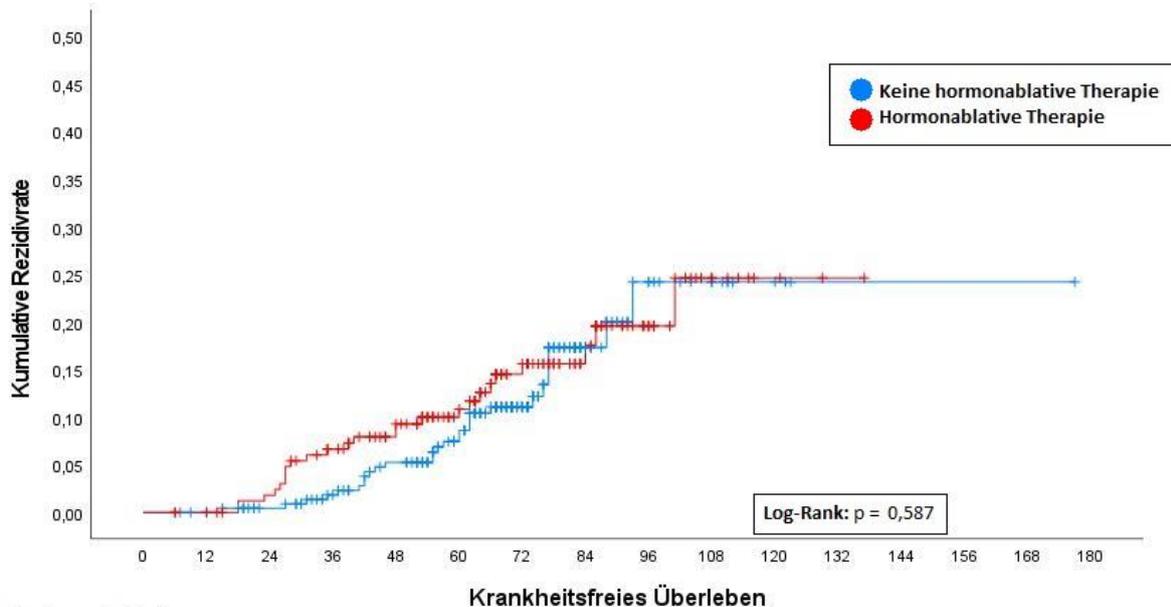
Der Vorteil eines frühzeitig geringen PSA-Nadirs stellt sich mit $p < 0,001$ als hochsignifikant dar. Das 10-Jahres krankheitsfreie Überleben für Patienten, die den vorgegebenen PSA-Nadir nicht erreichten betrug 55,1% (95%KI:42,9-67,3%). Nach Abschluss von 120 Monaten wurde der letzte Patient in dieser Beobachtungsgruppe zensiert.

| 24-Monats-Nadir | 3-Jahre RR | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|--------------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI |
| >1,5 ng/ml (n=56) | 9,4 | 19,9 | 14,2-25,6% | 44,9 | 32,7-57,1% |
| ≤1,5 ng/ml (n=340) | 3 | 7,9 | 6,3-9,5% | 21 | 16,6-25,4% |
| Log-rank (p) | < 0,001 | | | | |

Tabelle 38 – Vergleich der Rezidivrate anhand des Erreichens eines 2-Jahres PSA-Nadirs von 1,5 ng/ml

5.10.7. Therapiebegleitende androgendeprivative Therapie

Patienten, die eine prätherapeutische oder therapiebegleitende ADT erhielten, entwickelten in 25 (14,6%) von 171 Fällen ein Rezidiv. Von den Patienten, die keine adjuvante antiandrogene Therapie bekamen, erlitten 28 (12,12%) rezidivierende PSA-Konzentrationen über 2 ng/ml über dem absoluten Nadir.



Patienten unter Risiko:

| Monate: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Keine hormonablativen Therapie | 231 | 228 | 219 | 205 | 191 | 156 | 87 | 35 | 15 | 9 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Hormonablativen Therapie | 171 | 168 | 163 | 150 | 132 | 105 | 75 | 42 | 20 | 7 | 3 | 1 | 0 | | |

Abbildung 257 – Einfluss einer stattgehabten ADT auf die Rezidivrate

Obwohl es hinsichtlich Rezidivrate keine signifikanten Unterschiede gab, unterschied sich das mittlere krankheitsfreie Überleben beider Kohorten stark. Für die Gruppe mit einer adjuvanten hormonablativen Therapie betrug das krankheitsfreie Überleben 118,7 (95%KI:111,8-125,56) Monate. Patienten, bei denen keine hormonablativen Therapie indiziert war, besaßen ein krankheitsfreies Überleben von 150,62 (95%KI:139,9-161,35) Monaten.

| Adjuvante ADT | (n) | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------------|------------|--------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| nein | (n = 231) | 1,8 | 0,9-2,7% | 8,6 | 6,6-10,6% | 24,2 | 18,5-29,9% |
| ja | (n = 171) | 6,6 | 4,7-8,5% | 10,8 | 8,3-13,3% | 24,6 | 18,4-30,8% |
| Log-rank | (p) | 0,587 | | | | | |

Tabelle 39 - Vergleich der Rezidivrate anhand der Anwendung einer androgendeprivativen Therapie

5.10.8. Prätherapeutische Perineuralscheideninvasion

Bei Patienten ohne sichere Perineuralscheideninvasion wurde in 26 (8,7%) von 298 Fällen ein biochemisches Rezidiv dokumentiert. Patienten, bei denen eine Perineuralscheideninvasion histologisch gesichert war erlitten in 17 (28,8%) von 59 Fällen ein Rezidiv. In beiden Gruppen waren jeweils acht biochemische Rezidive begleitet von Fernrezidiven. Für die Pn0-Gruppe entspricht das 2,68% und für die Pn1-Gruppe 13,56%. Das mittlere krankheitsfreie Überleben unterschied sich ebenfalls sehr. Für Patienten ohne Perineuralscheideninvasion betrug es 159,3 (95%KI:152-166,3) Monate und 93,1 (95%KI:81,9-104,4) für Patienten mit einem Pn1-Stadium.

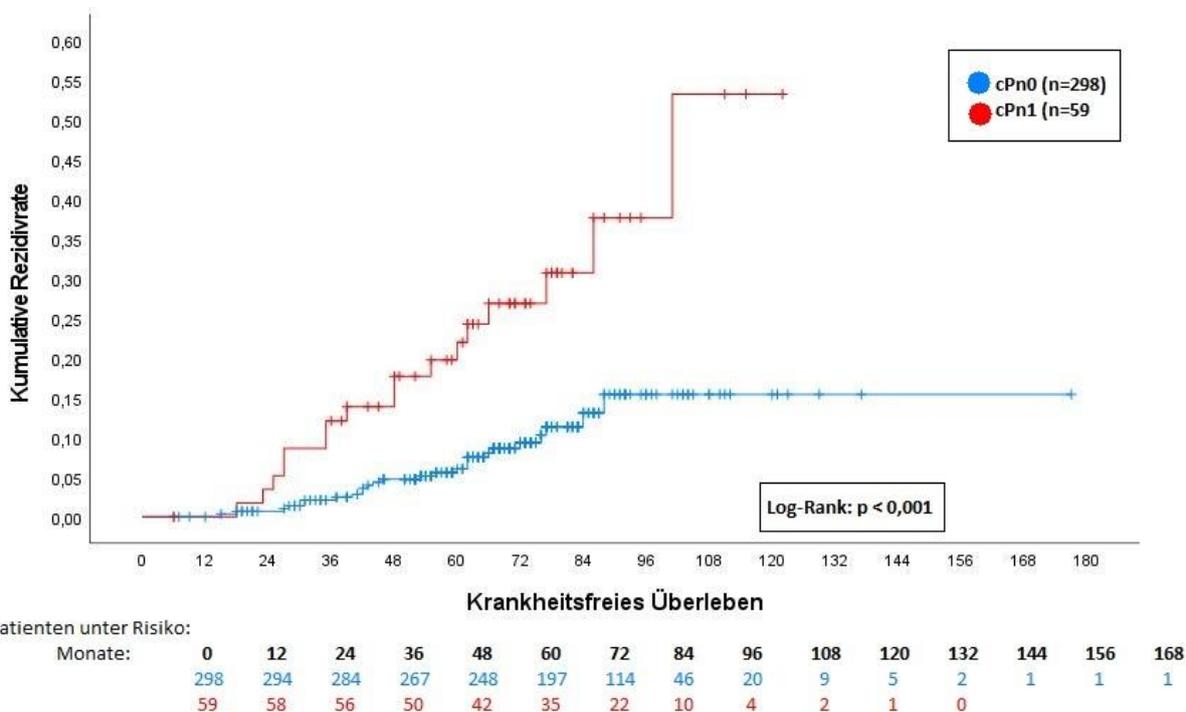


Abbildung 268 – Einfluss des prätherapeutischen Pn-Status auf die Rezidivrate

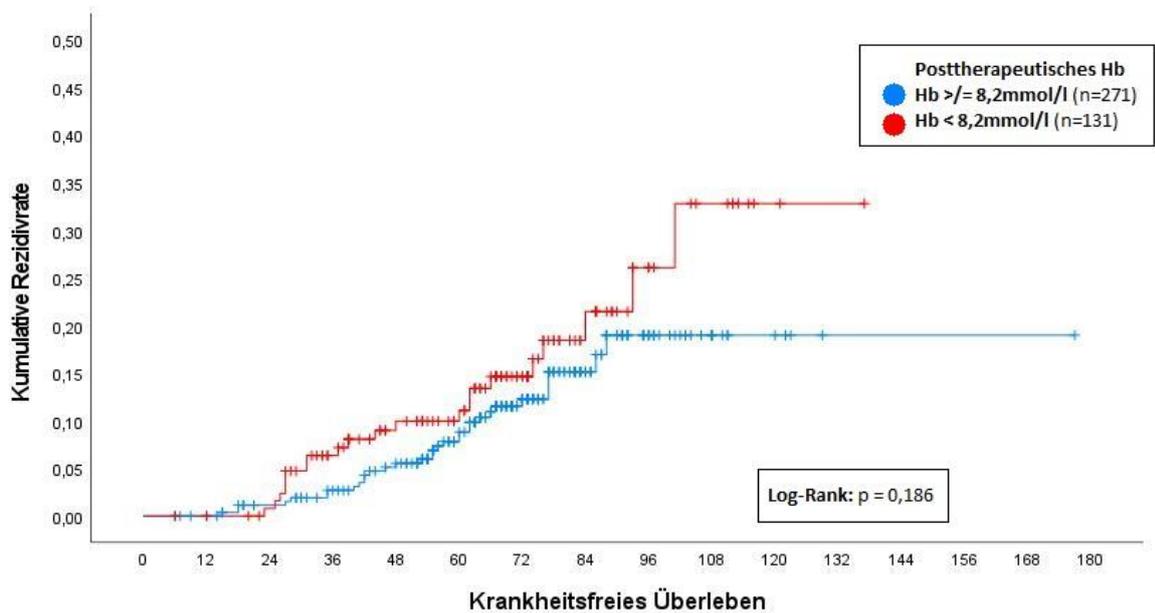
Prognostisch zeigte sich ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Nachteil für das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit einer initial vorliegenden Perineuralscheideninvasion.

| Pn-Status | | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------------|-----------|------------------|-----------|------------|------------|-------------|-----------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| Pn0 | (n = 298) | 2,1 | 1,3-2,9% | 6 | 4,5-7,5% | 15,4 | 11,8-19% |
| Pn1 | (n = 59) | 12,1 | 7,8-16,4% | 22 | 16,3-27,7% | 53,2 | 38,1-68,3 |
| Log-rank | (p) | <0,001 | | | | | |

Tabelle 40 - Vergleich der Rezidivrate anhand des prätherapeutischen cPn-Status

5.10.9. Posttherapeutisches Hämoglobin

Bei Patienten, deren Hämoglobinkonzentration nach Therapieabschluss noch mindestens 8,2mmol/l betrug, trat in 32 (11,8%) von 271 Fällen ein Rezidiv auf. Jene, die geringere Hämoglobinwerte besaßen, erlebten ein Rezidivgeschehen in 21 (16%) von 131 Fällen. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug in dem Kollektiv mit höheren Werten 155 (95%KI:147,3-162,7) Monate. Für Patienten mit geringeren Hämoglobinkonzentrationen betrug es 114,7 (95%KI:123,7) Monate.



| Patienten unter Risiko: | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Monate: | 271 | 267 | 256 | 245 | 230 | 182 | 110 | 51 | 23 | 8 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 131 | 129 | 126 | 110 | 93 | 79 | 52 | 26 | 12 | 8 | 1 | 1 | 0 | | |

Abbildung 29 – Einfluss des posttherapeutischen Hämoglobins auf die Rezidivrate

Mit $p=0,186$ im Log-Rank Test schien die posttherapeutische Hämoglobinkonzentration mit dem ausgewählten cut-off keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben zu haben.

| Postther. Hb (mmol/l) | n | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | |
|-----------------------|-----------|--------------|----------|------------|----------|-------------|------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI |
| $\geq 8,2$ | (n = 271) | 2,7 | 1,7-3,7% | 8,8 | 7-10,6% | 19 | 15,3-22,7% |
| $< 8,2$ | (n = 131) | 6,3 | 4,1-8,5% | 21,1 | 18,2-24% | 32,8 | 24,1-41,5% |
| Log-rank | (p) | 0,186 | | | | | |

Tabelle 41 - Vergleich der Rezidivrate anhand des posttherapeutischen Hämoglobins

5.10.10. Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse wurden wiederum alle potentiellen Einflussfaktoren miteinbezogen deren Signifikanzniveau höchstens 0,25 betrug. Dies galt für die Altersgruppe, das T-Stadium, den PSA-Wert und eine mögliche Perineuralscheideninvasion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie für den posttherapeutischen Hämoglobinwert und der 2-Jahres Nadir nach Therapieabschluss. Alle Faktoren wurden als ordinal skalierte Merkmale in die Cox Regression aufgenommen.

| Faktor | | 3-Jahre RR | | 5-Jahre RR | | 10-Jahre RR | | p |
|-----------------------------------|-------|------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|------------------|
| | | % | 95% KI | % | 95% KI | % | 95% KI | |
| Altersgruppe | <60 | 20 | 7,4-32,6 | 20 | 7,4-32,6 | - | - | 0,028 |
| | 60-69 | 1,2 | 0-2,4 | 1,2 | 0-2,4 | 31,3 | 15-47,6 | |
| | 70-79 | 3,3 | 2,2-4,4 | 11,5 | 9,4-13,6 | 22,1 | 18,2-26 | |
| | ≥80 | 15,8 | 7,4-24,2 | 15,8 | 7,4-24,2 | - | - | |
| cT-Stadium | cT1 | 2,5 | 1,5-3,5 | 7,7 | 5,9-9,5 | 14,1 | 11,3-16,9 | 0,026 |
| | cT2 | 6,2 | 4,2-8,2 | 12,7 | 9,8-15,6 | 36,1 | 28,2-44 | |
| Initial-PSA (ng/ml) | <10 | 3,6 | 2,4-4,8 | 10,1 | 8,2-12,1 | 23,7 | 17,9-29,5 | 0,019 |
| | 10-20 | 5,4 | 3,3-7,5 | 13 | 9,6-16,4 | 30,9 | 24,3-37,5 | |
| | >20 | 2 | 0-4 | 4,7 | 1,4-8 | - | - | |
| Pn-Status | 0 | 2,1 | 1,3-2,9 | 6 | 4,5-7,5 | 15,4 | 11,8-19 | <0,001 |
| | 1 | 12,1 | 7,8-16,4 | 22 | 16,3-27,7 | 53,2 | 38,1-68,3 | |
| 24-Monats-Nadir (ng/ml) | >1,5 | 9,4 | 5,4-13,4 | 19,9 | 14,2-25,6 | 44,9 | 32,7-57,1 | 0,001 |
| | ≤1,5 | 3 | 2,1-3,9 | 7,9 | 6,3-9,5 | 21 | 16,6-25,4 | |
| Postther. Hb (mmol/l) | ≥8,2 | 2,7 | 1,7-3,7 | 8,8 | 7-10,6 | 19 | 15,3-22,7 | 0,186 |
| | <8,2 | 6,3 | 4,1-8,5 | 21,1 | 18,2-24 | 32,8 | 24,1-41,5 | |

Tabelle 42 – Für die multivariate Analyse aufgenommene Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse

Als hochsignifikanter ($p < 0,001$) Risikofaktor stellte sich einzig eine bei Erstdiagnose bestehende Perineuralscheideninvasion dar. Das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln war für Patienten mit Pn1-Status um den Faktor 3,498 (95%KI:1,835-6,668) höher, als das für Patienten mit Pn0-Status. Das Erreichen des vorgegebenen PSA-Nadir von 1,5 ng/ml oder weniger galt als hochsignifikant risiko-senkend. Hier konnte das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln um den Faktor 0,284 (95%KI:0,144-0,560) gesenkt werden. Für das Diagnosealter wurde pro Lebensdekade (ab dem 50. Lebensjahr) eine Risikozunahme von 1,401 (95%KI:0,788-2,493) berechnet. Dieser Zusammenhang stellte sich mit $p = 0,251$ jedoch als nicht signifikant dar.

| Faktor | | Hazard Ratio | 95% Konfidenzintervall | Signifikanzniveau (p) |
|------------------------------------|-------|--------------|------------------------|-----------------------|
| Altersgruppe | <60 | 1 | 0,788-2,493 | 0,251 |
| | 60-69 | 1,401 | | |
| | 70-79 | 1,802 | | |
| | ≥80 | 2,203 | | |
| cT-Stadium | cT1 | 1 | 0,798-2,838 | 0,206 |
| | cT2 | 1,505 | | |
| Initial-PSA (ng/ml) | <10 | 1 | 0,604-1,524 | 0,862 |
| | 10-20 | 0,96 | | |
| | >20 | 0,92 | | |
| Pn-Status | 0 | 1 | 1,835-6,668 | <0,001 |
| | 1 | 3,498 | | |
| 24-Monats-Nadir (ng/ml) | >1,5 | 1 | 0,144-0,560 | <0,001 |
| | ≤1,5 | 0,284 | | |
| Postther. Hb (mmol/l) | ≥8,2 | 1 | 0,853-3,179 | 0,137 |
| | <8,2 | 1,647 | | |

Tabelle 43 – Hazard Ratio von potentiellen Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben (*multivariate Analyse*)

6. Diskussion

6.1. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Betrachtet wurden Patienten, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2015 eine definitive perkutane Radiotherapie an der Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock erhielten. Indikation war die Erstdiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms im Stadium UICC I oder II. Nur 13 (3,2%) der Patienten wiesen zu Therapiebeginn einen Karnofsky Index unter 80% auf. Der mediane Karnofsky Index betrug 90%. 75% des Patientenkollektivs war übergewichtig ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) oder adipös ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Ein Einfluss des BMI auf den Therapieerfolg oder das Auftreten von therapieassoziierten Nebenwirkungen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Das mittlere Diagnosealter lag bei 72,1 Jahren, wobei 75,1% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 70 Jahre waren. Beim untersuchten Kollektiv handelte es sich also vorwiegend um gesundheitlich wenig eingeschränkte Patienten in altersentsprechendem Zustand. Das mediane Erkrankungsalter von 72,1 Jahren deckt sich mit den Daten des RKI aus den Jahren 2015/2016 und ist somit repräsentativ für die deutsche Bevölkerung [2]. Prospektive Studien hingegen weisen in der Regel ein jüngeres Probandenkollektiv auf. Das mediane Alter liegt dort zwischen 66 und 70 Jahren [66, 81–83].

6.2. Therapie

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von Datum, Evidenzlage und Möglichkeit der Darm- und Harnblasenschonung einer 3D-CRT ($n=35/8,7\%$), einer IMRT ($n=103/25,6\%$) oder einer IMRT/IGRT ($n=264/65,7\%$) unterzogen. Die Möglichkeit einer Risikoorganschonung wurde anhand der anatomischen Lage von Tumor und Nachbarstrukturen mittels Planungs-CT ermittelt. Während im Jahr 2010 alle drei Bestrahlungsschemata noch nahezu gleich verteilt appliziert wurden, kamen ab 2013 ausschließlich intensitätsmodulierte Verfahren zum Einsatz. Die IMRT/IGRT wurde dann in der Mehrheit der Fälle (82,2% der Bestrahlungen ab 01.01.2013) angewendet. Ein Grund für den höheren Anteil intensitätsmodulierter Verfahren, ist in einer gebesserten Evidenzlage hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Risikoorganschonung zu sehen [84–86].

Korrelierend mit der zunehmenden Anwendung von IMRT/IGRT, nahm auch die applizierte Gesamtdosis im Laufe der Jahre zu. Trotz Zunahme fielen Toxizitäten und Lebensqualität gleich oder sogar besser aus.

6.3. Toxizitäten

Während chronische gastrointestinale Toxizitäten unabhängig von der eingesetzten Applikationstechnik in Inzidenz und Stärke ähnlich ausgeprägt waren, ergab sich eine klare Reduktion von urogenitalen Beschwerden, wenn eine IMRT/IGRT statt einer 3D-CRT eingesetzt wurde. Dies war sowohl für akute Toxizitäten ($p=0,003$), als auch für chronische Toxizitäten ($p=0,01$) der Fall. Die Ergebnisse bestätigen das Fazit einer Metaanalyse randomisierter Studien von Ohri et al. (2012 im Canadian Journal of Urology erschienen) bezüglich der Überlegenheit von IMRT und IMRT/IGRT gegenüber 3D-CRT zur Vorbeugung urogenitaler Beschwerden [70, 87].

Darüber hinaus konnte ein nahezu linearer Abfall der Hämoglobinkonzentration im Verlauf der Bestrahlung festgestellt werden. Die Mittelwertdifferenz zwischen prä- und posttherapeutischen Werten betrug 0,31 mmol/l (95%KI:0,26-0,36 mmol/l). Gleichzeitig konnte auch ein signifikanter ($p=0,012$) Überlebensvorteil für Patienten mit einem posttherapeutischem Hämoglobinwert von über 8,2 mmol/l festgestellt werden. Unter Annahme eines linearen Abfalls, könnten sich prognostische Aussagen noch vor Therapiebeginn anhand des prätherapeutischen Wertes ableiten lassen. Da jedoch keine Daten zur Todesursache vorliegen, ist dieses Ergebnis am ehesten auf die allgemeine Fitness der Patienten und deren Komorbiditäten zurückzuführen.

Eine begleitende hormonablativ Therapie hatte keinen nennenswerten Einfluss auf ein verändertes Harn- oder Stuhlverhalten. Jedoch gaben Männer, die eine solche Therapie erhielten, wesentlich häufiger eine reduzierte Sexualfunktion an ($p=0,017$). Dies ist in Fachkreisen eine bekannte Folge androgendeprivativer Therapien. Auch die Therapie des Prostatakarzinoms stellt hier keine Ausnahme dar [88]. Eine strenge Abwägung von Nutzen und Nebenwirkung einer ADT ist vor Therapiebeginn zu erwägen. In den Entscheidungsprozess sollten Parameter wie Risikogruppe, Tumoreigenschaften, Lebensqualität und der Wille des Patienten einfließen.

6.4. Lebensqualität

Dank zunehmender Therapieerfolge hinsichtlich des OS und des DFS hat in den letzten Jahren auch die Lebensqualität als zusätzlicher Vergleichsparameter an Relevanz für die Therapie des Prostatakarzinoms gewonnen [6, 89].

Im vorliegenden Kollektiv gaben Patienten die intensitätsmoduliert bestrahlt wurden an, ein besseres Allgemeinbefinden zu haben, körperlich leistungsfähiger zu sein und ihre Rolle in der Familie und im Alltag besser wahrnehmen zu können. Auch wenn bei der Analyse der Symptomskalen keine signifikante Reduktion subjektiver Beschwerden bewiesen werden konnte, zeigt sich eine Tendenz zu geringerer Beeinträchtigung bei Verwendung von IMRT/IGRT. Diese Tendenz könnte sich wiederum in den Funktionsskalen widerspiegeln. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patienten nicht nur in Hinblick auf den Krankheitsprogress von präzisen Bestrahlungstechniken profitieren. Auch die persönlich wahrgenommene Beeinträchtigung durch die Therapie selbst fällt milder aus, und die Behandlung der Erkrankung wird erträglicher. Dies hat eine bessere Compliance und Gesamtzufriedenheit zur Folge.

Erhielten Patienten eine hormonablativ Therapie, wurde häufiger eine schlechtere Rollenfunktion in der Familie und im Alltag angegeben. Auch traten Symptome wie Fatigue und Schmerzen signifikant häufiger in stärkerer Ausprägung auf, wenn Patienten eine ADT erhielten. Der Einfluss auf das Auftreten Hormontherapie-assoziiertes Nebenwirkungen war mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Abgefragte Items enthielten Fragen nach Gewichtsveränderung, Hitzewallungen, schmerzenden Brustwarzen und der persönlichen Wahrnehmung sich weniger männlich zu fühlen. Prospektiven Studien von Hoffman et al. [82] und Hamdy et al. (ProtecT-Studie) [90] zufolge, gehen Defizite durch Bestrahlung und therapiebegleitender ADT meist mit rascher Erholung binnen weniger Jahre einher. Die Studien legen nahe, dass fünf Jahre nach Therapieende kein Unterschied zu Prostatakarzinompatienten ohne Intervention besteht, während prostatektomierte Patienten meist bleibende Beschwerden mit nur geringer Erholung präsentieren. Vergleiche von bestrahlten Patienten mit und ohne androgendeprivativer Therapie, mit den Endpunkten Lebensqualität oder Sexualfunktion konnten in der Fachliteratur nicht gefunden werden.

6.5. Gesamtüberleben

Die mediane Überlebensdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug 116 Monate. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrug 93,2%. Nach fünf Jahren lebten noch 83,8% und nach zehn Jahren 45% der nicht zensierten Patienten. Wie in Tabelle 44 dargestellt zeigen prospektive Studien mit Differenzierung der Todesursache ein weitaus günstigeres Overall survival. In den Studien von Kubo et al. [91] und Lehtonen et al. [92] wurde ebenfalls ein retrospektiver Untersuchungsansatz verwendet. Hier wurde eine Differenzierung der Todesursache vorgenommen. Diese ist allerdings nicht in das OS eingeflossen, sondern wurde als karzinomspezifisches Überleben definiert. Während das OS bei Lehtonen et al. bei 88,9% lag, betrug das prostatakarzinomspezifische Überleben (PCSS) noch 97,9%. Die Vergleichbarkeit eigener Ergebnisse hinsichtlich Overall survival zu den in Tabelle 44 genannten Studien ist wegen des retrospektiven Ansatzes der eigenen Arbeit und der unbekanntenen Todesursache nur eingeschränkt möglich. Dennoch sind ähnliche 5-Jahresüberlebensraten zu erkennen. Hervorzuheben ist, dass Patienten ein mittleres Diagnosealter von 73 Jahren aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit binnen fünf bis zehn Jahren an anderen Ursachen zu versterben ist daher nicht trivial. Näherungsweise können die Patienten in Betracht gezogen werden, welche eine Lokal- oder Fernrezidiv bekamen und in der Folge verstarben. Die Zahl hierfür belief sich auf zwei Prozent (8 von 402). Die Wahl der perkutanen Bestrahlungstechnik führte zu einem Überlebensvorteil im OS ($p=0,002$). Hierbei konnten sich intensitätsmodulierte Verfahren gegenüber 3D-CRT behaupten. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse anderer Studien der Fachliteratur mit ähnlichen Untersuchungszielen [84–86]. Im Zusammenspiel mit den gleichwertigen oder vorteiligen Ergebnissen in Lebensqualität und Toxizitäten, präsentieren sich intensitätsmodulierte Bestrahlungsverfahren als weitaus erfolgreicher zur Reduktion von Sterblichkeit und therapieassoziierten Nebenwirkungen. Damit sind sie als Applikationstechnik der Wahl qualifiziert.

| Studie | Patienten (n) | Alter (Median) | 5-JÜR | 10-JÜR | Technik | Design |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|----------------|-----------------|------------------|--------------|
| „ProtecT“ (Hamdy et al, 2016) [6] | 545 | 62 | 100% (PCSS) | 99,6% (PCSS) | 3D-CRT (74Gy) | randomisiert |
| Hoffmann et al (2020) [82] | 261 | 68 | 100% (PCSS) | - | IMRT/IGRT | prospektiv |
| Lehtonen et al. (2020) [92] | 665 | 71 | 88,9% | - | IMRT/IGRT | retrospektiv |
| Kubo et al (2019) [91] | 75 | 70 | 89,1% | - | HIMRT | retrospektiv |
| eigene Daten | 35 | 74 | 79,6% | - | 3D-CRT | retrospektiv |
| | 103 | 74 | 78% | 41% | IMRT | |
| | 264 | 72 | 86,7% | 54,5% | IMRT/IGRT | |

Tabelle 44 – Gesamtüberleben verschiedener Studien im Vergleich

6.6. Krankheitsfreies Überleben

In Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Strahlenapplikationstechniken nachgewiesen werden. Die Rezidivrate für das Gesamtkollektiv betrug nach drei, fünf und zehn Jahren jeweils 3,9%, 9,6% und 24,1%. Insgesamt erlitten 53 (13,2%) der untersuchten 402 Patienten ein Rezidiv, 18 von ihnen entwickelten Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Während die Ergebnisse dieser Arbeit eine Gleichwertigkeit verschiedener etablierter perkutaner Strahlenapplikationstechniken hinsichtlich DFS darlegen, weisen aktuelle prospektive Studien auf geringere Rezidivraten hin, sofern eine hypofraktioniert-intensitätsmodulierte Radiotherapie (HIMRT) verwendet wurde [66, 91, 93, 94].

Im international multizentrisch angelegten randomisierten CHHiP-Trial von Dearnarly et al. hat sich insbesondere die Fraktionierung in 20 Einzeldosen zu jeweils 3 Gy hervorgetan. [66] Die Anwendung hypofraktionierter Bestrahlungsschemata wäre aus logistischen und finanziellen Gründen vorteilhaft, da insgesamt weniger Einzeldosen appliziert werden müssten. Dies könnte wiederum zu besserer Therapieadhärenz und Lebensqualität des Patienten, sowie zu geringerer Belastung des Gesundheitssystems führen.

| Studie | Patienten (n) | Alter (Median) | 5-RR | 10-RR | Technik | Design |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------|-------|-------------------|--------------|
| Dearnarly et al. (2016) [66] | 1065 | 69 | 11,7% | - | IMRT (37 * 2 Gy) | randomisiert |
| CHHiP-Trial | 1074 | 69 | 9,4% | - | HIMRT (20 * 3 Gy) | |
| | 1077 | 69 | 14,1% | - | HIMRT (19 * 3 Gy) | |
| Pollack et al. (2013) [93] | 152 | 67 | 21,4% | - | IMRT | randomisiert |
| | 151 | 66 | 23,3 | - | HIMRT | |
| Lehtonen et al. (2020) [92] | 665 | 71 | 11,3% | - | IMRT/IGRT | retrospektiv |
| eigene Daten | 402 | 73 | 9,6% | 24,1% | 3D;IMRT;IGRT | retrospektiv |

Tabelle 45 – Krankheitsfreies Überleben verschiedener Studien im Vergleich

6.7. Prognosefaktoren für OS und DSF

Für das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben konnten mehrere unabhängige Einflussvariablen identifiziert werden. Überraschend war vor Allem der hochsignifikante Einfluss der applizierten **kumulativen Gesamtdosis** auf das Gesamtüberleben. Hierbei wurde der erwartete Vorteil höherer kumulativer Gesamtdosen belegt. Der größte Überlebensvorteil wurde erwartungsgemäß durch eine perkutane Bestrahlung mit HDR-Brachytherapie als Boost (93,6 Gy) erzielt. Dieser Teil der Daten ist jedoch auch kritisch zu interpretieren, da der geringe Anteil brachytherapeutisch bestrahlter Patienten die Aussagekraft der Ergebnisse verzerren könnte. Der in dieser Arbeit gezeigte Vorteil höherer Gesamtdosen bei weniger Fraktionen geht mit dem eher geringem α -/ β -Wert des Prostatakarzinoms sinnvoll einher. Jedoch werden hier ebenfalls häufiger ausgeprägte therapieassoziierte Nebenwirkungen und eine schlechtere Lebensqualität beobachtet [95, 96]. Da der Vergleich perkutaner und brachytherapeutischer Bestrahlungsverfahren nicht primärer Inhalt dieser Arbeit war, wurde dieser Aspekt der Ergebnisse nicht weiter untersucht, könnte jedoch Bestandteil folgender Analysen sein. Insbesondere neue perkutane Bestrahlungstechniken lassen aufgrund ihrer Präzision deutlich höhere Dosen pro Fraktion zu, was die Vorteile der Brachytherapie (hohe applizierbare Dosis) mit den Vorteilen der perkutanen Techniken (geringe Invasivität) vereinen könnte.

Das **mittlere Alter** für die jeweiligen Bestrahlungsschemata des eigenen Patientenkollektivs fiel signifikant unterschiedlich aus ($p=0,007$). Dennoch konnte für das Alter als unabhängiger Prognosefaktor kein signifikanter Einfluss auf das Overall survival belegt werden. Die Unterschiede sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass für die IGRT eine Goldmarkerimplantation als invasiver Eingriff erfolgen muss. Ältere Patienten, insbesondere jene mit verminderter OP-Fähigkeit wurden eher mittels IMRT (ohne IGRT) bestrahlt.

Die **Risikogruppe** konnte mit $p=0,004$ als signifikanter unabhängiger Einflussfaktor für das OS identifiziert werden. Sie setzt sich zusammen aus initialem PSA, Gleason-Score und T-Stadium. Die eigenen Ergebnisse bestätigen, dass die Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen, wie von D'Amico et al. [47] postuliert, klinisch sinnvoll und prognostisch aussagekräftig für das Gesamtüberleben ist. Im Kontrast hierzu konnte anhand der prätherapeutischen Risikogruppe keine prognostische Aussage für das DFS getroffen werden. Die Gleichwertigkeit der unterschiedlichen Risikogruppen hinsichtlich DFS könnte durch eine intensiverte Bestrahlung mit (neo-)adjuvanter antiandrogenen Therapie bei höherem Risikoprofil erklärbar sein. Zusätzlich zeigt es eine potentielle Schwäche der D'Amico-Einteilung. Ist nur einer der drei Parameter erhöht, ist die prognostische Aussagekraft nicht so zuverlässig, als wenn mehrere Parameter auf ein höheres Risikoprofil hinweisen.

Für das **T-Stadium** bei Erstdiagnose konnte bei der Betrachtung von T1- und T2-Tumoren kein signifikanter Einfluss auf das OS für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Jedoch schienen Patienten mit einem T2-Tumor eine signifikant höhere Rezidivrate ($p=0,026$) aufzuweisen.

Die Einteilung der Patienten in **PSA-Gruppen bei Erstdiagnose** orientierte sich an der Einteilung nach D'Amico in die jeweiligen Niedrig-, Intermediär, und Hochrisikogruppen. Sowohl für das OS, als auch für das DFS wurden signifikante Überlebensvorteile gefunden. Während Patienten der Niedrigrisikogruppe im OS einen Überlebensvorteil besaßen, waren beim DFS Patienten mit hohem Risiko im Vorteil. Diese Ergebnisse waren zunächst überraschend sind aber durch den Umstand gut erklärbar, dass Hochrisiko-Patienten meist eine therapiebegleitende antiandrogene Therapie erhielten. Es zeigt sich also, dass bei höherer Risikogruppe die Vorteile einer Hormontherapie die Nachteile überwiegen.

Somit ist die Einteilung der Risikogruppen nach D'Amico sinnvoll und das PSA ein nützlicher unabhängiger Prognosefaktor, der in die Therapieentscheidung einfließen sollte. Des Weiteren wird gezeigt, dass eine Hormontherapie nachweislich das krankheitsfreie Überleben bei einer Hochrisikokonstellation positiv beeinflusst.

Als wichtiger Prognosefaktor stellte sich in dieser Arbeit die **prätherapeutische Perineuralscheideninvasion** dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose und Therapie der Patienten wurde diese zwar dokumentiert, besaß jedoch keinen Einfluss auf die Wahl der durchgeführten Therapie. Bei positivem Perineuralscheidenstatus zeigte sich ein signifikant negativer Einfluss auf das OS und ein hochsignifikant negativer Einfluss auf das DFS. Dies war sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse der Fall. Die Ergebnisse legen nahe, dass der histologische Perineuralscheidenstatus maßgeblich zur Prognose des Prostatakarzinoms beiträgt. Er sollte daher bei der Wahl der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Das Erreichen eines **2-Jahres Nadir von 1,5 ng/ml** erzielte kein Überlebensvorteil im OS. Patienten die den entsprechenden Nadir erreichten, hatten mit einer 5- und 10-Jahres-Rezidivrate von je 7,9% (95%KI:6,3-9,5%) und 21% (95%KI:16,6-25,4%) einen hochsignifikanten ($p < 0,001$) Überlebensvorteil im DFS, gegenüber der Gruppe deren PSA-Nadir nach zwei Jahren über 1,5 ng/ml verblieb. Dort lagen die Rezidivraten jeweils bei 19,9% (95%KI:14,2-25,6%) nach fünf Jahren und 44,9% (95%KI:32,7-57,1%) nach zehn Jahren. Die Ergebnisse bestätigen den Konsensus der ASTRO im Rahmen der Phoenix-Definition von Roach et al. (2006) [73]. Auch wenn sich das OS in den zwei Gruppen nicht unterscheidet, ist das Erreichen eines niedrigen PSA-Nadirs sinnvoll, um ein längeres krankheitsfreies Überleben zu erzielen und die Lebensqualität des Patienten zu bewahren.

Zu diesem Zweck bietet sich eine **therapiebegleitende Hormontherapie** an. Patienten mit und ohne (neo-)adjuvanter antiandrogener Therapie unterschieden sich nicht in ihrer Prognose hinsichtlich OS oder DFS. Da eine Hormontherapie jedoch nur bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko erwogen wird, scheint sie deren Risiko so zu modulieren, dass sie Patienten mit niedrigem Risiko ohne Hormontherapie nicht unterlegen sind. Insbesondere steigert eine Hormontherapie hochsignifikant ($p < 0,001$) die Wahrscheinlichkeit einen 2-Jahres PSA-Nadir von unter 1,5 ng/ml zu erreichen.

6.8. Fehlerbetrachtung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monoinstitutionelle retrospektive Analyse tumor- und therapiespezifischer Daten von Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom. Diese Daten wurden nur teilweise selbst erhoben. Der Großteil der Daten wurde vom Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern erfasst und nachträglich im Rahmen dieser Arbeit zusammengefasst und ausgewertet. Insbesondere Angaben zur posttherapeutischen Lebensqualität wurden im Rahmen der fünfjährigen Nachsorge nur unregelmäßig erhoben und vollständig von den Patienten ausgefüllt. Aufgrund der gewählten Form der Arbeit, konnten fehlende oder ungenaue Daten im Nachhinein nur unzureichend ergänzt werden. Applizierte kumulative Gesamtdosen waren nur bedingt linear vergleichbar, da Dosen von 93,6 Gy im Gegensatz zu anderen Bestrahlungsschemata einen brachytherapeutischen Dosis-Boost an Stelle eines perkutanen enthielten. Die Vergleiche verschiedener Patientengruppen hinsichtlich Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben besitzen eine begrenzte Aussagekraft. Durch ungleiche Gruppenzuteilung traten beim statistischen Testen mitunter geringe Zellenwerte auf, was die Aussagekraft mindern könnte. Insbesondere für das Gesamtüberleben lagen keine genaueren Informationen zur Todesursache vor. Somit konnte nicht zwischen allgemeinen und prostatakarzinomspezifischen Todesursachen differenziert werden.

Nur bei 283 (70,4%) der Patienten lag ein Beobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren vor und nur 8 (2%) wurden mindestens 10 Jahre nach erfolgter Therapie noch beobachtet. Durch diesen Umstand wurden bei der Analyse der Überlebensrate in späteren Jahren bereits viele Fälle zensiert, was wiederum zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Betrachtet wurden ausschließlich Patienten, die bei Erstdiagnose ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (T1- oder T2-Stadium) besaßen. Aufgrund der sehr spezifischen Kohorte und der geringen Probandenzahl (402 Patienten) ist eine repräsentative Aussage mit Bezug auf die Allgemeinheit aller Prostatakarzinompatienten kaum möglich. Bei der Erhebung von Daten zu Beschwerden und Lebensqualität lag keine Referenz zum prätherapeutischen Status vor. Vergleiche von prä- zu posttherapeutischem Befinden sind somit nicht möglich.

Angaben zum DFS und insbesondere zum OS sind vor allem durch das hohe Diagnosealter des Patientenkollektivs stark beeinflusst. Unglücklicherweise war es nicht möglich die exakte Todesursache der Patienten zu ermitteln, weshalb nur Schätzungen zum Prostatakarzinom-spezifischem Überleben gemacht werden konnten.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Arbeit war es uni- und multivariate Prognosefaktoren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu identifizieren, sowie onkologische Endpunkte wie Gesamtüberleben und Rezidivraten zu erfassen. Verglichen wurden hierbei drei Strahlenapplikationstechniken (3D-CRT vs. IMRT vs. IMRT/IGRT), welche im gewählten Beobachtungszeitraum (01.01.2010 bis 31.12.2015) vorwiegend verwendet wurden. Darüber hinaus wurden objektiv erfasste Toxizitäten und subjektive Angaben von Patienten zur Lebensqualität verglichen. Insgesamt erfüllten 402 Patienten die Kriterien eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms, welches im genannten Beobachtungszeitraum perkutan bestrahlt wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Anschluss mit Ergebnissen weiterer Arbeiten und Studien verglichen, sodass Schlüsse für künftige Behandlungsstrategien abgeleitet werden können. Gezeigt wurde der Überlebensvorteil intensitätsmodulierter Applikationstechniken im Gesamtüberleben. Eine bildgestützte intensitätsmodulierte Bestrahlung besaß bei gleichen bis mildereren Nebenwirkungen an Nachbarorganen den größten Therapieerfolg und ging sogar mit besserer Lebensqualität und Alltagsfunktionalität einher. Auch multiinstitutionelle prospektive Studien zeigen bessere Therapieerfolge präziser Bestrahlungsverfahren [6, 82, 87]. So haben sich Bestrahlungsverfahren wie IMRT/IGRT oder VMAT bis heute hervor getan und werden im klinischen Alltag zur perkutanen Bestrahlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nahezu ausschließlich verwendet. Zwar zeigen die Patienten in den entsprechenden Beobachtungsgruppen ein signifikant unterschiedliches mittleres Alter, jedoch konnte das Alter nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Hierbei ist jedoch auch hervorzuheben, dass bei Patienten mit längerer Nachbeobachtungzeit eher ein Sterbeereignis erfasst wurde. Dies betrifft vor allem 3D-CRT bestrahlte Patienten, da diese vornehmlich zu Beginn des Beobachtungszeitraums bestrahlt wurden. Dieser Umstand verzerrt die Ergebnisse mitunter. Patienten, die mittels IMRT/IGRT bestrahlt wurden besaßen häufig ein ungünstigeres karzinomspezifisches Risiko. Dennoch zeigten sie vor Allem im OS eine Überlegenheit.

Unabhängige Prognosefaktoren für das OS waren Risikogruppe, PSA bei Erstdiagnose, Bestrahlungsmodalität, kumulative Gesamtdosis, das posttherapeutische Hämoglobin, sowie der histologische Perineuralscheidenstatus. Für das DFS zeigten sich die Altersgruppe, das initiale T-Stadium, das PSA bei Erstdiagnose, der histologische Perineuralscheidenstatus und das Erreichen eines 2-Jahres-Nadirs von unter 1,5 ng/ml als unabhängige Prognosefaktoren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine therapiebegleitende antiandrogene Therapie maßgeblich zum Erfolg beiträgt, den angestrebten PSA-Zielwert von 1,5 ng/ml binnen zwei Jahre nach Abschluss der Bestrahlung zu erreichen. Allerdings gaben Patienten unter androgendeprivativer Therapie vermehrt eine beeinträchtigte Lebensqualität an. Insbesondere klagten Patienten vermehrt über verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen und Fatigue.

8. Ausblick

Die gezeigte Überlegenheit bildgestützter intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken ebnet den Weg für hypofraktionierte Bestrahlungsschemata, welche sich in neueren Studien mit gleichem bis besserem Therapieerfolg bei geringerem logistischen Aufwand präsentieren [66, 93]. Hierfür werden höhere Einzeldosen verwendet, was zu einem erhöhten Grad an Toxizitäten führt, sofern Risikoorgane nicht ausreichend geschont werden können. Daher ist es wichtig, den Vorteil präziser Bestrahlungstechniken in Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität zu belegen.

Die Ergebnisse des ProtecT-Trials von Hamdy et al. [6] zeigen, dass die Radiotherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms der chirurgischen Therapie oder dem active monitoring nicht unterlegen ist. Insbesondere die Langzeitnebenwirkungen gehen mit vergleichsweise guter Erholung einher. Da die Patienten im ProtecT-Trial mittels 3D-CRT bestrahlt wurden, lässt sich aus den Daten dieser Arbeit ableiten, dass die Schonung von Risikoorganen nach Bestrahlung sogar besser ausfallen könnte als nach operativer Therapie. Darüber hinaus birgt eine Radiotherapie die Gelegenheit nicht-operationsfähigen Patienten eine Therapieoption zukommen zu lassen. So profitieren insbesondere multimorbide Patienten mit verringertem Allgemeinzustand von den hier beschriebenen Fortschritten in der Strahlentherapie. Da der Anteil dieser Patienten in Zukunft eher zunehmen könnte, ist eine ebenbürtige Alternative zum chirurgischen Vorgehen nicht trivial.

Diese Arbeit zeigt deutlich, dass der histologische Perineuralscheidenstatus ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor für das nicht-metastasierte und lymphknotennegative Prostatakarzinom ist. Die Ergebnisse werden gestützt durch eine Metaanalyse von der chinesischen Arbeitsgruppe Zhang et al. [97]. In Zukunft könnte der Perineuralscheidenstatus als weiteres Kriterium bei der Zuordnung zu den Risikogruppen fungieren und dadurch zur Wahl einer passenden intensivierten Therapie beitragen.

Ein 2-Jahres PSA-Nadir von unter 1,5 ng/ml besitzt einen signifikant positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und trägt somit zu einem besseren Krankheitserleben des Patienten bei, was wiederum die Lebensqualität steigern könnte. Ein 2-Jahres PSA-Nadir von über 1,5 ng/ml scheint mit einem erhöhten Risiko eines biochemischen Rezidivs einherzugehen. Diese Erkenntnis könnte in Zukunft zu intensivierten frühzeitigen Nachsorgemaßnahmen bei betroffenen Patienten führen. Insbesondere bei Patienten, die ein höheres Rezidivrisiko aufweisen, wird dieser Nadir leider häufig nur mittels therapiebegleitender antiandrogener Therapie erreicht. Dies wirkt sich tendenziell negativ auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität aus und es besteht ein erhöhtes Interaktionsrisiko mit anderen Medikamenten, insbesondere bei älteren Patienten unter Polypharmazie.

Trotz eindeutiger Vorteile einer antiandrogenen Therapie sollte diese also auch in Zukunft kritisch mit den Patienten besprochen werden. Der Patient sollte dazu bewegt werden nach ausführlicher Aufklärung über Für und Wider eine informierte Entscheidung bezüglich seines Therapiewunsches treffen zu können. Wesentliche Aspekte der Aufklärung sind die tumorbezogene Risikogruppe (ggf. inklusive Perineuralscheidenstatus), absehbare Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen, sowie Überlebensvorteile.

9. Thesen

- I. Im Jahr 2016 erkrankten 58.780 Männer an einem Prostatakarzinom. Insbesondere bei lokal begrenzten Stadien hat sich die perkutane Strahlentherapie als kurativer Ansatz etabliert [2].
- II. IMRT/IGRT ist 3D-konformalen Bestrahlungstechniken in Hinblick auf Gesamtüberleben, Lebensqualität und therapieassoziierten Toxizitäten überlegen. Urogenitale Symptome konnten signifikant reduziert werden und Patienten fühlten sich körperlich und in ihrer Alltagsfunktion weniger eingeschränkt.
- III. Eine therapiebegleitende androgendeprivative Therapie erhöht das krankheitsfreie Überleben, dies jedoch auf Kosten einer beeinträchtigten Lebensqualität. Ein Abwägen von Vor- und Nachteilen sollte individuell erfolgen.
- IV. Die Einteilung der lokal begrenzten Prostatakarzinome in Risikogruppen, wie sie D'Amico et al. vornahm ist für den klinischen Nutzen sinnvoll [47].
- V. Der Perineuralscheidenstatus ist ein geeigneter prognostisch unabhängiger Einflussfaktor für das OS und DFS und könnte künftig als zusätzlicher Parameter für die Einordnung in Risikogruppen dienen.
- VI. Anhand der posttherapeutischen PSA-Konzentration können frühzeitig nach Intervention prognostische Aussagen über den Therapieerfolg getroffen werden.
- VII. Dank präziser Bestrahlungstechniken kann eine bessere Tumorkontrolle bei geringeren Nebenwirkungen erzielt werden. Dies eröffnet neue Möglichkeiten einer Therapieoptimierung mittels höherer Einzel- oder Gesamtdosen in weniger Fraktionen.
- VIII. Das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben des lokal begrenzten Prostatakarzinoms kann anhand der erhobenen Daten auf ungefähr 98% geschätzt werden, was vergleichbar mit prospektiven Studien ist. Dieser Umstand sollte in die Therapieplanung mit einbezogen werden.

10. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| 95% KI | 95%iges Konfidenzintervall |
| 3D-CRT | 3-Dimensional Konformale Radiotherapie |
| 5 α -RH | 5-alpha-Reduktase Hemmer |
| AJCC | American joint committee on cancer |
| A./Aa. | Arteria/Arteriae |
| ADT | Androgen-deprivation therapy (=Hormonablative Therapie) |
| BPH | benigne Prostatahyperplasie |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse effects |
| DRU | digital-rektale Untersuchung |
| DSF | Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben) |
| EORTC | European organization for research and treatment of cancer |
| Hb | Hämoglobin |
| HDR | High-dose radiation (Hoch-dosis Bestrahlung) |
| HIMRT | Hypofraktionierte intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| hK2 | human glanduläres Kallikrein 2 |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| IGRT | image-guided radiotherapy (bildgestützte Radiotherapie) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| N./Nn. | Nervus/Nervi |
| NI./NII. | Nodus lymphaticus/Nodi lymphatici |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PCa | Prostate Cancer (Prostatakarzinom) |
| PCSS | Prostate cancer specific survival (prostatakarzinomspezifisches Überleben) |
| PIN | prostatistische intraepitheliale Neoplasie |
| PI-RADS | Prostate imaging reporting and data system |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| QLQ | Quality of life questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen) |
| QoL | Quality of Life (Lebensqualität) |
| R./Rr. | Ramus/Rami (= Ast/Äste) |
| RR | Relatives Risiko |
| RT | Radiotherapie |
| RTOG | Radiation toxicity grading (Strahlentoxizitätengraduierung) |
| TRUS | Trans-rektaler Ultraschall |
| TUR-P | Transurethrale Resektion der Prostata |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| V./Vv. | Vena/Venae |

I. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 – Skizzierte Lage der Prostata | 11 |
| Abbildung 2 - Häufigkeitsverteilung der Beobachtungsdauer im betrachteten Patientenkollektiv..... | 31 |
| Abbildung 3 - Verteilung der letzten vorliegenden Lebensqualitätsabfrage nach Therapiebeginn | 34 |
| Abbildung 4 – Häufigkeitsverteilung der PSA Gruppen bei Erstdiagnose..... | 37 |
| Abbildung 5 – Verteilung der Prostatakarzinome auf die Risikogruppen | 38 |
| Abbildung 6 – Durchgeführte Applikationstechniken in Abhängigkeit zum Jahr des Therapiebeginns | 41 |
| Abbildung 7 – Häufigkeitsverteilung der Strahlenapplikationstechniken | 42 |
| Abbildung 8 – Punktreudiagramm- Prä- und posttherapeutisches Hämoglobin | 45 |
| Abbildung 9 – Gesamtüberleben nach Erstdiagnose (komplettes Patientenkollektiv)..... | 52 |
| Abbildung 10 – Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich Overall Survival..... | 53 |
| Abbildung 11 – Vergleich der kumulativen Gesamtdosen hinsichtlich Overall Survival | 55 |
| Abbildung 12 – Vergleich der Risikogruppen hinsichtlich Overall Survival..... | 57 |
| Abbildung 14 – Vergleich der T-Stadien hinsichtlich Overall Survival..... | 59 |
| Abbildung 15 – Vergleich der PSA-Gruppen hinsichtlich Overall Survival..... | 60 |
| Abbildung 16 – Vergleich des Erreichens eines 2-Jahres PSA-Nadirs von 1,5ng/ml | 61 |
| Abbildung 17 – Einfluss einer adjuvanten ADT auf das Overall Survival | 62 |
| Abbildung 18 – Vergleich des prätherapeutischen Pn-Status hinsichtlich Overall Survival | 63 |
| Abbildung 19 – Vergleich des posttherapeutischen Hämoglobins hinsichtlich Overall Survival..... | 64 |
| Abbildung 20 – Rezidivrate nach drei, fünf und zehn Jahren (komplettes Patientenkollektiv) | 67 |
| Abbildung 21 – Einfluss der Bestrahlungsmodalität auf die Rezidivrate..... | 68 |
| Abbildung 22 – Einfluss der kumulativen Gesamtdosis auf die Rezidivrate | 69 |
| Abbildung 24 – Einfluss der T-Stadien auf die Rezidivrate..... | 72 |
| Abbildung 25 – Einfluss der PSA-Gruppen auf die Rezidivrate..... | 73 |
| Abbildung 26 – Einfluss eines 2-Jahres PSA-Nadirs von 1,5 ng/auf die Rezidivrate | 74 |
| Abbildung 27 – Einfluss einer stattgehabten ADT auf die Rezidivrate | 75 |
| Abbildung 28 – Einfluss des prätherapeutischen Pn-Status auf die Rezidivrate | 76 |

II. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 1 – Gütekriterien verschiedener Untersuchungen zur Prostatakarzinom-Diagnostik</i> | <i>14</i> |
| <i>Tabelle 2 – Gleason Graduierung mit entsprechenden Graduierungskriterien.....</i> | <i>16</i> |
| <i>Tabelle 3 - Vergleich von Gleason Summen mit Gleason Gruppen</i> | <i>16</i> |
| <i>Tabelle 4 - T-, N- & M-Stadium gemäß „AJCC cancer staging manual, eith edition“.....</i> | <i>18</i> |
| <i>Tabelle 5 - Tumorstaging gemäß UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage</i> | <i>19</i> |
| <i>Tabelle 6 – Risikogruppen, definiert gemäß der Einteilung von D’Amico et al.</i> | <i>19</i> |
| <i>Tabelle 7 – PI-RADS Klassifikationsschema</i> | <i>20</i> |
| <i>Tabelle 8 - Biologisch effektive Dosis (BED) in Abhängigkeit des Bestrahlungsschemas</i> | <i>26</i> |
| <i>Tabelle 9 – Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen zum Diagnosezeitpunkt</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 10 – Häufigkeitsverteilung des T-Stadiums bei Erstdiagnose.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 11 – Häufigkeitsverteilung der Gleason-Gruppen bei Erstdiagnose</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 12 – Prätherapeutische Tumorcharakteristika</i> | <i>39</i> |
| <i>Tabelle 13 – Verwendetes Bestrahlungsschema und applizierte Energiedosen an der Prostataloge..</i> | <i>40</i> |
| <i>Tabelle 14 – PSA-Verlauf im Rahmen der Bestrahlung</i> | <i>43</i> |
| <i>Tabelle 15 – Vergleich von Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich akuter Toxizitäten (CTCAE)</i> | <i>44</i> |
| <i>Tabelle 16 – Vergleich der Bestrahlungsmodalität hinsichtlich chronischer Toxizitäten (CTCAE).....</i> | <i>46</i> |
| <i>Tabelle 17 – Einfluss einer adjuvanten ADT auf posttherapeutische chronische Toxizitäten.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Tabelle 18 – Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich QLQ-Funktionsskalen</i> | <i>48</i> |
| <i>Tabelle 19 – Vergleich von Bestrahlungsmodalitäten hinsichtlich QLQ-Symptomskalen</i> | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 20 – Zusammenfassung aller Patienten mit Fernrezidiven und ihrer Merkmale.....</i> | <i>51</i> |
| <i>Tabelle 21 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der verwendeten Bestrahlungstechniken</i> | <i>54</i> |
| <i>Tabelle 22 – 3-, 5- & 10-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit zur kumulativen Gesamtdosis.....</i> | <i>55</i> |
| <i>Tabelle 23 – 3-, 5- & 10-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit zur Risikogruppe</i> | <i>57</i> |
| <i>Tabelle 24 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der Altersgruppen</i> | <i>58</i> |
| <i>Tabelle 25 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des T-Stadiums bei Erstdiagnose</i> | <i>59</i> |
| <i>Tabelle 26 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der PSA-Gruppen.....</i> | <i>60</i> |
| <i>Tabelle 27 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des Erreichens eines PSA-Nadirs</i> | <i>61</i> |
| <i>Tabelle 28 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand einer adjuvanten ADT.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Tabelle 29 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des prätherapeutischen Pn-Status</i> | <i>63</i> |
| <i>Tabelle 30 – Vergleich des Gesamtüberlebens anhand des posttherapeutischen Hämoglobins.....</i> | <i>64</i> |
| <i>Tabelle 31 – Für die multivariate Analyse verwendete Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse.</i> | <i>65</i> |
| <i>Tabelle 32 – Hazard Ratio von prognostischen Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben.....</i> | <i>66</i> |
| <i>Tabelle 33 – Vergleich der Rezidivrate anhand der Bestrahlungsmodalität</i> | <i>69</i> |
| <i>Tabelle 34 – Vergleich der Rezidivraten anhand der kumulativen Gesamtdosis</i> | <i>70</i> |
| <i>Tabelle 35 – Vergleich der Rezidivrate anhand der Risikogruppe</i> | <i>71</i> |
| <i>Tabelle 36 – Vergleich der Rezidivrate anhand der T-Stadien</i> | <i>72</i> |
| <i>Tabelle 37 – Vergleich der Rezidivrate anhand der PSA-Gruppen</i> | <i>73</i> |
| <i>Tabelle 38 – Vergleich der Rezidivrate anhand des Erreichens eines PSA-Nadirs.....</i> | <i>74</i> |
| <i>Tabelle 39 - Vergleich der Rezidivrate anhand der Anwendung einer ADT.....</i> | <i>75</i> |
| <i>Tabelle 40 - Vergleich der Rezidivrate anhand des prätherapeutischen cPn-Status.....</i> | <i>76</i> |
| <i>Tabelle 41 - Vergleich der Rezidivrate anhand des posttherapeutischen Hämoglobins.....</i> | <i>77</i> |
| <i>Tabelle 42 – Für die multivariate Analyse verwendete Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse.</i> | <i>78</i> |
| <i>Tabelle 43 – Hazard Ratio von potentiellen Einflussfaktoren auf die Rezidivrate.....</i> | <i>79</i> |
| <i>Tabelle 44 – Gesamtüberleben verschiedener Studien im Vergleich.....</i> | <i>84</i> |
| <i>Tabelle 45 – Krankheitsfreies Überleben verschiedener Studien im Vergleich.....</i> | <i>85</i> |

III. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf. Accessed 13 Feb 2022
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds) (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016. Robert Koch-Institut
3. Horwich A, Hugosson J, Reijke T de et al. (2013) Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 24:1141–1162. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds624>
4. Palmstedt E, Månsson M, Frånlund M et al. (2019) Long-term Outcomes for Men in a Prostate Screening Trial with an Initial Benign Prostate Biopsy: A Population-based Cohort. *Eur Urol Oncol* 2:716–722. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.01.016>.
5. Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G et al. (2012) Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting: SPCG-4
6. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer: ProtecT. *N Engl J Med*:1415–1424
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49:1374–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
8. Benke K (2020) 3D, IMRT, IGRT, VMAT. https://radioonkologie.charite.de/leistungen/intensitaetsmodulierte_radiotherapie_imrt/3d_imrt_igrt_vmat/. Accessed 13 Feb 2022
9. Manski D (2020) Prostata: Grundlagen und Krankheiten: Urologielehrbuch.de. <https://www.urologielehrbuch.de/prostata.html>. Accessed 13 Feb 2022
10. Stöver I, Feyer P (2018) Praxismanual Strahlentherapie. Springer, Berlin, Heidelberg
11. Gasser T (ed) (2006) Basiswissen Urologie, 3., vollständig überarbeitete Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
12. Castro E, Eeles R (2012) The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 14:409–414. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.150>

13. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97:1894–1903. <https://doi.org/10.1002/cncr.11262>
14. Fleßa S (2007) *Gesundheitsökonomik: Eine Einführung in das wirtschaftliche Denken für Mediziner*, Zweite, durchgesehene und aktualisierte Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
15. Grosso G, Bella F, Godos J et al. (2017) Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 75:405–419. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux012>
16. Shephard RJ (2017) Physical Activity and Prostate Cancer: An Updated Review. *Sports Med* 47:1055–1073. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0648-0>
17. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM et al. (2018) Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10010040>
18. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349:215–224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>
19. Rübber H (2014) *Uroonkologie*, 6., vollst. überarb. Aufl. Springer, Berlin
20. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study: ERSPC. *N Engl J Med* 360:1320–1328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>
21. Enders P, Fiebrandt H-J, Doehn C et al. (2015) *Prostatakarzinom-Patientenleitlinie*
22. Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al. (eds) (2015) *Prometheus Lernatlas LernAtlas der Anatomie - Innere Organe*, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme eRef. Thieme, Stuttgart
23. Ulfing N (2011) *Innere Organe: Lehrbuch der Anatomie der inneren Organe mit klinischen Bezügen*, 3., überarb. und erw. Aufl. Hanseatic-Publ, Hamburg
24. Aumüller G, Aust G, Engele J et al. (eds) (2014) *Anatomie*, 3. aktual. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
25. Enders P, Fiebrandt H-J, Zacharias J-P et al. (2009) *Prostatakrebs_1*. https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/PCA_1.pdf

26. Hartmann M (ed) (2011) Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas ; inkl. Übungs-DVD, 5., überarb. Aufl. Facultas.wuv, Wien
27. Ulfig N (2011) Kurzlehrbuch Histologie, 3., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
28. Su L-M, Yang SC (2015) Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series. Early Diagnosis in Cancer. Elsevier Health Sciences, Saintt Louis
29. Glatz D, Glatz Katharina (2015) Adenokarzinom der Prostata @ HiPaKu. <https://alf3.urz.unibas.ch/hipaku-permalink/053.htm>. Accessed 13 Feb 2022
30. Karazanashvili G, Abrahamsson P-A (2003) Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol* 169:445–457. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000047085.42539.1c>
31. Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2017) Basiswissen Radiologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
32. Jones D, Friend C, Dreher A et al. (2018) The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract* 19:79. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0765-y>
33. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324:1156–1161. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241702>
34. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
35. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 350:2239–2246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>
36. Pjontek R, Scheibe F, Tabatabai J et al. (eds) (2016) Heidelberger Standarduntersuchung: Handlungsanweisungen zur Durchführung der körperlichen Untersuchung, 3. Auflage. Projekt Heidelberger Klinische Standards HeiCuMed, Heidelberg
37. Hagemann O (2016) Laborlexikon: Prostata-spezifisches-Antigen. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Prostata-spezifisches-Antigen.htm>. Accessed 13 Feb 2022

38. Ghani KR, Dundas D, Patel U (2004) Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int* 94:1014–1020. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05096.x>
39. Manski D (2020) Prostatabiopsie: Urologielehrbuch.de. <https://www.urologielehrbuch.de/prostatabiopsie.html>. Accessed 13 Feb 2022
40. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS et al. (2013) How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 7:E293-8. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11224>
41. Humphrey PA (2004) Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 17:292–306. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054>
42. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS et al. (2016) Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int* 118:763–769. <https://doi.org/10.1111/bju.13488>
43. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al. (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69:428–435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>
44. Laura R. Vega, Donna M. Gress *AJCC Cancer Staging Form Supplement to the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition:322–326*
45. Wittekind C (ed) (2020) *TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*
46. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R et al. *European Association of Urology (EAU)-Prostate cancer*. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#4>. Accessed 13 Feb 2022
47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969–974. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
48. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M et al. (2007) Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 70:931–935. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.055>
49. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ et al. (2008) Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 179:1354-60; discussion 1360-1. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.061>

50. Hanna L, Crosby T, Macbeth F (2015) *Practical Clinical Oncology*. Cambridge University Press, Cambridge
51. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA et al. (2019) Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 76:340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
52. Röhke M, Blondin D, Schlemmer H-P et al. (2013) PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata (PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate). *Rofo* 185:253–261. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330270>
53. El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC et al. (2015) PROMIS--Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 42:26–40. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.02.008>
54. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H (2004) Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 171:2122–2127. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000123981.03084.06>
55. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R et al. (2006) A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 76:209–212. <https://doi.org/10.1159/000091620>
56. Schwarzenböck SM, Knieling A, Souvatzoglou M et al. (2016) ¹¹CCholine PET/CT in therapy response assessment of a neoadjuvant therapy in locally advanced and high risk prostate cancer before radical prostatectomy. *Oncotarget* 7:63747–63757. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11653>
57. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A et al. (2015) Cancer of the prostate ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5:p69-77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv222>
58. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al. (2009) Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 302:1202–1209. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1348>
59. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI et al. (2015) Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33:3379–3385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764>
60. Wilt TJ (2012) (PIVOT)-The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407: design and baseline results of a

randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2012:184–190. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgs041>

61. Mallick S, Rath GK, Benson R (2020) *Practical Radiation Oncology*. Springer Singapore, Singapore
62. Schatten H (2018) *Molecular & Diagnostic Imaging in Prostate Cancer*, vol 1126. Springer International Publishing, Cham
63. Brand DH, Tree AC, Ostler P et al. (2019) Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology* 20:1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)
64. Reiser M, Bartenstein P (eds) (2011) *Radiologie: 110 Tabellen, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Das duale Lehrbuch*. Thieme, Stuttgart
65. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA et al. (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299:289–295. <https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289>
66. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al. (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet. Oncology* 17:1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4)
67. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R et al. (2016) Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 352:i851. <https://doi.org/10.1136/bmj.i851>
68. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J et al. (2018) The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 13. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>
69. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G et al. (2003) Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 61:982–986. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02517-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02517-7)
70. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A et al. (2009) Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 45:2825–2834. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.009>

71. Novara G, Ficarra V, Mocellin S et al. (2012) Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 62:382–404. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.047>
72. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel (1997) Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00002-3)
73. Roach M, Hanks G, Thames H et al. (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 65:965–974. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>
74. Buyyounouski MK (2010) Radiotherapy: PSA nadir predicts long-term mortality. *Nat Rev Clin Oncol* 7:188–190. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.33>
75. Zelefsky MJ, Shi W, Yamada Y et al. (2009) Postradiotherapy 2-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of long-term prostate cancer mortality. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 75:1350–1356. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.067>
76. Xie W, Regan MM, Buyse M et al. (2017) Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 35:3097–3104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.9987>
77. EORTC QLQ-C30-Questionnaire
78. EORTC QLQ-PR25-Questionnaire
79. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 31:1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
80. DKFZ Heidelberg (2016) CTCAE_v4.03
81. Zietman AL, Bae K, Slater JD et al. (2010) Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:1106–1111. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8475>

82. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z et al. (2020) Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 323:149–163. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20675>
83. Monninkhof EM, van Loon JW, van Vulpen M et al. (2018) Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 127:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.022>
84. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.054>
85. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. (2001) High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 166:876–881
86. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 8:475–487. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70143-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70143-2)
87. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN (2012) Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* 19:6373–6380
88. Daly PE, Dunne MT, O'Shea CM et al. (2012) The effect of short term neo-adjuvant androgen deprivation on erectile function in patients treated with external beam radiotherapy for localised prostate cancer: an analysis of the 4- versus 8-month randomised trial (Irish Clinical Oncology Research Group 97-01). *Radiother Oncol* 104:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.05.001>
89. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC et al. (2017) Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 72:869–885. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.035>
90. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et al. (2016) Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1425–1437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606221>
91. Kubo N, Kawamura H, Oike T et al. (2019) Hypofractionated Intensity-modulated Radiotherapy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: A Retrospective Study. *In Vivo* 33:1235–1241. <https://doi.org/10.21873/invivo.11595>

92. Lehtonen M, Heiskanen L, Reinikainen P et al. (2020) Both comorbidity and worse performance status are associated with poorer overall survival after external beam radiotherapy for prostate cancer. *BMC Cancer* 20:324. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06812-6>
93. Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al. (2013) Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:3860–3868. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1972>
94. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S et al. (2010) A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 78:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1691>
95. Burgess L, Roy S, Morgan S et al. (2021) A Review on the Current Treatment Paradigm in High-Risk Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 13. <https://doi.org/10.3390/cancers13174257>
96. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S et al. (2017) Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 98:275–285. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.026>
97. Zhang L-J, Wu B, Zha Z-L et al. (2018) Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 18:5. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0319-6>

IV. Danksagung

Allem voran möchte ich Herr Professor Dr. med. Guido Hildebrandt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock für die Gelegenheit danken, diese Dissertationsschrift anzufertigen. Ohne die Bereitstellung des Themas und des notwendigen Zugangs zu den Patientenakten hätte diese Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Auch gilt mein Dank dem klinischen Krebsregister Rostock, welches mir die bereits erhobenen Daten zu den jeweiligen Patienten bereitstellte.

Ebenfalls bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock für ihre Hilfsbereitschaft bei etwaigen Fragen.

Besonderen Dank möchte ich Herr Oberarzt Dr. med. Felix Bock aussprechen, für sein Engagement, seine konstruktiven Hinweise in Sachen Statistik, Struktur und Formulierung einer Dissertation, sowie die ermutigenden Worte in Zeiten von mangelnder Schreibmotivation und die emsige Durchsicht der fertigen Arbeit. All dies unter Berücksichtigung seines Behandlungs- und Lehrauftrages gegenüber anderen Studenten und Patienten.

Auch möchte ich die Gelegenheit nutzen um meinen Eltern, Veronika und Karsten Thum zu danken, welche mich liebevoll motivierten diesen beschwerlichen und dennoch fantastischen Weg auf mich zu nehmen und mich stets unterstützten.

Zuletzt möchte ich nochmals Herr Professor Dr. med. Guido Hildebrandt und Herr Oberarzt Dr. med. Felix Bock dafür danken, dass sie es mir ermöglichten meine Ergebnisse auf dem 28. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Stuttgart zu präsentieren.

V. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, diese Arbeit selbstständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt zu haben. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keinem anderen Prüfungsamt vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Rostock, 04.07.2023, Jonas Thum

VI. Anhang

EORTC QLQ-C30 Scoring Manual

The EORTC QLQ-C30

Introduction

The EORTC quality of life questionnaire (QLQ) is an integrated system for assessing the health-related quality of life (QoL) of cancer patients participating in international clinical trials. The core questionnaire, the QLQ-C30, is the product of more than a decade of collaborative research. Following its general release in 1993, the QLQ-C30 has been used in a wide range of cancer clinical trials, by a large number of research groups; it has additionally been used in various other, non-trial studies.

This manual contains scoring procedures for the QLQ-C30 versions 1.0, (+3), 2.0 and 3.0; it also contains summary information about supplementary modules.

All publications relating to the QLQ should use the scoring procedures described in this manual.

This manual will be updated at regular intervals, to reflect future changes to the QLQ and to incorporate new supplementary modules.

Citation and Availability

Citation in published reports

Any publications which describe the use of the EORTC QLQ-C30 or its modules, or which describe analyses of data arising from application of these questionnaires, should explicitly cite the following reference:

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F.
The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.
Journal of the National Cancer Institute 1993; **85**: 365-376.

For details of the scoring procedure, a suggested format of citation for this manual is:

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group.
The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition).
Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Contact address

For information about terms and conditions for using the questionnaire, please contact the Quality of Life Unit, EORTC Data Center.

QL Coordinator,
Quality of Life Unit,
EORTC Data Center,
Avenue E Mounier 83 - B11,
1200 Brussels,
BELGIUM

Tel: +32 2 774 1611
Fax: +32 2 779 4568
Email: abo@eortc.be

Scoring procedures

General principles of scoring

The QLQ-C30 is composed of both multi-item scales and single-item measures. These include five functional scales, three symptom scales, a global health status / QoL scale, and six single items. Each of the multi-item scales includes a different set of items - no item occurs in more than one scale.

All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high scale score represents a higher response level.

Thus a **high score for a functional scale** represents a *high / healthy level of functioning*, a **high score for the global health status / QoL** represents a *high QoL*, but a **high score for a symptom scale / item** represents a *high level of symptomatology / problems*.

The principle for scoring these scales is the same in all cases:

1. Estimate the average of the items that contribute to the scale; this is the *raw score*.
2. Use a linear transformation to standardise the raw score, so that scores range from 0 to 100; a higher score represents a higher ("better") level of functioning, or a higher ("worse") level of symptoms.

Coding of the scoring procedure is presented in Appendix 3 for three major statistical packages.

Technical Summary

In practical terms, if items I_1, I_2, \dots, I_n are included in a scale, the procedure is as follows:

Raw score

Calculate the raw score

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Linear transformation

Apply the linear transformation to 0-100 to obtain the score S ,

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales / items: } S = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

$$\text{Global health status / QoL: } S = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Range is the difference between the maximum possible value of RS and the minimum possible value. The QLQ-C30 has been designed so that all items in any scale take the same range of values. Therefore, the range of RS equals the range of the item values. Most items are scored 1 to 4, giving $range = 3$. The exceptions are the items contributing to the global health status / QoL, which are 7-point questions with $range = 6$, and the initial yes/no items on the earlier versions of the QLQ-C30 which have $range = 1$.

Scoring the EORTC QLQ-C30 version 3.0

Table 1: Scoring the QLQ-C30 version 3.0

| | Scale | Number of items | Item range* | Version 3.0 Item numbers | Function scales |
|---|-------|-----------------|-------------|--------------------------|-----------------|
| Global health status / QoL | | | | | |
| Global health status/QoL (revised) [†] | QL2 | 2 | 6 | 29, 30 | |
| Functional scales | | | | | |
| Physical functioning (revised) [†] | PF2 | 5 | 3 | 1 to 5 | F |
| Role functioning (revised) [†] | RF2 | 2 | 3 | 6, 7 | F |
| Emotional functioning | EF | 4 | 3 | 21 to 24 | F |
| Cognitive functioning | CF | 2 | 3 | 20, 25 | F |
| Social functioning | SF | 2 | 3 | 26, 27 | F |
| Symptom scales / items | | | | | |
| Fatigue | FA | 3 | 3 | 10, 12, 18 | |
| Nausea and vomiting | NV | 2 | 3 | 14, 15 | |
| Pain | PA | 2 | 3 | 9, 19 | |
| Dyspnoea | DY | 1 | 3 | 8 | |
| Insomnia | SL | 1 | 3 | 11 | |
| Appetite loss | AP | 1 | 3 | 13 | |
| Constipation | CO | 1 | 3 | 16 | |
| Diarrhoea | DI | 1 | 3 | 17 | |
| Financial difficulties | FI | 1 | 3 | 28 | |

* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

[†] (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix “2” – for example, PF2.

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Examples:

Emotional functioning

$$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$$

$$EF\ Score = \left\{ 1 - (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$

Fatigue

$$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$$

$$FA\ Score = \left\{ (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | Überhaupt | | | |
|---|-----------|-------|-------|------|
| | nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
| 1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Während der letzten Woche:

| | Überhaupt | | | |
|--|-----------|-------|-------|------|
| | nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
| 6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Waren Sie kurzatmig? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Hatten Sie Schmerzen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Mussten Sie sich ausruhen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Hatten Sie Schlafstörungen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Fühlten Sie sich schwach? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Hatten Sie Appetitmangel? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. War Ihnen übel? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Haben Sie erbrochen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Hatten Sie Verstopfung? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Bitte wenden



EORTC QLQ-PR25 Scoring Manual

The **Prostate Cancer Module** is a supplementary questionnaire module to be employed in conjunction with the QLQ-C30. The QLQ-PR25 incorporates five multi-item scales to assess sexual activity, sexual functioning, urinary symptoms, bowel symptoms, and hormonal treatment-related symptoms. In addition, one single item assesses incontinence aid.

The scoring approach for the QLQ-PR25 is identical in principle to that for the function and symptom scales / single items of the QLQ-C30. All scoring information specific to the QLQ-PR25 is presented in Table 1.

Interpretation:

All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high score for the Sexual Activity and Sexual Functioning scales represents a high level of functioning, whereas a high score for the Urinary, Bowel, and Hormonal Treatment-Related symptoms scales and Incontinence Aid item represents a high level of symptomatology or problems.

Table 1. Scoring the QLQ-PR25

| | Scale | Number of items (<i>n</i>) | Item range* | QLQ-PR25 item numbers (<i>I</i> ₁ , <i>I</i> ₂ , ..., <i>I</i> _{<i>n</i>}) | Reverse scoring items |
|-------------------------------------|-------|---------------------------------|-------------|--|-----------------------|
| Symptom scales / items | | | | | |
| Urinary symptoms | URI | 8 | 3 | 31 – 37, 39 | |
| Incontinence aid | AID | 1 | 3 | 38 | |
| Bowel symptoms | BOW | 4 | 3 | 40 – 43 | |
| Hormonal treatment-related symptoms | HTR | 6 | 3 | 44 – 49 | |
| Functional scales | | | | | |
| Sexual activity | SAC | 2 | 3 | 50, 51 | 50, 51 |
| Sexual functioning ^a | SFU | 4 | 3 | 52 – 55 | 52 |

* “Item range” is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items. All items are scored 1 to 4, giving range = 3.

^a Sexual functioning (SFU) is not applicable if item 51 is “not at all.”

Principle for scoring

1) Raw score

For the single-item measure Incontinence Aid, the score of the concerning item corresponds to the raw score.

For each multi-item scale, calculate the average of the corresponding items.

$$Raw\ Score = RS = \left\{ \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n} \right\}$$

Take into account that the scoring of questions 50, 51, and 52 must be reversed prior to statistical analysis.

2) Linear Transformation

To obtain the Score S, standardize the raw score to a 0 – 100 range following the appropriate transformation:

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales: } S = \left\{ \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

For directions on Missing Data or for more detailed information on the Interpretation of Scores, we redirect to the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2001).

Reference

van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, et al. An International Field Study of the EORTC QLQ-PR25: a Questionnaire for Assessing the Health-Related Quality of Life of Patients with Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 44:2418-2424, 2008.

Further questions or remarks regarding the scoring algorithms for the QLQ-PR25 can be directed to the QOL Specialist at the Quality of Life Department of the EORTC.



EORTC QLQ - PR25

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht.

| Während der letzten Woche: | Überhaupt nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
|--|----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35. War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen: Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Darmprobleme eingeschränkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Abgang von Stuhl? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42. Hatten Sie Blut im Stuhl? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 44. Hatten Sie Hitzewallungen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 45. Hatten Sie schmerzende oder vergrößerte Brustdrüsen oder Brustwarzen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Bitte wenden

Während der letzten 4 Wochen:

| | Überhaupt nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
|---|----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 47. Empfanden Sie Gewichts abnahme als Problem? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 48. Empfanden Sie Gewichts zunahme als Problem? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 50. Hatten Sie Interesse an Sex? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51. Waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)? | 1 | 2 | 3 | 4 |

BEANTWORTEN SIE DIE NÄCHSTEN VIER FRAGEN BITTE NUR, WENN SIE WÄHREND DER LETZTEN 4 WOCHEN SEXUELL AKTIV WAREN:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 52. Konnten Sie Sex geniessen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 54. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (z.B. trockene Ejakulation)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 55. War Ihnen bei sexueller Intimität oder dem Gedanken an sexuelle Intimität unwohl? | 1 | 2 | 3 | 4 |